

Ariletanolaminas Orto-Substituídas – Um Novo Protótipo no Antagonismo dos Receptores β_1 -Adrenérgicos

Biank T. Gonçalves¹(PG), Pierre M. Esteves¹(PQ), Ângelo C. Pinto¹(PQ), Roberto Takashi Sudo²(PQ), Gisele Zapata-Sudo²(PQ), Alexandre G. Silva²(PG), Joaquim F. M. da Silva¹(PQ)

¹Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – UFRJ

²Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, ICB, Centro de Ciências da Saúde -UFRJ

joaquim@iq.ufrj.br

Palavras Chave: propranolol, ariletanolaminas, DFT

Introdução

As doenças cardiovasculares são as principais causas de óbitos no mundo. Todavia os antagonistas dos receptores β_1 -adrenérgicos têm se mostrado bastante eficaz no tratamento de tais moléstias. O protótipo desta classe de fármacos é o propranolol, no qual pertence ao grupo das ariloxipropanolaminas.

O presente trabalho descreve a síntese, avaliação conformacional e farmacológica de ariletanolaminas *orto*-substituídas como protótipos antagonistas dos receptores β_1 -adrenérgicos.

Resultados e Discussão

A rota sintética é descrita na Figura 1. A síntese se inicia a partir da isatina. Três etapas são necessárias para obtenção das ariletanolaminas *orto*-substituídas **A-F**.

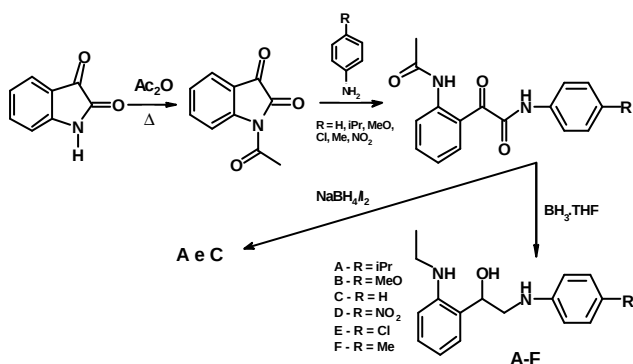


Figura 1. Rota sintética para obtenção de **A-F**

As ariletanolaminas **A-F** foram avaliadas no bloqueio da contratilidade do músculo cardíaco de ratos e comparadas com o propranolol. Os registros de tensão isométrica revelaram que **C** ($IC_{50} = 38.6 \pm 11.1 \mu M$) é equipotente ao propranolol ($IC_{50} = 39.0 \pm 4.3 \mu M$) (Figura 2). **A-B**, **D-F**, por sua vez, apresentaram baixa atividade comparados ao propranolol (**A** - $IC_{50} = 447.2 \pm 64.9 \mu M$, **B** - $IC_{50} = 184.9 \pm 64.8 \mu M$, **D** - $IC_{50} = 102.9 \pm 25.0 \mu M$, **E** - $IC_{50} = 79.2 \pm 9.6 \mu M$ e **F** - $IC_{50} = 289.6 \pm 89.7 \mu M$).

Tensão Isométrica (Propranolol X C)

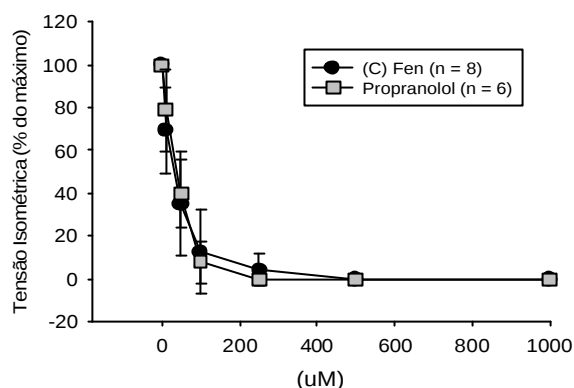


Figura 2 Registro de tensão isométrica de músculo cardíaco de ratos de C e propranolol.

Experimentos com coração isolado de ratos (Langdorff) revelaram que **C** não interfere na frequência cardíaca em doses clínicas. Uma avaliação *in vivo* demonstrou que **C** diminui a pressão arterial de ratos normotensos (em média 14/10 mmHg para 11/7 mmHg) e que bloqueia os efeitos do isoproterenol (agonista β -adrenérgico).

Em soma, cálculos de modelagem molecular (DFT) revelaram que a inserção de um substituinte etilamino na cadeia lateral de ariletanolaminas é capaz de modular arranjos conformacionais, via ligação hidrogênio, que permitem melhor interação com receptor no resíduo Asp¹¹³.

Conclusões

O paradigma de que as ariloxipropanolaminas (e.g.; propranolol) são mais potentes que as ariletanolaminas (e.g.; **C**) parece não ser verdade. **C** foi equipotente ao propranolol mesmo possuindo um anel aromático diretamente ligado ao N da cadeia lateral etanolamina (grupamentos *i*-Bu e *t*-Bu conferem maior potência). Tal fato pode ser justificado pelo efeito conformacional na cadeia etanolamina promovido pelo substituinte etilamino em *orto*.

Agradecimentos

CNPq; FUJB/UFRJ; FAPERJ; NMR IQ-UFRJ