

Síntese de β -aminoésteres potencialmente reversores da resistência a múltiplas drogas, mediada pela Glicoproteína P.

Paula C. Huber^{*1} (IC), Fernando Coelho² (PQ) Wanda Almeida^{2,3}(PQ)*, paulinha_huber@yahoo.com.br

¹Curso de Farmácia, IQ/UNICAMP; ²Depto. Química Orgânica, IQ/UNICAMP; ³Curso de Farmácia, FCM/UNICAMP.

Palavras Chave: Baylis-Hillman, aminoéster, glicoproteína P

Introdução

A resistência a múltiplas drogas (MDR) é um dos obstáculos para o sucesso da quimioterapia no tratamento de alguns tipos de neoplasias. A glicoproteína P (Pgp) é uma bomba de efluxo capaz de impedir a ação do quimioterápico, não permitindo que este atinja a concentração terapêutica no interior da célula, sendo um alvo importante para a ação de inibidores¹. Estudos SAR/QSAR² indicaram que além da presença de grupos aceptores em ligações-H, nitrogênio básico e dois grupos hidrofóbicos planares a uma distância de 7,9 +/- 0,7 Å, são características estruturais importantes para esta inibição. Em nossos estudos identificamos os aminoésteres **1-4** como potenciais inibidores, com base nas distâncias calculadas, após minimização, entre os anéis aromáticos (Fig.1).

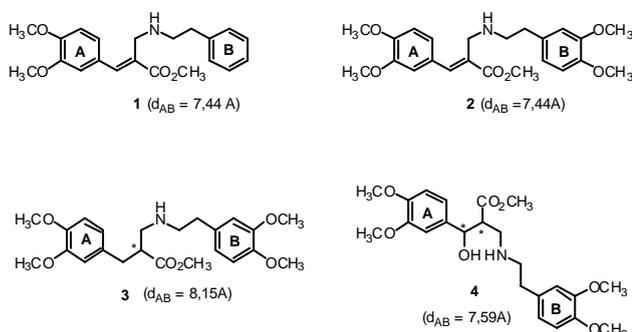


Figura 1. Aminoésteres candidatos a reversores da MDR

Neste trabalho descrevemos a preparação estereosseletiva dos aminoésteres **1** e **2** (configuração *E*), em duas etapas a partir do aduto de Baylis-Hillman **5**.

Resultados e Discussão

O aduto **5**, preparado a partir do 3,4-dimetoxibenzaldeído e acrilato de metila (85% r), foi o intermediário chave para a obtenção destes ésteres. A adição de HBr em presença de H₂SO₄ ao aduto³, forneceu o brometo **6** (54%). O resultado do experimento NOE, sugeriu a configuração *Z*, por não apresentar incrementos, quando da irradiação dos prótons vinílico e alílicos.

Embora as distâncias em ambos isômeros (fig. 2) estejam dentro dos limites propostos, a avaliação biológica requer substâncias puras. Assim, optamos pelo uso de (*Z*)-**6**, único isômero detectado na reação.

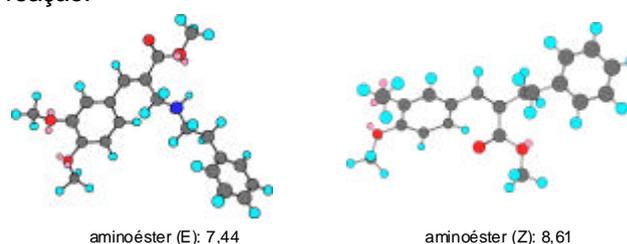


Figura 2. Aminoésteres *E* e *Z*

O brometo **6** foi então submetido à reação de substituição nucleofílica com a amina apropriada (Fig. 3), para obtenção dos ésteres **1** (90%) e **2** (85%).



Figura 3. Obtenção dos ésteres **1** e **2**, a partir de **5**.

Posteriormente, o éster **2** será utilizado como precursor de **3**, enquanto a adição do tipo Michael da 3,4-dimetoxifenetilamina ao aduto **5** deverá levar à **4**.

Conclusões

Os aminoésteres **1** e **2** foram preparados estereosseletivamente a partir de **5**, em 49 e 46% respectivamente. A otimização da etapa de preparação de **6**, deverá contribuir para o aumento do rendimento de obtenção de **1** e **2**. A avaliação de **1** quanto à sensibilização de células tumorais de mama com fenótipo de resistência (NCIADR) à Doxorubicina (Dox), mostrou atividade moderada (1,9µM), comparada ao padrão (*R*)-Verapamil (1,3 µM).

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa de Paula C. Huber e à Fapesp pelo suporte financeiro.

- Gualtieri et.al., *Il Farmaco* **2002**, 385.
- Wiese e Pajeva, *Curr. Med. Chem.*, **2001**, 685;
- Hoffmann e Buchholz, *Helv. Chim.Acta*, **1991**, 74, 1213-1220

