

Síntese e Avaliação Farmacológica de Derivados N^1 -Alquil- N^4 -2-Metoxifenilpiperazínicos: Contribuição ao Reconhecimento Molecular Pelos Receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e α_{1B}

Luana C. Barberato^{*1} (IC), Renata O. Silva¹ (IC), Maysa S. Oliveira¹ (IC), Fernanda Chagas-Silva² (PG), François G. Noël² (PQ), Renan O. Vieira² (TC), Cláudia L. M. Silva² (PQ) e Luiz A. S. Romeiro¹ (PQ). E-mail: luanachb@gmail.com.br

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF; ²Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, ICB-Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ.

Palavras Chave: *N*-fenilpiperazinas, RAP-G, avaliação farmacológica

Introdução

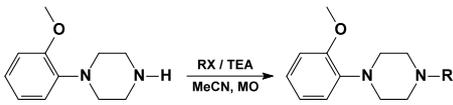
O planejamento de ligantes seletivos para receptores acoplado à proteína G permanece como desafio à Química Medicinal devido a alta homologia entre os aminoácidos em seus sítios de reconhecimento molecular. Baseados nos trabalhos de Steen¹ e López-Rodríguez² e seus colaboradores, que respectivamente demonstraram a modulação da afinidade para o receptor 5HT_{1A} pela variação do comprimento do espaçador alquila e investigaram a influência do espaçador metilênico em 2,5-pirrolidinodionas contendo a subunidade 2-metóxfenilpiperazina (2MPP), descrevemos neste trabalho a síntese e avaliação farmacológica de derivados N^1 -alquil- N^4 -2-metóxfenilpiperazínicos visando investigar a contribuição do espaçador hidrofóbico no reconhecimento molecular pelos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e α_{1B} .

Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na síntese dos derivados-alvo compreendeu a mistura do haleto de alquila (1,00 mmol), seguida da adição da fenilpiperazina (1,25 mmol), trietilamina (1,25 mmol) e acetonitrila (0,3 mL) em um tubo de ensaio. O sistema reacional foi colocado em um béquer contendo alumina e exposto à radiação microondas em um forno doméstico, durante 30 segundos (2 x 15") a 30% de potência. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica e eluída com clorofórmio metanol fornecendo os derivados-alvo em excelentes rendimentos (Tabela 1). Estudos de binding foram realizados com os compostos na forma de cloridrato, estes foram feitos com preparações córtex, hipocampo e fígado de ratos enriquecidas em receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} e α_{1B} , respectivamente, na presença dos radioligantes 1 nM [3H]-8-OH-DPAT [3H]-ketanserina (1 nM) e [3H]-prazosina (0,1 nM) na ausência e presença dos LDTs 62-LDT 68 (1-50 μ M). A reação foi finalizada com a adição de 5 mM de tampão TRIS-HCl seguido de filtração, os resultados foram analisados por regressão não linear para o cálculo dos parâmetros de IC₅₀ (Tabela 1).

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1 – Derivados N -(1-alquil)- N -[4-(2-metóxfenil)]piperazínicos: rendimentos (R%) e IC₅₀ (nM) para os receptores 5HT_{1A}, 5-HT_{2A} e α_{1B}



Composto	R	R %	5HT _{2A}	5HT _{1A}	α_{1B}
LDT62	Etil	94	8100	520	2000
LDT63	Propil	98	9100	400	24000
LDT64	Butil	99	9600	200	950
LDT65	Pentil	98	3700	50	500
LDT66	Hexil	93	2700	19	770
LDT67	Heptil	98	2100	2100	2900
LDT68	Octil	97	2300	10	230

Os resultados da Tabela 1 revelaram expressivo aumento no perfil antagonista com o aumento do espaçador hidrofóbico para o receptor 5-HT_{1A}, com exceção do derivado LDT67. Com relação ao receptor 5-HT_{2A}, o efeito hidrofóbico na afinidade é observado entre 5 a 7 unidades de carbono no espaçador, ainda que inferior à observada para o 5-HT_{1A}. Considerando o perfil de afinidade para o receptor α_{1B} , temos que a contribuição da cadeia hidrofóbica ocorre entre 3 a 5 carbonos, onde LDT68, com 8 carbonos, apresentou melhor IC₅₀.

Conclusões

Nossos resultados apontam para a modulação da afinidade do receptor 5HT_{1A} pelo aumento proporcional da contribuição hidrofóbica, a qual é parcialmente observada para os receptores 5-HT_{2A} e α_{1B} . Estes resultados corroboram dados da literatura para os receptores 5-HT_{1A} quanto à importância do espaçador hidrofóbico bem como quanto à subunidade 2MPP como grupo farmacofórico para este alvo terapêutico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB pela concessão de Bolsa PIBIC-CNPq à L.C Barberato.

¹ Steen *et al.*, J. Med. Chem., **1993**, 36, 2751-2760.

² López-Rodríguez *et al.*, J. Med. Chem., **1999**, 42, 36-49.