

Síntese de 2-aminotiazolinas como Potenciais Ligantes para Receptores Imidazolínicos.

Renan Barroso Ferreira¹ (IC), Andreza Camilotti Dionizio¹ (IC) e Wanda Pereira Almeida^{1*} (PQ)

¹ Laboratório D245, Instituto de Química, UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP.

* wanda@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: 2-aminotiazolina, receptores imidazolínicos, hipertensão

Introdução

A clonidina, um agonista α_2 central, é um agente anti-hipertensivo que está em desuso devido a efeitos indesejados, como xerostomia, hipertensão de rebote e síndrome da retirada. Ultimamente acredita-se que a sua atividade é decorrente também do estímulo do receptor imidazolínico (do subtipo I_1) e os seus efeitos indesejados, do estímulo ao receptor α_2 . Uma vez que a atividade do SNS aumenta com a idade, fármacos I_1 seletivos se apresentam como uma alternativa para contornar estados hipertensivos decorrentes do aumento de catecolaminas, cuja produção pode ser mediada pelo receptor I_1 , que não possui estrutura definida ainda. No mercado, há dois anti-hipertensivos representativos desta classe, a rilmenidina e a moxonidina, anti-hipertensivos de 2^a geração que apresentam uma seletividade I_1 muito significativa, mas ainda apresentando efeitos indesejados.¹

Embora estudos teóricos publicados na literatura indiquem similaridade entre as propriedades (geometria, coeficientes de partição e pKa) destes anti-hipertensivos de 2^a geração e de uma aminotiazolina, que apresenta uma relação isostérica com a rilmenidina, nenhuma aminotiazolina foi avaliada quanto à sua afinidade por receptores I_1 . Desta forma, propomos, neste projeto, a síntese e ensaios de afinidade pelo receptor I_1 de uma série de aminotiazolinas, potenciais ligantes destes receptores.

Resultados e Discussão

Já foram utilizadas duas abordagens sintéticas para 2-aminotiazolinas substituídas. A primeira consiste numa substituição nucleofílica e a segunda numa reação de aminação redutiva. A Figura 1 apresenta os melhores resultados obtidos para cada rota.

Como se pode observar, obteve-se rendimentos pouco superiores a 20% para a síntese das 2-aminotiazolinas e, portanto, otimização metodológica deverá ser realizada.

Paralelamente, cálculos mecânico-quânticos de otimização de geometrias e energias para as aminotiazolinas foram realizados através do programa Gaussian03, empregando os métodos DFT/B3LYP e *ab initio*/MP2 com conjuntos de base aug-cc-pVDZ.

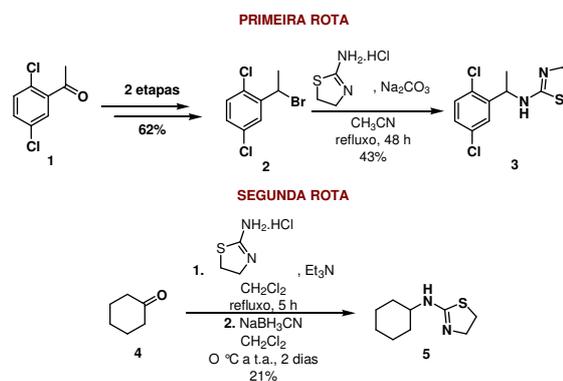


Figura 1. Abordagens sintéticas utilizadas para a produção de 2-aminotiazolinas substituídas.

Com base nestes cálculos, foi possível confirmar a baixa influência do substituinte do nitrogênio para as distâncias e ângulos de ligação.

Alguns estudos preliminares de viabilidade celular utilizando a aminotiazolina 5 foram feitos. Escolheu-se células do tipo PC12 como modelo celular devido à pronunciada quantidade de receptores do tipo I_1 em sua membrana citoplasmática. Estes estudos indicaram que a aminotiazolina 5 possui baixa citotoxicidade e posteriores estudos deverão ser feitos para a quantificação dessa propriedade.

Conclusões

A síntese de algumas aminotiazolinas já foi alcançada com rendimentos pouco superiores a 20%, necessitando de otimização metodológica.

Alguns estudos já realizados indicam baixa citotoxicidade da aminotiazolina 5 para a linhagem de células PC12 e cálculos teóricos revelam que as cadeias laterais das aminotiazolinas não afetam as distâncias e os ângulos de ligação destas.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo suporte financeiro e ao Instituto de Química e à Unicamp, por conceder espaço físico e técnico para podemos desenvolver nossa pesquisa.

¹ (a) Van Zwieten, P. A. J. *Hyperten.*, **1999**, *17*, S15; (b) Bousquet, P.; Feldman, J.; Schwartz, J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **1984**, *230*, 232; (c) Yu, A.; Frishman, W. H. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, *36*, 98; (d) Chan, C. K.; Sannajust, F.; Head, G. A. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, *276*, 411; (e) Bousquet, P. *Am. J. Hypertens.*, **2001**, *14*, S317; (f) Remková, A.; Katrochvíř'ová, H. *J. Hum. Hypertens.*, **2002**, *16*, 549.