

Planejamento e Síntese de Derivados Ariloxalquilfenilpiperazínicos Candidatos a Ligantes Adrenérgicos e Serotoninérgicos

Thayana F. Lelis¹(IC)*, Laís F. N. Lemes¹ (IC), Luciana C. Nascente¹ (PQ), Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ)
thayanaf@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF; ² Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro – DF

Palavras Chave: derivados ariloxalquilfenilpiperazínicos, receptores metabotrópicos.

Introdução

A seletividade de ligantes para receptores acoplados à proteína G constitui um grande desafio para a Química Medicinal, devido a alta homologia entre os aminoácidos em seus sítios de reconhecimento molecular.^{1,2} Estudos anteriores em nosso grupo, identificaram derivados fenóxiariloxalquilfenilpiperazínicos como antagonistas da subfamília alfa-1 de adrenoceptores (AR). Em adição, patente japonesa apresentou resultados de compostos da mesma classe com afinidade para os receptores 5-HT.³ Descrevemos neste trabalho a síntese de derivados ariloxalquilfenilpiperazínicos visando à avaliação da afinidade para os subtipos de receptores alfa-1 AR e 5-HT bem como estabelecer relações estrutura-atividade para esta classe de receptores.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na síntese dos derivados bromados compreendeu a reação do fenol (1 mmol), dibromoalcano correspondente (16 mmol), solução de NaOH 10% (1,5 mL) e Aliquat (2 gotas), sob refluxo e agitação magnética durante 2 horas. Em seguida, a mistura foi acidificada com solução de HCl 50% até pH 1, extraída com clorofórmio (2 x 15 mL) e solução salina (10 mL) e rotoevaporada à pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em coluna contendo sílica, eluída com hexano fornecendo os intermediários halogenados.

Os derivados-alvo foram obtidos pela reação do derivado bromado (100 mg), N-fenilpiperazina (1,25 eqv), trietilamina (1,25 eqv) e acetonitrila (0,3 mL) e exposto à radiação de forno de microondas doméstico durante 120 segundos (4 x 30") à potência 50%. Após purificação em coluna cromatográfica eluída com clorofórmio-etanol. Os derivados foram caracterizados por RMN de Hidrogênio e Carbono-13.

A síntese dos intermediários bromados foi obtida em pureza satisfatória e rendimento que variaram 70 a 90%. Os intermediários halogenados foram caracterizados em ¹HRMN pela presença de tripletos em torno de 3,60 a 4,30 ppm referente aos grupos metileno ligados aos átomos oxigênio e bromo. Considerando a síntese dos derivados-alvo, estes foram obtidos em rendimentos de 60 a 70%.

Os derivados-alvo foram caracterizados, em ¹HRMN, pela presença de multipletos entre 2,69-2,74 e 3,19-3,23 referentes à subunidade N-fenilpiperazina bem como deslocamento químico em em ¹³CRMN do grupo metileno ligado ao bromo de 33,0 ppm para 53,0 ppm no derivados amínico. Todos os derivados-alvo foram transformados em seus respectivos cloridratos para avaliação farmacológica.

Tabela 1. Rendimentos dos compostos

Composto	Fórmula	R%
TL-Br ₂	C ₈ H ₉ BrO	66%
TL-Br ₃	C ₉ H ₁₁ BrO	70%
TL-Br ₄	C ₁₀ H ₁₃ BrO	99%
TL-N ₂	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	51%
TL-N ₃	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	80%
TL-N ₄	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O	51%

Conclusões

As metodologias sintéticas com a subunidade fenila forneceram os intermediários e derivados finais em bons rendimentos em sua maioria e pureza satisfatórios. A identificação das características estruturais necessárias ao reconhecimento molecular pelos receptores metabotrópicos i.e. adrenérgicos e serotoninérgicos, para os padrões estruturais propostos, constituem as perspectivas deste trabalho, visando à modulação do perfil desejado por meio de interações eletrônicas e hidrofóbicas das subunidades farmacofórica e auxofórica, bem como a síntese de derivados contendo a subunidade benzometilenodioxola.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB pela concessão de Bolsa PIBIC-UCB à Thayana Felipe Lelis dos Santos a UnB e ao CNPq.

¹López-Rodríguez et al., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 36-49.¹

²Romeiro, L. A. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Química Nova*, **2003**, *26*, 3, 347-358,

³Saito, K.-I.; Tobe, A.; Baba, A., *Matsuda, T.*; *US Patente*, **1993**, 5,219,855