

Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Antagonistas Alfa-1 Adrenérgicos Úteis ao Tratamento da Hiperplasia Benigna Prostática

Lais F. N. Lemes (IC)^{1*}, Luciana C. Nascente (PQ)¹, Jéssica B. Nascimento (PG)², François G. Noël (PQ)², Cláudia L. M. Silva (PQ)², Luiz A. S. Romeiro (PQ)^{1,3}. laisflavia@ibest.com.br

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas (LADETER), Universidade Católica de Brasília

²Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, Departamento de Farmacologia Básica e Clínica (ICB), UFRJ

³Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília (UnB)

Palavras Chave: adrenoceptores, antagonistas α_1 , HBP

Introdução

Antagonistas de adrenoceptores α_1 mostram-se úteis no alívio dos sintomas do trato urinário inferior, próstata e bexiga, tendo sido empregados no tratamento dos sintomas secundários à hiperplasia benigna prostática (HBP). Antagonistas quinazolínicos α_1 e.g. prazosina, originalmente desenvolvidos para o tratamento da hipertensão, foram inicialmente utilizados, porém, apresentam efeitos adversos associados ao antagonismo do subtipo α_{1B} , o que tem levado a intensas pesquisas visando à obtenção de antagonistas urosseletivos, e.g. tamsulosina, que tem modesta seletividade (α_{1B}/α_{1A} : 14) e reduzidos efeitos pressóricos. Descrevemos neste trabalho, a síntese e a avaliação farmacológica de novos análogos antagonistas do adrenoceptor α_1 visando à obtenção de novos protótipos urosseletivos, mais seguros e com menores efeitos adversos.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética consistiu na conversão dos alcoóis a haletos de alquila, pela a adição do álcool correspondente (1 mmol), acetonitrila (2 mL), trifetilfosfina (1 mmol) e o tetrabrometo de carbono (1 mmol), em pequenas porções, sob banho de gelo. Reação *overnight* à temperatura ambiente em sistema fechado. A mistura foi rotoevaporada a pressão reduzida, e o resíduo purificado em coluna contendo sílica, eluída com diclorometano e hexano, fornecendo os derivados em rendimentos satisfatórios de 58-95% e pureza satisfatória. Dispondo dos intermediários bromados, realizou-se a síntese dos derivados *N*-fenilpiperazínicos, que compreendeu adição em tubo de ensaio do derivado bromado (100 mg), *N*-fenilpiperazina (1,25 eqv), trietilamina (1,25 eqv) e acetonitrila (0,3 mL). O sistema reacional foi submetido à radiação microondas durante 120 segundos (4 x 30") à potência 50%. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica, eluída com clorofórmio etanol fornecendo os derivados-alvo (LDT3, LDT4, LDT5, LDT6 e LDT8) em rendimentos satisfatórios de 40-95% e pureza satisfatória.

Os ensaios farmacológicos foram realizados por meio de Binding: 150 mcg de membranas de proteínas enriquecidas de receptores α_{1B} (fígado de rato) e α_{1A} (fígado de coelho) foram incubadas com 0,1 nM de [3H]-prazosina por 15 a 40 minutos a 37°C na ausência e presença dos derivados-alvo. A reação foi finalizada pela adição de Tris-HCl à frio (pH 7,4) seguida de filtração à vácuo. O Ensaio funcional: Anéis de 3 mm de aorta de rato (a1D) com endotélio funcional foram contraídos com fenilefrina (1 a 10000 nM) antes e após incubação com os derivados-alvos.

Avaliação farmacológica mostrou inibição concentração-dependente. Os valores de IC₅₀ para LDT2-6 para α_{1B} variaram de 4,7 a 16,5 μ M. Para α_{1D} , a contração induzida por FE foi inibida competitivamente pelos LDTs em concentrações nM. LDT5 foi o mais potente (KB 0,62 nM) e LDT6 o menos potente (KB > 50 nM). Os resultados parciais mostram indícios da importância de alguns grupos na melhoria do perfil de reconhecimento, evidenciado pela obtenção dos resultados na faixa de subnanomolar.

Conclusões

As metodologias sintéticas empregadas permitiram a obtenção dos produtos e intermediários em bons rendimentos na maioria e pureza satisfatória, os quais foram caracterizados por métodos espectrofotométricos. Os padrões estruturais propostos mostraram-se promissores em resultados parciais tendo com perspectiva a avaliação de todos compostos para uma melhor discussão sobre a relação estrutura-atividade quanto à modulação do perfil desejado em face das interações eletrônicas e hidrofóbicas das subunidades farmacofórica e auxofórica.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pela concessão de Bolsa à Lais F. N. Lemes

¹ Suaíd, H. J., Gonçalves, M. A., Rodrigues Jr, A. A., Cunha, J. P., Cologna, A. J., Martins, A. C. P., *International Braz. J. Urol.*, **2003**, v.29., pp. 234-237.

² Malloy, B., Price, D., Price, R., Bienstock, A., Dole, M., Funk, B., Donatucci, C. & Schwinn, D. *J. Urol.*, **1998**. v. 160., pp. 937-943