

Síntese de Derivados Fenilpiperazínicos Candidatos a Ligantes de Receptores Metabotrópicos

Fernanda Sodré (IC)^{1*}, Laís F. N. Lemes (IC)¹, Luciana C. Nascente (PQ)¹, Luiz A. S. Romeiro (PQ)^{1,2}
nandasodre@gmail.com

¹LADETER, Laboratório 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 alquil-N-fenilpiperaz nicos, receptores metabotrópicos, receptores adrenérgicos, receptores serotoninérgicos.

Introdu o

Antagonistas alfa-1-adrenérgico (AR) são usados atualmente no tratamento da hipertensão arterial e sistemas secundários associados   hiperplasia benigna da próstata. Em estudos anteriores em nosso grupo, a avalia o farmacológica de derivados N-fenilpiperaz nicos revelou potente bloqueio dos alfa-1 adrenoceptores (AR), com discreta seletividade para alfa-1A e alfa-1D. Descrevemos neste trabalho a síntese de novos análogos visando avaliar o perfil de afinidade frente aos subtipos de receptores alfa-1 AR e 5-HT em face da alta homologia no sítio ativos de reconhecimento molecular destes alvos metabotrópicos.

Resultados e Discussão

Os derivados bromados foram obtidos pela rea o do álcool correspondente (1 mmol), acetonitrila (2 mL), trifetilfosfina (1 mmol) e CBr₄ (1 mmol),   temperatura ambiente, overnight. Após purifica o em coluna cromatográfica eluída com hexano foram obtidos os intermediários halogenados. Os derivados-alvo foram obtidos pela rea o do derivado bromado (100 mg), N-fenilpiperazina (1,25 eqv), trietilamina (1,25 eqv) e acetonitrila (0,3 mL) em forno de microondas doméstico durante 120 segundos (4 x 30")   potência 50%. Após purifica o em coluna cromatográfica eluída com clorofórmio-etanol foram obtidos os derivados-alvo. Os derivados foram caracterizados por RMN de Hidrog nio e Carbono-13.

A síntese dos intermediários bromados foi obtida em pureza satisfatória e rendimento que variaram de 88 a 92%. Os intermediários halogenados foram caracterizados pela varia o no deslocamento químico em ¹³CRMN do grupo metileno ligado   hidroxila dos álcoois em de 62,0 ppm para 33,0 ppm quando ligado ao átomo de bromo. Considerando a Síntese dos derivados-alvo, estes foram obtidos em rendimentos de 74 a 97%. Os derivados N-fenilpiperaz nicos foram caracterizados pela presença, em ¹HRMN, de multipletos entre 2,69-2,74 e 3,19-3,23 referentes   subunidade N-

fenilpiperazina bem como deslocamento químico em ¹³CRMN do grupo metileno ligado ao bromo de 33,0 ppm para 53,0 ppm no derivados am nico. Todos os derivados-alvo foram transformados em seus respectivos cloridratos para avalia o farmacológica

Quadro 1. Derivados piperaz nicos

Composto	Fórmula	Massa (u)	R%
FS – Br3	C ₉ H ₁₁ Br	199,089	92%
FS – Br4	C ₁₀ H ₁₄ Br	213,116	83%
FS – Br5	C ₁₁ H ₁₆ Br	227,145	87%
FS – SBr	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ Br	245,114	62%
FS – FPz3	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O	310,440	65%
FS – FPz4	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O	324,470	97%
FS – FPz5	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O	338,490	74%
FS – FPzS	C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₃	245,114	75%

Conclusões

As metodologias s nticas convergentes para os derivados planejados forneceram os intermediários e derivados finais em bons rendimentos em sua maioria e puro. A identifica o das características estruturais necessárias ao reconhecimento molecular pelos receptores metabotrópicos i.e. adrenérgicos e serotoninérgicos, visando   modula o do perfil desejado por meio de intera oes eletr nicas e hidrofóbicas das subunidades farmacof rica e auxof rica, bem como a síntese de novos derivados contendo a subunidade benzometilenodioxola constituem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UCB, pela concessão de Bolsa   Fernanda Sodré e UnB e ao CNPq pela concessão de Bolsa   Laís Flávia Nunes Lemes.

¹ Barnes, & Sharp, *Neuropharmacology*, **1999**, 38, 1083-1152

² López-Rodr gues et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 42, 36-49

³ Broekkamp et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, 38, 4515-4633

⁴ Glennon, *Drug Development Research*, **1992**, 26, 251-27