

Síntese e Avaliação Farmacológica de Derivados 2-Alcóxi-N-fenilpiperazínicos Frente a Receptores Alfa-1 e 5-HT

Renata O. Silva^{1,2} (PG), Laís F. N. Lemes^{1,3} (PG)*, Luciana C. Nascente^{1,2} (PG), Jéssica B. do Nascimento⁴ (PG), Cláudia L. M. Da Silva⁴ (PQ), François G. Noël⁴ (PQ), Luiz A. S. Romeiro^{*1,2,3} (PQ); luizromeiro@unb.br

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF; ²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília – DF; ³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – DF; ⁴Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ.

Palavras Chave: Alcóxifenilpiperazinas, Receptores 5-HT, Adrenoceptores alfa, HBP

Introdução

Os receptores serotoninérgico 5-HT e α_1 , constituem membros representativos da família dos receptores acoplados à proteína G. Apesar de apresentarem propriedades farmacológicas distintas, em virtude do alto grau de similaridade (ca 45%) entre a seqüência de aminoácidos em seus sítios de reconhecimento molecular, o desenvolvimento de ligantes seletivos 5-HT_{1A}/ α_1 tem constituído um desafio para a Química Medicinal. Trabalhos desenvolvidos por López-Rodríguez e colaboradores, permitiram a racionalização na modulação da seletividade 5-HT_{1A} e α_1 explorando funções estéricas e eletrostáticas. Descrevemos neste trabalho a síntese de novos análogos 2-Alcóxi-N-fenilpiperazínicos visando avaliar o perfil de afinidade/seletividade frente aos subtipos de receptores α_1 e 5-HT.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética consistiu na conversão de diferentes alcoóis a haletos de alquila correspondentes pela a adição do derivado álcool a tetrabrometo de carbono (1 eq), trifetilfosfina (1 eq) em acetonitrila (2 mL), procedendo a reação *overnight* à temperatura ambiente. Após purificação em coluna contendo gel de sílica, eluída com diclorometano e hexano, fornecendo os derivados em rendimentos de 58-95% e pureza satisfatória. Dispondo dos intermediários bromados, realizou-se a síntese dos derivados 2-Alcóxi-N-fenilpiperazínicos, compreendendo a adição em tubo de reator do derivado bromado, N-fenilpiperazina (1,25 eq), trietilamina (1,25 eq) e acetonitrila (0,3 mL). O sistema reacional foi submetido à radiação microondas durante 2 minutos (2 x 1,00') à potência 50%. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica, eluída com clorofórmio etanol fornecendo os derivados-alvo (LDT2, LDT3, LDT4, LDT5, LDT6 e LDT8) em rendimentos satisfatórios de 88- 95% e pureza satisfatória.

Os ensaios foram realizados por meio de *binding* em preparações de córtex, hipocampo, fígado de

coelho e fígado de ratos enriquecidas em receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, α_{1A} e α_{1B} , respectivamente, com radioligantes específicos a cada receptor, na presença e na ausência dos LDTs. Para o receptor α_{1D} foi realizado o ensaio funcional em anéis de de aorta de rato na presença de fenilefrina antes e após a incubação com os derivados-alvo. Os resultados são descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de K_i e K_B^{*} (nM) para os LDTs

Alvo	LDT2	LDT3	LDT4	LDT5	LDT6	LDT8
α_{1A}	15,70	4,63	8,81	3,67	2,16	3,76
α_{1AL}	10700	3880	5120	9320	3010	10200
α_{1B}	48,50	73,50	23,20	12,20	153	9,04
α_{1D}^*	1,73	2,01	2,17	0,87	ND	0,57
5-HT _{1A}	1,24	1,13	0,99	2,54	0,242	0,024
5-HT _{2A}	47,40	45,20	44,20	24,80	376,0	248,0

Comparando LDT6 com LDT2 observa-se que as interações aromáticas são fundamentais para o RM dos AR- α_{1B} e AR- α_{1D} , enquanto as hidrofóbicas favorecem 5-HT_{1A}. Aspectos como volume e hidrofobicidade do grupo etoxila em LDT8 parece ser desfavorável a interação com α_1 , enquanto favorece significativamente a interação com 5-HT_{1A}. A liberdade conformacional da subunidade auxofórica (LDT5 x LDT2) é relevante para o reconhecimento molecular de grupos ALH para α_1 .

Conclusões

Os resultados apontam para a importância de interações hidrofóbicas na modulação da afinidade pelo receptor 5-HT_{1A} e contribuição aromática para o subtipo α_1 . Variação no grupo alcóxifenilpiperazina modula favoravelmente o perfil para os subtipo 5-HT_{1A}, enquanto grupos ALH modulam os subtipos α_1

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pela concessão de bolsa a Laís F. N. Lemes, ao IQ/UnB (Projeto FINEP-CT INFRA nº 0970/01) bem como ao CNPq, FUJB, FAPERJ e à UCB pelo auxílio financeiro.

¹ Romeiro *et al.*, Eur. J. Med. Chem., **2011**, 46, 3000-3012.

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