

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

Renata O. Silva^{1,2} (PG), Andressa S. Oliveira^{1,3} (PG), Elena Poggesi⁴ (PQ), Antonio Cilia⁴ (PQ), Maria Laura Bolognesi⁵ (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; ³Curso de Química, Universidade Católica de Brasília; ⁴Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A, Milano-Itália; ⁵Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna-Itália;

Palavras Chave: Alcóxifenilpiperazinas, Adrenoceptores alfa, HBP

Introdução

A família dos adrenoceptores α_1 compreende, no mínimo, três subtipos: α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} , particularmente localizados nos tecidos neuronal e vascular. Em face da descoberta do envolvimento dos subtipos α_{1A} e α_{1D} no alívio dos sintomas do trato urinário inferior, próstata e bexiga, antagonistas N-fenilpiperazínicos destes receptores têm sido empregados no tratamento da hiperplasia benigna prostática (HBP)³. Visando estudar as variações estruturais nas subunidades farmacofóricas e auxofóricas do protótipo LASSBio772¹ no reconhecimento molecular pelos adrenoceptores da subfamília α_1 , descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese e afinidade de novos análogos.

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 75-95%. Dispondo dos intermediários bromados, realizou-se a síntese dos derivados 2-Alcóxi-N-fenilpiperazínicos (A_2-MeO; B_2-EtO; e C_2-iPrO) a partir da adição da N-fenilpiperazina (1,25 eqv), trietilamina (1,25 eqv) e acetonitrila (0,3 mL) em tubo de reator. 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 (A_LDT2; B_LDT8, LDT9, LDT243, LDT244, LDT245; C_LDT451, LDT452, LDT4536, LDT454 e LDT455) em rendimentos de 40- 93% e pureza satisfatória. Os ensaios de competição (binding) foram realizados em células CHO clonadas para expressão dos receptores α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} , tendo [³H]Prazosin como radioligante

específico, na presença e na ausência dos LDTs. Os resultados são descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de K_i (nM) para os LDTs

Compostos	Adrenoceptores (células CHO)				
	[³ H]Prazosin				
	α_{1a}	α_{1b}	α_{1d}	1b/1a	1b/1d
LASSBio772	3,43	5,23	1,26	1,52	4,16
LTD02	31,63	91,66	16,50	2,90	5,56
LTD08	1,11	5,37	1,52	4,82	3,54
LTD09	>1000	>1000	>1000	---	---
LTD243	2,97	24,93	2,56	8,38	9,75
LTD244	1,11	10,25	1,34	9,22	7,63
LTD245	2,09	15,73	0,60	7,51	26,23
LTD451	0,39	12,75	1,74	32,70	7,31
LTD452	5,07	77,31	4,60	15,24	16,80
LTD453	2,74	13,74	1,31	5,02	10,48
LTD454	2,22	14,67	3,09	6,61	4,74
LTD455	1,99	10,56	1,36	5,29	7,73

Considerando as modificações na subunidade farmacofórica 2-alcóxi-N-fenilpiperazina há um aumento na seletividade dos receptores 1a e 1d sobre o 1b, o que favorece a diminuição dos efeitos pressóricos adversos. As modificações na subunidade auxofórica apontam que ALH (MeO ou MD) no anel aromático favorecem a todos os receptores, onde ALH nas posições 3 e 4 (OMe) favorecem a afinidade para α_{1D} , enquanto que ALH conformacionalmente restritos como metilenodioxola (MD) favorecem α_{1A} .

Conclusões

Os resultados apontam para a modulação da seletividade com o aumento do volume na subunidade farmacofórica alcóxi-N-fenilpiperazina bem como da afinidade em face da presença de diferentes grupos ALH na subunidade auxofórica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, CENAUREMN-UFV, CNPq, pelo auxílio financeiro e à Recordati e a UNIBO pelos ensaios.

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

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