

# SÍNTESE DE 2-AMINOTIAZOLINAS COMO POTENCIAIS LIGANTES PARA RECEPTORES IMIDAZOLÍNICOS

Renan Barroso Ferreira (IC)\*,<sup>1</sup>, Andreza Camilotti Dionisio (IC)<sup>1</sup>, Wanda Pereira Almeida (PQ)<sup>1</sup>

\*renanbferreira@gmail.com

INSTITUTO DE QUÍMICA

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Palavras-chave: 2-aminotiazolinas - Receptor Imidazolinico - Hipertensão



## INTRODUÇÃO

A clonidina (**1**), um agonista  $\alpha_2$  central, é um agente anti-hipertensivo que está em desuso devido a efeitos indesejados, como xerostomia, hipertensão de rebote e síndrome da retirada. Ultimamente acredita-se que a sua atividade é decorrente também do estímulo do receptor imidazolinico (do subtipo  $I_1$ ) e os seus efeitos indesejados, do estímulo ao receptor  $\alpha_2$ . Uma vez que a atividade do SNS aumenta com a idade, fármacos  $I_1$  seletivos se apresentam como uma alternativa para contornar estados hipertensivos decorrentes do aumento de catecolaminas, cuja produção pode ser mediada pelo receptor  $I_1$ , que não possui estrutura definida ainda. No mercado, há dois anti-hipertensivos representativos desta classe, a rilmenidina (**2**) e a moxonidina (**3**), anti-hipertensivos de 2ª geração que apresentam uma seletividade  $I_1$  muito significativa, mas ainda apresentando efeitos indesejados.[1]

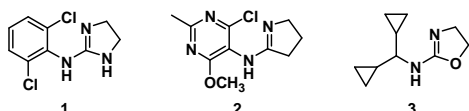


Figura 1. Estruturas da clonidina (**1**), da moxonidina (**2**) e da rilmenidina (**3**).

Embora estudos teóricos publicados na literatura indiquem similaridade entre as propriedades (geometria, coeficientes de partição e pKa) destes anti-hipertensivos de 2ª geração e de uma aminotiazolina, que apresenta uma relação isostérica com a rilmenidina, nenhuma aminotiazolina foi avaliada quanto à sua afinidade por receptores  $I_1$ .

## OBJETIVOS

Objetiva-se a síntese de uma série de aminotiazolinas (Figura 2), potenciais ligantes para receptores do tipo  $I_1$ , selecionadas a partir de simplificação molecular da aminotiazolina isóstera à rilmenidina (**2**) e a avaliação da interação ligante-receptor.

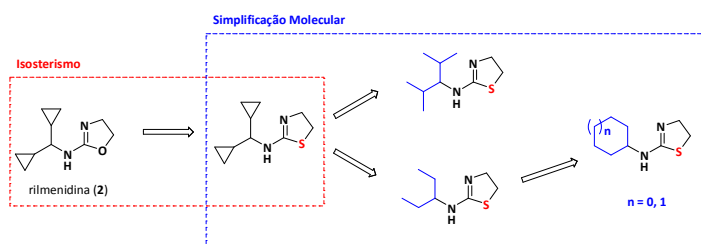


Figura 2. Aminotiazolinas selecionadas para este estudo, inspiradas pela rilmenidina (**2**).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ABORDAGENS SINTÉTICAS UTILIZADAS

Já foram utilizadas duas abordagens sintéticas para 2-aminotiazolinas substituídas. A primeira consiste numa substituição nucleofílica e a segunda numa reação de aminação reductiva. A Figura 3 apresenta os melhores resultados obtidos para cada rota.

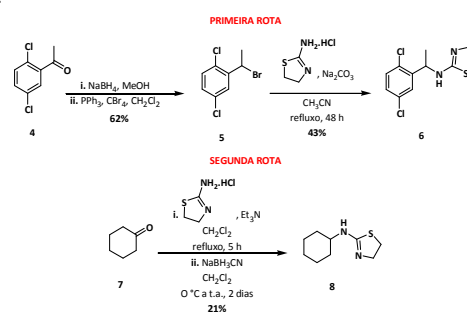


Figura 3. Abordagens utilizadas para a síntese de 2-aminotiazolinas substituídas.

Como se pode observar obtiveram-se rendimentos pouco superiores a 20% para a síntese das 2-aminotiazolinas e, portanto, otimização metodológica deverá ser realizada.

### CÁLCULOS TEÓRICOS

Paralelamente, cálculos mecânico-quânticos de otimização de geometrias e energias para as aminotiazolinas foram realizados através do programa Gaussian03, empregando os métodos DFT/B3LYP e *ab initio*/MP2 com conjuntos de base aug-cc-pVD. Com base nestes cálculos, foi possível confirmar a baixa influência do substituinte do nitrogênio para as distâncias e ângulos de ligação, nas séries alifática e aromática.

### VIABILIDADE CELULAR

Estudos de viabilidade celular do composto **8** sintetizado em culturas de células PC12 foram prejudicados devido a citotoxicidade do DMSO utilizado para a inserção deste no meio de cultura. Utilizou-se concentração de DMSO 17 vezes maior que a faixa limite relatada na literatura (0,1 a 0,15% em volume).[2] Porém, observou-se que concentrações maiores de **8** proporcionaram uma maior quantidade de células vivas, levando à uma quantidade quantificável de células ( $1,8 \cdot 10^5$  células/mL) para uma concentração de  $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  desta aminotiazolina.

Este resultado está de acordo com o fato de que o estímulo ao receptor  $I_1$  de células PC12 resulta no favorecimento do crescimento e multiplicação celulares,[3] dando indícios de que ocorreu interação ligante-receptor e que esta resultou em estímulo do receptor, gerando atividade.

## CONCLUSÕES

Os métodos utilizados para a síntese das 2-aminotiazolinas apresentaram rendimentos baixos, necessitando otimização metodológica. Foi confirmado que a presença de diferentes substituintes no nitrogênio não afeta as distâncias e ângulos de ligação e testes de viabilidade celular evidenciaram a interação da aminotiazolina **8** com o receptor  $I_1$ , estimulando-o.

## REFERÊNCIAS

- [1] (a) Van Zwieten, P. A. *J. Hyperten.*, **1999**, *17*, S15; (b) Bousquet, P.; Feldman, J.; Schwartz, J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1984**, *230*, 232; (c) Yu, A.; Frishman, W. H. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, *36*, 98.
- [2] Miller, D. R.; Allison, D. P.; Rorvik, M. C.; Slag, T. J. *Cell Proliferation* **1991**, *24*(2), 191-210.
- [3] Edwards, L.; Fishman, D.; Horowitz, P.; Bourbon, N.; Kester, M.; Ernsberger, P. *J. Neurochem.* **2001**, *79*, 931-940.

## AGRADECIMENTOS



Daniela Rodrigues de Melo  
Prof. Dr. Roger F. Castilho  
(Núcleo de Medicina e  
Cirurgia Experimental /  
UNICAMP)