

Uma Revisão Sobre Síntese de Análogos de Dopaminérgicos

Renan Azevedo Santana

**Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro -
UENF**

Campos dos Goytacazes – RJ

Fevereiro de 2009

Uma Revisão Sobre Síntese de Análogos de Dopaminérgicos

Renan Azevedo Santana

Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos

Campos do Goytacazes – RJ

Fevereiro de 2009

Uma Revisão Sobre Síntese de Análogos de Dopaminérgicos

Renan Azevedo Santana

Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciado em Química.

Aprovado em 11 de fevereiro de 2009

Comissão Examinadora:

Prof. Edmilson José Maria – UENF

Prof. Rodrigo Rodrigues de Oliveira – UENF

Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos - UENF
(Orientador)

***“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”
(Leonardo da Vinci)***

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus pais
Arlene Azevedo Santana
e João Carlos Santana que sempre estiveram
juntos à mim, me ensinando para que me
tornasse uma pessoa de princípios.*

Agradecimentos

Durante todo esse meu percurso educativo que começou quando eu tinha três anos de idade, diversas pessoas passaram em minha vida e de uma forma direta ou indiretamente sempre me apoiaram e me ajudaram para que eu chegasse até aqui.

Agradeço:

- A Deus, por todas as coisas que já fez e ainda há de fazer em minha vida.
- Aos meus pais, Arilene e João Carlos, pela dedicação e sustentação durante todo meu período estudantil. Que estiveram sempre ao meu lado me dando total apoio para que eu nunca desistisse de chegar até aqui.
- Aos meus irmãos, Jeleen e Carlos Renato, por serem uma parte de mim e pelas diversas ajudas que deram uma grande valia para que eu não perdesse a força de vontade de chegar até o final.
- Ao Sr. Wilson, D. Ilza e Vinícios que me abrigaram em sua casa me tratando como se eu fosse parte da família e pelas inúmeras vezes que receberam de portas abertas em sua casa.
- Aos meus empregos, Colégio Fidelense e CEOF, por sempre acreditar no meu trabalho e por ter me dado uma chance de ser professor.
- À minha cunhada Leila e à minha sobrinha Anna Karolina, por serem pessoas tão importantes na minha vida e por inúmeras forças que me deram.
- Aos meus amigos Luciana, Cristiane, Marcelo, Rogéria, Alynne, Daniele, que sempre estiveram ao meu lado durante todos esses anos da faculdade.
- Ao Professor Carlos, por ter acreditado em mim e ter me oferecido esse tema da minha monografia e por ter sido meu orientador.
- A todos os meus amigos e colegas que eu fiz durante toda essa trajetória na UENF, em particular os alunos da Licenciatura em Química.
- À UENF que me proporcionou um estudo de qualidade para que eu me tornasse um profissional da educação.
- A todas as outras pessoas que me ajudaram de forma indiretamente a chegar até aqui.

Resumo

A dopamina é um neurotransmissor que possui uma grande importância para os seres humanos, está presente em várias atividades desenvolvidas pelos organismos e está associada a alguns tipos de doenças, como o Mal de Parkinson e a Esquizofrenia.

A dopamina age em regiões do cérebro promovendo, entre outros efeitos, principalmente, as sensações de motivação e prazer.

Neste trabalho foi realizado um levantamento de dados sobre os agonistas dopaminérgicos que são utilizados para tratamento inicial do Mal de Parkinson.

Foi discutido os agonistas que emprega-se na sua síntese como matéria-prima os alcalóides produzidos pelo fungo ergô ou por fermentação com cepas modificadas de fungos do gênero *Claviceps*, são os agonistas ergolíneos. Assim, a pergolina foi obtida através de cinco etapas dando um rendimento total de 70%. A apomorfina é outro agonista utilizada para tratamento do Mal de Parkinson que pode ser obtida numa única etapa a partir da morfina em meio ácido.

O trabalho também envolveu pesquisas sobre a síntese de benzazepínicos que são agonistas parciais que produzem bons resultados nos níveis periféricos e a síntese de derivados cromânicos e derivados sulfônicos que são bons agonistas dopaminérgicos.

Sumário

1 – Introdução	5
1.2 – Biossíntese da dopamina	14
2 – Objetivo	16
3 – Metodologia	17
4 – Resultados e Discussões	18
4.1 – Algumas sínteses de agonistas dopaminérgicos	18
4.1.1 – Síntese de agonista ergolíneos	18
4.1.2 – Obtenção da apomorfina via semisíntese	20
4.1.3 – Síntese de benzazepínicos	21
4.1.4 – Síntese de análogos para tratamento de glaucoma	25
4.1.5 – Análogos sulfônicos da dopamina – um agonista não clássico	28
5 – Conclusão	30
6 – Bibliografia	31

Sumário das Figuras

Figura 1.	Tipos de neurotransmissores.....	5
Figura 2.	Localização da estrutura dos glânglios da base	6
Figura 3	Modelo estrutural dos receptores dopaminérgicos	7
Figura 4	Transformação da L-Dopa em dopamina através do tratamento com L-Dopa	8
Figura 5.	Fármacos utilizados para tratamento do Mal de Parkinson	9
Figura 6	Principais conformações (2A-F) adotadas pela dopamina	11
Figura 7.	Rotâmeros (3A-H) da dopamina	12
Figura 8.	Biossíntese da dopamina	14
Figura 9.	Alcalóides produzidos pelo fungo Ergô	18
Figura 10.	Substâncias sintetizadas por Weinstock et al	21
Figura 11.	Estrutura da dopamina e novos análogos	25
Figura 12.	Representação da interação entre o o 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona e o receptor D ₂	27
Figura 13.	Moléculas com atividades dopaminérgicas cujas estruturas foram modificadas	28

Sumário dos Esquemas

Esquema 1. Síntese do Pergolide	19
Esquema 2. Proposta de mecanismo da apomorfina	20
Esquema 3. Síntese de um benzazepino	22
Esquema 4. Ciclização dos aminálcoois	23
Esquema 5. Uma proposta de mecanismo para o SK&F 82526	23
Esquema 6. Síntese do 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona	26
Esquema 7. Síntese dos derivados acíclicos	29
Esquema 8. Síntese de derivados cíclicos	30
Esquema 9. Mecanismo proposto	30

1- Introdução

A dopamina é um neurotransmissor, cuja sua funcionalidade foi descoberta por Arvid Carlsson e Nils-Åke Hillarp no Laboratório Nacional de Farmacologia Química do Coração do Instituto da Suécia, em 1952. Tem como principal função a atividade estimulante do sistema nervoso central (Retonto, 2006).

Carlsson foi premiado em 2000 com o Prêmio Nobel por mostrar que a dopamina não é somente um precursor natural de outros tipos de neurotransmissores como adrenalina e noradrenalina, mas sim um neurotransmissor por si próprio.

Para que uma molécula seja considerada um neurotransmissor, ela deve ser sintetizada e estocada no neurônio que o irá liberar, além disso, ela só deve ser liberada quando esse neurônio é estimulado, ou seja, quando o neurônio gera um potencial de ação. Na figura 1 é apresentado alguns tipos de neurotransmissores que são produzidos naturalmente no organismo, cada um possui uma especificidade característica assim como apresentam funções distintas no organismo.

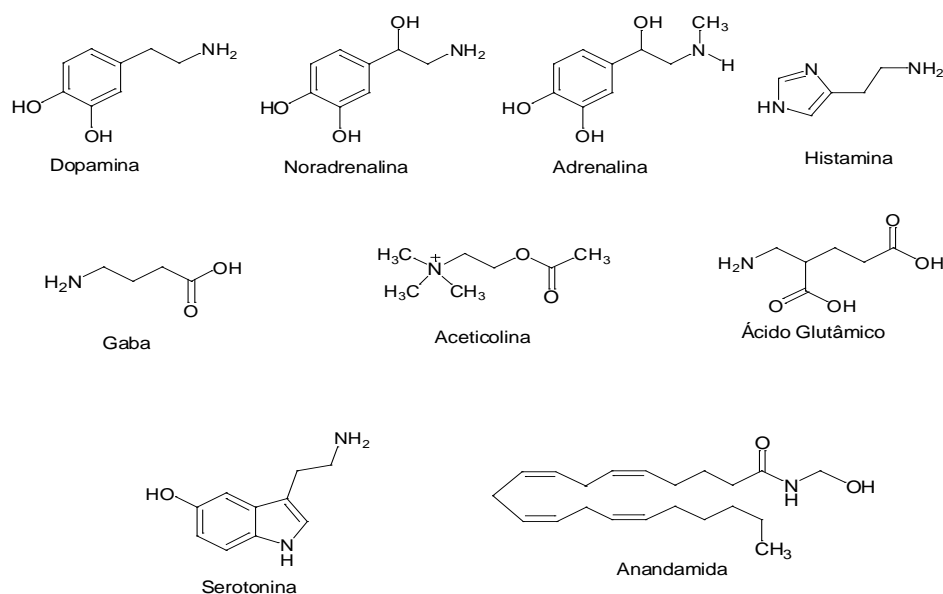


Figura 1 – Tipos de neurotransmissores (Retonto, 2006)

A dopamina está correlacionada a alguns tipos de doenças, como por exemplo o Mal de Parkinson e a Esquizofrenia (Retonto, 2006).

O Mal de Parkinson está associado a um déficit de dopamina em uma região do cérebro que é responsável pela coordenação motora, os glânglios da da base (Figura 2), mas especificamente a substância negra. Ocasionalmente ocasionando um desequilíbrio de dopaminas no sistema nervoso simpático e no sistema nervoso parasimpático, com isso, o paciente perde as suas habilidades de autocomandar o seu próprio organismo.

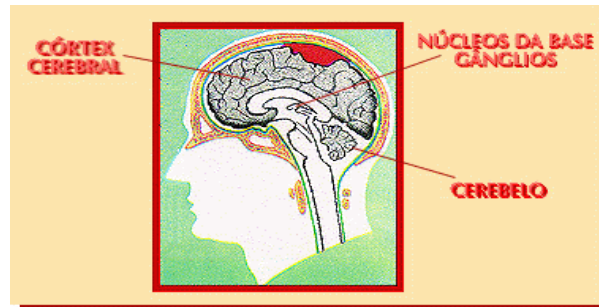
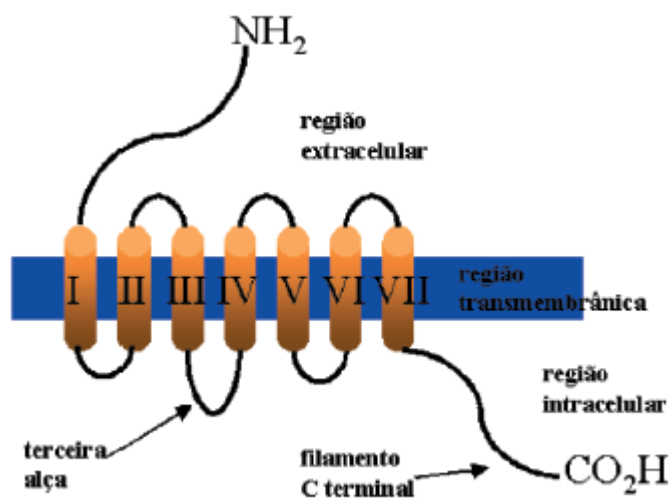


Figura 2 – Localização da estrutura dos núcleos dos Glânglios da Base
(<http://images.google.com.br/imgres> – acessado em 10/02/2009)

A esquizofrenia é uma síndrome crônica que é causada por um desbalanceamento de dopamina no sistema nervoso central e periférico. Sendo caracterizada por uma fragmentação da estrutura básica dos processos de pensamentos.

A dopamina é naturalmente produzida pelo corpo humano e através de técnicas modernas de biologia molecular, permitiu-se conhecer cinco tipos de receptores dopaminérgicos, como mostra na figura 3: D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅. Estes receptores estão organizados em dois grupos: o grupo D₁ e o grupo D₂. O grupo D₁ está representado pelos receptores D₁ e D₅; o grupo D₂, pelos receptores D₂, D₃ e D₄. A definição desses dois grupos está baseada na ligação com os mecanismos de sinal. Os pertencentes ao grupo D₁, estimulam a enzima adenilato ciclase e aumentam o nível intracelular de AMP cíclico enquanto os do grupo D₂ inibem essa enzima e diminuem o AMP cíclico intracelular (Mattos et alli, 1999).



**Figura 3 – Modelo estrutural dos receptores dopaminérgicos $D_1 - D_5$
(Menegatti et alli, 2004)**

Até hoje, o medicamento mais utilizado e eficaz para tratamento do Mal de Parkinson é a L-Dopa, pois a L-Dopa ultrapassa a barreira hematoencefálica, já o tratamento com uso direto de dopamina não vai ser eficaz, por que ela não ultrapassa esta barreira. No organismo a L-Dopa é convertida em dopamina pela enzima dopa-descarboxilase (Figura 4), fazendo com que o déficit de dopamina seja corrigido (Gilman, 1987). Porém, este medicamento ocasionar declínio de sua eficácia terapêutica e apresentar sintomas colaterais como por exemplo, flutuações motoras, discinesias e distúrbio neuropsiquiátrico. Sendo estas complicações comuns a longo prazo (Mattos et alli, 1999).

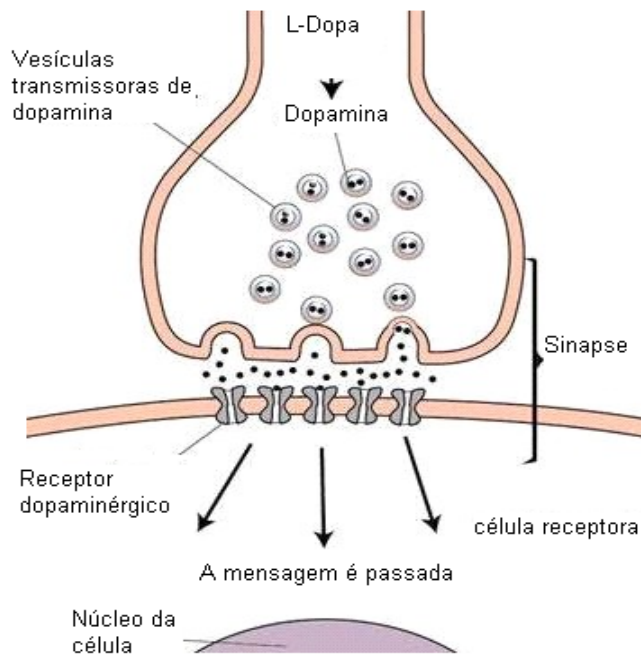


Figura 4 – Transformação da L-dopa em dopamina através do tratamento com L-dopa (Gilman, 1987).

Com o objetivo de superar e controlar estas limitações causadas por este medicamento, foram introduzidos os agonistas dopaminérgicos.

Os agonistas dopaminérgicos são drogas que estimulam diretamente os receptores pós-sinápticos da dopamina, aumentando a eficácia terapêutica da L-Dopa. Provocam uma resposta fisiológica ou farmacológica típica do biorreceptor, são exemplos de agonistas dopaminérgicos: a própria dopamina, apomorfina, fenoldopam, diidrexidina, quinpirole, L-DOPA (Menegatti et alli, 2004).

Os agonistas dopaminérgicos possuem vantagens na utilização como: retardar pelo menos por um ano o uso da L-Dopa, e por consequência, a redução da produção de radicais livres gerados pelo estresse oxidativo; a monoterapia com agonistas faz com que aumente posteriormente a eficácia do uso de L-Dopa (Mattos et alli, 1999)

Os agonistas dopaminérgicos apresentam também algumas desvantagens como: são menos eficazes do que a L-Dopa; mais difíceis de serem tolerados, e podem apresentar efeitos colaterais, tais como, alucinações, delírios e confusão mental (Mattos et alli, 1999).

Os principais fármacos atualmente disponíveis para mal Parkinson (Figura 5) são os derivados do alcalóide do Ergot :a bromocriptina, o lisuride, o pergolide e a cabergolima; um derivado da morfina: epimorfina; e os agonistas não ergolíneos : o ropinirole e o pramipexole (Mattos et alli, 1999).

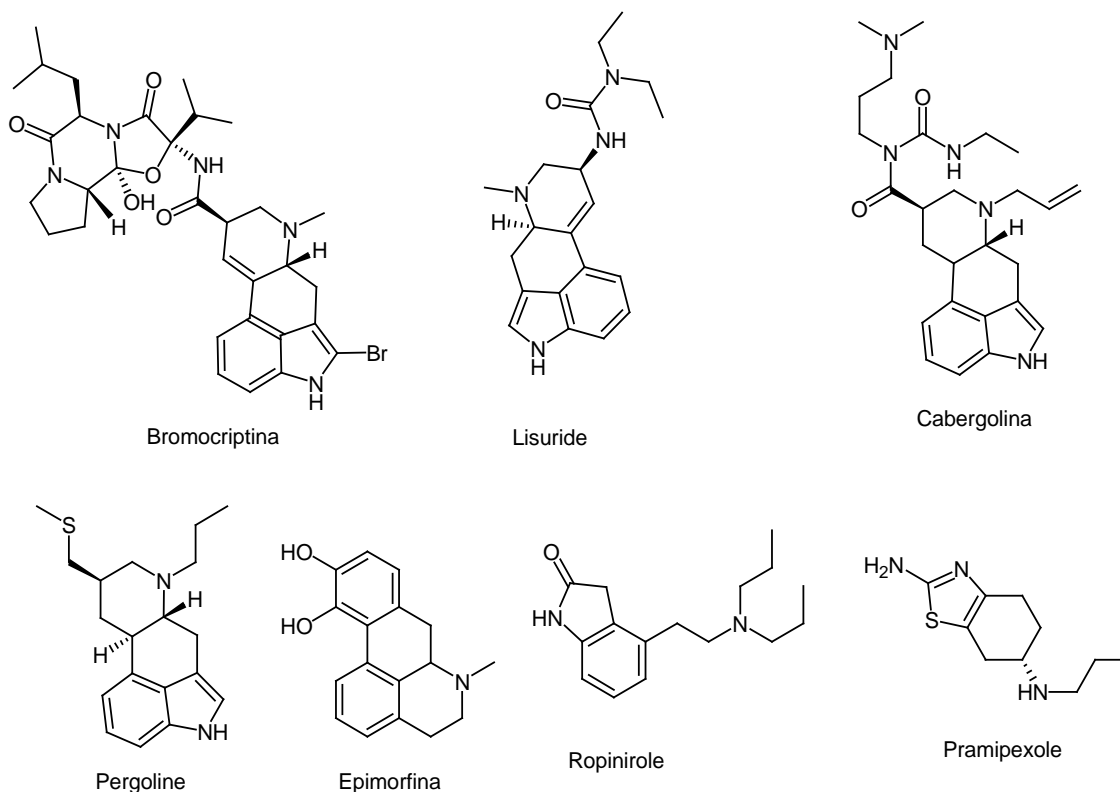


Figura 5 – Fármacos utilizados para tratamento do Mal de Parkinson

Desses, a bromocriptina e o pergolide são os mais utilizados. A maioria dos estudos comparativos entre o pergolide e a bromocriptina demonstram a eficácia de ambos em aumentar o número de horas pelo qual o medicamento esteja fazendo efeito no organismo, em reduzir as flutuações motoras e em reduzir as doses de L-Dopa (30% em média). Através de estudos, comprovou-se a ligeira maior eficácia do pergolide, até porque é agonista de D₁ e de D₂, enquanto a bromocriptina é agonista de D₂ e antagonista de D₁. Entretanto, devido a heterogeneidade das metodologias empregadas nos estudos, esses resultados devem ser analisados com reservas. A dose média

empregada do pergolide é de 1-2 mg/ dia e a da bromocriptina de 15-20 mg/dia, como terapia adjunta da L-Dopa. A bromocriptina e o pergolide podem causar raros, porém sérios, efeitos adversos, tais como, edema dos membros inferiores, fenômeno de Raynaud, eritromelalgia e fibroses pleuropulmonar e retroperitoneal (Mattos et alli, 1999).

A cabergolina é um agonista com afinidade para o receptor D₂. Chama a atenção a sua meia vida muito longa, maior do que 24 horas, o que permite a administração diariamente em dose única. É considerada eficaz como tratamento adjunto na doença de Parkinson, melhorando em aproximadamente 30% as incapacidades motoras. Porém o seu custo é alto (Mattos et alli, 1999).

O ropinerole atua seletivamente em D₂ com alta afinidade, não apresentando afinidade com o receptor D₁. A dose recomendada é 1,5 - 8,0 mg/ dia, em três doses, pois tem também meia-vida relativamente longa. Empregado em monoterapia, demonstrou-se eficaz no controle das incapacidades motoras em 24%. Quando comparados com a L-Dopa, os resultados indicaram eficácia similar em parkinsonianos na fase inicial. Os efeitos colaterais mais comuns foram náuseas, vômitos, tonteados, sonolência, cefaléia, hipotensão postural e aumento das discinesias (Mattos et alli, 1999).

O pramipexole é um agonista dopaminérgico benzotiazólico. Exibe alta afinidade pelos receptores do tipo D₂ subtipo D₃, que estão localizadas em áreas mesolímbicas, resultando, também, em ação antidepressiva. A sua meia-vida é relativamente longa, 9 -12 horas, podendo ser usado, portanto, em três doses diárias. A biodisponibilidade é 90%. A sua eficácia foi comprovada em, praticamente, todos os estudos, sendo que, quando em monoterapia, evidenciou melhora em aproximadamente 30% nas atividades da vida diária. Os principais efeitos colaterais foram: náuseas, insônia, sonolência, constipação intestinal, fadiga e alucinações, entre outros menos freqüentes (Mattos et alli, 1999).

Os agonistas apresentados possuem núcleos isómero à dopamina, provavelmente as conformações assumidas por este grupo acentua sua afinidade por determinados receptores.

A afinidade e o reconhecimento molecular da dopamina pelos cinco subtipos de receptores dopaminérgicos é devido à sua flexibilidade conformacional. Na figura 6 é apresentado através das projeções de Newman, as principais conformações da dopamina (Menegatti et alii, 2004).

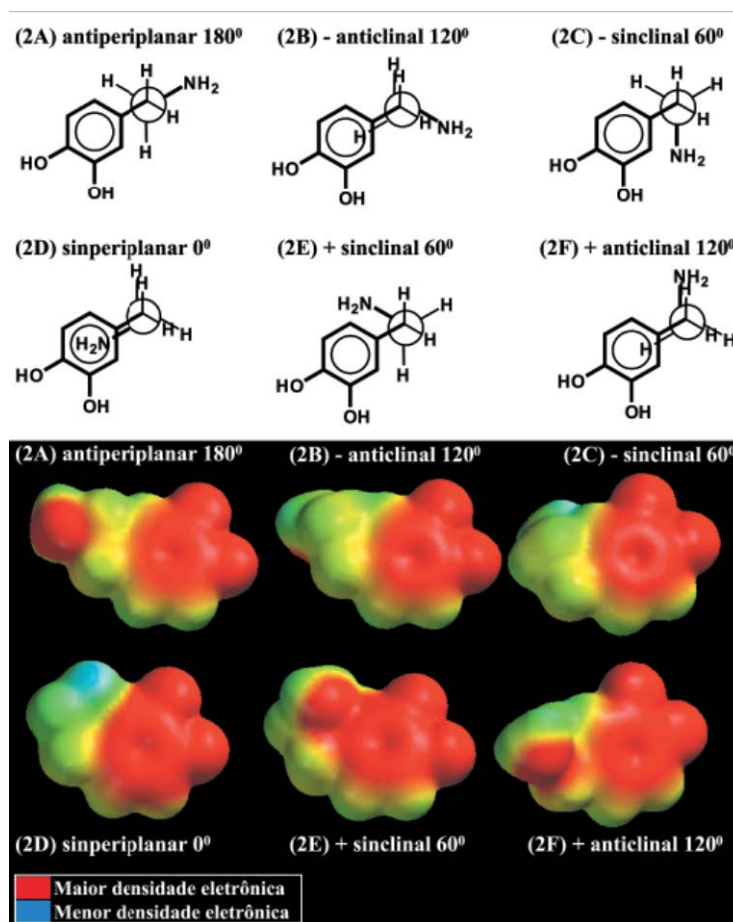


Figura 6 - Principais conformações (2A-F) adotadas pela dopamina, segundo projeções de Newman, seguida de mapas de potencial eletrostático (2A-F), obtidos usando o método semiempírico AM1 no programa Spartan-Pro (Menegatti et alii, 2004).

Adicionalmente, a análise conformacional da dopamina indica que, devido à dissimetria da subunidade catecólica, há dois possíveis rotâmeros, denominados α e β , ilustrados na Figura 7, para as conformações anticlinal (3A-B), antiperiplanar (3C-D), sinclinal (3E-F) e sinperiplanar (3G-H), os quais ampliam o elenco de arranjos espaciais

adotados pela dopamina. Desta forma, pode-se contabilizar mais de dez conformações distintas para a dopamina, que podem contribuir para diferentes formas de reconhecimento molecular para um ou mais sub-tipos de receptores dopaminérgicos. Curiosamente, o mesmo resultado pode ser encontrado pela análise conformacional de outros neurotransmissores (Menegatti et alli, 2004).

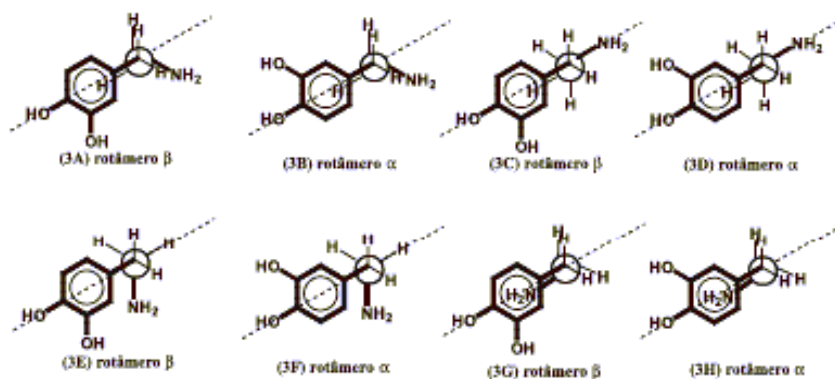


Figura 7 - Rotâmeros (3A-H) da dopamina (Menegatti et alli, 2004)

De acordo com dados descritos na literatura, observa-se que a conformação antiperiplanar (2A) é a mais estável, enquanto que a sinperiplanar (2D) é a menos estável. A ordem de estabilidade para as duas conformações (2A e 2D) pode ser observada tanto em termos de energia (~ 5 Kcal/mol), bem como pela variação do momento dipolo $m(\mu)$ em cerca de duas unidades, provavelmente devido à diferente orientação dos vetores, como mostram os mapas de potencial eletrostático da dopamina (Figura 6). Já para as demais conformações (2B, C, E e F) as variações de energia e momento dipolo são menos pronunciadas. Através dos valores de volumes moleculares observados, discrimina-se melhor, outra vez, a conformação antiperiplanar (2A) como 182,38 Å da sinperiplanar (2D) que apresenta 176,49 Å. Contudo, para as demais conformações são pequenas as diferenças entre os volumes moleculares encontrados. Adicionalmente, tendo como base a medida das distâncias entre os átomos de nitrogênio e do hidrogênio da metahidroxila catecólica, pode-se observar que

nenhuma das conformações (2A-F) apresenta a distância necessária (2,6-3,0 Å) à formação de ligação de hidrogênio. Por outro lado, mais uma vez fica evidente que as distâncias entre os grupamentos farmacofóricos é bastante influenciada por variações conformacionais da dopamina (Menegatti et alli, 2004).

1.2 – Biossíntese da Dopamina

A biossíntese de dopamina ocorre a partir do aminoácido L-Tirosina, em um processo que envolve dois passos enzimáticos. A L-tirosina é convertida em L-DOPA pela enzima tirosina-hidroxilase, usando como cofatores a diidrobioterina e a tetraidrobioterina. A seguir a L-DOPA sofre uma descarboxilação por ação de uma enzima descarboxilase, dando origem à dopamina. O primeiro passo enzimático constitui a etapa limitante nesta via biossintética. A tirosina-hidroxilase é ativada por fosforilação catalizada pela acetil-CoA carboxilase (Figura 8) (Gilman, 1987).

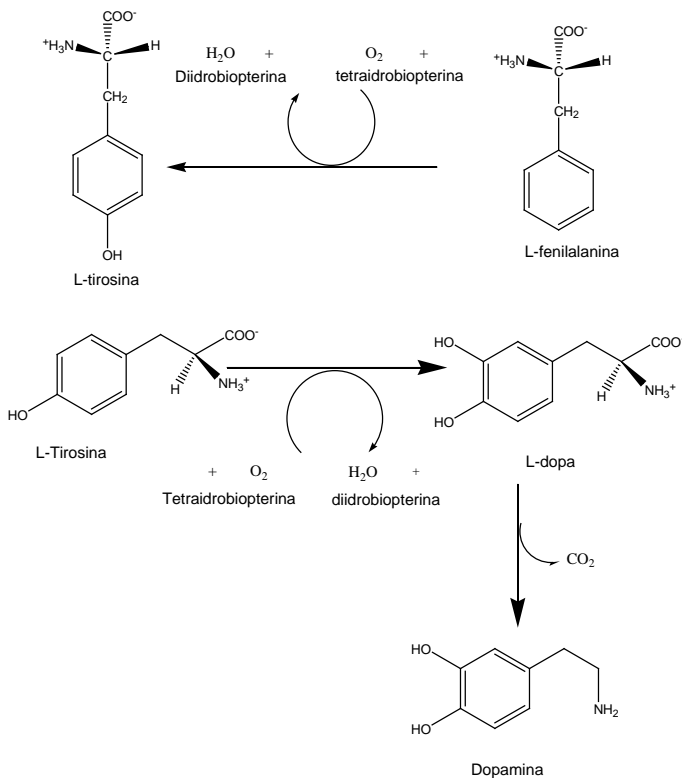


Figura 8 – Biossíntese da dopamina (Gilman, 1987).

Uma vez sintetizadas as moléculas de dopamina são incorporadas e concentradas em vesículas que as transportam desde o corpo celular, ao longo do axônio até um terminal sináptico, ocorrendo a liberação de dopamina em um mecanismo dependente de cálcio. Ao serem libertadas para a fenda sináptica após

estímulo adequado a dopamina interage com receptores dos tipos D₁ e D₂ existentes na membrana pós-sináptica (heteroreceptores) (Gilman, 1987).

Uma série de reações ocorrem quando a dopamina ocupa seus receptores (receptores dopaminérgicos) no neurônio pós-sináptico: algumas dopaminas entram outras saem desse neurônio e algumas enzimas como a Tirosina-hidroxilase e a Dopa-descarboxilase são liberadas ou inibidas. Após cumprir sua função (estimular o neurônio seguinte) a Dopamina é recapturada novamente pelo neurônio Pré-Sináptico (o mesmo que a secretou) através de proteínas chamadas de transportadores de dopamina, que também estão sempre localizadas neste mesmo neurônio (Gilman, 1987).

2 – Objetivo

- Fazer um levantamento sobre a ação da dopamina;
- Apresentar substâncias que minimizam a ação da dopamina e agentes dopaminérgicos encontrados recentes na literatura;
- Descrever algumas sínteses de análogo de dopamina.

3 – Metodologia

Para esta trabalho foram utilizados livros relacionados à farmacopéia e química orgânica, artigos científicos, pesquisa em banco de dados da *internet* como:

- Chemical Abstract via Scifider Scholar
- Isi web of knowledge via <http://isiknowledge.com>
- <http://periódicos.capes.com.br>

4 – Resultados e Discussões

4.1 – Algumas sínteses de agonistas dopaminérgicos encontradas na literatura

4.1.1 – Síntese de agonistas ergolínicos

Para a síntese desta classe de agonista normalmente emprega-se como materiais de partida alcalóides produzidos pelo fungo ergô (*Claviceps purpurea*), quando este, parasitam as espigas do centeio (*Secale cornutum*). As espigas parasitadas são denominada de esporão-de-centeio. Os principais alcalóides encontrados no esporão-de-centeio são ergometrina e as ergopeptinas (peptídeos do ácido lisérgico, como por exemplo ergotamina (Figura 8)(Simões, 2004).

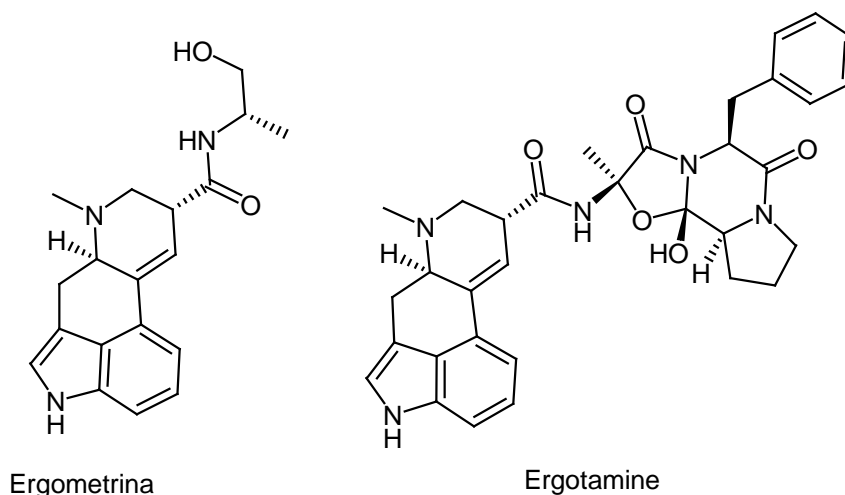
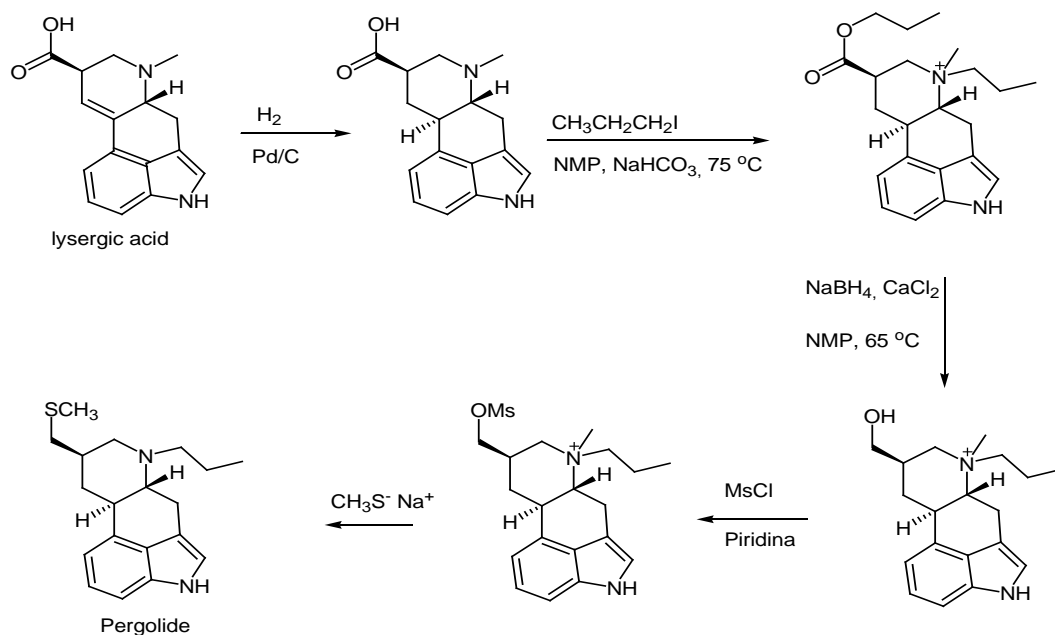


Figura 9 – Alcalóides produzidos pelo fungo ergô

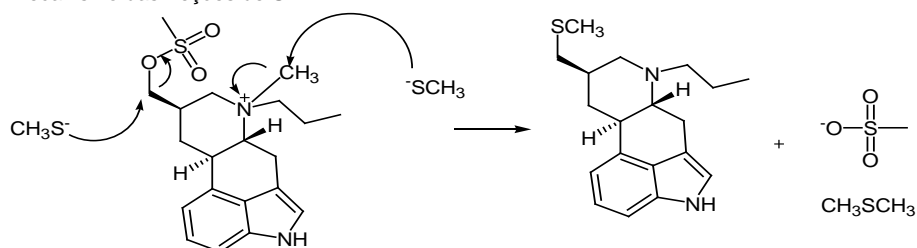
Como exemplo de utilização dos alcalóides do ergô pode ser citado a semi-síntese do agonista dopaminérgico pergolide, realizada por Cabri e colaboradores (2006). Para a síntese foi utilizado material de partida o ácido lisérgico, esta matéria-prima é obtida via hidrólise da função amida dos alcalóides do esporão-do-centeio ou por fermentação com cepas multantes de *Claviceps paspali*. Na síntese o derivado hidrogenado do ácido lisérgico foi tratado com iodeto de propila, ocorrendo simultaneamente a esterificação do ácido carboxílico e a N-alquilação da amina

terciária. O produto formado sofreu uma redução na função carbonílica formando uma hidroxila alcoólica, na qual foi inserido um grupo mesilato. A última etapa do processo de síntese ocorreu um duplo ataque nucleofílico, S_N2 , promovido pelo ânion tiometóxido, deslocando o mesilato e atacando a metila da amina quaternária. O rendimento global do processo foi em torno de 70 %.

Esquema 1 – Síntese do pergolide



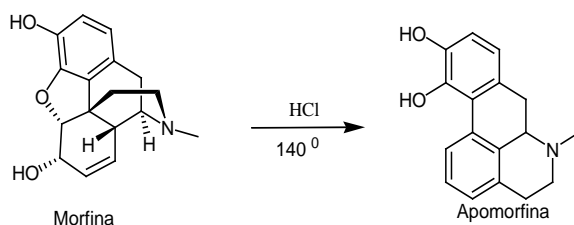
Mecanismo das reações de S_N2



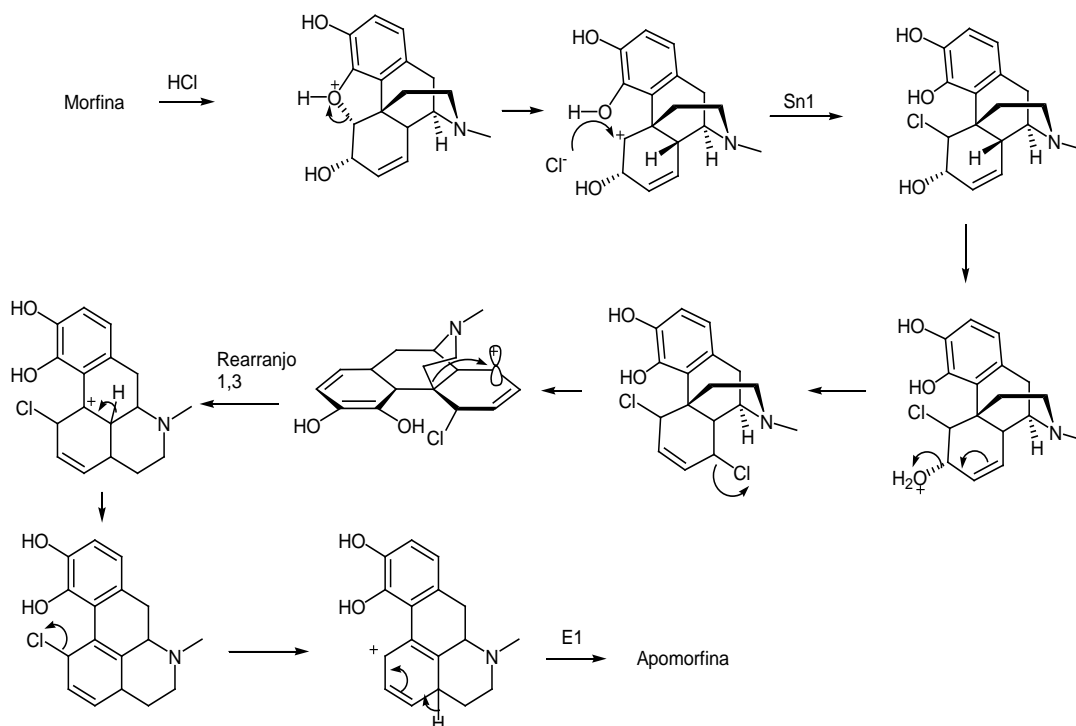
4.1.2 – Obtenção de Apomorfina via semi-síntese

A Apomorfina é outro agonista que possui uma afinidade com o receptor D₂ da dopamina. É um derivado da morfina, que pode ser utilizado na doença de Parkinson. A sua preparação é feita de acordo com o esquema 2, ou seja, a morfina é aquecida 140 °C sob pressão do ácido clorídrico concentrado (Chatwal, 2006). O mecanismo da reação é desconhecido, uma possível proposta de mecanismo está descrito abaixo.

Esquema 2 – Proposta de mecanismo da apomorfina a partir da morfina



Uma proposta de mecanismo:



4.1.3 – Síntese de benzazepínicos

Além dos efeitos causados pelos receptores do sistema nervoso central, a dopamina também é um importante neurotransmissor a nível periférico, como relata um estudo feito por Joseph Weinstock et alli (1980). Esse estudo levantou uma série de dados experimentais sobre o perfil dopaminérgico do 1, 2, 3, 4, 5-tetraidro-7,8-diidroxil-fenil-1H-3-benzazepino (SK&F 38393) (Figura 10). Esse agente se mostrou bastante potente quando administrado em ratos e cães e não se mostrou nenhum tipo de variação nos receptores centrais (Weinstock et alli, 1980).

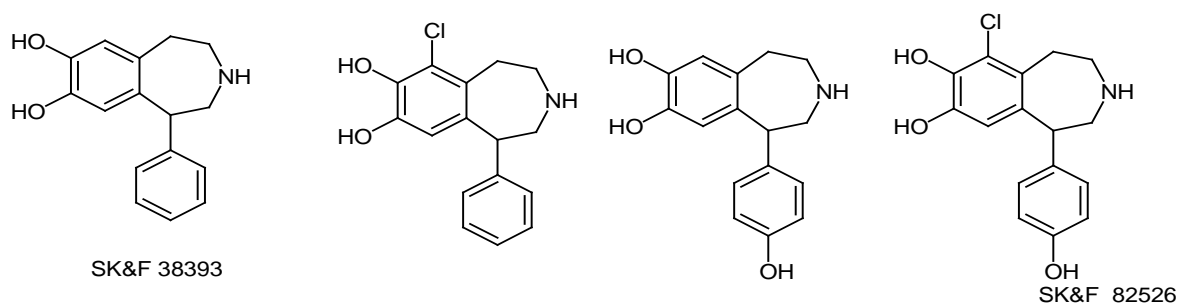
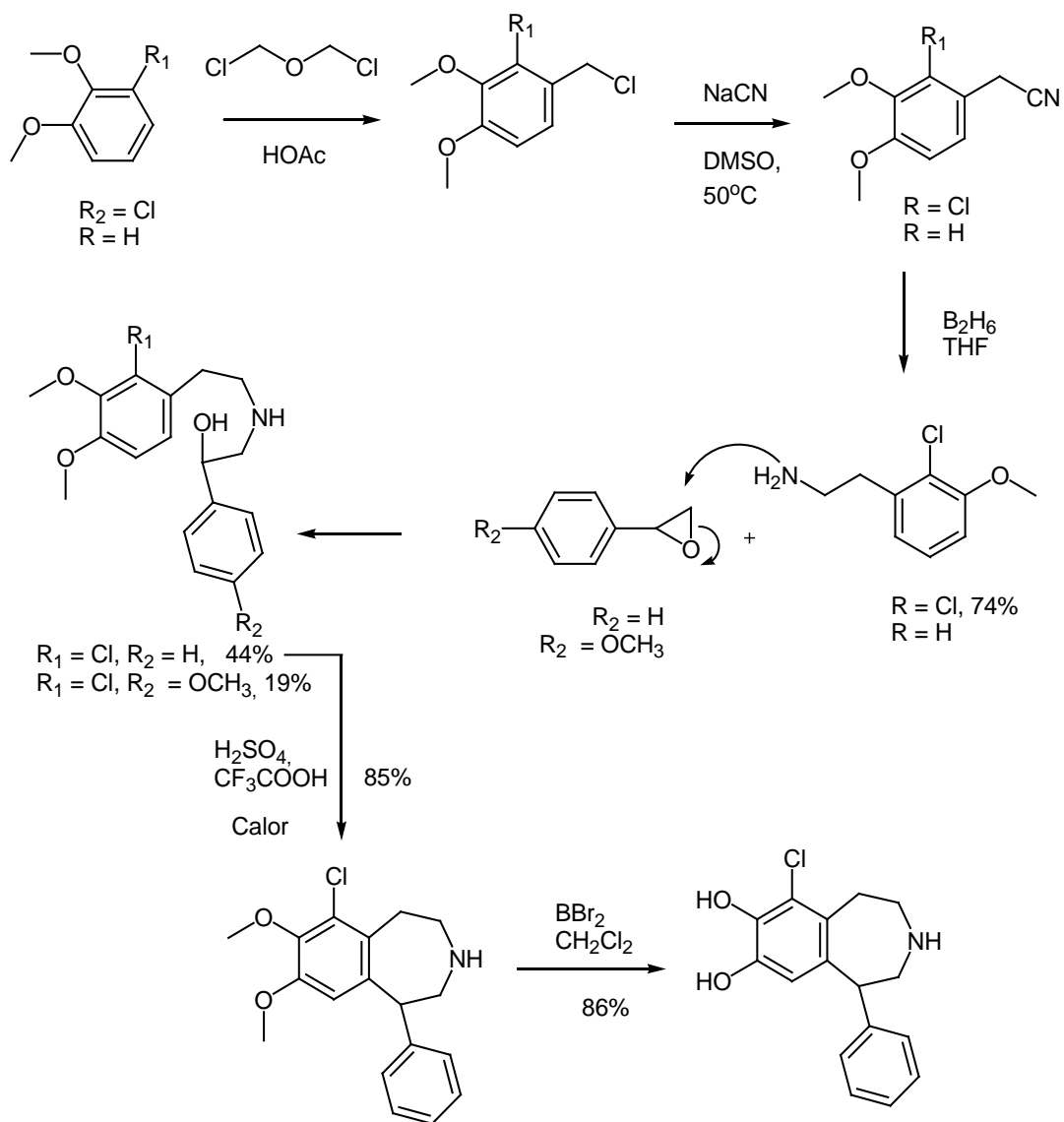


Figura 10 – Substâncias sintetizadas por Weinstock et al. (1980).

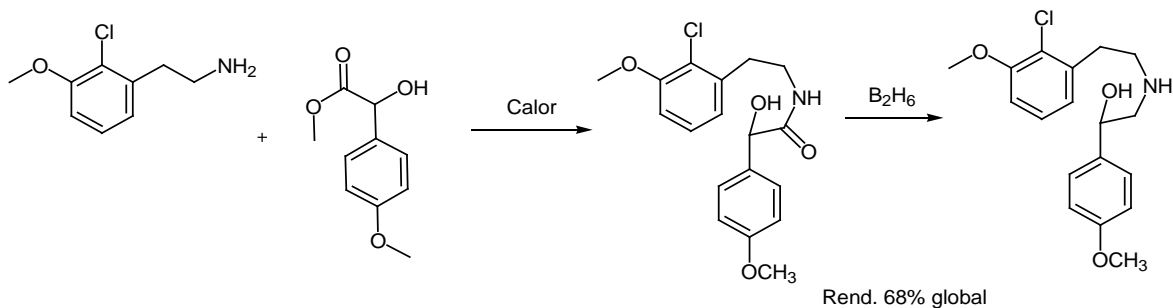
Weinstock e colaboradores prepararam quatro derivados benzazepínicos. Para a síntese dos derivados, inicialmente foi utilizado um protocolo descrito por Parulkar *et al* (1966) a qual foi produzido o 2-cloro-3,4-dimetoxifenilacetnitrila. A função nitrila deste foi reduzida com diborana em tetraidrofurano, fornecendo uma feniletanoamina. O ataque nucleofílico da função amina no óxido de estireno levou a formação do aminoálcool com rendimento de 44 %. Infelizmente a mesma reação com o óxido de 4-metoxiestireno procedeu com rendimento muito baixo. Afim de contornar este inconveniente foi elaborado uma nova abordagem na qual a feniletanoamina reage com 4-metoximandelato de metila, fornecendo uma mandelamida. A função amídica desta foi reduzida com B_2H_6 formando aminoálcool num rendimento total de 68% (Weinstock et alli, 1980).

Esquema 3: Síntese de um benzazepino

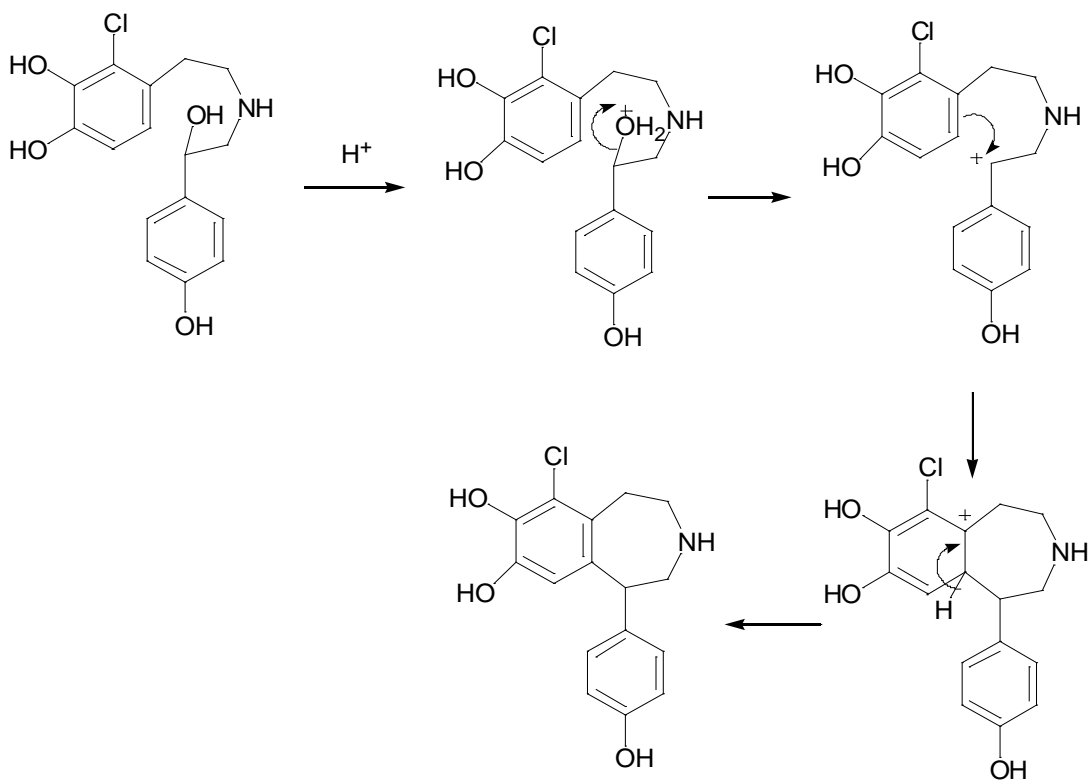


De posse dos aminoálcool estes foram ciclizados pelo tratamento em meio ácido e a função éter foi clivada com BBr_2 , obtendo assim benzazepínicos em bons rendimentos.

Esquema 4 – Ciclização dos aminoálcoois



Esquema 5 - Uma proposta de mecanismo para o SK&F 82526



Dos quatro derivados banzazepínicos sintetizados, o SK&F 82526 o foi o que apresentou os melhores resultados. Reduziu 16 % da pressão sanguínea em relação

a pressão registrada anteriormente e 6% da resistência ilíaca vascular (IVR). Em comparação com a dopamina, este agente se comporta como um agonista parcial e é 350 vezes mais potente do que a dopamina nos níveis periférico. Este composto apresentou-se 190 vezes mais potente nos estímulos estriatal do adenilato ciclase do que a dopamina (Weinstock et alli, 1980).

A substância SK&F 82526 não ultrapassa a barreira sangue-cérebro, por este motivo não exerce nenhuma atividade significativa no sistema nervoso central, sendo útil apenas para reverter o aumento da resistência renal ou em outros estados patológico, como isquemia renal (Weinstock et alli, 1980).

4.1.4 - Síntese de análogos visando o tratamento de glaucoma

Apesar dos agentes dopaminérgicos não serem utilizados clinicamente para o tratamento de glaucoma, sabe-se que o agonista D₂ e antagonistas dopaminérgicos podem abaixar a pressão intraocular em animais e no homem (Guyod et alli, 1995). O mecanismo de ação é incerto, mas pode envolver estímulos prejudiciais. Baseado neste dado, Guyod et al sintetizaram uma série de 3-N,N-dipropilamino-2-cromanona, tomando por inspiração a hidroxidipropilaminotetralina e a 8-hidroxidipropilaminocromano que são fortes agonista D₂ (Guyod et alli, 1995).

A fim de reduzir efeito colateral e a habilidade desses compostos em atravessar a barreira hematoencefálica foi introduzida no anel cromânico uma carbonila obtendo cromanonas (Figura 11) (Guyod et alli, 1995).

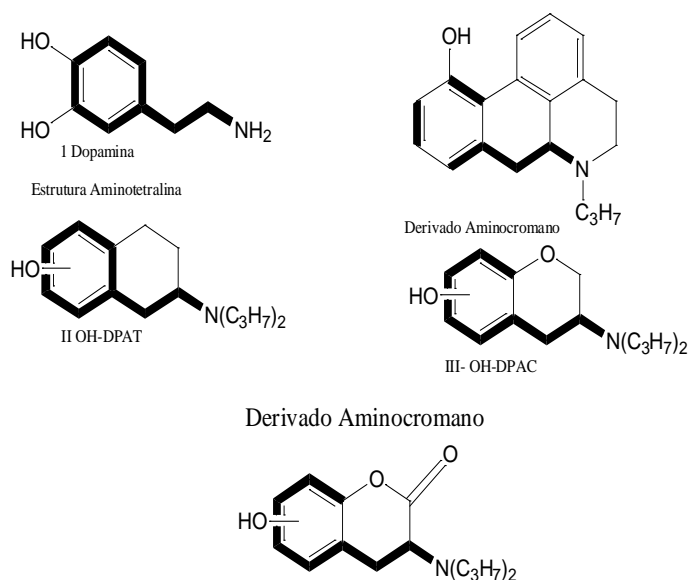
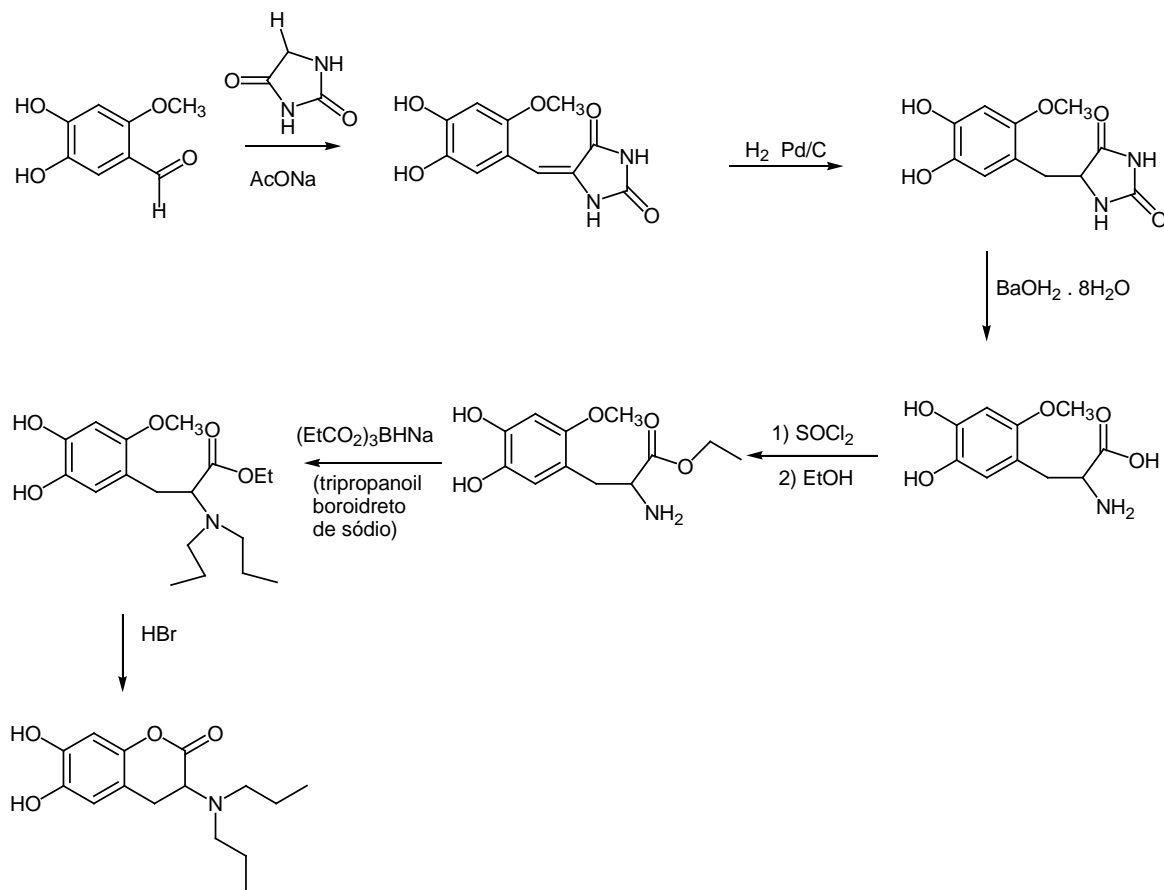


Figura 11 – Estrutura da dopamina e novos análogos (Guyod et alli, 1995)

A síntese do 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona iniciou-se com a condensação aldólica de um 4,5-diidroxi-3-metoxibenzaldeído com o ânion da hidantoina. A dupla conjugação do produto formado foi reduzido por hidrogenação catalítica. A função diimida do produto formado sofreu hidrólise no meio básico

forneendo um amino-ácido. Após a esterificação da função ácida a função a amina sofreu alquilação redutiva formando uma amina terciária. Na última etapa, o grupo metoxila foi clivado com HBr e ocorreu a ciclização do sistema (Guyod et alli, 1995).

Esquema 6 - síntese do 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona



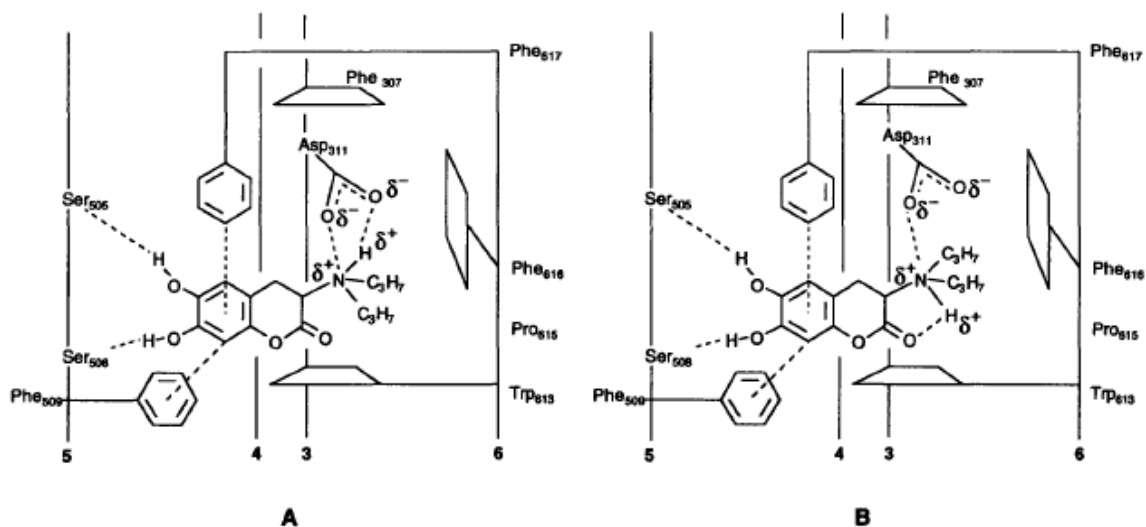


Figura 12 - Representação da interação entre o 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona e o receptor D₂. Comparação de ligação com uma ligação iônica extra (forma ativa A) e com um ligação de ponte de hidrogênio intramolecular (forma inativa em B) (Guyod et alli, 1995).

Das substâncias sintetizadas apenas a 3-dipropilamino-6,7-diidroxi-croman-2-ona apresentou atividade desejada, ou seja, moderada atividade dopaminérgica sobre D₂ e nenhuma atividade em D₁. Isso pode ser explicado devido a presença da ponte de hidrogênio intramolecular (Figura 12). Adicionalmente estudos de modelagem molecular mostrou que o anel aromático possui uma carga negativa, em contraste com o clássico agonista D₂ encontrado nos derivados tetralínicos (Guyod et alli, 1995).

4.1.5 - Análogos sulfônicos da Dopamina – Um agonista não clássico

Um estudo realizado por Akiniko Hamada et al (1983) e colaboradores, foi feita uma investigação sobre uma possível mudança do grupo amina da dopamina pelo grupo sulfônio (Figura 13), para ver se produziria uma atividade biológica com o mesmo padrão da dopamina e que também funcionasse como um agonista dopaminérgico. Tanto a amina quanto o grupo sulfônico mostraram atividades agonistas. No entanto, o análogo sulfônico 7, obteve atividades predominantemente indiretas, em contraste com o análogo amina, que em relação ao sulfônio, apresentou pouca mudança nas atividades agonistas (Hamada et alli, 1983).

Segundo Hamada et alli, de acordo com os requisitos estruturais, o átomo de nitrogênio da dopamina não é essencial para as atividades dopaminérgicas.

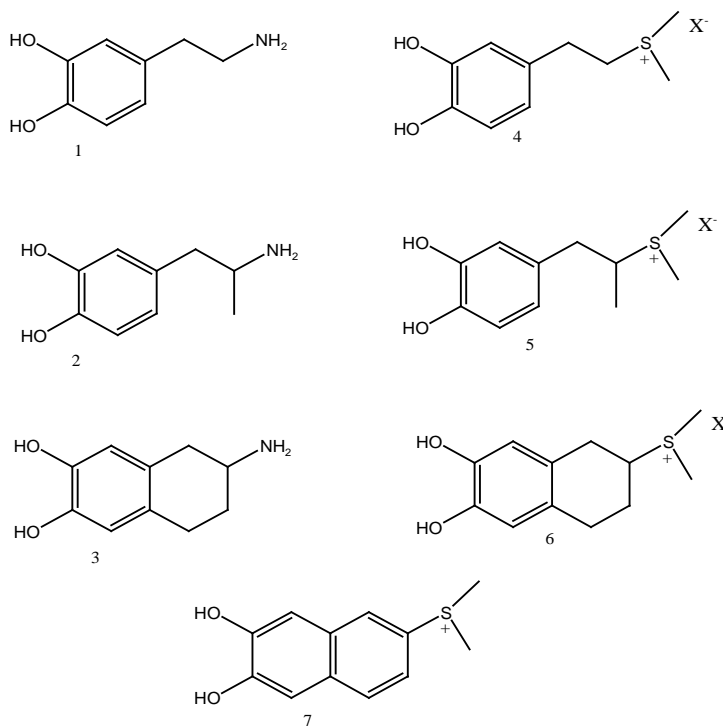
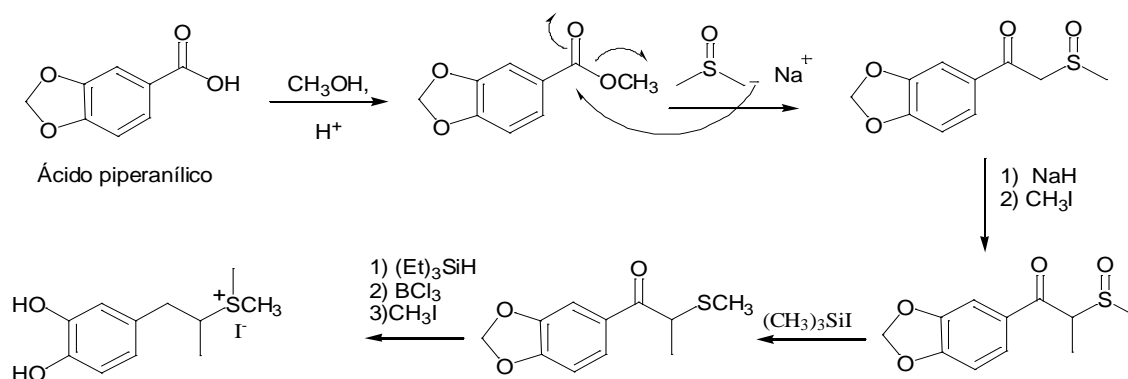


Figura 13 – Moléculas com atividades dopaminérgicas cujas estruturas foram modificadas (Hamada et alli, 1983).

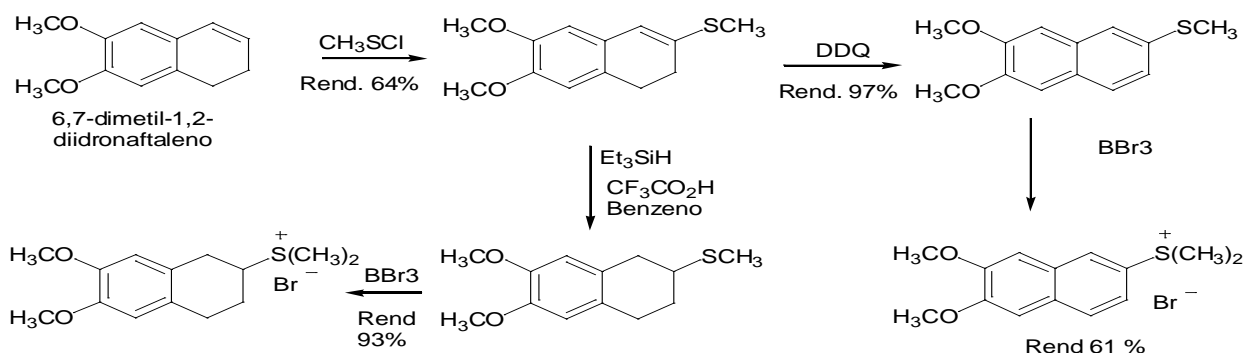
Para a síntese dos derivados acíclicos foi utilizado como material de partida o ácido piperonílico. Após esterificação, o resultante éster foi tratado com sal de lítio do dimetilsulfóxido fornecendo um ceto-sulfóxido com rendimentos de 94%. O hidrogênio ácido do ceto-sulfóxido foi removido com NaH e o enolato formado reagiu com iodeto de metila o derivado metilado com rendimento de 74%. Redução do sulfóxido com iodeto de trimetilsilano forneceu um derivado sulfeto, tratamento deste com trietilsilano com ácido trifluoracético conduz a redução da carbonila do ceto-sulfeto. O intermediário ceto-sulfeto foi tratado com BCl₃ para clivar a função éter e última etapa tratado com iodeto de metila.

Esquema 7 - Síntese dos derivados acíclicos

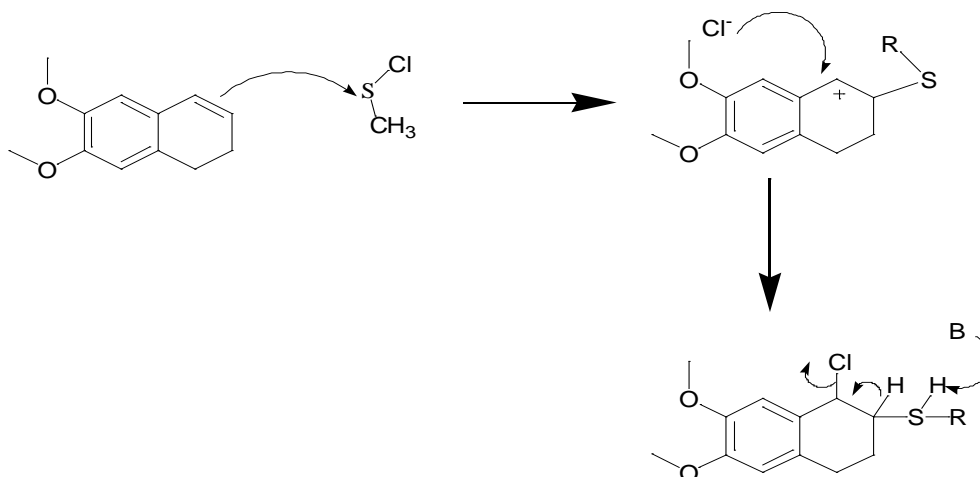


Na síntese de derivados cíclicos foi utilizado como matéria-prima o 6,7-dimetoxi-1,2-diidronaftaleno. Esta foi tratado com cloreto de metilsulfonila inserindo o grupo sulfeto no derivado naftalênico e este foi utilizado na síntese dos dois agonistas sulfônios (Esquema 8).

Esquema 8 – Síntese de derivados cíclicos



Esquema 9 – Mecanismo proposto



Neste mecanismo, houve primeiramente uma reação de adição, no qual a dupla ligação atacou o átomo de enxofre, obtendo um intermediário carbocátion que logo após, sofreu um ataque nucleofílico do nucleófilo Cl⁻, com isso, o produto formado atacou o átomo de hidrogênio que estava ligado ao enxofre, fazendo com que ocorresse uma eliminação do Cl.

5 – Conclusão

Estudando na literatura as aplicações farmacológicas da dopamina, podemos observar sua grande importância terapêutica.

Podemos concluir que a síntese dos agonistas ergolíneos apresentou um rendimento bastante expressivo, em torno de 70%. Essa reação se procede a nível de kilos para contornar a demanda necessária. Ocorreu como esperado não apresentando nenhum tipo de inconveniente que tivesse que ser contornado.

Em contrapartida, a reação com o agonista benzazepínico ao se fazer a reação com o óxido de 4-metoxiestireno obteve rendimentos baixos, em torno de 19%, mas o inconveniente foi contornado ao reagir a feniletanoamina com o 4-metoximandelado de metila obtendo maiores rendimentos, em torno de 68%.

Para a síntese de análogos visando o tratamento de glaucoma, na última etapa da reação, a presença do HBr foi necessária para que o grupo metoxila fosse clivado para que ocorresse a ciclização do sistema. Apesar dos resultados terem obtidos atividades desejadas, os mesmos não foram clinicamente testados para glaucoma.

Na última etapa da síntese dos análogos sulfônicos, a reação com BBr_3 conduziu a clivagem do grupo metoxila e a formação dos derivados sulfônicos.

Portanto, apesar de grandes estudos realizados para conter ou para abdicar os estados patológicos decorrentes do sistema dopaminérgico, ainda há grandes necessidades de drogas que sejam isentas de efeitos colaterais e que tenham uma resposta hábil para cada tipo de receptor.

6 – Bibliografia

- ◆ Aranda, R.; Villalba, K.; Ravina, E; Masaguer, C. K., J. Méd. Chem, 51, 6085 – 6096. 2008.
- ◆ Cabri, Walter; Roletto, Jacopo; Olmo, Sara; Fonte, Piera; Ghetti, Paolo; Songia, Simonetta; Mapelli, Elio; Alpegiani, Marco; Paissoni, Paolo, Organic Process Research & Development, 10, 198-202, 2006.
- ◆ Chatwal, G. R., Medicinal Chemistry, University of Delhi
- ◆ Chen, J.; Collins, G. T.; Zang, J., J. Med. Chem, 51, 5905 – 5908. 2008
- ◆ Cheng, Alice C.; Jr, Neal Castagnoli, J. Med. Chem, 27, 513-520. 1984
- ◆ Dalgalarondo, P. História e Psicopatologia do transtorno Boderline: da esquizofrenia latente aos transtornos de Personalidade. In Psiquiatria Biológica, v. IV, n 3, set-1996
- ◆ Gilman, Alfred Goodman ; Goodman, Louis S. ; Rall, Theodore W. ; Murad, Ferid. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1987.
- ◆ Guyod-Benoit, Martine; Nicolle, Edwige; Namil, Abdel; Coulombeau, Christiane; Leclerc, Gérard, J. Med. Chem., 12, 1657-1666. 1995.
- ◆ Hamada, Akihiko; Chang, Yu An; Urestky, Norman; Miller, Duane D., J. Med. Chem., 27, 675-680. 1984.
- ◆ Kalant, Harold ; Roschlau, Walter H. E. Princípios de Farmacologia Médica. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1991.
- ◆ Ma, Su; Lim, Lourrier; Raghavan, R.; Cohenour, Pat; Lin, Peter Y. T.; Bennett, Jennifer; Lewis, Russel J.; Enwall, Eric L; Kostrzewa, Richard, J. Med. Chem, 38, 4087-4097. 1995.

- ◆ Mattos, Jaime Pitágoras de; Mattos, Vânia Maria de B. Corrêa, Arq. Neuropsiquiatr., 57, 329-332, 1999.
- ◆ Menegatti, Ricardo; Fraga, Carlos Alberto Manssour; Barreiro, Elezer J.; Lima, Vera Lucia Eifler; Rates, Stela Maris Kuse; Costa, Teresa Dalla, Quim. Nova, 27, 447-455, 2004.
- ◆ Milheiro, Jaime, Loucos são os outros, Lisboa, Edições Fim de Século; 2000.
- ◆ O. Fedorenko ; N. Strutz-Seebohm ; U. Henrion ; O. N. Ureche ;F. Lang ; G. Seebohm Department of Physiology, University of Tuebingen, Gmelinstr. 5, 72076 Tuebingen, Germany.
- ◆ Parulkar, Anilkumar; Buger, Alfred, J. Am. Chem. Soc., 738 – 740, 1966.
- ◆ Retonto, Carolina Godinho ; Faria, Pedro. Química das Sensações, São Paulo: ed. Átomo, 2006.
- ◆ SAHA, Sukanta; CHANT, David; WELHAM, Joy; McGRATH, John. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *Plos Med*, 2005; 2(5): e141.
- ◆ Simões, Cláudia Maria Oliveira; Schenkel, Eloir Paulo; Gosmann, Grace; Mello, João Carlos Palazzo de; Mentz, Lilian Auler; Petrovick, Pedro Ros. “Farmacognosia da planta ao medicamento”. Cap. 31 (pgs 832-835) Editora da UFRGS/Editora da UFSC. Porto Alegre/ Florianópolis, 2004.
- ◆ Sayyed, Iliyas Ali; Sudalai, Arumugam, *Asymmetry*, 15, 3111-3116. 2004
Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Hirano, K, *Biorganic e Medicinal Chemistry*, 16, 8874 – 8881. 2008.
- Weinstock, Joseph; Wilson, James W.; Ladd, David L.; Brush, Charles K.; Pfeiffer, Francis R.; Kuo, George Y.; Holden, Kenneth G.; Yim, Nelson C. F.; Hahn, Richard A.; *J. Med. Chem.*, 23, 973-975, 1980.

