

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE
DE FENILETILAMINAS β -ALCOXILADAS**

TESE SUBMETIDA A UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SANTA CATARINA
PARA OPTAR AO GRAU DE DOUTOR
EM QUÍMICA.

MILTON DANIEL AILLON TORRES

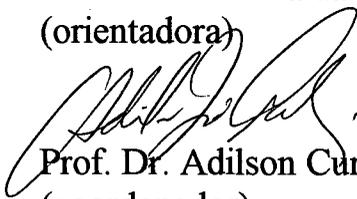
**FLORIANÓPOLIS
1996**

MILTON DANIEL AILLON TORRES

ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE
FENILALQUILAMINAS β -ALCOXILADAS

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do grau de Doutor em Ciências, especialidade em química orgânica, e aprovada em sua forma final pela orientadora e demais membros da banca examinadora.

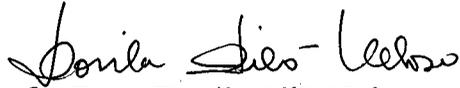

Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento
(orientadora)


Prof. Dr. Adilson Curtius
(coordenador)

banca examinadora:


Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento
(orientadora)


Profa. Dra. Auréa Echevarria Aznar


Profa. Dra. Dorila Piló Veloso


Prof. Dr. Giles Alexander Rae


Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo

para meu pai

para Marlene e Elsie

AGRADECIMENTOS

Fico muito agradecido aqueles que me ajudaram com suas críticas e conselhos, em particular ao Prof. Marcos Caroli Rezende, que foi orientador e “cumplice” nesta tentativa. Como tal, divido com ele todos os méritos e insucessos deste trabalho.

Agradeço especialmente à Profa. Maria da Graça, não apenas por ter assumido formalmente como minha orientadora no último ano deste trabalho, mas também e principalmente pelo incentivo e dedicação durante esta fase.

Aos Prof. Giles Alexander Rae e Tereza Nogueira, do Departamento de Farmacologia desta Universidade, pela acolhida como aluno em algumas disciplinas, e pela disposição em atender minhas inúmeras dúvidas durante estes anos.

Por terem aceito formar parte da banca examinadora, agradeço aos professores: Maria da G. Nascimento, Aurea E. Aznar, Dorila P. Veloso, Giles A. Rae, e Hugo A. G. Olmedo.

Agradeço ainda, ao Departamento de Farmacologia da Escola de Medicina, e ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências da Universidade do Chile, na pessoa do Prof. Bruce K. Cassels, do Departamento de Química da mesma Universidade, que providenciou tais contatos.

Ao Jaime J. Wiesenborn.

À CAPES e UFSC.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE SÍMBOLOS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	
1.1 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....	1
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 ANTECEDENTES.....	5
2.2 FARMACOLOGIA.....	9
2.3 RELACÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE (REA).....	14
2.3.1 REA em arilalquilaminas.....	19
2.3.2 Cálculos de química-quântica em REA.....	20
3 PARTE EXPERIMENTAL	
3.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	26
3.1.1 Materiais e métodos.....	26
3.1.2 Síntese.....	27
3.2 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS.....	37
3.2.1 Preparações de músculo liso.....	37
3.2.2 Determinação de constantes de dissociação aparente.....	38
3.2.3 Tratamento dos dados.....	39
3.3 CALCULOS TEÓRICOS.....	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	
4.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	41
4.2 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS.....	46

4.2.1 Afinidade por receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ e adrenérgicos α 1.....	53
4.2.2 Seletividade por receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ ou adrenérgicos α 1.....	59
4.2.3 Correlação com dados em humanos.....	60
4.2.4 Relações estrutura-atividade (REA).....	62
4.3 CÁLCULOS TEÓRICOS.....	69
4.3.1 Análise conformacional.....	69
4.3.2 Relações entre parâmetros físico-químicos e afinidade.....	87
4.3.3 Relações entre parâmetros semi-empíricos e atividade.....	92
5 CONCLUSÕES.....	97
ANEXO.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100

LISTA DE FIGURAS

1	ALGUMAS AMINAS BIOLOGICAMENTE IMPORTANTES.....	5
2	(A) CONFORMAÇÃO E (B) FARMACÓFORO DA 5-HT.....	24
3	CETANSERINA E PRAZOSIN, ANTAGONISTAS SELETIVOS 5-HT _{2A} E α_1 , RESPECTIVAMENTE.....	38
4 - 9	(A, B) CURVAS CUMULATIVAS DE CONCENTRAÇÃO-RESPOSTA DOS COMPOSTOS BOX.....	47-52
10	REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DA SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL CALCULADA POR AM1 PARA O COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7)	70
11	REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DA SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL CALCULADA POR AM1 PARA O COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8)	71
12	MAPA DE ENERGIA CONFORMACIONAL AM1 PARA O COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7).....	72
13	MAPA DE ENERGIA CONFORMACIONAL AM1 PARA O COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8).....	73
14	ÂNGULOS DE TORÇÃO PARA OS COMPOSTOS-MODELO 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7) E 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8)	74
15	CURVA DE ENERGIA POTENCIAL AM1 DO COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7).....	77
16	CONFORMAÇÃO DE 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7) NO MÍNIMO ENERGÉTICO (A).....	78

17	CONFORMAÇÃO DE 1-(2-METOXIFENIL)-2-AMINOETANO (7) NO MÍNIMO ENERGÉTICO (B).....	78
18	CURVA DE ENERGIA POTENCIAL AM1 DO COMPOSTO 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8).....	79
19	CONFORMAÇÃO DE 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8) NO MÍNIMO ENERGÉTICO (C).....	79
20	CONFORMAÇÃO DE 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8) NO MÍNIMO ENERGÉTICO (D).....	80
21	CONFORMAÇÃO ECLIPSADA DE 1-(2-METOXIFENIL)-1-METOXI-2-AMINOETANO (8).....	80
22	PROJEÇÕES DE NEWMAN DOS TRÊS CONFÓRMEROS POR ROTAÇÃO AO REDOR DA LIGAÇÃO α - β EM CLORIDRATOS DE 1-ARIL-1-ALCOXI-2-AMINOETANOS E DERIVADOS.....	84
23	ESPECTRO DE RMN ^1H (D_2O) DO CLORIDRATO DE 1- (2,5-DIMETOXI- 4-BROMOFENIL)-1-ETOXI-2-AMINOETANO [BOB-2]-HCl.....	85

LISTA DE TABELAS

1	FAIXAS DE ATIVIDADE CONTRÁTIL, VALORES DE AFINIDADE APARENTE E RESPOSTAS MÁXIMAS DE β -ALCOXIFENILETILAMINAS.....	54
2	VALORES DE pD_2 E RESPOSTAS MÁXIMAS RELATIVAS DE FENILETILAMINAS β -OXIGENADAS E β -DESOXIGENADAS.....	55
3	CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO APARENTES SEROTONÉRGICAS 5-HT E ADRENÉRGICAS α_1	56
4	SELETIVIDADES RELATIVAS DOS AGONISTAS POR RECEPTORES SEROTONÉRGICOS E ADRENÉRGICOS.....	56
5	ÂNGULOS DIEDROS E ENERGIAS RELATIVAS DE 2-METOXIFENILETILAMINAS E β ,2-DIMETOXIFENILETILAMINA CALCULADAS POR AM1.....	76
6	HIDROFOBICIDADES DAS β -ALCOXIFENILETILAMINAS.....	89
7	ENERGIAS DE FRONTEIRA, MOMENTO DE DIPOLO, CALOR DE FORMAÇÃO E CARGAS LÍQUIDAS LOCAIS PARA AS β -ALCOXIFENILETILAMINAS NÃO PROTONADAS.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM1	<i>Austin model 1</i>
BOX	"Benziloxi" derivados de feniletilaminas β -alcoxiladas ou β -hidroxiladas
CCD	Cromatografia em camada delgada
CNDO	<i>Complete neglect of differential overlap</i>
DA	Dopamina (3,4-diidroxifeniletilamina)
DMA	Dimetoxianfetamina
DMT	Dimetiltriptamina
DOB	2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina
DOI	2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina
DOM	2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina
EHT	<i>Extended Hückel theory</i>
EPM	Erro padrão da média
HMO	<i>Hückel molecular-orbital method</i>
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
INDO	<i>Intermediate neglect of differential overlap</i>
LSD	<i>Lysergic acid diethylamide</i>
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
MDMA	(N-metil-3,4-metilendioxianfetamina, <i>ecstasy</i>)
MOPAC	<i>Molecular orbital package</i>
NE	Norepinefrina (noradrenalina, 3,4-di-hdroxifeniletanolamina)
OM	Orbital molecular
PM3	<i>Parametric method 3</i>
REA	Relação estrutura-atividade
RMN	Ressonância magnética nuclear
SNC	Sistema nervoso central
THF	Tetra-hidrofurano
TMA	3,4,5-trimetoxianfetamina
TMA-2	2,4,5-trimetoxianfetamina

RELAÇÃO DOS COMPOSTOS DA SÉRIE BOX

BOX	"Benziloxi" feniletilaminas β -acoxiladas
BODMPEA	1-(2',5'-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano
BOB	1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-metoxi-2-aminoetano
BOB-2	1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-etoxi-2-aminoetano
BOT-7	1-(2',5'-dimetoxi-4'-tiopropoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano
BOET	1-(2',5'-dimetoxi-4'-etilfenil)-1-metoxi-2-aminoetano
BOD	1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-1-metoxi-2-aminoetano
BOTMPEA	1-(2',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino-etano
BOH	1-(3',4'-metilendioxfenil)-1-metoxi-2-amino-etano
BOM	1-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino-etano
BOI	1-(2',5'-dimetoxi-4'-iodofenil) -1- metoxi -2-aminoetano
BON	1-(2',5'-dimetoxi-4'-nitrofenil)-1-metoxi-2-aminoetano

LISTA DE SÍMBOLOS

α_1	Classe de receptor adrenérgico
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5-HT _x	Receptores serotoninérgicos
π	Parâmetro de hidrofobicidade de Hansch
P	Coefficiente de partição n-octanol-água
log P	Hidrofobicidade molecular
σ	Parâmetro de Hammett
DE ₅₀	Afinidade aparente (concentração do agonista que produz 50% da resposta máxima)
K _B	Constante aparente de dissociação do antagonista
K _D	Constante aparente de dissociação do agonista
pD ₂	Afinidade aparente do agonista (definida como pD ₂ = -log DE ₅₀ = -log K _D)
pD ₂ ^S	Afinidade aparente por receptores serotoninérgicos

pD_2^A	Afinidade aparente por receptores adrenérgicos
ΔpD_2^S	Atuação relativa do agonista em receptores serotoninérgicos ($\Delta pD_2^S = pD_2 - pD_2^A$)
ΔpD_2^A	Atuação relativa do agonista em receptores adrenérgicos ($\Delta pD_2^A = pD_2 - pD_2^S$)
pA_2	Potência do antagonista (definida como $pA_2 = -\log K_B$)
ρ	Nível de significância, probabilidade de erro
d	Desvio padrão
n	Número de amostras (ensaios farmacológicos ou compostos)
r	Coefficiente de correlação
ϕ	Ângulo diedro
μ	Momento de dipolo
ΔH_f	Calor de formação
Q_i	Carga líquida local do átomo i
s	Singlete
d	Duplete
dd	Duplo duplete
t	Triplete
q	Quarteto
m	Multiplete
J	Constante de acoplamento
Me	Grupo metila
Et	Grupo etila
SPr	Grupo tiopropila

RESUMO

Uma série de 11 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoethanes (β -alkoxyphenylethylamines), dos quais 7 são compostos novos, foram sintetizados na forma de seus cloridratos: 1-(2',5'-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BODMPEA], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BOB], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-etoxi-2-aminoetano [BOB-2], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-tiopropoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BOT-7], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-etilfenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BOET], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BOD], 1-(2',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino-etano [BOTMPEA], 1-(3',4'-metilendioxfenil)-1-metoxi-2-amino-etano [BOH], 1-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino-etano [BOM], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-iodofenil) -1- metoxi -2-aminoetano [BOI], 1-(2',5'-dimetoxi-4'-nitrofenil)-1-metoxi-2-aminoetano [BON].

As afinidades aparentes desses compostos por receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e α 1 adrenérgicos, em aorta torácica de rato, foram calculadas a partir de medidas de sua capacidade de induzir a contração do tecido. BON foi o único composto que não contraiu os anéis de aorta, comportando-se como um antagonista nestes receptores. Todas as outras feniletilaminas comportaram-se como agonistas parciais em ambos receptores, com a exceção de BODMPEA, que atuou como um agonista serotoninérgico 5-HT₂ total, e que mostrou também afinidade por receptores α 1.

Os valores de afinidade obtidos correlacionaram razoavelmente bem com as potências descritas para algumas dessas drogas em humanos, sendo que as afinidades altas corresponderam às drogas mais potentes.

Cálculos teóricos baseados no método semi-empírico AM1 foram realizados para estes compostos. As conformações mais estáveis foram deduzidas a partir destes cálculos e de estimativas baseadas em espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. As geometrias resultantes foram então usadas na determinação de parâmetros teóricos tais como

energias *HOMO* e *LUMO*, cargas e momentos de dipolo de cada molécula. Estimativas de suas lipofilidades totais ($\log P$) foram obtidas por métodos e valores de lipofilidade descritos na literatura para compostos análogos.

A análise estatística dos dados revelou que o valor obtido de pD_2 mostrou uma correlação significativa com a lipofilidade total das moléculas e a carga calculada para o átomo de carbono em *para* à cadeia lateral. As afinidades *in vitro* correlacionaram pobremente com as energias *HOMO* dos compostos estudados, questionando um eventual processo de transferência de carga entre o receptor e o anel aromático.

ABSTRACT

A series of 11 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoethanes (β -alkoxyphenethylamines), of which 7 were new, were synthesized in the form of their hydrochlorides: 1-(2',5'-dimethoxyphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BODMPEA), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-bromophenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOB), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-bromophenyl)-1-ethoxy-2-aminoethane (BOB-2), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-thiopropoxyphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOT-7), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-ethylphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOET), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-methylphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOD), 1-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOTMPEA), 1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOH), 1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOM), 1-(2',5'-dimethoxy-4'-iodophenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BOI), and 1-(2',5'-dimethoxy-4'-nitrophenyl)-1-methoxy-2-aminoethane (BON).

The apparent affinities of these compounds for the serotonergic (5-HT₂) and α 1 adrenergic receptors present in the thoracic aorta of rat were obtained from measurements of their ability to induce tissue contraction. BON was the only compound which did not cause any contraction of rings from rat aorta, behaving as a receptor antagonist. All other phenethylamines behaved as partial agonists for both receptors, with the exception of BODMPEA, which acted as a full serotonergic agonist, that also interacted with the α 1 receptor.

The obtained affinities correlated reasonably well with the reported potency of some of these drugs in humans, the highest affinities corresponding to the most potent drugs.

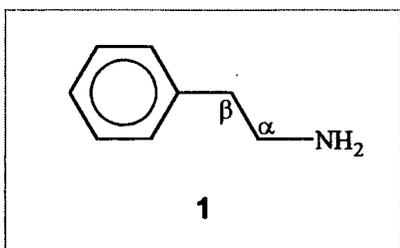
Theoretical calculations based on the semi-empirical AM1 method were performed with all compounds. Their most stable conformations were deduced from theoretical calculations and estimations based on their hydrogen magnetic resonance spectra. The resulting geometries were then employed for the determination of theoretical parameters like

HOMO and LUMO energies, charges and dipole moments for each molecule. Estimates of their total lipophilicities ($\log P$) were then obtained from methods and group lipophilicities reported for analogous compounds.

A statistical analysis of the data showed that the obtained pD_2 values showed a significant correlation with the total lipophilicity of the molecules and the calculated charge on the C atom *para* to the side chain. *in vitro* affinities correlated poorly with the HOMO energies of the studied compounds, casting doubt on an eventual involvement of charge transfer interactions between the receptor and the aromatic ring.

1 - INTRODUÇÃO

1.1 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA



1-fenil-2-aminoetano (β -feniletilamina, **1**) é o esqueleto base de uma série de compostos de interesse biológico e medicinal. Entre eles estão o neurotransmissor norepinefrina, os mediadores epinefrina e dopamina, os simpatomiméticos efedrina e anfetamina, e o psicotomimético ou alucinógeno

mescalina (Figura 1, p. 5). Muitas destas aminas desempenham um papel importante nas funções celulares, particularmente no sistema nervoso central e simpático. Como consequência, nas últimas décadas vem-se tentando encontrar uma relação entre as características estruturais e a atividade destes compostos, especialmente para o grupo das arilalquilaminas psicotomiméticas uma vez que a molécula não substituída (i.e., β -feniletilamina, **1**) é desprovida deste tipo de atividade.

Até o momento, todos os estudos de relação estrutura-atividade (REA) farmacológica de arilalquilaminas psicotomiméticas têm sido centrados em compostos que são análogos estruturais dos neurotransmissores centrais serotonina (5-HT), e dopamina (DA) (Figura 1, p. 5). Sabe-se a respeito que os agentes psicoativos 1-(2',5'-dimetoxifenil)-2-aminopropanos interagem com receptores adrenérgicos de tipo α_1 e serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}¹⁻³, e acredita-se que pelo menos, os sítios 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} são envolvidos no mecanismo de ação destas substâncias.^{4,5} Entretanto, praticamente não existe informação equivalente de agentes psicoativos alcoilados na cadeia alquílica relacionadas à norepinefrina (NE). Sabe-se apenas que alguns destes compostos causam alterações na percepção em humanos em doses bastante baixas, outros são muito menos potentes, enquanto alguns parecem ser inativos.^{6,7} Entretanto, a afinidade e eficácia relativa em receptores relevantes não têm sido avaliadas. Este grupo particularmente intrigante de substâncias são os 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos (também chamados "benziloxi" BOX), nos quais a introdução de um átomo de oxigênio na posição β

Introdução

tenta mimetizar a β -oxidação fisiológica de dopamina a norepinefrina.⁶ A literatura registra um único exemplo descrevendo a síntese e avaliação preliminar de quatro 1-*aryl*-1-metoxi-2-aminoetanos (feniletilaminas β -metoxiladas).⁷ Esses compostos demonstraram potências subjetivas mais altas que os correspondentes 1-*aryl*-2-aminoetanos (homólogos sem o grupo β -metoxila), porém inferiores aos dos 1-*aryl*-2-aminopropanos (anfetaminas, homólogos α -metilados). É portanto razoável estender esses estudos a outras feniletilaminas β -alcoxiladas representativas, no intuito de determinar se existe ou não alguma correlação entre as estruturas químicas destes compostos e suas atividades farmacológicas.

Em geral, a presença de um grupo hidroxila no átomo de carbono β de uma feniletilamina ou de uma anfetamina diminui a ação sobre o sistema nervoso central (SNC), presumivelmente devido à menor lipossolubilidade desses compostos. Todavia, tal substituição aumenta acentuadamente a atividade agonista periférica, como no caso de norefedrina, efedrina, norepinefrina e epinefrina. Pode-se esperar então que “mascarando” este grupo polar hidroxila, na forma do éter O-metílico, o acesso ao SNC poderia ser facilitado com o conseqüente reflexo na atividade central, como acontece por exemplo com o éter β -O-metílico da adrenalina (adrenalina metil éter), descrito como estimulante por Page & Hoffer⁸. Nossa hipótese central é que na presença do grupo polar “mascarado” como em 1-*aryl*-1-metoxi-2-aminoetanos, e dada a possibilidade destes compostos adotarem conformações adequadas, a atividade e seletividade no SNC dependem principalmente do anel aromático.

Já que 1-*aryl*-1-alcoxi-2-aminoetanos (BOX) são estruturas de acesso sintético relativamente fácil e cuja farmacologia e estudos teóricos têm sido muito pouco explorados, pretende-se neste trabalho contribuir à solução destes problemas mediante um estudo coordenado nos campos da química orgânica sintética, química quântica e a farmacologia. Para isto foram sintetizados compostos novos e conhecidos da série BOX, utilizando dados da literatura de homólogos ativos na seleção de estruturas.

Introdução

Antecipa-se portanto que os compostos sintetizados terão algum tipo de atividade em receptores específicos bem caracterizados como seus homólogos β -desmetoxilados. Numa segunda etapa, estes compostos foram caracterizados farmacologicamente em receptores adrenérgicos e serotoninérgicos. Por último, todas as estruturas dos compostos preparados foram estudados por métodos semi-empíricos, com o propósito de identificar as características estruturais e parâmetros eletrônicos que justifiquem a diferença no perfil farmacológico da série BOX. Espera-se ainda encontrar alguma equação que reflita a atividade farmacológica por uma combinação linear de propriedades locais e/ou globais, calculadas por métodos semi-empíricos, bem como de propriedades físico-químicas tal como a lipofilicidade.

Os compostos descritos neste trabalho são novos exemplos de agentes ativos em receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e adrenérgicos α_1 possuindo um grupo β -hidroxila “mascarado”, sendo, alguns deles, os primeiros compostos descritos na literatura a mostrar propriedades psicotomiméticas com esta função.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Síntese e caracterização de uma série representativa de 1-aryl-1-metoxi-2-aminoetanos (novos e conhecidos) homólogos de anfetaminas sabidamente psicoativas.
2. Realização de ensaios farmacológicos que permitam determinar as características agonísticas e antagonísticas destes compostos em receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e adrenérgicos α_1 .
3. Estudo conformacional e cálculo de propriedades eletrônicas que dependam da estrutura dos compostos preparados, utilizando metodologias mecânico-quânticas semi-empíricas.
4. Busca de possíveis correlações entre os parâmetros calculados e as propriedades farmacológicas.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

Um grande número de compostos de importância médica e biológica são aminas, em particular arilalquilaminas, as quais constituem uma das famílias de agentes psicoativos clinicamente mais explorados e mais estudados desde o ponto de vista da relação estrutura-atividade (REA). Na Figura 1 são mostrados alguns exemplos importantes.

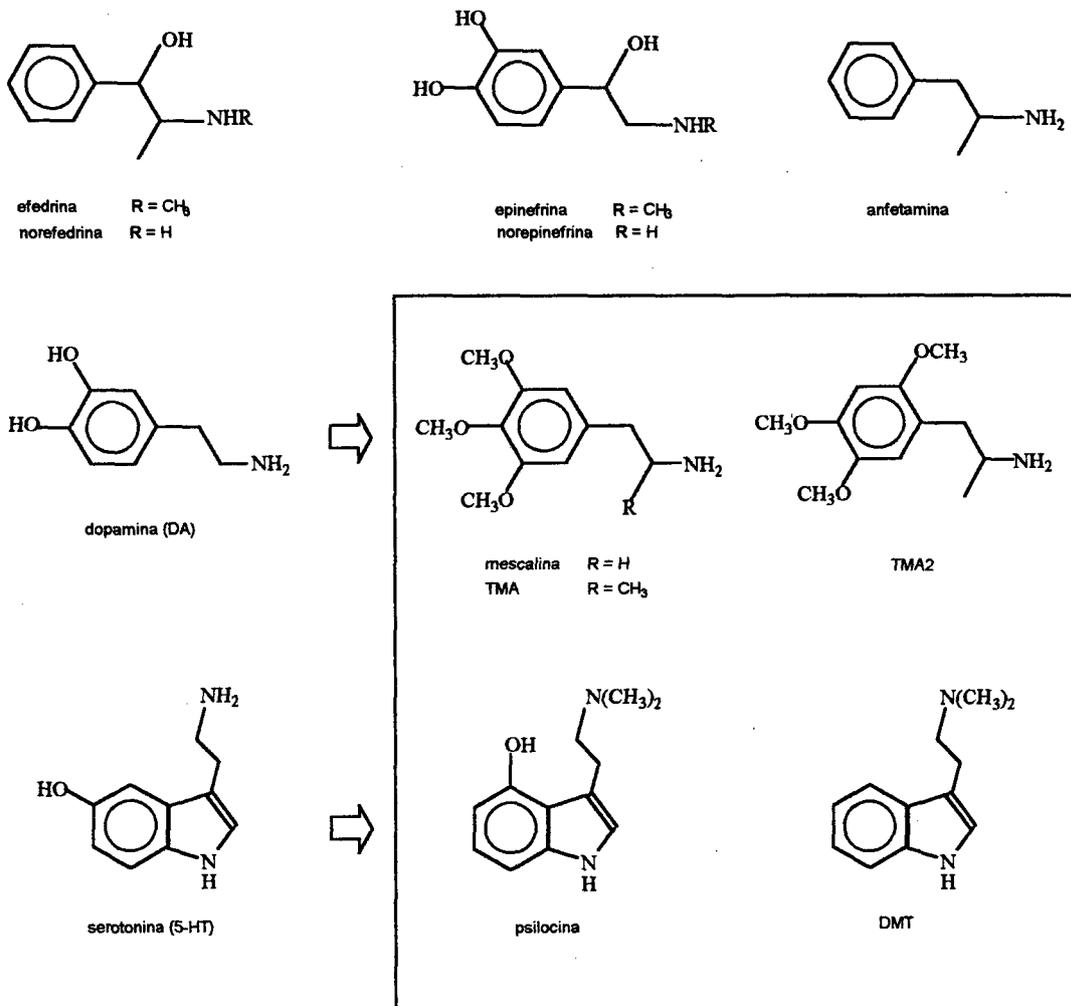


Figura 1. Algumas aminas biologicamente importantes

Revisão da literatura

Este grupo de compostos inclui alcalóides como efedrina, obtida da *Efedra mahuang*, norefedrina ou catina, obtido do *Catha edulis*, e mescalina obtido do cactus peiote *Lophophora williamsii*.

Muitos desses compostos produzem intensos efeitos psicológicos e fisiológicos. A epinefrina (adrenalina) e a norepinefrina (noradrenalina, NE) são dois hormônios presentes na glândula supra-renal. Liberada na corrente sanguínea quando um animal percebe o perigo, a adrenalina causa um aumento na pressão sanguínea, intensificação do ritmo cardíaco, e aumento da frequência respiratória. Todos esses efeitos preparam o animal para a luta ou fuga. A noradrenalina também causa aumento da pressão sanguínea, e está envolvida na transmissão de impulsos desde o extremo de uma fibra nervosa a outra.

A dopamina (DA) é o precursor metabólico imediato da norepinefrina e epinefrina e, trata-se de um neurotransmissor simpático que possui importantes propriedades farmacológicas intrínsecas.

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é um composto de particular interesse devido a sua importância na manutenção da estabilidade dos processos mentais; por exemplo, tem sido sugerido que a esquizofrenia pode estar relacionada com anormalidades no metabolismo da serotonina.⁹

A anfetamina (um poderoso estimulante sintético) e a mescalina (um alucinógeno) têm estruturas relacionadas àquelas da serotonina, adrenalina, e noradrenalina. Todos esses compostos de interesse biológico e medicinal são derivados da estrutura base 1-fenil-2-aminoetano (β -feniletilamina **1**, p. 1).

A semelhança estrutural desses compostos deve estar relacionada a seus efeitos fisiológicos e psicológicos porque muitos outros compostos com propriedades semelhantes são também derivados do base 1-fenil-2-aminoetano. Exemplos (não mostrados) são N-metilanfetamina e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD).

Revisão da literatura

Drogas psicoativas tais como as arilalquilaminas e indolalquilaminas, são objeto de um contínuo interesse como ferramentas para o estudo de processos sensoriais e mentais. Como a ação destes compostos é eventualmente expressa no SNC humano, têm sido feitos grandes esforços para relacioná-los, funcional e estruturalmente, a neurotransmissores centrais.^{9,10} Por exemplo, os indóis psicotomiméticos mais importantes são análogos da serotonina, e o vasto grupo das arilalquilaminas, lembram a dopamina, (Figura 1, p. 5). Esta relação é a base de muitas investigações neuroanatômicas com esses compostos, e que têm levado a algumas explicações dos seus mecanismos funcionais de ação.

A informação acumulada até hoje permite formular algumas regras úteis em relação aos traços estruturais que determinam o tipo de interação com receptores de monoaminas, e que modulam a seletividade por um ou outro subtipo de receptor. Entretanto, ainda é difícil prever de maneira geral a ação de uma molécula frente a estes receptores e frente as enzimas que catalizam as etapas de síntese ou de metabolização destes neurotransmissores. Em geral, sabe-se, por exemplo, que fármacos que exercem ações estruturalmente específicas no SNC, tais como os compostos psicotomiméticos (fenilalquilaminas, triptaminas, ergolinas) caracterizam-se por possuir um anel aromático (benzeno ou indol) separado de um grupo amino por 2 átomos de carbono sp^3 , como acontece na mescalina (Figura 1, p. 5).

A mescalina apesar de possuir uma potência muito baixa, serve de composto modelo devido a sua estrutura química simples e seu perfil de efeitos psicológicos bem caracterizados (semelhantes àqueles da LSD).

Durante as últimas décadas, foram feitas inúmeras variações na estrutura básica da mescalina visando um aumento da potência ou uma alteração qualitativa na ação dos compostos derivados. Assim, as substituições no anel aromático, e a introdução de um grupo metila em α da cadeia etilamina (originando anfetaminas), forneceram uma grande quantidade de derivados, em muitos casos com propriedades psicoativas.⁶ Alguns destes compostos possuem propriedades estimulantes^{11,12}, outros atuam como alucinógenos

Revisão da literatura

ou psicotomiméticos^{4,6,9}, ou ainda como “entactógenos” (palavra derivada das raízes *gr.* “en” = dentro, “gen” = produzir ou originar ; e *lat.* “tactus” = tato, contato. Portanto a conotação desta palavra é a de “produzir contato interno”). Esta última classe de compostos psicoativos, não alucinogênicos, facilita a comunicação e os estados introspectivos e pode ter valor como coadjuvante na psicoterapia.^{13,14}

Como exemplo de variações estruturais na mescalina, a 1-(3',4',5'-trimetoxifenil)-2-aminopropano (TMA, Figura 1, p. 5) representa uma estrutura combinada de duas substâncias centralmente ativas, a própria mescalina e a anfetamina, e é um alucinógeno 2 vezes mais potente que a mescalina.⁹ Os restantes 5 isômeros da mescalina, têm sido preparados e avaliados e com exceção da 1-(2',3',4'-trimetoxifenil)-2-aminopropano (TMA-3), todos possuem atividade alucinogênica no homem, sendo o composto 2,4,5-trimetoxilado (TMA-2, Figura 1, p. 5) o mais potente deles.⁹ Este padrão de substituição emerge frequentemente nas estruturas dos agentes psicoativos. Outras substituições, como, por exemplo, a inserção de um átomo de oxigênio entre a cadeia lateral e o anel aromático, a N-metilação (com exceção do 1-(3',4'-metilendioxifenil)-2-metilaminopropano, *ecstasy*, MDMA), ou N,N-dimetilação eliminam qualquer ação central.⁹

De forma análoga a outras drogas, as arilalquilaminas não produzem apenas um efeito em particular. Estas substâncias possuem um amplo espectro de propriedades farmacológicas que podem estar relacionadas a diferenças no seu mecanismo de ação. Por exemplo, a anfetamina é considerada como um estimulante do SNC, apresentando também propriedades anoréxicas junto com efeitos sobre o sistema cardiovascular e processos termorreguladores. Outra droga sintética, 1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-2-aminopropano (DOM), estruturalmente relacionada ao estimulante central anfetamina e ao alucinógeno mescalina, apresenta importantes efeitos psicotomiméticos, induzindo transitoriamente estados de consciência alterados. O DOM, ainda retém algumas propriedades semelhantes à anfetamina tais como os efeitos cardiovasculares. Esses exemplos ilustram as propriedades farmacológicas interessantes destas moléculas.

2.2 FARMACOLOGIA

Os efeitos das drogas psicotrópicas (arilalquilaminas, triptaminas, e ergolinas) resultam de sua interação com um grupo de proteínas celulares que normalmente servem como receptores para ligantes reguladores endógenos. Muitas drogas que, pelo menos, imitam alguns dos efeitos desses compostos endógenos pela interação com o receptor apropriado denominam-se *agonistas*. Outras substâncias que são, por si mesmas, desprovidas de atividade farmacológica intrínseca, mas que possuem afinidade pelo receptor, são designados como *antagonistas*. Estas substâncias podem causar efeito pela inibição da ação de um agonista específico. De um modo geral, um composto pode atuar de diversas formas frente a diferentes tipos ou subtipos de receptores; como agonista, como antagonista ou ainda como dualista, isto é, possuindo simultaneamente propriedades agonísticas e antagonísticas.

Sob o ponto de vista farmacológico, sabe-se que as arilalquilaminas atuam de forma mais ou menos seletiva sobre receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e, serotonérgicos, unindo-se a uma gama de receptores de monoaminas. Porém, o mecanismo de ação a nível do SNC destes compostos não tem sido completamente desvendado.¹⁵

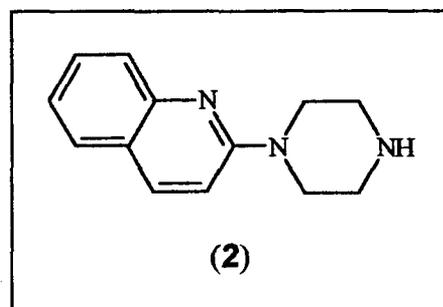
As primeiras evidências fornecidas pelos estudos eletrofisiológicos de Aghajanian e colaboradores apontaram o envolvimento do sistema serotonérgico no mecanismo de ação das fenilalquilaminas e, a partir delas, a maioria dos estudos nesta área têm sido centrados sobre a serotonina.¹⁶ A 5-HT é uma amina endógena envolvida na regulação de processos biológicos nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal. A 5-HT é, ainda um transmissor no SNC e, embora o cérebro seja responsável por apenas aproximadamente 1% do conteúdo corporal total de 5-HT, esta ocupa uma posição central na hegemonia neuroquímica.¹⁷ As ações da serotonina são numerosas e complexas e está claro que não são todas mediadas por receptores 5-HT do mesmo tipo. Estes receptores têm sido classificados em pelo menos 3, e talvez até 7 grupos, subdivididos ainda em vários subtipos.^{18, 19}

Revisão da literatura

O interesse na serotonina como chave para entender o mecanismo de ação de um tipo estruturalmente específico de drogas (em particular 1-aryl-2-aminoetanos ou propanos) deve-se a duas razões. Primeiro, as principais drogas psicoativas são freqüentemente formas químicas relacionadas à 5-HT (Figura 1, p. 5). Segundo, os estudos em animais examinando a neuroquímica do cérebro depois da administração de alucinógenos apontam invariavelmente para mudanças consistentes na concentração de 5-HT cerebral, manifestando-se como mudanças na síntese, liberação, catabolismo ou ação sobre seus receptores.²⁰

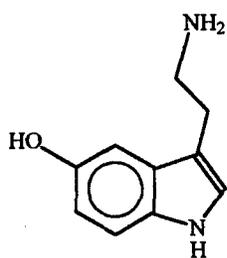
É claro que a experiência alucinógena é variada e complexa. Portanto, pode parecer simples demais pensar nesses efeitos sendo mediados apenas por um sistema neurotransmissor específico. Entretanto, esta idéia relaciona-se ao sítio primário ou inicial de ação destes compostos. A hipótese central é que uma vez que a droga atua sobre certo tipo de receptores serotoninérgicos cerebrais, origina-se uma cascata de eventos envolvendo processos neuroquímicos complexos, que levam aos efeitos subjetivos observados.

Estudos combinados usando modelos comportamentais de discriminação de droga (*drug discrimination*)²¹⁻²⁹ e radioligandos (*radioligand binding*)^{4, 30-33} têm levado à teoria de que um grupo de alucinógenos, que inclui certas arilalquilaminas e indolalquilaminas, produzem seus efeitos agindo sobre o sistema serotoninérgico central³⁴, mais especificamente nos receptores 5-HT₂^{4, 33, 35, 36}, possivelmente, como agonistas.^{37, 38} Esta última especulação é suportada por estudos que mostram uma correlação significativa entre as afinidades de uma série de agentes por sítios 5-HT₂ e sua potência subjetiva em humanos³⁶ e modelos animais.^{30, 39} Menos significativas são as correlações obtidas com sítios 5-HT₁.⁴ Além disso, muitos agonistas 5-HT₂ são alucinogênicos; a quipazina (2-[1-piperazinil]quinolina, **2**) é uma exceção⁴⁰, provavelmente devido à possível perda de seletividade deste composto por receptores 5-HT₂ vs. algum outro sítio de ligação.

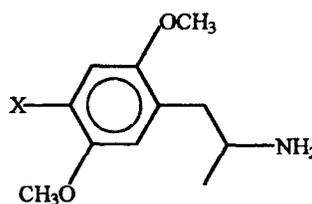


Revisão da literatura

A população de receptores 5-HT₂ da serotonina é de interesse clínico devido a seu papel potencial na função cardiovascular e ao seu possível envolvimento em vários distúrbios mentais tais como a esquizofrenia, depressão, alucinação, e ansiedade.^{41,42} Até hoje, duas classes de agonistas 5-HT₂ são conhecidas: indolalquilaminas tais como a própria 5-HT (**2**), e arilalquilaminas, como 1-(2',5'-dimetoxi-4'-X-fenil)-2-aminopropanos (**3**, X = Me, Br, I).



5-HT

**(3)**

Em geral, indolalquilaminas não são agentes seletivos e podem se ligar a múltiplas populações de receptores 5-HT.^{43,44} As arilalquilaminas por outro lado, geralmente mostram baixa afinidade por sítios de ligação 5-HT; porém, certos derivados 2',5'-dimetoxilados não apenas possuem uma afinidade significativa mas também são bastante seletivos por receptores 5-HT₂ sobre alguns 5-HT₁.^{4,30,36,45}

Em 1983 Glennon e colaboradores⁴⁶ baseados em estudos de discriminação de drogas propuseram que certos derivados de arilalquilaminas constituem a primeira classe de agonistas 5-HT₂. Demonstrou-se que agentes tais como **3** onde X = CH₃ (DOM; **3a**), Br (DOB; **3b**) e, I (DOI; **3c**), ligam-se com alta afinidade a receptores 5-HT₂³⁰, sendo rotineiramente usados como agonistas específicos 5-HT₂.³⁸ No entanto, estes compostos ligam-se também a receptores da norepinefrina (noradrenalina). Estes receptores, chamados de adrenérgicos, são classificados em 3 tipos principais: α_1 , α_2 e β , subdivididos ainda em vários subtipos.⁴⁷

Revisão da literatura

Especificamente 1-(2',5'-dimetoxi-4'-X-fenil)-2-aminopropanos ligam-se a receptores do tipo α_1 *in vitro*² e a afinidade e seletividade desses agentes dependem principalmente da estrutura eletrônica do anel aromático, e estão relacionadas à natureza do substituinte em 4.^{33,35} Neste sentido, tem se especulado que uma afinidade alta está associada com uma maior lipofilicidade do substituinte, propondo-se, ainda, a existência de uma região hidrofóbica no receptor responsável pela alta afinidade de alguns desses agentes³³. Além disso, a interação destas substâncias com os receptores 5-HT parece ser estereosseletiva, mas a razão da potência enantiomérica é pequena (i.e., 2 a 6 vezes).⁴⁵

Em 1984 Pazos e colaboradores⁴⁸ descreveram uma nova população de receptores 5-HT descritos como receptores 5-HT_{1C}. Posteriormente encontrou-se que os agonistas supostamente seletivos 5-HT₂ **3a-c**, também se ligam a receptores 5-HT_{1C} com alta afinidade⁴⁸, ainda Burris e Sanders-Bush¹ têm descrito que o DOM (**3a**) é um agonista 5-HT_{1C}. Desta maneira, essas três arilalquilaminas mostram pouca seletividade por uma dessas populações de receptores sobre a outra e podem constituir uma nova classe de agonistas 5-HT_{1C} / 5-HT₂.³⁹

Com a recente clonagem dos receptores 5-HT_{1C} e 5-HT₂, tem sido demonstrado que ainda há uma homologia próxima a 80% entre as porções transmembrana dos dois receptores e um segundo mensageiro comum.^{49,50} Devido a isto, os receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT_{1C} têm sido renomeados 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, respectivamente, reconhecendo que eles pertencem à mesma subfamília de receptores.⁵¹ Como uma consequência, muitas das ações originalmente atribuídas a um mecanismo envolvendo receptores 5-HT_{2A} podem de fato envolver um mecanismo 5-HT_{2C} ou uma combinação de ambos. Tem sido demonstrado também que a potência alucinogênica em humanos, a potência em ensaios de discriminação de drogas e a potência hipertérmica de derivados de fenilalquilaminas (que previamente mostraram uma correlação significativa com a afinidade por receptores 5-HT_{2A}^{4,36,44}) correlacionam-se com a afinidade por receptores 5-HT_{2C}.³⁸

Westkaemper e Glennon⁵², baseados em estudos de modelagem molecular, propuseram recentemente que a hélice III do segmento de transmembrana de receptores 5-HT_{2C} e 5-HT_{2A} constitui uma região de ligação chave para fenilalquilaminas tais como **3a-c**. De fato, esta região do receptor é quase idêntica para ambos, e isto poderia explicar as semelhanças observadas na afinidade. Baseados nesta informação, não é possível alcançar seletividade por mudanças simples na porção aromática dos derivados de **3**. Assim, todas as tentativas de obter seletividade por um destes sítios, por variação de substituintes no anel aromático, têm fracassado.⁵¹

Esta hipótese foi confirmada, recentemente, em ensaios com radioligantes em receptores 5-HT_{2C} e 5-HT_{2A} revelando REA semelhantes e correlações significativas entre a afinidade por ambos os receptores. Os resultados sugerem que esses compostos (incluindo os agonistas 5-HT_{2A} amplamente usados, DOB e DOI) são agentes 5-HT_{2C} / 5-HT_{2A}.³ Antagonistas 5-HT_{2A}, tal como a cetanserina (Figura 3, p. 38), também mostram pouca seletividade por esses receptores.

O papel dos sítios 5-HT_{1C} no mecanismo de ação de ariletilaminas ainda não é claro e não pode ser conclusivamente descartado, embora seja provável que o envolvimento deste subtipo de receptores seja secundário. Assim, diferenças nas afinidades por um ou outro subtipo de receptor são, provavelmente, responsáveis por efeitos particulares produzidos. É possível, ainda, que outros sistemas de neurotransmissão (por exemplo dopaminérgico) estejam envolvidos. Entretanto, todas as evidências e estudos recentes confirmam que o estímulo causado por estes compostos é primariamente um fenômeno mediado por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.³⁹

Pode ser prematuro concluir que agentes com afinidade por receptores 5-HT_{2A} possam ser ativos comportamentalmente. Tais agentes poderiam apresentar complicações farmacocinéticas *in vivo* ou atuar como antagonistas (e.g., cetanserina). Alternativamente, agentes com alta afinidade 5-HT_{2A} podem também possuir alta afinidade por outros receptores, ou pode ser que a afinidade por sítios 5-HT seja uma condição

necessária mas não suficiente para a atividade observada. Portanto, são necessários novos estudos nesta área, examinando a relação de novos compostos sobre receptores serotoninérgicos.

2.3 RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE (REA)

O estudo de relações estrutura-atividade (REA) de uma série estruturalmente específica de drogas supõe a existência de uma complementariedade mútua entre a estrutura química da droga e seu correspondente sítio de ação. Em outras palavras, relaciona a interação droga-receptor como uma combinação linear de descritores da estrutura química (i.e., de um ou vários parâmetros físico-químicos). O efeito desta interação, quando observado, é expresso como uma resposta biológica ou farmacológica.

Para substâncias agonistas, dois parâmetros mensuráveis são obtidos no sistema droga-receptor, dose e resposta. A dose pode ser definida como a quantidade de droga administrada e relaciona-se à concentração ao redor do receptor. A disponibilidade da droga em seu sítio de ação é determinada por vários processos incluindo absorção, metabolismo, distribuição, e excreção (etapa farmacocinética). Por outro lado, a fase farmacodinâmica compreende o processo de interação do fármaco com seu receptor. Para o caso de um agonista, desta interação resulta um estímulo que, após uma série de eventos químicos e bioquímicos, se traduz no efeito biológico observado. A intensidade e duração da ação de uma droga são, portanto, determinados por esses fatores.

A medida da resposta é na realidade a medida de alguns fenômenos fisiológicos tais como a pressão sanguínea ou a contração de um músculo. Supõe-se que a relação entre estas duas quantidades, dose e resposta, representa a interação que acontece entre as moléculas da

droga e do receptor, ainda que muitos eventos moleculares ocorram entre elas. Mas para uma droga produzir sua resposta, há duas condições básicas necessárias: a primeira, ela deve alcançar seu sítio receptor e, a segunda, deve possuir os traços estruturais necessários (padrão farmacofórico) para assegurar uma interação eficaz com o receptor.

As relações estrutura-atividade no campo das drogas psicotomiméticas têm sido amplamente discutidas durante as últimas décadas. Antes de abordar uma revisão destas REA, especificamente para arilalquilaminas, é necessário descrever brevemente os diversos modelos aplicados no estudo quantitativo de REA de várias classes de drogas, sendo os principais: modelos matemáticos, modelos topológicos, modelos de mecânica quântica, e modelos de energia livre.

1- Modelos matemáticos: Neste modelo presume-se que um substituínte determinado numa posição específica contribui aditiva e constantemente à atividade biológica de uma molécula numa série de compostos estruturalmente relacionados.

Free e Wilson⁵³ desenvolveram um método matemático geral para avaliar a ocorrência dos efeitos aditivos dos substituíntes e para estimar quantitativamente sua magnitude. De acordo com este método, as moléculas de uma série de drogas são estruturalmente decompostas em uma matriz ou núcleo comum que é variadamente substituído em múltiplas posições. Neste método, é construída uma série de equações lineares da forma,

$$BA_i = \sum_{ij}^{mn} a_{ij} X_{ij} + \mu$$

onde BA é a atividade biológica, m é o número total de posições, n é o número de substituíntes. O valor de X_{ij} indica a presença (1,0) ou ausência (0,0) do substituínte j na posição i , a_{ij} é a contribuição do j -ésimo substituínte à BA , e μ é a contribuição da parte matriz da molécula à atividade. As séries de equações lineares geradas são resolvidas por

Revisão da literatura

métodos de mínimos quadrados para α_{ij} e μ . Portanto devem haver mais equações que incógnitas e cada substituinte deve aparecer mais de uma vez em uma dada posição, e em diferentes combinações com os substituintes em outras posições.

Este método é atraente apenas quando não se dispõe de parâmetros físico-químicos e se deseja classificar quantitativamente as contribuições dos diversos grupos substituintes.

2- Modelos Topológicos: É amplamente conhecida a influência da forma molecular na atividade biológica, especialmente quando enzimas e receptores estão envolvidos devido à estrutura tridimensional das mesmas. Todavia, enquanto o tamanho e volume são parâmetros escalares, e podem ser estimados por vários índices (e.g., volume molar, volume e raio de Van der Waals, constante estérica de Taft),⁵⁴ a distribuição de volume (i.e., a forma da molécula) é um parâmetro vetorial.

O problema de encontrar um significado matemático que expresse as diferenças nos traços geométricos de diversas moléculas tem sido um desafio contínuo neste campo. A principal contribuição neste sentido tem sido feito por Kier e Hall⁵⁵ que têm adaptado o índice de conectividade molecular χ para correlações quantitativas de REA. χ , um número derivado originalmente por Randic,⁵⁶ expressa a topologia relativa de hidrocarbonetos ramificados isômeros e leva em conta os tipos de átomos, as ligações, e o ambiente químico contidos numa molécula sobre sua reatividade ou atividade. O índice de conectividade de Kier tem sido correlacionado com a potência de algumas arilalquilaminas permitindo algumas interpretações de REA.⁵⁷⁻⁵⁹

3- Modelos de química quântica:⁶⁰ Estes modelos baseiam-se nas soluções da equação de Schrödinger e na aplicação destas aos sistemas farmacológicos. Nestes modelos, tenta-se procurar ao nível eletrónico a explicação das interações dos fármacos com seus respectivos receptores através de cálculos de orbital molecular (OM). Tais cálculos baseiam-se principalmente nas seguintes teorias: orbital molecular aproximado de Hückel (HMO), teoria estendida de Hückel (EHT), completo desprezo da interpenetração diferencial (CNDO), e mais recentemente AM1 e PM3.⁶¹

Estes cálculos visam dois propósitos gerais: a) obter parâmetros de vários índices de interesse químico e farmacológico para serem usados em relações lineares de energia livre (como o método de Hansch); b) calcular as conformações de moléculas bioativas como uma base para comparação com moléculas miméticas ou antagonistas.

4- Modelos de energia livre: O modelo mais amplamente usado é a aproximação de Hansch^{62,63}, onde a variação na atividade biológica (A) é explicada pela variação de propriedades físico-químicas e estruturais, mais adequadas para serem correlacionadas com a atividade que os simples índices numéricos usados nos modelos matemáticos. Estas propriedades incluem características eletrônicas, fatores estéreos, e efeitos hidrofóbicos dos grupos substituintes introduzidos na molécula matriz, como mostrado na seguinte equação,

$$A = a + b\pi \text{ (ou } \log P) + c\pi^2 \text{ (ou } \log P)^2 + d\sigma + eEs + gS$$

onde, π ou $\log P$ são parâmetros hidrofóbicos, σ constante de Hammett, Es um fator estéreo, e S um parâmetro estrutural definindo a forma, tamanho, ou topografia da molécula. Esta equação mostra uma dependência não-linear (i.e., parabólica) da atividade com o caráter hidrofóbico das moléculas. Hansch considera que as moléculas hidrofílicas tendem a permanecer na fase aquosa, as moléculas hidrofóbicas tendem a ir para a fase lipídica, e apenas as moléculas com um balanço hidrofóbico/hidrofílico ótimo atingem seu alvo em tempo e concentração adequados. Para sistemas *in vivo*, por exemplo, a passagem através de

membranas celulares (de natureza lipídica), não seria esperada para moléculas hidrofílicas carregadas, e sim para moléculas lipofílicas neutras. Entretanto, espécies altamente lipofílicas poderiam ser “capturadas” e armazenadas nas membranas celulares não alcançando tampouco os sítios neuronais de ligação. Portanto, não é surpreendente, como mostrado por Hansch⁶² que a atividade de muitas drogas centralmente ativas mostre uma dependência parabólica com a hidrofobicidade (a hidrofobicidade é definida como $\log P$, onde P é o coeficiente de distribuição da substância entre octanol e água) tendo um valor ótimo em torno de 2.

Dos modelos descritos, o mais usado é o modelo de Hansch e suas variações que visam compreender a um nível fundamental os mecanismos de ação de drogas. Isto é devido não apenas a seu sucesso em múltiplas aplicações, mas também a sua simplicidade, e a disponibilidade de uma base de dados para os parâmetros dos substituintes. O modelo matemático de Free e Wilson não tem apresentado a popularidade da equação de Hansch. Provavelmente a falta de generalidade dos resultados, as severas restrições nos substituintes (um número substancial de compostos com variadas combinações dos substituintes é requerido para uma análise significativa), e os sobrecarregados cálculos computacionais têm contribuído para isto. Nenhum dos outros métodos vistos têm sido amplamente usados. Muitos requerem um considerável grau de conhecimento e cálculos matemáticos ou estatísticos para sua aplicação, ou dependem de *softwares* não disponíveis comumente. Ainda, os modelos matemáticos e de conectividade, embora tenham sido aplicados com sucesso em alguns casos⁵⁷⁻⁵⁹, fornecem poucas informações sobre as bases moleculares de ação de fármacos.

Mais úteis neste sentido são os métodos de mecânica-quântica que permitem o estudo ao nível molecular da interação droga-receptor, e a combinação de cálculos de OM com o modelo tradicional de energia livre parece ser uma ferramenta mais eficiente no estudo de REA.

2.3.1 REA em arilalquilaminas

As primeiras informações detalhadas de REA em arilalquilaminas aparecem no final da década de 60 a partir do extraordinário trabalho de Shulgin e colaboradores⁶⁴ que proporcionou a oportunidade de estudar os efeitos dos traços estruturais sobre a atividade psicotomimética destes compostos. Entretanto, devido à dificuldade de realizar estes estudos, o trabalho permanece até hoje não replicado. Por outro lado, fatores experimentais impossíveis de serem controlados, tais como o grau de expectativa e sugestibilidade do indivíduo, influenciam grandemente o curso da experiência. Por essas razões a confiabilidade dos dados obtidos com humanos deve ser vista com alguma reserva. Devido à natureza altamente subjetiva destes efeitos, os dados com animais também devem ser tratados com cautela.

Em geral os conhecimentos atuais no campo das REA de arilaquilaminas baseiam-se em análises mais ou menos intuitivas de relações entre estruturas químicas e atividades farmacológicas, onde o quantitativo desempenha um papel secundário. A literatura registra numerosos e variados exemplos de REA utilizando modelos comportamentais e dados estruturais empíricos como: potenciais de ionização em fase gasosa, parâmetros π de Hansh ou σ de Hammett e valores experimentais de lipofilicidade molecular.^{59,65,66} Uma das aproximações mais aceitas ao estudo de REA é devida a Barfknecht⁵⁹, a qual descreve que o $\log P$ (coeficiente de partição octanol-água) de arilalquilaminas substituídas poderia ser altamente determinante da potência. Estudos mais recentes entretanto revelam que a atividade não pode ser avaliada apenas pelo $\log P$, e que este superestima a potência de agentes com certos padrões de substituição, enquanto subestima a potência de outros.⁶⁶

Contudo, estes valores não dão muitas informações relacionadas à natureza das interações entre ligantes e macromoléculas biológicas. Por outro lado, estas interações ficam muitas vezes "mascaradas" por variações farmacocinéticas. Os estudos *in vitro* têm permitido evitar estes inconvenientes. Porém, muitas vezes têm-se abusado de resultados de afinidade

por sítios de ligação não necessariamente funcionais, e algumas correlações estatisticamente aceitáveis, estão baseadas em respostas de receptores mal caracterizados que não têm nenhuma relação certa com aqueles de relevância clínica.^{59, 67, 68}

A nível molecular, alguns parâmetros calculados representando propriedades globais (e.g., energias de orbitais), têm dado algumas correlações estatisticamente aceitáveis.⁵⁹ Mais promissores são alguns trabalhos nos quais se correlacionam dados farmacológicos com parâmetros que representam propriedades locais (e.g., carga líquida, superdeslocalizabilidades).^{69, 70}

2.3.2 Cálculos de Química-Quântica em REA : Os cálculos de química quântica fornecem o domínio conformacional total da molécula isolada, estabilidades relativas de vários confôrmeros, níveis energéticos, distribuições de carga, e outros parâmetros que podem ser derivados das funções de onda. Alguns destes parâmetros (e.g., energias de orbital e momentos de dipolo) são referidos à molécula como um todo (propriedades globais); outros (e.g. carga líquida, densidades eletrônicas de fronteira) são referidos a átomos particulares na molécula (propriedades locais).

Uma vez que o evento de interesse é a associação de um ligante com seu receptor, pode-se modelar tal processo usando métodos moleculares (i.e., modelagem molecular), os quais podem ser aplicados a problemas complexos de interesse biológico. Assim, a introdução de cálculos teóricos têm fornecido informações sobre a natureza das interações entre ligantes e macromoléculas biológicas resultando úteis na tentativa de explicar as bases moleculares de ação e seletividade das drogas psicotomiméticas.

Revisão da literatura

Existem duas aproximações básicas que podem ser aplicadas para conduzir estes estudos:

Aproximação ligante-receptor: Examina diretamente a interação de ligantes com uma estrutura modelo ou experimental do receptor. Esta técnica é menos comum porque requer um conhecimento detalhado da estrutura do receptor. Os métodos computacionais usados para avaliar a associação ligante-receptor variam em sofisticação, e a maioria dos problemas e supostos feitos na aproximação ligante-ligante ganham aqui um maior nível de complicação associado com a construção de um modelo de receptor. Teoricamente, deveria ser possível prever a estrutura tridimensional de um receptor a partir da seqüência de aminoácidos. Entretanto, a geração deste modelo, de estrutura não conhecida, não é uma tarefa fácil e apesar dos muitos esforços é ainda impraticável. Esta técnica tem sido aplicada com sucesso para modelar as interações entre pequenas moléculas e proteínas solúveis para as quais as estruturas detalhadas são disponíveis de estudos cristalográficos de raios-X. Entretanto, existem muito poucos exemplos para sistemas neurotransmissor-receptor.

Aproximação ligante-ligante: A aproximação ligante-ligante é a técnica mais usada e é uma tentativa de inferir informações acerca do sítio macromolecular de ligação, e/ou os modos de interação dos ligantes, desde os traços estruturais e atividades biológicas determinadas experimentalmente de uma série de moléculas, sem a consideração direta da estrutura do sítio de ligação.

As moléculas que atuam como drogas podem ser consideradas como formadas por duas partes: um farmacóforo essencial que interage diretamente com o sítio receptor, e regiões acessórias, as quais podem ser estruturalmente modificadas sem destruir a interação essencial droga-receptor. Tais modificações podem, entretanto, alterar as forças destas interações. Portanto, se as substituições ocorrem em regiões acessórias é possível derivar uma REA da interação droga-receptor.

Revisão da literatura

Esta abordagem envolve portanto a comparação de propriedades dentro de uma série de moléculas. As propriedades derivadas de pequenas moléculas, que podem ser comparadas, incluem atributos tais como hidrofobicidade/hidrofilicidade, propriedades eletrônicas, parâmetros calculados por mecânica-quântica (semi-empíricos, *ab initio*) tais como ,cargas atômicas pontuais, formas e energias de orbitais moleculares (*HOMO*, *LUMO*).

A fim de realizar uma comparação tridimensional para uma série de ligantes, é necessário decidir quais traços estruturais são comuns a estas moléculas e podem ocupar de maneira semelhante regiões comparáveis quando ligados com o receptor. A forma de sobreposição de uma série de ligantes pode ser óbvia se existirem características estruturais semelhantes. Entretanto, para ligantes estruturalmente diferentes, esta escolha pode ser obscura, e ainda um modo de sobreposição óbvio pode não refletir o verdadeiro modo de orientação ou conformação deles no receptor.

A sobreposição de ligantes requer de preferência que a conformação bioativa deles seja conhecida. Uma vez que a informação referente à forma tridimensional dos compostos ativos é razoavelmente confiável, a sobreposição é feita selecionando átomos ou traços estruturais (tais como o centro de massa de um anel fenila, ou o melhor plano definido por três ou mais átomos) que possam coincidir. A avaliação qualitativa da região de semelhanças e diferenças pode levar à formulação de hipóteses acerca das características estruturais responsáveis pela interação ligante-receptor.

Toda forma de superposição está baseada no suposto de que existe uma correspondência entre os traços estruturais do farmacóforo escolhido quando o ligante está unido ao receptor; isto é, supõe-se que os ligantes se unem da mesma maneira ao receptor. Esta união dá-se de tal forma que traços estruturais comuns de pequenas moléculas ocupam as mesmas posições no espaço quando ligados ao receptor, e que funções estruturalmente semelhantes cumprem papéis comparáveis. Isto não é necessariamente verdadeiro mesmo para análogos estruturalmente muito próximos.

Revisão da literatura

Já que muitas moléculas são estruturas flexíveis, a possibilidade de adaptação conformacional mútua de droga e receptor durante o processo de ligação acrescenta mais uma complicação. Portanto uma consideração adicional é que nem o ligante nem o sítio receptor mudam suas conformações na formação do complexo.

Os primeiros estudos de modelagem molecular para substâncias psicoativas foram feitos por Kier⁷¹; os cálculos de orbital molecular (OM) de Kier indicam que a serotonina existe em uma conformação preferida rígida. Com base nestes cálculos, foi deduzido um modelo farmacofórico (Figura 2, p. 24), no qual a escolha dos três heteroátomos da serotonina como os essenciais para a atividade é uma especulação razoável. A comparação deste modelo com as distâncias interatômicas de alucinógenos conhecidos, mostra estreita concordância entre átomos de carga comparável.

Estes resultados levaram a conjecturar numa primeira aproximação, que a ação destes compostos ocorre em parte por ocupação dos sítios serotoninérgicos. Em apoio a esta hipótese apontam-se as semelhanças estruturais observadas entre as várias classes de alucinógenos mais potentes. Todos eles têm, ou podem assumir por ciclização parcial da cadeia lateral, conformação triptamínica que os torna análogos estruturais da serotonina (Figura 2, p. 24). Por outro lado, os cálculos de OM indicam que os alucinógenos por terem energia *HOMO* adequada, podem atuar como doadores de elétrons em complexos de transferência de carga.⁶⁰

Entretanto, para efetuar uma transferência completa de um elétron desde a molécula doadora ao receptor no complexo droga-receptor, deve ser fornecida energia suficiente ao sistema para promover os componentes ao estado excitado. No meio biológico, as fontes de energia não são facilmente identificadas ou comparáveis com aquelas obtidas *in vitro*. Existe ainda a possibilidade de que a transferência de elétrons aconteça completamente quando as espécies participantes estão no estado fundamental.⁷² Para isto, algumas condições especiais devem ser cumpridas, primeiro, a geometria do doador e do receptor devem ser tais que aconteça uma relação muito íntima entre as moléculas. A superposição de orbitais apropriados entre os dois permitiria, então, o intercâmbio com os mínimos requerimentos

Revisão da literatura

energéticos. A segunda condição, requer que os níveis de energia do doador e do acceptor estejam bem dispostos uma vez que de novo seja necessário um gasto mínimo de energia para a transferência do elétron. Isto significa que o doador deve ter um nível de energia *HOMO* alto, e a molécula acceptora um nível de energia *LUMO* baixo. Quando essas condições são cumpridas, quantidades significantes de energia externa são desnecessárias e o intercâmbio eletrônico acontece de maneira relativamente fácil. Portanto, atenção especial deve ser dedicada a energia *HOMO* como um índice calculável da capacidade doadora de elétrons de uma molécula, na procura de alguma relação estrutura-atividade.

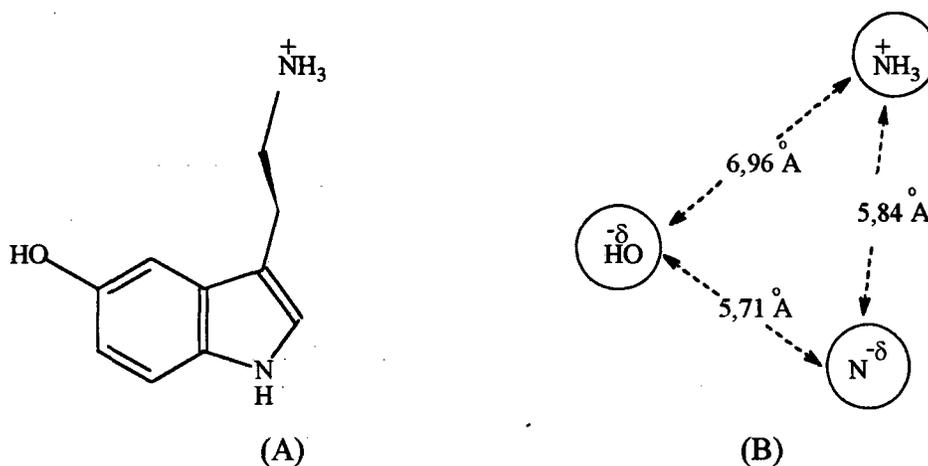


Figura 2. (A) Conformação calculada da 5-HT , (B) Farmacóforo calculado da 5-HT ⁷¹

Snyder e Merrill ⁷³ foram os primeiros a usar os dados de Shulgin em estudos empregando métodos semi-empíricos de mecânica quântica. Os cálculos de OM usando a teoria estendida de Hückel mostraram alguma relação entre a energia do OM ocupado mais alto (E_{HOMO}), e a potência determinada por Shulgin dentro de uma série limitada de derivados de anfetaminas e triptaminas.

Revisão da literatura

No mesmo estudo, os cálculos para uma série de feniletilaminas mostraram que a mescalina possuía o *HOMO* mais energético sendo o mais potente psicoativo, sugerindo que algum nível mínimo de energia *HOMO* é necessária para a atividade. Kang e Green⁷⁴, calcularam os mesmos índices usando o método INDO para uma série de 14 anfetaminas substituídas no anel benzênico, encontrando uma modesta correlação da energia *HOMO* com a potência.

Esses autores mostraram também uma correspondência entre LSD (um derivado indólico) e certas conformações de arilalquilaminas e triptaminas. Esses estudos dão uma indicação de que o padrão de substituição do anel aromático em arilalquilaminas pode influenciar a interação com uma parte específica do receptor através de forças de tipo Van der Waals⁷⁵. Postula-se, ainda, que melhores grupos doadores de elétrons facilitariam a formação de um complexo de transferência de carga com um hipotético aceptor de elétrons no receptor, favorecendo assim a afinidade agonista^{76, 77}.

Mais recentemente, Clare⁷⁸ descreveu um estudo a nível CNDO/2 de uma extensa série de arilalquilaminas incluindo alcóxi, alquil, e alquiltio derivados (representando a maior parte desta classe de compostos com dados biológicos conhecidos). Os resultados desses cálculos, juntamente com outros descritores (volumes de Van der Waals e hidrofobicidade), foram correlacionados com a atividade psicomimética, e as equações multiparamétricas por ele obtidas mostram correlações altamente significativas. Nestas equações, os desvios da linearidade são causados pela introdução de termos quadráticos ou produtos cruzados.

Desde o ponto de vista teórico, esta aproximação não é muito satisfatória já que nenhum significado físico pode ser atribuído a esses termos adicionais. Os termos eletrônicos podem ser explicados através de formação de complexos de transferência de carga, mais propriamente por aceitação que por doação de carga, como se acreditava inicialmente.

3 - PARTE EXPERIMENTAL

3.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.1.1 Materiais e métodos: No acompanhamento das reações e na avaliação do grau de pureza dos produtos foi utilizada cromatografia em camada delgada (CCD) tendo como suporte sílica gel HF 254 fluorescente (Merck) e clorofórmio como eluente. Considerando que nas reações de adição de Michael os reagentes são sensíveis a umidade, foi conveniente, e às vezes necessário, o uso de seringas hipodérmicas na manipulação dos reagentes, bem como o trabalho em atmosfera inerte.

Na purificação dos aldeídos preparados, dos nitroestirenos e 1-aryl-1-alcóxinitroetanos intermediários, foi empregada a técnica de cromatografia rápida ("flash chromatography"), utilizando como suporte sílica gel 60H (Merck).

Os compostos preparados foram caracterizados por: pontos de fusão (obtidos em um aparelho Kofler) e não foram corrigidos, espectroscopia no infravermelho para a identificação de alguns grupos funcionais (Espectrofotômetro Perkin Elmer, 781), análise elementar (Microanalisador Perkin Elmer, 2400 CHN), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e de carbono 13 (^{13}C) (Espectrômetro Varian EM-360 60 MHz e Bruker-AC 200 MHz). Todos os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (δ) relativos ao tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Os seguintes reagentes foram adquiridos comercialmente e utilizados sem qualquer purificação adicional: 2,5-dimetoxibenzaldeído, 3,4-metilendioxibenzaldeído (piperonal), 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 1-propanotiol, nitrometano, LiAlH_4 , ácido trifluoroacético (Merck). Os solventes éter etílico (Quimidrol), tetra-hidrofurano (THF), metanol, clorofórmio e benzeno (Merck) foram purificados previamente pelos métodos descritos na literatura.⁷⁹

Parte experimental

As seguintes drogas, usadas nos testes farmacológicos, foram adquiridas da Sigma: prazosin, cetancerina (tartarato), 5-HT (sulfato de creatinina), NE (bitartarato), e acetilcolina.

Todas as β -alcoxifeniletilaminas foram preparadas em nosso laboratório, purificadas como cloridratos, e suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H , de ^{13}C e análise elementar. Todas as soluções das substâncias usadas nos testes farmacológicos foram preparadas em água destilada.

3.1.2 Síntese: Os seguintes compostos são conhecidos e foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura:

Benzaldeídos:

4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldeído

rendimento de 60%, p.f. 128-131 °C, p.f.lit.⁸⁰ 130-134 °C

2,5-dimetoxi-4-tiopropoxibenzaldeído

rendimento de 85%, p.f. 80 °C, p.f.lit.⁶ 80 °C

2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldeído

rendimento de 60%, p.f. 83-84 °C, p.f.lit.⁸¹ 84-85 °C (56%)

2,5-dimetoxi-4-etilbenzaldeído

rendimento de 60%, p.f. 46-48 °C, p.f.lit.⁶ 47-48 °C

1-aril-1-metoxi-2-nitroetenos:

1-(2',5'-dimetoxifenil)-2-nitroeteno (4a)

rendimento de 80%, p.f. 119-120 °C, p.f.lit.⁶ 120-121 °C

1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-2-nitroeteno (4b = 4c)

rendimento de 65%, p.f. 155-156,5 °C, p.f.lit.⁶ 157-158 °C

1-(2',5'-dimetoxi-4'-propiltiofenil)-2-nitroeteno (4d)

rendimento de 70%, p.f. 118-120 °C, p.f.lit.⁶ 120-121 °C

Parte experimental

1-(2',5'-dimetoxi-4'-etilfenil)-2-nitroeteno (4e)

rendimento de 80%, p.f. 98-100 °C, p.f.lit.⁶ 99-100 °C

1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-2-nitroeteno (4f)

rendimento de 70%, p.f. 117-118 °C, p.f.lit.⁶ 118-119 °C

1-(2',4',5'-trimetoxifenil)-2-nitroeteno (4g)

rendimento de 90%, p.f. 129-133 °C, p.f.lit.⁶ 132-133 °C

1-(3',4'-metilendioxfenil)-2-nitroeteno (4h)

rendimento de 87%, p.f. 157-159 °C, p.f.lit.⁶ 158-159 °C

1-(3',4',5'-trimetoxilfenil)-2-nitroeteno (4i)

rendimento de 68%, p.f. 118-120 °C, p.f.lit.⁸² 119-120 °C

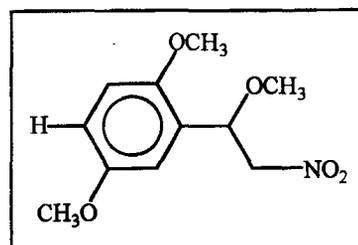
1-aril-1-metoxi-2-nitroetanos (5) : Estes compostos foram preparados por métodos adaptados da literatura segundo o seguinte procedimento geral:

Preparação de 1-aril-1-metoxi-2-nitroetanos (5) Procedimento Geral: Uma solução de nitroeteno **4** (10 mmol) em um volume de benzeno anidro suficiente foi colocada num balão seco sob atmosfera de nitrogênio e agitação. O sistema foi resfriado (0-5 °C) em um banho água-gelo e 9,0 mL de uma solução de metóxido de sódio em metanol 3,3 M (preparada pela adição de 4,5 g de Na a 60 mL de metanol anidro) foram acrescentados rapidamente através de seringa hipodérmica. Depois de 5 minutos ocorre perda parcial da coloração amarelada e a solução foi acidificada com ácido acético glacial (15 mL), agitada por mais 5 minutos, e então adicionada água em quantidade suficiente para duplicar o volume inicial. A fase orgânica foi separada e lavada com água; a fase aquosa foi extraída com diclorometano; os extratos combinados foram secos sobre CaCl₂ anidro, filtrados e, por último, o solvente foi evaporado obtendo-se o produto bruto na forma de um óleo amarelo escuro que solidificou lentamente a 0-5 °C. O produto foi então purificado por cromatografia rápida rápida, recristalização ou destilação bulbo-a-bulbo.

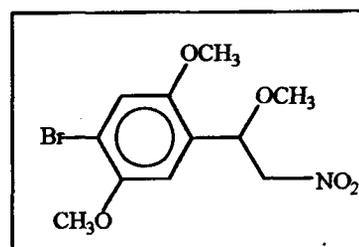
Parte experimental

Os seguintes compostos foram preparados por este procedimento geral. Modificações na proporção molar dos reagentes são indicadas em cada caso: **5a, c-e, g, j** são inéditos.

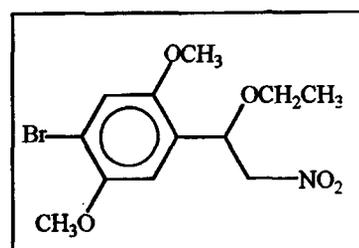
1-(2',5'-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5a) - 4a (8,8 g, 42 mmol), em benzeno seco (80 mL) e a solução de MeONa (18 mL, 3,3 M) formou, após purificação do produto bruto por cromatografia rápida 9,4 g (93%) de **5a**, p.f. 58-61°C. Análise Elementar Calculada para $C_{11}H_{15}NO_5$: C, 54,77; H, 6,22; N, 5,81 %. Encontrada: C, 54,87; H, 6,43; N, 5,77 %. RMN de 1H (CCl_4) δ 3,4 (3H, s, β -OMe), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 4,2-4,5 (2H, m, CH_2NO_2), 5,25-5,55 (1H, m, β -CH), 6,9-7,1 (3H, s, ArH).



1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5b) - **4b** (5,0g, 17 mmol) em benzeno seco (70mL) e a solução de MeONa (18 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em metanol, 3,9 g (72%) de **5b**, p.f. 118-120 °C, p.f.lit.⁷ 119-120 °C.



1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-etoxi-2-nitroetano (5c) - 4b (3,6 g, 12,5 mmol), em benzeno seco (50 mL) e uma solução de EtONa (11 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em etanol 3,3 g (79%) de **5c**, p.f. 98-100°C. Análise Elementar Calculada para $C_{12}H_{16}BrNO_5$: C, 43,11; H, 4,79; N, 4,19 %.

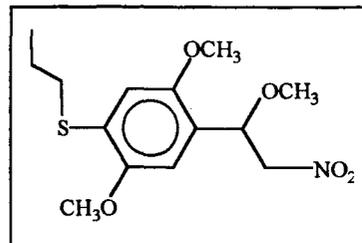


Encontrada: C, 43,50; H, 4,37; N, 3,98 %. RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,2 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 3,5 (2H, q, $J = 7$ Hz, OCH_2), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 4,4-4,6 (2H, m, CH_2NO_2), 5,3-5,5 (1H, m, β -CH), 7,0 (1H, s, ArH), 7,1 (1H, s, ArH). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ 15,1 (CH_3), 56,1 (OCH_3), 56,9 (OCH_3), 65,8 (CH_2), 72,8 (C-2), 77,6 (C-1), 110,7 (C-4'), 116,1 (C-6'), 117,1 (C-3'), 134,5 (C-1'), 150,6 (C-2' ou C-5'), 150,7 (C-5' ou C-2').

Parte experimental

1-(2',5'-dimetoxi-4'-propiltiofenil)-1-metoxi-2-nitroetano

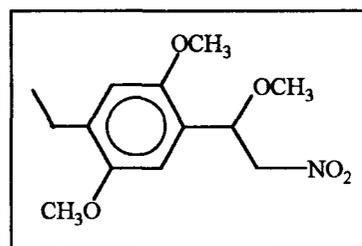
(5d) - **4d** (3,1 g, 11 mmol), em benzeno seco (50 mL) e a solução de MeONa (14 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em metanol, 3,3 g (95%) de **5d**, p.f.66-67 °C. Análise Elementar Calculada para $C_{14}H_{21}NO_5S$: C, 53,33; H, 6,67; N, 4,44 %.



Encontrada: C, 53,34; H, 6,28; N, 4,18 %. RMN de 1H ($CHCl_3$) δ 1,0 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 1,7 (2H, m, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,9 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2S), 3,4 (3H, s, β -OMe), 3,8 (6H, s, OMe), 4,35-4,55 (2H, m, CH_2NO_2), 5,25-5,35 (1H, dd, β -CH), 6,8 (1H, s, ArH), 6,9 (1H, s, ArH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,6 (CH_3), 22,4 (CH_2), 34,3 (CH_2S), 56,0 (OCH $_3$), 56,5 (OCH $_3$), 57,8 (OCH $_3$), 74,8 (C-2), 78,9 (C-1), 109,1 (C-3'), 112,1 (C-6'), 122,0 (C-4'), 126,4 (C-1'), 150,7 (C-5' ou C-2'), 152,0 (C-2' ou C-5').

1-(2',5'-dimetoxi-4'-etilfenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5e) -

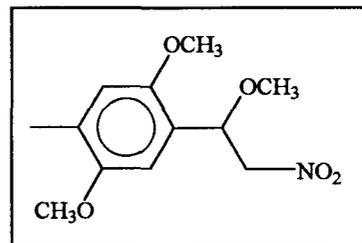
4e (1,1 g, 4,6 mmol), em benzeno seco (20 mL) e a solução de MeONa (4 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em etanol, 1,0 g (80%) de **5e**, p.f. 85-86,5 °C. Análise Elementar Calculada para $C_{13}H_{19}NO_5$: C, 57,99; H, 7,06; N, 5,20 %.



Encontrada: C, 57,81; H, 6,99; N, 5,52 %. RMN de 1H ($CHCl_3$) δ 1,2 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 2,6 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 3,3 (3H, s, β -OMe), 3,8 (6H, s, OMe), 4,2-4,6 (2H, m, CH_2NO_2), 5,2-5,4 (1H, dd, β -CH), 6,6 (1H, s, ArH), 6,8 (1H, s, ArH).

1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5f) -

4f (1,0 g, 4,5 mmol), em benzeno seco (20 mL) e a solução de MeONa (4 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em metanol, 0,8 g (70%) de **5f**, p.f. 75-77 °C. p.f.lit.⁷ 78-79 °C.

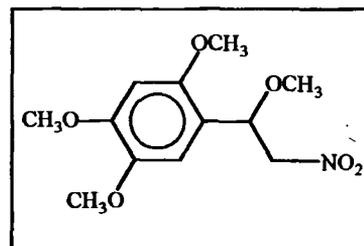


Parte experimental

1-(2',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5g) - 4g

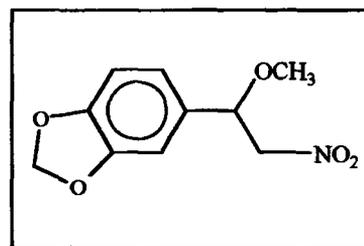
(3,7 g, 15 mmol), em benzeno seco (40 mL) e a solução de MeONa (14 mL, 3,3 M) formou, após recristalização em metanol, 3,6 g (86%) de **5g**, p.f. 125-126 °C. Análise Elementar Calculada para C₁₂H₁₇NO₆ : C, 53,14; H, 6,27; N, 5,17 %.

Encontrada: C, 53,09; H, 6,47; N, 5,51 %. RMN de ¹H (CCl₄) δ 3,3 (3H, s, β-OMe), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (6H, s, OMe), 4,2-4,5 (2H, m, CH₂NO₂), 5,2-5,4 (1H, m, β-CH), 6,7 (1H, s, ArH), 7,1 (1H, s, ArH).



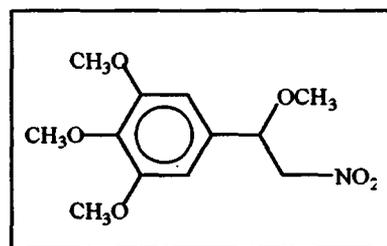
1-(3',4'-metilendioxifenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5h) - 4h

(5,0 g, 26 mmol), em benzeno seco (60 mL) e a solução de MeONa (23 mL, 3,3 M) formou, após destilação bulbo-a-bulbo (150 °C/0,5 mmHg), 4,8 g (82%) de **5h**, como um óleo amarelo claro que lentamente solidifica, p.f. 57-58 °C. p.f.lit.⁷ 58-59 °C.



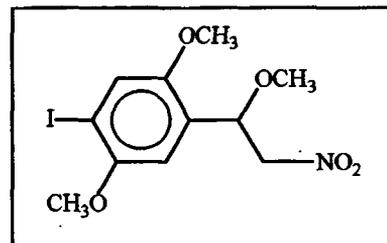
1-(3',4',5'-trimetoxilfenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5i) - 4i

(4,0 g, 17 mmol), em benzeno seco (40mL) e a solução de MeONa (15mL, 3,3 M) formou, após recristalização em metanol, 2,4 g (53%) de **5i**, p.f. 141-143 °C. p.f.lit.⁷ 143-144 °C.



1-(2',5'-dimetoxi-4'-iodofenil)-1-metoxi-2-nitroetano (5j) -

A uma mistura agitada de trifluoracetato de prata⁸³ (2,1 g, 9,5 mmol) e **2a** (2,3 g, 9,5 mmol) em clorofórmio seco (20 mL) foi adicionado gota a gota por 2 horas, com agitação, a uma solução de I₂ (2,4 g, 9,5 mmol) em clorofórmio (30 mL). A mistura foi agitada por 18 horas e o precipitado de AgI foi removido por filtração e lavado com CHCl₃. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaHSO₃ (0,1 M), com água, e seca sobre MgSO₄ anidro. Depois da



Parte experimental

evaporação do solvente, obteve-se 3,4 g de um sólido amarelo, que foi recristalizado em metanol, formando 3,0 g (86%) do produto **5j**, p.f. 131-133,5 °C. Análise Elementar Calculada para C₁₁H₁₄INO₅: C, 35,97; H, 3,81; N, 3,81 %. Encontrada: C, 36,08; H, 3,73; N, 3,47 %. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,5 (3H, s, β-OMe), 4,6 (6H, s, OMe), 4,6-4,7 (2H, m, CH₂NO₂), 5,4-5,7 (1H, dd, β-CH), 7,3 (1H, s, ArH), 7,7 (1H, s, ArH).

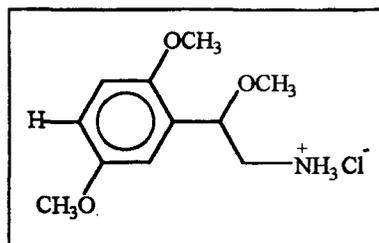
Preparação de 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoethanes (6, série BOX) por redução de 1-aryl-1-alkoxy-2-nitroethanes (5): Procedimento geral: A uma suspensão fria (0-5 °C) de LiAlH₄ (4,6 g, 120 mmol) em THF seco (200 mL), foi lentamente adicionado ácido sulfúrico concentrado (5,9 g, 60 mmol). Depois de agitar a mistura 30 minutos, foi adicionada uma solução de 1-aryl-1-alkoxy-2-nitroethane **5** (24 mmol) em um volume suficiente de THF seco. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min e, então, deixada em refluxo por 2 horas. Depois de resfriar a mistura em um banho água-gelo, o excesso de hidreto foi decomposto por cuidadosa adição de 2-propanol, seguido de uma solução de NaOH (15%) até a formação de um precipitado branco granular. O precipitado foi filtrado e lavado com THF, e os extratos orgânicos foram combinados e evaporados, obtendo-se um resíduo escuro. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e extraído com uma solução de ácido sulfúrico diluído (0,1 M). A fase aquosa foi previamente lavada com diclorometano, resfriada e basificada com uma solução de NaOH (25%). A amina livre foi então extraída com CH₂Cl₂. Depois de secar com MgSO₄ anidro, e evaporar o solvente, o resíduo foi purificado por destilação bulbo-a-bulbo, formando a amina pura na forma de um óleo incolor. A amina foi redissolvida em uma pequena quantidade de 2-propanol e esta solução foi diluída ao triplo do seu volume com éter etílico seco. A acidificação com gotas de HCl concentrado, seguido de suave agitação durante uma noite, resulta na formação de cristais brancos finos do cloridrato puro **6**. O produto foi filtrado e seco ao ar.

Parte experimental

Os seguintes compostos foram preparados por este procedimento geral: Modificações na proporção molar dos reagentes são indicadas em cada caso: **6a**, **c-e**, **g**, **k** são inéditos.

Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino- etano (6a-HCl) [BODMPEA]-HCl: 5a (2,1 g, 8,7 mmol),

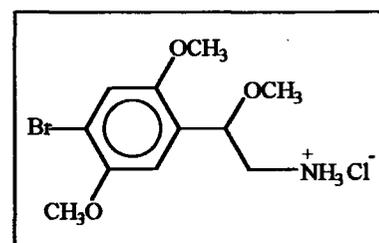
LiAlH₄ (1,65 g, 43,4 mmol) e H₂SO₄ (1,17 mL, 95%) em THF seco formou após 30 min a temperatura ambiente, e refluxo por 3 horas seguido de purificação e precipitação, 1,4



g (65%) de **6a-HCl**, p.f. 139-141 °C. Análise Elementar calculada para C₁₁H₁₇NO₃ ·HCl: C, 53,33; H, 7,27; N, 5,66 %. Encontrada: C, 53,38; H, 7,29; N, 5,59 %. RMN de ¹H (D₂O) δ 2,9-3,1 (2H, 2 dd, CH₂N⁺), 3,1 (3H, s, β-OMe), 3,6 (6H, s, OMe), 4,6-4,7 (1H, dd, β-CH), 6,7-6,9 (3H, m, ArH). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 39,9 (C-2), 52,7 (OCH₃), 53,0 (OCH₃), 53,5 (OCH₃), 71,6 (C-1), 109,8 (C-4' ou C-6'), 110,0 (C-6' ou C-4'), 111,6 (C-3'), 122,6 (C-1'), 148,2 (C-2'), 150,0 (C-5').

Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-metoxi-2- aminoetano (6b-HCl) [BOB]-HCl: 5b (1,5 g, 4,6 mmol),

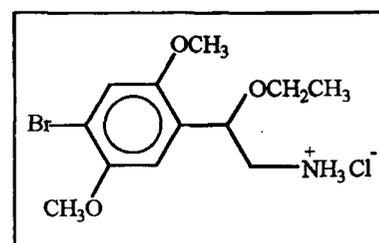
LiAlH₄ (0,86 g, 22,6 mmol) e H₂SO₄ (0,57 mL, 95%) em THF seco formou após 1 hora a 0 °C, e refluxo de 30 minutos seguido de purificação e precipitação, 1,4 g (69%) de **6b-HCl**,



p.f. 186-187 °C, p.f.lit.⁷ 187-188 °C. Análise Elementar Calculada para C₁₁H₁₆BrNO₃ ·HCl: C, 40,43; H, 5,21; N, 4,29 %. Encontrada: C, 40,79; H, 5,13; N, 4,25 %.

Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-etoxi-2- aminoetano (6c-HCl) [BOB-2]-HCl: 5c (2,0 g, 6,29 mmol),

LiAlH₄ (1,2 g, 31,6 mmol) e H₂SO₄ (0,82 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,86 g (40%) de **6c-HCl**, p.f. 205-207 °C. Análise Elementar Calculada para



C₁₂H₁₈BrNO₃ ·HCl: C, 42,29; H, 5,58; N, 4,11 %. Encontrada: C, 42,05; H, 5,26; N, 4,04 %.

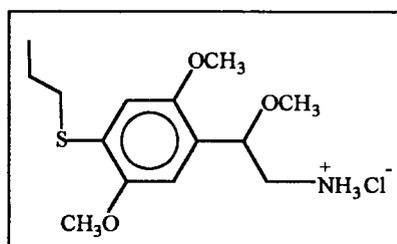
Parte experimental

RMN de ^1H (D_2O) δ 1,2 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 3,2-3,4 (2H, 2 dd, CH_2N^+), 3,5 (2H, q, $J = 7$ Hz, OCH_2), 3,8 (3H, s, OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 5,0-5,1 (1H, dd, $\beta\text{-CH}$), 7,1 (1H, s, ArH), 7,3 (1H, s, ArH).

Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-propiltiofenil)-1-

metoxi-2-aminoetano (6d-HCl) [BOT-7]-HCl: 5d (1,0 g, 3,17 mmol), LiAlH_4 (0,6 g, 15,8 mmol) e H_2SO_4 (0,42 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,35 g (35%) de **6d-HCl**, p.f. 151-153 °C. Análise Elementar

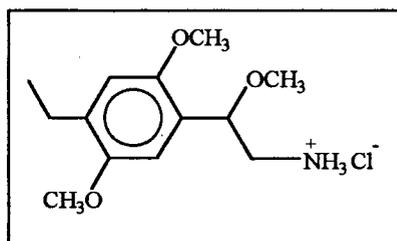
Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$: C, 52,25; H, 7,46; N, 4,35 %. Encontrada: C, 52,05; H, 7,07; N, 4,51 %. RMN de ^1H (D_2O) δ 0,9 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 1,6 (2H, m, $J = 7$ Hz, CH_2), 2,9 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2S), 2,9-3,1 (2H, m, CH_2N^+), 3,1 (3H, s, $\beta\text{-OMe}$), 3,7 (6H, s, OMe), 4,6-4,7 (1H, dd, $\beta\text{-CH}$), 6,8 (1H, s, ArH), 6,9 (1H, s, ArH).



Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-etilfenil)-1-metoxi-2-

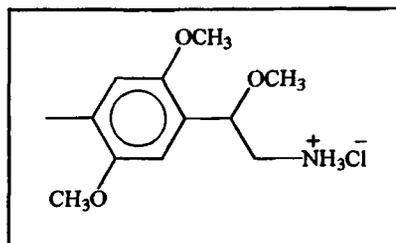
aminoetano (6e-HCl) [BOET]-HCl: 5e (1,0 g, 3,72 mmol), LiAlH_4 (0,42 g, 11,2 mmol) e H_2SO_4 (0,31 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,32 g (31%) de **6e-HCl**, p.f. 181,5-183 °C. Análise Elementar

Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 56,62; H, 7,99; N, 5,08 %. Encontrada: C, 56,38; H, 7,64; N, 5,15 %. RMN de ^1H (D_2O) δ 0,9 (3H, t, $J = 7$ Hz, Me), 2,4 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 3,0-3,1 (2H, m, CH_2N^+), 3,1 (3H, s, $\beta\text{-OMe}$), 3,7 (6H, s, OMe), 4,6-4,7 (1H, dd, $\beta\text{-CH}$), 6,8 (2H, s, ArH). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 15,0 (CH_3), 23,9 (CH_2), 44,4 (C-2), 57,5 (OCH_3), 57,8 (OCH_3), 58,0 (OCH_3), 75,8 (C-1), 112,4 (C-3'), 114,9 (C-6'), 123,5 (C-4'), 136,3 (C-1'), 152,4 (C-2'), 152,8 (C-5').



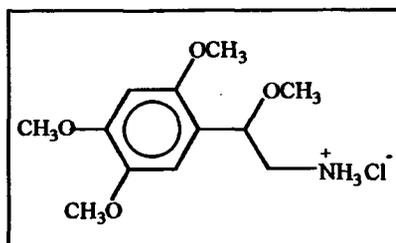
Parte experimental

Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-1-metoxi-2-aminoetano (6f-HCl) [BOD]-HCl: 5f (2,26 g, 8,86 mmol), LiAlH₄ (0,84 g, 22,2 mmol) e H₂SO₄ (0,62 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,88 g (40%) de **6f-HCl**, p.f. 170-172 °C. p.f.lit.⁷ 171-172 °C.



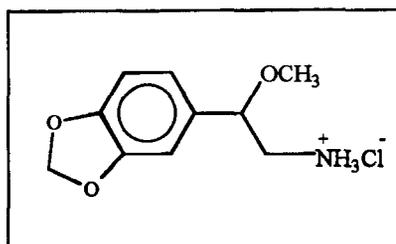
Análise Elementar Calculada para C₁₂H₁₉NO₃-HCl: C, 45,89; H, 7,65; N, 5,35 %. Encontrada: C, 46,36; H, 7,14; N, 4,95 %. RMN de ¹H (D₂O) δ 2,0 (3H, s, Me), 2,9-3,1 (2H, m, CH₂N⁺), 3,1 (3H, s, β-OMe), 3,7 (6H, s, OMe), 4,5-4,7 (1H, m, β-CH), 6,8 (2H, s, ArH). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 16,5 (CH₃), 44,4 (C-2), 57,5-57,8 (3 OCH₃), 75,8 (C-1), 111,8 (C-6'), 116,4 (C-3'), 123,6 (C-4'), 129,9 (C-1'), 152,4 (C-2' ou C-5'), 152,8 (C-5' ou C-2').

Cloridrato de 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (6g-HCl) [BOTMPEA]-HCl: A redução de **5g** com LiAlH₄ / H₂SO₄ leva à perda do grupo β-metoxila, entretanto o procedimento usando (1,0 g, 3,72 mmol) de **2g** e LiAlH₄ (0,7 g, 1,84 mmol) em THF seco (60 mL) formou, após purificação e precipitação, 0,4 g (43%) de **6g-HCl**, p.f. 163-165 °C. Análise Elementar



Calculada para C₁₂H₁₉NO₄-HCl: C, 51,89; H, 7,21; N, 5,04 %. Encontrada: C, 51,60; H, 6,87; N, 5,23 %. RMN de ¹H (D₂O) δ 3,0-3,1 (2H, m, CH₂N⁺), 3,1 (3H, s, β-OMe), 3,6-3,7 (9H, s, OMe), 4,6-4,7 (1H, m, β-CH), 6,6 (2H, s, ArH), 6,8 (1H, s, ArH). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 42,6 (C-2), 58,7 (OCH₃), 59,2 (OCH₃), 59,4 (OCH₃), 77,0 (C-1), 101,4 (C-3'), 113,9 (C-6'), 118,7 (C-1'), 145,3 (C-5'), 152,2 (C-4'), 154,8 (C-2').

Cloridrato de 1-(3',4'-metilendioxiifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (6h-HCl) [BOH]-HCl: 5h (6,24 g, 27,7 mmol), LiAlH₄ (1,98 g, 52,1 mmol) e H₂SO₄ (1,37 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 1,55 g (22%) do hidrato **6h-HCl** x H₂O, p.f. 103-105 °C, p.f.lit.⁷



105-106,5 °C, com formação de borbulhas e obscurecimento próprios de hidratos. O

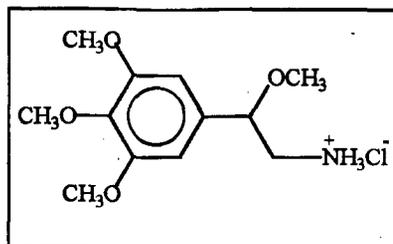
Parte experimental

aquecimento em tolueno converte o sal em sua forma anidra **6h-HCl**, p.f. 150 °C, p.f.lit.⁷ 152-153 °C. Análise Elementar Calculada para o hidrato $C_{10}H_{13}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 48,10; H, 6,41; N, 5,61 %. Encontrada: C, 48,26; H, 6,19; N, 5,67 %.

Cloridrato de 1-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1-metoxi-2-amino-etano (6i-HCl) [BOM]-HCl: 5i (2,4 g, 8,8 mmol),

$LiAlH_4$ (0,76 g, 20 mmol) e H_2SO_4 (0,53 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,9 g (38%) de **6i-HCl**, p.f. 196-197 °C, p.f.lit.⁷ 198,5-199,5 °C. Análise

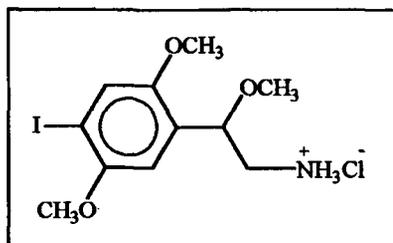
Elementar Calculada para $C_{12}H_{19}NO_4 \cdot HCl$: C, 51,89; H, 7,21; N, 5,04 %. Encontrada: C, 52,14; H, 7,21; N, 5,04 %.



Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-iodofenil) -1- metoxi -

2-aminoetano (6j-HCl) [BOI]-HCl: 5j (1,0 g, 2,72 mmol), $LiAlH_4$ (0,52 g, 13,7 mmol) e H_2SO_4 (0,72 mL, 95%) em THF seco formou, após purificação e precipitação, 0,40 g (39%) de **6j-HCl**, p.f. 215-217 °C. Análise Elementar

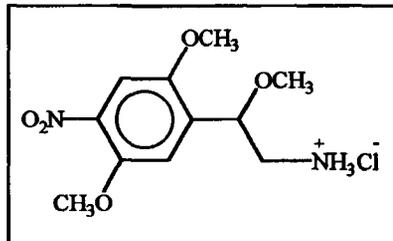
Calculada para $C_{11}H_{16}INO_3 \cdot HCl$: C, 35,34; H, 4,55; N, 3,75 %. Encontrada: C, 35,74; H, 4,20; N, 3,70 %. RMN de 1H (D_2O) δ 3,2-3,4 (2H, m, CH_2N^+), 3,4 (3H, s, β -OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 4,0 (3H, s, OMe), 4,9-5,0 (1H, m, β -CH), 7,0 (1H, s, ArH), 7,6 (1H, s, ArH).



Cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-nitrofenil)-1-metoxi-2-aminoetano (6K-HCl) [BON]-HCl:

Uma solução de cloridrato de 1-(2,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano **5a** (0,5 g, 2 mmol) em água (9mL) foi adicionada com agitação e resfriamento (0-5 °C) a HNO_3 (7 mL, 65%). Durante a adição

inicia-se a precipitação do nitrato, que após 5 minutos de agitação, é filtrado e lavado com água a 0-5 °C. O sal suspenso em água (15 mL) foi tratado com NaOH 5 M, e a base livre extraída com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi lavado com água, seco sobre $MgSO_4$ anidro e o



Parte experimental

solvente evaporado. O óleo amarelo obtido como resíduo foi purificado por destilação bulbo-a-bulbo (160 °C/0,4 mmHg). A amina pura obtida foi convertida em cloridrato por adição de gotas de HCl concentrado a uma solução do produto em 2-propanol / éter etílico, formando 0,55g (93%) do produto **6k**-HCl como um sólido amarelo. p.f. 212-214 °C. Análise Elementar Calculada para $C_{11}H_{16}N_2O_5 \cdot HCl$: C, 45,13; H, 5,81; N, 9,57 %. Encontrada: C, 44,70; H, 5,46; N, 9,31 %. RMN de 1H (D_2O) δ 3,1-3,3 (2H, m, CH_2N^+), 3,4 (3H, s, β -OMe), 3,9 (3H, s, OMe), 4,0 (3H, s, OMe), 4,9-5,0 (1H, dd, β -CH), 7,3 (1H, s, ArH), 7,7 (1H, s, ArH).

3.2 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS

3.2.1 Preparações de músculo liso : Ratos machos Wistar (250-350 g) foram sacrificados por traumatismo crânio-encefálico, e uma secção de aorta torácica foi removida e limpa de tecido adiposo e conectivo. Anéis de 4 -5 mm de comprimento foram preparados e montados em ganchos de aço inox. As preparações foram então transferidas para banhos de vidro contendo 25 mL de uma solução de Krebs-Henseleit modificada com a seguinte composição (mM): NaCl 112,0; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,0; $MgCl_2$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; $NaHCO_3$ 15,0; glicose 11,5 e EDTA 0,026. A solução foi mantida a 37°C e oxigenada com uma mistura gasosa de 95% O_2 e 5% CO_2 , atingindo pH = 7,4. Os anéis de aorta foram conectados a transdutores de força GRASS FT-03, registrando-se as contrações isométricas em um polígrafo GRASS 7D (Grass Instruments Co., Quincy, MA).

Em cada segmento de aorta o endotélio era removido mecanicamente.⁸⁴ A eficácia deste processo era verificada por pré-contracção do anel com 0,5 μM de norepinefrina seguida de adição de 1 μM de acetilcolina. Apenas as preparações que não relaxaram em resposta a acetilcolina foram consideradas desprovidas de endotélio. Antes de expô-los às drogas, os anéis de aorta eram levados ao equilíbrio nos respectivos banhos a uma tensão basal

Parte experimental

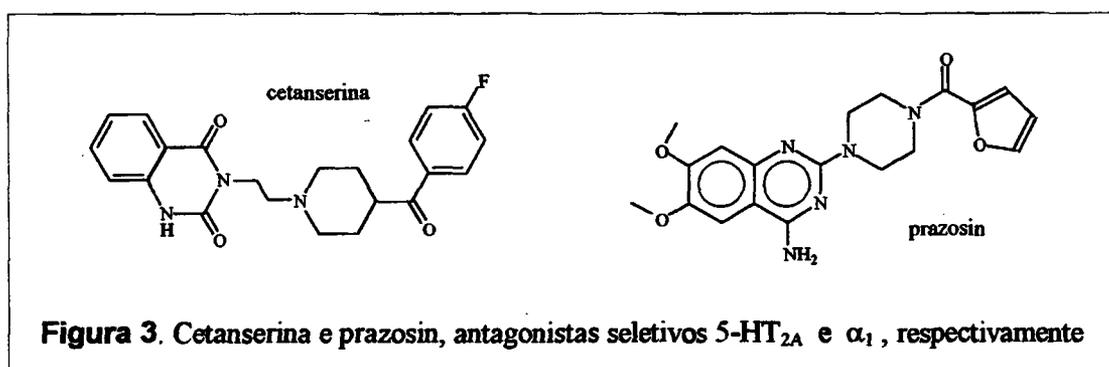
de 2,0 x g [dinas] durante 2 horas, lavando as preparações com solução de Krebs a cada 15 minutos para prevenir o acúmulo de metabólitos.⁸⁵

Para testar a integridade do músculo liso, e para estabelecer uma resposta referencial máxima, as preparações foram contraídas com uma solução despolarizante rica em K^+ com a seguinte composição (mM): NaCl 56,7; KCl 70,0; $CaCl_2$ 2,0; $MgCl_2$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; $NaHCO_3$ 15,5; glicose 11,5 e EDTA 0,026 a pH = 7,4. Quando a contração induzida por KCl atingia o máximo, as preparações eram repetidamente lavadas com solução de Krebs. Posteriormente, eram levadas ao reequilíbrio durante 20 min antes da adição das drogas.

3.2.2 Determinação de constantes de dissociação aparente

Agonistas: Curvas dose-resposta cumulativas foram obtidas a intervalos de 60 min para o composto BOX e para os controles 5-HT e NE, por incrementos na concentração do agonista. As adições eram feitas tão logo uma resposta constante era obtida à dose precedente. Os valores de afinidade aparente (DE_{50} ou pD_2) foram obtidos das respectivas curvas, como a concentração do agonista que produziu a metade da resposta máxima ($pD_2 = -\log DE_{50} = -\log K_D$).

Para avaliar as afinidades aparentes de cada agonista por receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$ e adrenérgicos α_1 , curvas dose-resposta para os agonistas foram repetidas a intervalos de 1 hora na presença de prazosin (antagonista seletivo α_1 , v.p. 66) e cetanserina (antagonista seletivo $5-HT_{2A}$)³³, Figura 3.



Parte experimental

Antagonistas : Quando um composto testado não apresentava efeito contrátil ou este era muito reduzido, eram construídas curvas dose-resposta sucessivas para os agonistas 5-HT ou NE na ausência ou presença de concentrações apropriadas do composto (10^{-7} - 10^{-5} M), com um tempo de incubação de 15 min e intervalos entre as curvas de 90 min. No caso de ocorrer um efeito inibidor da contração, este se refletia como um deslocamento da curva controle a concentrações mais altas, com ou sem recuperação do efeito máximo, dependendo do tipo de antagonismo.

A constante aparente para a dissociação do antagonista (K_B) foi determinada para cada concentração do antagonista de acordo com a seguinte equação,

$$K_B = \frac{[B]}{DR - 1}$$

onde $[B]$ é a concentração do antagonista, e DR é a razão das doses calculadas como a DE_{50} do agonista em presença do antagonista, dividido pela DE_{50} do agonista na ausência do antagonista. O valor de DR foi determinado a várias concentrações de antagonista, e a potência do antagonista foi expressa como pA_2 (definida como $pA_2 = -\log K_B$).

3.2.3 Tratamento dos dados : A resposta contrátil desenvolvida era expressa como a percentagem em relação à contração máxima obtida com KCl 70 mM em cada preparação. Para quantificar a atividade agonística ou antagonística dos compostos, e para comparar os componentes da série em estudo, bem como a dos controles, eram determinados os valores de pD_2 ou pA_2 .

A análise estatística dos resultados foi feita usando valores médios \pm erro padrão da média (EPM). A significância (p) foi avaliada pelo teste t de Student para dados não-emparelhados. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

3.3 CÁLCULOS TEÓRICOS

Os cálculos semi-empíricos foram feitos em um computador Apollo 1000 (Departamento de Física, Faculdade de Ciências, Universidade do Chile), utilizando o método AM1⁸⁶ do programa MOPAC 6.0.⁸⁷

A análise conformacional das estruturas-modelo 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (2-metoxifeniletilamina) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (2,β-dimetoxifeniletilamina) foi realizada examinando-se a variação de energia interna total de cada molécula quando se variavam independentemente os ângulos diedros ϕ_1 e ϕ_2 , com incrementos de 30°. As distâncias e ângulos interatômicos de cada conformação assim obtida foram otimizadas por AM1, supondo-se planaridade do anel aromático.

A partir da conformação termodinamicamente mais estável obtida para a estrutura modelo 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano, calcularam-se as energias de fronteira, cargas líquidas, e momentos de dipolo dos 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos não protonados sintetizadas neste trabalho.

Os gráficos apresentados nos resultados, representam as possibilidades e preferências conformacionais dos compostos modelos e, por extensão, dos seus derivados substituídos no anel aromático.

Nas equações derivadas, d é o desvio padrão, r é o coeficiente de correlação, n é o número de pontos considerado, e p é a significância.

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

1-aril-1-alcoxi-2-aminoetanos (β -alcoxifeniletilaminas): arilalquilaminas substituídas são usualmente obtidas por condensação catalisada com base dos correspondentes benzaldeídos substituídos e nitroalcanos, seguida por redução dos nitroestirenos resultantes. Modificações nesta sequência permitem obter as 1-aril-1-alcoxi-aminoetanos da série BOX (compostos **6a-k**, Esquemas 1-3, p. 42,45), através de métodos descritos na literatura.^{7,22,88}

Sabe-se que nitrocompostos α,β -insaturados e nitroalcanos são excelentes receptores e doadores de Michael, respectivamente^{89,90}. Portanto, uma rota útil e simples para preparar a série BOX, **6**, a partir dos correspondentes nitroestirenos **4** envolve a adição de Michael de um alcóxido à dupla ligação eletrofílica. Os 1-aril-2-nitroetenos **4** foram preparados, em bons rendimentos (70-80%), refluxando uma solução do aldeído correspondente com nitrometano e acetato de amônio em ácido acético. Esta reação foi facilmente acompanhada por cromatografia em camada delgada.

Os 1-aril-2-nitroetenos intermediários foram tratados com metóxido de sódio (etóxido de sódio/etanol no caso de **4c**) como nucleófilo, em metanol seco, obtendo-se os derivados β -metoxilados. O uso de benzeno anidro como solvente para a adição nucleofílica **4** \rightarrow **5**, provou ser mais eficiente que o método previamente descrito, o qual utiliza o álcool ROH como solvente^{6,7}, obtendo-se os 1-aril-1-metoxi-2-nitroetanos **5** em altos rendimentos (75 - 95%), Esquema 1.

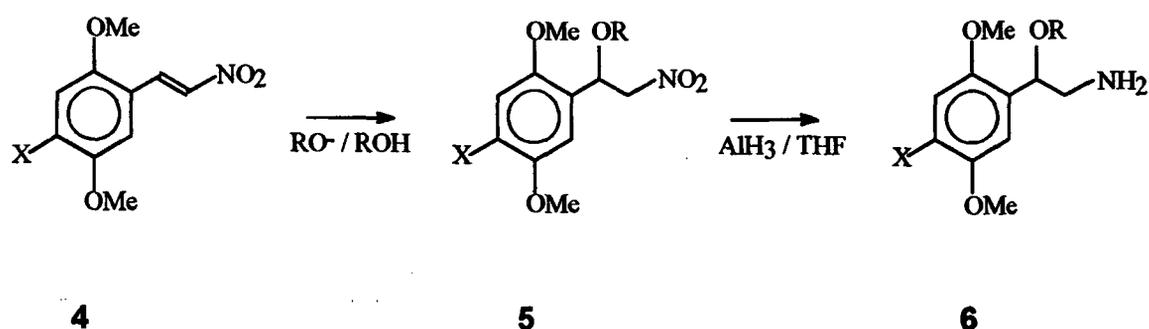
Devido ao poder de solvatação do solvente, reações com dispersão de carga no estado de transição, como mostrado na equação,



Resultados e discussão

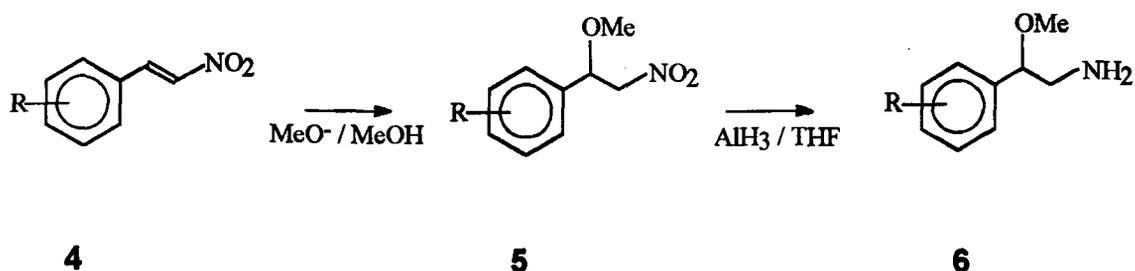
são levemente favorecidas em solventes não polares (e.g., benzeno). Ainda, o benzeno que não solvata de maneira eficiente a metoxila, facilita o ataque nucleofílico à dupla ligação. Por outro lado, solventes polares próticos (e.g., metanol) não solvatam tão eficientemente os íons volumosos formados no estado de transição

Esquema 1



R = Me X = H (a), Br (b), SPr (d), Et (e), Me (f), OMe (g)

R = Et X = Br (c)



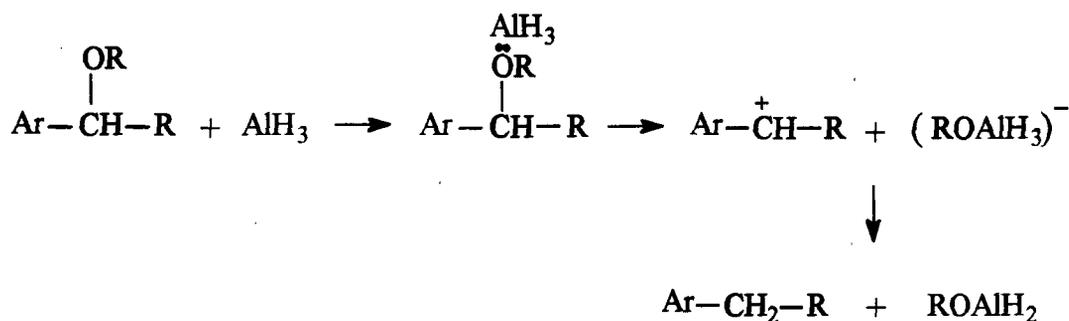
R = 3,4-(O-CH₂-O) (h)

R = 3,4,5-(OMe)₃ (i)

Resultados e discussão

Finalmente, a redução dos 1-alcoxi-2-nitroetanos **5** resultantes forneceu as aminas desejadas, (Esquema 1). Esta etapa de redução, **5** → **6**, foi efetuada com AlH_3 gerado *in situ* por neutralização parcial de LiAlH_4 com H_2SO_4 concentrado⁹¹ obtendo-se os produtos em rendimentos satisfatórios, contrariamente ao descrito na literatura para nitrocompostos.⁹¹ Porém, no caso do intermediário 2',4',5'-trimetoxilado **5g**, este procedimento levou à hidrogenólise do substituinte β-metoxila. O composto **6g** foi, então, obtido por redução do composto nitrado com $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ e refluxo durante 2 horas.

A ligação C-O de éteres é geralmente estável ao ataque de LiAlH_4 . Entretanto, a ruptura de benzil alquil éteres pode acontecer, em alguns casos, em condições suaves.⁹² Esta facilidade relativa com que éteres benzílicos são quebrados parece ser um exemplo do efeito da insaturação na posição 2 em relação ao oxigênio do éter, labilizando a ligação C-O, sendo que o produto depende do agente redutor. A diferença principal entre os agentes redutores usados é a natureza química deles. Assim, enquanto LiAlH_4 é fortemente nucleofílico e ataca um sítio de baixa densidade eletrônica e desimpedido estericamente, o alano AlH_3 é um eletrófilo e se combina com a parte da molécula que possui elétrons livres⁹³, formando o complexo éter-ácido de Lewis (AlH_3). Estes complexos decompõem quando aquecidos, provavelmente através de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ onde a etapa determinante é a formação de íon carbônio⁹⁴, como mostrado no esquema abaixo.



Grupos que doam elétrons nas posições *para* e *orto* do anel aromático (tais como alcoxila no caso do composto 2',4',5'-trimetoxilado), podem estabilizar grandemente o íon

Resultados e discussão

carbônio pela dispersão da carga positiva. Portanto, este composto, diferentemente dos outros da série, é o mais susceptível à hidrogenólise.

A análise dos espectros de RMN de ^1H , confirma o padrão de substituição 2,4,5 no anel aromático nos compostos com este tipo de substituição, mostrando dois singletes na região aromática que são consistentes com a orientação *para* dos hidrogênios aromáticos. Na região de maior blindagem observa-se o sinal de dois duplos dupletos correspondendo a um sistema *AB* dos hidrogênios metilênicos vizinhos ao centro assimétrico. Estes hidrogênios não são magneticamente equivalentes e estão acoplados com o hidrogênio metínico *X*, formando um sistema *ABX*. Este sistema será melhor analisado na seção 4.3.1.

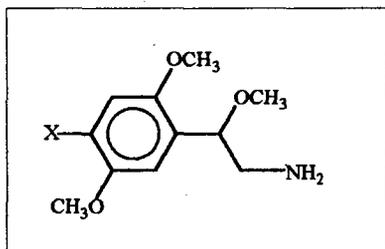
Todas as β -alcoxiariletilaminas foram purificadas por destilação bulbo-a-bulbo. Os resultados mostram que a rota de síntese e os procedimentos experimentais usados, em particular as condições anidras, são eficientes na obtenção dos intermediários β -alcoxilados, com bons rendimentos (70-90%) e alto grau de pureza.

A preparação dos compostos BOB (**6b**), BOB-2 (**6c**) e BOI (**6j**), pelo método descrito, envolveu a obtenção prévia de 4-bromo e 4-iodo-2,5-dimetoxibenzaldeído. Já que a formilação de 1-bromo e 1-iodo-2,5-dimetoxibenzeno usando oxiclreto de fósforo e *N*-metilformamida produz rendimentos muito baixos e produtos de difícil purificação^{6, 88}, optou-se por métodos alternativos.

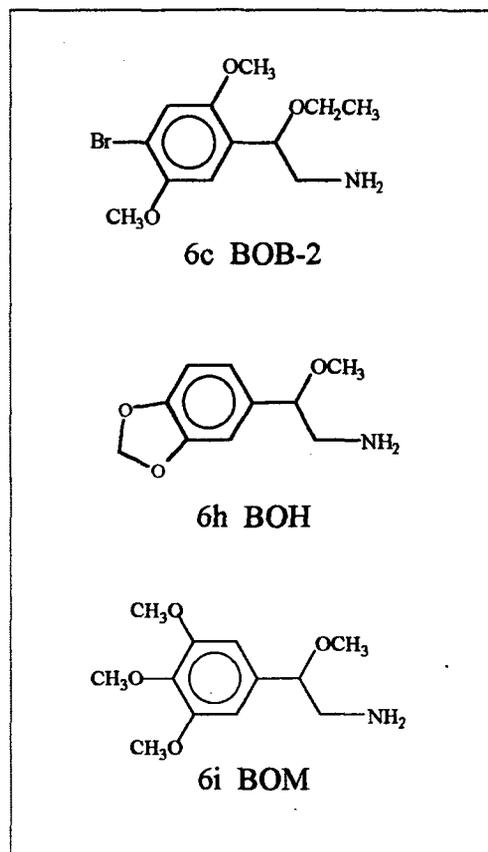
A literatura registra a preparação do aldeído bromado intermediário a partir de 2,5-dimetoxibenzaldeído comercialmente disponível, por bromação em CH_2Cl_2 na presença de SnCl_4 .¹² Mais recentemente, descobriu-se que a bromação não catalisada deste aldeído em ácido acético fornece o derivado 4-bromado como produto principal. Este procedimento clássico forneceu o aldeído desejado em rendimento razoável (65%), bem como uma pequena quantidade de 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldeído, facilmente isolado por cromatografia em coluna.

4.2 ENSAIOS FARMACOLÓGICOS

O esquema abaixo relaciona os 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos (β -alcoxiariletilaminas) estudadas, com as correspondentes abreviaturas ou siglas com que são designadas nesta tese.



	Sigla	X
6a	BODMPEA	H
6b	BOB	Br
6d	BOT-7	SPr
6e	BOET	Et
6f	BOD	Me
6g	BOTMPEA	MeO
6j	BOI	I
6k	BON	NO ₂



Dez das onze β -alcoxiariletilaminas estudadas induziram contrações do tecido de forma concentração dependente. As Figuras 4-8 (p. 47-51) mostram curvas dose-resposta dos compostos estudados em aorta isolada de rato, nas respectivas faixas de concentração. No caso de BON, o único composto a não apresentar atividade contrátil, são mostradas as curvas concentração-resposta à NE e 5-HT, em ausência e presença de BON, Figura 9 (p. 52). No anexo deste trabalho, são mostrados os registros para um experimento típico com BODMPEA como exemplo (p. 99).

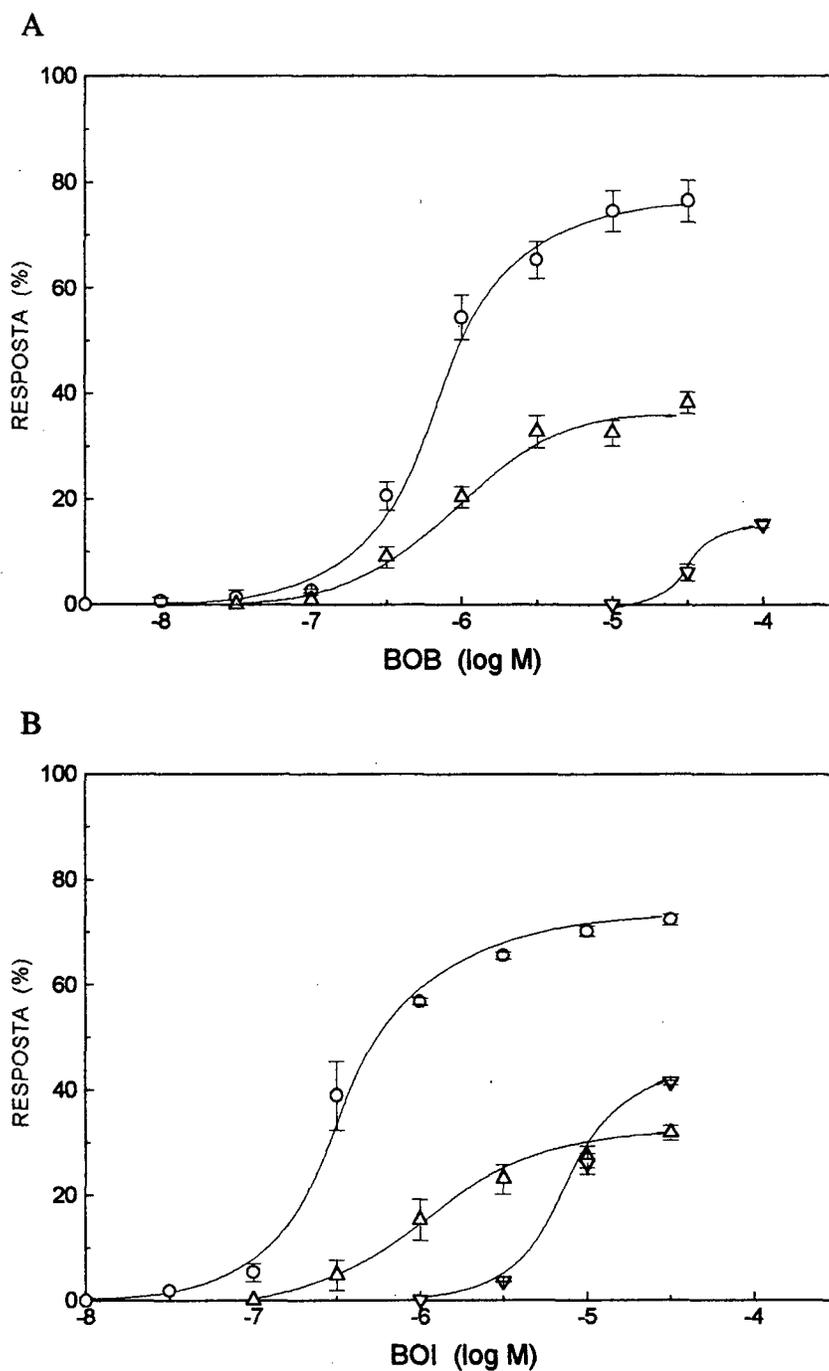


Figura 4. Curvas concentração-resposta cumulativas para BOB (A) e BOI (B) em anéis de aorta torácica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de prazosin (10 nM, Δ) ou cetanserina (10 nM, ▽). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

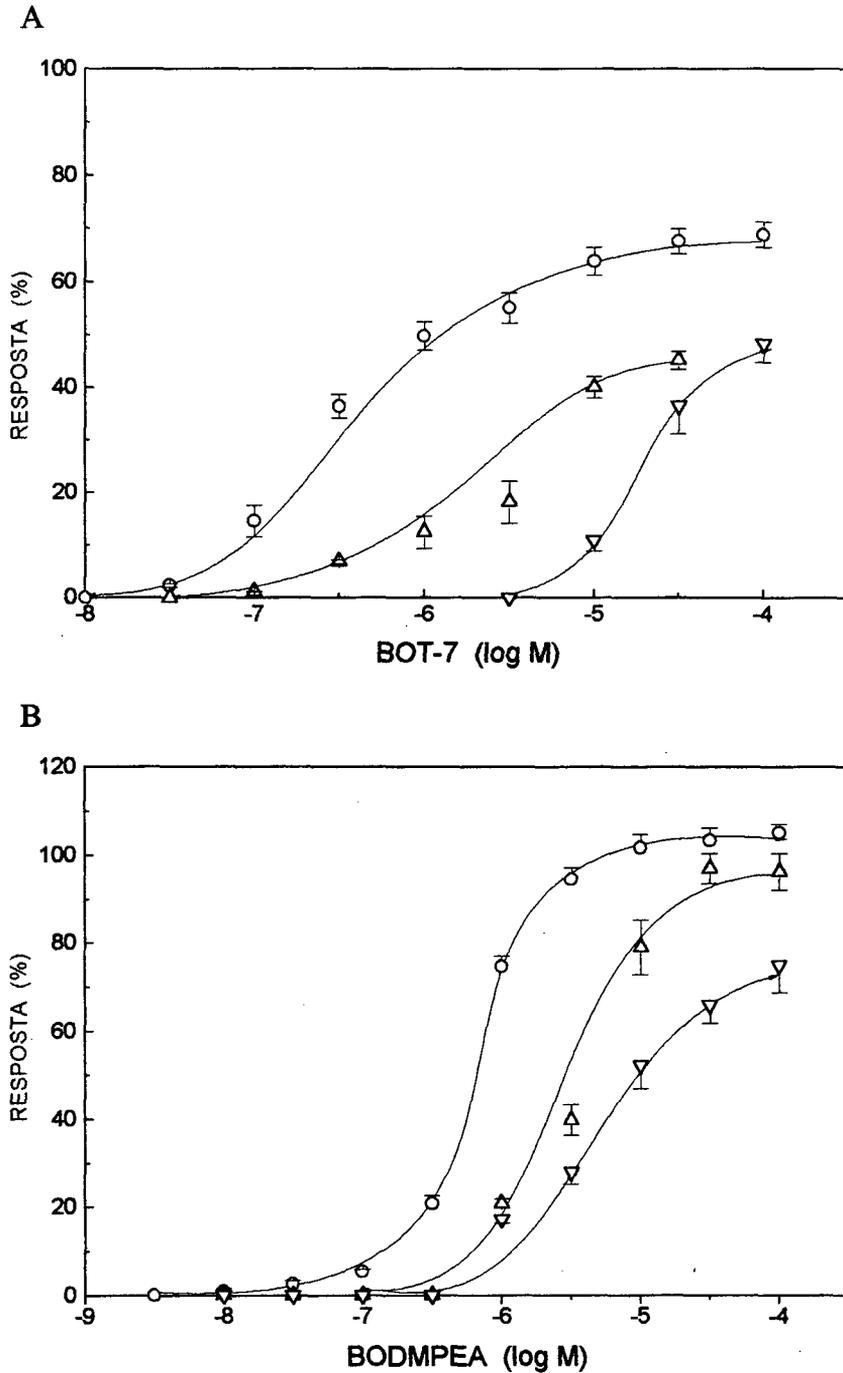


Figura 5. Curvas concentração-resposta cumulativas para BOT-7 (A) e BODMPEA (B) em anéis de aorta torácica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de prazosin (10 nM, Δ) ou cetanserina (10 nM, ∇). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

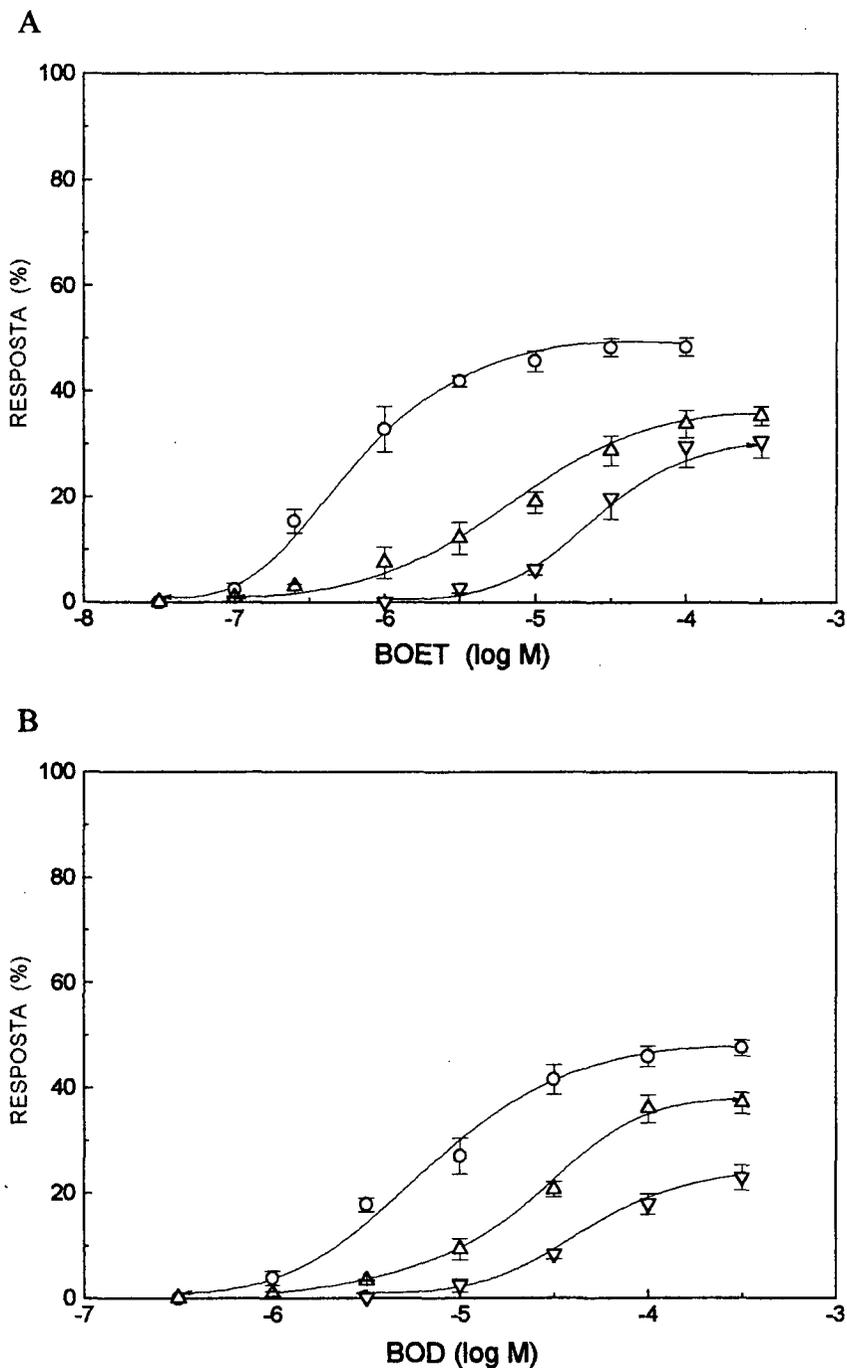


Figura 6. Curvas concentração-resposta cumulativas para BOET (A) e BOD (B) em anéis de aorta torácica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de prazosin (10 nM, Δ) ou cetanserina (10 nM, ∇). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

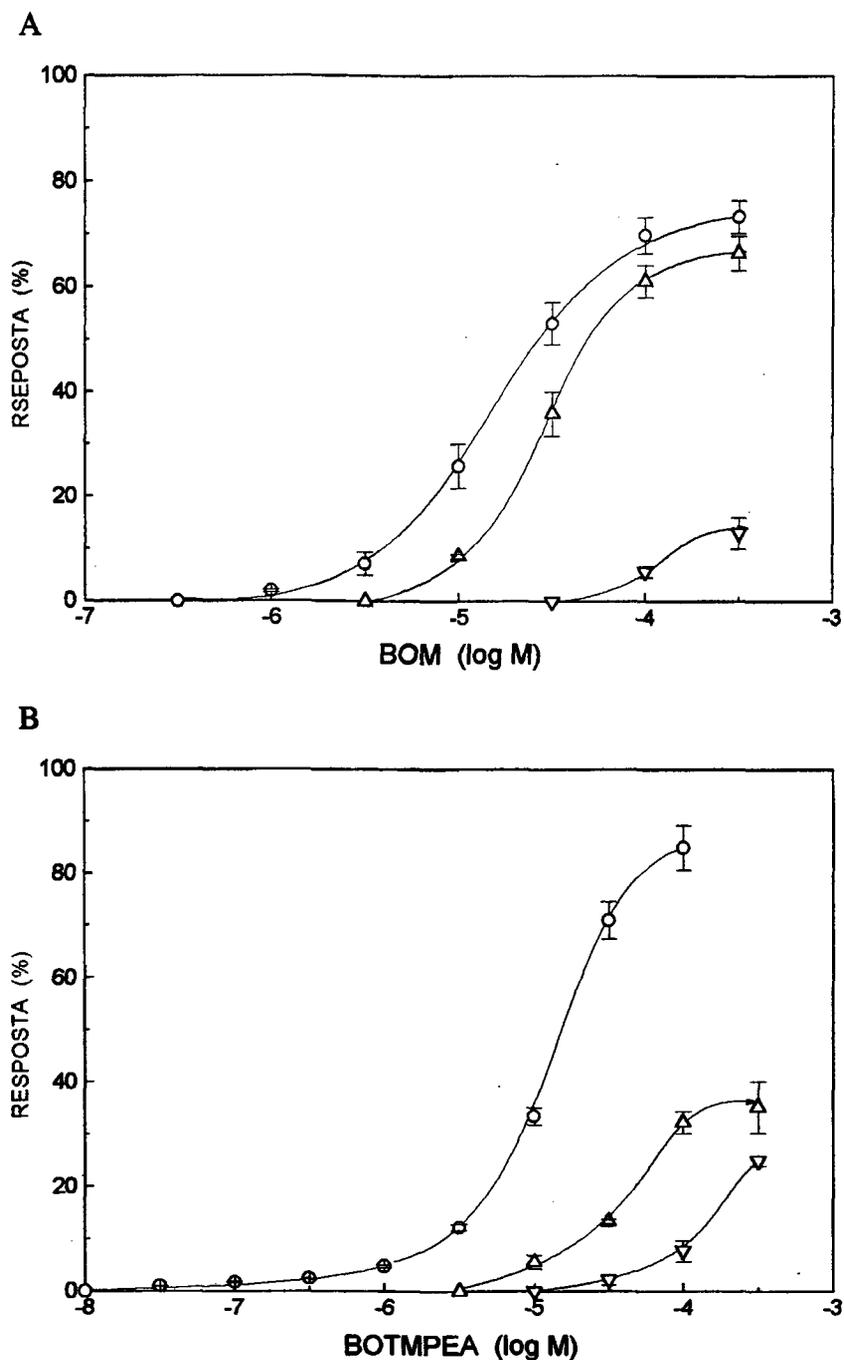


Figura 7. Curvas concentração-resposta cumulativas para BOM (A) e BOTMPEA (B) em anéis de aorta torácica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de prazosin (10 nM, Δ) ou cetanserina (10 nM, ∇). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

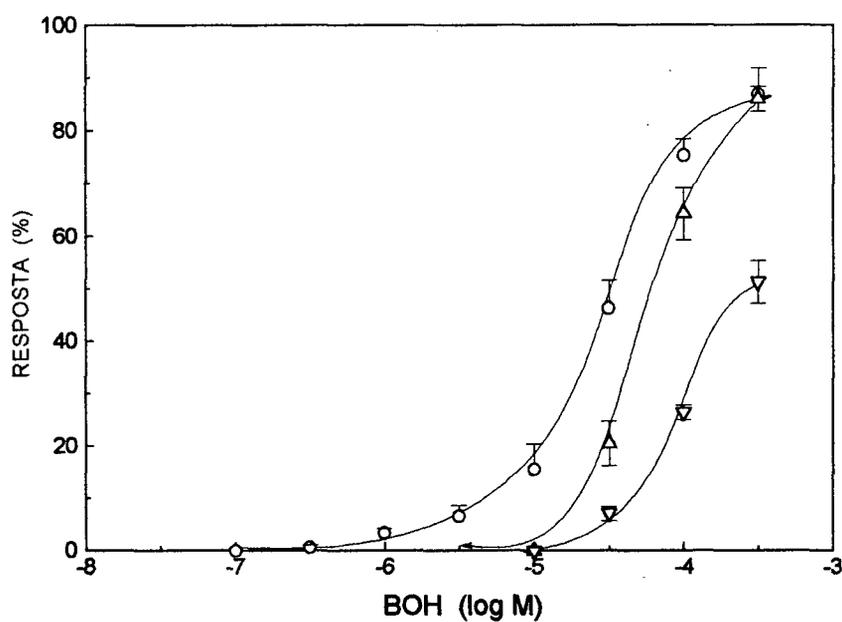


Figura 8. Curvas concentração-resposta cumulativas para BOH em anéis de aorta torácica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de prazosin (10 nM, Δ) ou cetanserina (10 nM, ∇). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

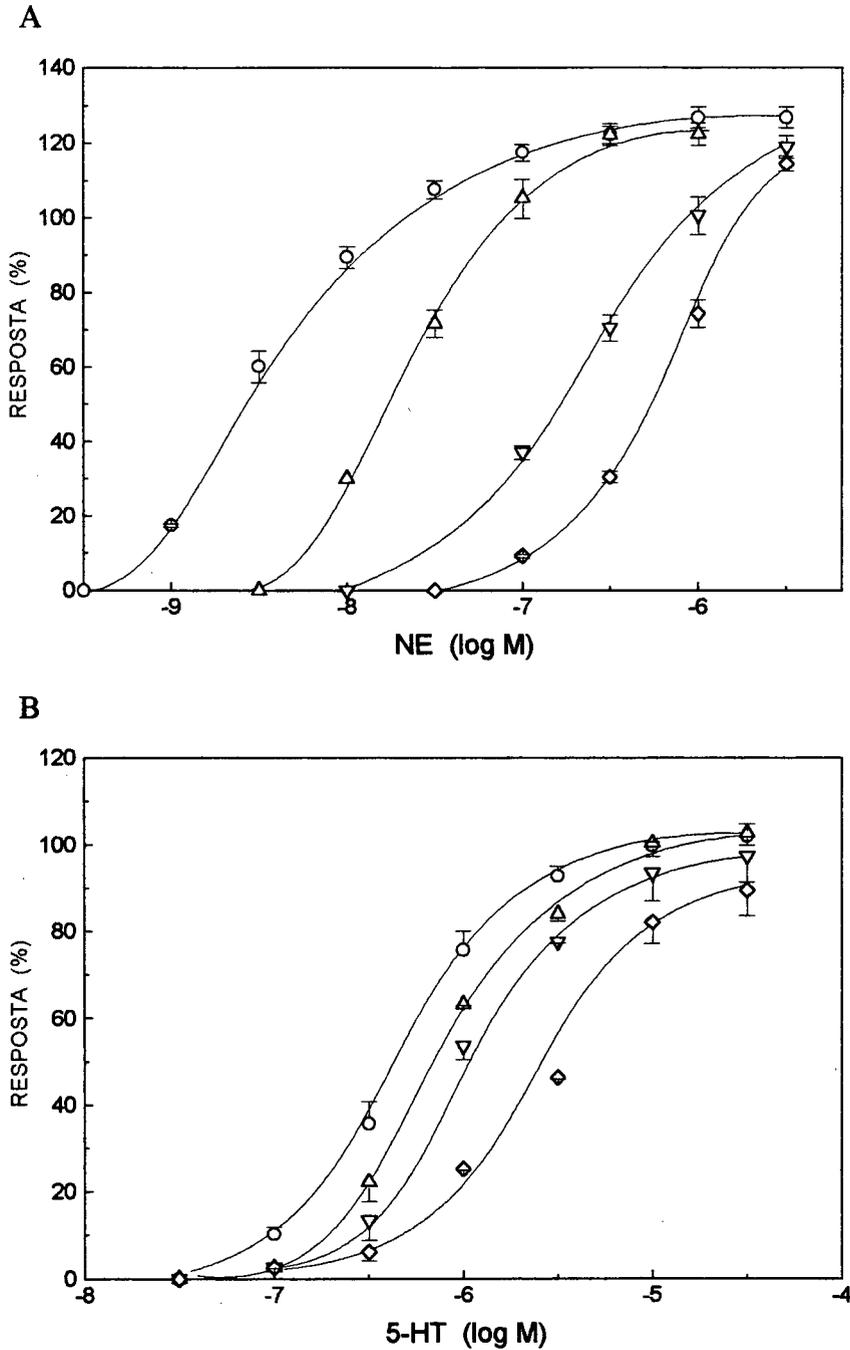


Figura 9. Curvas concentração-resposta cumulativas para NE (A) e 5-HT (B), respectivamente, em anéis de aorta toracica de rato obtidas na ausência (o) e na presença de BON (10^{-7} M, Δ ; 10^{-6} M, ∇ ; 10^{-5} M, \diamond). As respostas estão representadas como porcentagens relativas à contração induzida por KCl 70 mM. As doses são expressas como o logaritmo da concentração molar no banho. Cada ponto representa a média \pm EPM de n observações (Tabela 1, p. 54).

Resultados e discussão

A partir das curvas 4-8 (p. 47-51) obtiveram-se os valores de afinidade aparente global (pD_2) para cada composto, bem como para os agonistas de referência serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) e de afinidades aparentes serotoninérgica (pD_2^S) e adrenérgica (pD_2^A), calculadas na presença de 10^{-8} M de prazosin e cetanserina, respectivamente. Estes valores estão relacionados na Tabela 1 (p. 54), a qual inclui ainda os valores de resposta máxima relativa em relação a 5-HT e NE para cada um dos compostos testados, e as faixas de atividade para cada composto, as quais refletem o intervalo entre a concentração limiar para o efeito contrátil e a concentração maximamente efetiva.

A Tabela 2 (p. 55) repete, para efeitos de comparação, os valores de pD_2 obtidos neste trabalho incluindo dados publicados para ariletilaminas análogas, com o mesmo padrão de substituição.⁹⁵ A Tabela 3 (p. 56) mostra os valores das constantes de dissociação K_D de cada substância, calculados a partir dos respectivos valores de pD_2 segundo $pD_2 = -\log K_D$.

Uma inspeção da Tabela 1 (p. 54) mostra que o BOB-2 (o único composto com um grupo β -etoxila) é a droga mais potente da série, com um valor de pD_2 comparável ao calculado para 5-HT ($p > 0,05$). Porém seu efeito máximo foi significativamente menor que a calculada para 5-HT ou NE. Por outro lado, o BOB (o análogo β -metoxilado de BOB-2) foi significativamente menos potente que os agonistas de referência ($p < 0,05$), mas apresentou um efeito máximo semelhante.

4.2.1 Afinidade por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e adrenérgicos α_1 :

BON foi o único membro desta série que, em aorta de rato, não produziu contração, comportando-se como antagonista à NE e 5-HT. Todos os outros 1-aryl-1-alcóxi-2-aminoetanos testados mostraram atividade vasoconstritora de forma concentração dependente. Entretanto, a eficácia relativa desses compostos foi inferior às dos agonistas de referência NE e 5-HT (Tabela 1, p. 54).

Tabela 1. Faixas de atividade contrátil, valores de afinidade aparente (pD_2), e de respostas máximas relativas a (\pm)-1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos, serotonina e norepinefrina em anéis de aorta isolada de rato.

Substância	faixa de atividade (M)	$pD_2 \pm EPM (n)$	$pD_2^S \pm EPM (n)$	$pD_2^A \pm EPM (n)$	resposta max. rel.	
					5 - HT	NE
BOB-2	$3 \times 10^{-9} - 3 \times 10^{-5}$	$6,76 \pm 0,11 (4)^b$	-----não determinado-----		0,73	0,56
BOT-7	$3 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-4}$	$6,53 \pm 0,05 (5)^b$	$5,71 \pm 0,26 (3)$	$4,72 \pm 0,02 (3)$	0,67	0,52
BOI	$3 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-5}$	$6,52 \pm 0,10 (3)^b$	$5,93 \pm 0,13 (3)$	$5,11 \pm 0,11 (3)$	0,71	0,54
BOET	$1 \times 10^{-7} - 3 \times 10^{-5}$	$6,26 \pm 0,11 (3)^b$	$5,30 \pm 0,10 (3)$	$4,61 \pm 0,05 (3)$	0,47	0,36
BODMPEA	$3 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-4}$	$6,22 \pm 0,03 (4)^a$	$5,34 \pm 0,07 (3)$	$5,27 \pm 0,11 (3)$	1,03	0,79
BOB	$3 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-5}$	$6,21 \pm 0,06 (3)^a$	$6,08 \pm 0,08 (3)$	$4,43 \pm 0,09 (3)$	0,75	0,56
BOD	$1 \times 10^{-7} - 3 \times 10^{-5}$	$5,31 \pm 0,06 (5)^a$	$4,66 \pm 0,11 (3)$	$4,35 \pm 0,01 (3)$	0,47	0,36
BOTMPEA	$3 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-4}$	$4,91 \pm 0,11 (5)^a$	$4,40 \pm 0,06 (3)$	$3,87 \pm 0,01 (3)$	0,84	0,64
BOM	$1 \times 10^{-6} - 3 \times 10^{-4}$	$4,73 \pm 0,08 (4)^a$	$4,54 \pm 0,14 (3)$	$3,94 \pm 0,06 (3)$	0,72	0,55
BOH	$3 \times 10^{-7} - 3 \times 10^{-4}$	$4,56 \pm 0,12 (4)^a$	$4,22 \pm 0,14 (3)$	$4,04 \pm 0,04 (3)$	0,85	0,65
BON [†]	-----sem atividade agonística até 0,1 mM -----				---	---
5-HT	$1 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-5}$	$6,45 \pm 0,02 (5)$	$5,68 \pm 0,35 (3)$	-----	1,00	0,77
NE	$1 \times 10^{-9} - 3 \times 10^{-6}$	$8,48 \pm 0,06 (6)^a$	-----	$6,57 \pm 0,18 (3)$	1,32	1,00

EPM = erro padrão da média. n = número de ensaios. pD_2^S e pD_2^A : afinidades aparentes por receptores serotoninérgicos e adrenérgicos, respectivamente. ^a $p < 0,05$; ^b $p > 0,05$ (a, b são relativos a 5-HT). [†] BON antagoniza NE ($pA_2^A = 7,45 \pm 0,18$) e 5-HT ($pA_2^S = 7,08 \pm 0,09$).

Resultados e discussão

Tabela 2. Valores de pD_2 e respostas máximas relativas de 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos (compostos β -oxigenados) e 1-aryl-2-aminoetanos (compostos β -desoxigenados), determinados em anéis de aorta isolada de rato.

	β -oxi			β -desoxi		
	pD_2	resposta max. rel.		pD_2	resposta max. rel.	
		5-HT	NE		5-HT	NE
BOB-2	6,75	0,73	0,56	----	----	----
BOT-7	6,53	0,68	0,52	----	----	----
BOI	6,52	0,70	0,54	----	----	----
BOET	6,26	0,47	0,36	----	----	----
BODMPEA	6,22	1,03	0,79	6,74	----	0,89 [†]
BOB	6,21	0,75	0,56	4,55	não determinado *	
BOD	5,31	0,47	0,36	5,06	0,50	0,44 [†]
BOTMPEA	4,91	0,84	0,64	5,83	0,42	0,36 [†]
BOM	4,73	0,72	0,55	----	----	----
BOH	4,56	0,85	0,65	4,19	0,49	0,42 [†]
BON	----	----	----	----	----	----

* Lobos, M., *et al.*, 1992.⁹⁷

† Sáez, P., *et al.*, 1993.⁹⁵

Resultados e discussão

Tabela 3. Constantes de dissociação aparentes de 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos (arilalquilaminas β -alcoxiladas) em receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, e adrenérgicos α_1 em anéis de aorta isolada de rato.

	K _D (nM)*		
	Controle	5-HT _{2A}	α_1
BOB-2	214	-----	-----
BOT-7	295	1950	19055
BOI	302	1175	7762
BOET	550	5012	22387
BODMPEA	602	4571	5370
BOB	616	832	37154
BOD	4898	21878	44668
BOTMPEA	12303	39811	134896
BOM	18621	28840	114815
BOH	27542	60256	91201
5-HT	354		
NE	2,63		

* pD₂ = - log K_D

Tabela 4. Seletividades relativas dos agonistas por receptores serotoninérgicos (Δ pD₂^S)[†] e adrenérgicos (Δ pD₂^A)[‡]

	Δ pD ₂ ^S	Δ pD ₂ ^A
BOT-7	1,81	0,82
BOB	1,78	0,13
BOET	1,65	0,96
BOI	1,41	0,59
BOTMPEA	1,04	0,51
BOD	0,96	0,65
BODMPEA	0,95	0,88
BOM	0,79	0,19
BOH	0,52	0,34
5-HT	0,77	-----
NE	-----	1,91

[†] Δ pD₂^S = pD₂ - pD₂^A

[‡] Δ pD₂^A = pD₂ - pD₂^S

Resultados e discussão

Alguns dos compostos (i.e.: BOT-7, BOI, BOET, BOB-2) apresentaram valores de pD_2 superiores ao calculado para a serotonina, porém a diferença observada não é significativa ($p > 0,05$), com exceção do BOB-2 ($p < 0,05$). Se a ação contrátil destes compostos fosse mediada apenas por receptores serotoninérgicos, poderia dar-se o caso de um agonista mais potente que o ligante endógeno. A literatura a este respeito é escassa, e não existem publicações sobre a farmacologia de 1-aryl-1-alkoxy-aminoetanos.

Os dados da Tabela 1 (p. 54) mostram uma tendência a afinidades mais altas dos compostos 2',4',5'-trissubstituídos por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Assim, a presença deste padrão de substituição no anel aromático parece aumentar a atuação destes compostos em receptores 5-HT_{2A} em, pelo menos, uma ordem de magnitude em relação aos compostos 3',4',5'-tri-substituídos (i.e., BOM) e 3',4'-dissubstituído (i.e., BOH), os quais mostraram-se quase inativos nesta preparação. Estes resultados parecem coincidir em termos de atividade com os obtidos em modelos semelhantes para 1-aryl-2-aminopropanos e 1-aryl-2-aminoetanos homólogos.^{95,96} Entretanto, não permitem ser conclusivos devido ao pequeno número de compostos com padrões de substituição diferentes.

O composto não-substituído em 4 (i.e., BODMPEA) apresentou uma potência levemente menor ($p < 0,05$) e um efeito máximo comparável ($p > 0,05$) aos valores da serotonina, sendo o único composto a se comportar como agonista total nesta preparação e com alta afinidade aparente por receptores 5-HT_{2A}. A presença de um grupo metoxila ou metila na posição 4 (comparando BODMPEA com BOTMPEA e BOD), diminuiu a afinidade por sítios 5-HT_{2A} em aproximadamente uma ordem de magnitude. Grupos mais lipofílicos na posição 4 como etila, tioalquila, e halogênio (i.e., BOET, BOT-7 e BOI, respectivamente), tiveram relativamente pouca influência sobre a afinidade pelo receptor 5-HT_{2A}, com exceção do bromo (i.e., BOB), que aumentou a afinidade em uma ordem de magnitude.

Vários outros membros da série mostraram capacidades vasoconstritoras numa faixa de concentrações semelhantes, comportando-se como agonistas parciais, quando comparados com a 5-HT ou a NE (Tabela 1, p. 54).

Resultados e discussão

Os compostos restantes, com exceção do BON, mostraram um comportamento qualitativamente semelhante, mas em concentrações uma ou duas ordens de magnitude maiores.

Um estudo recente da relação estrutura-atividade (REA) de vários 1-(2',5'-dimetoxi-4'-X-fenil)-2-aminopropanos usando radioligantes, demonstrou a seguinte ordem de afinidades sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}³³:



No caso dos compostos homólogos 1-(2',5'-dimetoxi-4'-X-fenil)-1-metoxi-2-aminoetanos do presente trabalho, observou-se uma tendência semelhante na ordem das afinidades estimadas a partir dos valores de pD_2^S :



Mesmo tratando-se de resultados obtidos em modelos diferentes, algumas comparações podem ser feitas. Por exemplo: BOB, BOI, e BOET (homólogos de DOB, DOI, e DOET, respectivamente) são os compostos que, junto com BOT-7, apresentam maior atuação em receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (Tabela 4, p. 56), sendo provavelmente esta interação a principal via responsável pela vasoconstrição observada.

Os valores relativos de afinidade para o BOI (mais baixo), e para o BODMPEA (mais alto), se comparados com o lugar que ocupam seus homólogos DOI e 2,5DMA na ordem de afinidades por receptores 5-HT_{2A}, pode estar relacionada a que tanto BOI quanto BODMPEA parecem ser agonistas parciais serotoninérgicos 5-HT_{2A}, com um componente α_1 adrenérgico importante (Tabela 4, p. 56). Especialmente o BODMPEA, que provavelmente exerce sua ação contrátil por estimulação de ambos receptores, 5-HT_{2A} e α_1 , com afinidade aparente

Resultados e discussão

semelhante ($pD_2^S \cong pD_2^A$, Tabela 1, p. 54). Isto significa que estas substâncias não são específicas, possuindo afinidade por ambos tipos de receptores. Assim, por exemplo, o valor de pD_2 reflete um efeito mediado conjuntamente por ativação de receptores serotoninérgicos e adrenérgicos. Ainda é possível que na determinação do pD_2^S se esteja avaliando um efeito conjunto serotoninérgico e adrenérgico parcial por uma resposta adrenérgica residual não completamente bloqueada pela concentração do antagonista usado. O mesmo é válido na determinação do pD_2^A .

Os outros membros da série avaliada apresentam características semelhantes e, eventualmente, as diferenças nas seletividades por um ou outro receptor poderiam explicar as divergências na ordem de afinidades por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Existe ainda a possibilidade de que alguns membros da série possam interagir com outros sítios em algum dos dois tipos de receptores e que, novamente, diferentes graus de afinidade e/ou seletividade sejam responsáveis pela ordem das afinidades. Esta alternativa é descrita para o análogo β -desmetoxilado de BOB, 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-2-aminoetano, 2-CB.⁹⁷

4.2.2 Seletividade por receptores serotoninérgicos 5-HT₂ ou adrenérgicos α_1 : Os compostos listados na Tabela 1 (p. 54) mostraram afinidades aparentes por receptores 5-HT_{2A} (pD_2^S na faixa 6,08 - 4,22) significativamente maiores que por sítios α_1 (pD_2^A na faixa 5,27 - 3,87), com exceção de BODMPEA (5,34 vs. 5,27; $p > 0,05$) e BOH (4,22 vs. 4,04; $p > 0,05$).

Tal fato é mais claramente observado na Tabela 4 (p. 56), que mostra os valores de ΔpD_2^A e ΔpD_2^S de cada composto. Estes valores são a diferença entre os valores de pD_2 controle de cada substância e as potências detetadas na presença de prazosin (pD_2^S) e cetanserina (pD_2^A) respectivamente. Quanto maior o valor de ΔpD_2 , adrenérgico ou serotoninérgico, maior é a atuação do agonista naquele receptor. Assim, observa-se uma tendência aos compostos terem um componente serotoninérgico (ΔpD_2^S) mais pronunciado que o adrenérgico (ΔpD_2^A) na sua ação vasoconstritora.

Resultados e discussão

Por exemplo, os ensaios de antagonismo mostraram claramente uma menor (mas significativa) atuação de alguns dos compostos mais potentes (i.e.: BOT-7, BOI, BOET, BOB-2) em receptores adrenérgicos α_1 ($\Delta pD_2^A = 0,96 - 0,59$), em comparação com receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} ($\Delta pD_2^S = 1,81 - 1,41$), o que descarta a atuação em receptores serotoninérgicos como única via indutora do efeito contrátil. A esse respeito, uma análise de regressão linear não mostrou correlação significativa entre as afinidades aparentes por receptores 5-HT_{2A} e α_1 dos compostos da Tabela 1 (p. 54), indicando a relativa seletividade destes agonistas por receptores 5-HT_{2A}.

BOB representa o extremo deste comportamento. Os valores de K_D calculados para este composto em sítios 5-HT₂ (832 nM) e α_1 (37.154 nM), indicam que este composto é um agonista relativamente potente mas que não possui grande seletividade por receptores 5-HT_{2A} vasculares nem afinidade apreciável por sítios adrenérgicos α_1 (Tabela 3, p. 56). Por outro lado, BODMPEA e , em menor grau, BOH parecem atuar em ambos tipos de receptores com afinidades aparentes semelhantes, i.e., sem seletividade. Os outros compostos são, em geral, menos potentes em ambos tipos de receptores (Tabela 3, p. 56).

4.2.3 Correlação com dados em humanos: Alguns membros da família 1-aril-1-alcoxi-2-aminoetanos (BOX), testados em aorta de rato, foram descritos por Shulgin e Shulgin⁶ como psicoativos mais potentes que os correspondentes 1-aril-2-aminoetanos (sem o grupo β -metoxila), porém menos potentes que os correspondentes 1-aril-2-aminopropanos.⁷ A maior potência da família BOX em comparação aos análogos não alcoxilados observada em humanos concorda com os dados obtidos *in vitro* nesta tese (Tabela 2, p. 54).

A potência subjetiva descrita por Shulgin (expressa como dose (mg) do composto BOX): BOB (10-20) > BOD (15-25) > BOH (50-120) > BOM (>200), pode ser comparada

Resultados e discussão

com os valores da atividade contrátil em aorta de rato, expressa como pD_2 (Tabela 1, p. 54): BOB (6,21) > BOD (5,31) > BOH (4,56) \cong BOM (4,77).

BOB e BOB-2 são derivados β -alcoxilados do composto amplamente estudado 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-2-aminoetano (2-CB), o qual é aproximadamente 2 ordens de magnitude menos potente em aorta de rato. Tomado oralmente por humanos, BOB parece ser equipotente com 2-CB, mas o seu efeito é muito mais duradouro. O BOB, é o membro mais potente deste pequeno grupo da família de compostos BOX testados em humanos, enquanto 2-CB (12-24 mg) é um dos mais potentes análogos da série 1-aryl-2-aminoetanos (2C).⁶

BOD é cerca de uma ordem de magnitude menos ativo que BOB em aorta de rato. Entretanto, é descrito como sendo apenas levemente menos potente que BOB em humanos. Tanto BOH quanto BOM possuem uma potência subjetiva e *in vitro* muito baixa. BOM, que parece ser ainda menos potente que BOH em humanos, parece levemente mais ativo *in vitro*, porém a diferença não é significativa ($p > 0,05$).

Essas observações sugerem que, neste pequeno grupo de 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos, a atividade subjetiva alta está associada a altas potências contráteis. Contudo, a extrapolação de uma relação deste tipo para outros compostos da série poderia não ser válida, ou ser mascarada por outros fatores. Os ensaios *in vitro*, por exemplo, ignoram características farmacocinéticas da molécula como lipossolubilidade, velocidade relativa de metabolização e distribuição, os quais podem ser de suma importância na atividade central de um composto *in vivo*. Ainda, é possível que existam diferenças entre receptores 5-HT_{2A} humanos e de ratos que dificultem a extrapolação de resultados obtidos *in vitro*.

A hipótese de que esses compostos possam ter acesso ao SNC por causa de sua função polar bloqueada, e, uma vez nele, possam ser "revelados" metabolicamente como análogos estruturais de noradrenalina parece ser confirmada pelos efeitos centrais dos 1-aryl-1-metoxi-2-aminoetanos descritos por Shulgin.⁶ Os resultados subjetivos sugerem que este tipo de moléculas (ao contrário de moléculas catecolamínicas mais polares) poderiam ter seu acesso

Resultados e discussão

ao SNC facilitado pelo mascaramento do grupo β -hidroxila na forma do éter O-metílico, e a substituição da função hidroxila catecólica por grupos menos polares (metoxila, bromo, alquila). Ainda existe a possibilidade de que feniletilaminas psicotomiméticas (tais como os compostos β -desoxi, Tabela 2, p. 55), poderiam ser metabolicamente ativados a análogos de NE pela ação de dopamina β -hidroxilase dentro do SNC. Esta enzima aceita uma ampla gama de ariletilaminas como substratos.⁹⁸

4.2.4 Relações estrutura-atividade (REA)

Efeitos lipofílicos: Considerando apenas os compostos 1-(2',5'-dimetoxi-4'-X-fenil)-1-metoxi-2-aminoetanos desta série, que variam apenas no substituinte X, e descartando o BON (X = NO₂) que não apresentou atividade contrátil, constatou-se que o grupo X parece modular a afinidade por receptores serotoninérgicos e adrenérgicos em faixas significativas.

O exame mais detalhado dos metoxi e iodo derivados, BOTMPEA e BOI respectivamente (aqueles substituintes que representam os extremos nos valores de π usados neste estudo, i.e., $\pi_{OMe} = -0,02$; $\pi_I = 1,12$), revela uma diferença significativa em afinidades serotoninérgica e adrenérgica (34 e 17 vezes respectivamente, Tabela 3, p. 56). Compostos com valores comparáveis de afinidade serotoninérgica mas não de contribuições lipofílicas (e.g., BOET, $\pi_{Et} = 1,02$ e BODMPEA, $\pi_H = 0,00$), mostram uma diferença acima de 4 vezes na afinidade adrenérgica. Aproximadamente a mesma diferença em afinidade serotoninérgica é observada quando pares de compostos com afinidades adrenérgicas semelhantes são comparados (e.g., BOET e BOT-7 ou BODMPEA e BOI). Uma exceção é o par BOB e BOD, sendo que estes compostos com afinidades adrenérgicas semelhantes, têm uma diferença mais pronunciada na afinidade serotoninérgica (37 vezes, Tabela 3). Os efeitos lipofílicos dos grupos substituintes (e.g., $\pi_{Br} = 0,86$ e $\pi_{Me} = 0,56$ em BOB e BOD, respectivamente) não justificam tal diferença. Não é difícil supor, entretanto, que este comportamento seja devido, pelo menos

Resultados e discussão

em parte, a uma contribuição eletrônica maior do grupo metila ($\sigma = -0,17$) que do bromo ($\sigma = 0,23$).

Estas considerações qualitativas sugerem que a natureza lipofílica do substituinte na posição 4 desempenha um papel importante, e afeta de maneira semelhante a afinidade destes compostos por receptores serotoninérgicos e adrenérgicos. Esta observação é suportada pelas correlações obtidas entre as afinidades aparentes, serotoninérgicas e adrenérgicas, e parâmetros de hidrofobicidade moleculares ($\log P$) e locais (π de Hansch) (v. seção 4.3.2, p. 90, 91). Todavia, tal observação não pode ser generalizada porque o efeito da lipofilicidade pode ser mascarado pela presença do padrão de substituição 2,5-dimetoxi que, por si só, fornece uma afinidade substancial (e.g., BODMPEA).

Efeitos eletrônicos: Um outro fator importante a ser analisado na REA de 1-aryl-1-alcóxi-2-aminoetanos é a contribuição eletrônica do substituinte X no C-4' (valores σ_x de Hammett) do anel em compostos com um padrão de substituição semelhante.

A correlação observada entre σ_x e os valores de afinidade aparente pD_2 foi discreta ($r = 0,74$). Todavia, como discutido acima, estas substâncias não são específicas e o valor de pD_2 reflete um efeito conjunto mediado por interação com receptores serotoninérgicos e adrenérgicos. É interessante notar neste caso, que o efeito eletrônico parece contribuir de maneira mais intensa na atividade serotoninérgica (pD_2^S) que adrenérgica (pD_2^A) como evidenciado pelas correlações ($r = 0,91$ e $0,61$ respectivamente). Isto fornece alguns indícios de que o receptor serotoninérgico mais do que o adrenérgico poderia ter um sítio de interação específico com esta parte da molécula, provavelmente através de um mecanismo de transferência de carga localizada.

A tendência a um aumento da afinidade de agonistas quando o substituinte em 4 no anel benzênico é um melhor doador de elétrons, é também descrito na literatura para

Resultados e discussão

arilalquilaminas homólogas.⁶⁵ Entretanto, o efeito eletrônico nem sempre pode ser observado em forma isolada, já que o substituinte em 4 difere não só em seu caráter eletrônico senão também com relação a, por exemplo, sua contribuição lipofílica e estérica. A relação destes fatores com a afinidade é complexa e até hoje não suficientemente esclarecida.

Comparando, a título de exemplo, as afinidades de BOET e BODMPEA, pode-se antecipar que não há diferença eletrônica significativa entre os grupos etila ($\sigma_{Et} = -0,15$) e metila ($\sigma_{Me} = -0,17$). A hidrofobicidade adicional do grupo etila ($\pi_{Et} = 1,02$) sobre o metila ($\pi_{Me} = 0,56$) seria, entretanto, a principal responsável pela maior afinidade de BOET sobre BODMPEA. Ainda, BOTMPEA possui o grupo metoxila com a maior capacidade doadora de elétrons desta série ($\sigma_{OMe} = -0,27$) e era de se esperar uma alta afinidade. Porém, a metoxila é também um grupo hidrofóbico ($\pi_{OMe} = -0,02$) sendo provavelmente este efeito o responsável pela baixa afinidade do composto.

Eficácia: A Tabela 1 (p. 54) resume as respostas máximas calculadas aos compostos da série que registraram atividade contrátil. As respostas máximas são uma estimativa da atividade intrínseca da substância e relacionam os efeitos máximos individuais com os dos agonistas de referência 5-HT e NE, os quais produzem fortes contrações neste tecido. BODMPEA apresentou um efeito máximo comparável ao da serotonina sendo o único composto a agir nesta preparação como agonista serotoninérgico total. Todos os demais compostos (exceto BON) mostraram um comportamento típico de agonistas parciais, sendo que apenas duas substâncias apresentaram efeitos máximos abaixo de 0,5 em relação à 5-HT e NE.

Neste estudo, não foi possível identificar uma relação clara entre os valores de afinidade e os de resposta máxima (atividade intrínseca) de cada substância. Este fato pode ser devido, em parte, a que as respostas máximas calculadas refletem um efeito conjunto serotoninérgico e adrenérgico. Neste sentido, pode-se especular ainda que diferentes padrões de substituição e características dos substituintes no anel aromático possuem também diferentes

Resultados e discussão

capacidades moduladoras dos eventos eletrônicos responsáveis pela atividade intrínseca. As diferenças observadas na ordem de atividades intrínsecas podem estar relacionadas com uma ampla gama de seletividades por um ou outro tipo de receptor. Cada tipo de interação poderia facilitar ou entorpecer a ocorrência de mudanças conformacionais no receptor que precedem a geração de uma macrorresposta.⁹⁹

Comportamento anômalo do BON: O BON, que não contraiu o vaso (Tabela 1, p. 54), merece um comentário especial. BON difere dos outros membros da série pelo fato de possuir um grupo nitro em 4. Este grupo modifica profundamente as propriedades físico-químicas da molécula que o contém. Alguns fatores que contribuem para isto são: modificação da solubilidade em água, modificação do pKa, aumento do momento dipolar. Como consequência destas mudanças, alteram-se também as características bioquímicas (compostos com grupo NO₂ apresentam metabolismo especial) e a ação farmacológica (graças principalmente ao efeito indutivo do grupo NO₂).

BON foi o único membro da série β-alcoxilada BOX que não apresentou nenhuma atividade vasoconstritora. Porém, após pré-incubar o tecido com 10⁻⁷ - 10⁻⁵ M desta substância, observou-se o deslocamento da curva controle de norepinefrina à direita, sem modificações aparentes da inclinação ou do efeito máximo ao agonista ($p > 0,05$) (Figura 10 A). O BON também induziu deslocamento à direita da curva concentração-efeito da serotonina. No entanto, o grau de deslocamento foi bem menos pronunciado do que o verificado para a NE, e estava associado também a redução discreta do efeito máximo ($p < 0,05$). Por exemplo, na concentração de 10⁻⁵ M de BON, o ΔpD₂ contra a NE foi de 2,28, e contra a 5-HT foi de 0,77 (Figura 10 B). Portanto, o efeito desta substância sobre cada agonista de referência parece ser qualitativamente diferente, agindo como antagonista competitivo reversível no primeiro caso, e não-competitivo no segundo. Entretanto, pelo pequeno número de experimentos (n = 3), esta afirmação é discutível e deve ser confirmada.

Resultados e discussão

Os resultados obtidos para este composto, mostram que a presença na posição 4 de um grupo lipofílico ($\pi_{\text{NO}_2} = -0,28$) e fortemente retirador de elétrons ($\sigma_{\text{NO}_2} = 0,78$), produz, neste modelo a perda total da capacidade vasoconstritora mas não da afinidade. Neste tecido BON antagoniza competitivamente a NE ($pA_2 = 7,45 \pm 0,18$) e a 5-HT ($pA_2 = 7,08 \pm 0,09$, considerando um antagonismo competitivo), sendo ambos valores muito menores que os calculados para os antagonistas específicos α_1 adrenérgico, prazosin (9,17)¹⁰⁰ e 5-HT_{2A} serotoninérgico, cetanserina (8,50).³³ BON é, portanto, um antagonista não específico que possui afinidade tanto por ambos receptores. A afinidade de receptor 5-HT_{2A} foi comprovada por ligação de radioligantes para o composto homólogo 1-(2',5'-dimetoxi-4'-nitrofenil)-2-aminopropano, (DON).³³

Apesar dos antecedentes em relação as feniletilaminas como antagonistas adrenérgicos serem quase inexistentes, o antagonismo competitivo do BON sobre a NE é um resultado de alguma maneira esperado, levando-se em consideração o comportamento semelhante do composto análogo β -desmetoxilado 1-(2',5'-dimetoxi-4',-nitrofenil)-2-aminoetano (2-CN).⁹⁵ Por outro lado, se o antagonismo do BON sobre as respostas à 5-HT fosse não-competitivo poderia ocorrer uma interação desta substância com sítios diferentes aos da serotonina, no mesmo receptor ou eventualmente, em sítios distais deste, modulando a ação de forma provavelmente alostérica. Este fato, poderia estar relacionado com estudos prévios, no mesmo modelo, para o caso de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-2-aminoetano (2-CB).⁹⁷

A discussão anterior supõe que cada tipo de receptor presente no vaso é uma entidade fisicamente independente. A este respeito, por muito tempo veio-se propondo a possibilidade de que ambos receptores eram estruturalmente muito semelhantes e, ainda, de que estavam unidos formando um só macroreceptor através de um domínio ou sítio ativo comum.^{100, 101} Tal sítio ativo comum seria ocupado pela serotonina e, provavelmente também por agonistas α adrenérgicos.¹⁰⁰ Se este modelo fosse válido para a aorta de rato, poder-se-ia propor que o BON necessite interagir só com o receptor α_1 adrenérgico e, desde ali ou desde o domínio comum, exerça seu efeito antagonístico não-competitivo sobre a 5-HT. Esta especulação

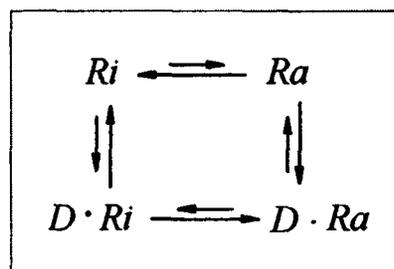
Resultados e discussão

descartaria a possibilidade sugerida anteriormente a respeito de uma interação do BON com o receptor 5-HT₂ para modular a ação da serotonina.

Porém, sabe-se hoje que o receptor 5-HT_{2A} é claramente distinto do receptor α_1 . Estes receptores são codificados por genes distintos e suas estruturas são conhecidas. Ambos pertencem à superfamília de receptores acoplados a proteínas G com sete domínios transmembrana.¹⁰²

Seria desejável avaliar mais concretamente o significado da atividade intrínseca em termos físicos, e compreender por que uma substância pode ser agonista enquanto outra, quimicamente muito semelhante, pode ser um antagonista. Até o momento não se dispõe destes dados. Entretanto, o esquema simples, conhecido como o modelo de dois estados, fornece um ponto de partida.¹⁰³

Considera-se segundo este esquema, que um receptor (*R*) pode existir em duas conformações: ativa (*a*) ou inativa (*i*). Se esses estados estiverem em equilíbrio e o estado inativo predominar quando não estiver presente um ligante para o receptor, então o agonista irá ativar o receptor se ele ligar-se preferencialmente (pela sua maior afinidade a ela) à conformação ativa (*Ra*). A extensão em que o equilíbrio entre a forma ativa e inativa do receptor é perturbado, e portanto a magnitude do efeito, é determinada pela afinidade relativa da droga pelas duas conformações. Dessa forma, se um composto diferente, porém estruturalmente análogo, liga-se ao mesmo local em *R*, com igual afinidade por *Ra* e *Ri*, não irá alterar o equilíbrio preexistente; esse composto não terá qualquer atividade como agonista, porém, quando ligado, irá atuar como antagonista, porque prejudica a capacidade de um agonista em alterar o equilíbrio e produzir resposta. Uma droga com afinidade preferencial por *Ri* irá, na realidade inibir o sistema, embora se o equilíbrio preexistente situar-se distante na

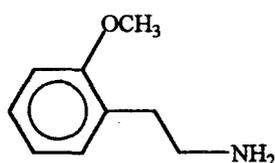
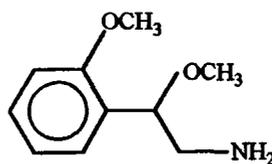


Resultados e discussão

direção de R_i possa ser difícil de observar. Quantitativamente, a idéia de eficácia pode ser utilizada para modificar a teoria de ocupação antes apresentada, em que os agonistas e antagonistas parciais ocupam os receptores totalmente, porém não produzem efeitos máximos. Se a eficácia de um agonista é tida como sendo 1, a de um antagonista é 0 e a de um agonista parcial está entre 0 e 1, o efeito será igual ao produto da ocupação fracionada do receptor pela eficácia fracionada.

4.3 CÁLCULOS TEÓRICOS

4.3.1 Análise conformacional: As figuras 10 e 11 (p. 70-71) dão uma visão tridimensional das superfícies de energias calculadas por AM1 de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**), respectivamente, em função dos ângulos ϕ_1 e ϕ_2 , a partir das quais as conformações preferidas podem ser deduzidas. As figuras 12 e 13 (p. 72-73) representam as superfícies de energia potencial destes compostos.

**(7)****(8)**

Os mapas de contorno dos dois compostos-modelo **7** e **8** mostram áreas semelhantes de alta energia, representando as conformações energeticamente menos favoráveis quando um dos ângulos diedros (ϕ_1 ou ϕ_2), e particularmente quando ambos (ϕ_1 e ϕ_2) são menores de 60° , como pode ser melhor observado nos mapas tridimensionais. O composto 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**) apresenta ainda um pico de energia relativamente alta a $\phi_1 = 90^\circ$ e $\phi_2 = 120^\circ$.

Resultados e discussão

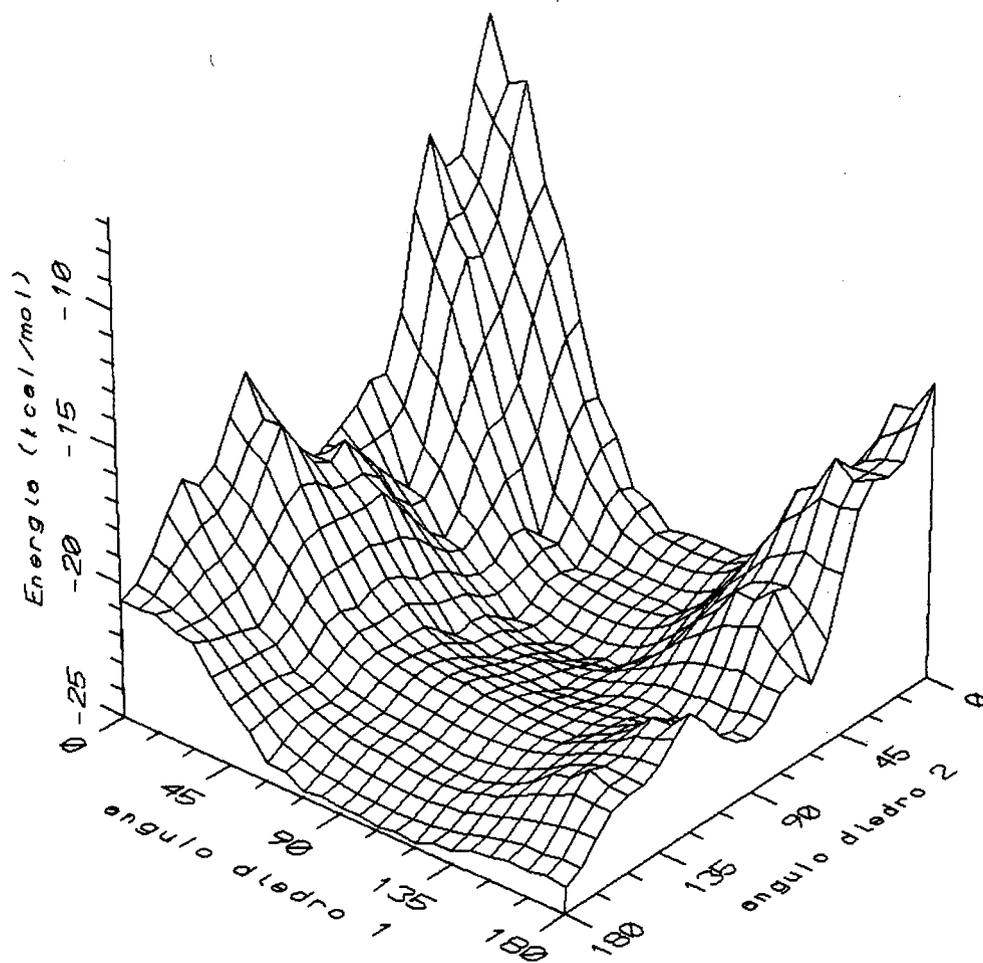


Figura 10. Representação tridimensional das superfícies de energia potencial (kcal/mol) calculada por AM1, para o composto 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**).

Resultados e discussão

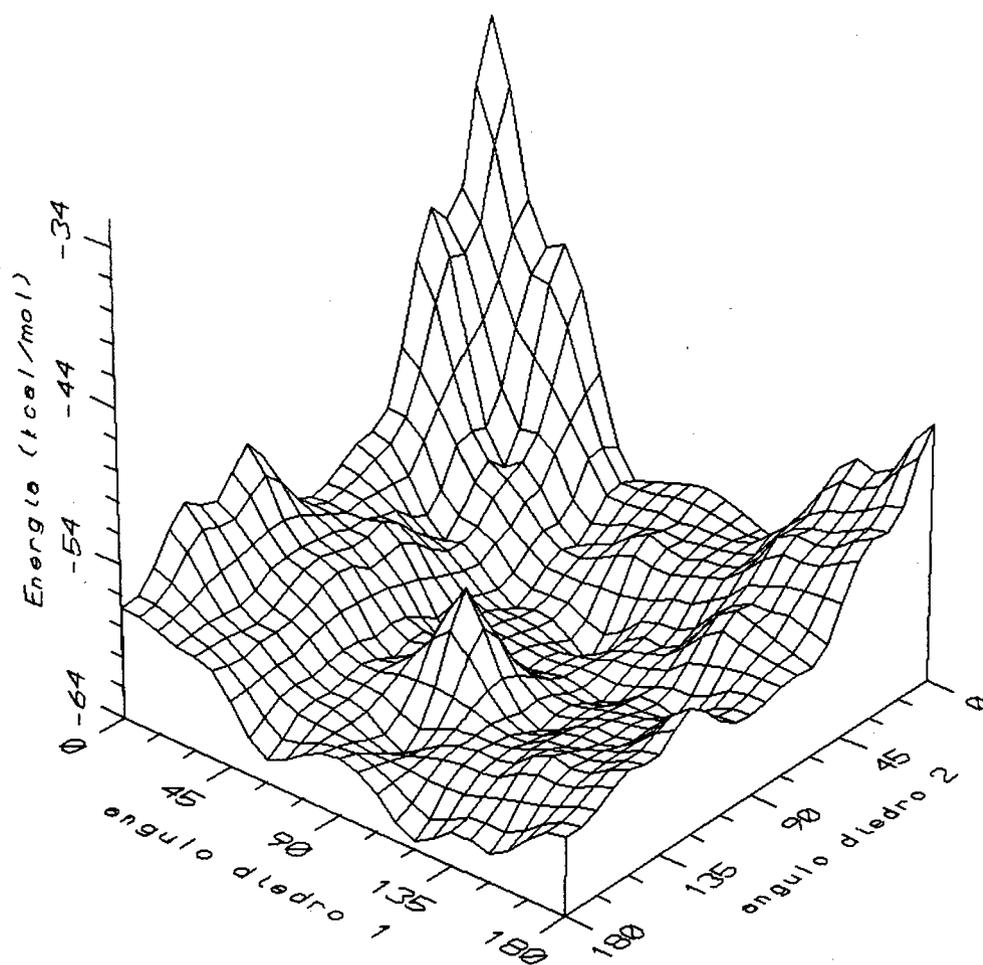


Figura 11. Representação tridimensional das superfícies de energia potencial (kcal/mol) calculada por AM1, para o composto 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**).

Resultados e discussão

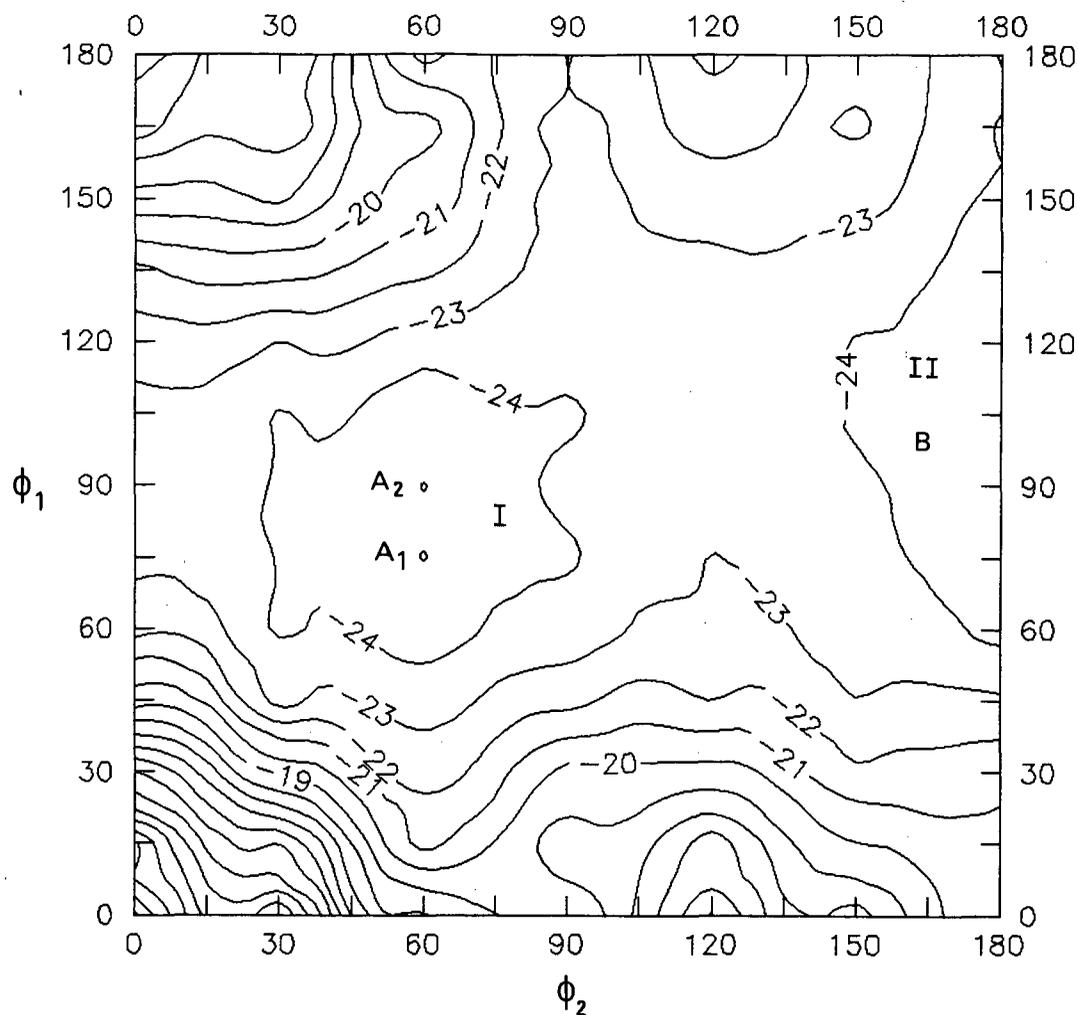


Figura 12. Mapa de energia conformacional AM1, para o composto modelo 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**). As curvas isoenergéticas são em kcal/mol com relação à energia global mínima, considerada como zero. Os pontos A_1 , A_2 , e B correspondem aos mínimos na superfície.

Resultados e discussão

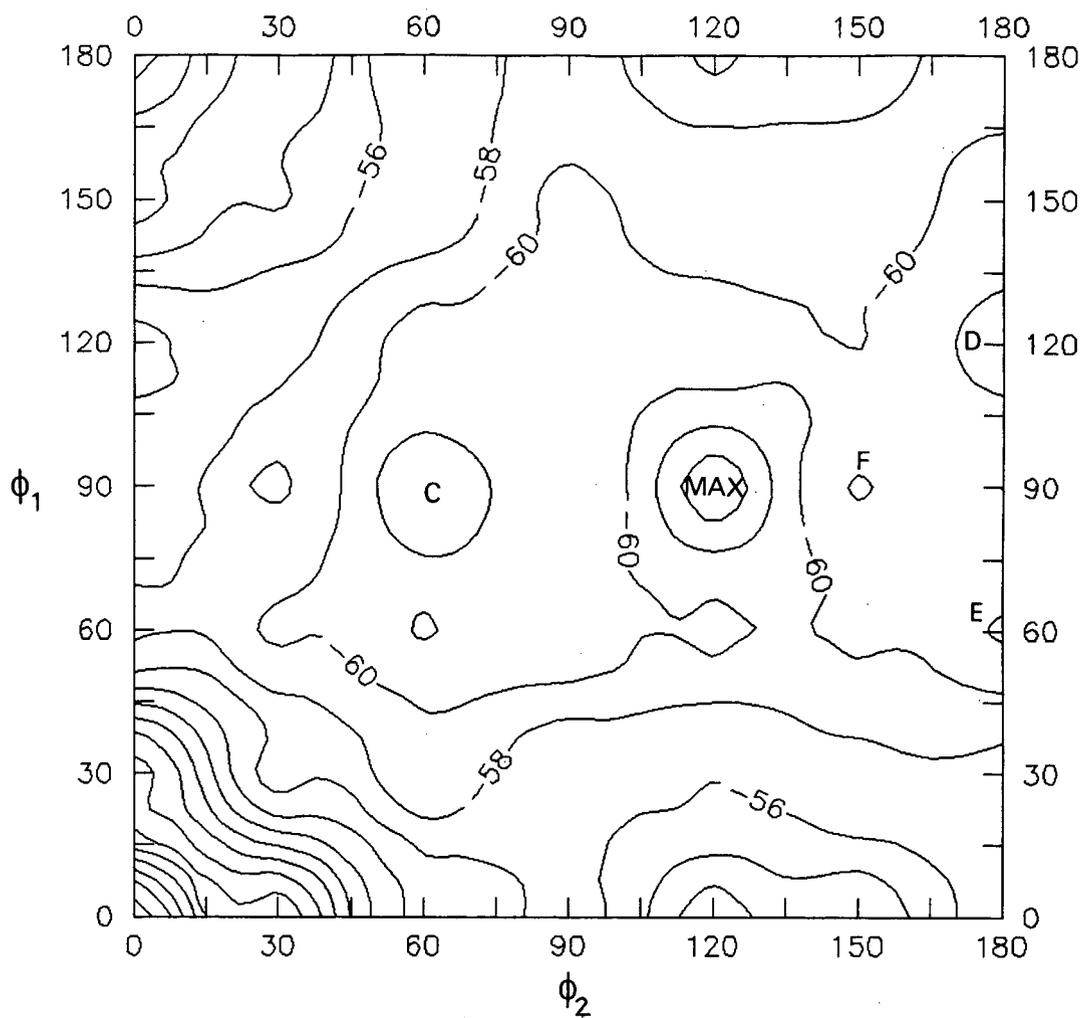


Figura 13. Mapa de energia conformacional AM1, para o composto modelo 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**). As curvas isoenergéticas são em kcal/mol com relação à energia global mínima, considerada como zero. Os pontos C, D, E, e F correspondem aos mínimos na superfície.

Resultados e discussão

A princípio, as conformações de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetanos (**7**) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetanos (**8**) são amplamente definidas por 3 e 4 ângulos de torção, respectivamente, como mostrado na Figura 14. Entretanto, estudos anteriores demonstram que em ausência de impedimento estéreo, substituintes no anel benzênico possuindo pares eletrônicos preferem a conformação planar sobre a *gauche* ou perpendicular¹⁰⁴ e que, especificamente, *o*-dimetoxibenzenos existem preferencialmente em conformação não planar em fase gasosa e solução. Por contraste, a conformação preferida e mais estável de *m*- e *p*-dimetoxibenzeno é planar. Esses estudos demonstraram ainda que, *o*-metilmetoxibenzenos e derivados existem preferencialmente em conformações planares e que estes compostos são bons modelos para 1-aryl-2-aminoetanos metoxilados no anel benzênico.¹⁰⁵

Considerando que o grupo 2'-metoxila em 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**) é coplanar com o anel, e considerando ainda uma conformação adequada para o grupo metoxila em β na cadeia alquilamina que minimize seu impedimento estéreo com o anel aromático, o problema se reduz ao estudo dos ângulos de torção ϕ_1 e ϕ_2 que são considerados os relevantes na conformação da molécula.

O ângulo de torção ϕ_1 ($C_2 - C_1 - C_\beta - C_\alpha$), define o arranjo geral da molécula com relação ao plano do anel aromático enquanto ϕ_2 ($C_1 - C_\beta - C_\alpha - N$), define a rotação do extremo amínico da cadeia ao redor de $C_\beta - C_\alpha$.

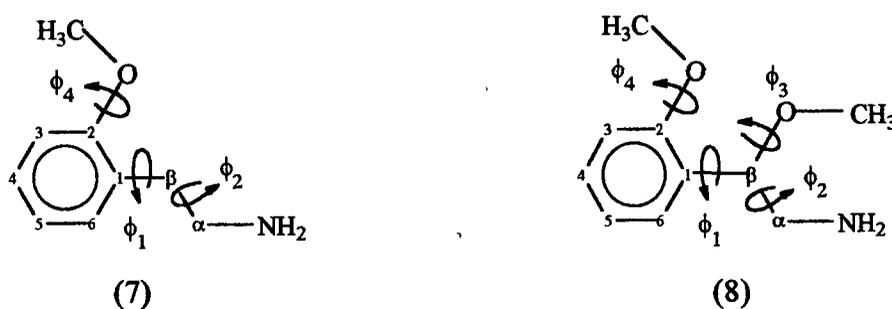


Figura 14. Ângulos de torção para os compostos-modelo 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**).

Resultados e discussão

Portanto, a determinação da geometria foi centrada na conformação da cadeia etilamina de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**), uma vez que substituintes no anel aromático em outras posições, que não orto em relação à cadeia lateral, têm pouca influência na conformação total da molécula, como verificado em cálculos prévios neste trabalho. Foi examinada ainda a influência na geometria de um substituinte metoxila no átomo de carbono β da cadeia alquilamina, i.e., 1-(2-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**). Esta estrutura, é um modelo conveniente para determinar a conformação mais estável de 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos (β -alcoxifeniletilaminas, série BOX), por variação dos ângulos diedros ϕ_1 e ϕ_2 .

Devido a que só o núcleo feniletilamina é comum a todas as fenilalquilaminas alucinógenas, as propriedades locais foram consideradas somente para os átomos deste núcleo, e em particular apenas para os átomos de carbono do anel benzênico. A pH fisiológico, as aminas estariam parcialmente protonadas. Não se sabe, entretanto, se a espécie ativa é o cátion ou a base livre. Porém, como a função amina está separada do anel aromático por dois átomos de carbono saturados, parece improvável que haja uma interação significativa entre eles, ou que esta não seja constante entre os compostos. Portanto, neste trabalho foram examinadas as formas não protonadas destas aminas.

Os cálculos semi-empíricos permitem uma primeira aproximação ao problema de determinar a conformação mais estável destas moléculas flexíveis. Para as duas estruturas-modelo (**7** e **8**), os diagramas energéticos de contorno, bem como os mapas tridimensionais apresentam algumas diferenças substanciais indicando o efeito do grupo β -metoxila sobre a estabilidade dos conformeros da molécula 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**). A Tabela 5 (p. 76) mostra os principais mínimos energéticos calculados para estas estruturas modelo, em função dos ângulos diedros ϕ_1 e ϕ_2 .

Resultados e discussão

Tabela 5. Ângulos diedros e energias relativas de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (**7**) e 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**), calculadas por AM1.

Composto modelo	Mínimos ^a	Ângulos diedros (graus)		Energia (kcal/mol) ^b
		ϕ_1	ϕ_2	
2-metoxifeniletamina	A ₁	75	60	-25,027
	A ₂	90	60	-25,023
	B	90	180	-24,817 ^c
β ,2-dimetoxifeniletamina	C	90	60	-63,694
	D	120	180	-63,260
	E	60	180	-62,288
	F	90	150	-62,258

^a Correspondentes aos pontos ou regiões de energias mínimas representados nas figuras 12 e 13.

^b Energias calculadas pelo método semi-empírico AM1 e corresponde ao valor de ΔH_f° .

^c Valor representativo de energia na região B (Figura 12).

Resultados e discussão

1-(2-metoxifenil)-2-aminoetano: Para este composto, os gráficos de energia potencial (Figuras 10, p. 70 e 12, p. 72) revelam duas regiões de baixa energia conformacional (I e II) previstas pelo método AM1.

A região I apresenta dois mínimos locais *gauche* com $\phi_2 = 60^\circ$, sendo o primeiro deles a $\phi_1 = 75^\circ$ (A_1) e o segundo a $\phi_1 = 90^\circ$ (A_2). A curva de energia potencial (Figura 15) mostra a estabilidade relativa destes conformêmeros na coordenada ϕ_2 para o valor de mínima energia em $\phi_1 = 90^\circ$.

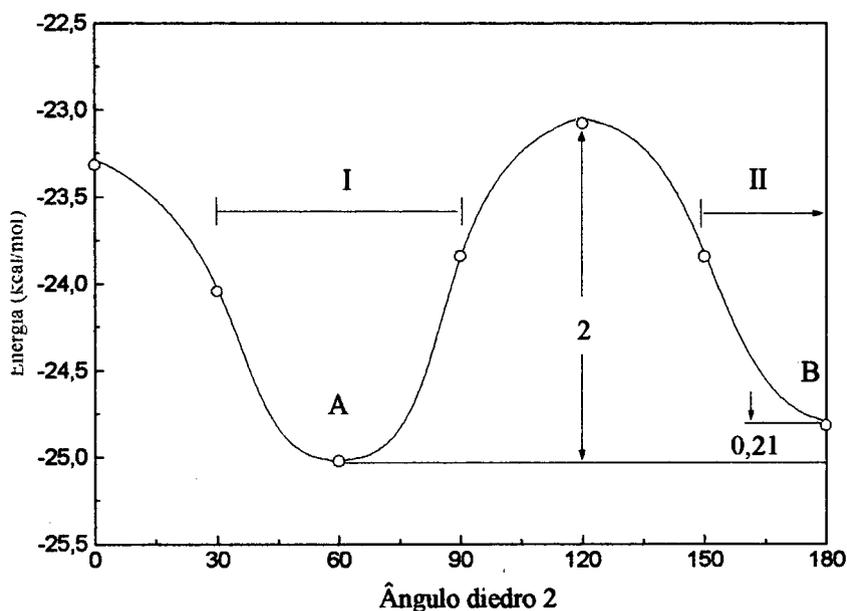


Figura 15. Curva de energia potencial AM1 do composto 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano (7) a $\phi_1 = 90^\circ$.

A região II, com diferenças energéticas de até 1kcal/mol acima da região I, corresponde a rotâmeros B que se aproximam da conformação *trans*, um exemplo deste mínimo é mostrado na Tabela 5 (p. 76). A curva de energia potencial mostra uma barreira de energia torcional de apenas 2 kcal/mol entre as formas de mínima energia da região I, *gauche* (A_1 , A_2 ; Figura 16, p. 78) e da região II, *trans* (B, Figura 17, p. 78) portanto a interconversão destas formas pode acontecer facilmente a temperatura ambiente.

Resultados e discussão

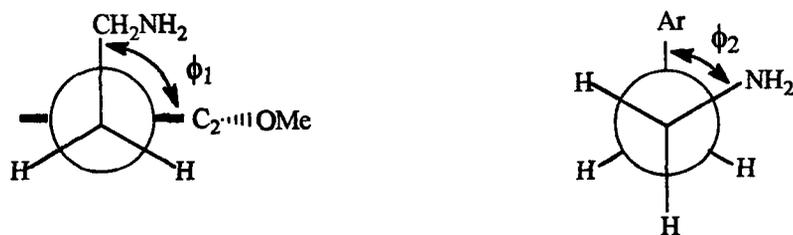


Figura 16. Conformação de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano no mínimo energético A_2 ($\phi_1 = 90^\circ$, $\phi_2 = 60^\circ$).



Figura 17. Conformação de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano no mínimo energético B ($60^\circ \leq \phi_1 \leq 150^\circ$, $\phi_2 = 180^\circ$).

1-(2-metoxifenil)-2-aminoetano: Em geral observam-se semelhanças nas superfícies de energia potencial de ambos compostos-modelo, mas existe uma diminuição das áreas de energia mínima. O efeito principal do grupo β -metoxila sobre a geometria de arilalquilaminas está relacionado com as interações estéreas da cadeia β -metoxilada com o anel aromático e o grupo amino, que aumentam as barreiras rotacionais entre as conformações *trans* e *gauche*, dificultando portanto a interconversão dos diversos rotâmeros estáveis como mostrado na figura 18 (p. 79).

Resultados e discussão

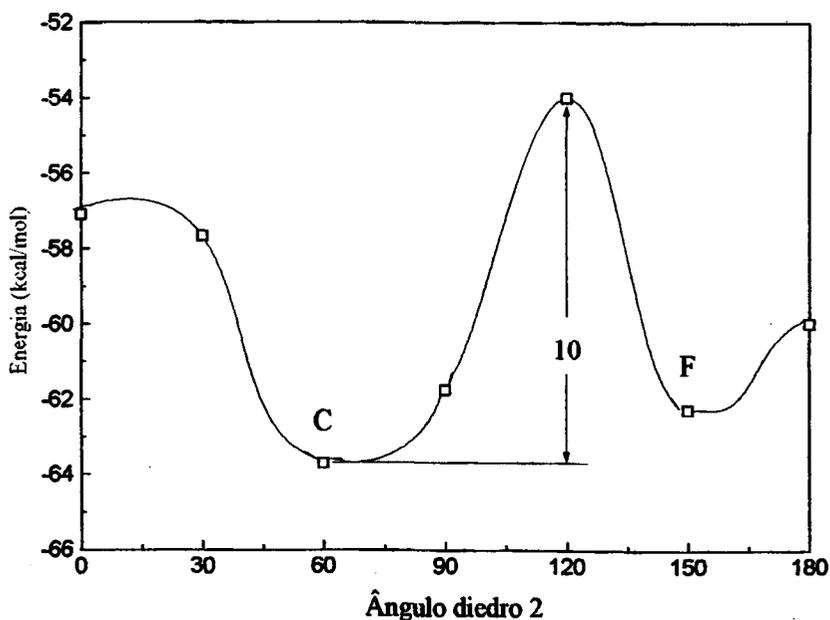


Figura 18. Curva de energia potencial AM1 do composto 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano ($\phi_1 = 90^\circ$).

O mínimo C (Figura 19) corresponde à estrutura *gauche* semelhante àquela do composto β -desmetoxilado, e é apenas 0,43 kcal/mol mais estável que a forma *trans* (D, Figura 20, p. 80), e aproximadamente 1,5 kcal/mol mais estável que E e F. Os ângulos torcionais e a energia dos mínimos são mostrados na Tabela 5.



Figura 19. Conformação de 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano no mínimo energético C ($\phi_1 = 90^\circ$, $\phi_2 = 60^\circ$).

Resultados e discussão

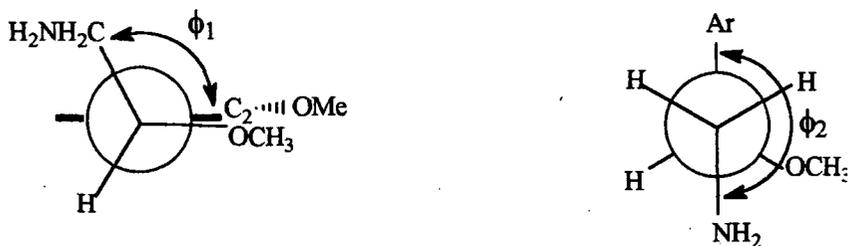


Figura 20. Conformação de 2,β-dimetoxifeniletilamina no mínimo energético D ($\phi_1 = 120^\circ$, $\phi_2 = 180^\circ$).

Embora todos estes rotâmeros possuam energias muito próximas, a interconversão entre eles supõe vencer uma barreira rotacional na região em torno a $\phi_1 = 90^\circ$ e $\phi_2 = 120^\circ$ de 10 kcal/mol. Mais provável parece ser a interconversão entre os rotâmeros D, E, e F que estão em uma região mais próxima e sem barreiras energéticas altas. O máximo energético é mostrado nos gráficos de superfície (Figura 11, p. 71 e 13, p. 73) e na Figura 18, correspondendo à forma eclipsada onde a menor estabilidade calculada pode ser explicada em termos de interação estérica (Figura 21).

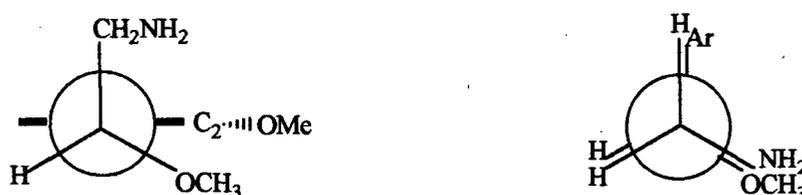


Figura 21. Conformação eclipsada de 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano ($\phi_1 = 90^\circ$, $\phi_2 = 120^\circ$).

A rigor, não há razões inquestionáveis para supor que os resultados de cálculos feitos para moléculas isoladas concordem com as conformações experimentais observadas, por exemplo em cristais. Porém, frequentemente se verifica esta concordância (pelo menos no sentido de conformações não observadas experimentalmente em zonas de altas energias teóricas), e fortes discrepâncias ocorrem raramente.¹⁰⁶

Resultados e discussão

Devido a que a conformação da droga no sítio receptor poderia não ser necessariamente aquela de mínima energia no vácuo, é importante ter informações da mesma em solução. Estudos anteriores considerando o solvente, demonstram por exemplo que a serotonina também pode existir em formas *trans* e *gauche* análogas as determinadas neste trabalho para ariletilaminas, e estes conformeros poderiam coexistir em solução aquosa.^{107, 108} Assim, uma avaliação mais completa envolve a consideração explícita do solvente (água) e o uso de sistemas menos completos requer uma avaliação cuidadosa dos supostos inerentes. Por exemplo, neste caso o solvente não foi considerado explicitamente nos cálculos. Porém não significa que este não é importante mas que o efeito de solvatação (no ligante, na macromolécula biológica, e no complexo ligante-macromolécula) é da mesma magnitude e sinal para cada ligante da série avaliada.

Pela falta de informação adicional sobre o sítio receptor, uma aproximação razoável seria considerar os modelos farmacofóricos existentes para arilalquilaminas. O modelo hipotético de farmacóforo de mínima energia (i.e., correspondência do anel aromático e o nitrogênio da amina) é uma representação teórica satisfatória da forma em que estes agentes poderiam interagir com o sítio receptor.⁷¹

Por exemplo, para arilalquilaminas e outras substâncias (incluída a serotonina) sabidamente psicoativas, a distância entre o centro do anel aromático e o átomo de nitrogênio da amina é de aproximadamente 5 Å.^{109, 110} Este valor concorda com a distância calculada para o conformero *trans* (D, E) mas não com o *gauche* (C) do 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano **8**, e pode se esperar que o conformero *trans* seja o preferido para a ação destes compostos. Entretanto as diferenças energéticas são mínimas e por influência do meio biológico, qualquer uma dessas formas (*trans*, mais estável; ou *gauche*) poderia interagir com o receptor.

Esta idéia é apoiada pelos trabalhos de Bustard e Egan¹¹¹ que, usando cálculos de orbitais moleculares, concluíram que em feniletilaminas a presença da substituição 3,4-dihidroxi no anel benzênico incrementa a quantidade relativa de rotâmeros *gauche* ($\phi_2 = \pm 60^\circ$), devido à interação inter- ou intramolecular entre o grupo amino e o grupo OH no anel,

Resultados e discussão

envolvendo ligação através da água entre essas duas entidades. Moléculas deste tipo, como por exemplo a dopamina, 1-(3',4'-di-hidroxifenil)-2-aminoetano, lembram os 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos substituídos nas posições 2,4, e 5 do anel benzênico, que são objeto deste trabalho, considerando que um ou mais grupos metoxilas podem ser desmetilados metabolicamente. Em apoio a esta hipótese, os cálculos de OM feitos por Pullman *et. al.*¹¹² também concluíram que várias drogas derivadas de feniletilaminas, como efedrina e anfetamina, mostram um mínimo de energia correspondente ao confôrmero no qual o plano da cadeia alifática é aproximadamente perpendicular ao plano do anel benzênico ($\phi_1 = 90^\circ$).

Em termos de complexação droga-receptor, qualquer conformação da droga poderia ser estabilizada por interação com o sítio receptor. Cálculos anteriores de OM indicam que a distância inter-*N* na conformação preferida da serotonina, corresponde à distância inter-*N* do potente psicotomimético LSD, e que as conformações preferidas da norepinefrina e efedrina são idênticas a respeito da relação entre o nitrogênio quaternário, os grupos OH e o anel aromático.¹¹³ Estes cálculos que resultam em conformações semelhantes para várias substâncias sabidamente psicoativas, suportam a hipótese de que essas moléculas interagem com seu sítio receptor em sua conformação preferida. ou seja, que o confôrmero mais estável é a espécie bioativa.

Uma hipótese alternativa supõe ainda que o receptor é capaz de influenciar significativamente a molécula da droga produzindo perturbações na sua vizinhança de forma que uma conformação não preferida poderia se ligar ao receptor. Isto ainda poderia não violar o conceito de ótima estereoquímica - máxima eficácia, já que a conformação perturbada poderia ser alcançada depois da apresentação original da molécula na sua conformação preferida.

Considerando que, a partir apenas das superfícies de energia potencial, não é possível decidir ou excluir conformações biologicamente ativas, outras evidências podem ser acrescentadas. Considerando ainda que tais moléculas possuem apenas uma conformação quando formam o complexo fármaco-receptor, a formação deste complexo deve envolver um

Resultados e discussão

processo de seleção conformacional. Para o estudo da distribuição conformacional em solução, o método de escolha é a espectroscopia de ressonância magnética nuclear. O uso deste método é baseado no fato de que constantes de acoplamento spin-spin entre hidrogênios unidos a dois átomos de carbono adjacentes dependem dos ângulos diedros ao redor da ligação C-C. Portanto pode-se determinar a população relativa de diferentes conformações produzidas por rotação ao redor desta ligação.

Análise espectral: Compostos tais como 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoetanos possuem dois hidrogênios α e um hidrogênio β , correspondendo a um sistema do tipo *ABX* para esta parte da molécula. Na maioria dos espectros *ABX* obtidos houve considerável superposição dos picos. Portanto, não foi possível o cálculo das populações para todos os compostos. A análise direta desses espectros fornece resultados aproximados, porém úteis para, a partir deles, estimar as populações experimentais dos rotâmeros desde as duas constantes de acoplamento J_{AX} e J_{BX} , observadas para os compostos.

Cálculos da população de rotâmeros¹¹⁴: A distribuição da conformação ao redor da ligação α - β (Figura 14, p. 74) pode ser descrita em termos das três representações clássicas dos rotâmeros, mostrados nas projeções de Newman da Figura 22. As expressões relacionando as populações p_I , p_{II} , e p_{III} , as constantes de acoplamento experimentais J_{12} e J_{23} são:

$$p_I = \frac{J_{13} - J_g}{J_t - J_g} \quad (1)$$

$$p_{II} = \frac{J_{23} - J_g}{J_t - J_g} \quad (2)$$

$$p_{III} = 1 - (p_I + p_{II}) \quad (3)$$

Resultados e discussão

onde J_t e J_g são as constantes de acoplamento para os ângulos diedros de 180° (*trans*) e $\pm 60^\circ$ (*gauche*), respectivamente. Estas equações são úteis para estimativas preliminares da estabilidade dos rotâmeros e estão baseadas no suposto de que J_t e J_g são aplicáveis a todos os rotâmeros.

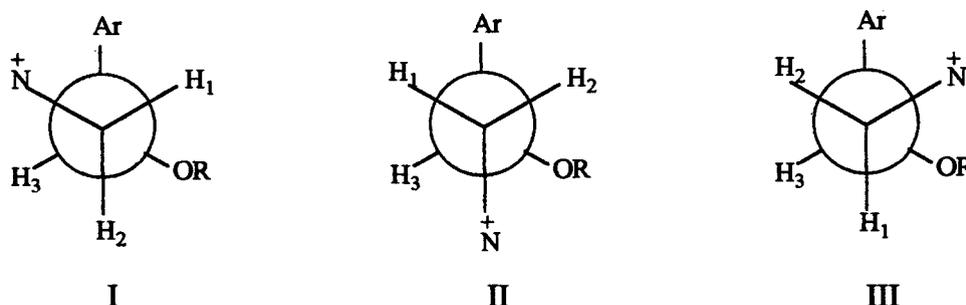


Figura 22. Projecções de Newman dos três confôrmeros por rotação ao redor da ligação α - β em cloridratos de 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos e derivados.

O exame da Figura 22 mostra, entretanto, que somente poderíamos associar os rotâmeros I e II com os valores apropriados de população se pudéssemos atribuir os hidrogênios H_1 e H_2 no espectro. Especificamente, é necessário conhecer qual deles, H_1 ou H_2 (definidos estereoquimicamente na Figura 22) origina cada uma das constantes observadas, J_{AX} e J_{BX} . Na ausência de substituição isotópica estereoespecífica, esta atribuição não pode ser feita inequivocamente. Entretanto, no presente caso é possível deduzir a distribuição qualitativa da população de rotâmeros, e também atribuir com considerável confiança os prótons H_1 e H_2 a partir das constantes de acoplamento observadas.

Pode-se considerar neste estágio que J_t é grande (> 10 Hz) e J_g pequeno (< 4 Hz), para o qual existem amplas evidências¹¹⁵. Embora os sistemas *ABX* com três constantes de acoplamento não sejam de primeira ordem, as distorções observadas não são muito severas e os modos de desdobramento podem ser reconhecidos. Uma análise menos rigorosa do espectro permite estimar também J_{AX} e J_{BX} da parte *X* do espectro, uma aproximação

Resultados e discussão

boa para $\Delta\nu_{AB} > J_{AB}$. Por exemplo, para o composto mais ativo da série (i.e., BOB-2), as constantes observadas são $J_{AX} = 3,2$ e $J_{BX} = 9,0$ Hz, como mostrado na Figura 23.

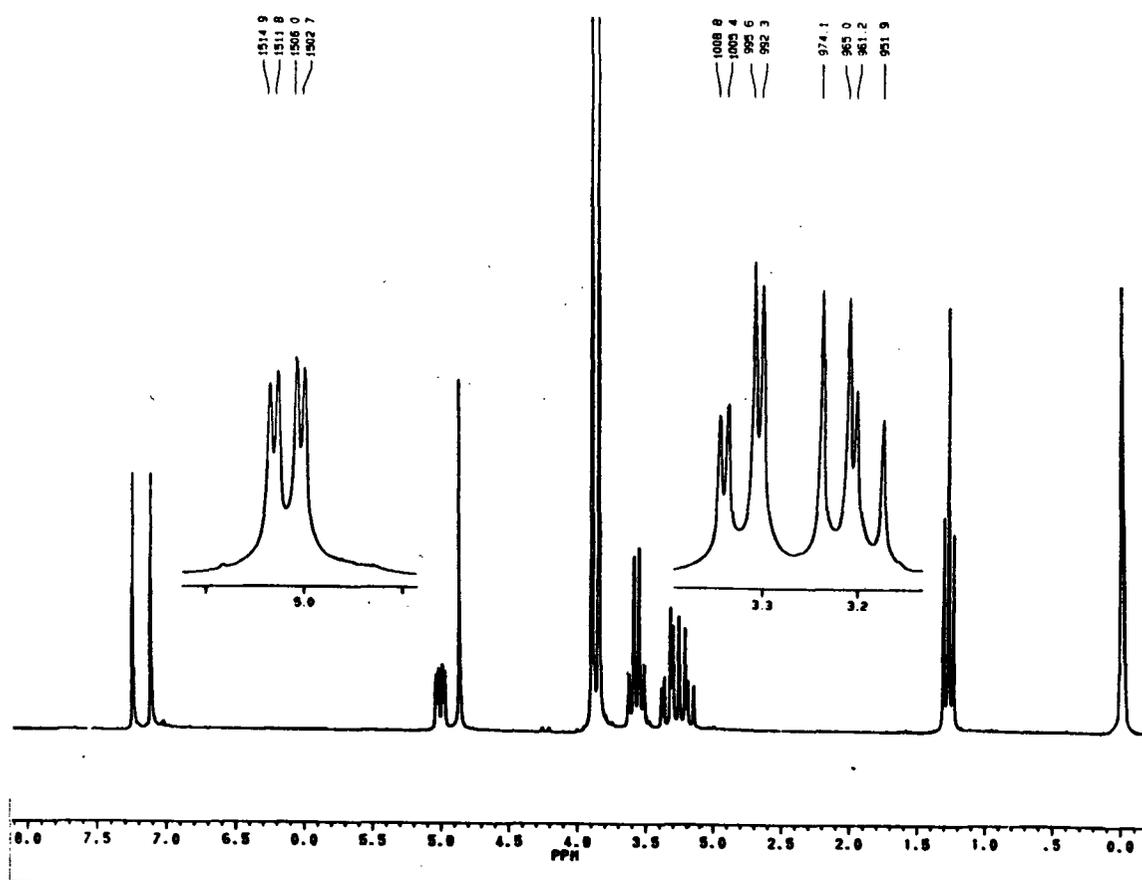


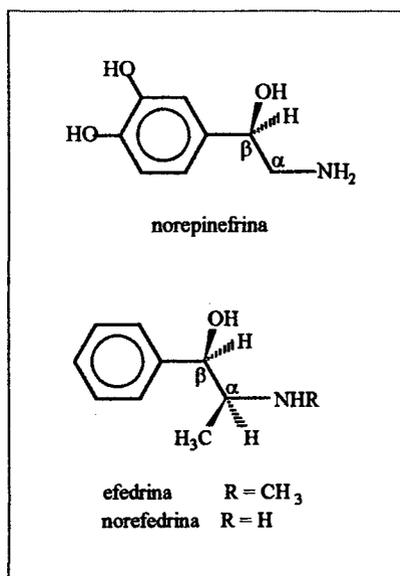
Figura 23. Espectro RMN de $H^1(D_2O)$ do cloridrato de 1-(2',5'-dimetoxi-4'-bromofenil)-1-etoxi-2-aminoetano [BOB-2]-HCl.

Portanto, o rotâmero III no qual H_1 e H_2 são *gauche* a H_3 (e mostrariam pequenas constantes de acoplamento), deve ter uma baixa população.

A escolha deve ser feita então entre o rotâmero I, no qual H_2 é *gauche* e H_1 *trans* a H_3 , e o rotâmero II, no qual H_1 é *gauche* e H_2 *trans*. Seja qual for desses dois rotâmeros o

Resultados e discussão

que predomina, deveria se observar (como de fato acontece) uma constante de acoplamento grande e outra pequena (se rotâmeros I e II, ou I, II, e III fossem igualmente populados, esperar-se-iam ambas constantes em torno de 6-7 Hz).



Esta ambiguidade pode ser resolvida considerando resultados anteriores para a norefedrina.

Na norefedrina, um dos hidrogênios H₁ ou H₂ da norepinefrina é substituído por um grupo metila; já que a estereoquímica de (-)-efedrina e (-)-norefedrina é 1R,2S¹¹⁶, o hidrogênio substituído na Figura 22 (p. 84) é H₂. Portanto, na norefedrina, podemos diferenciar o rotâmero I, com orientação *trans* de H₁ e H₃, dos rotâmeros II e III, e a constante de acoplamento pequena observada indica que o rotâmero I tem uma baixa população.

A comparação com BOB-2 indica que esta constante é J_{AX} , a qual é semelhante ao acoplamento em norefedrina, e portanto $H_A \equiv H_1$. Isto supõe que para noradrenalina, bem como para norefedrina e BOB-2, $p_I < p_{II}$; o qual parece razoável visto que no rotâmero I, a orientação *trans* do grupo α -metila ao anel aromático de norefedrina implicaria que, pela diminuição do impedimento estereo, a população deste rotâmero seria maior em norefedrina que em noradrenalina. Pode-se concluir, portanto, que $H_A \equiv H_1$, e como corolário que para noradrenalina e BOB-2, $p_{II} > p_I, p_{III}$. O rotâmero preferido é aquele no qual o grupo amino é *trans* ao anel aromático e *gauche* ao grupo β -metoxila (rotâmero II na Figura 22, p. 84).

Avaliação quantitativa: O cálculo da população de rotâmeros requer um conhecimento bastante preciso dos valores de J_t e J_g (as constantes de acoplamento das orientações *trans* e *gauche* dos prótons). A seleção de valores apropriados de J_t e J_g foi baseada em trabalhos anteriores^{108, 117} e, para este cálculo, foram usados valores $J_t = 11.2$ Hz e $J_g = 2,1$ Hz. Pequenas diferenças nesses valores têm um efeito desprezível nas populações calculadas dos

Resultados e discussão

rotâmeros. Os resultados obtidos usando BOB-2 como exemplo indicam que o conformero *trans* (rotâmero II), possui a maior estabilidade em solução aquosa; para o BOB-2 os valores estimados das populações são $p_I = 0,12$, $p_{II} = 0,76$, e $p_{III} = 0,12$.

Os cálculos semi-empíricos predizem que este tipo de compostos existe preferencialmente nas formas *gauche* e *trans*, e que a preferência pelo rotâmero *trans* aumenta marcadamente ao introduzir um grupo alcóxila na posição β da cadeia lateral de 1-(2'-metoxifenil)-2-aminoetano, aumentando também as barreiras energéticas entre ambos rotâmeros. A predição de que compostos β -metoxilados existem preferencialmente na forma antiplanar e aproximadamente perpendicular ao plano do anel benzênico (rotâmero D, Figura 20, p. 80), coincide com a análise conformacional por RMN feito neste estudo. Tal predição é ainda confirmada na literatura por evidências de RMN que mostram resultados semelhantes para as estruturas relacionadas, anfetamina e derivados^{108, 113}, serotonina e derivados¹⁰⁷ e dopamina.¹¹¹

Entretanto, deve ser salientado que tais preferências calculadas são apenas estimativas. Os resultados obtidos por duas fontes, uma teórica e outra experimental, supõe várias aproximações tais como a não consideração do solvente nos cálculos de OM com moléculas não carregadas, e a comparação com valores espectroscópicos obtidos para moléculas carregadas (cloridratos) e que são, ainda, misturas racêmicas. Estas e outras aproximações poderiam explicar as eventuais discrepâncias observadas.

Resultados e discussão

4.3.2 Relações entre parâmetros físico-químicos e afinidade

Os valores de hidrofobicidade calculada para todos os compostos da série BOX são mostrados na Tabela 6 (p. 89). Para estes cálculos seguiu-se a metodologia Nichols e Barfknecht⁶⁶, somando-se as contribuições dos substituintes da molécula (valores de π)¹⁰⁵ obtidos da tabela de Hansch.¹¹⁸ Foi suposto que o valor de π para o grupo metoxila em *beta* era igual que ao do metoxila aromático, e que um grupo metilênico, por exemplo para o cálculo de π do grupo tiopropila que não estava tabelado, incrementava a lipofilicidade de 0,5 unidades, como descrito na literatura.^{105, 118} Estes valores de lipofilicidade foram calculados como ilustrado a seguir para os compostos BODMPEA e BOT-7:

$$\begin{aligned}\log P_{\text{BODMPEA}} &= \log P_{2,5\text{-dimetoxianfetamina}}^a - \pi(\text{CH}_3)^b + \pi(\beta\text{-OCH}_3)^c \\ &= 1,88 - 0,3 + (-0,02) = 1,56\end{aligned}$$

e, a partir deste valor

$$\begin{aligned}\log P_{\text{BOT-7}} &= \log P_{\text{BODMPEA}} + \pi(\text{SCH}_2\text{CH}_3)^d + \pi(\text{CH}_2)^e \\ &= 1,56 + 1,07 + 0,5 = 3,13\end{aligned}$$

^a (1,88), ^b (0,3) valores experimentais⁶⁶

^c (-0,02) valor experimental¹⁰⁵

^d (1,07)¹⁰⁵

^e incremento de 0,5 unidades^{105, 118}

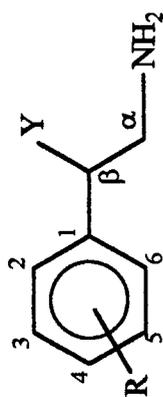


Tabela 6. Hidrofobicidade calculada para os 1-aryl-1-alcóxi-2-aminoetanos, BOX ($\log P$)^{66, 118}

Composto	R					
	Y	2	3	4	5	6
BODMPEA	OMe	OMe	H	H	OMe	H
BOD	OMe	OMe	H	Me	OMe	H
BOET	OMe	OMe	H	Et	OMe	H
BOTMPEA	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H
BOI-7	OMe	OMe	H	SPr	OMe	H
BOB	OMe	OMe	H	Br	OMe	H
BOI	OMe	OMe	H	I	OMe	H
BON	OMe	OMe	H	NO ₂	OMe	H
BOB-2	OEt	OMe	H	Br	OMe	H
BOH	OMe	H	O-CH ₂ -O		H	H
BOM	OMe	H	OMe	OMe	OMe	H

BODMPEA	1,56
BOD	1,76
BOET	2,49
BOTMPEA	1,42
BOI-7	3,13
BOB	2,26
BOI	2,68
BON	1,60
BOB-2	2,66
BOH	1,36
BOM	1,16

Resultados e discussão

Em muitos estudos de REA, o fator dominante encontrado é a hidrofobicidade. A hidrofobicidade geral da molécula ($\log P$), uma constante de distribuição entre octanol e água, é usualmente bem representada como a soma das contribuições individuais de cada grupo substituinte (hidrofobicidades locais, π). Enquanto o primeiro parâmetro ($\log P$) pode ser relacionado com as barreiras que o composto encontra antes de ligar-se ao receptor, o significado físico do segundo (π) é menos claro e pode estar relacionado às propriedades locais do sítio receptor. Na maioria destes estudos a hidrofobicidade molecular total fornece correlações muito inferiores as da hidrofobicidade local do substituinte no C-4 do anel aromático.¹¹⁹ Isto poderia ser devido a erros nos valores globais calculados para a molécula ($\log P$), causados em parte pelas aproximações feitas no cálculo e, ainda, pelos desvios da regra de aditividade que ocorrem pelas interações entre grupos vizinhos (grupos alcoxi adjacentes ao anel), as quais causam perturbações conformacionais dos substituintes.¹⁰⁴

Neste estudo entretanto, as correlações encontradas foram semelhantes usando a hidrofobicidade molecular ($r = 0,93$; $n = 9$) e a hidrofobicidade do substituinte em *para* do anel aromático (π_4) ($r = 0,93$; $n = 9$). Este resultado destaca a importância da hidrofobicidade molecular, pelo menos igualando o efeito deste parâmetro ao da hidrofobicidade local sobre um hipotético sítio hidrofóbico no receptor.

O modelo de Barfknecht prediz uma dependência parabólica entre a afinidade e a lipofilicidade dos compostos, sugerindo que um valor ótimo de lipofilicidade é necessário para a atividade da molécula.¹²⁰ Entretanto, neste caso a relação entre afinidade e lipofilicidade dos compostos da série BOX, mostrou uma dependência linear, como evidenciado pelas equações 1-4. Esta equação descreve uma reta com inclinação positiva, podendo representar a parte ascendente (aproximadamente linear) da parábola de Barfknecht. Isto é, quanto maior $\log P$, maior a afinidade da droga pelo recetor.

$$pD_2 = (3,62 \pm 0,46) + (1,06 \pm 0,21) \log P \quad (1)$$

$r = 0,86723$	$d = 0,43988$
$p = 0,00115$	$n = 10$

Resultados e discussão

ou ainda,

$$\begin{aligned}
 \text{pD}_2 &= (3,24 \pm 0,29) + (1,19 \pm 0,14) \log P & (2) \\
 r &= 0,9573 & d = 0,26872 \\
 p &= 5,078\text{E-}5 & n = 9
 \end{aligned}$$

As equações 1 e 2 foram obtidas com o valor de afinidade geral da molécula pD_2 (considerando que o valor de pD_2 é uma estimativa da afinidade de uma substância por um receptor determinado). A correlação obtida é superior usando este parâmetro no lugar dos correspondentes valores serotoninérgicos e adrenérgicos, Equações 3 e 4.

$$\begin{aligned}
 \text{pD}_2^S &= (3,51 \pm 0,48) + (0,81 \pm 0,23) \log P & (3) \\
 r &= 0,80025 & d = 0,44656 \\
 p &= 0,00959 & n = 9
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{pD}_2^A &= (3,68 \pm 0,47) + (0,40 \pm 0,22) \log P & (4) \\
 r &= 0,56043 & d = 0,4396 \\
 p &= 0,11652 & n = 9
 \end{aligned}$$

Estes resultados indicam ainda que a lipofilicidade parece ser mais importante na afinidade por receptores serotoninérgicos que adrenérgicos, e indicam uma maior contribuição serotoninérgica à afinidade geral da molécula.

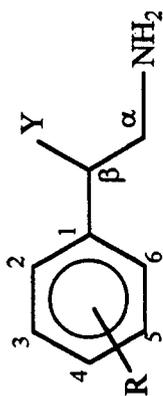
4.3.3 Relações entre parâmetros semi-empíricos e afinidade: A Tabela 7 (p. 93) mostra os valores de energias de fronteira (E_{HOMO} , E_{LUMO}), momento de dipolo (μ), calor de formação (ΔH_f), e cargas líquidas locais (Q_i) para os 1-aryl-1-alcoxi-2-aminoetanos não protonados da série BOX. Estes parâmetros foram calculados por AM1 a partir da geometria mais estável do composto modelo 1-(2'-metoxifenil)-1-metoxi-2-aminoetano (**8**), (i.e., mínimo D, Tabela 5, p. 76). A minimização feita por AM1 de todas as estruturas (compostos da série BOX), produz geometrias estreitamente relacionadas nas quais a distância entre o centro do anel e o nitrogênio amínico são comparáveis e os modos de superposição essencialmente equivalentes.

Os termos eletrônicos importantes calculados incluem energias *HOMO*, *LUMO*, cargas nos átomos de carbono do anel benzênico (Q_i), e o momento de dipolo (μ).

Nenhuma correlação foi encontrada entre a atividade e o momento de dipolo indicando que um deslocamento de carga negativa no anel com relação à cadeia alquilamínica não tem relação com a atividade.

Um aspecto intrigante em relação aos fatores eletrônicos tem relação com a contribuição das energias de orbitais. A literatura a respeito dá à energia *HOMO* um lugar destacado como preditor da atividade destas substâncias, e a idéia de que um complexo de transferência de carga seria formado entre a droga e algum sítio acceptor de elétrons no receptor tem sido aceita por muitos pesquisadores^{59, 60, 75-77}. Porém, Clare⁷⁸ em um trabalho mais recente de relação estrutura-atividade questiona esta idéia. Apoiado em cálculos de OM, Clare deduziu uma série de equações multiparamétricas em que o coeficiente da energia *HOMO* é insignificante.

Neste trabalho, foram tentadas correlações entre a atividade e energias de orbitais *HOMO*, *LUMO*, semi-somas e semi-diferenças dessas energias. Em todos os casos as correlações obtidas foram decepcionantemente baixas ($r = 0,2 - 0,3$). O exame dos resultados não suporta, portanto, a conclusão de que a energia *HOMO* é o preditor dominante da



Composto	R					
	Y	2	3	4	5	6
BODMPEA	OMe	OMe	H	H	OMe	H
BOD	OMe	OMe	H	Me	OMe	H
BOET	OMe	OMe	H	Et	OMe	H
BOTMPEA	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H
BOT-7	OMe	OMe	H	S Pr	OMe	H
BOB	OMe	OMe	H	Br	OMe	H
BOI	OMe	OMe	H	I	OMe	H
BON	OMe	OMe	H	NO ₂	OMe	H
BOB-2	OEt	OMe	H	Br	OMe	H
BOH	OMe	H	O-CH ₂ -O	H	H	H
BOM	OMe	H	OMe	OMe	OMe	H

Tabela 7. Energias de fronteira (E_{HOMO} e E_{LUMO} , eV), momento de dipolo (μ , Debye), calor de formação (ΔH_f , kcal/mol), e cargas líquidas locais (Q_i) para os 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoetanos (BOX) não protonados. Parâmetros calculados por AM1.

Composto	ΔH_f	E_{HOMO}	E_{LUMO}	μ	Q_1	Q_2	Q_3	Q_4	Q_5	Q_6
BODMPEA	-99.87882	-9.22354	0.01062	2.534	-0.1014	0.0348	-0.1483	-0.1217	0.0435	-0.1332
BOD	-106.64992	-9.09447	0.03409	2.748	-0.1086	0.0401	-0.1520	-0.0566	0.0391	-0.1277
BOET	-112.28511	-9.11194	0.03465	2.686	-0.1067	0.0363	-0.1458	-0.0570	0.0435	-0.1308
BOTMPEA	-135.05580	-9.20444	-0.14447	3.859	-0.1177	0.0549	-0.1714	0.0501	0.0126	-0.0954
BOT-7	-110.05936	-8.22262	-0.16523	2.978	-0.1071	0.0560	-0.1517	-0.2085	0.0343	-0.1239
BOB	-92.02231	-9.33128	-0.33165	2.172	-0.0920	0.0366	-0.1253	-0.1607	0.0668	-0.1306
BOI	-80.87865	-9.17227	-0.24109	2.812	-0.0677	0.0074	-0.0919	-0.2760	0.1024	-0.1790
BON	-93.15888	-9.75773	-1.15682	3.868	-0.0794	0.0572	-0.1357	-0.1082	0.0846	-0.1152
BOB-2	-97.87202	-9.29266	-0.30522	2.290	-0.0920	0.0385	-0.1300	-0.1592	0.0644	-0.1288
BOH	-85.11507	-8.98187	-0.01779	2.322	-0.1107	-0.1175	-0.1173	0.0118	0.0086	-0.1108
BOM	-134.83070	-9.31065	-0.08293	1.260	-0.0954	-0.1329	0.0558	0.0040	0.0403	-0.1220

Resultados e discussão

atividade, podendo indicar que um mecanismo geral de transferência de carga entre molécula e receptor não seria favorecido. Parece mais provável que este fenômeno ocorra de forma localizada em átomos específicos da molécula, particularmente a doação de elétrons poderia ocorrer na posição 4 do anel aromático.

As correlações obtidas ($r = 0,86$ com pD_2 ; $0,91$ com pD_2^S ; e $0,80$ com pD_2^A , equações 5-7) sugerem, de fato, um envolvimento específico da posição *para* (Q_4) sendo que uma alta carga negativa neste átomo de carbono favorece a afinidade. Uma carga positiva, por outro lado, (como nos três compostos oxigenados em C-4) diminui a afinidade. As correlações com outras cargas são significativamente inferiores ou inexistem, demonstrando que esse átomo e não a molécula como um todo está envolvido. O fato de que haja uma boa correlação com Q_4 novamente confirma a importância da substituição neste centro, como acontece com várias outras famílias de compostos psicoativos e, em particular, com fenilalquilaminas. Isto poderia indicar a influência de uma carga na vizinhança do receptor onde tal porção da molécula é acomodada, ou alternativamente, a influência da reatividade da molécula nesta posição, possivelmente em um sítio remoto do receptor. Todas estas considerações parecem ser mais válidas no caso dos receptores serotoninérgicos que adrenérgicos, haja visto os valores dos coeficientes nas correlações.

$$pD_2 = 5,13 \pm 0,20 - (6,82 \pm 1,40) Q_4 \quad (5)$$

$$r = -0,86371 \quad d = 0,44456$$

$$p = 0,00128 \quad n = 10$$

$$pD_2^S = 4,61 \pm 0,14 - (5,77 \pm 1,02) Q_4 \quad (6)$$

$$r = -0,90547 \quad d = 0,31605$$

$$p = 0,00078 \quad n = 9$$

Resultados e discussão

$$pD_2^A = 4,15 \pm 0,14 - (3,64 \pm 1,02) Q_4 \quad (7)$$

$$r = -0,80158 \quad d = 0,31735$$

$$p = 0,00938 \quad n = 9$$

Depois das considerações indicadas o modelo finalmente selecionado correlaciona a atividade com as variáveis que melhor responderam (Q_4 e $\log P$), que como era de se esperar, forneceu resultados melhores mostrados nas equações 8-10.

$$pD_2 = (4,22 \pm 0,54) - (3,69 \pm 2,13) Q_4 + (0,60 \pm 0,33) \log P \quad (8)$$

$$n = 10, \quad r = 0,9088, \quad d = 0,39405$$

$$pD_2^S = (5,82 \pm 1,22) - (7,24 \pm 4,85) Q_4 - (0,93 \pm 0,75) \log P \quad (9)$$

$$n = 9, \quad r = 0,89283, \quad d = 0,89397$$

$$pD_2^A = (5,69 \pm 1,05) - (6,63 \pm 4,16) Q_4 - (1,13 \pm 0,64) \log P \quad (10)$$

$$n = 9, \quad r = 0,89145, \quad d = 0,76695$$

Estas equações predizem uma dependência linear da afinidade com a carga no C-4 e a hidrofobicidade total da molécula sendo a carga o fator determinante na afinidade, como indicado por seu coeficiente significativamente maior que para $\log P$ nas Equações 8-10.

Nas equações anteriores com 1 variável incluída, as probabilidades (p) extremamente baixas nas regressões indicam que as correlações derivadas neste trabalho não são fortuitas. É claro que as correlações poderiam ser melhoradas aumentando o número de variáveis. Porém, o resultado não teria significado estatístico pelo número pequeno de compostos.

Resultados e discussão

Este trabalho representa o primeiro estudo de REA para 1-aril-1-alcoxi-2-aminoetanos ou feniletilaminas β -alcoxiladas. Todos os estudos anteriores com feniletilaminas substituídas com grupos metoxilas no anél benzênico mostram a complexidade inerente nas propriedades físicas dessas moléculas aparentemente simples. Para estas substâncias, os mecanismos envolvidos nos efeitos contráteis observados não são completamente conhecidos. Portanto, a macro-resposta medida pode certamente envolver fenômenos bastante mais complexos que a simples interação de um vasoconstritor com um determinado tipo de receptor.

A idéia inicial de que certos efeitos (tais como a contração de um tecido) de drogas potencialmente psicoativas possam ser mediados por uma população específica de receptores 5-HT (e.g., 5-HT_{2A}) é interessante. Entretanto os efeitos observados nestes compostos não parecem ser mediados apenas por um tipo de receptor e, eventualmente, vários mecanismos diferentes podem ser responsáveis por eles. As investigações a respeito são limitadas pela natureza não seletiva de muitos dos agentes atualmente disponíveis e qualquer interpretação dos resultados obtidos deve ser, portanto, muito cautelosa.

Em geral, as REA destes compostos são estreitamente paralelas àquelas descritas na literatura para arilalquilaminas em receptores 5-HT_{2A}^{30,33,116}, e não parece haver uma REA simples e direta que possa explicar as afinidades de todos os compostos examinados, embora a lipofilicidade e principalmente a carga no C-4 do anel aromático mostraram-se fatores importantes. O suposto de que as contribuições à atividade de subestruturas da molécula são independentes deve ser, ainda, considerado uma exceção mais do que uma regra. Parece portanto razoável estender estes estudos a outros membros representativos da série visando obter novas informações sobre REA que permitam ir além da simples apresentação de resultados.

5 - CONCLUSÕES

- 1 - A rota de síntese e procedimentos usados permitiram a obtenção dos intermediários (**5**) 1-aril-1-alcoxi-2-nitroetanos em altos rendimento (**5a, c-e, g, j**, são inéditos p. 42, 45), e as aminas finais 1-aril-1-alcoxi-2-aminoetanos, BOX (**6** , na forma de cloridratos) em rendimentos variáveis mas em altos graus de pureza, como necessário para os estudos farmacológicos. (**6a, c-e, g, k**, são inéditos p. 42, 45, 46).
- 2 - Considerando que os valores de pD_2 são uma estimativa da afinidade da droga pelo receptor, os resultados obtidos mostram que, exceto BON, todos os compostos estudados da série BOX possuem capacidade vasoconstritora de forma concentração-dependente em anéis de aorta isolada de rato. Todavia, estes compostos não são seletivos apesar de mostrarem afinidade levemente superior por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} que por adrenérgicos α_1 .
- 3 - Nenhuma relação clara foi encontrada entre os valores de afinidade (pD_2) e as respostas máximas (eficácia), sendo que 10 dos 11 compostos testados se comportam como agonistas parciais serotoninérgicos e adrenérgicos, com exceção de BODMPEA (o composto não substituído em *para*) que, no modelo usado, atuou como um agonista total serotoninérgico 5-HT_{2A} com um componente adrenérgico α_1 importante.
- 4 - O BON, que não mostrou qualquer capacidade vasoconstritora na aorta isolada de rato, possui afinidade como antagonista nos dois tipos de receptores.

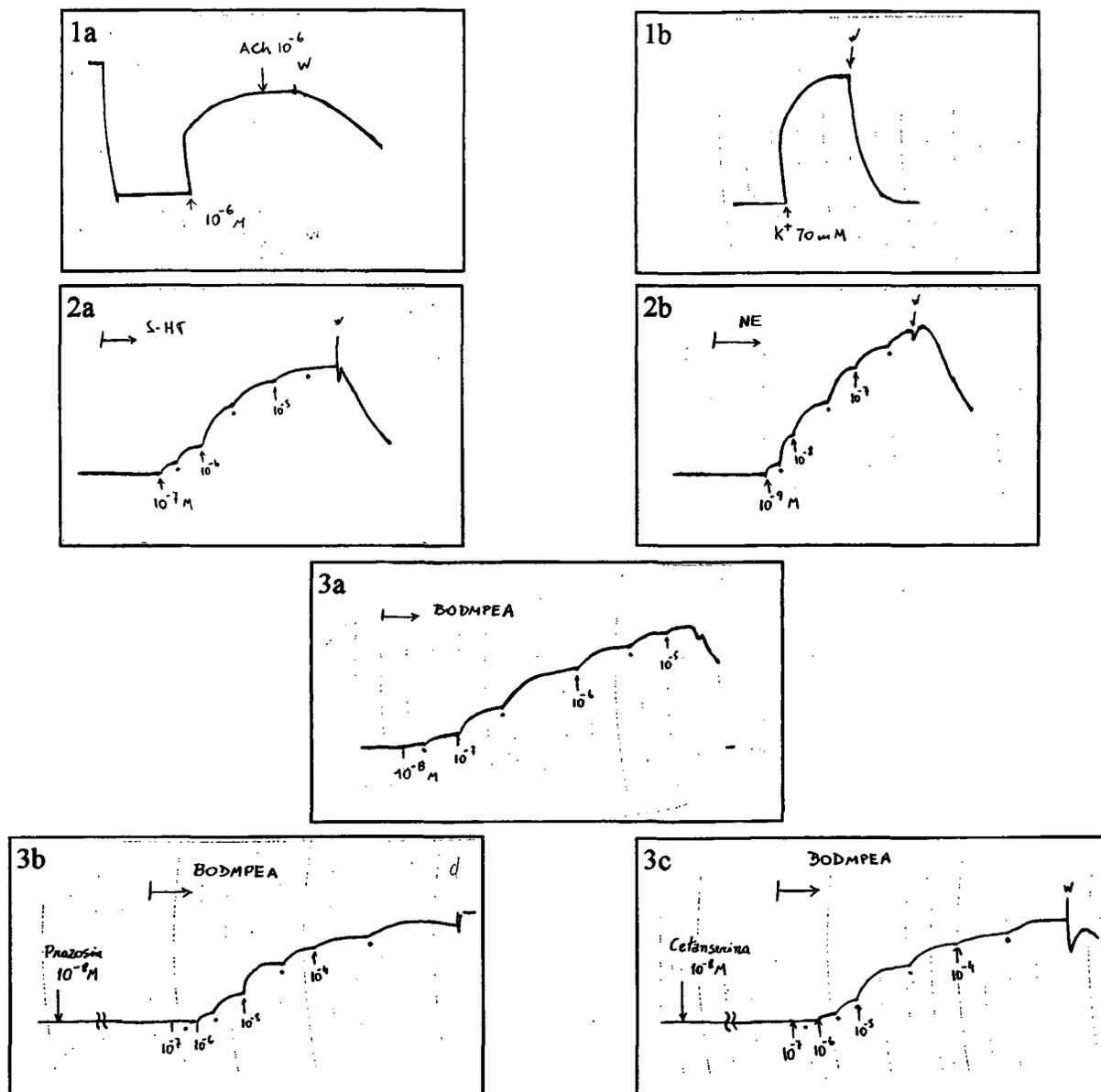
Este resultado é outro exemplo do comportamento anômalo de 1-aril-2-aminoetanos e 1-aril-2-aminopropanos em que a presença de um grupo fortemente retirador de elétrons em *para* à cadeia alifática (C-4 do anel benzênico) produz a perda da atividade agonista mas não antagonista, ou dito em outras palavras, elimina a atividade intrínseca (eficácia) mas não a afinidade.

Conclusões

- 5 - Os resultados de cálculos teóricos pelo método AM1 mostram que os compostos conformacionalmente flexíveis 1-aryl-1-alkoxy-2-aminoethanes têm preferência pelos rotâmeros *trans* e *gauche*. A preferência pelo isômero *trans* é qualitativamente confirmada por valores experimentais de RMN de ^1H em solução.
- 6 - As diferenças energéticas entre os diversos rotâmeros é claramente muito pequena (0,43-1,40 kcal/mol), comparada com a energia de ligação deste tipo de moléculas em seus receptores (da ordem de 10-12 kcal/mol). Portanto, se a conformação de ligação da molécula equivale a uma das formas de baixa energia consideradas, o processo de seleção conformacional de ligação terá uma influência pequena sobre a energética geral da formação do complexo droga-receptor.
- 7 - Os resultados destacam a importância da carga no C-4, e da solubilidade dos substituintes neste centro, na afinidade. Assim, uma alta carga negativa neste átomo e grupos mais lipofílicos favorecem a afinidade.
- 8 - Os resultados obtidos, para esta classe de compostos, não apoiam as hipóteses existentes da eventual formação de um complexo de transferência de carga geral entre a molécula ligante e o receptor. As boas correlações de afinidade com a carga no C-4 sugerem entretanto que alguma transferência de carga localizada nessa posição poderia ser favorecida.

ANEXO

Curvas concentração-resposta típicas para BODMPEA (p. 46) em preparações de aorta isolada de rato. Os experimentos foram feitos na seqüência [1a - 1b - 2a - 3a - 3b] ou [1a - 1b - 2b - 3a - 3c] para avaliar o comportamento serotoninérgico ou adrenérgico da droga, respectivamente.



(1a) Contração induzida pela norepinefrina (NE) 10^{-6} M. Em uma preparação sem endotélio, a acetilcolina (ACh) 10^{-6} M não relaxou o tecido. (1b) Contração induzida por KCl 10^{-6} M. (2) Curva concentração-resposta cumulativa para os agonistas de controle serotonina [5-HT], (a) e norepinefrina [NE], (b). (3) Curva concentração-resposta cumulativa para BODMPEA obtida na ausência (a) e na presença de prazosin 10^{-8} M (b) ou cetanserina 10^{-8} M (c).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BURRIS, K.D.; SANDERS-BUSH, E. Hallucinogens directly activate serotonin 5-HT_{1C} receptors in choroid plexus. *Soc. Neurosci. Abstr.*, v.14, p.553, 1988.
- 2 LUSCHER, T.F.; VANHOUTTE, P.M. Endothelium-dependent responses in human blood vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 11, (suplem. 1), p. 16-21, 1988.
- 3 GLENNON, R.A. *et al.* Binding of phenylalkylamine derivaties at 5-HT_{1C} and serotonin receptors: evidence for a lack of selectivity. *J. Med. Chem.*, v.35, p. 734-740, 1992.
- 4 TITELER, M.; LYON, R.A.; GLENNON, R.A. Radioligand Binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology*, v. 94, p. 213-216, 1988.
- 5 LEYSEN, J.E. Gaps and peculiarities in 5-HT₂ receptor studies. *Neuropsychopharmacology*, v. 3, p. 361-369, 1990.
- 6 SHULGIN, A.T. and SHULGIN, A. *PIHKAL - Phenethylamines I have Known And Loved*. Calif.: Transform Press, Berkeley, 1991.
- 7 LEMAIRE, D.; JACOB III, P; SHULGIN, A.T. Ring-substituted β-methoxyphenethylamines: a new class of psychotomimetic agents active in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.37, p.557-577, 1985.
- 8 PAGE, J.A.; HOFFER, A. Sympathomimetic Properties of adrenaline methyl ether. *Dis. Nerv. Syst.*, v.25, p. 558-564, 1964.
- 9 SHULGIN, A.T. Hallucinogens. In: Burger's Medicinal Chemistry. 4. ed. Wolff, M. E. Wiley and Sons, 1981. parte 3, p. 1109-1137.
- 10 NICHOLS, D.E. Hallucinogens In: CRC Handbook of Medicinal Chemistry. Verderame, M. 1984, v.2, Cap. 14.
- 11 SEPULVEDA, S.; VALENZUELA, R.; CASSELS, B.K. Potential psychotomimetics. New bromo-alkoxyamphetamines. *J. Med. Chem.*, v.15, p. 413-415, 1972.
- 12 BARFKNECHT, C.F.; NICHOLS, D.E. Potential psychotomimetics. Bromomethoxyamphetamines. *J. Med. Chem.*, v. 14, p. 370-372, 1971.
- 13 NICHOLS, D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J. Psychoactive Drugs*. v. 18, p. 305-313, 1986.

- 14 NICHOLS, D.E. *et al.* Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: representatives of a novel therapeutic class. *J. Med. Chem.*, v. 29, n. 10, p. 2009-2015, 1986.
- 15 FREEDMAN, D. X. Hallucinogens: alternative mechanism of action in the brain. *Pharm. Biochem. Behav.*, v. 24, p. 407-415, 1986.
- 16 AGHAJANIAN, G.K.; HAIGLER, H.J.; BLOOM, F.I. Lysergic acid diethylamide and serotonin: direct actions on serotonin-containing neurons in rat brain. *Life Sci.*, v. 11, p. 615-622, 1972.
- 17 RANG, H.P.; Dale, M.M. *Farmacologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. seção 3.
- 18 PEROUTKA, S.J. 5-Hydroxytryptamine receptors. *J. Neurochem.*, v. 60, n. 2, p. 408-406, 1993.
- 19 HOYER, D. *et al.* VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.*, v. 46, n. 2, p. 157-203, 1994.
- 20 JACOBS, B.L. Mechanism of action of hallucinogenic drugs: focus upon postsynaptic serotonergic receptors. In: *Psychopharmacology*. Excerpta Medica, 1983. v.1, p. 344-377.,
- 21 ALDOUS, F.A.B. *et al.* Structure - activity relationships in psycotomimetic phenylalquilamines. *J. Med. Chem.*, v. 17, p. 1100-1111, 1974.
- 22 GLENNON, R.A. *et al.* Behavioral and serotonin receptor properties of 4-substituted derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane. *J. Med. Chem.*, v. 25, p. 1163-1168, 1982.
- 23 GLENNON, R.A.; YOUNG, R.; JACYNO, J.A. Indolealkylamine and phenalkylamine hallucinogens. Effect of α -methyl and *N*-methyl substituents on behavioral activity. *Biochem. Pharmacol.*, v. 32, p. 1269-1273, 1983.
- 24 GLENNON, R.A.; HAUCK, A.E. Mechanism studies on DOM as a discriminative stimulus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 23, p. 973-941, 1985.
- 25 HEYM, J.; RASMUSSEN, K.; JACOBS, B.L. Some behavioral effects os hallucinogens are mediated by a postsynaptic serotonergic action: evidence from single unit studies in freely moving cats. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 101, p. 57-68, 1984.
- 26 MARTIN, W.R.; SLOAN, J.W. Relationship on CNS tryptaminergic processes and the action of LSD-like hallucinogens. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 24, p.393-399, 1986.

- 27 McCALL, R.B. Effects of hallucinogenic drugs on serotonergic neuronal systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 24, p.359-363, 1986.
- 28 SCHLEMMER, R.F.; DAVIS, J.M. A primate model for the study of hallucinogens. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 24, p. 381-392, 1986.
- 29 FOREMAN, M.M.; HALL, J.L.; LOVE, R.L. The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life. Sci.*, v. 45, p. 1263-1270, 1989.
- 30 SHANNON, M. ; BATTAGLIA, G.; GLENNON, R.A. 5-HT₁ and 5-HT₂ binding properties of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane (2,5-DMA). *Eur. J. Pharmacol.*, v. 102, p. 23-29, 1984.
- 31 GLENNON, R.A. *et al.* 5-HT₁ and 5-HT₂ binding characteristic of 1-(2,5-dimethoxy-4-bromophenyl)-2-aminopropane analogues. *J. Med. Chem.*, v. 29, p. 194-199, 1986.
- 32 LYON, R.A.; GLENNON, R.A.; TITELER, M. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): stereoselective interaction at brain 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacology*, v. 88, p. 525-526, 1986.
- 33 SEGCEL, M.R. *et al.* A structure-affinity study of the binding of 4-substituted analogues of 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane at 5-HT₂ serotonin receptors. *J. Med. Chem.*, v. 33, p. 1032-1036, 1990.
- 34 JACOBS, B.L. How hallucinogenic drugs work. *Am. Sci.*, v. 75, p. 386-392, 1987.
- 35 GLENNON, R.A.; LIEBOWITZ, S.M.; ANDERSON III, G. M. Serotonin receptor affinities of psychoactive phenalkylamine analogues. *J. Med. Chem.*, v. 23, p. 294-299, 1980.
- 36 GLENNON, R.A.; TITELER, M.; McKENNEY, J. D. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci.*, v. 35, p. 2505-2511, 1984.
- 37 McCLUE, S.J.; BRAZELL, C.; STAHL, S.M. Hallucinogenic drugs are partial agonist of the human platelet shape change response: a physiological model of the 5-HT₂ receptor. *Biol. Psychiatry*, v. 26, p. 297-302, 1989.
- 38 GLENNON, R.A. Do classical hallucinogens act as 5-HT₂ agonist or antagonists ? *Neuropsychopharmacology*, v. 24, p. 509-517, 1990.
- 39 ISMAIEL, A.M. *et al.* Antagonism of 1-(2,5-Dimethoxy- 4-methylphenyl)-2-aminopropane stimulus with a newly identified 5-HT₂ versus 5-HT_{1C}-selective antagonist. *J. Med. Chem.*, v. 36, n. 17, p. 2519-2525, 1993.
- 40 PARATI, E.A. *et al.* Neuroendocrine effects of quipazine in man in health state or with neurological disorders. *J. Neural. Trans.*, v. 47, p. 273-297, 1980.

- 41 PEROUTKA, S.J. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: molecular, biochemical and physiological characterization. *Trends Neurosci.* v. 11, n. 11, p. 459-500, 1988.
- 42 LÓPEZ-IBOR JR., J.J. Serotonin and psychiatric disorders. *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, v. 7(supp. 2), p. 5-11, 1992.
- 43 ISMAIEL, A.M. *et al.* 5-HT₁ and 5-HT₂ Binding profiles of the serotonergic agents α -methyl serotonin and 2-methyl serotonin. *J. Med. Chem.*, v. 33, n. 2, p. 755, 1990.
- 44 GLENNON, R.A. Central serotonin receptors as Targets for Drug Research. *J. Med. Chem.*, v. 30, n.1, p. 1-12, 1987.
- 45 GLENNON, R.A. *et al.* 5-HT₁ and 5-HT₂ binding characteristics of 1-(2,5-dimethoxy-4-bromophenyl)-2-aminopropane analogues. *J. Med. Chem.*, v. 29, p. 194-199, 1986.
- 46 GLENNON, R.A.; YOUNG, R.; ROSECRANS, J.A. Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported serotonin agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 91, p. 189-192, 1983.
- 47 BYLUND, D.B. *et al.* IV. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol. Rev.*, v. 46, n. 2, p. 121-136, 1994.
- 48 PAZOS, A.; HOYER, D.; PALACIOS, J.M. Binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus. Characterization of a new type of 5-HT recognition site. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 106, p. 593-546, 1984.
- 49 JULIUS, D. Molecular biology of serotonin receptors. *Annu. Rev. Neurosc.*, v. 14, p. 335-360, 1991.
- 50 SALTMAN, A.G. *et al.* Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v. 181, n.3, p. 1469-1478, 1991.
- 51 GLENNON, R.A. *et al.* Influence of amine substituents on 5-HT_{2A} versus binding of phenylalkyl- and indolylalkylamines. *J. Med. Chem.*, v. 37, n. 13, p. 1929-1935, 1994.
- 52 WESTKAEMPER, R.B.; GLENNON, R.A. Molecular modeling of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor ligands. Abstr. Southeast/Southwest Combined Regional American Chemical Society Meeting, New Orleans, Dec 5-7, p 138, 1990.
- 53 FREE, S.M. ; WILSON, J.W. A mathematical contribution to structure-activity studies. *J. Med. Chem.*, v. 7, n. 4, p. 395-399, 1964.
- 54 BLANKLEY, C.J. Introduction: a review of QSAR methodology, In: Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs. New York: Academic Press, 1983. Cap.1.

- 55 KIER, L.B.; HALL, L.H. Molecular connectivity in chemistry and drug research. New York: Academic Press, 1976.
- 56 RANDIC, M. On characterization of molecular branching. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 97, n. 23, p. 6609-6615, 1975.
- 57 KIER, L.B. ; HALL, L.H. Structure-activity studies on hallucinogenic amphetamines using molecular connectivity. *J. Med. Chem.*, v. 20, n. 12, p. 1631-1636, 1977.
- 58 GLENNON, R.A.; KIER, L.B.; SHULGIN, A.T. Molecular connectivity analysis of hallucinogenic mescaline analogs. *J. Pharm. Sci.*, v. 68, n. 7, p. 906-907, 1979.
- 59 GUPTA, S.P.; SING, P.; BINDAL, M.C. QSAR Studies on Hallucinogens. *Chem. Rev.*, v. 83, p. 633-649, 1983.
- 60 KIER, L.B. Molecular Orbital Theory in Drug Research. New York: Academic Press, 1971.
- 61 LEVINE, I.N. Quantum Chemistry. 4. ed. New Jersey: Prentice Hall, Englewood Cliffs 1991. Cap. 16, 17.
- 62 HANSCH, C. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. *Acc. Che. Res.*, v. 2, p. 232, 1969.
- 63 HANSCH, C.; FUJITA, T.J. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 86, p. 1616-1626, 1964.
- 64 SHULGIN, A.T.; SARGENT, T.; NARANJO, C. Structure-activity relationships of one-ring psychotomimetics. *Nature*, v. 221, p. 537-541, 1969.
- 65 DOMELSMITH *et al.* Photoelectron spectra of psychotropic drugs. 6. Relationships between psysical properties and pharmacological actions of amphetamine analogues. *J. Med. Chem.*, v. 24, p. 1414-1421, 1981.
- 66 BARFKNECHT, C.F.; NICHOLS, D.E.; DUNN III, W.J. Correlation of psychotomimetic activity of phenethylamines and amphetamines with 1-octanol-water partition coefficients. *J. Med. Chem.*, v. 18, n.2, p. 208-210, 1975.
- 67 DYER, D.C.J.; GRANT, D.W. Vasoconstriction produced by hallucinogens on isolated human and sheep umbilical vasculature. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 184, n. 2, p. 366-375, 1973.
- 68 DYER, D.C.J. Evidence for the action of d-lysergic acid diethylamide, mescaline and bufotenine on 5-hydroxytryptamine receptors in umbilical vasculature. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 188, n. 2, p. 336-341, 1974.

- 69 GÓMEZ-JERIA, J.S. On some problems in quantum pharmacology I. The Partition Functions. *Int. J. Quantum. Chem.*, v. 23, p. 1969-1972, 1983.
- 70 GÓMEZ-JERIA, J.S.; Cassels, B.K.; Saavedra-Aguilar, J.C. A quantum-chemical and experimental study of the hallucinogen (\pm)-1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-2-aminopropane (DON). *Eur. J. Med. Chem.*, v. 22, p. 433-437, 1987.
- 71 KIER, L.B. Receptor Mapping using Molecular Orbital Theory. In: *Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions*. New York: Academic Press, 1970. p. 15-45.
- 72 KARREMAN, G.; ISENBERG, I.; SZENT-GYÖRGYI, A. On the Mechanism of action of chlorpromazine. *Science*, v. 130, p. 1191, 1959.
- 73 SNYDER, S.H; MERRIL, C.R. A relationship between the hallucinogenic activity of drugs and their electronic configuration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 54, p.254-266, 1965.
- 74 KANG, S.; GREEN, J.P. Correlation between activity and electronic state of hallucinogenic amphetamines. *Nature*, v. 226, p. 645, 1970.
- 75 HOLTZMAN, S.G. Phencyclidine-like discriminative effects of opioids in the rat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, v. 214, p. 614-619, 1980.
- 76 SUNG, M.T.; PARKER, J.A. Amphetamines: correlation of activity with stability of molecular complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 69, p. 1346-1347, 1972.
- 77 NICHOLS, D.E.; GLENNON, R.A. Medicinal chemistry and structure-activity relationships of hallucinogen. In: JACOBS, B. L. *Hallucinogens: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven Press, CNS Pharm. Series, 1984
- 78 CLARE, B.W. Structure-activity correlations for psychotomimetics. I. Phenylalkylamines: electronic, volume, and hydrophobicity parameters. *J. Med. Chem.*, v. 33, n. 2, p. 687-702, 1990.
- 79 VOGEL, A. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 4. ed. New York: Longman Inc., 1978. cap. 2.
- 80 AHMAD, F.B.H.; BRUCE, J.M. *Pertanika*, v. 7, n. 2, p. 1-4, 1984. Chem. Abstr. 102, 166403h, 1985.
- 81 MATIN, S.B. *et al.* Stereochemical aspects and metabolite formation in the *in vivo* metabolism of the psychotomimetic amine, 1-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane. *J. Med. Chem.*, v. 17, n. 8, p. 877-882, 1974.
- 82 BEILSTEINS *Handbuch der Organischen Chemie*. 4. ed. Berlin: Springer J.,1931, v. 6, suplemento I, p. 555.

- 83 JANSEN, D.E.; WILSON, C.V. *Org. Synthesis coll. vol.4*, p. 547-549, 1963.
- 84 CARRIER, G.O.; WHILE, R.E. Enhancement of alpha-1 and alpha-2 adrenergic agonist-induced vasoconstriction by removal of endothelium in rat aorta. *J. Pharm. Exp. Ther.*, v. 232, p. 682-687, 1984.
- 85 ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. Differential effects of substrate depletion on drug-induced contractions of rabbit aorta. *Am. J. Physiol.*, v. 219, p. 1698-1705, 1970.
- 86 DEWAR, M.J.S. *et al.* AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985.
- 87 STEWARD, J.J.P. MOPAC version 6.00, Frank J. Seiler Research Laboratory, Colorado Springs, CO 80840-6528, 1990.
- 88 COUTTS, R. T.; MALICKY, J. The synthesis of some analogs of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane (DOM). *Can. J. Chem.*, v. 51, p. 1402-1409, 1973.
- 89 McMURRY, J.E.; MELTON, J.A. Mild procedure for transforming nitro group into carbonyls. Application to the synthesis of *cis*-jasmone. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 93, p. 5309-5311, 1971.
- 90 BOWLUS, S.B. Reaction of lithium organocuprates with nitrostyrenes [*Conjugate or 1,4-addition; Ketone arylation*]. *Tetrahedron Lett.* n. 42, p. 3591-3592, 1975.
- 91 BROWN, H.C.; YOON, N.M. Selective reductions. X. Reaction of aluminum hydride with selected organic compounds containing representative functional group. comparison of the reducing characteristics of lithium aluminum hydride and its derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 88, n. 7, p. 1464-1472, 1966.
- 92 HUDLICKÝ, M. *Reductions in Organic Chemistry*. New York: Chichester: Ellis Horwood; J. Wiley, 1986. p. 81-82.
- 93 LANE, C.F. Reduction of organic compounds with diborane. *Chem. Rev.*, v. 76, p. 773-799, 1976.
- 94 STAUDE, E.; PATAT, F. Cleavage of the C-O-C bond In: *The Chemistry of the Ether Linkage*. London: Interscience Publishers, John Wiley & sons, 1967. Cap. 2.
- 95 SAEZ, P. *et al.* α -Adrenergic and 5-HT₂-serotonergic effects of some β -phenylethylamines on isolated rat thoracic aorta. *Gen. Pharmac.*, v. 25, n. 1, p. 211-216, 1994.

- 96 CHENG, H.C. *et al.* Effects of psychotomimetic on vascular strips: studies of methoxylated amphetamines and optical isomers of 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine and 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine. *J. Pharm. Exp. Therap.*, v. 188, p. 114-123, 1974.
- 97 LOBOS, M. *et al.* The action of the psychoactive drugs 2C-B on isolated rat thoracic aorta. *Gen. Pharmacol.*, v. 23, n. 6, p. 1134-1142, 1992.
- 98 CLEVELING, C.R. *et al.* Substrates and inhibitors of dopamine- β -oxidase. *Biochem. Biophys. Acta.*, v. 64, p. 125-134, 1962.
- 99 ARIENS, E.J. *et al.* The pharmaco-receptor-effector concept. A basis for understanding the transmission of information in biological systems. In: O'Brien, R. D. (ed) *The receptors, V. 1: General principles and procedures*: New York: Plenum Press, 1979. p. 33-91.
- 100 MARWOOD, J.F.; STOKES, G.S. Vascular smooth muscle serotonin and α -adrenergic receptors. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, v. 10, p. 265-267, 1983.
- 101 CURRO, F.A. *et al.* Interaction between alpha adrenergic and serotonergic activation of canine saphenous veins. *J. Pharm. Exp. Therap.*, v. 207, p. 936-949, 1978.
- 102 WATSON, S.; GIRDLESTONE, D. Receptors and ion channel nomenclature *TiPS*, Supplement 1995. p. 1-39.
- 103 ROSS, E. M. Pharmacodynamic: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: GODDMAN & GILMAN'S *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8 ed., New York: Pergamon Press, 1990. cap. 2.
- 104 ANDERSON III, G.M. *et al.* Methoxy group nonplanarity in o-dimethoxybenzenes. Simple predictive models for conformations and rotational barriers in alkoxyaromatic. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 101, n. 9, p. 2344-2352, 1979.
- 105 LEO, A.; HANSH, C.; ELKINS, D. Partition coefficients and their uses., *Chem. Rev.*, v. 71, n. 6, p. 525, 1971.
- 106 PULLMAN, B.; COURRIÈRE, P.H., BERTHOD, H. Molecular orbital studies on the conformation of hallucinogenic indolealkylamines and related compounds. The isolated molecules and the solvent effect. *J. Med. Chem.*, v. 17, n. 4, p. 439-447, 1974.
- 107 ISON, R.R.; PARTINGTON, P.; ROBERTS, G.C.K. The conformation of 5-hydroxytryptamine in solution. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 24, p. 82-84, 1972.
- 108 BAILEY, K. *et al.* Proton magnetic resonance spectra of some amphetamines and related compounds and observations on rotamer populations. *Can. J. Chem.*, v. 49, p. 3143-3151, 1971.

- 109 WESTKAEMPER, R.B.; GLENNON, R.A. Approaches to molecular modeling studies and specific application to serotonin ligands and receptors. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, v. 40, p. 1019-1031, 1991.
- 110 LLOYD, E.J.; ANDREWS, P.R.A. Common structural model for central nervous system drugs and their receptors. *J. Med. Chem.*, v. 29, p. 453-462, 1986.
- 111 BUSTARD, T.M.; EGAN, R.S. The conformation of dopamine hydrochloride. *Tetrahedron*, v. 27, p. 4457-4469, 1971.
- 112 PULLMAN, B. *et al.* Quantum mechanical study of the conformational properties of phenethylamines of biochemical and medicinal interest. *J. Med. Chem.*, v. 15, 1, n. 15, p. 17-23, 1972.
- 113 NEVILLE, G.A. *et al.* Conformational studies of amphetamine and medicinally important derivatives by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Med. Chem.*, v. 14, n. 8, p. 717-721, 1971.
- 114 GIL, V.M.S.; GERALDAES, C.F.G.C. Ressonância magnética nuclear: fundamentos, métodos e aplicações. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987.
- 115 EMSLEY, J.W.; FEENEY, J.; SUTELIFFE, L.H. "High resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy." London: Pergamon Press, 1965.
- 116 FREUDENBERG, B.; NIKOLAI, F. Steric series (XX) configuration of ephedrine. *Ann. Chem (Justus Liebigs)* v. 510, p. 223-230, 1934.
- 117 ABRAHAM, R.J.; GATTI, G. Rotational isomerism. Part VII. Effect of substituents on vicinal coupling constants in XCH₂CH₂Y fragments. *J. Chem. Soc. B*, p. 961-968, 1969.
- 118 HANSH, A. L. *et al.* "Aromatic" substituent constants for structure-activity correlations. *J. Med. Chem.*, v. 16, n. 11, p. 1207-1216, 1973.
- 119 NICHOLS, D.E.; SHULGIN, A.T.; DYER, D.C. Directional lipophilic character in a series of psychotomimetic phenethylamine derivatives. *Life Sci.*, v. 21, n. 4, p. 569-575, 1977.
- 120 GLENNON, R.A.; CHAURASIA, CH.; TITELER, M. Binding of Indolylalkylamines at 5-HT₂ serotonin receptors: examination of a hydrophobic binding region. *J. Med. Chem.*, v. 33, n. 10, p. 2777-2784, 1990.