

Identificação de novos protótipos pirazolil-*N*-fenilpiperazínicos orto-dissubstituídos candidatos a fármacos antipsicóticos.

Thaise da Silva Martins¹ (IC), Andresa H. Betti² (PG), Stela M. K. Rates² (PQ), François Noel³ (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ), Carlos Alberto Manssour Fraga¹ (PQ)

¹LASSBio, Faculdade de Farmácia, UFRJ; ²Faculdade de Farmácia, UFRGS; ³Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, ICB, UFRJ – cmfraga@pharma.ufrj.br; thaise_martins@ig.com.br

Palavras Chave: antipsicóticos, fármacos neuroativos, *N*-fenilpiperazinas, derivados pirazólicos

Introdução

A esquizofrenia é uma grave desordem mental que acomete cerca de 1-2% da população mundial, principalmente, adultos jovens em idade produtiva. Na década de 60, surgiu a 1ª hipótese que pretendia explicar a etiologia da esquizofrenia, *i.e.* a **hipótese dopaminérgica**.¹ Porém, estudos da eficácia dos fármacos antagonistas de receptores dopaminérgicos utilizados à época, *e.g.* haloperidol e clorpromazina, permitiram evidenciar que sua eficácia se limitava ao tratamento dos sintomas positivos da doença e também, que apresentavam um importante perfil de efeitos adversos. Neste contexto, a **hipótese serotoninérgica**, bem mais aceita nos dias de hoje para explicar a gênese da esquizofrenia, foi evidenciada através da observação de que agonistas de receptores de serotonina produziam alucinações semelhantes àquelas observadas em pacientes esquizofrênicos.

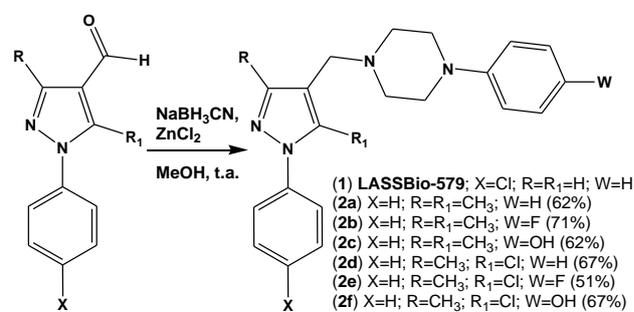
No âmbito da identificação de novos protótipos candidatos a fármacos neuroativos, descrevemos previamente o perfil antipsicótico do derivado pirazólico LASSBio-579 (1) (Esquema 1), novo ligante de receptores dopaminérgicos do tipo D2-like^{2,3} e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}.⁴ Considerando este panorama descrevemos neste trabalho a síntese, a avaliação da afinidade em receptores D2-like, 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e avaliação farmacológica *in vivo* de novos derivados pirazolil-*N*-fenilpiperazínicos orto-dissubstituídos (2a-f) planejados como análogos conformacionalmente restritos de (1).

Resultados e Discussão

Os compostos-alvo (2a-f) foram preparados a partir da amina reductiva⁵ do respectivo derivado 4-formilpirazólico com *N*-fenilpiperazinas funcionalizadas em rendimentos variando entre 51-71%. Estes compostos foram completamente caracterizados por RMN de ¹H, de ¹³C, análise elementar e posteriormente cadastrados na quimioteca do LASSBio.

Em seguida, estes novos compostos pirazolil-*N*-fenilpiperazínicos orto-dissubstituídos, foram submetidos à avaliação farmacológica, em protocolos *in vitro* e *in vivo* capazes de inferir seu perfil antipsicótico, *e.g.* "climbing" induzido por apomorfina. Agentes antipsicóticos bloqueiam o comportamento de

escalada (climbing) induzido por apomorfina, como fora evidenciado de forma significativa para os derivados (2a) e (2f). Estes compostos apresentaram adicionalmente capacidade de se ligar aos receptores: D2-like com IC₅₀ = 22,7 e 2,33 μM, 5-HT_{1A} com IC₅₀ = 12,8 e 0,95 μM e 5-HT_{2A} com IC₅₀ = 27,0 e 25,7 μM, respectivamente.



Esquema 1: Rota sintética para a preparação de análogos do protótipo neuroativo LASSBio-579 (1).

Conclusões

Os resultados obtidos confirmam o sucesso da estratégia adotada para o planejamento dos novos análogos de LASSBio-579 (1) e sua obtenção em rendimentos satisfatórios e elevado grau de pureza através da metodologia eleita. A avaliação do perfil farmacológico em modelos comportamentais *in vivo* e o "binding" em receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos permitiu eleger o composto LASSBio-1413 (2a) como novo protótipo candidato a fármaco antipsicótico ativo por via oral.

Agradecimentos

PIBIC-CNPq; CNPq; CAPES; FAPERJ; PRONEX INCT-INOVAR.

¹Menegatti, R. *et al.*, *Química Nova* **2004**, *27*, 447.

²Menegatti, R. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4807.

³Neves, G. *et al.*, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2003**, *36*, 625.

⁴Neves, G. *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *89*, 23.

⁵Kim, S. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.