

## Planejamento estrutural, síntese e avaliação de novos derivados *N*-Fenilpiperazínicos candidatos a fármacos antipsicóticos

Ciro Gonçalves e Sá(PG)<sup>1,2</sup>; Fernando M. do Monte(IC)<sup>3</sup>; Rafaela R. Silva(PG)<sup>2,3</sup>; François Noel(PQ)<sup>2,3</sup>; Carlos Alberto Manssour Fraga(PQ)<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Universidade Federal do Rio de Janeiro; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, ICB, UFRJ, <sup>3</sup>Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular (LFBM), Universidade Federal do Rio de Janeiro; \*cirogsa@hotmail.com

Palavras Chave: *N*-Fenilpiperazínicos, Sonogashira, Antipsicóticos atípicos, Dopaminérgicos, Serotoninérgicos.

### Introdução

A esquizofrenia é uma desordem neuropsiquiátrica grave que afeta cerca de 24 milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento dos sintomas positivos é feito com antipsicóticos típicos e/ou atípicos, sendo que os atípicos possuem relativa eficácia contra os sintomas negativos e cognitivos, apresentando perfil multi-alvo, atribuído à ação em receptores 5-HT<sub>2A</sub> em associação ao clássico antagonismo dos receptores D<sub>2</sub>. Mais recentemente, os antipsicóticos moduladores de receptores 5-HT<sub>1A</sub> também tem atraído a atenção, pelos benefícios promovidos no controle dos sintomas negativos da doença.<sup>1</sup> Nesse contexto, trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa relataram a descoberta de LASSBio-579<sup>2</sup>, novo protótipo antipsicótico que apresentou um perfil de afinidade pelos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos similar ao da clozapina. Visando otimizar o perfil de ação por receptores serotoninérgicos descrevemos neste trabalho uma nova série de análogos funcionalizados de LASSBio-579, planejados através das estratégias de homologiação e funcionalização do grupamento farmacofórico *N*-fenilpiperazina (Fig. 1).

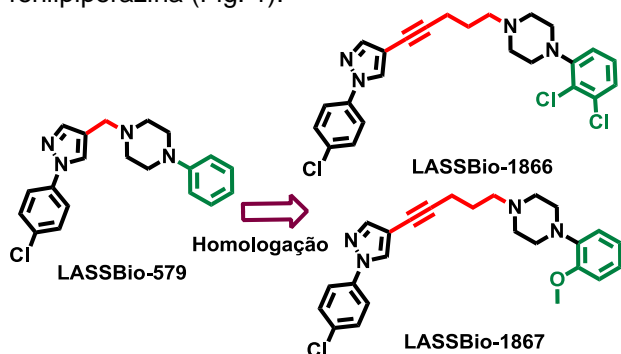


Figura 1. Planejamento estrutural dos novos homólogos funcionalizados de LASSBio-579.

### Resultados e Discussão

A síntese dos novos compostos explorou na etapa chave a reação de Sonogashira entre o 1-(4-clorofenil)-4-iodo-pirazol com o pent-4-in-1-ol catalisada por paládio e cobre<sup>3</sup>. Em seguida, os alcoóis intermediários foram tosilados e substituídos nucleofilicamente pelo tratamento com a respectiva *N*-fenilpiperazina funcionalizada. Após a

caracterização estrutural, os compostos foram submetidos à avaliação da afinidade por diferentes receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e adrenérgico  $\alpha_2$  como ilustrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Estudos de *binding* da clozapina, LASSBio-579 e dos derivados *N*-fenilpiperazínicos homólogos por receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e adrenérgicos.

Composto	K <sub>i</sub> (μM)				
	D <sub>2</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	$\alpha_2$
Clozapina	0,14	0,06	0,26	0,02	0,10
LASSBio-579	0,39	0,18	0,22	6,91	2,5
LASSBio-1866	1,0	0,34	1,1	2,9	11
LASSBio-1867	0,78	0,15	0,11	3,5	2,1

Os resultados obtidos indicam que as mudanças no comprimento do espaçador não alterou significativamente a afinidade para estes receptores. LASSBio-1867 apresentou valores de afinidade pelos receptores serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> um pouco melhores que do composto LASSBio-579 apresentando um potencial como ligante multi-alvo. A afinidade por receptores  $\alpha_2$  também foi avaliada, pois o antagonista de  $\alpha_2$  pode beneficiar em um tratamento com um fármaco antipsicótico, pela capacidade de reduzir os sintomas negativos da esquizofrenia.

### Conclusões

Os homólogos apresentaram um perfil de afinidade pelos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos semelhantes ao composto precursor LASSBio-579, tendo o composto LASSBio-1867 um pequeno aumento de duas vezes da afinidade por 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. Estudos adicionais sobre a eficácia intrínseca destes ligantes estão sendo realizados.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, INCT-INOVAR e SEDUC-PI

<sup>1</sup>Pompeu T.E.T.; Alves F.R.S.; Figueiredo C.D.M.; Antonio C.B.; Herzfeldt V.; Moura B.C.; Rates S.M.K.; Barreiro E.J.; Fraga C.A.M.; Noël F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 122.

<sup>2</sup>Menegatti R.; Cunha, A.C.; Ferreira V.F.; Perreira E.F.R.; El-Nabawi A.; Eldefrawi A.T.; Albuquerque E.X.; Neves, G.; Rates S.M.K.; Fraga C.A.M.; Barreiro E.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4807.

<sup>3</sup>Yepremyan A.; Minehan T.G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5194.