Revista Virtual de Química

ISSN 1984-6835

Artigo

Descoberta de novos protótipos *N*-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos

Fraga, C. A. M.;* Menegatti, R.; Barreiro, E. J.; Neves, G.; Betti, A. H.; Kliemann, M.; Rates, Stela M. K.; Tasso, L.; Conrado, D. J.; Costa, T. D.; de Oliveira, V.; Noël, F.

Rev. Virtual Quim., **2010**, *2* (1), 28-37. Data de publicação na Web: 30 de agosto de 2010

http://www.uff.br/rvq

Discovery of novel heteroarylazole *N*-phenylpiperazine prototypes candidates to atypic antipsychotic drugs

Abstract: This work describes the discovery of new *N*-phenylpiperazine prototypes belonging to pyrazole series, *i.e.* **LASSBio-579** (**10a**), or to 1,2,3-triazole series, represented by **LASSBio-581** (**10c**), which were designed from the structural simplification of the atypical antipsychotic drug clozapine (**8**). The evaluation of the affinity and intrinsic activity profiles of **LASSBio-579** and **LASSBio-581** indicate its ability to bind dopamine receptors from D_2-like family, acting as pre-synaptic agonists. Additionally, the investigation of the antipsychotic properties of these two prototypes in behavioral models has confirmed its effectiveness, which is also dependent on the modulation of serotoninergic receptors 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A}. The pronounced antipsychotic effect evidenced for these *N*-phenylpiperazine derivatives through *in vivo* pharmacological assays confirmed their importance as new neuroactive drug-candidate prototypes for the treatment of schizophrenia.

Keywords: *N*-phenylpiperazine; pyrazole; 1,2,3-triazole; antipsychotic drugs; multitarget drugs; drug design

Resumo

Este trabalho descreve a descoberta dos novos protótipos *N*-fenilpiperazínicos pirazólico **LASSBio-579** (**10a**) e 1,2,3-triazólico **LASSBio-581** (**10c**), os quais foram planejados a partir da simplificação estrutural do fármaco antipsicótico atípico clozapina (**8**). A avaliação do perfil de afinidade e atividade intrínseca de **LASSBio-579** e **LASSBio-581** indicam sua habilidade de se ligar a receptores dopaminérgicos da família *D_2-like*, onde atuam como agonistas pré-sinápticos. Adicionalmente, a investigação das propriedades antipsicóticas destes dois protótipos em modelos comportamentais permitiu confirmar sua eficácia, a qual é também dependente da modulação de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}. O pronunciado perfil de ação antipsicótica evidenciado para estes derivados *N*-fenilpiperazínicos em protocolos farmacológicos *in vivo* confirmou sua importância como novos protótipos neuroativos candidatos a fármacos para o tratamento da esquizofrenia.

palavras-chave: *N*-fenilpiperazina; pirazola; 1,2,3-triazol; fármacos antipsicóticos; fármacos multirreceptores; planejamento de fármacos

*LASSBio, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, CEP 21941-902, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

cmfraga@pharma.ufrj.br

Volume 2, Número 1

Janeiro-Março 2010

Revista Virtual de Química
ISSN 1984-6835

Descoberta de novos protótipos *N*-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos

Carlos A. M. Fraga,[a,b]* Ricardo Menegatti,[b,c] Eliezer J. Barreiro,[a,b] Gilda Neves,[d] Andresa H. Betti,[d] Michele Kliemann,[d] Stela M. K. Rates,[d,e] Leandro Tasso,[d] Daniela J. Conrado,[d] Teresa D. Costa,[d,e] Valéria de Oliveira,[c] François Noël[f]

[a]**LASSBio**, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[b]Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[c]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, 74001-970 Goiânia, GO, Brasil.
[d]Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
[e]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
[f]Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
*cmfraga@pharma.ufrj.br

Recebido em 25 de Junho de 2009. Aceito para publicação em 16 de outubro de 2009

1. Introdução

2. Gênese estrutural de protótipos *N*-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos

3. Síntese dos protótipos *N*-fenilpiperazínicos pirazólicos e 1,2,3-triazólicos

4. Avaliação das propriedades farmacológicas *in vitro* e *in vivo*

5. Investigação do perfil farmacocinético

6. Conclusões

1. Introdução

As aminas biogênicas, *e.g.* catecolaminas, dopamina e serotonina, são neurotransmissores que participam da regulação de funções e vias metabólicas associadas ao sistema nervoso central, cuja modulação dos receptores-alvo pode acarretar diversas desordens psiquiátricas, incluindo ansiedade,[1] depressão,[2] esquizofrenia[3] e mal de Parkinson,[4] além de desordens como a disfunção erétil.[5] Entre estas, a esquizofrenia tem um reconhecido impacto global por afetar *c.a.* 2% da população mundial, normalmente em idade produtiva, acarretando um expressivo ônus aos sistemas de saúde.[6,7] Este quadro preocupante tem contribuído para alavancar as pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos mais eficazes e com redução dos efeitos adversos dos fármacos classicamente empregados no tratamento da esquizofrenia, *e.g.* haloperidol (**1**), clorpromazina (**2**) e a fluanisona (**3**) (Figura 1). Por esta razão, atualmente 4 entre os 20 fármacos mais vendidos no mundo são empregados para o tratamento da esquizofrenia, *i.e.* olanzapina (**4**), quetiapina (**5**), aripiprazola (**6**) e risperidona (**7**) (Figura 2), e são responsáveis pela movimentação de *c.a.* 19 bilhões de dólares em vendas por ano.[8]

Os sintomas positivos e negativos característicos da mudança comportamental evidenciada em pacientes portadores de esquizofrenia foram por muito tempo associados a diferenças de expressão e modulação de receptores dopaminérgicos do subtipo D_2 em algumas regiões do sistema nervoso central, levando Carlsson e Lindqvist a proporem a hipótese dopaminérgica como uma das principais razões para a gênese desta doença.[9] Por outro lado, hoje se conhece a limitada eficácia e os clássicos efeitos adversos extrapiramidais associados ao emprego terapêutico de fármacos antipsicóticos típicos, *i.e.* aqueles que atuam seletivamente como antagonistas de receptores D_2, *e.g.* haloperidol (**1**), e a necessidade de se desenvolver novos fármacos antipsicóticos que atuem através da modulação de múltiplos receptores, em especial os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}, *e.g.* clozapina (**8**), um dos primeiros antipsicóticos com mecanismo de ação atípico.[3]

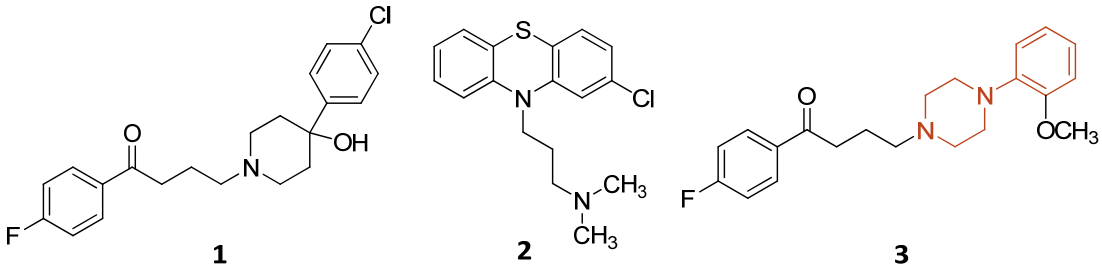


Figura 1. Exemplos de fármacos antipsicóticos típicos

Neste contexto, muitos fármacos capazes de modular a ação destes neurotransmissores atuando como agonistas ou antagonistas de seus correspondentes biorreceptores apresentam a subunidade *N*-arilpiperazina em seu arcabouço molecular, como pode ser evidenciado, por exemplo, nas estruturas do antipsicótico típico fluanisona (**3**) (Figura 1) e dos antipsicóticos atípicos olanzapina (**4**), quetiapina (**5**), aripiprazola (**6**) e clozapina (**8**) (Figura 2). O perfil de atividade diferenciado demonstrado pela clozapina (**8**) resultou na gênese de novos análogos estruturais visando reproduzir sua ação antipsicótica sem, entretanto, apresentar seus efeitos adversos (Figura 2), através de aplicação de diferentes estratégias de modificação molecular, *e.g.* bioisosterismo.

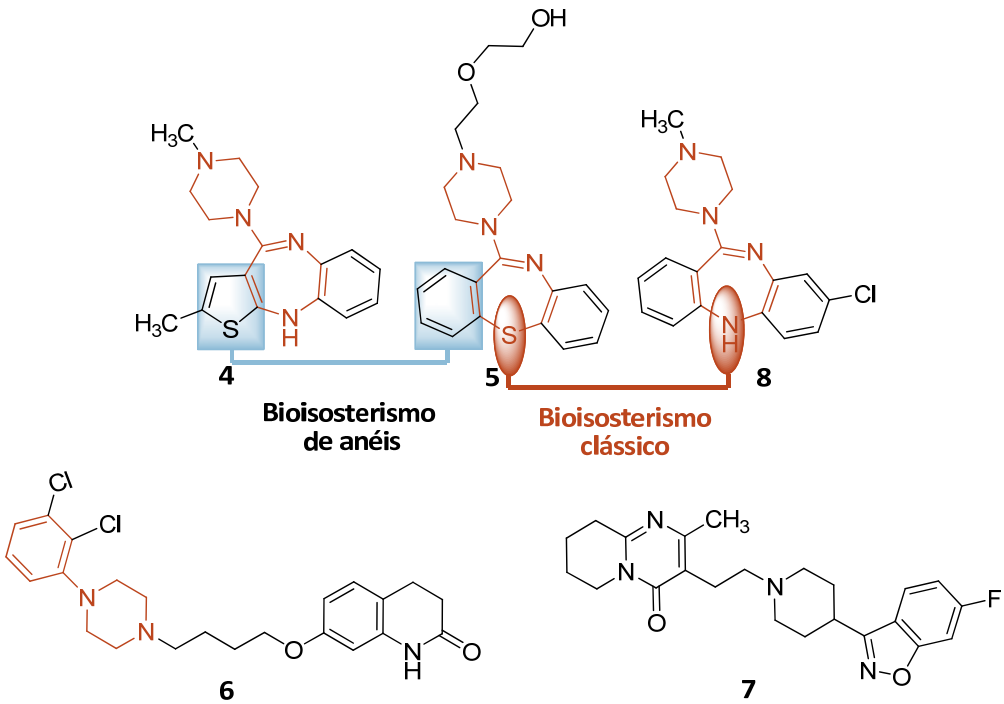


Figura 2. Exemplos de fármacos antipsicóticos atípicos

2. Gênese estrutural de protótipos *N*-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos

Considerando a contínua necessidade de inovação no âmbito do desenvolvimento de novos fármacos úteis para o tratamento da esquizofrenia, iniciamos em 1999 um projeto que objetivava o planejamento, a síntese e a avaliação farmacológica de novas substâncias candidatas a protótipos antipsicóticos, o qual teve como marco o planejamento estrutural de uma nova família de derivados heterociclos funcionalizados, propostos como ligantes de receptores dopaminérgicos da família *D_2-like*.[10,11] A arquitetura molecular dos novos derivados pirazólicos e 1,2,3-triazólicos-*N*-fenilpiperazínicos adequadamente funcionalizados fora planejada através da simplificação molecular do antipsicótico atípico clozapina (**8**), de modo a manter os grupamentos farmacofóricos necessários para interação com o biorreceptor-alvo, *i.e.* os receptores dopaminérgicos (Figura 3).

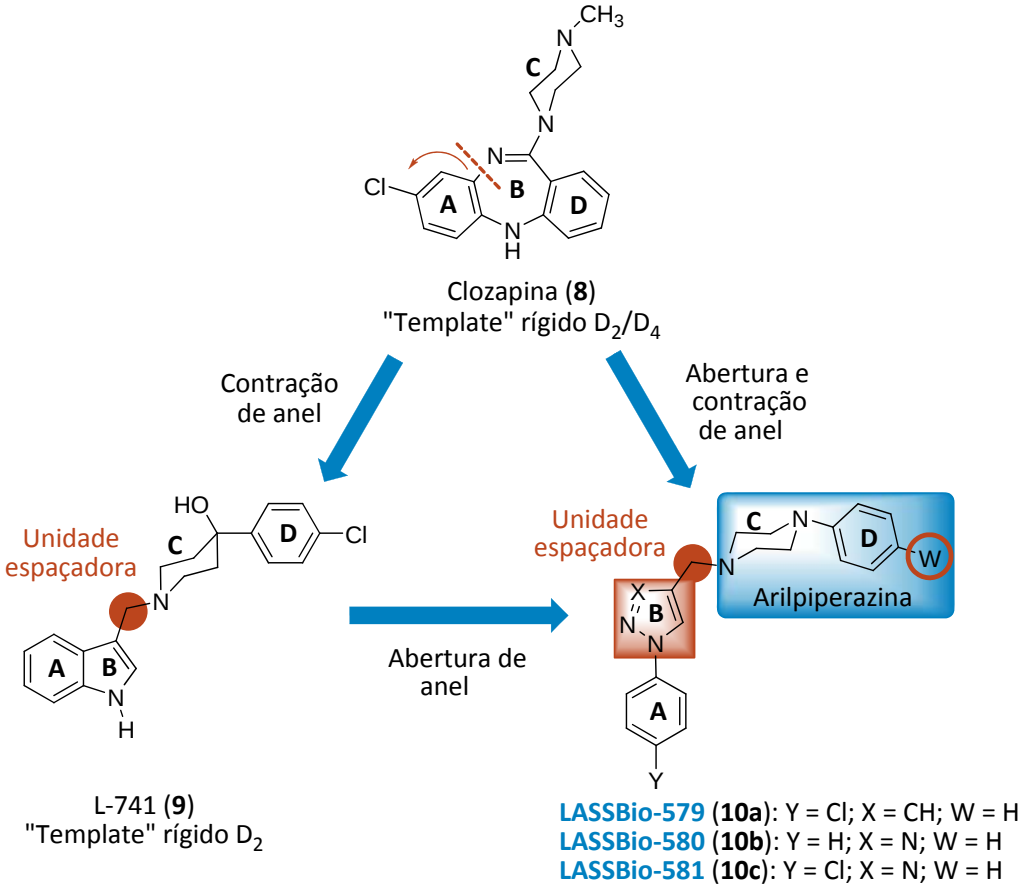
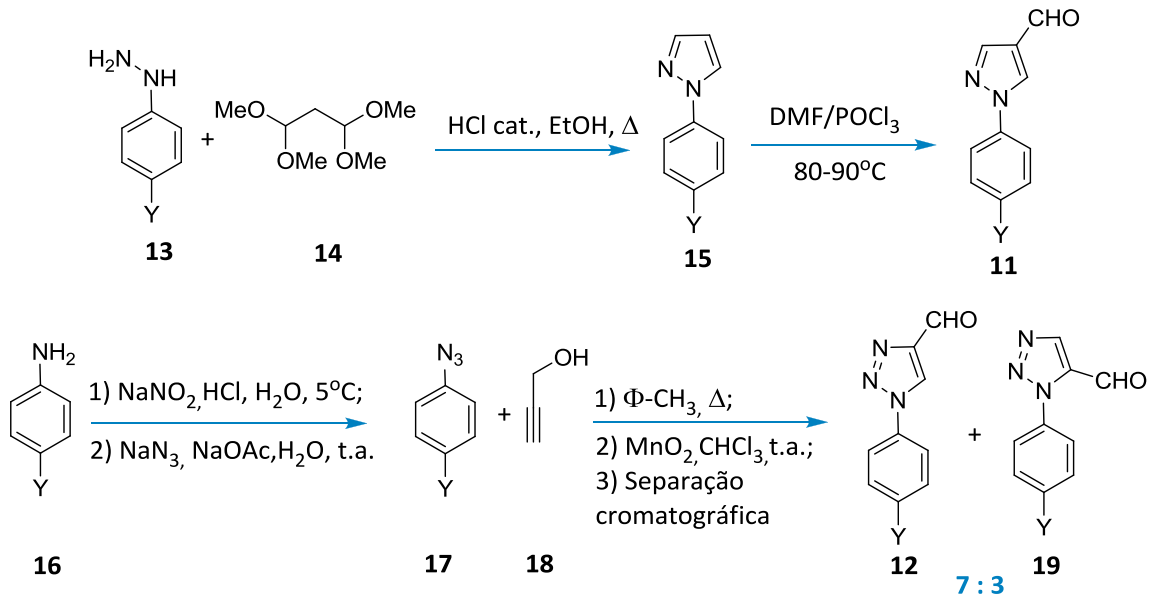


Figura 3. Planejamento estrutural dos protótipos *N*-fenilpiperazínicos neuroativos **LASSBio-579** (**10a**), **LASSBio-580** (**10b**) e **LASSBio-581** (**10c**)

Neste contexto, a abertura do anel 1,4-diazepínico central de **8**, seguida de fechamento com contração de anel, permitiu identificar o anel heterociclo pirazola e, por conseguinte, seu isóstero 1,2,3-triazola presentes nos compostos alvo deste estudo (**10**), os quais foram unidos ao grupo farmacofórico *N*-arilpiperazina através de uma unidade metilênica espaçadora, em analogia ao protótipo indólico L-741 (**9**), previamente descrito por Kulagowski e colaboradores[12] como ligante de receptores D_2 (Figura 3). Adicionalmente, foram introduzidas modificações nas posições Y e W dos compostos *N*-fenilpiperazínicos *N*-arilazólicos (**10**) (Figura 3) com grupos com diferentes propriedades estereoeletrônicas, visando a identificação dos requisitos estruturais mais adequados para a interação com o biorreceptor alvo.[11]

3. Síntese dos protótipos *N*-fenilpiperazínicos pirazólicos e 1,2,3-triazólicos

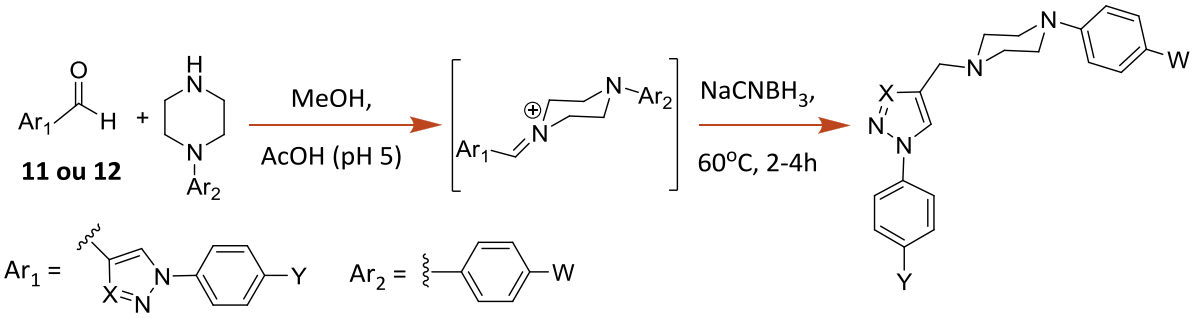
Os *N*-fenilpiperazínicos *N*-arilazólicos (**10**) foram sintetizados explorando metodologias clássicas e reprodutíveis, usando como intermediários-chave, para introdução do fragmento *N*-fenilpiperazina funcionalizado, os aldeídos 1-fenil-4-formilpirazol (**11**) e 1-fenil-4-formil-1,2,3-triazol (**12**) substituídos, como ilustrado no Esquema 1.[10,11]



Esquema 1. Metodologia sintética para a preparação dos aldeídos pirazólicos (**11**) e 1,2,3-triazólicos (**12**) funcionalizados

O processo eleito para a construção dos aldeídos heteroaromáticos da série pirazólica (**11**) e da série 1,2,3-triazólica (**12**) explorou como matérias-primas as correspondentes fenil-hidrazinas (**13**) ou anilinas (**16**) substituídas (Esquema 1). Neste contexto, a reação de condensação catalisada por ácido de fenil-hidrazinas funcionalizadas (**13**) com 1,1,3,3-tetrametoxipropano (**14**) fornece o respectivo derivado *N*-fenil-pirazólico (**15**), o qual pode ser regiosseletivamente formilado em C-4 do anel heterocíclico através do tratamento com o complexo de Vilsmeier-Haack, produzindo o aldeído pirazólico desejado (**11**).[10,11]

Por sua vez, os aldeídos 1,2,3-triazólicos correspondentes foram preparados explorando o acoplamento [2+3] das correspondentes arilazidas funcionalizadas (**17**) com álcool propargílico (**18**), a qual resulta na formação de uma mistura 7:3 dos regioisômeros funcionalizados em C-4 vs C-5 do anel heterocíclico com o grupo hidróximetileno. Oxidação quimiosseletiva desta mistura de regioisômeros de álcoois pseudo-benzílicos com MnO_2 ativado, seguida de separação cromatográfica da mistura de aldeídos *N*-fenil-1,2,3-triazólicos (**12**) e (**19**), permitiu a obtenção de (**12**) em grau de pureza adequado para a realização da etapa final desta rota sintética.[10,11]



LASSBio-579 (**10a**): Y = Cl; X = CH; W = H; **90%**
LASSBio-580 (**10b**): Y = H; X = N; W = H; **72%**
LASSBio-581 (**10c**): Y = Cl; X = N; W = H; **77%**

Esquema 2. Construção dos derivados *N*-fenilpiperazínicos pirazólicos e 1,2,3-triazólicos através de aminação redutiva dos correspondentes aldeídos heteroaromáticos

Finalmente, de posse dos aldeídos heteroaromáticos funcionalizados (**11**) e (**12**), a etapa-chave para construção dos derivados *N*-fenilpiperazínicos alvo consistiu na redução do intermediário imina, transientemente produzido pela condensação ácido catalisada do grupo carbonila de (**11**) ou (**12**) com as correspondentes *N*-fenilpiperazinas, com cianoboro-hidreto de sódio em MeOH (Esquema 2). Ilustrativamente, através desta estratégia sintética os derivados *N*-fenilpiperazínicos pirazólico **LASSBio-579** (**10a**) e 1,2,3-triazólico **LASSBio-581** (**10c**) foram preparados em 60% (3

etapas) e 37% (4 etapas) de rendimento global. [10,11]

Os derivados isostéricos *para*-clorofenil substituídos **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10c**), bem como o análogo não substituído **LASSBio-580** (**10b**) foram selecionados como representativos das correspondentes séries congêneres para investigação do perfil farmacológico em modelos *in vitro* e *in vivo*, como descreveremos a seguir.

4. Avaliação das propriedades farmacológicas *in vitro* e *in vivo*

Inicialmente a avaliação do perfil ligante dos derivados **LASSBio-579** (**10a**), **LASSBio-580** (**10b**), **LASSBio-581** (**10c**) para receptores D_1-*like*, D_2-*like*, muscarínicos e nicotínicos foi investigado através da sua capacidade de deslocar, respectivamente, os ligantes tritiados SCH-23390, YM-0915-2, benzilato de quinuclidinila e (+)-epibatidina em ensaios de ligação específica na concentração de "screening" de 10 μM.[11] Este ensaio permitiu caracterizar a seletividade destes derivados *N*-fenilpiperazínicos como ligantes de receptores D_2-*like*, *i.e.* D_2, D_3 e/ou D_4, conforme antecipado no seu planejamento estrutural. Adicionalmente, a análise da curva concentração-resposta para o deslocamento do ligante YM-09151-2 em membrana de cérebro de ratos permitiu inferir valores de Ki variando entre 0,3-0,5 μM para os isósteros pirazólico **LASSBio-579** (**10a**) e 1,2,3-triazólico **LASSBio-581** (**10c**), enquanto que **LASSBio-580** (**10b**) apresentou afinidade 5 vezes menor pelos receptores D_2-*like*.[11]

Adicionalmente, ensaios de eletrofisiologia permitiram caracterizar seu perfil de atividade intrínseca, em função da capacidade de aumentar ou reduzir as correntes pós-sinápticas espontâneas (PSC) induzidas pela ação do glutamato em receptores AMPA. Por sua vez, a liberação de glutamato é regulada por receptores dopaminérgicos D_2 pré-sinápticos, como ilustra a Figura 4.[13,14]

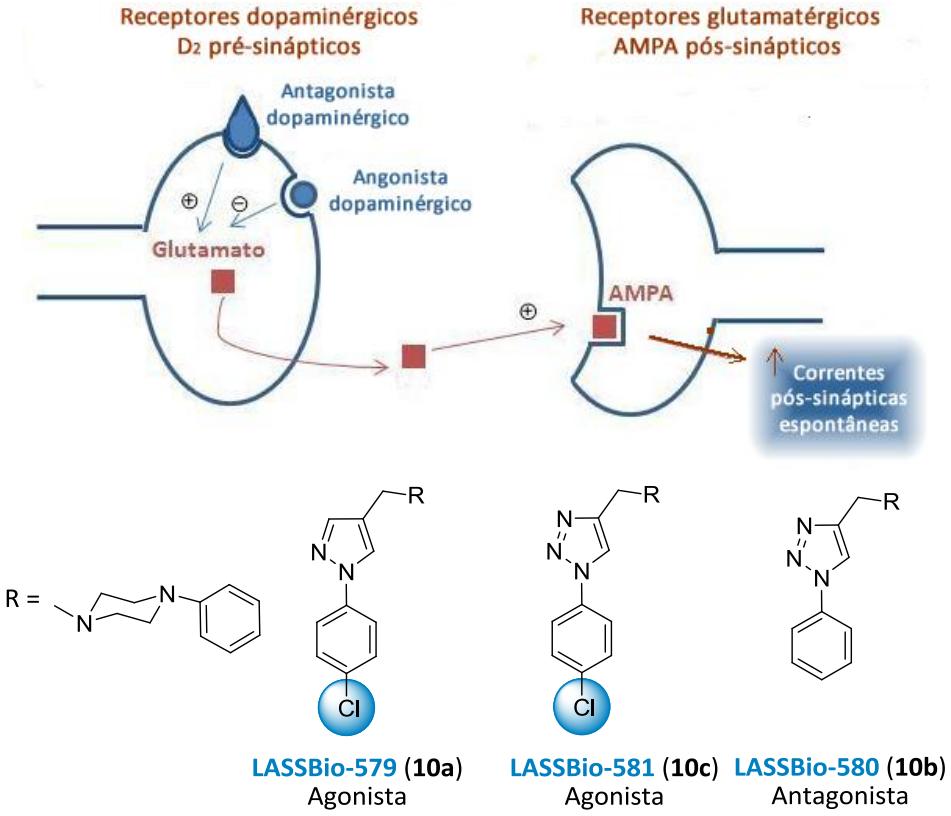


Figura 4. Caracterização do perfil de atividade intrínseca de LASSBio-579 (**10a**), LASSBio-580 (**10b**) e LASSBio-581 (**10c**) através da modulação da formação de correntes espontâneas induzidas por glutamato

Através deste protocolo *in vitro* foi possível evidenciar que LASSBio-**579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10c**) foram capazes de reduzir as PSC induzidas por glutamato, sendo caracterizados como agonistas dopaminérgicos pré-sinápticos, enquanto que **LASSBio-580** (**10b**) aumentou as PSC e por isto foi caracterizado como antagonista de receptores D_2-*like* pré-sinápticos.[11] Estes resultados confirmam a capacidade de modular a atividade intrínseca dos derivados *N*-fenilpiperazínicos funcionalizados (**10**), como agonista ou antagonista de receptores dopaminérgicos, em função de manipulações em sua

estrutura química,[11] como a introdução do átomo de cloro na posição *para* do anel aromático ligado diretamente ao núcleo azólico (Figura 4).

Após estes estudos o derivado pirazólico **LASSBio-579** (**10a**) e o derivado 1,2,3-triazólico **LASSBio-581** (**10c**) foram selecionadas para a realização de testes farmacológicos *in vivo*.[15,16]

Ao serem avaliados em modelos de efeitos e comportamentos mediados pelo sistema dopaminérgico em ratos e camundongos, **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10c**) demonstraram uma ação peculiar sobre a neurotransmissão dopaminérgica. Um efeito inibitório sobre comportamentos associados à modulação do sistema dopaminérgico, especialmente de **LASSBio-579** (**10a**), foi demonstrado em testes relacionados com o envolvimento de funções motoras, *e.g.* bloqueio da estereotipia anfetamínica. Este efeito provavelmente é mediado pela ativação de receptores D_2 pré-sinápticos demonstrado nos ensaios *in vitro*.

Por outro lado, os efeitos hipotérmico e sobre a motilidade intestinal apresentados pelas substâncias apontaram para uma ação estimulatória das funções dopaminérgicas.[15,16]

Para a investigação do mecanismo de ação de **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10c**) foi selecionado o modelo de aferição da temperatura corporal. Ambas as substâncias apresentaram um efeito hipotérmico dose-dependente (15 - 60 mg/kg *i.p.*; 30 mg/kg *v.o.*),[15,16] efeito classicamente relacionado a ação de agonistas dopaminérgicos nos centros de regulação da temperatura corporal, especialmente agonistas de receptores D_2, *e.g.* apomorfina (**20**) (Figura 5). Porém, a pré-administração de haloperidol (**1**) 0,5 mg/kg *i.p.* (antagonista D_2/D_3) não alterou o efeito hipotérmico das substâncias.[15,16] Desta forma, uma vez que os derivados em estudo não apresentaram significativa afinidade por receptores *D_1-like* em ensaios de ligação específica,[11] pode-se afirmar que a hipotermia induzida por **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10b**) não é mediada pela ativação direta de receptores dopaminérgicos *D_2-like*.

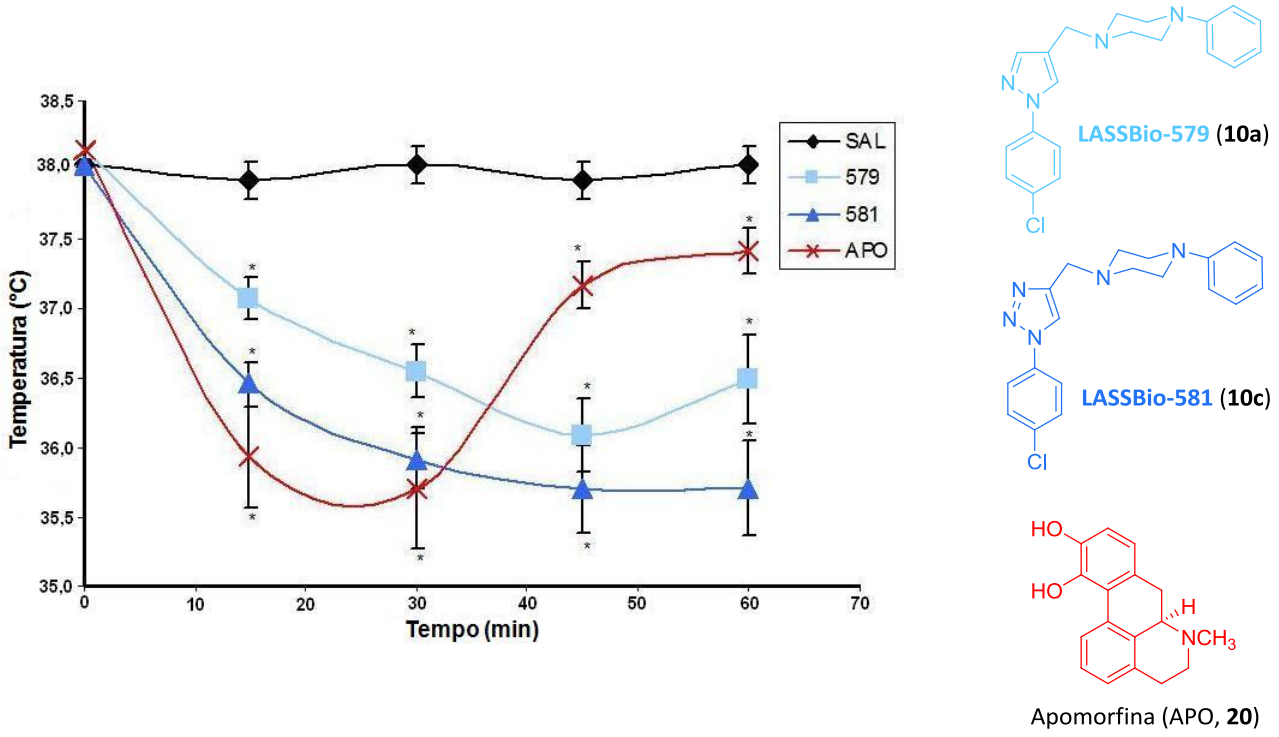


Figura 5. Efeitos hipotérmicos de **LASSBio-579** (**10a**), **LASSBio-581** (**10c**) (30 mg/Kg, *i.p.*) e apomorfina (APO, **20**) (1 mg/Kg, *i.p.*). SAL = solução salina

Por outro lado, a pré-administração de uma dose elevada de haloperidol (**1**) (4 mg/kg *i.p.*) levou a uma potenciação do efeito hipotérmico de **LASSBio-579** (**10a**) e de **LASSBio-581** (**10c**). Além disso, o haloperidol nesta dose induziu uma redução na temperatura dos animais *per se*.[16] O efeito hipotérmico de altas doses de haloperidol assim como sua reversão pela pré-administração de agonistas de receptores $5\text{-}HT_2$ são relatados na literatura.[17] Considerando este conjunto de dados e a grande afinidade da clozapina (**8**) por receptores serotoninérgicos, ficava clara a necessidade de investigar o envolvimento do sistema serotoninérgico no efeito hipotérmico evidenciado para **LASSBio-579**

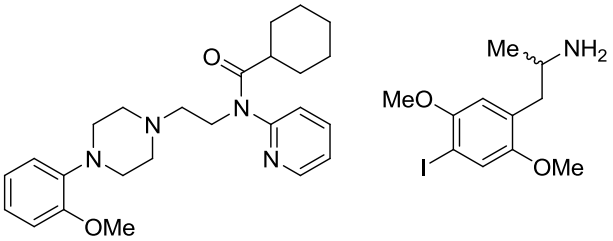
(**10a**) e **LASSBio581** (**10c**), especialmente da modulação de receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}.

Neste contexto, a completa reversão do efeito hipotérmico de **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10b**) promovida pela administração do antagonista seletivo de receptores 5-HT_{1A} WAY-100635 (**21**) indicou que o efeito hipotérmico evidenciado era dependente da ação agonista destes compostos sobre este subtipo de receptores serotoninérgicos.[18] Adicionalmente, a ação destes derivados *N*-fenilpiperazínicos como antagonistas de receptores 5-HT_{2A} também foi caracterizada devido a sua capacidade de reverter de forma dose-dependente os reflexos comportamentais conhecidos como "head-twitches" e "ear-scratches" induzidos pelo agonista 5-HT_{2A} (±)-DOI (**22**) em camundongos.[18]

5. Investigação do perfil farmacocinético de LASSBio-579 e LASSBio-581

Concomitantemente aos estudos farmacodinâmicos, foi realizada a avaliação do perfil farmacocinético de **LASSBio-581** (**10c**)[19-21] e **LASSBio-579** (**10a**)[22-25] em ratos. Foram determinados os principais parâmetros farmacocinéticos para cada uma destas substâncias pelas vias intravenosa (10 mg/kg), intraperitoneal (30 e 60 mg/kg) e oral (30 e/ou 60 mg/kg).[19,22] Os resultados obtidos apontam para um perfil de biodisponibildade mais adequado à utilização terapêutica do derivado 1,2,3-triazólico **LASSBio-581** (**10c**) em comparação com o isóstero pirazólico **LASSBio-579** (**10a**), o qual apresentou reduzida biodisponibilidade oral e intraperitoneal (Tabela 1).[19,22] Nestes estudos foi possível avaliar também a distribuição destes derivados *N*-fenilpiperazínicos em vários órgãos, com destaque para o tecido cerebral, local da ação farmacológica destas substâncias.[21,25]

Estes resultados indicam, em associação aos efeitos farmacodinâmicos comparativos evidenciados para estes derivados *N*-fenilpiperazínicos, que o derivado **LASSBio-579** (**10a**) deve ser expressivamente mais eficaz que LASSBio-581 (**10c**), pois é capaz de produzir efeitos farmacológicos em protocolos *in vivo* em concentrações plasmáticas de 25-40 vezes menores.



WAY-100635 (**21**) (±)-DOI (**22**)

Figura 6. Estruturas de WAY-100635 (**21**) e (±)-DOI (**22**)

Tabela 1. Fator de biodisponibilidade oral e intraperitoneal de **LASSBio-579** (**10a**) e **LASSBio-581** (**10c**) em ratos, após administração de doses de 30 ou 60 mg/kg

Substância/dose	Biodisponibilidade (%)	
	Intraperitoneal	Oral
LASSBio-579 (**10a**) / 30 mg/kg	1,6	-
LASSBio-579 (**10a**) / 60 mg/kg	1,8	0,6
LASSBio-581 (**10c**) / 30 mg/kg	49,0	24,0
LASSBio-581 (**10c**) / 60 mg/kg	45,0	26,0

6. Conclusões

A elevada segurança terapêutica evidenciada pela baixa toxicidade aguda encontrada para os protótipos **LASSBio-579** (**10a**) (DL_{50}= 1409,0 mg/Kg) e **LASSBio-581** (**10c**) (DL_{50}= 708,0 mg/Kg)[15,16] e a caracterização de seu perfil como antipsicótico atípico atuando através de mecanismo de ação que envolve as ações agonista de receptores dopaminérgicos *D_2-like* pré-sinápticos, antagonista de receptores

serotoninérgicos 5-HT_{2A} e agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, similar ao fármaco aripiprazola (**6**) (Figura 1), validaram o planejamento estrutural destes protótipos heterociclos neuroativos empregando estratégias racionais de modificação molecular e confirmaram sua importância como novos candidatos a fármacos úteis para o tratamento da esquizofrenia.[26]

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos, INCT-INOFAR (#573.564/2008-6), ao Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD #0092053, 2005), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e bolsas.

Referências Bibliográficas

[1] Griebel, G. *Pharmacol. Ther.* **1995**, *65*, 319. [CrossRef]

[2] Romeiro, L. A. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 347. [CrossRef]

[3] Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Lima, V. L. E. ; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 447. [CrossRef]

[4] Deongaonkar, M.; Subramanian, T. *Brain Res. Rev.* **2005**, *50*, 156. [CrossRef] [PubMed]

[5] Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 949. [CrossRef]

[6] Marcus, S. C.; Olfson, M. G. *Schizophrenia Bull.* **2008**, *34*, 173. [CrossRef]

[7] Sítio Schizophrenia.com. Disponível em: http://www.schizophrenia.com/family/sz.overview.htm. Acesso em: 19 de junho de 2009.

[8] Sítio Knol, a unit of knowledge. Disponível em: http://knol.google.com/k/krishan-maggon/global-pharmaceutical-market-review/3fy5eowy8suq3/6#. Acesso em: 19 de junho de 2009.

[9] a) Carlsson, A.; Lindqvist, M. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1963**, *20*, 140. [PubMed]; b) Benes, F. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 46. [CrossRef] [PubMed]

[10] Menegatti, R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2001.

[11] Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Pereira, 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. [CrossRef]

[12] Kulagowski, J. J.; Broughton, H. B.; Curtis, N. R.; Mawer, I. A.; Ridgill, M. P.; Baker, R.; Emms, F.; Freedman, S. B.; Marwood, R.; Patel, S.; Patel, S.; Ragan, C. I.; Leeson, P. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1941. [CrossRef] [PubMed]

[13] Delbarre, B.; Delbarre, G.; Rochat, C.; Calinon, F. *Mol. Chem. Neuropathol.* **1995**, *26*, 43. [CrossRef] [PubMed]

[14] Koga, E.;Momiyama, T. *J. Physiol.* **2000**, *523*, 163. [CrossRef] [PubMed]

[15] Neves, G. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2003.

[16] Neves, G.; Fenner, R.; Heckler, A.P.; Viana, A. F.; Tasso, L.; Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Costa, T. D.; Rates, S. M. K. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2003**, *36*, 625. [CrossRef] [PubMed]

[17] Yamada, J.; Sugimoto, Y.; Horisaka, K. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1580. [PubMed]

[18] Neves, G.; Kliemann, M.; Betti, A. H.; Conrado, D. J.; Tasso, L.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Costa, T. D.; Rates, S. M. K. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008,** *89*, 23. [CrossRef]

[19] Tasso, L.; *Dissertação de Mestrado,* Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2003.

[20] Tasso, L.; Neves, G.; Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Eifler-Lima. V. L.; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *33*, 1127. [CrossRef] [PubMed]

[21] Tasso, L.; Neves, G.; Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Eifler-Lima. V. L.; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *26*, 194. [CrossRef] [PubMed]

[22] Conrado, D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2006.

[23] Conrado, D. J.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *Quím. Nova* 2007, **30**, 1919. [CrossRef]

[24] Conrado, D. J.; Palma, E. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, *43*, 677. [CrossRef] [PubMed]

[25] Conrado, D. J.; Verli, H.; Neves, G.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Rates, S. M. K.; Costa, T. D. *J. Pharm. Pharmacol.* **2008**, *60*, 699. [PubMed]

[26] Barreiro, E. J.; Rates, S. M. K.; Neves, G.; Costa, T. D.; Tasso, L.; Fraga, C. A. M. *WO2006024121* **2006**. [link]