

Considerando a necessidade de antipsicóticos mais seguros e eficazes e tendo em vista que ao menos um terço dos pacientes são refratários ao tratamento com os antipsicóticos disponíveis, uma série de derivados N-fenilpiperazínicos funcionalizados (LASSBio-1412, LASSBio-1413, LASSBio-1414, LASSBio-1415 e LASSBio-1422) foi planejada e sintetizada pelo LASSBio (UFRJ). O objetivo desse trabalho foi selecionar os derivados com potencial atividade antipsicótica. Foram utilizados camundongos CF1 machos (20-30g) provenientes da FEPPS. Inicialmente, os compostos foram testados na dose de 15mg/kg v.o. no modelo de escalada induzida por apomorfina (4mg/kg s.c.) um modelo preditivo de sintomas positivos da esquizofrenia. Apenas as substâncias capazes de inibir o comportamento de escalada seguiram no estudo. Então, avaliou-se a ocorrência de efeitos motores através dos testes de catatonia e rota-rod, e também possíveis efeitos adversos (locomção e indução de sono por pentobarbital sódico (40mg/kg, i.p.). O potencial de atipicidade das substâncias foi avaliado pelo teste de hiperlocomção induzida por cetamina (10mg/kg s.c.). Os derivados LASSBio-1412, LASSBio-1413 e LASSBio-1422 foram ativos no modelo de escalada em doses, que não causaram catatonia, comprometimento motor e sedação. A dose mínima efetiva no teste de escalada para essas substâncias foi 1, 15 e 5 mg/kg, v.o., respectivamente. Nessa dose, todas as substâncias foram capazes de reverter a hiperlocomção induzida por cetamina, sugerindo um perfil de atipicidade dessas substâncias. Em conclusão LASSBio-1412, LASSBio-1413 e LASSBio-1422 são substâncias promissoras para inclusão em estratégias de desenvolvimento de fármacos efetivos no tratamento da esquizofrenia. Apoio: PROPESQ, CAPES, INCT-IM-INOFAR/CNPq.