



PLANEJAMENTO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS ANTIDEPRESSIVOS HÍBRIDOS A PARTIR DO FRAGMENTO BENZILPIPERAZINA

Giuliana Monserrat Vera Tramontin, Fátima de Campos Buzzi.

Engenharias e Ciências Agrárias, Exatas e da Terra
Química - Química Orgânica

A pandemia de Covid-19 desencadeou o aumento em cerca de 25% nos casos de depressão no âmbito mundial, segundo dados da Organização Mundial da Saúde, tornando-se necessário o incremento em pesquisa de fármacos psicoativos, com o foco em doenças e transtornos psicológicos como a ansiedade e depressão. Desta forma, este trabalho procurou planejar e avaliar *in silico* estruturas moleculares inovadoras, híbridas entre a benzilpiperazina, agonista do receptor da serotonina, e a tiazolidinodiona, ligante do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, importante em processos inflamatórios, utilizando como protótipo a Buspirona, medicamento ansiolítico agonista de receptores da serotonina. Todas as moléculas foram desenhadas no programa ChemSketch e avaliadas utilizando o software SwissADME. Inicialmente foi realizada uma revisão bibliográfica sobre medicamentos antidepressivos e moléculas em estudo e a partir disto foram planejadas 10 moléculas híbridas e avaliadas suas propriedades físico-químicas, permeação na barreira hematoencefálica e acessibilidade sintética. Entre os parâmetros analisados o valor da massa molar das moléculas da série variou entre 347,48 e 504,47 g/mol, ficando apenas uma molécula acima do limite estipulado de 500 g/mol. O número de doadores de ligação hidrogênio é zero para todas as moléculas, de aceptores de ligação hidrogênio variou de 4 a 5, e o valor do consenso de LogP ficou entre 2,17 e 4,8 estando todos estes parâmetros adequados à regra de *Lipinski*. Outras extensões foram analisadas como o número de ligações rotacionais, cujos valores ficaram entre 7 a 9, o valor de TPSA entre 69,16 e 78,39 Å², a refratividade molar entre 108,87 e 148,5 e a fração de Csp³ entre 0,36 e 0,58. A solubilidade das moléculas também foi avaliada apresentando uma grande variação entre as moléculas. A partir dos dados considerou-se que as moléculas planejadas apresentaram boa biodisponibilidade oral e permeação celular, apresentando uma alta absorção gastrointestinal. Em relação a permeação na barreira hematoencefálica o modelo do “*boiled egg*” foi avaliado e, entre as moléculas planejadas apenas duas foram preditas com baixa permeação no SNC. Desta forma, entre as 10 moléculas planejadas, 3 moléculas apresentaram os melhores parâmetros em todas as propriedades físico-químicas avaliadas e a capacidade de permear a barreira hematoencefálica. Além disso, estas moléculas também apontaram os maiores valores para acessibilidade sintética sugerindo maior segurança para evitar perdas desnecessárias na fase de síntese. Todas as demais moléculas foram reprovadas em pelo menos uma das características, de acordo com as referências de *Lipinski*, *Ghose* e *Muegge*. Entre as três moléculas selecionadas, a que possui o substituinte cloro apresentou a maior acessibilidade sintética, sendo selecionada para síntese e posterior



avaliação *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: Benzilpiperazina; Tiazolidinodiona; in sílico.

Programa UNIEDU – Bolsa de Pesquisa Art. 170 e Art. 171 / Governo de Santa Catarina / UNIVALI