



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A  
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-CRISES EPILÉTICAS**

**ANDRÉ LUIS BATISTA DA ROCHA**

**GOIÂNIA-GO**

**2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

**Exemplos:** Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

André Luis Batista da Rocha

#### 3. Título do trabalho

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS anti crises epiléticas

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Menegatti, Professor do Magistério Superior**, em 03/04/2023, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

04/04/2023 09:50

SEI/UFG - 3640760 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



Documento assinado eletronicamente por **André Luis Batista Da Rocha, Discente**, em 04/04/2023, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3640760** e o código CRC **66CE7967**.

Referência: Processo nº 23070.012012/2023-53

SEI nº 3640760

**ANDRÉ LUIS BATISTA DA ROCHA**

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A  
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-CRISES EPILÉTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Área de Concentração: Farmacologia e Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Menegatti

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Evilanna Lima Arruda

**GOIÂNIA–GO**

**2023**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Rocha , André Luis Batista da  
PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A  
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI CRISES EPILÉTICAS [manuscrito]  
/ André Luis Batista da Rocha . - 2023.  
xiii, 74 f.: il.

Orientador: Prof. Ricardo Menegatti; co-orientador Evilanna Lima Arruda .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Goiânia, 2023.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Síndrome de Dravet . 2. Epilepsia . 3. Fármacos anti crises epiléticas . 4. Estiripentol . 5. Planejamento de fármacos . I. Menegatti, Ricardo , orient. II. Título.

CDU 57



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Ata nº 557 da sessão de Defesa de Dissertação do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, que confere a **André Luis Batista da Rocha** o título de Mestre em Ciências Biológicas, na área de concentração em Farmacologia e Fisiologia.

Aos seis dias do mês de março de 2023, a partir das 14:30 horas, por videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada “Planejamento e síntese de novos candidatos a protótipos de fármacos antiepiléticos”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Ricardo Menegatti (FF - UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor Diego Basile Colugnati (ICB - UFG), membro titular interno; Doutor Táríc Ramon Marques Martins (UFJ), membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Ricardo Menegatti, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos seis dias do mês de março de 2023.

## TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

## PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS anti crises epiléticas



Documento assinado eletronicamente por **TÁRIC RAMON MARQUES MARTINS, Usuário Externo**, em 07/03/2023, às 09:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Menegatti, Professor do Magistério Superior**, em 07/03/2023, às 09:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diego Basile Colugnati, Professor do Magistério Superior**, em 07/03/2023, às 13:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3569742** e o código CRC **EAE4F909**.

Referência: Processo nº 23070.012012/2023-53

SEI nº 3569742

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**ANDRÉ LUIS BATISTA DA ROCHA**

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS CANDIDATOS A  
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-CRISES EPILÉTICAS**

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Ricardo Menegatti**  
**Universidade Federal de Goiás**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Evilanna Lima Arruda**  
**Universidade de Rio Verde**

**Prof. Dr. Diego Basile Colugnati**  
**Universidade Federal de Goiás**

**Prof. Dr. Flávio Silva de Carvalho**  
**Universidade Unigoíás**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tracy Martina Marques Martins**  
**Universidade Federal Pará – Altamira**

**Prof. Dr. Táríc Ramon Marques Martins**  
**Universidade Federal de Jataí**

## **DEDICATÓRIA**

Eu dedico esta dissertação a toda à minha família, aos meus amigos e todas às pessoas que foram fundamentais para que este projeto fosse desenvolvido.

## **AGRADECIMENTOS**

Eu início agradecendo à minha família por ter me apoiado e incentivado a realizar este projeto, sem o auxílio deles não teria sido possível realizá-lo. Eu também agradeço em especial às pessoas que foram fundamentais nessa caminhada e que sem o apoio delas não seria possível realizar este projeto.

Ao Flávio Silva de Carvalho, que foi meu professor na graduação e me ajudou a conseguir uma iniciação científica no laboratório de química farmacêutica medicinal (LQFM), onde ele realiza um pós-doutorado.

Ao Professor Ricardo Menegatti que me aceitou como aluno de iniciação científica no LQFM e em seguida ele me deu a oportunidade de entrar para o mestrado ao concordar em ser o meu orientador. Além disso, ele me ajudou a desenvolver o projeto idealizado. E ele sempre propôs alternativas quando algo não saía como o esperado, sempre esteve disposto a me ajudar quando eu precisei.

A Tracy Martina Martins que foi fundamental nesse processo, com a ajuda dela eu consegui realizar os créditos exigidos pelo programa.

Ao Táríc Ramon Martins que sempre me ajudou a desenvolver meu projeto, sempre dando ideia de como eu poderia realizar alguma síntese.

A Evilanna Lima Arruda por ter aceito ser a minha Co-orientadora, e por ter me ajudado sempre que fosse necessário.

Ao Professor Diego por ter aceitado fazer parte deste projeto realizando os testes farmacológicos dos compostos sintetizados.

Ao Professor Luciano Lião do Laboratório de Ressonância Magnética nuclear por realizar os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , HSQC e HMBC.

Eu agradeço também o apoio que recebi de todos os alunos que passaram pelo LQFM que sempre me ajudaram quando eu precisei. Bárbara Gonçalves, Júlio Gonzaga, Patrícia Cordeiro, Jhon Keneddy, Antônio Machado, Matheus Vaz, Luciana Contim. Também agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas. Meu muito obrigado a todos.

## SUMÁRIO

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	XIX
LISTA DE TABELAS.....	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
Impacto e relevância da pesquisa para a sociedade .....	XIII
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE).....	3
1.2 Desenvolvimento da técnica de eletroencefalografia .....	5
1.2.1. Síndrome de Dravet.....	6
1.3 Epidemiologia.....	7
1.4 Canalopatias envolvidas na epilepsia .....	8
1.4.1 Fisiopatologia da Síndrome de Dravet (SD).....	9
1.5 Mercado farmacêutico global.....	10
1.6 Desenvolvimento da terapia medicamentosa da epilepsia .....	10
1.7 Canabidiol.....	14
1.8 Novos candidatos a protótipos de fármacos anti-crisis epiléticas.....	16
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1 Objetivo geral .....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
3.1 Procedimento experimental .....	20
3.2 MÉTODOS DE SÍNTESE .....	22
3.2.1 Procedimento geral para a síntese de compostos 1-aril-1H-pirazol.....	22
3.2.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos .....	22

3.2.3 Procedimento geral para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-yl) pent-1-en-3-one.....	23
3.2.4 Procedimento geral para síntese do composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-yl) pent-1-en-3 ol.....	23
3.2.5 Procedimento geral para síntese do composto (E)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) -4,4-dimethylpent-1-en-3-one .....	24
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
4.1 Planejamento estrutural do composto .....	26
4.2 Análise retrossintética dos protótipos desenhados para o estudo.....	29
4.3 Proposta mecanística .....	30
4.4 Etapa sintética .....	32
4.4.1 Aspectos gerais dos compostos 1-aryl-1H-pirazol .....	32
4.4.2 Aspectos gerais dos compostos 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldehydes .....	32
4.4.3 Aspectos gerais para compostos (E)-4,4-dimethyl-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-yl) pent-1-en-3-one .....	33
4.4.4 Aspectos gerais dos compostos (E)-4,4-dimethyl-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-yl) pent-1-en-3 ol.....	33
4.4.5 Aspectos gerais para composto (E)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) -4,4-dimethylpent-1-en-3-one.....	34
4.4.6. Aspectos gerais para o composto (E)-2,6-di-tert-butyl-4-(4,4-dimethyl-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-yl).....	34
4.5 Elucidação dos compostos sintetizados para o projeto.....	35
<b>5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>40</b>
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>46</b>

## LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
AMPA	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoaxolpropriônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDZ	Benzodiazepínicos
BHE	Barreira Hematoencefálica
CARG	Taxa de crescimento anual dos compostos
CBD	Canabidiol
CB <sub>1</sub>	Receptor canabinoide do tipo 1
CB <sub>2</sub>	Receptor canabinoide do tipo 2
CCD	Cromatografia de camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
CeCl <sub>3</sub>	Cloreto de cério
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	Hexano
CNZ	Clobazam
DD	Desvio de despolarização
DDP	Desvio de despolarização paroxístico
<i>d</i>	dubleto
<i>dd</i>	duplo dubleto
EEG	Eletroencefalograma
EMA	European Medicines Agency
FACs	Fármacos Anticonvulsivantes
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido Gama-amino-butírico
HCl	Ácido clorídrico
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMTA	Hexametenotetramina
H <sub>2</sub> O	Água
SD	Síndrome de Dravet
SMEI	Epilepsia mioclônica grave da infância

SNC	Sistema nervoso central
STP	Estiripentol
s	Singleto
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
MeOH	Metanol
<i>m</i>	Multiplete
m	Multiplicidade
Na <sup>+</sup>	Sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NMDA	Receptor de N-metil-D-aspartato
NMEs	Novas Entidades Moleculares
NaBH <sub>4</sub>	Borohidreto de sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sódio
IGF	Interconversão de grupo funcional
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
P&D	Planejamento e Desenvolvimento
P-gp	Glicoproteína P
PF <sup>o</sup>	Ponto de fusão
TEP	Tetraetoxipropano
TFA	Ácido trifluoracético
TGI	Trato gastrointestinal
THC diol	5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-em-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol
TMS	Tetrametilsilano
TPSA	Área de superfície polar topológica
TRVP <sub>1</sub>	Receptor vaniloide do tipo 1
<i>t</i>	Triplete
δ	Deslocamento químico

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> As relações entre registros do EEG cortical e os registros extracelulares e intracelulares	6
<b>Figura 2.</b> Subunidade $\alpha$ dos canais de $\text{Na}^+$ dependente de voltagem do tipo 1	9
<b>Figura 3.</b> Mercado global de medicamentos antiepiléticos de 2014-2024 em milhões de dólares	10
<b>Figura 4.</b> As três gerações de FACs desenvolvidos até 2010	12
<b>Figura 5.</b> Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepiléticos que atuam nos receptores inotrópicos de $\text{Na}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{k}^+$ $\text{Ca}^{2+}$ tipo T	13
<b>Figura 6.</b> Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepiléticos que atuam em receptores inotrópicos dependentes de ligantes	13
<b>Figura 7.</b> Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepiléticos que inibem a proteína SV2A e modula os receptores de $\text{Ca}^{2+}$ que contêm os ligantes $\alpha 2\delta$ .	14
<b>Figura 8.</b> Representação das estruturas químicas do fármaco Perampanel	14
<b>Figura 9.</b> Representação da estrutura química do canabidiol	15
<b>Figura 10.</b> Equação para a síntese dos compostos 1-aril-1H-pirazol	22
<b>Figura 11.</b> Equação para a síntese dos compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos	23
<b>Figura 12.</b> Equação para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ona	23
<b>Figura 13.</b> Equação para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3 ol	24
<b>Figura 14.</b> Equação para a síntese do composto (E)-2,6-di-tert-butil-4-(4,4-dimetil-3-(11-oxidanil) pent-1-en-1-il) fenol	24
<b>Figura 15.</b> Equação para a síntese do composto (E)-1-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetilpent-1-en-3-ona	25
<b>Figura 16.</b> Planejamento de protótipos de fármacos antiepiléticos utilizando a estratégias de bioisosterismo clássico de anel	26
<b>Figura 17.</b> Planejamento de protótipos de fármacos antiepiléticos, utilizando a estratégia de hibridação molecular	27
<b>Figura 18.</b> Gráfico OVO-BOILED	28
<b>Figura 19.</b> Análise retrossintética para obtenção dos compostos percussores utilizados na síntese do composto 23.1	29
<b>Figura 20.</b> Mecanismo reacional do composto intermediário planejado para o projeto	31
<b>Figura 21.</b> Mecanismo reacional do composto final planejado para o projeto	32

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das crises <sup>1</sup> , ILAE 2017	4
Tabela 2. Fase do estudo clínico e quantidade de compostos estudo em cada fase	16
Tabela 3. Novos protótipos de fármacos anti-crisas epiléticas em desenvolvimento	17
Tabela 4. Características físico-químicas dos compostos sintetizados	28
Tabela 5. Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos 1-aril-1H-pirazol	32
Tabela 6. Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos	33
Tabela 7. Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona	33
Tabela 8. Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3 ol	34
Tabela 9. Aspecto geral e propriedades físico-químicas do composto (E)-1-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-en-3-ona	34
Tabela 10 Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona	35
Tabela 11. Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-piridin-2-il) -1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona	36
Tabela 12. Deslocamentos químicos para o composto (E)-1-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-en-3-ona	36
Tabela 13. Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3 ol	37
Tabela 14. Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-piridin-2-il) -1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ol	38

## RESUMO

A epilepsia é uma doença que acomete cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e a prevalência mundial é estimada em 1% da população, e desta taxa global cerca de 30% dos pacientes são refratários ao tratamento farmacológico. No Brasil são registrados 150 mil novos casos por ano. Portanto, este estudo tem como objetivo planejamento e o desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos anti-convulsivos que sejam mais seguros, eficazes e que apresentem menos reações adversas, ou que possam ser utilizados como ferramenta farmacológica. Nesta conjuntura, o trabalho descreve a síntese de compostos análogos do estiripentol. Foram empregadas as estratégias de bioisosterismo de anel e hibridação no planejamento. Para a obtenção dos compostos foi escolhida uma rota sintética com quatro etapas. O composto intermediário foi obtido através do método de condensação aldólica e o composto final foi obtido pelo método de redução de Luche, que obteve um rendimento global na faixa de 21% a 23%. Os compostos sintetizados com a exceção do composto LQFM 311, ficaram dentro dos parâmetros estabelecidos por Lipinski e Verber. Os compostos obtidos na síntese foram purificados pelo método de recristalização empregando mistura de solvente e a purificação do composto LQFM 311 foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), e de  $^{13}\text{C}$  (HSQC e HMBC). Isto demonstra que a rota sintética escolhida foi adequada, podendo ser desenvolvidos novos protótipos de fármacos.

Palavras chave: Síndrome de Dravet; epilepsia; fármacos anti-convulsivos; estiripentol; planejamento de fármacos.

## ABSTRACT

Epilepsy is a disease that affects about 50 million people worldwide and the worldwide prevalence is estimated at 1% of the population, and of this global rate, about 30% of patients are refractory to pharmacological treatment. In Brazil, 150 thousand new cases are registered per year. Therefore, this study aims at planning and developing new candidates for prototype anti-epileptic seizure drugs that are safer, more effective and that present fewer adverse reactions, or that can be used as a pharmacological tool. In this situation, the work describes the synthesis of compounds analogous to stiripentol. Ring bioisosterism and hybridization strategies were employed in the planning. To obtain the compounds, a synthetic route with four steps was chosen. The intermediate compound was obtained through the aldol condensation method and the final compound was obtained by the Luche reduction method, which obtained an overall yield in the range of 21% to 23%. The synthesized compounds, with the exception of compound LQFM 311, were within the parameters established by Lipinski and Verber. The compounds obtained in the synthesis were purified by recrystallization method employing solvent mixture and the purification of compound LQFM 311 was performed by column adsorption chromatography. All synthesized compounds were characterized by hydrogen nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR) and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance (HSQC and HMBC). This demonstrates that the chosen synthetic route was adequate, allowing the development of new drug prototypes.

Keywords: Dravet Syndrome; epilepsy; anti-seizure drugs; stiripentol; drug planning.

## **Impacto e relevância da pesquisa para a sociedade**

A epilepsia é uma doença que causa um impacto significativo na vida das pessoas, em alguns casos deixando-as impossibilitadas para o trabalho, estudo, entre outras coisas. Ainda hoje a doença não é totalmente compreendida pela sociedade, então é preciso desenvolver trabalhos que abordem, o tema, para que a informação correta sobre a doença esteja disponível para todos, principalmente para aquelas pessoas com epilepsia.

Ao passar os conceitos científicos sobre a doença para população, é esperado que se consiga desmistificar que as causas da doença sejam de natureza mística, visto que, a epilepsia acomete as pessoas desde a antiguidade e neste período acreditava que a doença era um castigo divino. Deste então, os indivíduos com epilepsia sempre foram estigmatizados, às vezes impossibilitando que eles tivessem um convívio social.

Os indivíduos com epilepsia ainda têm problemas para conseguirem um diagnóstico preciso e eles também enfrentam dificuldade para conseguirem ter acesso aos tratamentos que são disponíveis atualmente. No Brasil até mesmo o tratamento farmacológico ainda não abrange todos os pacientes com epilepsia, visto que, novos fármacos que controlam as crises epiléticas refratárias, não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), e alguns não possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Isto provoca uma dificuldade para estas pessoas conseguirem fazer um tratamento adequado, principalmente para aqueles pacientes com epilepsia farmacorresistente.

Portanto, ainda é preciso realizar projetos que tenham o intuito de desenvolver novos candidatos a fármacos antiepiléticos, que possam estar disponíveis a todos pacientes.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com Fisher, et al. (2005), uma crise epiléptica pode ser caracterizada como uma ocorrência transitória de sinais e sintomas promovidos pela atividade cerebral anormal excessiva e sincrônica do encéfalo. A epilepsia é um distúrbio cerebral que tem uma predisposição contínua para desencadear crises epiléticas que promovem danos cognitivos. Atualmente para definir se um indivíduo tem epilepsia é necessário que este tenha apresentado no mínimo uma crise epilética e que esteja sujeito a ter novas crises epiléticas. Antes dessa definição era utilizado o critério que uma pessoa deveria ter pelo menos duas crises epiléticas não provocadas com um período superior de vinte e quatro horas entre elas, com os avanços obtidos em estudos sobre a epilepsia, essa definição tornou-se inadequada, visto que, alguns pacientes têm um risco significativo para convulsões seguidas, uma após a outra em um curto período de tempo (FISHER, *et al.* 2018).

A epilepsia é uma doença que acomete as pessoas desde a antiguidade e por causa do pouco conhecimento científico daquela época, a comunidade associava a patologia, com possessões demoníacas de natureza mística, porém essa visão equivocada da doença ainda é comum nos dias de hoje. Entretanto, já naquela época Hipócrates com os seus discípulos escreveram um tratado médico intitulado de ***Corpus hippocraticum***, neste manuscrito havia uma descrição dos sintomas da epilepsia que era reconhecida como Doença Sagrada; que desmistificava que as causas da doença seriam místicas, neste tratado ficava claro que a doença ocorria devido às disfunções neurais do sistema nervoso central (SNC) (COSTA, et al. 2020).

Entretanto, as perseguições contra os indivíduos que apresentavam quadros de epilepsia, continuaram ao longo da história da humanidade, no Império Romano elas eram excluídas do convívio social devido ao medo do contágio. Durante a idade média os doentes foram acusados de bruxaria pela inquisição da igreja católica; e no ano de 1494 foi criado um manual para caçar bruxas, em decorrência das orientações deste livro estima-se que cerca de 100.000 mulheres tenham sido mortas durante a inquisição, no presente pode-se afirmar que várias destas mulheres sofriam com os transtornos da epilepsia (GOMES, 2006).

Na idade moderna surgiu na Europa, durante os séculos XVII e XVIII um movimento intelectual denominado iluminismo, este movimento desencadeou

avanços significativos em diversos campos do conhecimento humano, a medicina foi uma das principais ciências beneficiada, nesse período histórico, ocorreu a desmistificação que as doenças eram castigos divinos ou possessões demoníacas. E durante o século XIX, as ciências biológicas também tiveram um desenvolvimento científico importante, dentre as áreas que obtiveram sucesso nesta época pode ser citada, as inovações ocorridas na área de neurofisiologia que investigava as doenças cerebrais, incluindo a epilepsia. E os estudos do inglês Hughlings Jackson, neste período (1835-1911), foram de grande relevância para a compreensão da doença, e as pesquisas dele serviram de base para a compreensão da epilepsia focal (MOREIRA, 2004).

No século XX com o surgimento do eletroencefalograma (EEG), o diagnóstico dos pacientes com epilepsia, tornou-se mais preciso, com essa tecnologia foi possível determinar qual era forma de epilepsia que acometia cada indivíduo especificamente; isto possibilitou a escolha de um tratamento mais eficiente, devido ao fato de que cada forma de epilepsia precisa ser tratada com um medicamento distinto, podendo ser ainda usada a estratégia de sinergismo, fazendo uma associação dos medicamentos. Na atualidade, essa é uma das escolhas para o tratamento de pessoas com epilepsia farmacorresistente (PAZZANESE; PUPO, 1948).

Ainda, no século XX ocorreu o desenvolvimento da química farmacêutica medicinal. Tornou-se possível desenhar novas moléculas bioativas a partir de um planejamento, através da utilização de várias estratégias, sendo algumas delas: o bioisosterismo e a hibridação que são estratégias de modificação molecular. O bioisosterismo é uma estratégia utilizada na química farmacêutica medicinal com o intuito de melhorar o perfil farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ainda melhorar ambas, características de um determinado fármaco. Possibilitando o desenvolvimento de protótipo de fármaco, que apresente uma vantagem em relação ao fármaco já disponibilizado para o tratamento. Além disso, esta estratégia é muito utilizada pelas companhias farmacêuticas cuja intenção é a quebra de patentes de fármacos inovadores que as concorrentes disponibilizam no mercado, essa estratégia recebeu a nomenclatura de *me too*, (eu também) (BARREIRO; FRAGA, 2008; LIMA, 2007).

O bioisosterismo é uma estratégia de modificação molecular desenvolvida a partir da lei do isosterismo, formulada por Grimm em 1925, que determina que quando se adiciona um hidreto em algum átomo, ele passa a apresentar características físico-

químicas do átomo vizinho da tabela periódica. No ano de 1932 Erlenmeyer expandiu o conceito de isosterismo criando novas definições, portanto, ele caracterizou isosterismo como: elementos, moléculas ou íons que continham o mesmo número de elétrons na camada de valência. Ele ainda definiu que átomos da mesma família são isósteros entre eles e definiu o conceito de anéis com equivalência eletrônica, que depois foi ampliado para bioisosterismo de anéis. Em 1970, Alfred Burger separou o bioisosterismo em duas classes: bioisosterismo clássico e não-clássico. O bioisosterismo clássico é representado por átomos e grupos que são monovalentes, divalentes, trivalentes, tetravalentes e anéis equivalentes. Já o não-clássico apresentam grupos funcionais equivalentes (LIMA; BARREIRO, 2005).

Já o planejamento de novos compostos a partir da estratégia de hibridação molecular é realizada pela conjugação de compostos ativos diferentes, sendo esta conjugação, realizada com compostos inteiros ou sendo utilizados somente os grupos farmacofóricos, dando origem a um novo composto híbrido, sendo esperado que este desenvolva um sinergismo farmacológico, se o híbrido for proveniente de compostos ativos de classes farmacológicas diferentes é esperado que ele tenha uma ação farmacológica dupla e que não apresente reações adversas graves (ARAÚJO, *et al.* 2015).

Empregando-se essas estratégias foi possível desenvolver tratamentos farmacológicos para epilepsia cada vez mais eficaz. Sendo desenvolvidos novos fármacos que são capazes de combater as formas de epilepsia farmacorresistente, como a síndrome de Dravet e o tratamento com esses novos medicamentos vem demonstrando resultados significativos na redução de crises epiléticas da infância. (MARCHESE, *et al.* 2021).

### **1.1 Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE)**

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), foi criada em 1909. Desde então, seus membros vêm desenvolvendo as classificações para diferenciar as formas de epilepsia, para proporcionar uma compreensão melhor da patogênese. Em 1960, a partir das propostas de Henri Gastaut, foram realizadas pesquisas com o interesse de melhorar a classificação das formas de epilepsias (MOREIRA, 2004).

Novos estudos possibilitaram um conhecimento mais abrangentes da patologia e, em 1985, esses novos conceitos possibilitaram que a ILAE, desenvolvesse uma nova classificação para epilepsia e síndromes epiléticas. Logo em seguida, no ano de 1989 foram realizadas atualizações por uma Assembleia Geral da ILAE. Sendo determinadas as classificações gerais para diferenciar as formas de epilepsias, sendo elas: crises focais e crises generalizadas. As crises epiléticas generalizadas primárias abrangem todo o encéfalo, elas geralmente iniciam na região talâmica e acomete ambos hemisférios cerebrais. Enquanto as crises de início focais começam em uma região específica e ficam restrita a esta região, às vezes podendo se tornar em crises secundariamente generalizadas, tendo início em uma região específica e dissemina-se para o outro hemisfério cerebral e epilepsias de causas desconhecidas (COMMISSION, 1989).

No ano de 2017, a ILAE propôs uma atualização para caracterizar as formas de epilepsia e síndromes epiléticas, promovendo uma alteração das terminologias utilizadas até aquele momento. As crises focais anteriormente denominadas como crises parciais simples e complexas, agora são classificadas em: crises perceptivas e crises com comprometimento da percepção. Também houve alteração do termo crises parciais secundariamente generalizada, para crises focais com progressão para tônico-clônicas bilateral. E nesta atualização foram inseridas as crises focais de início motor, como ilustrado na tabela 1. Sendo que as crises de início motor podem originar-se de uma crise focal ou generalizada. As crises focais nesta nova classificação da ILAE, são subdivididas em crises de início motor e início não motor. As crises generalizadas são categorizadas em crises motoras e não motoras e a versão expandida de cada uma também é encontrada na tabela 1. As crises de início desconhecido não têm o seu foco inicial identificado, sendo diferenciada na versão expandida em crise motora e não motora (FISHER, *et al.* 2017).

**Tabela 1.** Classificação das crises<sup>1</sup>, ILAE 2017, versão expandida

<b>Início focal</b>	<b>Início generalizada</b>	<b>Início Desconhecido</b>
Sem perturbação da consciência	<b>Motor</b> Tônico-clônica Clônica Tônica Mioclônica	<b>Motor</b> Tônico-clônica Espasmos epiléticos

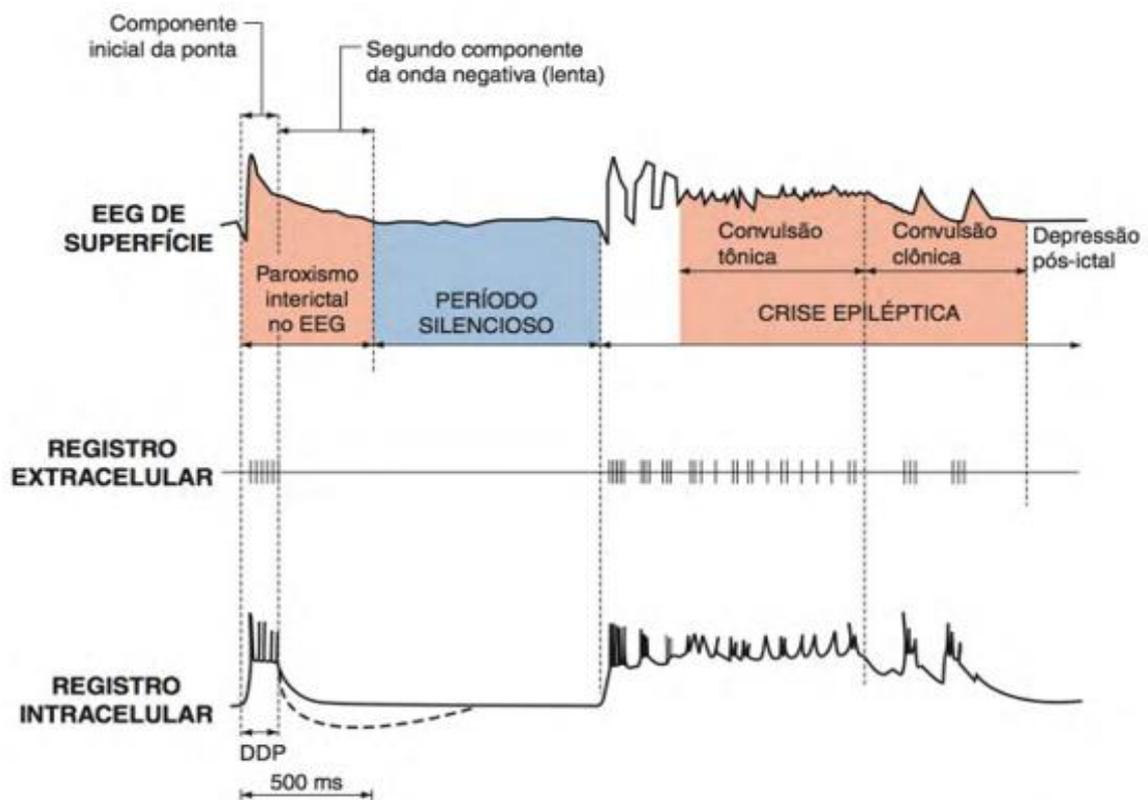
	Mioclônica-tônica-clônica	
	Atônica	
	Espasmos epiléticos	
Com perturbação da consciência	<b>Não motor</b>	<b>Não motor</b>
	Ausência	Paragem de atividade
	Típica	
	Atípica	
	Mioclônica	
	Mioclônica palpebral	
<b>Início Motor</b>		Não Classificável <sup>2</sup>
Automatismos		Não Classificável <sup>3</sup>
Atônica <sup>2</sup>		
Clônica		
Espasmos epiléticos <sup>2</sup>		
hipercinética		
Mioclônica		
Tônica		
<b>Início não motor</b>		
Autonômica		
Paragem de atividade		
Cognitiva		
Emocionais		
Sensoriais		
Focal para tônico-clônica		
bilateral		

Fonte: Adaptada da classificação operacional das crises da ILAE: artigo de consenso da comissão da ILAE para a classificação e terminologia. 2017.

## 1.2 Desenvolvimento da técnica de eletroencefalografia

Com o desenvolvimento da técnica do EEG no começo do século XX, foi possível ter um avanço significativo no campo da neurociência, com a utilização deste método tornou-se viável analisar a atividade elétrica encefálica, possibilitando um grande avanço para o diagnóstico clínico das formas de epilepsias, visto que nesta patologia ocorre uma disfunção elétrica neurológica (DANTAS, *et al.* 2005).

Na década de 1960, iniciou a utilização de análises eletrofisiológicas celulares da epilepsia, isto permitiu a compreensão dos mecanismos envolvidos no desvio de despolarização (DD), sendo observada a porção intracelular da ponta interictal demonstrado na figura 1. O registro da ponta interictal no EEG, é uma onda aguda e os pacientes não apresentam os sintomas da epilepsia, visto que, não são observadas alterações comportamentais destes indivíduos. Em alguns casos a ponta interictal auxilia na localização da região encefálica que inicia as convulsões do paciente (CAMERON *et al.* 2018).



**Figura 1:** As relações entre registros do EEG cortical e os registros extracelulares e intracelulares de um foco convulsivo induzido pela Administração local de um agente convulsivante no córtex de um mamífero. O registro extracelular foi realizado por meio de um filtro de alta passagem. As deflagrações de alta frequência nos neurônios são nítidas nos registros extracelulares e intracelulares durante o desvio de despolarização paroxístico (DDP). Fonte: Adaptado Goodman & Gilman, 2018.

### 1.2.1. Síndrome de Dravet

A SD é uma forma de epilepsia dessecada por fatores genéticos, sendo considerada uma síndrome rara que foi identificada em 1978 por Charlotte Dravet, a qual é caracterizada por ele como: epilepsia mioclônica grave da infância (SMEI), e em 1989 a ILAE, há renomeou como Síndrome de Dravet (SD). Os pacientes acometidos pela SD, têm crises epilépticas associadas à hipertermia por um longo

período de tempo, essas manifestações ocorrem antes dos dois anos, com o avanço da idade ocorre perda da mobilidade, também ocorre um déficit cognitivo em decorrência da atividade epileptogênica (ANWAR, *et al.* 2019).

Essa doença apresenta uma resistência aos fármacos convencionais, portanto foi necessário desenvolver novos fármacos para controlar a doença, visto que a SD está relacionada a um grande número de mortes, que podem acontecer em qualquer idade, porém as mortes ocorrem principalmente na infância (GENTON, *et al.* 2011).

Como a SD é uma doença rara, as companhias farmacêuticas receberam incentivos fiscais para desenvolver novos medicamentos que são denominados drogas órfãs, isso beneficia as pessoas que são acometidas por esta síndrome rara. E o STP (11), atualmente é considerada uma droga órfã para o tratamento adjuvante da SD (YIN, 2008).

### **1.3 Epidemiologia**

Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, são acometidas por alguma forma de epilepsia, sendo uma das desordens neurológicas mais comum no planeta. Aproximadamente cinco milhões de pessoas são diagnosticadas com epilepsia todos os anos. A incidência nos países desenvolvidos é menor, sendo registrados 49/100.000 habitantes. A incidência nos países subdesenvolvidos é maior, todos os anos são registrados aproximadamente 139/100.000 pessoas. Essa discrepância nos números de casos registrados em locais com menos desenvolvimento, estão provavelmente relacionados aos problemas socioeconômicos, e às doenças negligenciadas como: a neurocisticercose e malária. Portanto, provavelmente cerca de 80% dos pacientes epiléticos, vivem no continente africano e na América Latina (WHO, 2019).

É estimado que a prevalência de epilepsia atinge cerca de 1% da população mundial, e, destes, aproximadamente 30% são pacientes refratários ao tratamento farmacológico (NOLASCO, *et al.* 2020).

O Ministério da Saúde do Brasil estima que surge no país cerca de 150 mil casos de epilepsia todos os anos. A incidência é de 100/100.000 habitantes, aproximadamente 1,5 a 2,5 milhões de pessoas convivem com crises de epilepsia no Brasil, a prevalência da doença acomete por volta de 1 a 1,5% da população. Destas,

cerca de 25% terão agravamentos devido ao fato que o paciente não tem o diagnóstico preciso e não recebe um tratamento adequado (LIMA, *et al.* 2020).

No Brasil foram realizados alguns estudos epidemiológicos populacionais, e estas pesquisas demonstraram uma variabilidade significativa na taxa de prevalência de epilepsia. Na região centro-oeste do país, e o povo de uma tribo indígena do Xingu a prevalência da epilepsia foi de 18,3 casos a cada mil habitantes, porém as pesquisas desenvolvidas na região sudeste, onde vive a maior parte da população brasileira a taxa de prevalência da doença foi de 9,2-18,6 casos a cada mil pessoas (SIQUEIRA, *et al.* 2016).

A SD é uma doença rara que acomete um indivíduo a cada 20.000 – 40.000 recém-nascidos vivos, com uma proporção entre o gênero masculino e feminino de 2:1, respectivamente, existem dados que de 3 a 8% dos recém-nascidos têm a primeira crise epilética antes do primeiro ano de vida, e 7% dos casos se manifestam até o terceiro ano de vida. É estimado que 25% dos casos da SD, atingem pessoas com histórico familiar de epilepsia ou convulsões febris (PÉREZ; MORENO, 2015).

#### **1.4 Canalopatias envolvidas na epilepsia**

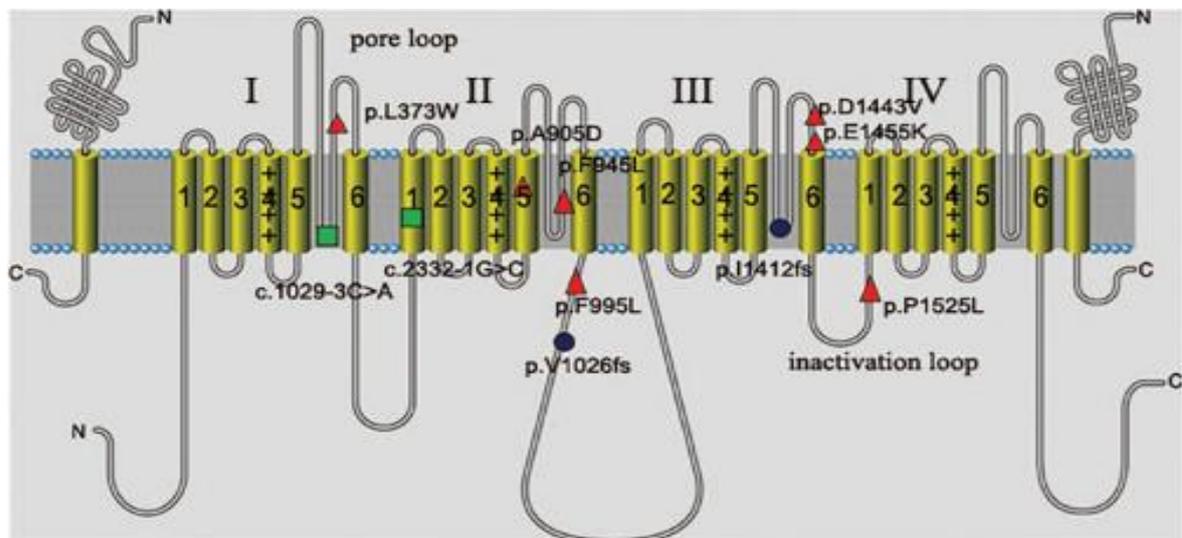
Dentre as hipóteses melhores fundamentadas nas tentativas de elucidações da fisiopatologia da epilepsia estão: a) mutações que causam modificações dos canais iônicos principalmente de canais de sódio e potássio; b) a hipersensibilidade dos canais de cálcio do tipo T; c) hiperatividade das vias excitatórias glutamatérgicas; d) e redução da atividade das vias inibitórias gabaérgicas. Portanto, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença podem ser subdivididos em quatro grupos sendo eles: cuja modificações são as seguintes: 1) alterações dos canais iônicos dependentes de voltagem, provocando alterações nas membranas neurais; 2) nas vias neurais inibitórias mediados através do neurotransmissor gaba; 3) das vias cerebrais excitatórias mediadas pelo neurotransmissor glutamato e por fim 4) a neuromodulação por adenosina (BINNIE; STEFAN, 1999).

As canalopatias são uma patologia adquirida ou hereditária que ocorre devido às mutações genéticas específicas nos canais iônicos. Quando a doença é decorrente de fatores genético, ocorrem mutações dos genes que codificam os canais dependentes de voltagem de íons sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio( $\text{K}^+$ ), cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ). Os canais iônicos que são sensíveis aos ligantes também são acometidos, por

exemplo: os receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR); receptor GABA<sub>A</sub> do ácido gama-amino-butírico (GABA), e o receptor do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoaxolpropríônico (AMPA) e o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) também são sensíveis ao glutamato (SILVA, *et al.* 2014).

#### 1.4.1 Fisiopatologia da Síndrome de Dravet (SD)

A SD ocorre devido a alterações do gene SCN1A – cromossomo 2q24.3 que codifica a subunidade alfa 1 do canal de Na<sup>+</sup> dependente de voltagem do tipo 1 (Nav1,1). A subunidade  $\alpha$  dos canais de Na<sup>+</sup> é constituída por quatro domínios homólogos (DI-DIV), cada um deles possuem seis segmentos transmembranares S1-S6 (JIANG, *et al.* 2018).



**Figura 2:** Subunidade  $\alpha$  dos canais de Na<sup>+</sup> dependente de voltagem do tipo 1; triângulos vermelhos demonstram mutações missense, retângulos verdes demonstram mutações no sítio de Splice, e elipsas azuis demonstram mutações em deslocamento de quadro. Fonte: Adaptado de JIANG, *et al.* 2018.

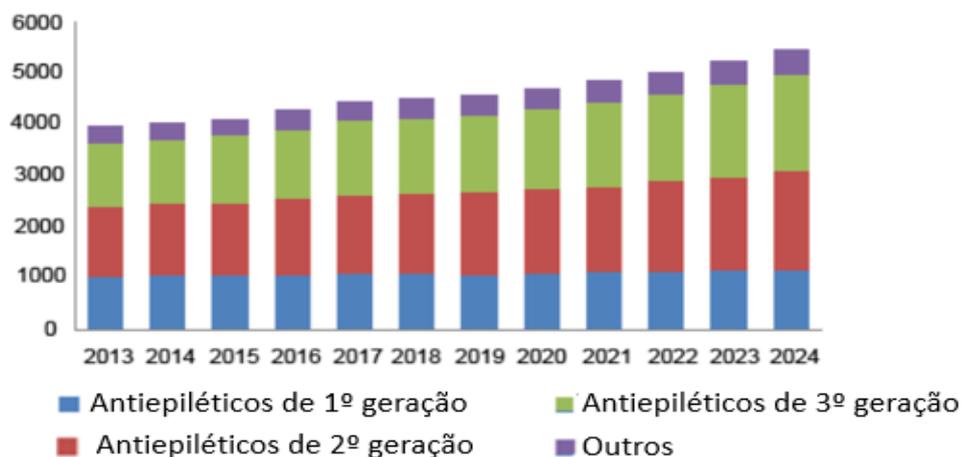
De acordo com Jiang e colaboradores (2018), as mutações do gene SCN1A dos canais de Na<sup>+</sup> dependentes de voltagem, ocorrem devido a mutações missense, sendo encontrada a variante F995L, entre o **loop** DII e DIII, já a variante p.A905D é encontrada no segmento S5 em DIII, a variante p.P1525L é encontrada no **loop** de inativação do entre os domínios DIII e DIV, e as variantes p.L373W, p.F945L, p.D144V e p.E1455K, são encontradas entre os segmentos S5 e S6.

Diversos mecanismos fisiopatológicos estão sendo analisados para determinar as causas de epilepsias decorrentes das mutações genéticas ocorridas a partir do gene SCN1A. Provavelmente alterações neste gene pode desencadear a inibição dos

neurônios de circuito local das vias gabaérgicas, acarretando em um desequilíbrio neurológico entre as vias de inibição e excitação, assim então, há uma superexcitação que causa as convulsões. A expressão gênica de (Nav1,1) geralmente acontece no começo dos segmentos dos axônios de neurônios relay, sendo o principal afetado nesta situação. Também estão sendo realizados estudos que investigam a ocorrência de uma hiperexcitabilidade completa das vias neurológicas, os neurônios inibitórios das vias gabaérgicas e neurônios excitatórios das vias glutamatérgicas do prosencéfalo são superexcitáveis com a elevação da densidade de corrente de Na<sup>+</sup> (CLAES, et al. 2001; PURCELL, *et al.* 2013)

### 1.5 Mercado farmacêutico global

Os medicamentos, anti-crisis epilépticas disponibilizados no comércio global atualmente, estão segmentados em três gerações, estima-se que no período de 2013 a 2024; os fármacos de terceira geração demonstram o maior crescimento de vendas neste período, sendo esperado que estes fármacos aumentem a sua arrecadação em cerca de 4% em relação aos fármacos de primeira e segunda geração (MARKET ANALYSIS REPORT, 2013-2015).



**Figura 3:** Mercado global de medicamentos antiepiléticos de 2014-2024 em milhões de dólares. Fonte: Adaptado de MARKET ANALYSIS REPORT, 2013-2015.

O mercado farmacêutico global no ano de 2020 arrecadou US\$ 7,1 bilhões com fármacos anti-crisis epilépticas. É esperado que a comercialização desta classe farmacológica tenha uma taxa de crescimento em torno de 5,5 % entre os anos de 2020 a 2027. As perspectivas são que neste período seja arrecado cerca de US\$ 10,3 bilhões com fármacos anti-crisis epilépticas (RESEARCHANDMARKET, 2021).

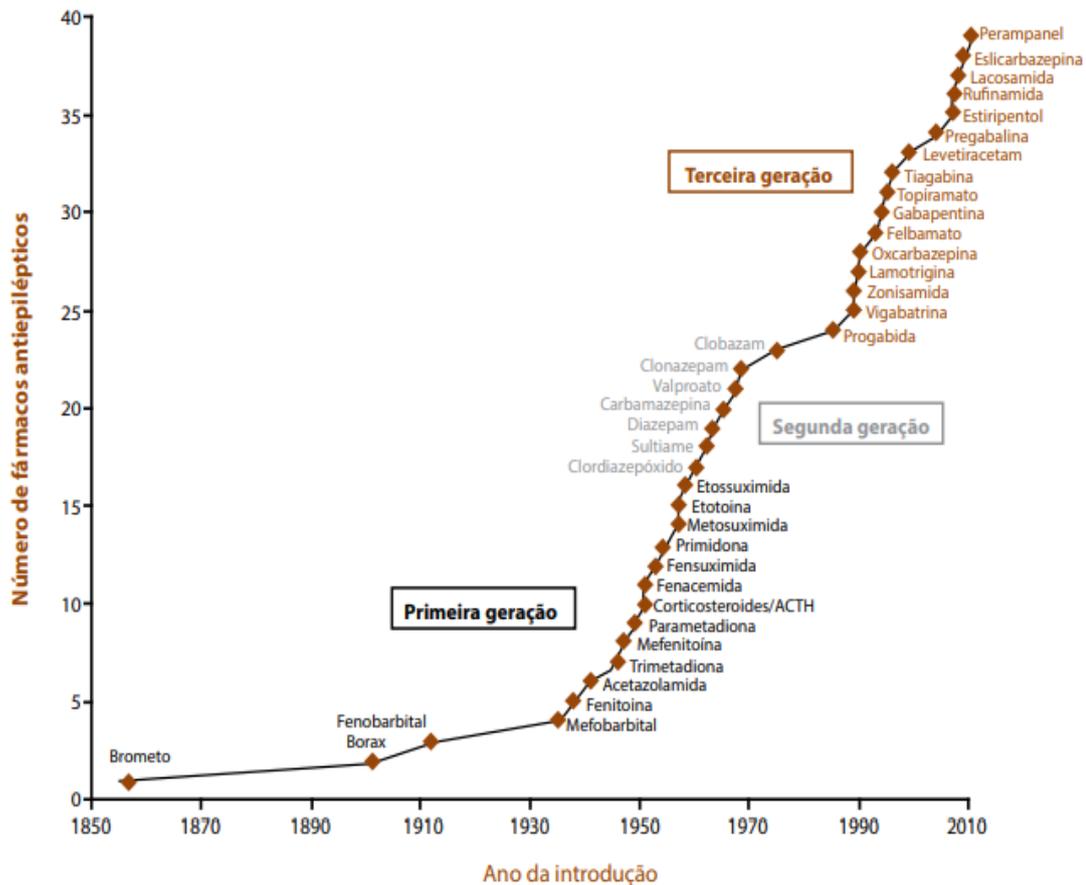
Os Estados Unidos neste período terão o maior gasto com fármacos anti-criSES epilépticas, pelo motivo que cerca de 1% da população do país apresenta alguma forma de epilepsia e as perspectivas que até 4% da população possa ser acometida por alguma forma de epilepsia, por isto este mercado está em expansão no país. E grande parte da população mundial que é acometida pela epilepsia se encontra no Brasil, na China e Índia entre outros países, que estão investindo no tratamento de pessoas com epilepsia por este motivo é estimado que no período de 2022 a 2027, o comércio global de fármacos anti-criSES epilépticas, tenha um crescimento de 5,46%. E atualmente os fármacos de terceira geração são os mais comercializados no mundo, pelo motivo que esses novos fármacos, apresentam menos reações adversas e eficácia melhor do que os fármacos de gerações anteriores, por isso os fármacos de terceira geração estão sendo mais comercializado (RESEARCHANDMARKET, 2021).

### **1.6 Desenvolvimento da terapia medicamentosa da epilepsia**

O tratamento antiepilético está sendo empregado e desenvolvidos desde o ano de 1857 quando Locock utilizou o medicamento brometo de potássio (KBr), no tratamento de mulheres com epilepsia catamenial que são caracterizadas pelo agravamento das crises epiléticas durante o período menstrual, naquele tempo este tipo de epilepsia era associado de maneira errada à hipersexualidade. O desenvolvimento de fármacos anticonvulsivantes (FACs), estão divididos em três gerações. Os primeiros FACs foram desenvolvidos a partir do ano de 1857 e atualmente estes fármacos são caracterizados como era da antiguidade, de 1857 a 1980 o período da casualidade e a partir de 1980 iniciou a era do planejamento e desenvolvimento de fármacos, que dura até os dias atuais. (GUERREIRO, 2006; LÖSCHER; SCHIMDT, 2011).

Entretanto de acordo com Jallon (1997), a terapia medicamentosa evoluiu por causa de três etapas: A politerapia institucional foi caracterizada pelas tentativas empíricas de combinar dois FACs ou mais para conseguir controlar as crises epiléticas que não apresentavam melhoras com apenas um anticonvulsivante, no entanto não havia um protocolo para associação dos medicamentos, sendo assim, a escolha dos medicamentos ficava a critério do médico. O início da monoterapia dogmática ganhou força, após a descoberta que os efeitos adversos dos FACs eram condizentes ao número de prescrições. Pesquisas demonstram que um tratamento eficiente poderia ser realizado com o emprego de um único medicamento. Já a politerapia teve início

em 1980 a partir da classificação da ILAE que diferenciava as formas de epilepsias e síndromes epiléticas, houve um desenvolvimento do conhecimento epidemiológico, juntamente com os avanços da neurobiologia e da farmacologia que possibilitaram a compreensão dos mecanismos da epileptogênese e os mecanismos de ação dos FACs (ERIK, *et al.* 2009; JALLON, 1997).

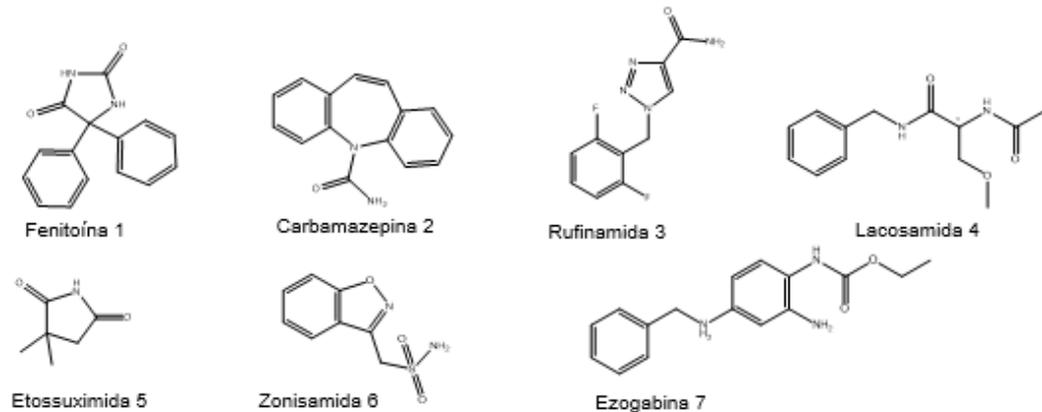


**Figura 4:** As três gerações de FACs desenvolvidos até 2010. Fonte: Adaptado de ERIK, *et al.* 2009

Os mecanismos de ação dos FACs estão categorizados em quatro grupos específicos que serão abordados em seguida, juntamente com os alguns fármacos:

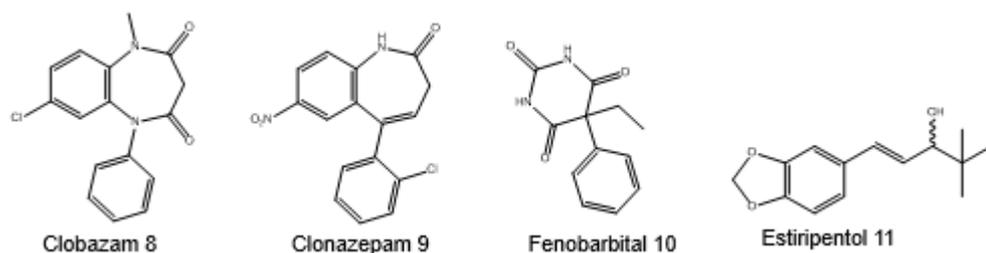
1. Modulação dos canais iônicos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . Podendo prolongar o estado inativo dos canais de  $\text{Na}^+$  regulados por voltagem, modular positivamente os canais de  $\text{K}^+$  e promover inativação dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$ . A fenitoína (1), carbamazepina (2) e a rufinamida (3), são fármacos que promovem uma modulação dos canais de  $\text{Na}^+$ , através de uma inativação rápida, já a lacosamida (4), inativa os canais de  $\text{Na}^+$  de maneira lenta, a etossuximida (5) e a zonisamida (6) bloqueiam os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  do

tipo T, a ezogabina (**7**) promove a modulação dos canais de  $K^+$ , por meio de uma modulação alostérica positiva do KCNQ2-5 (SMITH, *et al.* 2019).



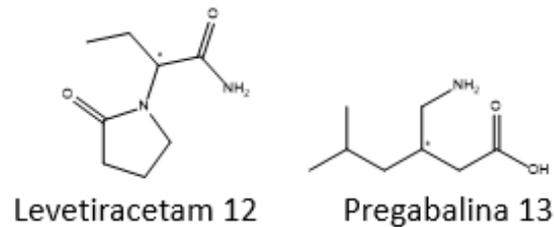
**Figura 5:** Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepilépticos que atuam nos receptores inotrópicos de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$   $Ca^{2+}$  tipo T.

2. Facilitar a neurotransmissão do GABA por meio de ações nos receptores  $GABA_A$ , modulando o metabolismo do GABA e inibir a recaptação do GABA para dentro da terminação sináptica. Os fármacos que atuam através destes mecanismos são os seguintes: o clobazam (**8**), clonazepam (**9**) esses fármacos são da classe dos benzodiazepínicos e fenobarbital (**10**) é um barbitúrico e eles atuam aumentando o nível de GABA, por meio de uma modulação alostérica dos receptores  $GABA_A$ . Já o estiripentol (**11**) atua aumentando os níveis de GABA, inibindo a receptação do neurotransmissor ou inibindo a GABA-transaminase (SMITH, *et al.* 2019).



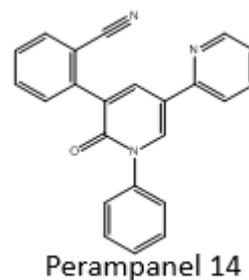
**Figura 6:** Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepilépticos que atuam em receptores inotrópicos dependentes de ligantes, moduladores das vias gabaérgicas.

3. Neuromodulação sináptica através de uma interferência na proteína SV2A da vesícula sinápticas ou ainda nos canais de  $Ca^{2+}$  que possuem a subunidade  $\alpha 2\delta$ . Os fármacos que atuam através destes mecanismos são os seguintes: o fármaco levetiracetam (**12**) atua inibindo a proteína SV2A. E a pregabalina (**13**), atua modulando os canais de  $Ca^{2+}$  que contêm os ligantes  $\alpha 2\delta$  (SMITH, *et al.* 2019).



**Figura 7:** Representação das estruturas químicas dos fármacos antiepiléticos que inibem a proteína SV2A e modula os receptores de  $\text{Ca}^{2+}$  que contêm os ligantes  $\alpha 2\delta$

4. Redução da excitabilidade das vias sinápticas mediada através dos receptores inotrópicos do glutamato do tipo AMPA. O fármaco perampanel (**14**) é um antagonista dos receptores inotrópicos do AMPA da via glutamatérgicas. Ele impede as deflagrações neurais contínuas (SMITH, *et al.* 2019).

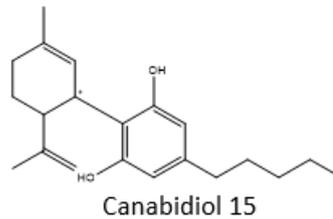


**figura 8:** Representação das estruturas químicas do fármaco Perampanel antiepiléticos que atua inibindo os canais inotrópicos dependentes de ligantes.

### 1.7 Canabidiol

O canabidiol CBD (**15**), é um composto ativo utilizada para o tratamento de epilepsias farmacorresistentes, esse composto é um dos fitocanabinoides presente em plantas da família **Cannabaceae** do gênero **Cannabis** e espécie **sativa**, o CBD não apresenta um perfil psicoativo como o fitocanabinoide 5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-em-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-6-diol (THC). Os estudos que analisaram o emprego do CBD para o tratamento de epilepsia, demonstram que as crises epiléticas dos pacientes foram reduzidas de maneira significativa e em alguns casos as crises convulsivas foram controladas completamente. Não apresentou reações adversas e tóxicas significativas, o uso por um longo período de tempo não causa tolerância, também não foi identificado que o CBD possa causar dependência ou abstinência. A agência reguladora dos Estados Unidos, a Food Drug Administration (FDA), autorizou o uso terapêutico do CBD para o tratamento de epilepsia farmacorresistentes no ano

de 2018. E também no mesmo ano a agência da União Europeia a European Medicines Agency (EMA) aprovou o uso do CBD para o tratamento de epilepsia (MATOS, *et al.* 2017).



**Figura 9:** Representação da estrutura química do canabidiol novo fármaco antiepilético

Foram identificados dois receptores endocanabinoides classificados de CB<sub>1</sub> (receptor do tipo 1) e CB<sub>2</sub> (receptor do tipo 2), os canabinoides atuam nestes receptores. Os receptores CB<sub>1</sub> estão distribuídos amplamente pelo corpo e são encontrados principalmente em neurônios pré-sinápticos do sistema nervoso central (SNC). Os receptores CB<sub>2</sub> encontram-se em sua grande maioria no sistema imunológico e em algumas regiões específicas do SNC, sendo observados na micróglia e também são notados nas áreas pós-sinápticas. Quando os receptores CB<sub>1</sub> são ativados eles bloqueiam a liberação dos neurotransmissores das vias inibitórias como GABA e também os neurotransmissores das vias excitatórias como o glutamato (ZOU; KUMAR, 2018).

Segundo Franco colaboradores (2017), o receptor CB<sub>1</sub> apresenta uma baixa afinidade pelo CBD, o receptor CB<sub>2</sub> apresenta uma afinidade maior pelo CBD, este composto ainda tem uma interação maior com outros receptores, ele atua ativando receptores vanilóides do tipo<sub>1</sub> (TRVP<sub>1</sub>), que não é um receptor inotrópico e este possui uma alta permeabilidade de íons Ca<sup>2+</sup> e ele também promove a regulação das crises convulsivas e epiléticas. Sendo notado que a interação entre o CBD e o TRVP<sub>1</sub>, promove uma dessensibilização desses canais, e assim regula a concentração de Ca<sup>2+</sup> intracelular. O CBD também tem afinidade pelos receptores dos canais de Ca<sup>2+</sup> do tipo T. Esses canais do tipo T regulam o influxo de Ca<sup>2+</sup> nos neurônios regulando a excitação neural, portanto a hiperpolarização das membranas neurais acarreta em um aumento da concentração de Ca<sup>2+</sup> intracelular, promovendo uma excitação das vias glutamatérgicas. Quando o CBD interage com canais de Ca<sup>2+</sup> do tipo T ele promove o bloqueio destes canais, provavelmente a atividade antiepilética do CBD seja por causa desta interação. (BEZERRA, *et al.* 2020).

O CBD, ainda demonstra ter uma interação com dois subtipos de receptores da serotonina 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. Esses subtipos de receptores apresentam ter atividades regulatórias no SNC, podendo ser citado 5-HT<sub>1</sub>, quando ativado eles aumentam a neurotransmissão no hipocampo. Os receptores 5-HT<sub>1A</sub> que são encontrados no núcleo de rafe, provocam a inibição das vias serotoninérgicas. O desequilíbrio da neurotransmissão promovida pelos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, pode estar envolvida na patologia da depressão e também da epilepsia. Portanto, está via se torna um alvo promissor para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos além do CBD (SILVESTRO, *et al.* 2019).

### 1.8 Novos candidatos a protótipos de fármacos anti-criSES epilépticas

A busca por novos compostos tem o interesse no desenvolvimento de medicamentos com um perfil que apresente eficácia, segurança e menos efeitos colaterais, que tenha um perfil farmacocinético melhor em relação aos medicamentos já disponibilizados no mercado. Esses novos princípios ativos podem ser mais eficazes no tratamento de doenças farmacorresistente e é esperado que estes não apresentem as reações adversas como aqueles fármacos que já estão no mercado. Novas entidades moleculares (NMEs), são desenvolvidas todos os anos e são submetidas aos testes pré-clínicos e clínicos. No momento, estão sendo realizados cerca de 257 ensaios clínicos com compostos antiepiléticos. E a quantidade de compostos estudados em cada fase, está ilustrado na tabela 2 (DELVEINSIGHT, 2022).

**Tabela 2.** Fase do estudo clínico e quantidade de compostos estudo em cada fase.

<b>Fase de estudos clínicos de compostos</b>	<b>Quantidade</b>
Pré-clínico	04
Fase I	33
Fase I / II	13
Fase II	92
Fase III	41
Fase IV	60

Fonte: adaptado de Delveinsight 2022,

Além disso, essas companhias farmacêuticas têm grande interesse em desenvolver novas candidatas a protótipos de fármacos antiepiléticos. Sendo, alguns

dos motivos para esses investimentos são: o faturamento que essas companhias farmacêuticas obtêm e marketing em desenvolver medicamentos para doenças raras. Atualmente, algumas companhias farmacêuticas estão desenvolvendo essas pesquisas para obtenção de novos compostos para o tratamento da epilepsia, podendo ser citadas algumas delas como Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd, Cerebral Therapeutics LLC, Eisai, Longboard, Xenon Pharmaceuticals, essas companhias fazem seus investimentos projetando um retorno financeiro, por isso, é provável que em alguns anos esses compostos que estão em fase de desenvolvimento atualmente sejam disponibilizados no mercado, que provavelmente irão possibilitar uma melhora no tratamento farmacológico (DELVEINSIGHT, 2022).

**Tabela 3.** Novos protótipos de fármacos anti-crisis epiléticas em desenvolvimento

<b>Protótipo</b>	<b>Indústria farmacêutica</b>	<b>Fase do estudo clínico</b>	<b>MoA</b>	<b>RoA</b>
<b>OPC-214870</b>	Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd	Fase I	Antiepilético	Oral
<b>CT-010</b>	Cerebral Therapeutics LLC	Fase II	Inibidores da 4-aminobutirato transaminase	Intraventricular
<b>Ganaxolona</b>	Farmacêutica Marinus	Fase III	Agonistas do receptor GABA A	Intravenoso
<b>XEN496</b>	Xenon Pharmaceuticals	Fase III	Agonistas do canal de potássio KCNQ	Oral
<b>Vatiquinona</b>	PTC Terapêutica	Fase II/III	Moduladores NQO1	Oral
<b>E-2730</b>	Eisai	Fase II	Moduladores de	Oral

---

			transmissão sináptica	
	Biociências		Antagonistas	
<b>NBI 827104</b>	neurócrinas	Fase II	do canal de cálcio tipo T	Oral

---

Fonte: adaptado de Delveinsight 2022.

A partir do STP (11), foram desenvolvidos os candidatos a protótipos de fármacos anti-crisis epiléticas. Sendo esperado que os protótipos que foram planejados e sintetizados, sejam mais eficazes, seguros e que apresentem menos efeitos colaterais, quando comparado aos fármacos já disponibilizados no comércio. O STP (11), foi o primeiro fármaco considerado uma droga órfã, a obter o direito de ser comercializado na Europa para o tratamento adjuvante da SD, sendo utilizado para controlar as crises tônico-clônicas generalizadas dos pacientes que são acometidos com a SD. Ainda assim, este fármaco apresenta reações adversas como: anorexia, insônia, ataxia, hipotonia e distonia. Portanto, pode ser planejados candidatos a protótipos de fármacos que não apresente essas reações adversas do estiripentol. (SOUZA; VALENTE, 2011)

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Planejar, sintetizar novos candidatos a protótipos de fármacos anti-criSES epilépticas a partir do fármaco estiripentol.

### **2.2 Objetivos específicos**

Sintetizar os compostos objeto de estudo empregando a estratégia de bioisosterismo clássico de anéis. Utilizando o estiripentol como protótipo.

Caracterizar as estruturas de todos os compostos desenhados e sintetizados, utilizando a técnica de análise instrumental como: ressonância magnética nuclear (RMN),

Enviar os compostos objeto de estudo para que sejam realizados os testes farmacológicos e de toxicidade.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Procedimento experimental

Os compostos planejados e sintetizados neste projeto são inéditos, visto que, não foram encontradas no SciFinder<sup>®</sup>, também foram analisadas as propriedades físico-químicas dos compostos com o auxílio do programa SwissADME. E a caracterização dos compostos foram realizadas por métodos convencionais, *i.e.*, RMN de <sup>1</sup>H, “Heteronuclear Single Quantum Coherence” (HSQC) e “Heteronuclear Multiple Bond Correlation” (HMBC). Os espectros de RMN foram obtidos no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG) em um equipamento Bruker Avance III 500 (campo de 11,75 Tesla: 500,13 MHz na frequência do hidrogênio e 125,76 MHz para o carbono), equipado com sonda multinuclear para tubo de 5 mm de diâmetro com detecção inversa (TBI). Os <sup>13</sup>C foram determinados através dos experimentos de HSQC e HMBC, à temperatura de 28 °C. A aquisição e processamento dos dados foram realizados através do software Brukertopspin (versão 3.1) e, as amostras foram dissolvidas em Clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). O ponto de fusão dos compostos sólidos foi determinado através do aparelho Marte. Os solventes utilizados para a realização da síntese e purificação dos compostos são os seguintes: Água (H<sub>2</sub>O), diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), hexano (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>), metanol (MeOH), acetato de etila (AcOEt), ácido trifluoracético (TFA), ácido clorídrico (HCl). Os reagentes orgânicos usados para a síntese dos compostos foram: fenilhidrazina, tetraetoxipropano (TEP), Hexametilenotetramina (HMTA), 3,5-*di-tert-butil-4-hidroxibenzaldeído* e pinacolona. Os reagentes inorgânicos utilizados na síntese dos compostos foram: Hidróxido de sódio (NaOH), Sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), Cloreto de cério (CeCl<sub>3</sub>), Bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>), Borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>). Os cromatogramas em camada delgada (CCD) foram obtidos em placas de alumínio Whatman 20x20 cm revestidas com sílica gel 60 F254 com espessura de 0,25mm, empregando-se como fase móvel hexano: AcOEt (70:30/ 95:5), seguida de visualização por lâmpada ultravioleta (254 e 365 18 nm). As reações de formação das subunidades aldeídos foram monitoradas através do revelador 2,4-dinitrofenilhidrazina um revelador de aldeído. Na cromatografia de adsorção em coluna, utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,2 mm) 70-230 mesh como fase estacionária e a fase móvel de hexano e AcOEt como fase móvel em gradiente. As fases orgânicas das reações foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi removido sob pressão

reduzida. No entanto, a maioria dos compostos sintetizados foram purificados utilizando apenas o método de recristalização empregando misturas de solventes MeOH e H<sub>2</sub>O.

## 3.2 MÉTODOS DE SÍNTESE

### 3.2.1 Procedimento geral para a síntese de compostos 1-aril-1H-pirazol (18.1-18.2) (FINAR; LORD, 1957)

Foram adicionados em um balão de 50 mL, 9,24 mmol de arilhidrazinas (**16.1-16.2**), 12 mmol de tetraetoxipropano TEP (**17**), 10 mL de metanol e 0,5 mL de HCl concentrado. A mistura foi mantida à temperatura de refluxo por 4 horas. A formação dos 1-aril-1H-pirazol (**18.1-18.2**), correspondentes foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao término da reação, ela foi vertida em um béquer com H<sub>2</sub>O e gelo e foi neutralizada com bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) e extraída com 120 mL acetato de etila (AcOEt), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrado em evaporador rotatório. Nesta primeira etapa não houve à necessidade de purificação do produto formado na reação.

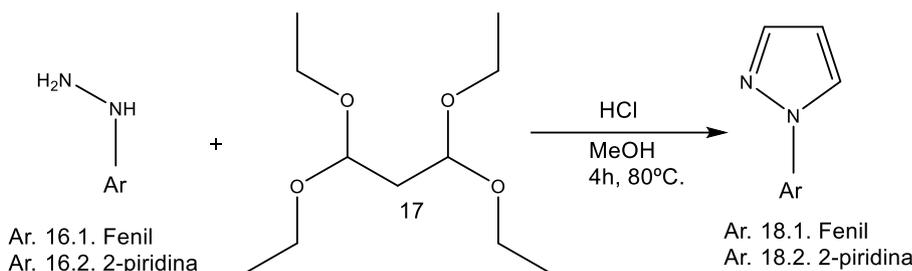
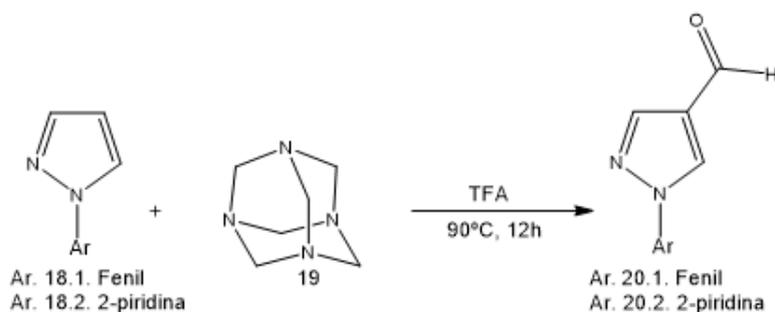


Figura 10: Equação para a síntese dos compostos 1-aril-1H-pirazol

### 3.2.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos (20.1-20.2) (OLIVEIRA, *et al.* 2013)

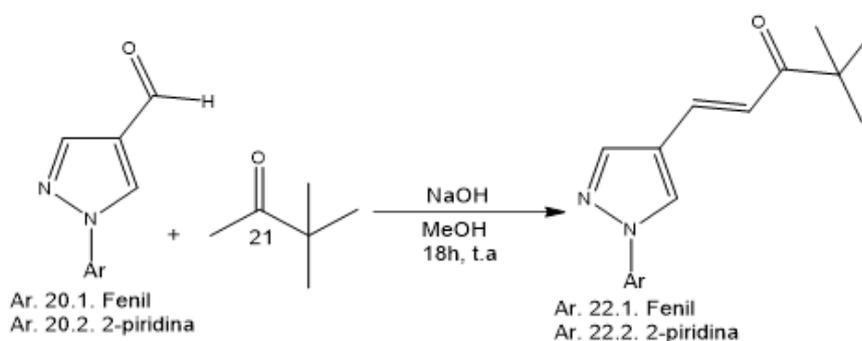
Foram adicionados em um balão de 50 mL, 6,77 mmol de 1-aril-1H-pirazol (**18.1-18.2**), 10,15 mmol de hexametilenotetramina (**19**) e 10 mL de ácido trifluoracético (TFA). A mistura foi mantida à temperatura de refluxo por 12 horas. Ao término da reação ela foi acompanhada por CCD e foi utilizado o revelador de aldeído 2,4 dinitrofenilhidrazina, sendo possível observar uma mancha alaranjada. A reação foi vertida em um béquer com H<sub>2</sub>O e gelo e foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e extraída com 120 mL AcOEt, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado em evaporador rotatório. Nesta etapa não houve à necessidade de purificação do produto formado na reação.



**Figura 11:** Equação para a síntese dos compostos 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos

### 3.2.3 Procedimento geral para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona (22.1-22.2) (MARTINS, 2009)

Foram adicionados em um balão de 50 mL, 5,5 mmol de 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos (**20.1-20.2**), 6,2 mmol de 3,3-dimetilbutan-2-ona (**21**), 27,5 mmol de NaOH e 20 mL de MeOH. A reação foi realizada sobre agitação magnética em temperatura ambiente por 18 horas e a reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação ela foi vertida em H<sub>2</sub>O e gelo, sendo obtido um precipitado que foi filtrado com o auxílio de um funil e papel filtro. O produto foi purificado com o método de recristalização, usando mistura de solventes MeOH e H<sub>2</sub>O, o produto foi aquecido em um béquer com MeOH e em seguida foi vertido em H<sub>2</sub>O com gelo, após repetir este processo por cinco vezes foi obtido o produto purificado, que era um precipitado de cor branca.

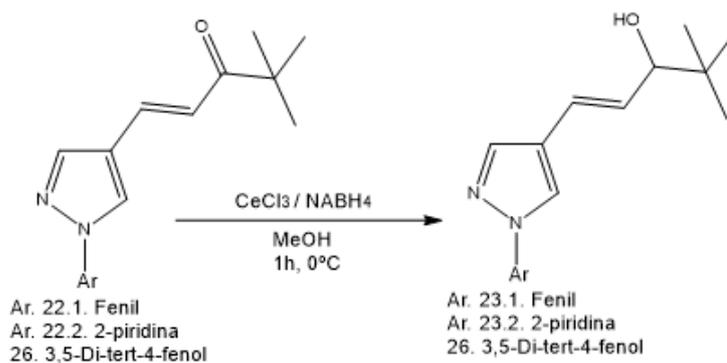


**Figura 12:** Equação para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ona

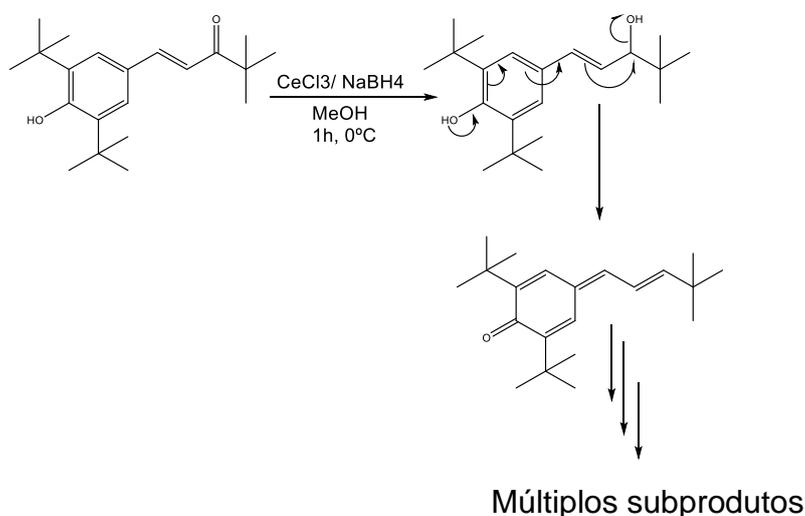
### 3.2.4 Procedimento geral para síntese do composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3 ol (23.1-23.2) (LIU; BURNELL, 1997)

Foram adicionados em um balão de 50 mL, 1,96 mmol de (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona (**22.1-22.2**), 1,86 mmol do cloreto de cério (CeCl<sub>3</sub>),

a mistura ficou sobre agitação magnética por trinta minutos em temperatura de 0°C. Em seguida foi adicionado (1,1mmol) do borohidreto de sódio NaBH<sub>4</sub>, e a reação foi mantida sobre agitação magnética por mais trinta minutos em temperatura de 0°C. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação ela foi vertida em H<sub>2</sub>O e gelo, sendo obtido um precipitado que foi filtrado com o auxílio de um funil e papel filtro. Para a obtenção do produto purificado foi utilizado o método de recristalização, utilizando mistura de solventes MeOH e H<sub>2</sub>O, o produto foi aquecido em um béquer com MeOH e em seguida foi vertido em H<sub>2</sub>O com gelo, após repetir este processo por cinco vezes foi obtido o produto purificado, que era um precipitado de cor branca. Também foi realizada a síntese do composto (E)-2,6-di-tert-butil-4-(4,4-dimetil-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-il) fenol (26), utilizando este mesmo método, no entanto, não foi possível obter o composto final. O composto sofreu uma oxidação, sendo convertido em quinona.



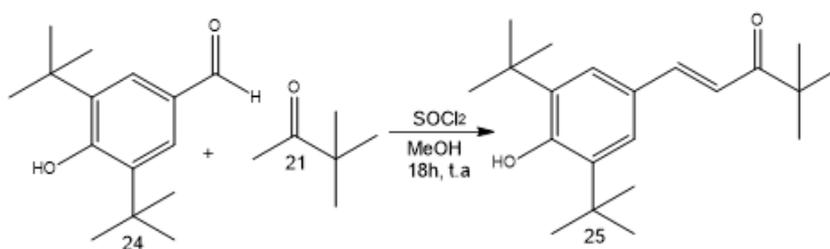
**Figura 13:** Equação para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aryl-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ol



**Figura 14:** Equação para a síntese do composto (E)-2,6-di-tert-butil-4-(4,4-dimetil-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-il) fenol

### 3.2.5 Procedimento geral para síntese do composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-en-3-ona (25) (PETROV, *et al.* 2007)

Foram adicionados em um balão de 50 mL 2,05 mmol de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldeído hidratado com meia molécula de H<sub>2</sub>O, 2,45 mmol de 3,3-dimetilbutan-2-ona composto (21), e foi utilizado 0,5 mL de cloreto de tionila e também foi utilizado 20 mL de metanol seco como solvente da reação, e a mistura reacional permaneceu sobre agitação magnética em temperatura ambiente por 18 horas e a reação foi acompanhada por CCD. Ao final a reação foi vertida em banho de gelo, sendo formado um precipitado que foi filtrado utilizando um papel de filtro. Para a purificação do produto obtido, foi feita uma pastilha e em seguida foi feita uma coluna cromatográfica com sílica gel (SiO<sub>2</sub>), e a eluição foi realizada com hexano/ AcOEt. Ao término da purificação foi realizada uma rotaevaporação para obtenção do produto puro, foi observado que ele apresentava uma coloração marrom clara, após alguns dias a molécula se transformou-se em um sólido com a mesma coloração.

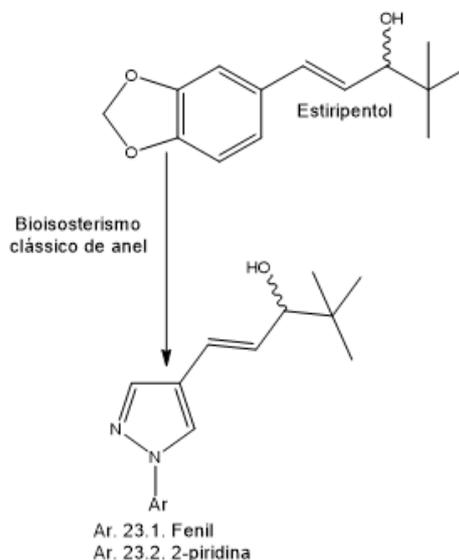


**Figura 15:** Equação para a síntese do composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-en-3-ona.

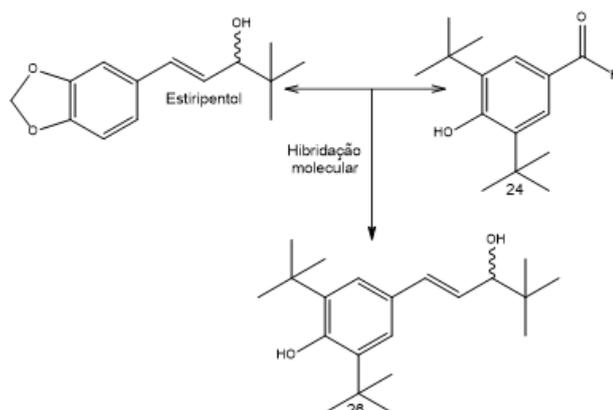
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Planejamento estrutural do composto

Como ilustrado na figura o estudo foi realizado através de planejamento empregando a estratégia de bioisosterismo clássico de anéis, foram planejados os candidatos a protótipos de fármacos antiepiléticos a partir do fármaco STP (**11**). Sendo realizada a troca do anel benzo[d][1,3]dioxol, pela estrutura química do anel 1-fenil-1H-pirazol. Após a síntese do composto planejado também foi sintetizado um outro composto análogo com o núcleo do 2-(1H-pirazol-1-il)-piridina. E para este estudo também foi sintetizado um composto utilizando o reagente (E)-2,6-di-tert-butil-4-(4,4-dimetil-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-il), nesta síntese foi utilizada a estratégia de hibridação molecular. Que é uma outra estratégia utilizada na química farmacêutica medicinal, para se obter novas e moléculas bioativas. E todos os compostos de interesse sintetizados para este projeto são inéditos, as estruturas químicas foram analisadas no programa SciFinder® e elas não estavam presente nesta base de dados.



**Figura 16:** Planejamento de protótipos de fármacos antiepiléticos a partir do estiripentol, utilizando a estratégias de bioisosterismo clássico de anel.



**Figura 17:** Planejamento de protótipos de fármacos antiepilépticos a partir do estiripental, utilizando a estratégia de hibridação molecular.

De acordo com Lipinski (2004), um fármaco deve apresentar algumas características físico-químicas específicas, que ele denominou como a regra dos cinco, quando um composto apresenta peso molecular menor que 500,  $\log P$  menor igual a 5, doadores de ligação de hidrogênio igual a 5, aceptores de ligação de hidrogênio igual a 10, e o coeficiente de partição entre 2 a 3. Quando um fármaco tem a sua administração por via oral, obedecem a esses parâmetros físico-químicos, ele apresenta um perfil farmacocinético melhor, como por exemplo: a solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal são consideravelmente maiores. E estima-se que cerca de 90% dos compostos que iniciaram a segunda fase dos estudos clínicos, apresentavam essas características físico-químicas. Os compostos desenhados para o projeto respeitam a regra de Lipinski como pode ser observado na tabela 4. Nem todos os fármacos disponibilizados no mercado obedecem a essas regras, e um desses parâmetros propostos pode ser violado e ainda assim o fármaco poderá apresentar uma biodisponibilidade significativa.

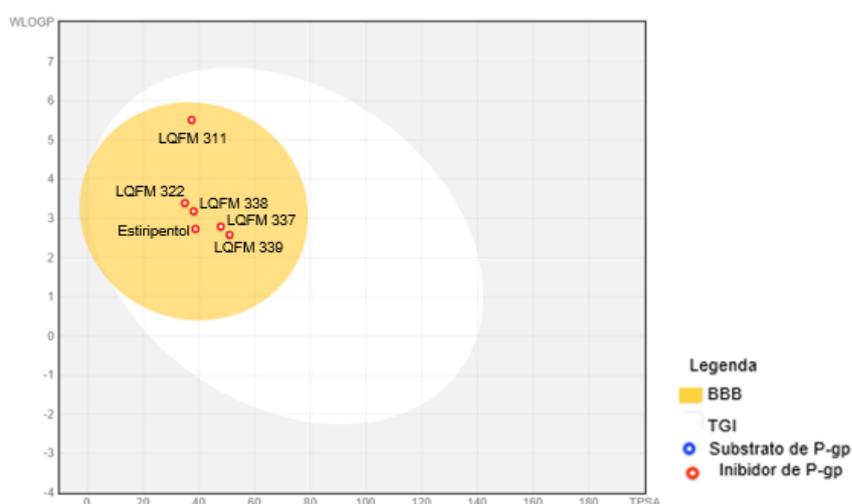
Os compostos planejados para o projeto também atendem os parâmetros de estipulados por Verber, *et al.* (2002), quando a administração de um fármaco é por via oral, ele deve apresentar menos de 10 ligações rotacionais (nRB), ter uma área de superfície polar topológica (TPSA), que seja menor igual a  $140 \text{ \AA}^2$ . Quando os fármacos apresentam esses critérios a sua biodisponibilidade é aumentada. Ao planejar um novo protótipo de fármaco é necessário levar em consideração as propriedades físico-químicas, para evitar problemas como a solubilidade do composto durante os testes clínicos, além da relevância que esses parâmetros têm para a biodisponibilidade dos fármacos, as propriedades físico-químicas dos compostos estão descritos na tabela abaixo.

**Tabela 4.** Características físico-químicas dos compostos sintetizados.

Protótipos sintetizados	PM (g/mol)	LogP	Aceptores de Hidrogênio	Doadores de Hidrogênio	TPSA	nRB
22.1	254,33	3,10	2	0	34,89	4
23.1	256,34	3,72	2	1	38,05	4
22.2	255,31	2,57	3	0	47,78	4
23.2	273,37	2,21	3	1	50,94	4
25	316,48	5,23	2	1	37,30	5

Fonte: Adaptada do programa SwissADME (2022).

E ainda, com o auxílio do programa SwissADME, foi obtido o gráfico OVO-BOILED, que demonstra algumas propriedades farmacocinéticas importantes, como absorção passiva no trato gastrointestinal (TGI), também analisa a capacidade que os compostos têm em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). A cor amarela ilustrado no gráfico indica que os compostos têm a capacidade de atravessar a BHE, a elipse branca indica a capacidade que os compostos possuem em atravessar a barreira do TGI, e a cor cinza tem indicativo que o composto não apresenta propriedades farmacocinéticas adequadas, e a cor vermelha dos compostos indica que eles são inibidores da glicoproteína-P (P-gp), já os compostos que apresentam a coloração azul são substratos da P-gp (DAINA; ZOETE, 2016).



**Figura 18:** Gráfico OVO-BOILED: o círculo amarelo indica que o composto ultrapassa a BHE, a elipse branca indica que o composto pode ser absorvido pelo TGI de forma passiva, a cor cinza indica que o composto apresenta propriedade farmacocinética indesejável, a cor vermelha indica que o composto não interage com P-gp. Adaptada do programa SwissADME (2022).

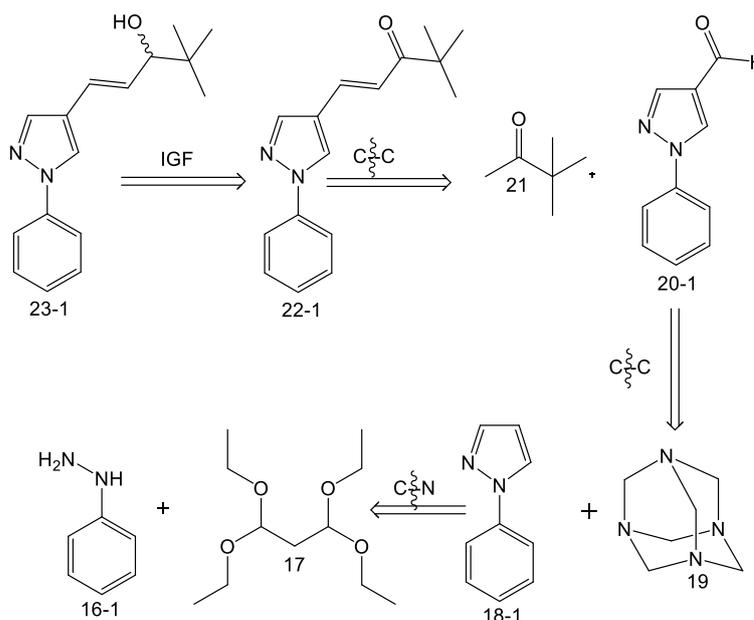
Como ilustrado no gráfico OVO-BOILED, que faz a correlação entre a TPSA com a lipofilicidade (WLogP), observa-se que os compostos planejados para o estudo

têm a capacidade de atravessar a BHE. Visto que, os compostos foram planejados para o tratamento de epilepsia, observa-se que os compostos conseguem atingir o alvo. Também pode ser observado que os compostos do estudo são representados no gráfico em forma de círculos vermelhos, isto, indica que eles não são substratos da P-gp (LIMA, *et al.* 2020).

#### 4.2 Análise retrossintética dos protótipos desenhados para o estudo

Durante o ano de 1957, Corey começou a desenvolver uma nova maneira para o planejamento de uma rota sintética. Neste método a estrutura química é submetida a uma técnica de desconstrução que equivale ao contrário de uma reação sintética, que busca conseguir uma conversão no direcionamento de compostos precursoras mais simples (COREY, 1991; SANGI, 2016).

Como ilustrado na Figura 19, os compostos finais, *i.e.* (23.1), podem ser obtidos através da Interconversão de grupos funcionais (IGF), através de uma redução quimiosseletiva. Por sua vez, os intermediários, *i.e.* (22.1), podem ser obtidos a partir de uma desconexão C-C, a partir dos compostos (20.1 e 21). Os intermediários, *i.e.* (20.1), podem ser obtidos a partir de uma desconexão C-C consecutivas, a partir dos compostos (18.1 e 19). Por fim, os intermediários, *i.e.* (18.1), podem ser obtidos a partir de duas desconexões C-N consecutivas, a partir dos compostos (16.1 e 17).

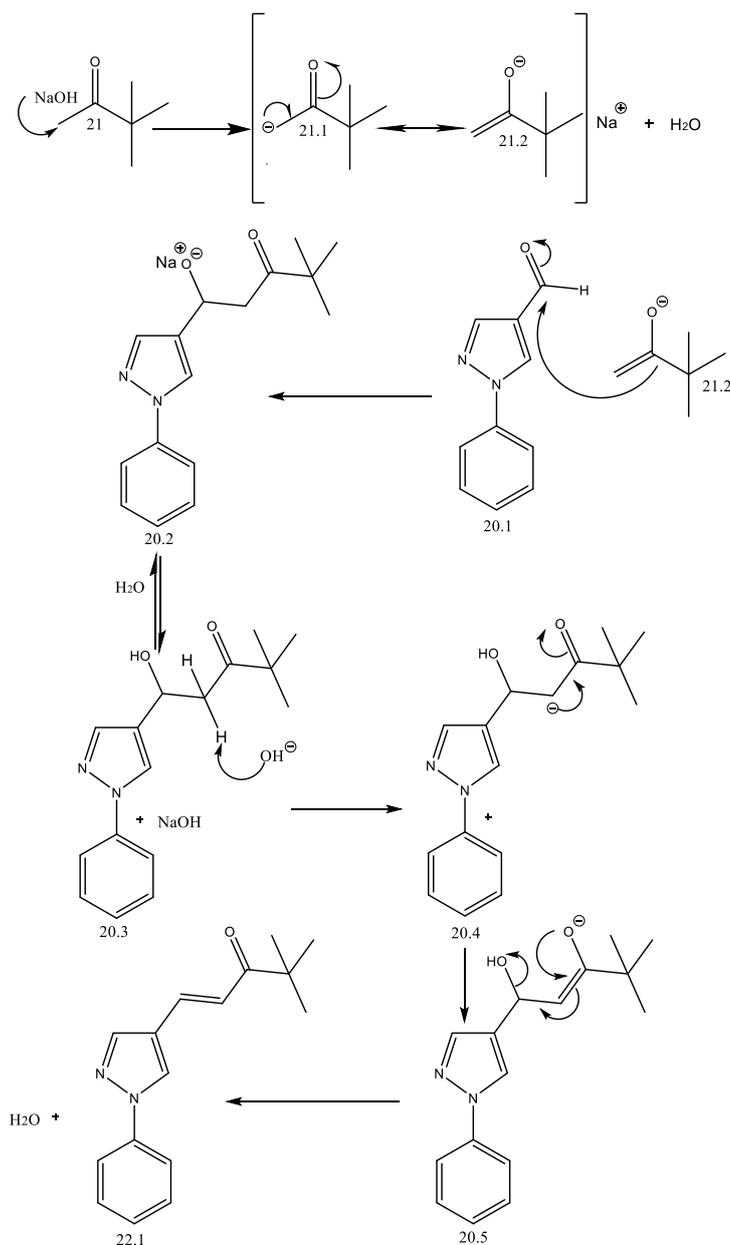


**Figura 19:** Análise retrossintética para obtenção dos compostos precursores utilizados na síntese do composto 23.1.

### 4.3 Proposta mecanística

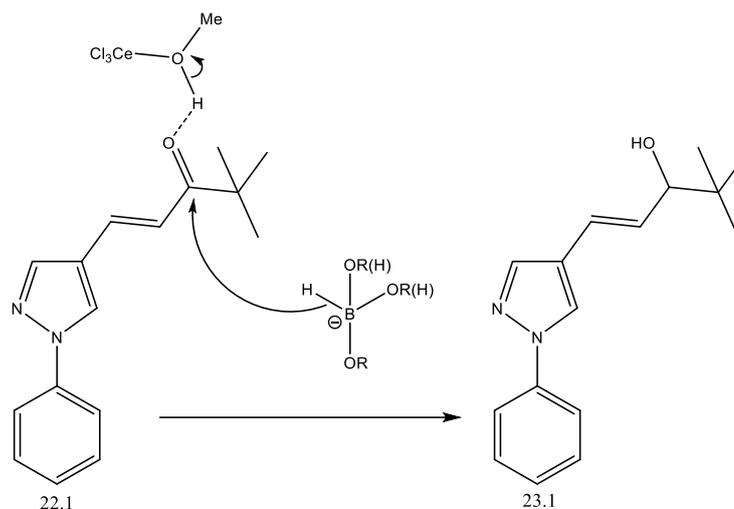
A reação aldólica é uma estratégia muito eficiente, utilizada na química orgânica para promover ligações entre carbonos e a condensação aldólica é proveniente da desidratação de um composto aldol. Para que esta ligação ocorra é preciso que a carboníla de um composto seja enolizável e este íon formado promove um ataque nucleofílico a carboníla de outro composto. (MARTINS, 2009).

Como demonstrado no mecanismo reacional abaixo os compostos intermediários planejados para o estudo foram obtidos através da síntese de condensação de Claisen-Schmidt, a síntese é realizada utilizando uma cetona enolizável com aldeído aromático que é um composto mais eletrófilo em meio básico utilizando-se um solvente prótico. O carbono  $\alpha$  da 3,3-dimetilbutan-2-ona (**21**) é desprotonado, a remoção do hidrogênio é realizada utilizando NaOH, dando origem ao íon enolato que vai ser estabilizado por ressonância, que irá promover o ataque nucleofílico no carbono do grupo carbonila do carbaldeído (**20.1**) que é um eletrófilo, formando o composto alcóxido tetraédrico que é instável, que vai ser protonado por um dos hidrogênios da molécula de H<sub>2</sub>O. Para a obtenção do composto intermediário (**22.1**), a condensação aldólica vai ocorrer via E1cb em duas etapas, na primeira etapa ocorre uma desprotonação do carbono  $\beta$  promovendo a formação do carbânion estabilizado, base conjugada do reagente. Na segunda etapa vai ocorrer a saída do grupo abandonador da base conjugada em decorrência da deslocalização dos pares de elétrons.



**FIGURA 20:** Mecanismo reacional do composto intermediário planejado para o projeto.

Para obtenção do composto final (**23.1**), foi utilizada a redução de Luche que usa tricloreto de lantanídeos, com NaBH<sub>4</sub> em solução com um solvente prótico, esse método é seletivo para converter cetonas α, β-insaturadas em álcool alílico. Nesta reação foi utilizado o Tricloreto de cério (CeCl<sub>3</sub>), que promove uma ligação coordenada com o MeOH, tornando o hidrogênio mais ácido e assim possibilitando que ele seja abstraído pelo oxigênio da carbonila do composto intermediário (**22.1**). O MeOH que foi ativado pelo CeCl<sub>3</sub>, e também vai promover a catálise do NaBH<sub>4</sub> em alcóxido tornando-o em um nucleófilo duro favorecendo o ataque 1,2 da carbonila protonada dando origem ao álcool alílico.



**Figura 21:** Mecanismo reacional do composto final planejado para o projeto.

#### 4.4 Etapa sintética

##### 4.4.1 Aspectos gerais dos compostos 1-aryl-1H-pirazol 18.1-18.2

Para a síntese dos compostos 1-aryl-1H-pirazol (**18.1-18.2**), utilizou-se o método proposto por Finar e Lord (1957), sendo utilizadas fenilhidrazinas funcionalizadas (**16.1-16.2**), TEP 17, em catálise ácida com HCl e o MeOH foi usado como solvente. Os procedimentos reacionais para obtenção dos compostos de interesse foram feitos em 4 horas. A elucidação estrutural dos compostos foram obtidas por RMN. O rendimento obtido nesta etapa, juntamente com as características físico-químicas gerais como: o fator de retenção estão demonstrados na tabela abaixo:

**Tabela 5.** Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos 1-aryl-1H-pirazol

Compostos	Aspecto	R <sub>f</sub> <sup>a</sup>	Rendimento (%)
18.1	Óleo marrom	0,80	98
18.2	Óleo marrom	0,60	97

##### 4.4.2 Aspectos gerais dos compostos 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos 20.1-20.2

Para a síntese dos compostos 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos (**20.1-20.2**), foram usados os compostos 1-aryl-1H-pirazol funcionalizados (**18.1-18.2**), HMTA 19, e o TFA foi usado como catalizador e solvente da reação. Os procedimentos reacionais para obtenção dos compostos de interesse foram feitos em 12 horas. A elucidação estrutural dos compostos foram obtidas por RMN. O rendimento obtido

nesta etapa, juntamente com as características físico-químicas gerais como: o fator de retenção e rendimento estão demonstrados na tabela abaixo:

**Tabela 6.** Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos

Compostos	Aspecto	Rf <sup>a</sup>	Rendimento (%)
20.1	Óleo marrom	0,77	96
20.2	Óleo marrom	0,68	94

#### 4.4.3 Aspectos gerais para compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ona 22.1-22.2

Para a síntese dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ona (22.1-22.2), foram usados os compostos 1-aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos funcionalizados (20.1-20.2), 3,3-dimetilbutan-2-ona (21), NaOH, e MeOH foi utilizado como solvente. Os procedimentos reacionais para obtenção dos compostos de interesse foram feitos em 18 horas. A elucidação estrutural dos compostos foram obtidas por RMN. O rendimento obtido nesta etapa, juntamente com as características físico-químicas gerais como: o ponto de fusão, fator de retenção e rendimento estão demonstrados na tabela abaixo abaixo:

**Tabela 7.** Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona

Compostos	Aspecto	P.F (°C)	Rf <sup>a</sup>	Rendimento (%)
22.1	Sólido branco	165	0,68	52
22.2	Sólido branco	173	0,66	49

#### 4.4.4 Aspectos gerais dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ol 23.1-23.2

Para a síntese do composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ol (23.1-23.2), foram utilizados os compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ona (22.1- 22.2), foi adicionado com CeCl<sub>3</sub> e NaBH<sub>4</sub> e o MeOH foi utilizado como solvente da reação. Os procedimentos reacionais para obtenção dos compostos de interesse foram feitos em 1 hora. A elucidação estrutural dos compostos foram obtidas por RMN. O rendimento obtido nesta etapa, juntamente com as

características físico-químicas gerais como: o ponto de fusão, fator de retenção e rendimento estão demonstrados na tabela abaixo:

**Tabela 8.** Aspectos gerais e propriedades físico-químicas dos compostos (E)-4,4-dimetil-1-(1-*aril*-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3 ol

Compostos	Aspecto	P.F (°C)	Rf <sup>a</sup>	Rendimento (%)	Rendimento global (%)
23.1	Sólido branco	123	0,54	43	21
23.2	Sólido branco	120	0,57	53	23

#### 4.4.5 Aspectos gerais para composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-em-3-ona **25**

Para a síntese do composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-em-3-ona (**25**), utilizou o composto 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldeído (**24**), com o composto 3,3-dimetilbutan-2-ona (**21**), SOCl<sub>2</sub>, e o MeOH seco foi usado como solvente da reação. O procedimento reacional para obtenção dos compostos de interesse foram feitos em 18 horas. A elucidação estrutural dos compostos foram obtidas por RMN. O rendimento obtido nesta etapa, juntamente com as características físico-químicas gerais como: o ponto de fusão, fator de retenção e rendimento estão demonstrados na tabela abaixo:

**Tabela 9.** Aspecto geral e propriedades físico-químicas do composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-em-3-ona

Composto	Aspecto	P.F (°C)	Rf <sup>a</sup>	Rendimento (%)
25	Sólido marrom	102	0,90	59

#### 4.4.6. Aspectos gerais para o composto (E)-2,6-di-*tert*-butil-4-(4,4-dimetil-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-il) fenol **26**

Para a síntese do (E)-2,6-di-*tert*-butil-4-(4,4-dimetil-3-(1-oxidanil) pent-1-en-1-il) fenol (**26**), foi utilizado o composto (E)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-em-3-ona (**25**), com CeCl<sub>3</sub> e Na BH<sub>4</sub>, e o MeOH foi usado como solvente

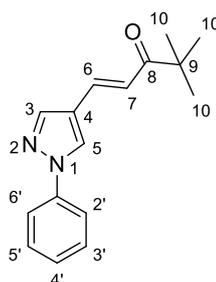
da reação. O procedimento reacional para obetação do composto de interesse foi feita em 1 hora. Este composto não foi possível a sua obtenção devido ao fato que ele sofre uma degradação. O composto (**26**) após o término da reação é oxidado, sendo convertido em quinona dando origem a vários subprodutos.

#### 4.5 Elucidação dos compostos sintetizados para o projeto

A elucidação de cada molécula desenhada para o projeto está representada nas tabelas (10 a 14), logo a abaixo: juntamente com os códigos criados para cada uma delas, nas tabelas são encontrados os dados de deslocamento químico em ( $\delta$ ), multiplicidade de sinais e constante de acoplamento ( $J$ ). E as análises dos espectros de RMN e das moléculas estão disponibilizados no anexo I.

**Tabela 10:** Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona.

#### LQFM 322

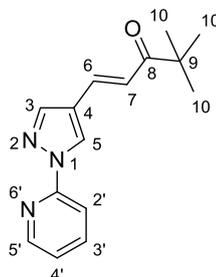


Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
3	7,96 (s, 1H)	140,3
4	-	120,7
5	8,10 (s, 1H)	127,0
6	7,64 ( <i>d</i> , 1H, $J=15,6$ Hz)	132,5
7	6,95 ( <i>d</i> , 1H, $J=15,6$ Hz)	119,7
8	-	203,9
9	-	43,0
10	1,23 (s, 9H)	26,5
1'	-	139,9
2'	7,71-7,68 ( <i>m</i> , 2H)	119,2
3'	7,50-7,45 ( <i>m</i> , 2H)	129,5
4'	7,35-7,31 ( <i>m</i> , 1H)	126,9
5'	7,50-7,45 ( <i>m</i> , 2H)	129,5

6'	7,71-7,68 ( <i>m</i> , 2H)	119,2
----	----------------------------	-------

**Tabela 11.** Deslocamentos químicos para o composto (E)-4-(4-dimetil-1-(1-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ona.

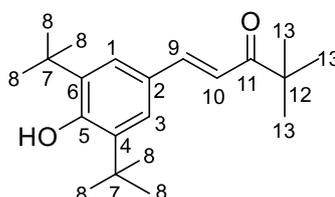
**LQFM 337**



Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
3	7,94 ( <i>s</i> , 1H)	141,2
4	-	120,7
5	8,77 ( <i>s</i> , 1H)	127,3
6	7,64 ( <i>9d</i> , 1H, $J=15,6$ Hz)	132,7
7	6,98 ( <i>d</i> , 1H, $J=15,6$ Hz)	120,1
8	-	204,3
9	-	43,1
10	1,22 ( <i>s</i> , 9H)	26,3
1'	-	151,2
2'	7,98 ( <i>d</i> , 1H, $J=8,15$ Hz)	112,4
3'	7,84 ( <i>t</i> , 1H)	139,0
4'	7,25-7,22 ( <i>m</i> , 1H)	121,9
5'	8,43 ( <i>d</i> , 1H, $J=4,15$ Hz)	148,0
6'	-	-

**Tabela 12.** Deslocamentos químicos para o composto (E)-1-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) -4,4-dimetilpent-1-en-3-ona.

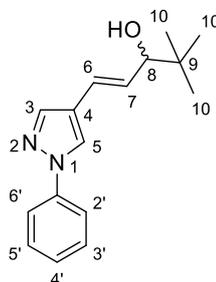
**LQFM 311**



Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
1	7,40	125,7
2	-	126,7
3	7,40	125,7
4	-	136,6
5	5,50	156,1
6	-	136,6
7	-	34,4
8	1,46	30,0
9	7,65 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,48Hz)	144,1
10	6,95 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,48Hz)	117,1
11	-	204,8
12	-	43,0
13	1,22	26,6

**Tabela 13.** Deslocamentos químicos para o composto (E)-4,4-dimetil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3 ol.

**LQFM 338**

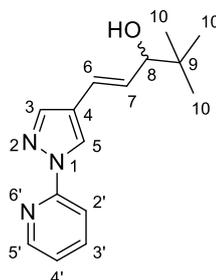


Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
3	7,78 ( <i>s</i> , 1H)	139,0
4	-	122,3
5	7,89 ( <i>s</i> , 1H)	124,3
6	6,47 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,9Hz)	121,4
7	6,11 ( <i>dd</i> , 1H, <i>J</i> =7,72 e <i>J</i> =15,9Hz)	128,7
8	3,88 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =7,2Hz)	81
9	-	35,5
10	0,97 ( <i>s</i> , 9H)	25,7
1'	-	140,0

2'	7,68-7,65 ( <i>m</i> , 2H)	118,8
3'	7,47-7,42 ( <i>m</i> , 2H)	118,8
4'	7,30-7,26 ( <i>m</i> , 1H)	126,5
5'	7,47-7,42 ( <i>m</i> , 2H)	118,8
6'	7,68-7,65 ( <i>m</i> , 2H)	118,8

**Tabela 14.** Deslocamentos químicos para o composto (E)-4-(4-dimetil-1-(1-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il) pent-1-en-3-ol.

**LQFM 339**



Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
3	7,78 ( <i>s</i> , 1H)	140,2
4	-	122,1
5	8,53 ( <i>s</i> , 1H, H-5)	124,0
6	6,47 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,9Hz)	121,4
7	6,15 ( <i>dd</i> , 1H, 7,2Hz e <i>J</i> =15,9)	129,2
8	3,88 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =7,2Hz)	81,1
9	-	35,3
10	0,96 ( <i>s</i> , 9H, H-10)	25,7
1'	-	151,3
2'	7,95 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =8,15Hz)	112,2
3'	7,82-7,77 ( <i>m</i> , 1H)	138,6
4'	7,18-7,16 ( <i>m</i> , 1H)	121,3
5'	8,40 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =4,35 Hz)	148,1
6'	-	-
9	7,65 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,48Hz)	144,1
10	6,95 ( <i>d</i> , 1H, <i>J</i> =15,48Hz)	117,1
11	-	204,8

---

12	-	43,0
13	1,22	26,6

---

## 5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Com a realização da síntese dos compostos planejados para o estudo pode-se afirmar que a proposta sintética, utilizando a estratégia de bioisosterismo de anéis foi correta, visto que, foram obtidos dois novos compostos inéditos análogos do estiripentol, os compostos (E)-4,4-dimetil-1-(aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-en-3-ol (**23.1-23.2**), com rendimento em torno de 21 a 23%. O rendimento dos compostos 1-aril-1H-pirazol (**18.1-18.2**) foi de 98 e 97% respectivamente. O rendimento dos compostos -aril-1H-pirazol-4-carbaldeídos (**20.1-20.2**) foram respectivamente de 96 e 94%. E o rendimento dos compostos intermediários (E)-4,4-dimetil-1-(1-aril-1H-pirazol-4-il)pent-1-em-3-ona (**22.1-22.2**), foram na faixa de 52 e 49% respectivamente.

E a elucidação estrutural de todos os compostos sintetizados foram realizadas através de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), sendo obtidos inicialmente os espectros de  $^1\text{H}$  unidimensional e em seguida foram obtidos os espectros de  $^{13}\text{C}$  bidimensionais (HSQC e HMBC). É esperado que esses candidatos a protótipos de fármacos antiepiléticos apresentem atividade farmacológica, e os estudos para determinar a atividade farmacológica e de segurança dos compostos sintetizados estão sendo realizados no momento. Este estudo proporciona uma nova linha para o planejamento e desenvolvimento de outras estruturas químicas bioativas para o tratamento de síndromes raras de epilepsia.

## 6. REFERÊNCIAS

1. ANWAR, A; SALEEM, S; PATEL, U. K; ARUMAITHURAI, K; MALIK, P. Dravet syndrome: An Overview. **Cureus**. V. 11, N. 6, 2019.
2. ARAÚJO, C, R, M; FILHO, C, A, L; SANTOS, V, L, A; MAIA, G, L, A; GONSALVES, A, A. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual. **Quím. Nova**. V.38, N. 6, p.868-873, 2015.
3. BARREIRO, E. J; FRAGA, C. A. M. As bases moleculares de ação dos fármacos. In. \_\_. **Bioisosterismo como estratégia de planejamento, desenho, modificação molecular e otimização de ligantes e compostos-protótipos**. 3 ed. Porto Alegre. Artmed. Ed. 2015. P. 347-401.
4. BEZERRA, L. R; SILVA, N. M; SOUZA, P. G. V. D. Medicinal products from marijuana: Canabidiol and its effects in the treatment of nervous system diseases. **Braz. J. of Develop**. Curitiba. V. 6, N. 12, p. 94755-94965, 2020.
5. BINNIE, C. D; STEFAN, H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. **Clinical Neurophysiology**. London. V. 110, n. 10, 1671-1697, 1999.
6. CAMERON, M. D. S; METCALF, C. S; WILCOX, K. S. **Farmacoterapia das epilepsias**. In \_\_. BRUNTON, L. L; DANDAN, R. H; KNOLLMANN, B. C. (ORGS). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre. AMGH. Ed. 2018. p. 369-397.
7. CLAES, L; DEL-FAVERO, J; CEULEMANS, B; LAGAE, L; BROENCKHOVEN, C. V; JONGHE, P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. **J. Hum. Genet**. V. 68. p. 1327-1332, 2001.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. **Raven Press, Ltd**, New York. V. 30, N. 4, p. 389-399, 1989.
9. COREY, E. J. The logic of chemical synthesis: multistep synthesis of complex carbogenic molecules (Nobel Lecture)\*\*. **Angew. Chem. Int**. V. 30, N. 5, p. 455-612, 1991.
10. COSTA, L. L. O; BRANDÃO, E. C; SEGUNDO, L. M. B. M. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Rev. Med**. São Paulo. V. 99, N. 2, p. 178-81. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/157412-Texto%20do%20artigo-403008-1-10-20200424.pdf. Acesso em: 12 jul 2022.
11. DANTAS, F. G; MEDEIROS, J. L. A; NOGUEIRA, B. N. F; FIGUEIREDO, A. R. Papel do EEG em casos de suspeita ou diagnóstico de epilepsia. Campina Grande. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**. V. 11, N. 2, p. 77-78, 2005.
12. DELVEINSIGHT. (2022) Epilepsy pipeline insight. Disponível em: [https://www.delveinsight.com/report-store/epilepsy-pipeline-insight?utm\\_source=globenewswire&utm\\_medium=pressrelease&utm\\_campaign=ku](https://www.delveinsight.com/report-store/epilepsy-pipeline-insight?utm_source=globenewswire&utm_medium=pressrelease&utm_campaign=ku) pr. Acesso em 15 jul 2022.
13. DAINA, A; ZOETE, V. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**. V. 11, N. 11, p. 1117-1121, 2016.

14. Erik. K; ROSENFELD, W. E; BRAMLEY, T. Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. **Current Neuropharmacology**. V. 7, N.2, p. 77-82, 2009.
15. EVALUETE PHARMA. (2021) WORLD PREVIEW 2021 Outlook to 2026. Disponível em: [https://info.evaluate.com/rs/607YGS364/images/WorldPreviewReport\\_Final\\_2021.pdf](https://info.evaluate.com/rs/607YGS364/images/WorldPreviewReport_Final_2021.pdf) f. Acesso em: 17 jun 2022.
16. FINAR, I. L.; LORD, G. H. Formylation of the pyrazole nucleus. **J. of the Chem. Society**, p. 3314-15, 1957.
17. FRANCO, G. R. R; VIEGAS JR, C. A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. **Rev. Virtual Quim**. V. 9, N.4, p. 1773-1798, 2017.
18. FISHER, R. S; BOAS, W, V, E; BLUME, W; ELGER, C; GENTON, P; LEE, P; JR, J, E. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**. V. 46, N.4, p.470-472, 2005.
19. FISHER, R. S; BONNER, A, M. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. **The Neurodiagnostic J**. V.58, N.1, p.1-10,2018.
20. FISHER, R. S; CROSS, J. H; FRENCH, J. A; HIGURASHI, N; HIRSCH, E; JANSEN, F. E; LAGAE, L; MOSHÉ, S. L; PELOTA, J; PEREZ, E. R; SCHEFFER, I. E; ZUBERI, S. M. Classificação operacional das crises da ILAE: artigo de consenso da comissão da ILAE para a classificação e terminologia. **Epilepsia**. V. 58, N. 4, p. 522-530, 2017.
21. GENTON, P; VELIZAROVA, R; DRAVET, C. Dravet syndrome: the long-term outcome. **Centre Saint-Paul-Hôpital Henri Gastaut**. Marseille. V. 52, N. 2, p. 44-49, 2011.
22. GOMES, M. M. História da epilepsia: Um ponto de vista epistemológico. **Rev. J Epilepsy Clin Neurophysiol**. Rio de Janeiro. V.12, N. 3, p. 161-167. Disponível em: HISTÓRIA DA EPILEPSIA UM PONTO DE VISTA EPISTEMOLÓGICO.pdf. Acesso em: 18 ago 2021.
23. GUERREIRO, C. A. M. História do Surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**. Campinas. V. 12, N.1, p. 18-21, 2006.
24. IQVA INSTITUTE. The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023. **IQVA Institute for Human Data Science** 2019. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>. Acesso em: 21 jun 2022.
25. JALLON, P. The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. **University Hospitals**. Geneva. V. 38, N. 9, p. S37-S42, 1997.
26. JIANG, T; SHEN, H; YUAN, Z; MAO, S, GAO, F. Clinical and molecular analysis of epilepsy-related genes in patients with Dravet syndrome. **Medicine**. V. 97, N. 50, 2018.

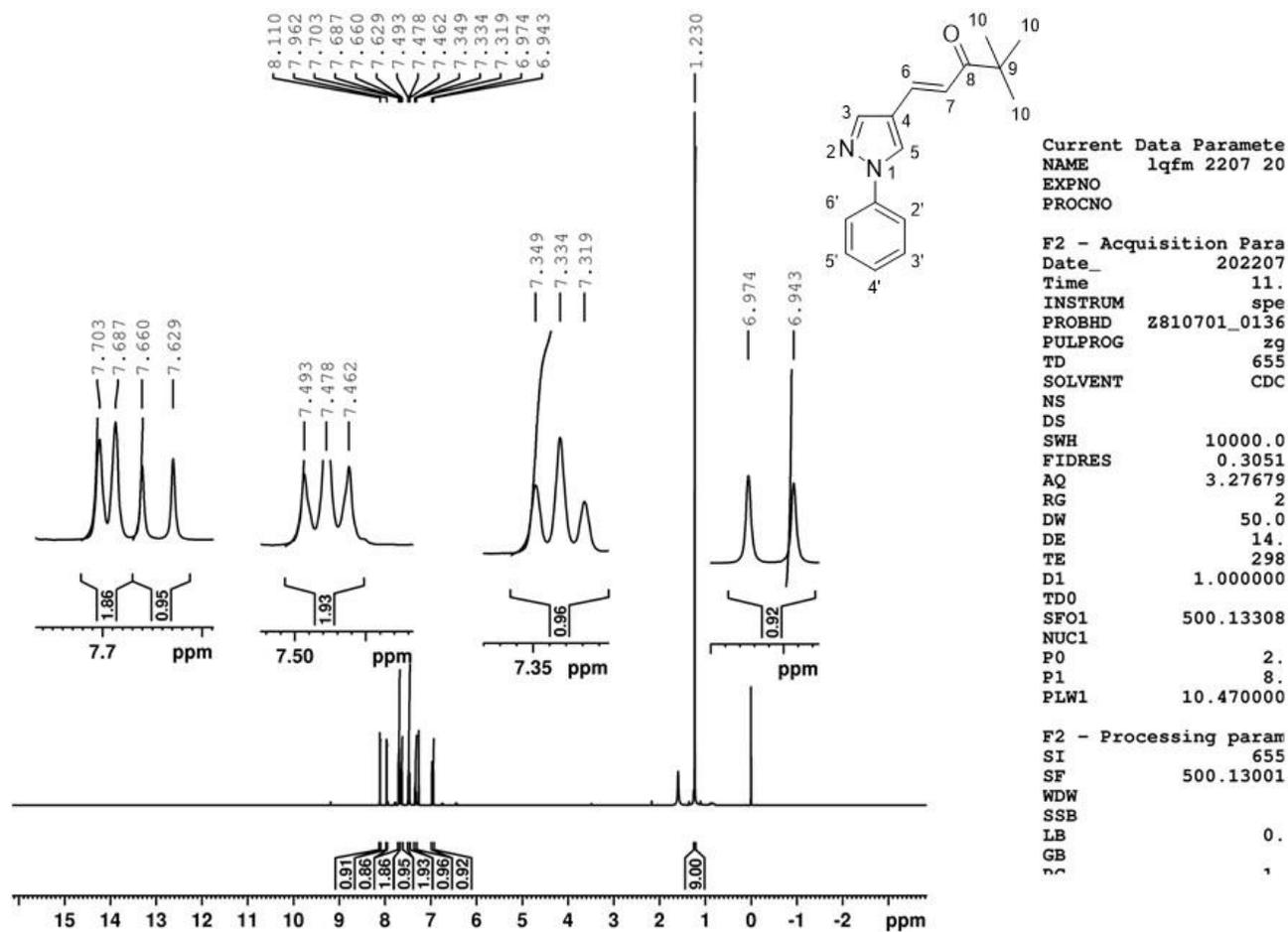
27. LIMA, J. A. L; SILVA, M. R; LIMA, C. J. A. Avaliação das propriedades farmacocinéticas, físico-químicas e farmacodinâmicas do composto isolado de Valeriana Oficinais em transtorno de ansiedade. **Braz. J. of Develop.** V. 6, N. 10, p. 74763-74774, 2020.
28. LIMA, L. J; FILHO, F. J. F; MEDEIROS, M. O; NUNES, G. O. FARIAS, M. C. A. D. Epidemiology of epilepsy: Brazilian global distribution. **Rev. Interdisc. Enc. das Ciênc. Icó-CE.** V. 3, N. 2, p.1368-1377, 2020.
29. LIMA, L M; BARREIRO, E. J. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. **Curt Med Chemistry.** V.12, N. 1, p. 23-49, 2005.
30. LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Quím. Nova.** V. 30, N. 6, p. 1456-1468, 2007.
31. LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Elsevier Ltd.** V. 1, N. 4, p. 337- 341, 2004.
32. LIU, C; BURNELL, D, J. Regioselectivity in the reduction of cyclic enediones with NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>. **Tetrahedron letters.** V. 38, N. 37, p. 6573-6576, 1997.
33. LÖSCHER, W; SCHMIDT, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. **Department of Pharmacology.** Berlin. V. 52, N. 4, p. 657-678, 2011.
34. MARCHESE, F; CAPPEETTI, S; FILIPPINI, M; GUIDO, C. A; PASSAMONTI, C; PUCCI, B; SOLE, M; STRIANO, P. Comorbidities in Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. **SN Compr. Clin. Med.** V. 3, p. 2167-2179, 2021.
35. MOREIRA, S. R. G. Epilepsy: historical notion, conceptual aspects, diagnosis and treatment. **Rev. Mental.** Barcelona. V. 2, N. 3, p. 107-122, 2004.
36. MARKET ANALYSIS REPORT. 2013-2015. Epilepsy drugs market analysis by treatment (first generation anti-epileptics, second generation anti-epileptics, third generation anti-epileptics), and segment forecasts to 2024. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/epilepsy-drugs-market>. Acesso em: 12 dez 2022.
37. MARTINS, D, L. Reações aldólicas. **Rev. Virtual Quím.** V.1, N. 3, p. 186-211, 2009.
38. MATOS, R. L. A; SPINOLA, L. A; BARBOZA, L.L; GARCIA, D. R; FRANÇA, T. C. C. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Rev. Virtual Quím.** V. 9, N. 2, p. 786-814, 2017.
39. NOLASCO, M. N; FERREIRA, W. M; RIVERO, J. R. L. Epidemiology of epilepsy cases in the state of Tocantins in 2018. **Rev Braz. J. Hea.** Curitiba. V. 3, N. 6, p. 17268-17280, 2020.
40. OLIVEIRA, C.H.A; MAIRINK, L, M; PANZINI, F; LIÃO, L, M; OLIVEIRA, A, L; VIEGAS, C; OLIVEIRA, V; CUNHA; L, C; OLIVEIRA, F, G, F; PAZ, J, L; EBERLIN, M, N; MENEGATTI, R. Chemoselective and regiospecific formylation of 1-phenyl1H-pyrazoles through the duff reaction. **Synthetic Communications.** V.43, N. 12, pp.1633- 1639. 2013.

41. PAZZANESE, O; PUPO, P. P. A eletroencefalografia na epilepsia considerações sobre 271 casos. **Arq. de Neuropsiq.** São Paulo. V. 6, N. 2, p. 107-150, 1948.
42. PÉREZ, A. B; MORENO, N. Síndrome de Dravet. **Salus.** Valencia. Venezuela. V. 19, N. 3, 2015.
43. PETROV, O; IVANOVA, Y; GEROVA, M. SOCl<sub>2</sub>/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. **Catalysis Communications.** V. 9, N. 2, p. 315-316, 2007.
44. PURCELL, R. H; PAPALE, L. A; MAKINSON, C. D; SAWYER, N. T; SCHROEDER, J. P; ESCAYG, A; WEINSHENKER, D. Effects of an epilepsy-causing mutation in the SCN1A sodium channel gene on cocaine-induced seizure susceptibility in mice. **Springer Psychopharmacol.** Berlin. V. 228, N. 2, p. 263-270, 2013.
45. RESEARCHANDMARKET. (2021) Global epilepsy drugs market (2020 to 2027) – featuring UCB, Eisai, H. Lundbeck and GW Pharmaceuticals. Disponível em: <https://www.globenewswire.com/fr/newsrelease/2021/09/15/2297220/28124/en/Global-Epilepsy-Drugs-Market-2020-to-2027-Featuring-UCB-Eisai-H-Lundbeck-and-GW-Pharmaceuticals.html>.
46. SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Quim. Nova.** Rio de Janeiro. V. 39, N. 8, p. 995-1006, 2016.
47. SILVA, A. S; SOUZA, I. L. L. Ion channels epilepsy. **Rev. med. USP.** Ribeirão Preto. V. 47, N. 4, p. 370-376, 21014.
48. SILVESTRO, S; MAMMANA, S; CAVALLI, E; BRAMANTI, P; MAZZON, E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. **Molecules.** V. 24, N. 8, 2019.
49. SIQUEIRA, H. H; DALBEM, J. S; ALVARENGA, M. P; ANDRAUS, E. C; PREUX, P. M. Prevalence of epilepsy in a brazilian region: an epidemiological study. **Rev. Bras. Neuropsiq.** Rio de Janeiro. V. 20, N. 2, p. 124-138, 2016.
50. SMITH, M, D; CAMERON, S; METCALF e KAREN S. WILCOX. Farmacoterapia das epilepsias. In: GOODMAN&GILMAN (ORGS). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman&Gilman. 13. Ed. Porto Alegre, AMGH, 2019. P.369-397.
51. SOUZA, S, T; VALENTE, K, D, R. Droga órfã: surgimento de um novo conceito. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.** V. 17, N. 4, p. 144-147, 2011.
52. VEBER, D. F; JOHNSON, S. R; CHENG, H. Y; SMMITH, B. R; WARD, K. W; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **J. Med. Chem.** V. 45, N. 12, p. 2615-2623, 2002.
53. WHO. World Health Organization. Epilepsy a public health imperative. 2019. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?q=EPILEPSY+A+public+health+imperative&hl=pt-BR&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.br/scholar?q=EPILEPSY+A+public+health+imperative&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart). Acesso em: 25 jun 2022.

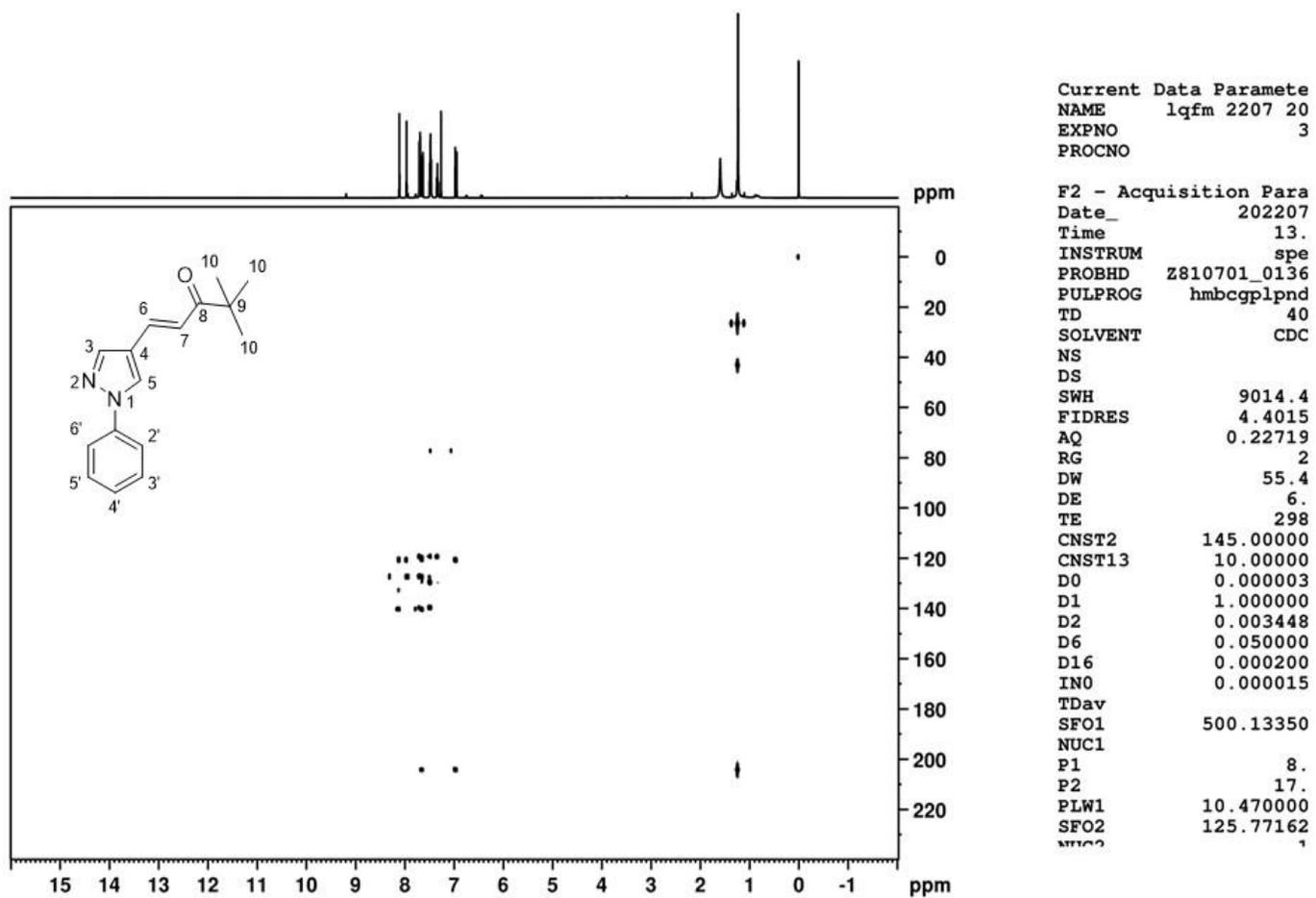
54. YIN, W. Market incentives and pharmaceutical innovation. **J. of Health Economics**. V. 27. N.1060-1077, 2008.
55. ZOU, S; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the Central Nervous System. **Int. J. Mol. Sci.** V.19, N. 3, 2018.
56. ZUBERI, S. M; SYMONDS, J. D. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro. V. 91, N. 6, p. 67-77, 2015.

## ANEXO

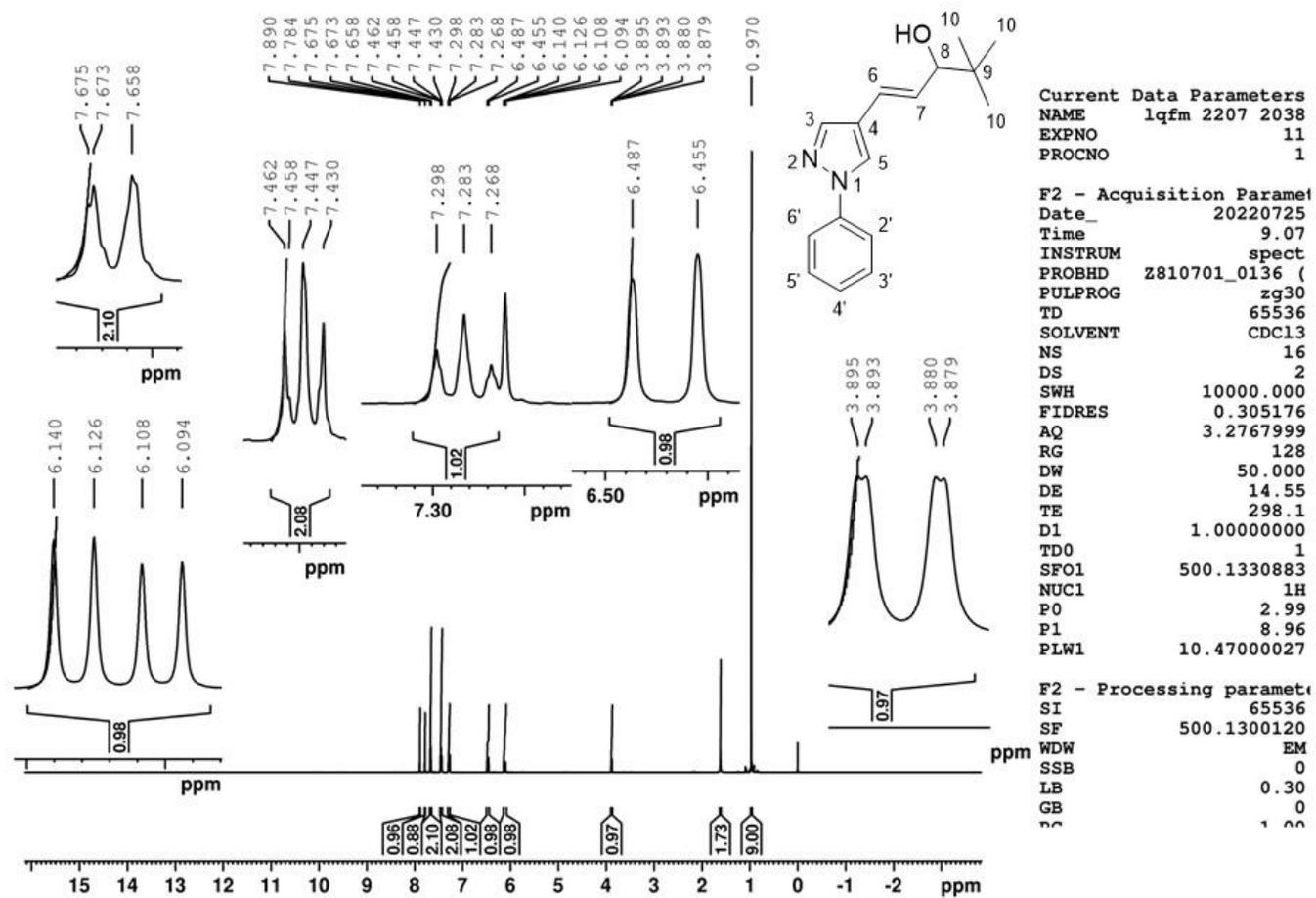
Espectro 1: Espectro de RMN 1H do composto 22.1 destacando as principais regiões (CDCl<sub>3</sub>).

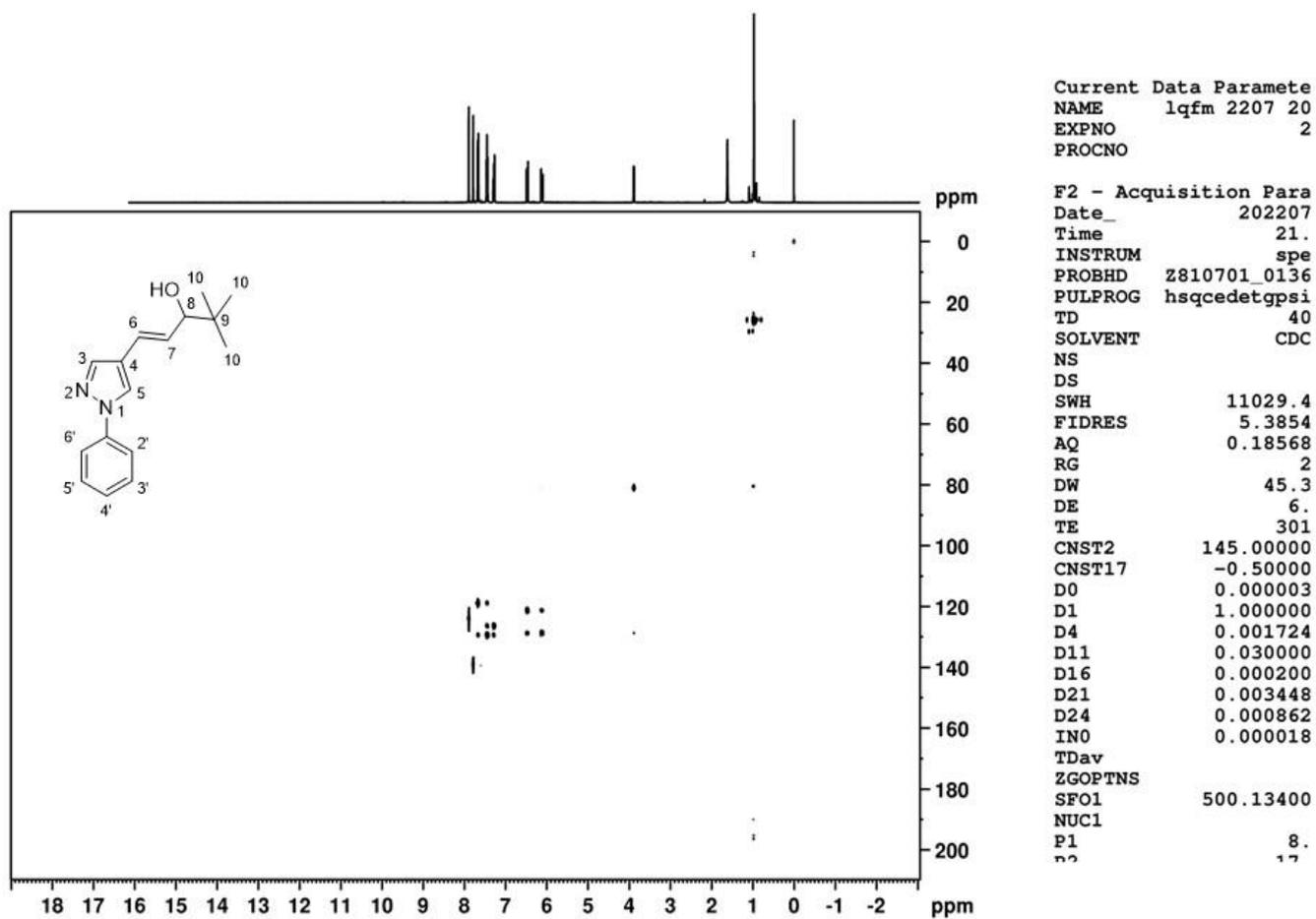


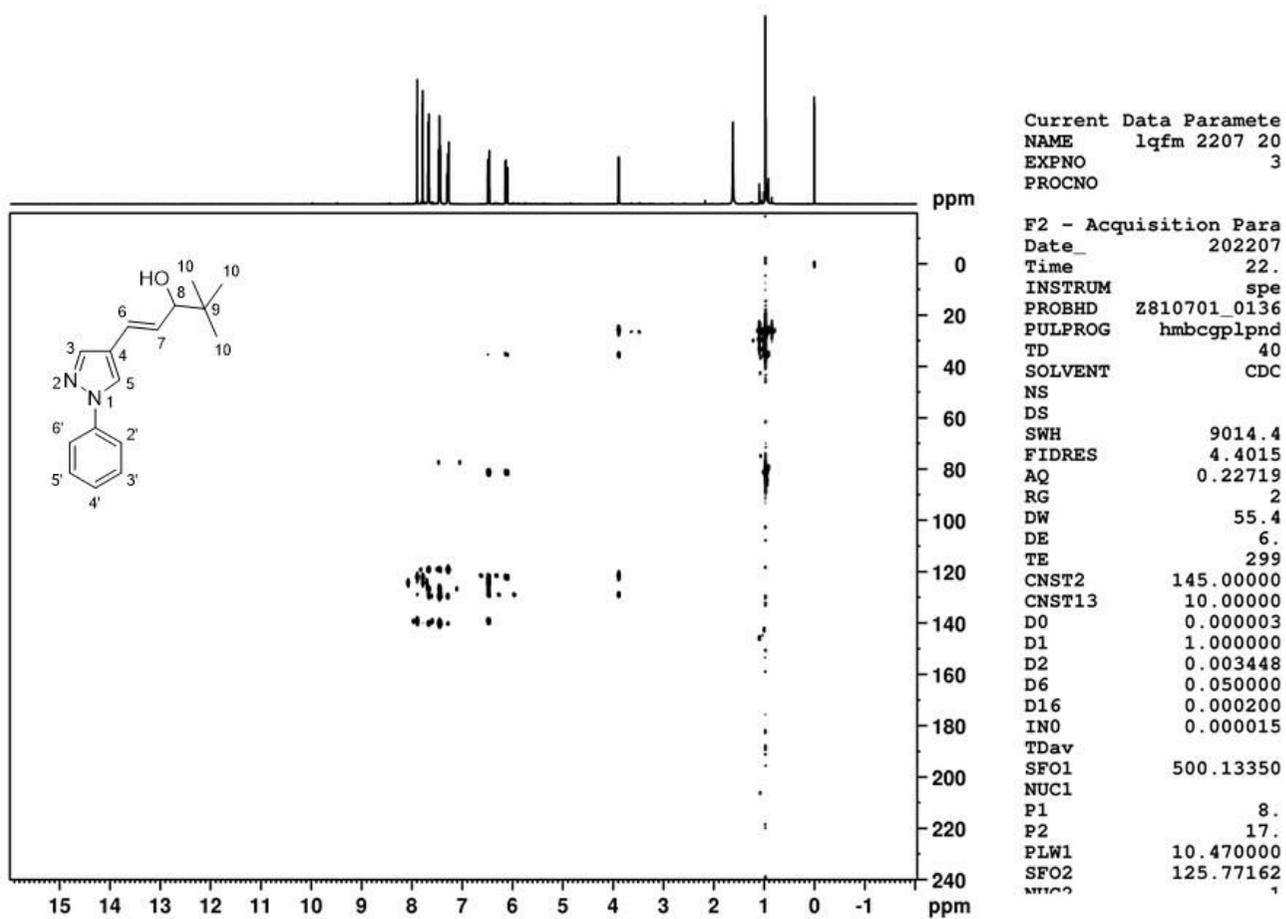


Espectro 3: Mapa de contorno HMBC do composto 22.1 (CDCl<sub>3</sub>).

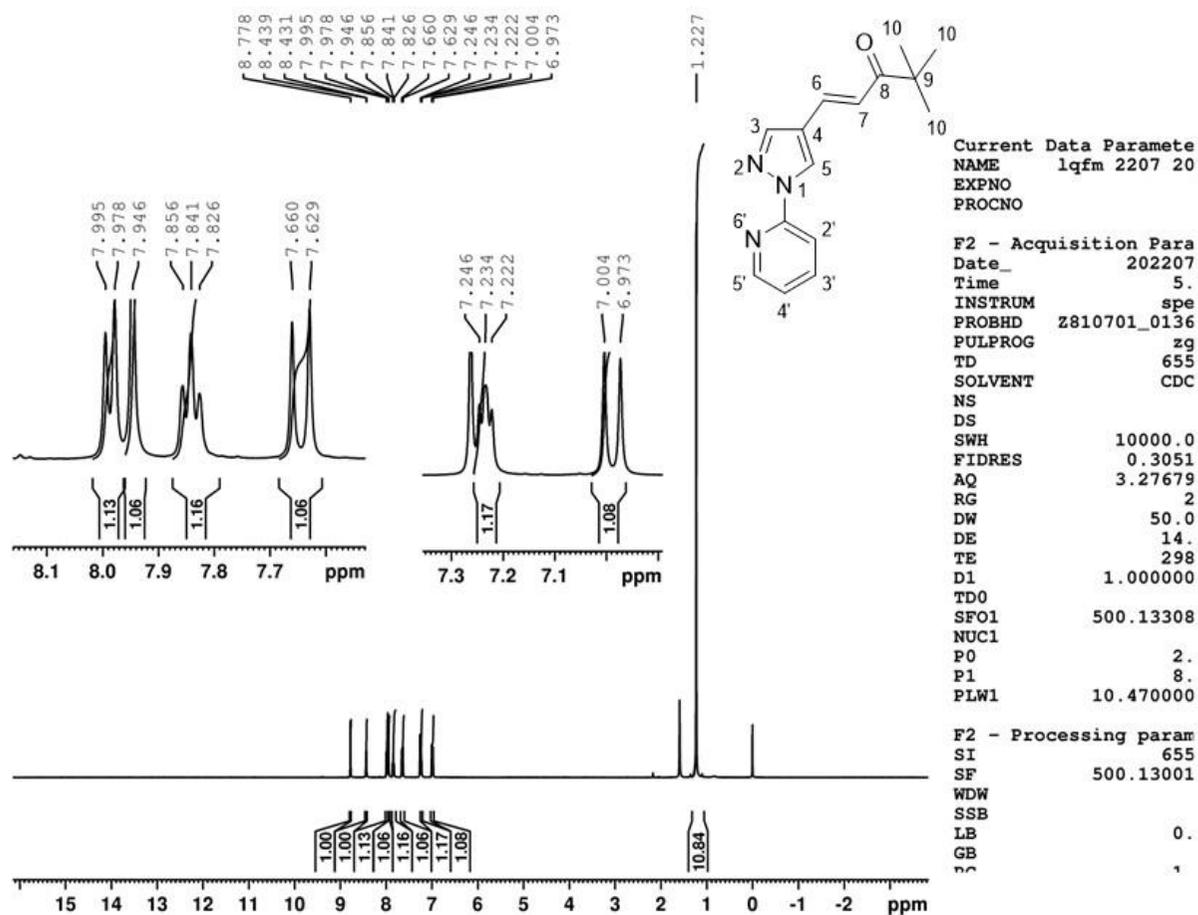
Espectro 4: Espectro de RMN 1H do composto 23.1 destacando as principais regiões (CDCl3).

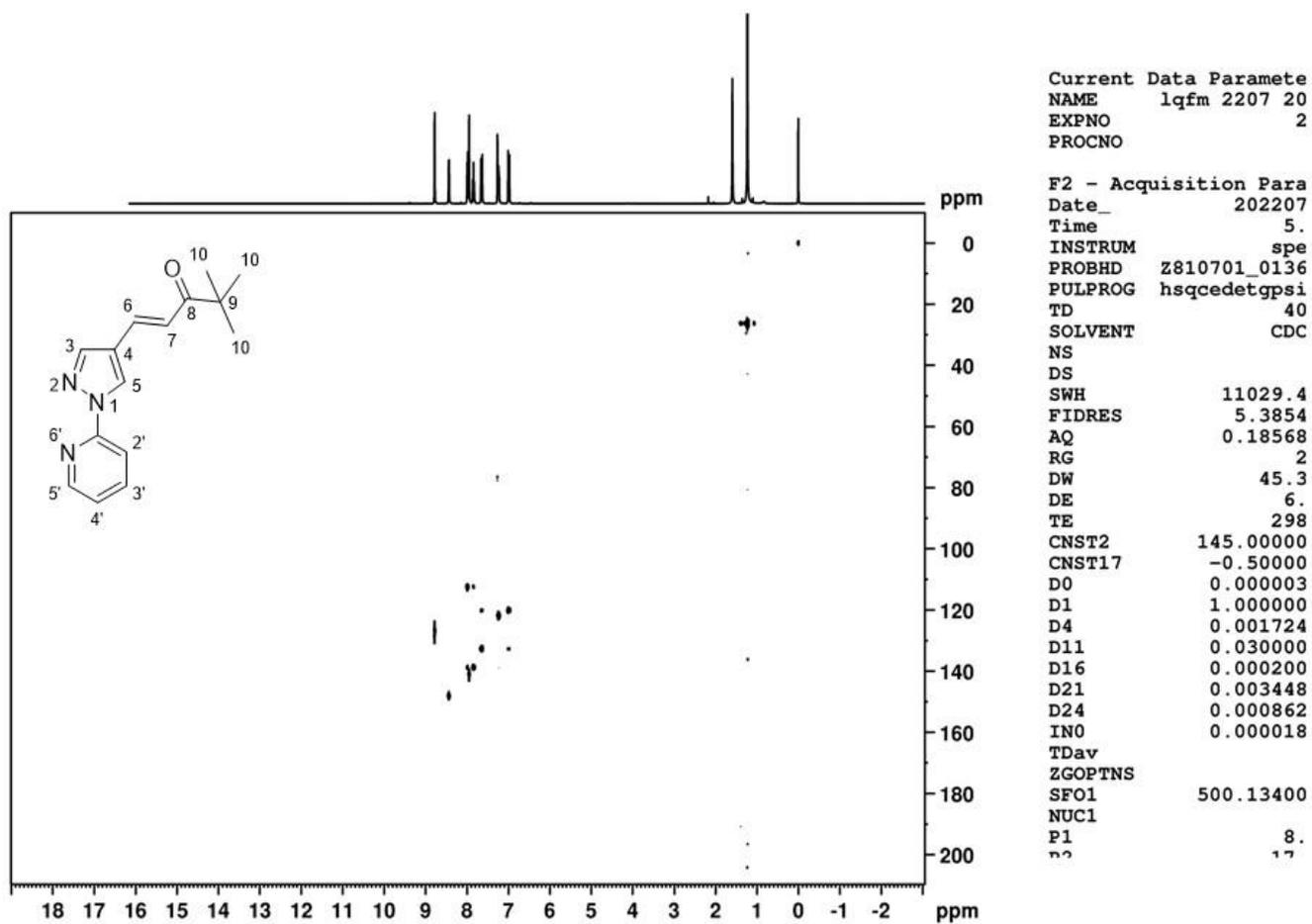


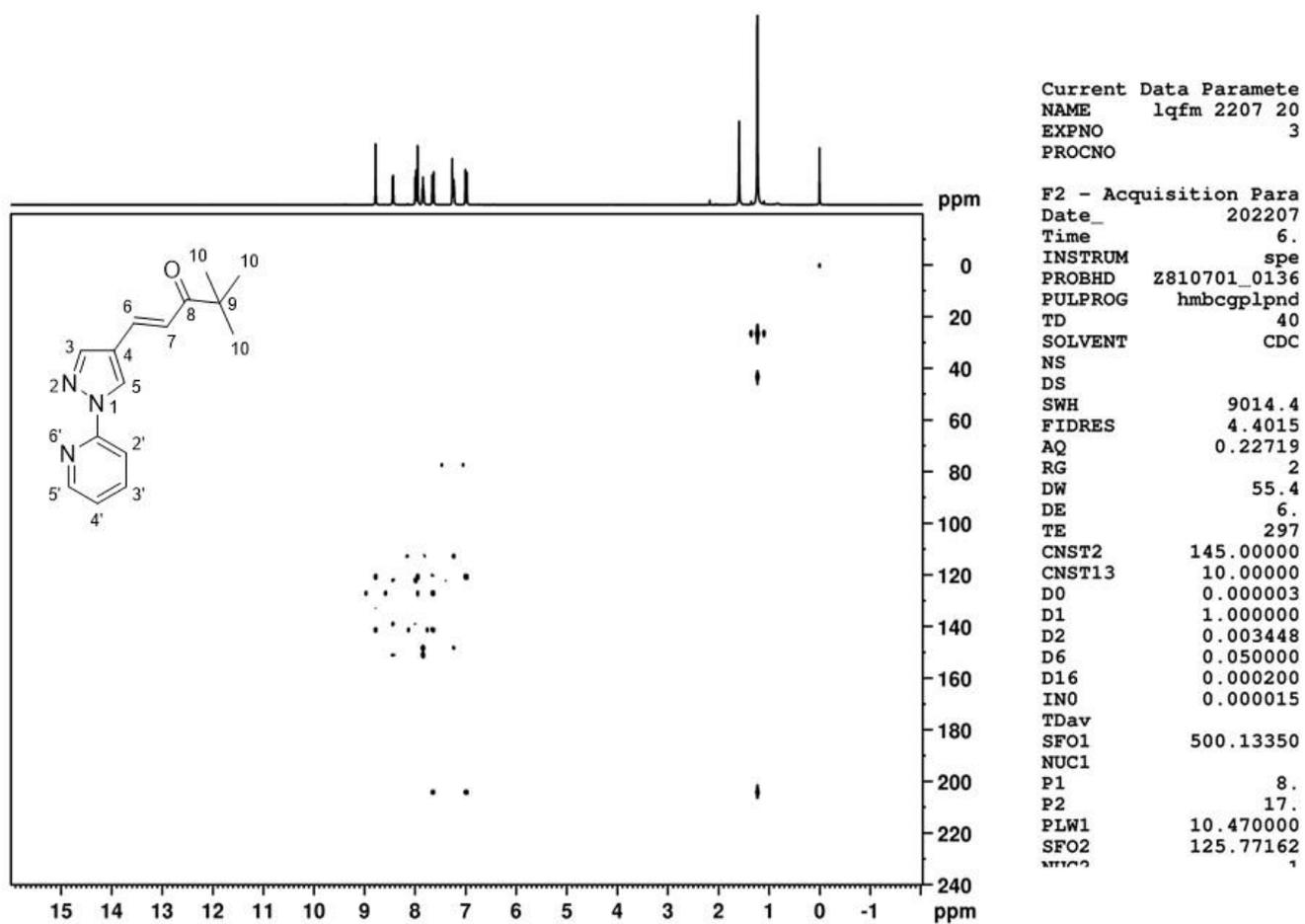
Espectro 5: Mapa de contorno HSQC do composto 23.1 (CDCl<sub>3</sub>).

Espectro 6: Mapa de contorno HMBC do composto 23.1 (CDCl<sub>3</sub>).

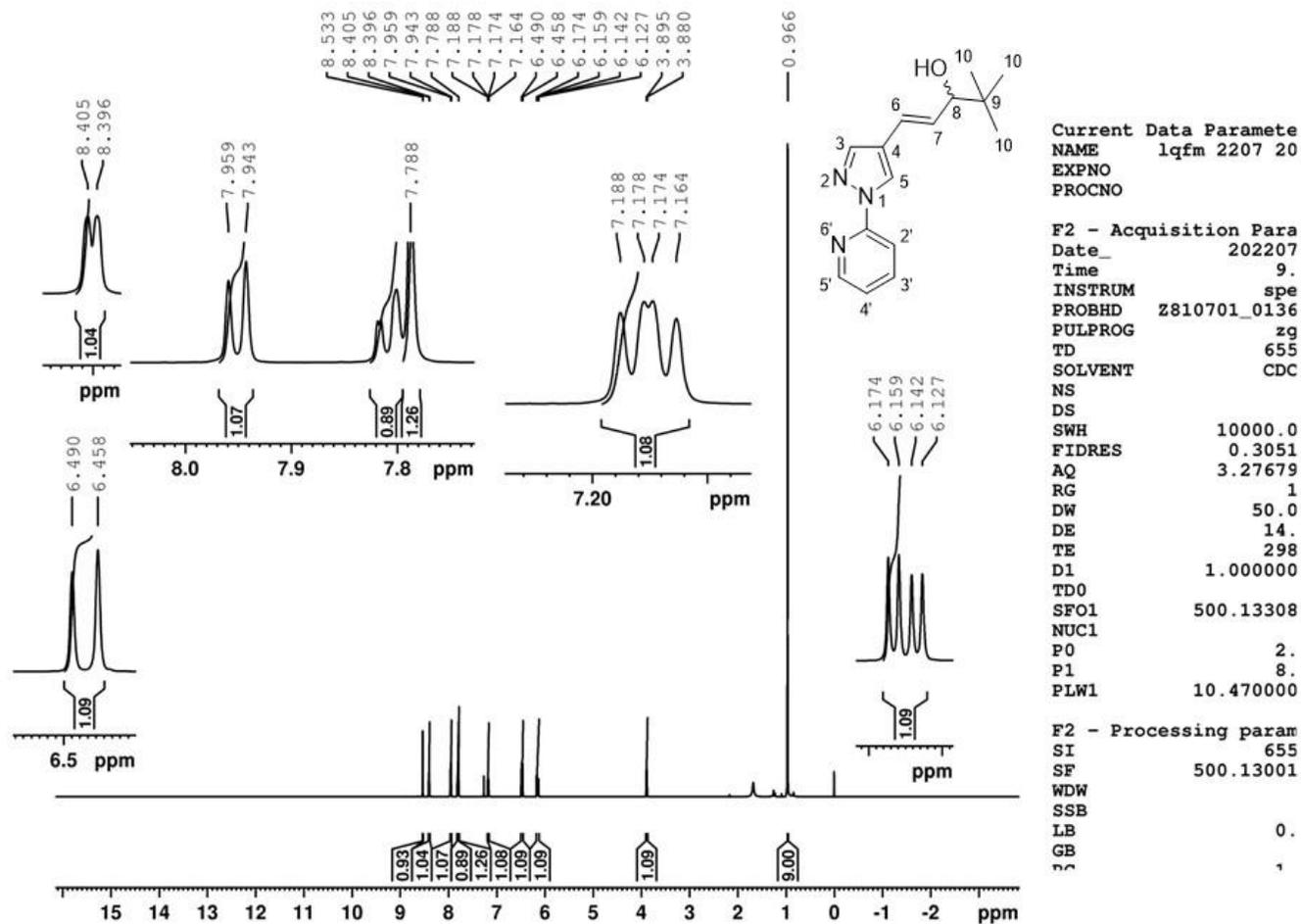
Espectro 7: Espectro de RMN 1H do composto 22.2 destacando as principais regiões (CDCl3)

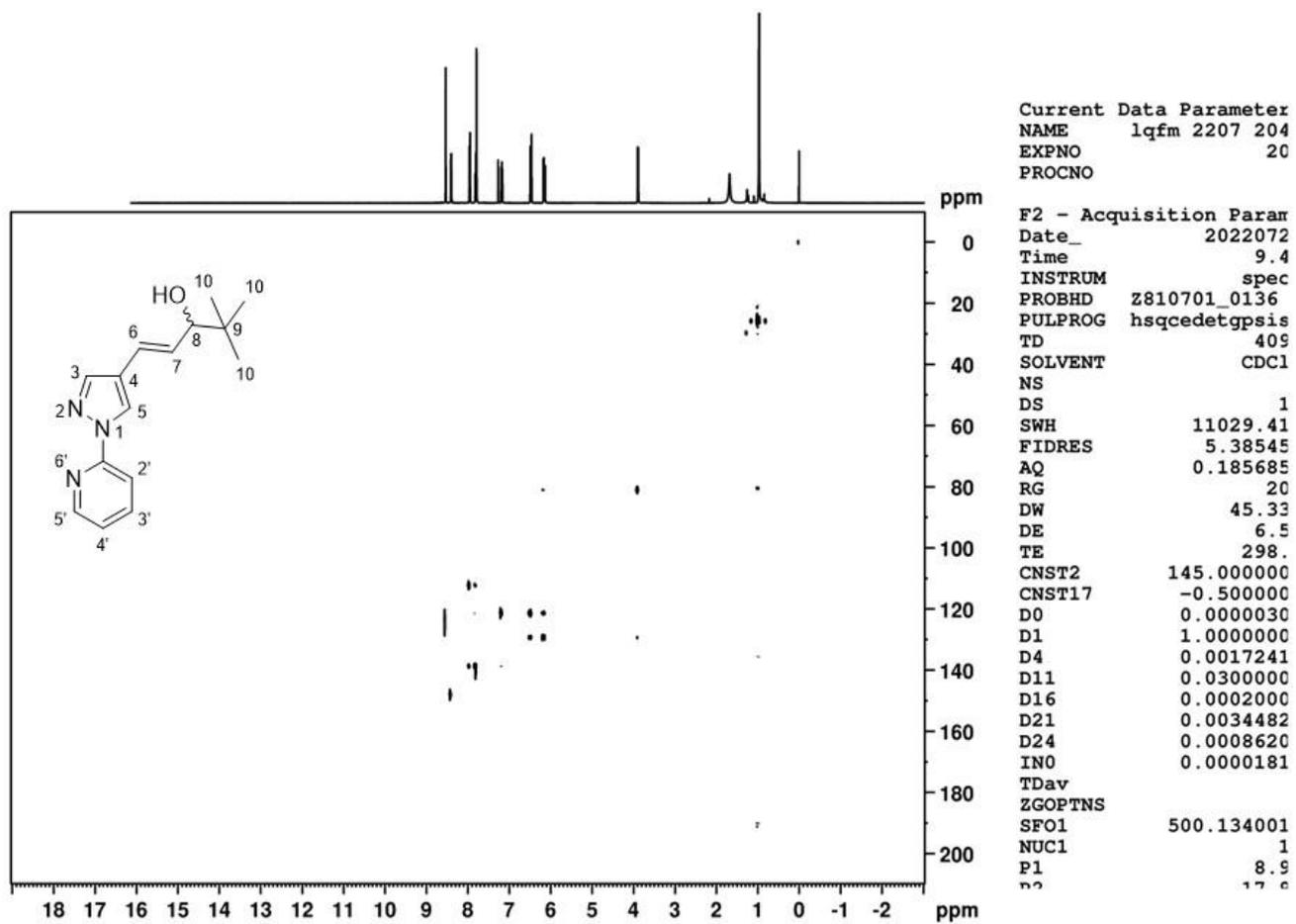


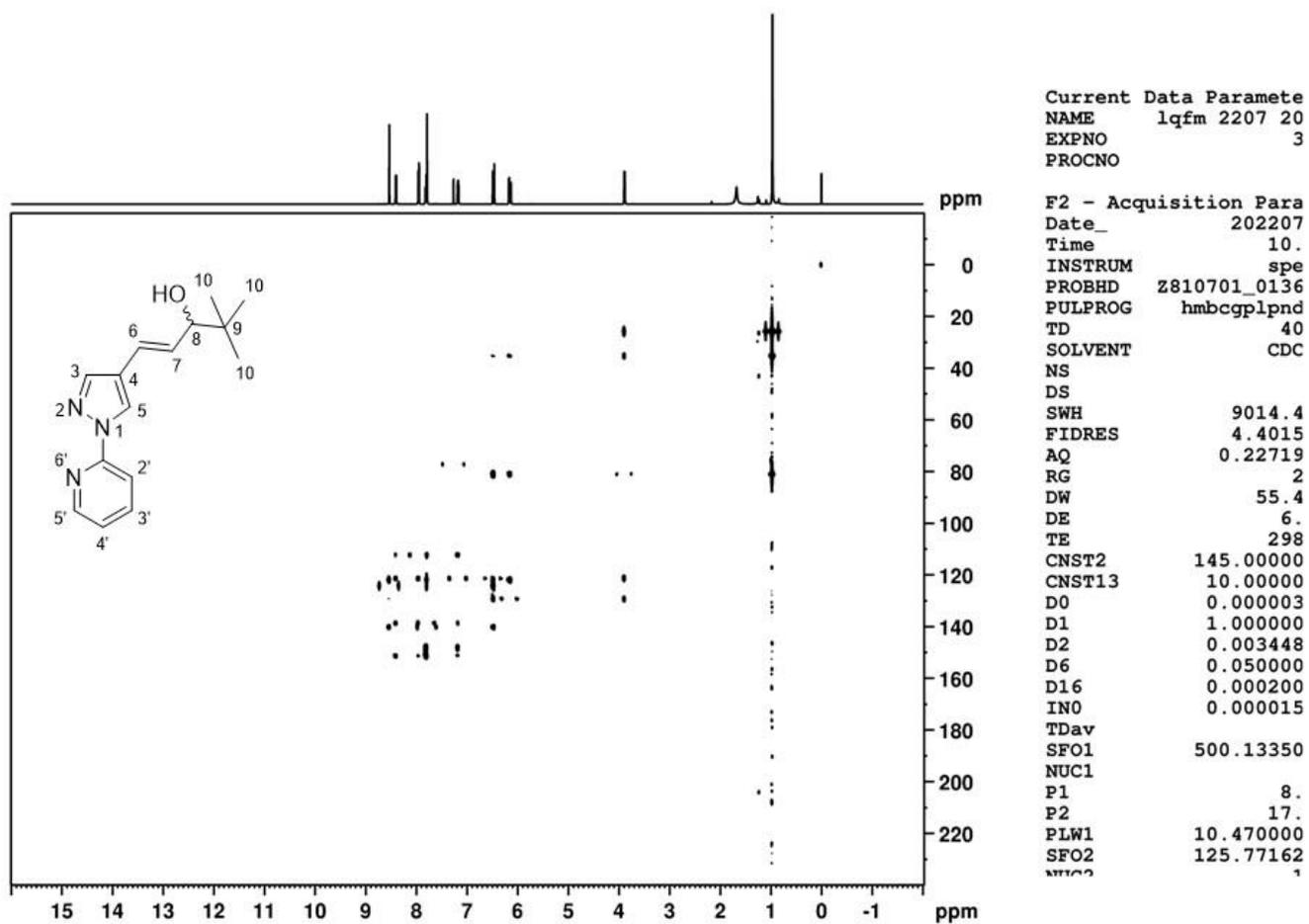
Espectro 8: Mapa de contorno HSQC do composto 22.2 (CDCl<sub>3</sub>).

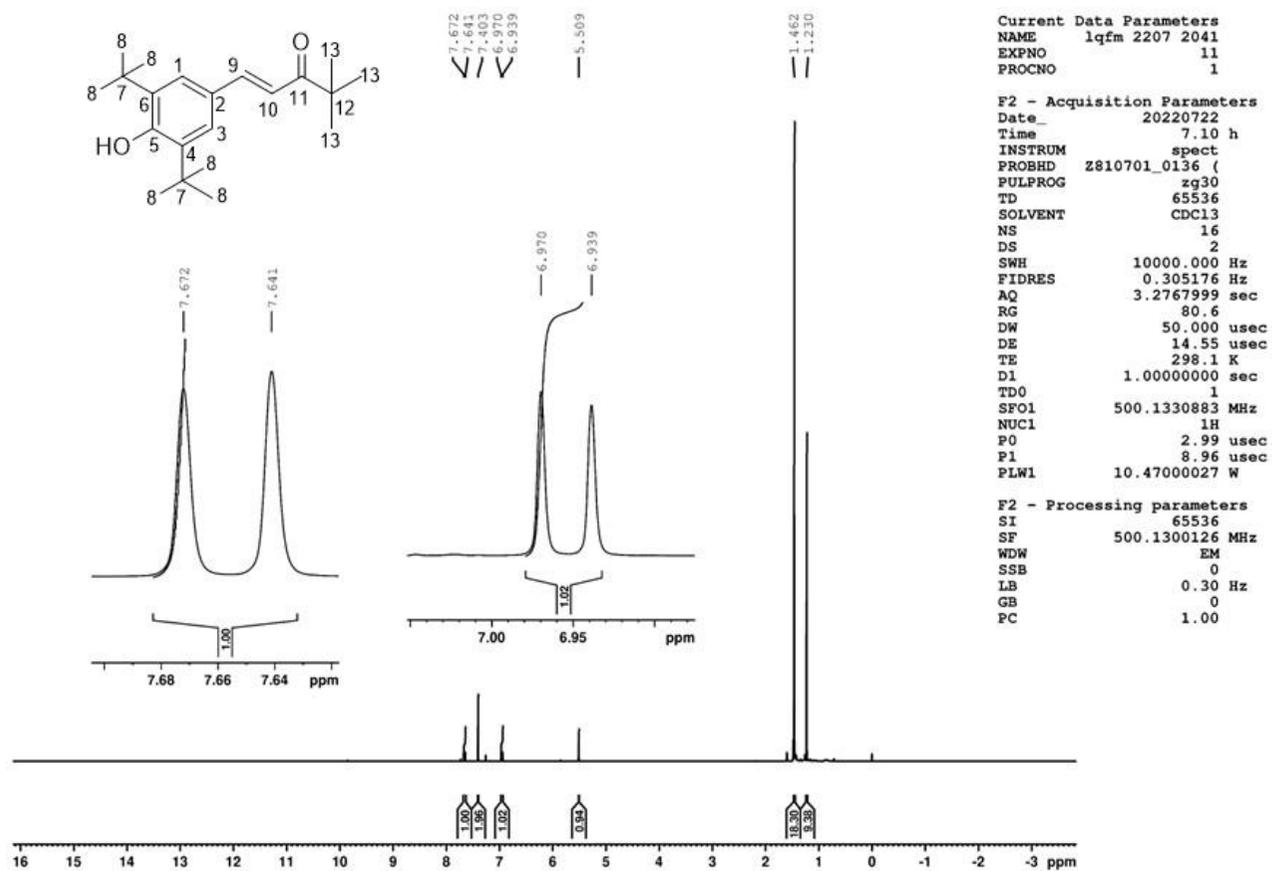
Espectro 9: Mapa de contorno HMBC do composto 22.2 (CDCl<sub>3</sub>).

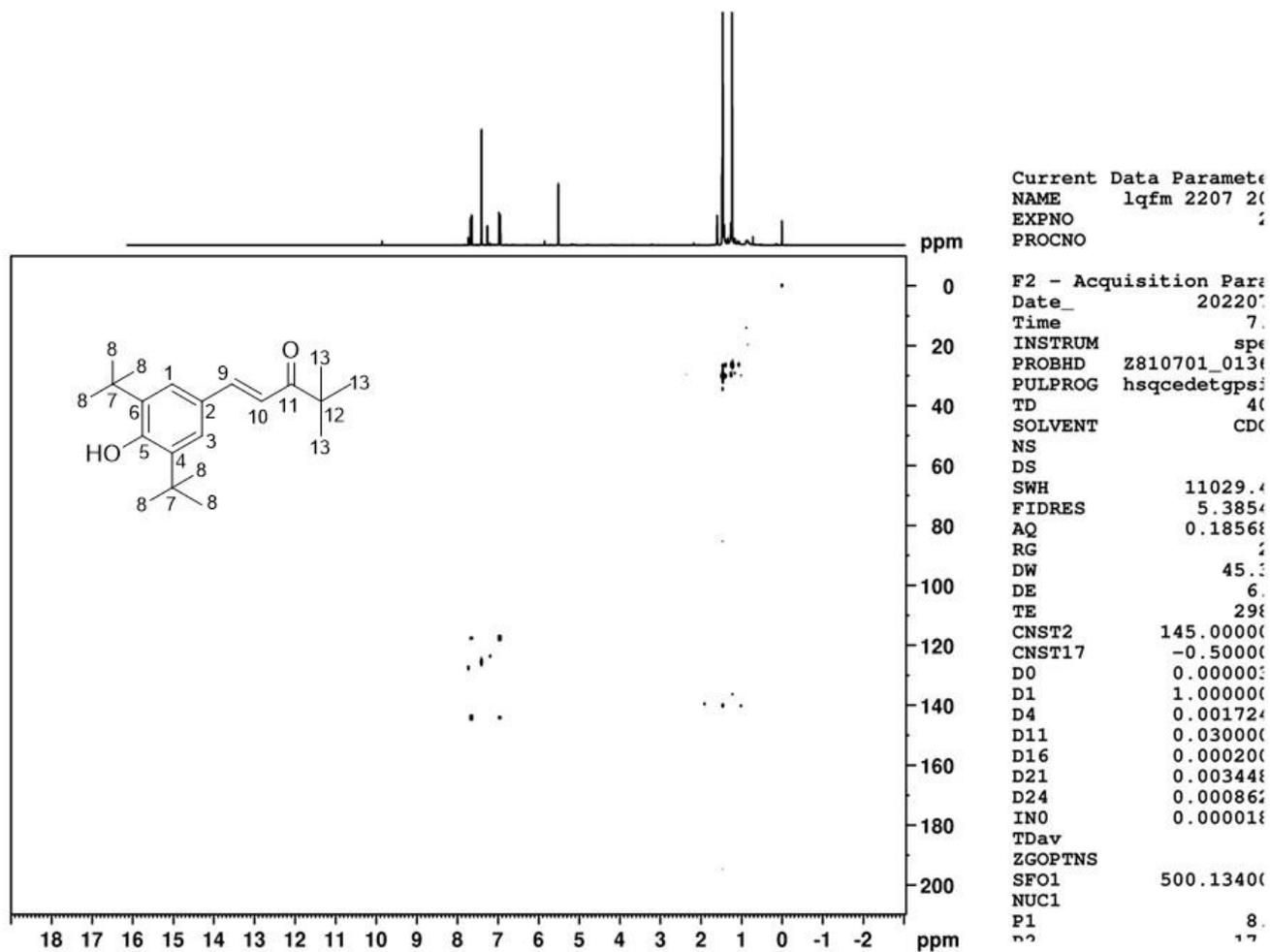
Espectro 10: Espectro de RMN 1H do composto 23.2 destacando as principais regiões (CDCl3).



Espectro 11: Mapa de contorno HSQC do composto 23.2 (CDCl<sub>3</sub>).

Espectro 12: Mapa de contorno HMBC do composto 23.2 (CDCl<sub>3</sub>).

Espectro 13: Espectro de RMN 1H do composto 25 destacando as principais regiões (CDCl<sub>3</sub>).

Espectro 14: Mapa de contorno HSQC do composto 25 (CDCL<sub>3</sub>).

Espectro 15: Mapa de contorno HMBC do composto 25 (CDCl<sub>3</sub>).