



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



Derivados de azufre como fármacos para el tratamiento de enfermedades mentales como la esquizofrenia: estructura, mecanismo de acción y efectos adversos.

Carmen Reinares Rueda



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Departamento de Química Orgánica

Trabajo Fin de Grado

“Derivados de azufre como fármacos para el tratamiento de enfermedades mentales como la esquizofrenia: estructura, mecanismo de acción y efectos adversos.”

Revisión Bibliográfica

Realizado por: **Carmen Reinares Rueda**

Tutora: **Victoria Esther Valdivia Giménez**

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, que afecta al uno por ciento de la población y que se caracteriza por la aparición de alteraciones en el comportamiento, en las emociones y en el pensamiento de los pacientes. A pesar de no tener cura, en los últimos años, se han diseñado nuevas terapias para disminuir los síntomas de la enfermedad, entre ellas, cabe destacar el uso de moléculas para el tratamiento de la esquizofrenia, los antipsicóticos. Una de las principales líneas de investigación del grupo en el que se ha realizado este TFG es el desarrollo de derivados de azufre de interés farmacológico, por esta razón, de entre todos los antipsicóticos tanto del mercado como de los que están en fases avanzadas de ensayos clínicos, en este TFG se ha realizado una revisión bibliográfica centrada en el estudio de la estructura y síntesis de fármacos de primera y segunda generación que contienen azufre en su estructura, sus mecanismos de acción, limitaciones, eficacia y relaciones estructura-actividad. Finalmente se ha realizado una descripción de cada uno de los efectos secundarios de los fármacos, ya que estos suelen influir en la adherencia al tratamiento, debido a que muchos pacientes no los pueden tolerar y terminan por abandonar la terapia.

Palabras clave: Esquizofrenia, antipsicóticos, trastorno psiquiátrico, tratamiento de la esquizofrenia y neuroquímica.

Índice

1. Introducción	3
2. Objetivos	3
3. Metodología	3
4. Resultados y discusión	4
○ 4.1 Síntomas	4
○ 4.2 Neurobiología	5
○ 4.3 Neuroquímica	6
○ 4.4 Tratamiento	8
4.4.1 Antipsicóticos de primera generación	
○ 4.4.1.1 Clorpromazina	9
○ 4.4.1.1.1 Farmacología	10
○ 4.4.1.1.2 Relación estructura-actividad	11
○ 4.4.1.1.3 Efectos secundarios	12
4.4.2 Antipsicóticos de segunda generación	
○ 4.4.2.1 Quetiapina	13
○ 4.4.2.1.1 Farmacología	15
○ 4.4.2.1.2 Relación estructura-actividad	16
○ 4.4.2.1.3 Efectos secundarios	17
○ 4.4.2.2 Lurasidona	17
○ 4.4.2.2.1 Farmacología	19
○ 4.4.2.2.2 Relación estructura-actividad	20
○ 4.4.2.2.3 Efectos secundarios	24
○ 4.4.2.3 Olanzapina	25
○ 4.4.2.3.1 Farmacología	26
○ 4.4.2.3.2 Relación estructura-actividad	26
○ 4.4.2.3.3 Efectos secundarios	29
4.4.3 Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia	
○ 4.4.3.1 RG1678	29
○ 4.4.3.1.1 Farmacología	31
○ 4.4.3.1.2 Relación estructura actividad	31
○ 4.4.3.2 Ziprasidona	33
○ 4.4.3.3 Tioridazina	33
5. Conclusiones	34
6. Bibliografía	35

1. Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta a millones de personas en el mundo y que se caracteriza por la aparición de alteraciones en el comportamiento, en las emociones y en el pensamiento de los pacientes. Este trastorno es invariable en diferentes culturas, así como en diferentes países. La incidencia anual de esquizofrenia promedio es de 15 por cada 100.000 habitantes, la prevalencia es alrededor de 4,5 por cada 1000 habitantes y el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida media es del 0,7% (Tandon et al, 2008). A pesar de no tener cura en la actualidad, gracias a la neurociencia y la genómica, se han diseñado nuevas terapias para disminuir los síntomas de la enfermedad, entre ellas, cabe destacar el uso de moléculas para el tratamiento de la esquizofrenia.

En 1950, comenzó el desarrollo de los antipsicóticos/neurolepticos, con la aprobación de la clorpromacina y de otros fármacos como el haloperidol, que son los llamados antipsicóticos típicos. En 1980 surgió una nueva clase de antipsicóticos de segunda generación, los antipsicóticos atípicos, como la clozapina. A pesar de que ambos grupos de fármacos tienen la misma eficacia, no tratan todos los síntomas de la esquizofrenia, es por ello que actualmente se están desarrollando un gran número de ensayos clínicos y hay una continua búsqueda de nuevas moléculas. Además, un aspecto muy importante a tener en cuenta en el tratamiento de la esquizofrenia es que este se ve influenciado por los efectos secundarios que producen los neurolepticos, como sedación, aumento de peso, mareos, inquietud o estreñimiento (Azmanova et al, 2018).

2. Objetivos.

El objetivo de este TFG es realizar una revisión bibliográfica para conocer la estructura, la relación estructura-actividad, el mecanismo de acción y los principales efectos adversos de los fármacos que contienen azufre en su estructura y que actualmente se utilizan en el tratamiento de enfermedades mentales como la esquizofrenia.

3. Metodología

Para realizar este TFG, se han realizado búsquedas bibliográficas desde enero hasta mayo de 2021 de los diferentes antipsicóticos que contienen azufre en su estructura. La mayoría de las búsquedas se han realizado en bases de datos tales como Web of Science y PubMed y en páginas web como ACS Chemical Neuroscience, ScienceDirect y National Center for Biotechnology Information, entre otras.

Por otro lado, la mayor parte de los esquemas y figuras que aparecen, se han realizado, basándonos en los artículos consultados y con el programa ChemDraw professional 16.0 al que tienen acceso a través de una licencia campus todos los miembros de la Universidad de Sevilla. Por último, las palabras clave utilizadas para comenzar la búsqueda de los antipsicóticos fueron: schizophrenia, antipsychotics, psychiatry disorder, schizophrenia treatment y neurochemistry.

4. Resultados y discusión

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, que afecta al uno por ciento de la población, además de ser una de las menos conocidas en el ámbito de la psiquiatría. Hoy en día, no se conoce el origen de esta enfermedad, pero sí los factores de riesgo que según estudios aumentan las probabilidades de desarrollarla. Por un lado, se encuentran los factores ambientales, como el consumo de drogas psicotrópicas en la adolescencia, complicaciones durante el embarazo y el parto y el estrés, entre otros. Y por otro lado habría que destacar los factores genéticos, que son de los que más evidencias se tienen, ya que la heredabilidad de la esquizofrenia es de hasta un ochenta por ciento (Janoutová et al, 2016). Según las estadísticas, la esquizofrenia comienza en la última fase de la adolescencia, y en la adultez temprana, concretamente, en hombres, aparece a los 23 años y en mujeres a los 28 (Azmanova et al, 2018). La esperanza de vida de las personas que viven con esta enfermedad se reduce entre 15 y 20 años (Owen et al, 2016), así mismo, el 40% representa casos de suicidio, y el resto, enfermedades cardiorrespiratorias, infecciosa y musculoesqueléticas (Meyer, MacCabe, 2016). Se han observado cambios anatómicos en el cerebro en personas con esta patología, entre ellos destacan la disminución de los volúmenes del cráneo, cerebro, sustancia gris y blanca, densidad tisular, así como del volumen frontal y temporal (Taylor, 2006).

4.1. Síntomas

En la esquizofrenia se pueden distinguir tres tipos de síntomas, los positivos, los negativos y los cognitivos.

Los síntomas positivos (síntomas psicóticos), son aquellos que aparecen en los episodios agudos de la enfermedad, como alucinaciones, trastornos del pensamiento y delirios (Taylor, 2006). Estos síntomas suelen remitir, aunque algunos pacientes los experimentan a largo plazo (Owen et al, 2016).

Los síntomas negativos son más duraderos que los positivos, y entre ellos encontramos disminución emocional, apatía, así como depresión (Azmanova et al, 2018). En general, son síntomas que debilitan la personalidad del paciente.

Los síntomas cognitivos están relacionados con una disminución del rendimiento de las personas con esquizofrenia. Como ejemplos se puede citar la falta de lógica, la disminución de la atención,

trastornos del pensamiento (Meyer, MacCabe,2016). Hay un pequeño porcentaje de personas que no llegan a manifestar los síntomas cognitivos, en cambio, las personas que sí los desarrollan, suelen ser enfermos crónicos, que incluso no tienden a mejorar (van Os,Kapur, 2009).

Los fármacos antipsicóticos tienen mayor efectividad en los síntomas positivos que en los negativos (Meyer, MacCabe, 2016).

Además de los tipos de síntomas mencionados, los pacientes esquizofrénicos también pueden experimentar ansiedad, autolesión, agresividad y hostilidad. El 97% de los pacientes desarrolla falta de comprensión, el 74% tiene alucinaciones auditivas, el 66% de los casos desarrolla un carácter sospechoso, el 65% de los enfermos oye voces que hablan con ellos, y el 50% tiene pensamientos hablados en voz alta (van Os, Kapur, 2009).

4.2 Neurobiología

Como se ha mencionado anteriormente, la anatomía del cerebro de las personas con esquizofrenia sufre una serie de cambios, entre los que destaca la reducción del volumen cerebral en un 2%, así como un aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (Taylor, 2006). (Imagen 1)

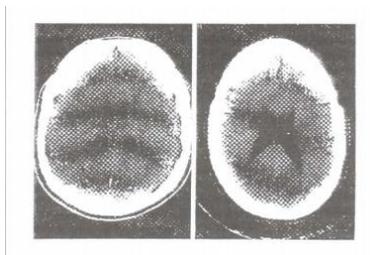


Imagen 1. Comparación de ventrículos entre un paciente normal (Izquierda) y uno con esquizofrenia (Derecha). (Rivas,1998).

Este aumento del 20-75% del tamaño de los ventrículos cerebrales, según estudios, está relacionado con la aparición de la enfermedad y va progresando con el tiempo a la vez que ésta. Además, los pacientes que experimentan un agrandamiento de los ventrículos son aquellos que tienen síntomas más graves.

También se han hallado modificaciones en la corteza prefrontal, en el lóbulo temporal y parietal. En este sentido, se puede observar un aumento de la densidad de empaquetamiento neuronal en la zona del lóbulo frontal y en la corteza prefrontal dorsolateral. Esta zona es de gran relevancia, ya que se asocia con síntomas y procesos cognitivos (Gogtay et al,2011). Los síntomas positivos de la enfermedad se han asociado con alteraciones en el lóbulo temporal, mientras que los síntomas negativos se correlacionan con la disminución del tamaño del lóbulo temporal medial izquierdo. El grado de gravedad de los trastornos del pensamiento y las alucinaciones

auditivas, está asociado con variaciones en la circunvolución temporal superior anterior izquierda y posterior izquierda. La amígdala, que es responsable de las emociones y del miedo, localizada en el lóbulo temporal, sufre una disminución del volumen tanto en pacientes crónicos como en pacientes que han sufrido un primer episodio, sin embargo, esta reducción también se ha hallado en pacientes con trastornos de ansiedad, del estado de ánimo y en consecuencia del envejecimiento (Azmanova et al, 2018).

La disminución de la materia gris y blanca, está relacionada con la reducción del volumen cerebral en pacientes con esquizofrenia (Kahn, Sommer, 2015). El descenso del volumen de la materia gris se observa en diferentes áreas, entre ellas el área frontal, temporal, lóbulo insular, circunvolución temporal superior y circunvolución cíngulo anterior. Esta pérdida va progresando con el tiempo, y es más problemática en pacientes crónicos con tratamiento. Por otro lado, las alteraciones en el volumen de la materia blanca, se distribuyen sobre todo en los fascículos arqueados, uncuidados y en las fibras de asociación (Azmanova et al, 2018). Este descubrimiento defiende que los síntomas, la gravedad y el curso de la enfermedad están relacionados con desconexiones entre las diferentes estructuras cerebrales y su consiguiente mala comunicación (Damaraju et al, 2014). Parece ser que una de las principales causas de esta disminución de la materia blanca se debe a la disfunción de los oligodentrocitos, ya que estos son los responsables de la producción de mielina, cuya función es proteger a las fibras nerviosas en el SNC (Kahn, Sommer, 2015).

4.3 Neuroquímica

Hay diferentes teorías acerca de cuáles son las alteraciones químicas que se producen para dar lugar a esta enfermedad. Las más conocidas son la dopaminérgica, serotoninérgica y la glutaminérgica. En primer lugar, hablaremos de la teoría dopaminérgica, que es la hipótesis más conocida. Antes de empezar, es preciso recordar que la dopamina (DA) es una catecolamina que se encuentra en el cerebro de los mamíferos, se trata de un neurotransmisor que está involucrado en el control de las actividades motoras y locomotoras, las emociones, la recompensa y algunas funciones endocrinas (Sousa et al, 2002) e interacciona con los receptores de la familia de la dopamina D1 (D1 y D5) y los de la familia de la dopamina D2 (D2, D3 y D4) (Sokoloff et al, 1980). (Figura 1)

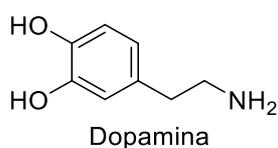


Figura 1. Estructura de la DA

La teoría dopaminérgica se basa en que en la esquizofrenia hay una hiperactivación de las vías dopaminérgicas cerebrales. Esta teoría surge del mecanismo de acción de los neurolépticos, que consiste en el bloqueo de los receptores de dopamina, reduciendo así la transmisión dopaminérgica (Obiols, Carulla, 1998). La evidencia de que el mecanismo de acción de los antipsicóticos es este, es que producen reacciones extrapiramidales y una producción de hiperprolactinemia (García, 2005). También existe una relación de la eficacia de los neurolépticos y su capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos. De hecho, sustancias como la L-DOPA, la amfetamina, disulfiram o la fenciclidina, que son agonistas dopaminérgicos, agravan los cuadros psicóticos (González, García, 1993).

A pesar de conocer el mecanismo de acción de los antipsicóticos, no hay ninguna prueba experimental que verifique que existe un aumento de los niveles de DA en pacientes esquizofrénicos (Neto et al, 2007). Otra limitación de esta teoría es que sólo explica los síntomas positivos de la enfermedad, que son los únicos que mejoran tras la administración de fármacos antipsicóticos, pero no los síntomas negativos (Sousa et al, 2002). Además, tampoco se ha podido resolver el por qué estos fármacos no mejoran los síntomas de algunas personas esquizofrénicas (Brunello et al, 1995).

Otra molécula involucrada en la aparición de la enfermedad es la serotonina (5-HT o 5-hidroxitriptamina). (Figura 2)

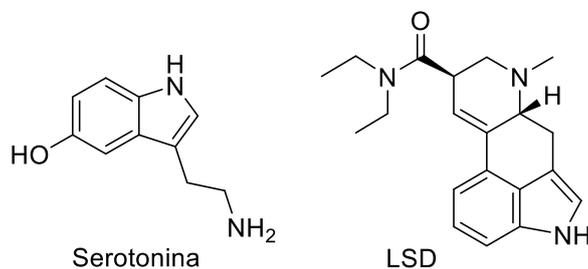


Figura 2. Estructura de la serotonina y del LSD

La 5-HT es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del L-triptófano. Está involucrada en el estado de ánimo y en el procesamiento emocional, por tanto, una disminución de serotonina da lugar a depresión (Reynolds, 2008), que es un síntoma común en la esquizofrenia. La teoría serotoninérgica surge en la década de los años cincuenta del siglo XX, por Wooley y Shaw, que postularon que la aparición de la esquizofrenia podía ser debida a un déficit serotoninérgico en el SNC (Obiols, Carulla, 1998). Su hipótesis se basa en el estudio del LSD (cuya molécula presenta analogías estructurales con la 5-HT), droga que produce alucinaciones visuales, despersonalización y otros síntomas similares a los de la esquizofrenia. Estos efectos se producen mediante el agonismo de los receptores serotoninérgicos, por tanto, un déficit de 5-HT podría estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad (Neto et al, 2007). En la

actualidad existen muchos fármacos que actúan como antagonistas de receptores 5-HT_{2A}. Aun así, esta teoría carece de evidencia, ya que a pesar de que los pacientes con esquizofrenia tienen una carencia de L-triptófano, su administración por vía oral, no conduce a una mejora de los síntomas de la enfermedad (Gillin et al, 1976).

Por último, está la teoría glutaminérgica, en la que se cree que el problema se encuentra en una disfunción de la neurotransmisión del glutamato (Figura 3).

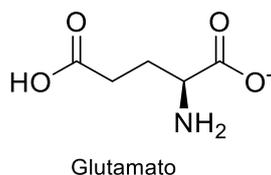


Figura 3. Estructura del glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador que se encuentra en el cerebro humano, sintetizado en las neuronas o en las células gliales.

Los sistemas glutaminérgicos participan en la patología neuronal de la enfermedad y cabría la posibilidad de que la esquizofrenia fuera el resultado de una neurotransmisión disfuncional del glutamato y glutamina (Lorenz et al, 2015). Según estudios de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones, se han observado cambios en las concentraciones de glutamato y glutamina en pacientes esquizofrénicos, mostrando un aumento de glutamina en el tálamo, el cíngulo anterior y en la corteza prefrontal media y una disminución de los niveles de glutamato en el tálamo (Thakkar et al, 2017). Este aumento de glutamina y disminución del glutamato presenta una conversión disfuncional de glutamina en glutamato en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, cuando los pacientes son tratados con antipsicóticos, los niveles vuelven a la normalidad. El receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) es uno de los receptores del glutamato y está involucrado en el mecanismo de la enfermedad. Estos receptores se encuentran en zonas que están relacionadas con la esquizofrenia, como por ejemplo el hipocampo. También se ha visto que hay zonas en el cerebro, como el cuerpo estriado, donde el sistema glutaminérgico actúa complementariamente con el dopaminérgico (Merrit et al, 2016). Así, los receptores que están ubicados en las neuronas dopaminérgicas regulan la DA extracelular, de manera que, una reducción de la función de los receptores NMDA da como resultado una desregulación de la liberación de DA.

4.4 Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad se considera un desafío para la medicina, no sólo por su enorme complejidad, sino también por la necesidad de integrar y abordar las influencias biológicas, psicosociales y ambientales asociadas a la enfermedad (Kane y Marder, 1993). Por

todo ello, el tratamiento de la esquizofrenia combina la medicación con terapias psicológicas, rehabilitación social y apoyo social.

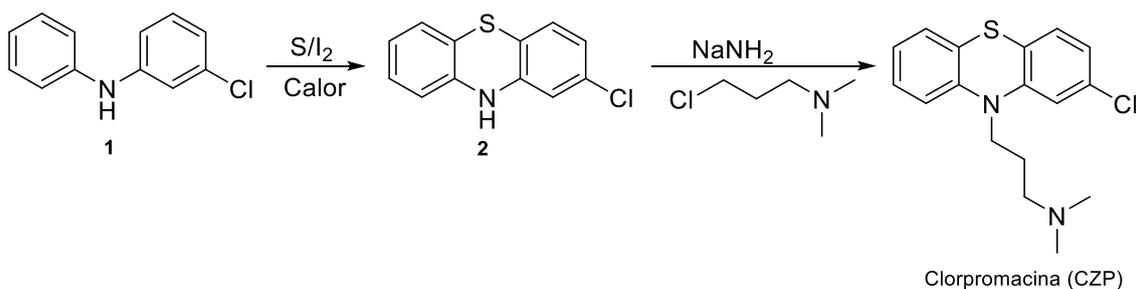
Los llamados fármacos antipsicóticos, son los que se han utilizado a lo largo del tiempo para el tratamiento tanto agudo como crónico de la enfermedad. Se dividen en dos clases, los de primera generación (antipsicóticos típicos) y los de segunda generación (antipsicóticos atípicos). Debido a que una de las principales líneas de investigación del grupo en el que se ha realizado este TFG es el desarrollo de derivados de azufre de interés farmacológico, de todos los antipsicóticos tanto del mercado como de los que están en fases avanzadas de ensayos clínicos, en este TFG se estudiará la estructura y síntesis de fármacos de primera y segunda generación que contienen azufre en su estructura, sus mecanismos de acción, limitaciones, eficacia y relaciones estructura-actividad.

4.4.1 Antipsicóticos de primera generación

4.4.1.1 Clorpromacina (CZP)

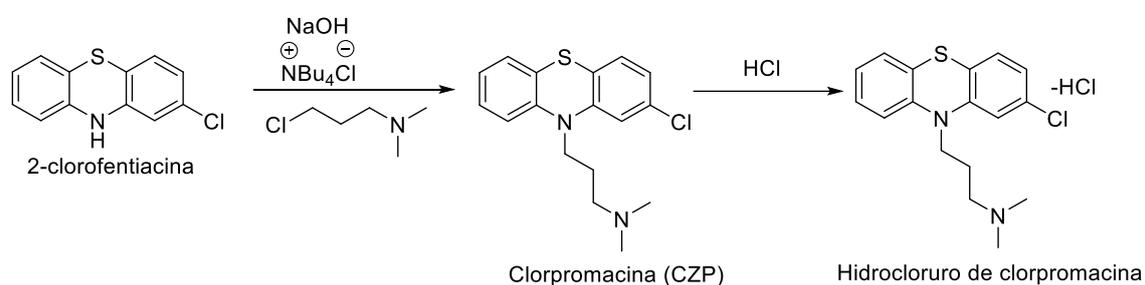
El descubrimiento de esta molécula, sintetizada por Charpentier, supuso uno de los mayores avances de la farmacología en el siglo XX (López-Muñoz et al, 2002). Es un derivado de la prometazina, la cual es una fenotiazina antihistamínica con acción sedante, utilizada para la anestesia (Mitchell,1993). La clorpromacina no sólo tiene impacto en pacientes esquizofrénicos, sino que también ha conducido al descubrimiento de los antidepresivos. Este agente neuroléptico se encuentra dentro de la lista de medicamentos esenciales de la OMS, de hecho, su papel es comparable con el descubrimiento de la penicilina (Boyd-Kimball et al, 2019). Fue aprobada por la FDA en el año 1954 (Mazana et al,2002).

La clorpromacina, 3-(2-clorofenotiazin-10-yl)-N,N-dimetilpropan-1-amina, según su nombre IUPAC, es una molécula de bajo peso molecular (318,1 g/mol). Para su síntesis, en primer lugar, se produce una ciclación de la 3-clorodifenilamina **1** con sulfuro, en presencia de un catalizador de yodo y calor, dando lugar a la 2-clorofenotiazina **2**. A continuación, el tratamiento de **2** con amiduro de sodio y N,N-dimetil-3-cloropropilamina, conduce, tras una destilación final, a la clorpromacina (Boyd-Kimball et al, 2019). (Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis original de la CZP por Paul Charpentier.

La síntesis que se muestra en el esquema 1 es la original, la desarrollada por Charpentier. Sin embargo, posteriormente, se han desarrollado otras rutas nuevas para la síntesis de la CZP. Una de las más notables ha sido la de la síntesis del clorhidrato de clorpromacina, patentada por Wang. Así, el primer paso consiste en la sustitución de la 2-clorofenotiazida **2** por la N,N-dimetil-3-cloropropilamida, dando lugar a la CZP. Finalmente, se produce una neutralización con HCl. El rendimiento de esta síntesis es mayor que el que se obtiene con los métodos tradicionales (mayor del 90%). El aumento del rendimiento se debe al uso de NaOH y al cloruro de tetrabutilamonio, como agentes de condensación, al control estricto de la proporción de los reactivos de partida, y al uso de un indicador para el punto final de la reacción de obtención del clorhidrato (Boyd-Kimball et al, 2019). (Esquema 2)



Esquema 2. Síntesis del hidrocloruro de clorpromacina

4.4.1.1.1 Farmacología

La CPZ fue el primer antipsicótico estudiado y con el que se han comparado antipsicóticos de primera e incluso de segunda generación. Presenta alta afinidad por los receptores de dopamina (DA) y actúa como antagonista del receptor inhibiendo la actividad adenilato ciclasa.

La CPZ tiene varios metabolitos activos que atraviesan la BHE (barrera hematoencefálica), como por ejemplo la 7-hidroxiclorpromazina, sin embargo, se ha demostrado que la CPZ inalterada es la principal responsable de la respuesta del SNC. La principal actividad farmacológica de la CPZ es el antagonismo del receptor de dopamina D₂ (D₂R) con concentraciones terapéuticas en un rango de 60 a 80% (Ravanic et al, 2009). Estas concentraciones terapéuticas dan como resultado niveles de ocupación del D₂R de más del 78% que son los responsables de los síntomas extrapiramidales (EPS). La tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado que muchos antipsicóticos convencionales, como la CPZ, ocupan los D₂R durante un período de tiempo más largo que muchos antipsicóticos atípicos, que desaparecen rápidamente después de una dosis oral. Esta mayor duración de ocupación se debe a la unión más estrecha de CPZ y otros antipsicóticos típicos a los D₂R que la de los antipsicóticos atípicos. Esta estimulación prolongada de los D₂R por la CPZ contribuye a las altas tasas de EPS observadas en los pacientes (Usdin, 1971).

Por otro lado, se ha probado la afinidad de unión de la CPZ por otros receptores de dopamina, los receptores D1, D3 y D4, pero todos ellos muestran baja afinidad, lo que confirma la baja probabilidad de que estos receptores jueguen algún papel en la actividad antipsicótica. También se ha estudiado la afinidad de la CPZ por otros receptores como el 5-HT, sin embargo, se ha descubierto que a pesar de que la CPZ es capaz de inhibir al receptor 5-HT_{2A} in vitro, este perfil farmacológico se pierde in vivo (Adams et al, 2005).

La CPZ es también un conocido antagonista de los receptores adrenérgicos, lo que contribuye a su efecto antipsicótico. La CPZ ha mostrado una alta afinidad por los subtipos α -1A y α -1B de este receptor, que se co-expresa en la corteza frontal y el tálamo (Ban, 2007). Estudios realizados en ratas demuestran que, la CPZ tiene una afinidad 4 veces mayor por el adrenoreceptor subtipo α -1A que por el receptor D2. El antagonismo del receptor α -1A podría explicar la actividad antipsicótica de la CPZ porque la psicosis es un síntoma que se debe a la hiperactividad de los receptores adrenérgicos (Azmanova et al, 2018).

También se ha demostrado que la CPZ aumenta la liberación de acetilcolina en el hipocampo, parece ser que este aumento se debe a la inhibición de los receptores muscarínicos M2 por la CPZ, si bien varios antipsicóticos atípicos pueden inducir esta respuesta a una dosis más baja (Rees, Lambert, 1955).

4.4.1.1.2 Relación estructura-actividad

La parte de la molécula responsable de su actividad parece ser el resto de propilamina presente en la CPZ frente al anillo A, junto con su sustituyente cloro (Freeman, 1956). Esta suposición fue inicialmente un tema de debate, pero una simple superposición estructural de la conformación de la CPZ orientada hacia el anillo A con la estructura de la dopamina, colocó al anillo A y a la amina terciaria protonable en posiciones similares a los de la dopamina (Figura 4) (Tyler et al, 2017)

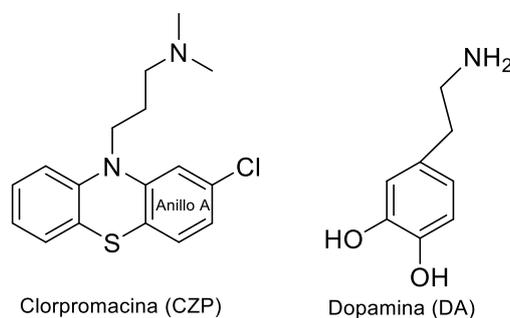


Figura 4. Similitudes estructurales de la CZP y DA

Estas observaciones, además, se validaron por medio de cálculos de energía potencial y simulaciones de dinámica molecular con fenotiazina, xantina y derivados de tioxanteno que mostraron la existencia de interacciones de Waals claves entre la cadena lateral y el átomo de

cloro sustituyente del anillo A. El incremento de tales fuerzas de van der Waals se asoció clínicamente con un aumento del nivel de unión con el D2R, una mayor eficacia antipsicótica y un aumento de los EPS. (Buoli et al, 2016)

Aunque actualmente aún no se cuenta con una estructura de co-cristal, la interacción entre la CZP y el D2R es bastante conocida, lo cual es importante porque es la responsable de la mayoría de los efectos clínicos inducidos por el fármaco. Un estudio de Schetz y Floresca determinó que el grupo amino catiónico de CPZ se une a un residuo de aspartato de la tercera hélice transmembrana del D2R. Probablemente esta SAR (Structure-Activity Relationship) permitió localizar el sitio de unión del ligando del D2R (Parks et al, 2012). Por otro lado, un residuo de triptófano localizado en la sexta hélice transmembrana junto al sitio de unión del ligando en un grupo de residuos aromáticos, se considera un interruptor molecular responsable de la activación de D2R. La unión de la dopamina al D2R da como resultado la activación de este interruptor molecular que conduce a un cambio conformacional en el receptor, mientras que la unión CPZ no provoca dicho cambio, probablemente debido al impedimento estérico. Por lo tanto, en un sentido primitivo, CPZ "bloquea" el D2R para ejercer sus efectos (Zanatta, 2014).

Adicionalmente, se tienen algunas evidencias sobre la unión de CPZ a canales iónicos controlados por ligando como el receptor nicotínico de la acetilcolina nAChR y el 5-HT3R (Thomas et al, 2016). Estos receptores permiten la conversión rápida de una señal química en una señal eléctrica en las sinapsis y la CPZ parece modular su actividad de diferentes formas. En el caso de nAChR, la CPZ obstruye físicamente el canal de iones, uniéndose en sitios cercanos tanto de las regiones citoplásmica como extracelular del poro transmembrana (Abekawa et al, 2011). Por el contrario, CPZ se une directamente al sitio de unión del ligando del 5-HT3R y antagoniza la función de la serotonina. Además de unirse con receptores, se ha demostrado que la CPZ interactúa con las bicapas lipídicas. El anillo de fenotiazina de la CPZ se difunde fácilmente entre las bicapas (Suzuki et al, 2014). Esta difusión está facilitada por la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos fosfato de los fosfolípidos de membrana y el resto de propilamina de la CPZ (Buoli et al, 2016). La CPZ se queda atrapada preferentemente en el interior de las membranas debido a sus interacciones iónicas con los fosfolípidos aniónicos, fosfatidilinositol (PI) y fosfatidilserina (PS), lo que en última instancia, podría conducir a la interrupción de las señales intracelulares que generan segundos mensajeros como inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) (Suzuki et al, 2014).

4.4.1.1.3 Efectos secundarios

Como hemos mencionado anteriormente, la CZP fue el primer neuroléptico comercializado, pero con el tiempo algunas industrias farmacéuticas han interrumpido su producción debido a sus numerosos efectos secundarios, como el aumento de peso, trastornos del movimiento,

sedación e hipotensión postural. Este último efecto se manifiesta tras administrarse dosis altas de CZP (Azmanova et al,2018). Numerosas investigaciones han demostrado que los efectos secundarios producidos por la CZP pueden empeorar los síntomas positivos, siendo estos irreversibles y letales en ciertos casos (Peluso et al, 2012). Por otro lado, este fármaco afecta a diferentes sistemas del organismo, como al sistema cardiovascular, respiratorio y metabólico (Boyd-Kimball et al, 2019). Es por ello que se desarrollaron los fármacos de segunda generación

4.4.2 Antipsicóticos de segunda generación

4.4.2.1 Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico de segunda generación, cuyo nombre comercial es Seroquel®, es un derivado de dibenzotiazepina, cuyo peso molecular es de 383.51 g/mol, usado para el tratamiento de la esquizofrenia y para otras enfermedades mentales, como el trastorno bipolar o la depresión (Azmanova et al, 2018). Se trata del primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en 1997. Es efectivo tanto para los síntomas positivos como para los negativos. En el año 2007, la FDA aprobó una versión de la quetiapina de liberación sostenida para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad (Azmanova et al,2018). (Figura 5)

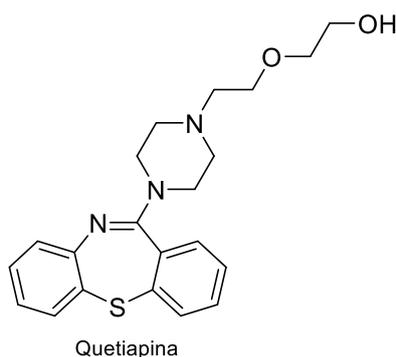
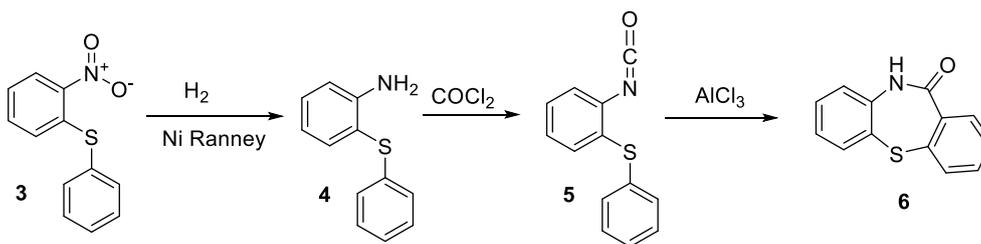


Figura 5. Estructura de la quetiapina

A continuación, se detalla la síntesis de la quetiapina, nombre IUPAC 2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina-11-yl-1-piperazinil)etoxi)etanol.

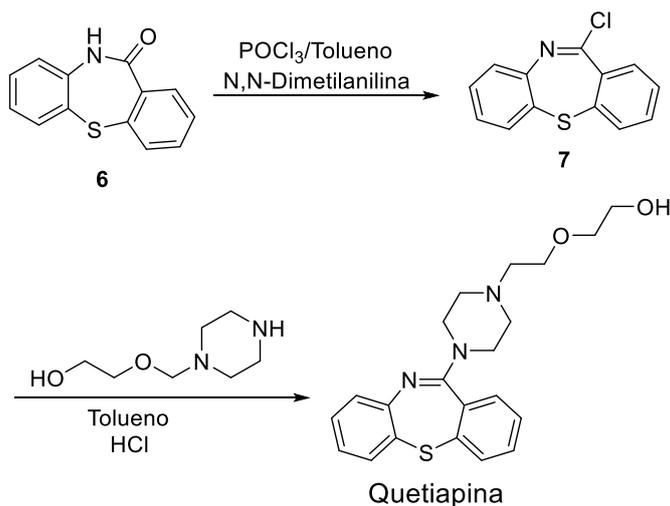
En primer lugar, se reduce el sulfuro de *o*-nitrodifenilo **3** con atmósfera de hidrógeno usando como catalizador el Niquel Raney. A continuación, el tratamiento del producto de la reducción **4** con fosgeno conduce al correspondiente isocianato **5** que calentando en presencia del AlCl_3 como ácido de Lewis conduce al intermedio **6**. (Esquema 3)



Esquema 3. Síntesis del intermedio sintético dibenzo [b, f] [1,4] tiazepina-11 (10H)-ona

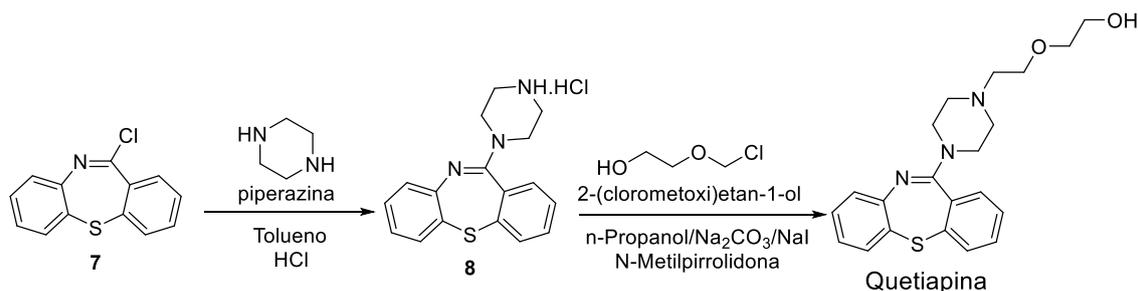
Una vez obtenido el intermedio **6**, la síntesis de la quetiapina se puede llevar a cabo a través de dos caminos distintos; una síntesis convergente o mediante una síntesis lineal.

La síntesis convergente consiste en el tratamiento de **6** con POCl_3 y en presencia de dimetilalanilina, dando lugar al intermedio imínico **7**, que en un siguiente paso, reacciona con el 2-(2- (piperazin-1-il)eto)etanol, en medio ácido, en presencia de tolueno, resultando así la quetiapina. (Esquema 4)



Esquema 4. Síntesis convergente de la quetiapina

En cuanto a la síntesis lineal, tiene en común con la anterior el primer paso, de manera que a partir del intermedio **7**, mediante un tratamiento con piperazina, en medio ácido y en presencia de tolueno, tiene lugar la formación del derivado **8** que al reaccionar con 2-(2-cloroeto)etanol, da lugar a la quetiapina. (Esquema 5)



Esquema 5. Síntesis lineal de la quetiapina

4.4.2.1.1 Farmacología

La quetiapina es un fármaco con un amplio espectro de acción sobre diferentes receptores que se encuentran en el cerebro, como los receptores de dopamina D1 y D2, los receptores de histamina H1, los receptores de serotonina 5-HT1A y 5-HT2 y de receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (Richelson, Souder, 2000). La eficacia de la quetiapina parece ser que se debe a la combinación del antagonismo de los receptores D2 y 5-HT2 (Azmanova et al, 2018). Además, se

ha visto que la quetiapina actúa como antagonista de SERT (Transportador de serotonina), del NET (Transportador de noradrenalina) y del NMDA (receptor de N-Metil-D-Aspartato).

Tanto este fármaco, como su metabolito activo, la norquetiapina, tienen afinidad por los receptores de dopamina, siendo esta mayor por los receptores D2 y D3 (Jensen et al., 2008). La actividad antagonista de este fármaco de los receptores dopaminérgicos en áreas como el sistema límbico y ganglios basales, donde hay un mayor porcentaje de receptores D2, está directamente relacionada con su actividad farmacológica (Prieto et al., 2010).

Por otro lado, la actividad antagonista de la quetiapina de los receptores serotoninérgicos, concretamente del receptor 5-HT_{2A}, es mucho más potente que la que ejerce sobre el receptor D2. Este antagonismo regula los diferentes efectos que se producen tras el bloqueo del receptor D2, es decir, en la vía mesolímbica (Kapur, Seeman, 2001), el bloqueo del receptor 5-HT_{2A} no interfiere con la acción antipsicótica, proporcionando así un cierto nivel de acción dopaminérgica a nivel mesocortical, nigroestriatal y tuberoinfundibular (Stephen., 2008). También hay que añadir que, al mismo tiempo que ejerce un antagonismo del receptor 5-HT_{2A}, disminuye el porcentaje de este receptor en la corteza prefrontal (Saller., 1993). Gracias a esto, se disminuye la posibilidad de que las neuronas serotoninérgicas inhiban la liberación de DA, aumentando así la concentración de dopamina en la corteza prefrontal (Stephen., 2008).

La quetiapina, como se ha mencionado anteriormente, es también antagonista de los receptores adrenérgicos, mostrando una afinidad moderada por los receptores α_2 ($K_i = 617$ nM) (Prieto et al., 2010). Como consecuencia del bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 y de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, aumenta la concentración de NA, DA y 5-HT (Möller, 2005). Estos neurotransmisores están directamente relacionados con la actividad antidepresiva de la quetiapina.

El metabolismo de la quetiapina es principalmente hepático, presenta una vida media de seis horas (Peuskens, 2011) y se metaboliza por sulfoxidaciones y oxidaciones, dando metabolitos inactivos, excepto uno de ellos, la norquetiapina (N-desalquilquetiapina) (Azmanova et al, 2018), que es un metabolito activo con actividad antagonista de los receptores serotoninérgicos y agonista parcial del receptor 5-HT_{1H}, que según estudios podría estar relacionado con la mejora y estabilización del ánimo (Peuskens, 2011), también actúa como antagonista de los receptores muscarínicos M1, M2 y M5. (Figura 6)

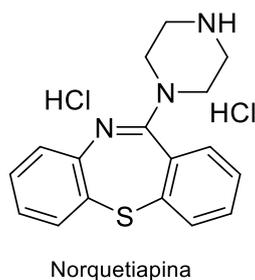


Figura 6. Estructura de la Norquetiapina

4.4.2.1.2 Relación estructura-actividad

En este apartado, es necesario destacar la escasez de estudios de relaciones estructura-actividad de la quetiapina que existen en la actualidad. Sin embargo, un estudio con cálculos DFT (Discrete Fourier Transform), (Vessally et al., 2015) de la quetiapina junto con otros cinco análogos, concluye que la conformación de bote del anillo de azepina de la quetiapina y todos los análogos, es la más estable. Esta tendencia parece ser debida a la presencia de los grupos fenilo a ambos lados del anillo de azepina. En este estudio también se ha investigado la relación entre la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO de la quetiapina y sus análogos con la estabilidad y la reactividad química de estos compuestos, así, cuanto mayor es la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO, mayor es la estabilidad y menor la reactividad química. Tras realizar los cálculos, se ha encontrado que, de todos los análogos estudiados, la quetiapina es el que presenta menor diferencia de energía entre sus orbitales HOMO y LUMO lo que implica que presenta mayor reactividad química que los demás análogos estudiados. Por último, los cálculos de DFT han mostrado dos posibles conformeros de la quetiapina, uno de ellos en el que el grupo etoxietanol está en horizontal y el otro en el que está en vertical. De los dos conformeros, el primero de ellos es el más estable (-4.21 kcal/mol). (Figura 7)

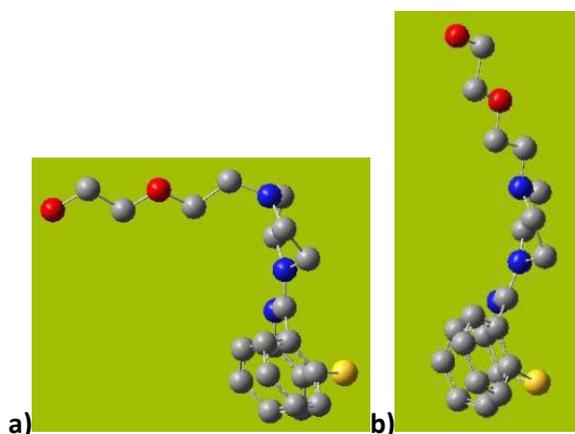


Figura 7: Imágenes en 3D de los dos conformeros de la quetiapina del estudio de DFT. Según dicho estudio, el conformero **a)** es más estable que el **b)**.

4.4.2.1.3 Efectos secundarios

Los efectos secundarios más comunes de este neuroléptico son: sequedad de boca, somnolencia, dolor de cabeza, y astenia (Oruch et al., 2020). La aparición de estos efectos es más común en la quetiapina que en otros antipsicóticos. Por otro lado, los efectos secundarios menos comunes son síncope, hipotiroidismo, anafilaxia, pancreatitis y ginecomastia, entre otros (Riedel et al., 2007).

Estos efectos secundarios, en muchas ocasiones no son causados sólo por la administración de quetiapina, sino que pueden ser provocados por la interacción con otros medicamentos, ya que la quetiapina interactúa con un total de 1163 fármacos, entre ellos psicótropos, fármacos utilizados para problemas cardiovasculares, fármacos usados para problemas metabólicos o antidiabéticos, entre otros (Oruch et al., 2020).

Con el objetivo de reducir los efectos secundarios, la quetiapina se ha formulado en formas de liberación prolongada, de este modo se persigue que los pacientes tengan una mayor calidad de vida y se asegure así la adherencia al tratamiento prescrito por los médicos (Azmanova et al., 2018).

4.4.2.2 Lurasidona

La lurasidona, cuyo nombre IUPAC es *(3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil)hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona*, y tiene un peso molecular de 493,6 g/mol, es un fármaco antipsicótico de segunda generación desarrollado por la compañía farmacéutica Sumitomo Dainippon Pharma (Pompili et al, 2018) y fue aprobado por la FDA en el año 2010 para el tratamiento de la esquizofrenia en Puerto Rico, Estados Unidos y Canadá (Sandford., 2013). Es un fármaco efectivo para los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, además tiene un amplio espectro de acción respecto a diferentes receptores, por lo que es un antipsicótico potente (Ishibashi et al., 2010). (Figura 8)

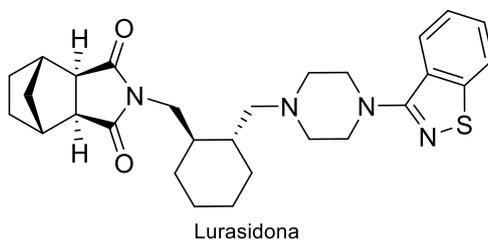
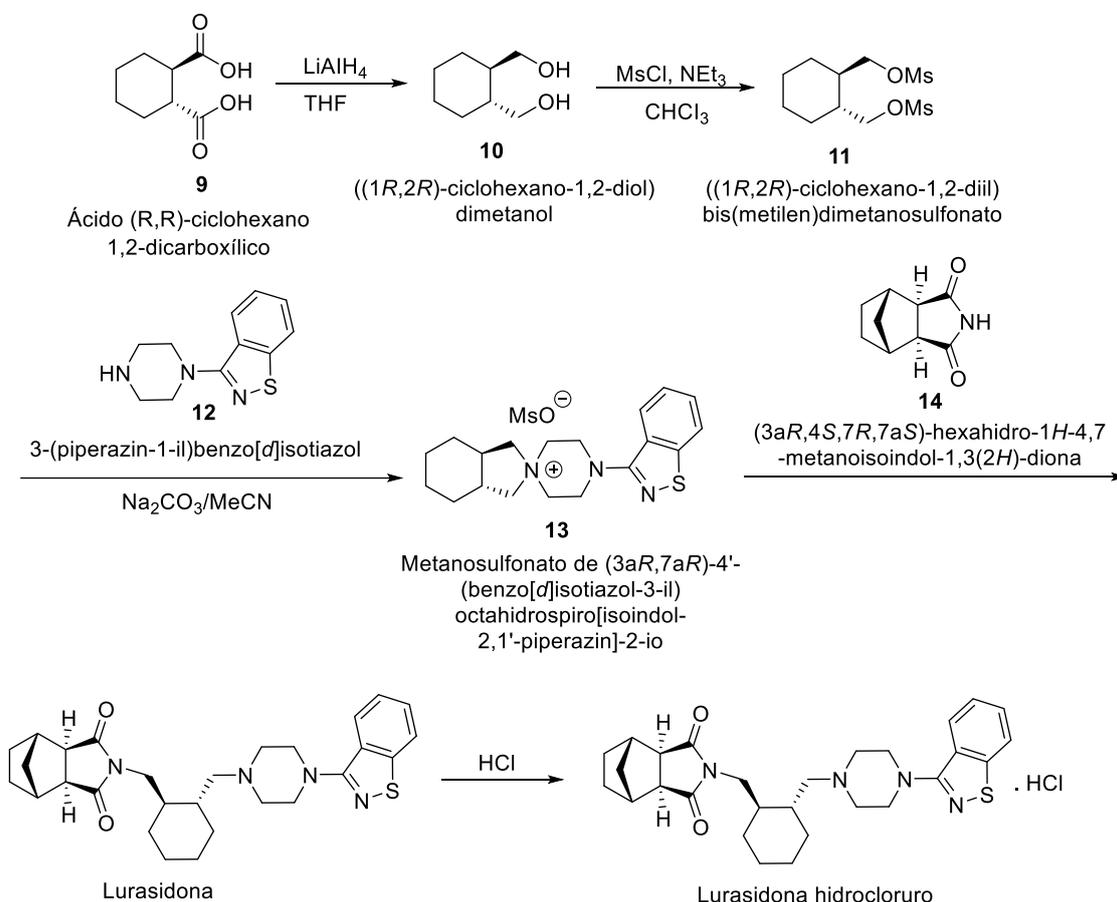


Figura 8. Estructura de la Lurasidona

Una de las desventajas de este fármaco, es que es poco soluble en agua, y por tanto presenta baja biodisponibilidad, además los alimentos complican el tratamiento, disminuyendo así su eficacia. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que el uso de nanotransportadores aumenta la biodisponibilidad de la lurasidona (Lu et al., 2016).

A continuación, se detalla el proceso de síntesis de este fármaco neuroléptico (Maruyama, Horisawa, 2013). En primer lugar, la reducción con LAH del diácido **9** conduce al diol **10** cuya mesilación seguida del tratamiento con la piperazina **12** conduce a la sal de amonio cuaternaria **13**. El tratamiento de **13** con la imida **14** conduce a la Lurasidona que en presencia de ácido clorhídrico permite obtener el cloruro de Lurasidona (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de la Lurasidona

4.4.2.2.1 Farmacología

La lurasidona es un fármaco antipsicótico con una alta afinidad por los receptores de dopamina D2, de serotonina 5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT7 y adrenalina α 2. Mientras que por los receptores histamínico H1 y muscarínico M1, no presenta ningún tipo de afinidad (Maruyama, Horisawa, 2013).

Se piensa que los efectos terapéuticos de la lurasidona se deben a la actividad antagonista en los receptores D2 y 5-HT2A (Capuano et al, 2002). Para demostrarlo, se utilizaron ratas y ratones, administrando diferentes antipsicóticos, y los resultados se muestran en la Tabla 1:

Fármacos	Inducción de hiperactividad con metanfetamina	Inducción de comportamiento trepador con apomorfina	Inducción de convulsiones con triptamina	Inducción de hipertermia con p-cloroanfetamina
Lurasidona	2.3 (0.89–6.1)	4.1 (2.0–8.4)	5.6 (3.4–9.3)	3.0 (1.5–5.8)
Risperidona	1.8 (0.86–3.6)	0.14 (0.047–0.40)	0.16 (0.044–0.62)	0.098 (0.039–0.25)
Olanzapina	3.3 (1.5–7.3)	1.1 (0.35–3.2)	1.4 (0.59–3.3)	0.62 (0.31–1.2)
Clozapina	65 (29–140)	9.5 (3.8–24)	5.1 (2.6–10)	5.0 (2.7–9.5)
Haloperidol	0.88 (0.42–1.8)	0.44 (0.20–1.0)	14 (6.8–27)	>30

Tabla 1. Acción antipsicótica de la Lurasidona y otros neurolépticos

Para evaluar el antagonismo de los receptores D2, se estudió la hiperactividad inducida por la metanfetamina y el comportamiento trepador causado por la apomorfina. Los resultados ED50 (Dosis Efectiva 50) de la acción inhibitoria del fármaco fueron de 2,3 mg/kg, p.o. y 4,1 mg/kg, p.o respectivamente. La actividad antagonista de la lurasidona de los receptores D2 fue bastante similar a la de otros antipsicóticos de segunda generación como la risperidona, siendo estos más fuertes que la clozapina y más débiles que fármacos de primera generación como el haloperidol. Por otro lado, se ha observado en la acción inhibitoria contra la hiperactividad inducida por la metanfetamina, que los valores de ED50, transcurridas una, dos, cuatro y ocho horas tras la administración de lurasidona fueron de 2,3, 0,87, 1,6 y 5 mg/kg p.o. respectivamente, demostrando así que la duración de la acción de este antipsicótico es de ocho horas o incluso más (Ishibashi et al, 2010).

También se estudió la actividad antagonista en los receptores 5-HT2A basada en la acción inhibitoria contra las convulsiones producidas por la triptamina y la hipertermia producida por la *p*-cloroanfetamina. Los resultados de ED50 de la actividad inhibitoria de la lurasidona fueron de 5,6 mg/kg p.o. y 3,0 mg/kg p.o. respectivamente. El antagonismo de este fármaco es equivalente al de otros antipsicóticos como la clozapina y más fuerte que el haloperidol, pero es más débil que algunos antipsicóticos de segunda generación como la risperidona.

Este fármaco no sólo es antagonista de los receptores D2 y 5-HT2A, sino que también es antagonista de los receptores 5-HT7 y agonista parcial de los receptores 5-HT1A, que están involucrados en la ansiedad y síntomas depresivos (Shimizu et al, 1987). La lurasidona, al tener estas actividades frente a los receptores mencionados, podría tener efectos ansiolíticos y antidepresivos. De modo que, para evaluar sus efectos ansiolíticos, se utilizó la prueba de conflicto de Vogel y la prueba de interacción social utilizando ratas. En la prueba de conflicto de Vogel, la lurasidona incrementó el número de shocks dependientes de dosis y la dosis mínima

efectiva fue de 10 mg/kg. En el test de interacción social, la lurasidona incrementó significativamente las interacciones sociales en comparación con el control.

Estos resultados demuestran que este antipsicótico tiene efectos similares a los ansiolíticos y antidepresivos.

4.4.2.2 Relación estructura-actividad

Para el estudio de la relación estructura-actividad de la lurasidona, se hicieron comparaciones con la tandospirona, un ansiolítico con actividad agonista sobre los receptores 5-HT_{1A}, que tiene una gran similitud estructural con la lurasidona.

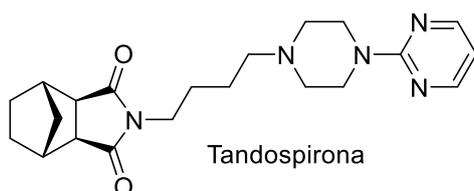


Figura 9. Estructura de la tandospirona

En primer lugar, se comenzó con la modificación del resto arilo, y se observa que a medida que aumenta el tamaño de esta parte de la molécula, hay una unión más fuerte con el receptor (Maruyama, Horisawa, 2013). El resto arilo de la tandospirona no tiene afinidad por los receptores D₂ ni 5-HT_{2A}, pero a medida que se modifica la estructura de esta parte de la molécula, la afinidad cambia, siendo mayor en los análogos con anillos bicíclicos, por lo que este tipo de estructura es esencial para la interacción con estos receptores (Nagata, Ishibashi, 2010). (Tabla 2)

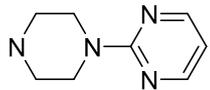
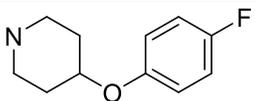
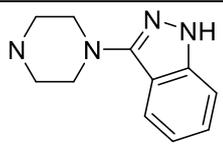
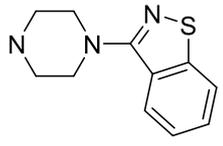
Estructura del resto arilo	Afinidad por los receptores D2 (%)	Afinidad por los receptores 5-HT2A (%)
 Tandospirona	0	0
 Compuesto A	58	81
 Compuesto B	92	86
 Compuesto C	95	85

Tabla 2: Efecto de la modificación del resto arilo de la Tandospirona en la afinidad por los receptores D2 y 5-HT2A

Con respecto a las interacciones del compuesto C y el receptor D2, la interacción más característica es la que se produce entre el átomo de nitrógeno cargado positivamente del resto de piperazina del compuesto C y el Asp114 en la superficie del receptor. Otra interacción característica es un enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del resto succinimida del compuesto C y el aminoácido Thr412 del receptor, (Figuras 10 y 11).

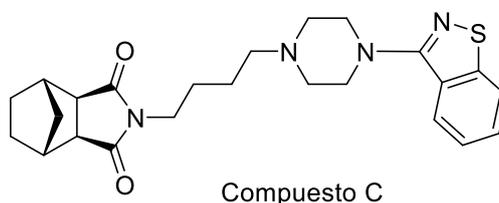


Figura 10. Estructura del compuesto C

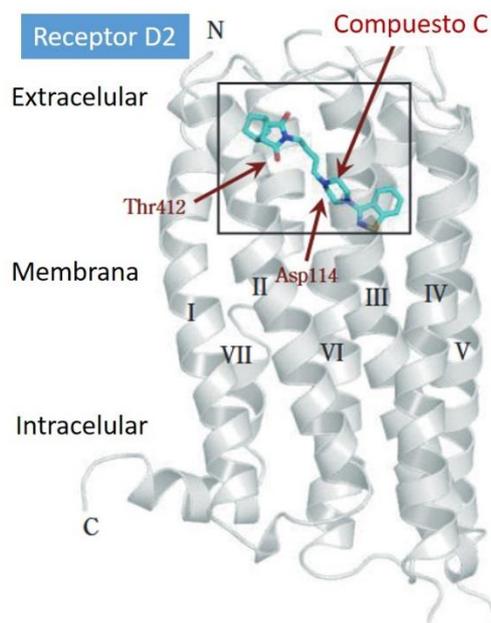


Figura 11: Modelo de interacción entre el compuesto C y el receptor D2

Comparando el modelo de unión de la estructura de partida tandospirona con el del compuesto C, se revela que el resto arilo del compuesto C tiene una complementariedad mucho mayor con el sitio de unión con el receptor que la tandospirona. Estos datos cuadran con la tendencia observada en la modificación estructural del resto arilo que la estructura bicíclica voluminosa es esencial para unirse a los receptores D2 y 5-HT2A. Por otro lado, a pesar de que la molécula deba tener una estructura bicíclica voluminosa en el resto arilo para obtener una mayor afinidad por estos receptores, también se debe tener en cuenta la farmacocinética en relación con la permeabilidad cerebral, en cuyo caso es necesario reducir el tamaño de la molécula mediante la modificación estructural del resto imida.

A continuación, se estudió si el resto imida era esencial para la actividad de la molécula, y se reveló que la unión mediante enlaces de hidrógeno a través de los grupos carbonilo de la imida es fundamental para que se dé el antagonismo en los receptores D2 y 5-HT2A, aunque se sugirió que la estructura de succinimida no era esencial. También se ha estimado que cierto volumen en esta zona de la molécula es esencial para mejorar la actividad, por lo que la estructura del anillo de norbornano de la tandospirona contribuye a una mayor afinidad por los receptores D2 y 5-HT2A. (Tabla 3)

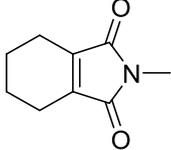
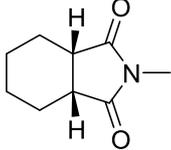
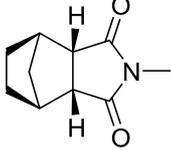
Estructura del grupo imida	Afinidad por los receptores D2 (%)	Afinidad por los receptores 5-HT2A (%)
 <p>Compuesto D</p>	39	59
 <p>Compuesto E</p>	81	80
 <p>Compuesto F</p>	95	85

Tabla 3: Efecto de la modificación del grupo imida en la afinidad por los receptores D2 y 5-HT2A

Por otro lado, se estudió la contribución de la longitud y flexibilidad de la molécula en la afinidad por los receptores. Para ello, se realizaron modificaciones en la estructura del espaciador. En primer lugar, se introdujo un resto butilo como espaciador y el derivado mostró una gran afinidad de unión. A continuación, se introdujo un grupo metilo en la cadena de butilo, lo que reveló que la actividad puede cambiar mucho según qué posición esté sustituida. Esto último sugiere la posibilidad de que exista una conformación bioactiva que sea la que presente mayor afinidad por los receptores.

Como se acaba de mencionar, la actividad puede cambiar según la posición en la que se encuentre el sustituyente en la cadena de butilo, pero, además, el tipo de sustituyente también hace variar la afinidad por el receptor. Para este estudio se introdujeron varios tipos de estructuras cíclicas como el 1,2-ciclohexanodiilo, ciclopentanodiilo, ciclobutanodiilo y ciclopropanodiilo, en sus formas *cis* y *trans*. Se observó que cuanto mayor es la molécula, mayor es la afinidad por los receptores tiene.

En cuanto a los estereoisomerismos de estas estructuras, se ha observado que las afinidades por los receptores D2 y 5-HT2A de la forma *trans*, son dos veces mayores que las de la forma *cis*. Tras esto, se sintetizaron las sustancias ópticamente activas y se investigaron sus propiedades. Se comparó el isómero (*R,R*) con el isómero (*S,S*), y el isómero (*R,R*), que es el que está presente

en la lurasidona, mostró una afinidad veinte veces mayor por el receptor D2 y cincuenta veces mayor por el receptor 5-HT2A que la del isómero (S,S). (Maruyama,Horisawa, 2013). (Tabla 4)

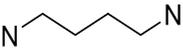
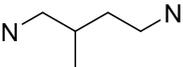
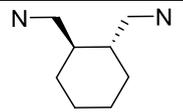
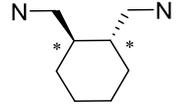
Estructura del espaciador	Afinidad por los receptores D2 (Ki, nM)	Afinidad por los receptores 5-HT2A (Ki, nM))
 Compuesto G	0,23	0,32
 Compuesto H	0,25	0,31
 Compuesto I (Trans, racémico)	0,51	1,02
 Compuesto J (Trans, RR)	0,32	0,47

Tabla 4: Efecto de la modificación del espaciador en la afinidad por los receptores D2 y 5-HT2A

4.4.2.2.3 Efectos secundarios

En cuanto a los efectos secundarios de este fármaco, tiene pocos efectos sobre el metabolismo en comparación con los demás antipsicóticos, como obesidad, diabetes o hiperlipidemia (Dayabandara et al. 2017). Incluso se han descrito casos de pacientes con obesidad que han perdido peso con el tratamiento de lurasidona, aunque hay una minoría que sí aumentó de peso. Por otro lado, en cuanto al riesgo de hiperprolactinemia, es bajo en comparación con otros antipsicóticos (Leucht et al. 2017), esto es una ventaja ya que la hiperprolactinemia causa disfunción sexual (Peuskens et al. 2014), lo que provoca que muchos pacientes incumplan el tratamiento. En cuanto a los efectos secundarios neurocognitivos, también tiene bajo riesgo de experimentar graves efectos, de hecho, incluso mejora la capacidad de concentración de los pacientes (Javed et al, 2019).

4.4.2.3 Olanzapina

La olanzapina es un antipsicótico de segunda generación, es un derivado tienobenzodiazepínico, cuyo nombre IUPAC es *2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina*, con un peso molecular de 312.44 g/mol. Se comercializa bajo el nombre de Zypresá®, producido por la empresa farmacéutica “Ely Lilly and Company”. Fue aprobado por la FDA en el año 1996 para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, y más tarde para la depresión psicótica y síndrome de Tourette (Moore et al,1994) (Figura 12).

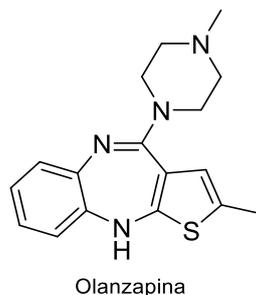
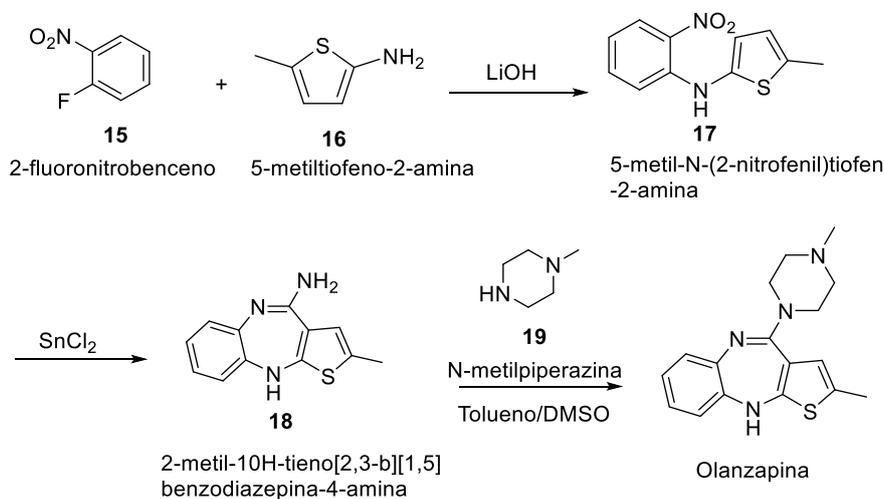


Figura 12: Estructura de la olanzapina

A continuación, se detalla la síntesis de este neuroléptico atípico:

En primer lugar, la reacción del 2-fluoronitrobenzoceno **15** con el 2-amino-5-metiltiofeno **16** en presencia de LiOH en DMSO, da lugar a la amina secundaria **17**, que es ciclada tras la adición de SnCl₂ en etanol, dando lugar a la amina **18**, que tras reaccionar con la N-metilpiperazina **19** en tolueno/DMSO, da lugar a la olanzapina (Moore et al,1994). (Esquema 7)



Esquema 7: Síntesis de la olanzapina.

4.4.2.3.1 Farmacología

Estudios *in vivo*, han determinado que la olanzapina interacciona con los receptores de dopamina D2 y de serotonina 5-HT2A más rápido que con los de dopamina D1 o receptores muscarínicos, por tanto, los efectos antipsicóticos y, por consiguiente, las alteraciones cognitivas de este neuroléptico son debidos al bloqueo de los receptores D2 y 5-HT2A. Como resultado, se consigue una terapia eficaz y con pocos efectos anticolinérgicos.

La olanzapina presenta un perfil farmacológico muy amplio, presenta actividad sobre los receptores de dopamina, serotonina, muscarínicos, histamina y receptores adrenérgicos (Bakshi, Geyer,1995). Este fármaco, aumenta los niveles de dopamina y noradrenalina extracelulares en la corteza prefrontal, que probablemente estén mediados por algunos de los receptores mencionados anteriormente.

En cuanto a los receptores 5-HT_{2A}, la olanzapina actúa como antagonista de estos receptores en la corteza frontal, este antagonismo se traduce en una disminución de los síntomas negativos, incluyendo falta de afectividad, anhedonia (incapacidad para experimentar placer) y alogia (ausencia o disminución del lenguaje espontáneo) (Tollens et al, 2018).

La dopamina inhibe la liberación de aminoácidos excitadores que se proyectan desde la corteza prefrontal hasta el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, por tanto, si disminuye la dopamina, los aminoácidos excitadores se liberan en exceso, provocando un aumento de los síntomas positivos. Como la olanzapina aumenta la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, evita el aumento de la liberación de los aminoácidos excitadores, disminuyendo así la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y como resultado, reduce los síntomas positivos de la esquizofrenia. Además, la olanzapina también aumenta la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal, por lo que puede tener un papel esencial en la reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Bymaster et al., 1999).

4.4.2.3.2 Relación estructura-actividad

Como se ha mencionado anteriormente, la actividad de la olanzapina se debe al antagonismo de los receptores D₂ y 5-HT_{2A}, sin embargo, se ha observado que produce un bloqueo de los receptores H₁, lo que induce el aumento de peso. Existe un estudio que muestra como modificando la estructura de la olanzapina se puede conseguir que sea agonista de los receptores H₁ en lugar de antagonista, manteniendo la selectividad por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} (Jafari,2012). En este estudio, se sintetizaron diferentes versiones de la olanzapina, una de ellas, denominada **OlzEt**, presenta un grupo etilo en la posición 2 del anillo de tiofeno en lugar del grupo metilo de la olanzapina. Por otro lado, se modificó la posición 4, donde se encuentra la estructura de piperazina y se sintetizaron dos compuestos diferentes, uno con un carbono más en el anillo de piperazina, llamado **MeHomo8a** y otro con un carbono más en la piperazina y un etilo en la posición 3 del anillo de tiofeno, denominado **OlzHomo8b**. Por último, se sustituyó el nitrógeno central de la olanzapina obteniéndose una amida, a este derivado se le denominó **compuesto 3**. (Figura 13)

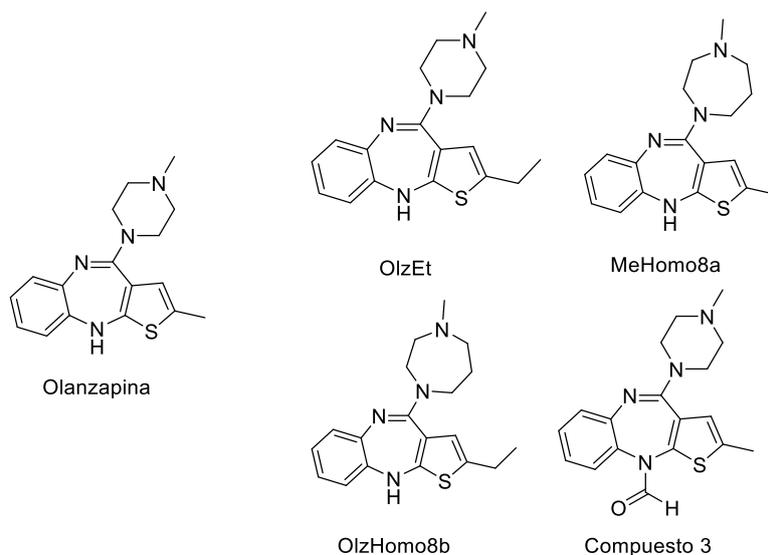


Figura 13. Derivados de olanzapina para el estudio SAR

Para este estudio se usaron cerebros de ratas macho de laboratorio, y se diseccionó la corteza prefrontal para los receptores 5-HT_{2A}, el cuerpo estriado para los receptores de dopamina D₂ y el hipotálamo para el receptor H₁. Los resultados se registran en la tabla 5:

Compuestos	K _i ±SD (Nm)			pK _i ratio 5HT _{2A} /D ₂
	D ₂	5-HT _{2A}	H ₁	
Olz	67.72±9.21	4.22±0.77	0.13±0.02	1.17
OlzEt	54.51±12.12	3.70±0.74	1.95±0.33	1.16
OlzHomo 8b	791.08±83.91	81.20±2.43	13.63±2.68	1.16
MeHomo 8 a	3939.90±437.35	787.00±29.81	33.50±7.39	1.16
Compuesto 3	>10000	476.00±65.05	3.04±0.90	

Tabla 5: Diferentes afinidades de los compuestos por los receptores

El compuesto **OlzEt**, que tiene un sustituyente etilo en la posición 2 del anillo de tiofeno, presenta menor afinidad por el receptor H₁ que la olanzapina, pero las afinidades por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} se mantienen.

Por otro lado, la sustitución del anillo de N-metilpiperazina del compuesto **OlzEt** por un anillo de N-metilhomopiperazina del compuesto **OlzHomo8b**, da lugar a una reducción de las afinidades por los receptores de dopamina y serotonina. Esto puede ser debido al impedimento estérico de la interacción del anillo de N-metilhomopiperazina con los residuos de aminoácidos que se encuentran en los receptores D₂ y 5-HT_{2A}. La baja afinidad del compuesto **OlzHomo8b** por el receptor H₁ en comparación con la Olanzapina, puede ser debida al grupo etilo y al anillo de N-metilhomopiperazina, aunque posee una ratio pK_i 5-HT_{2A}/D₂ favorable, similar al de la olanzapina. Por lo tanto, para alcanzar una efectividad terapéutica con este compuesto, se necesitarían dosis mayores que en el caso de la administración de olanzapina.

Lo mismo ocurre con el compuesto **MeHomo8a**, donde la presencia del anillo de N-metilhomopiperazina provoca una disminución de la afinidad por los receptores D2, 5-HT2A y H1. La baja afinidad de este compuesto por los receptores de dopamina y serotonina, quizás se deba a la conformación menos bioactiva que adquiere el esqueleto tricíclico tienobenzodiazepinico. El efecto estérico del anillo de N-metilhomopiperazina también afecta a la rotación de este compuesto, causando una menor interacción con los receptores D2 en los compuestos **MeHomo8a** y **OlzHomo8b**. Aún así, el grupo etilo del compuesto **OlzHomo8b** aporta afinidad por los receptores de dopamina y serotonina en comparación con el **MeHomo8a**.

Teniendo en cuenta estos resultados, parece ser que el anillo de N-metilhomopiperazina no es un grupo favorable para la interacción con los receptores de serotonina y dopamina. Las distancias entre el anillo fusionado de tiofeno y fenilo y el nitrógeno distal básico, así como la tienobenzodiazepina tricíclica, son parámetros fundamentales para la afinidad de la molécula por los receptores de dopamina y serotonina. Probablemente la alteración de estas distancias en los compuestos **OlzHomo8b** y **MeHomo8a**, está relacionada con la baja afinidad por los receptores mencionados. Por otro lado, en el **compuesto 3**, la presencia de la formamida en el nitrógeno que se encuentra en la posición 10, causa una reducción de la afinidad por los receptores serotoninérgicos, histaminérgicos y sobre todo por los dopaminérgicos. Esto quiere decir que el nitrógeno protonado de la posición 10 es fundamental para la interacción de la molécula con los receptores.

En conclusión, el compuesto **OlzEt** presenta un potencial antipsicótico con una alta afinidad por los receptores D2 y 5-HT2A, similar al de la olanzapina, y una baja afinidad por el receptor H1, lo que significa que el grupo etilo es el causante de esta disminución. La baja afinidad del **compuesto 3** por los receptores se debe a la sustitución del nitrógeno de la posición 10, reflejando así la importancia que tiene que este esté protonado. Los compuestos **MeHomo8a** y **OlzHomo8b**, con un anillo de siete carbonos, presentan menos afinidad por los receptores mencionados. Estos compuestos al tener menos afinidad por los receptores H1, disminuyen los efectos secundarios en el metabolismo que se reportan en el caso de la olanzapina (Jafari, 2012).

4.4.2.3.3 Efectos secundarios

La olanzapina es un antipsicótico que produce mayoritariamente efectos sobre el metabolismo, tales como obesidad, hiperglucemia y resistencia a la insulina, entre otros (Alberti et al, 2005). Así mismo, además produce sedación, estreñimiento y en algunos casos puntuales se ha descrito efectos de síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por una hipertermia acompañada de rigidez muscular (Hermes,Sernyak,2013).

4.4.3 Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia

Como se ha comentado anteriormente, la terapia para paliar los síntomas de la esquizofrenia se basa principalmente en la administración de antagonistas de los receptores de dopamina y serotonina. Sin embargo, en la actualidad, se están desarrollando fármacos con el objetivo de mejorar la efectividad y seguridad de los antipsicóticos que conocemos a día a de hoy (Conn et al, 2008).

En las últimas dos décadas, se han realizado estudios clínicos que avalan que la hipofunción glutaminérgica del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tiene un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad (Javitt, 2007). Por tanto, para mejorar la actividad del receptor NMDA, se ha visto que aumentando los niveles extracelulares de glicina en el cerebro mediante la inhibición selectiva de la captación de glicina mediada por el transportador de glicina-1 (GlyT1), que se coexpresa con el receptor de NMDA, es posible conseguirlo (Shim et al, 2008).

Por esta razón, se ha desarrollado un potente inhibidor selectivo del transportador GlyT1, que tiene efectos beneficiosos en pacientes con esquizofrenia en la fase 2 de ensayos clínicos, cuyo nombre es RG1678, su nombre IUPAC es *{4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-piperazinil}[5 (metilsulfonil)-2-[[2S]-1,1,1-trifluoro-2 propanil]oxi]fenil]metanona*, con un peso molecular de 543.46 g/mol. (Figura 14)

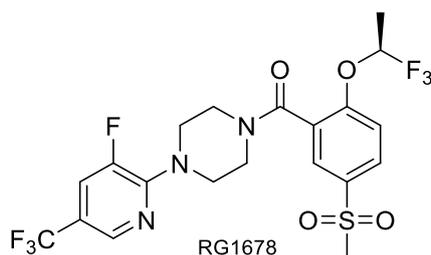
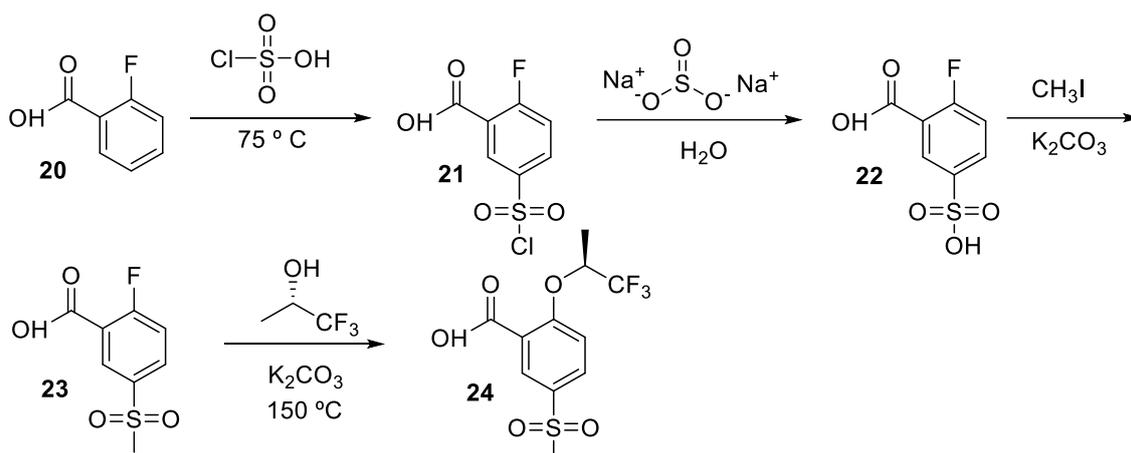


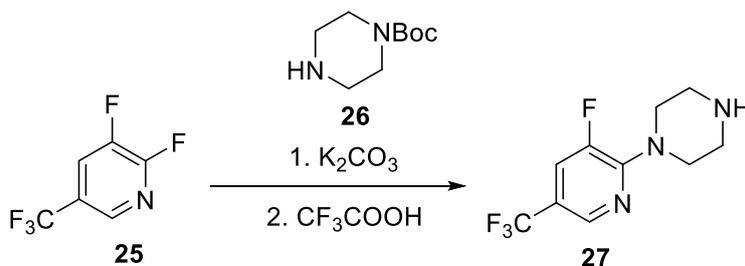
Figura 14. Estructura del inhibidor RG1678

A continuación se detalla la síntesis de este compuesto que consta de tres etapas. En la primera etapa, el ácido 2-fluorobenzoico **20** se somete a una reacción de Friedel-Crafts totalmente regioselectiva que da lugar al cloruro de sulfonilo **21**, que mediante tratamiento con sulfito sódico se reduce al correspondiente ácido sulfínico **22**. La reacción de **22** con yoduro de metilo conduce al derivado de éster metílico de metilsulfona **23**. Finalmente, el ácido quiral deseado **24** se obtiene fácilmente al calentar **23** con (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en presencia de una base suave como el carbonato de potasio. (Esquema 8)



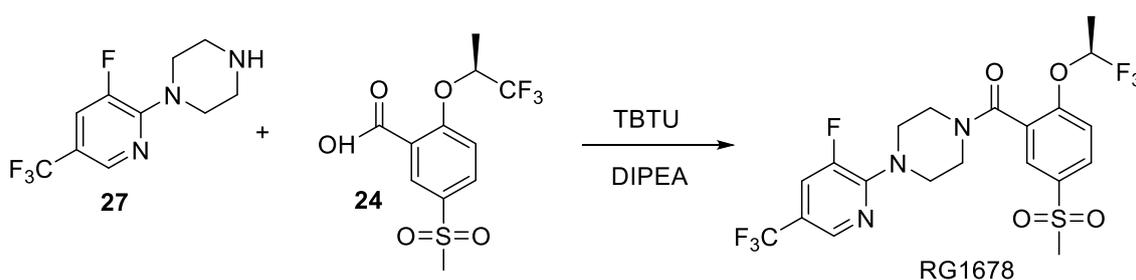
Esquema 8: Primera etapa de la síntesis de RG1678

En la segunda etapa, la nueva *N*-arilpiperacina **27** se obtiene por tratamiento de 1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo **26** con el fluoruro de arilo **25** seguido de la escisión del grupo Boc en condiciones ácidas (Esquema 9).



Esquema 9: Segunda etapa de la síntesis de RG1678

Por último, en la tercera etapa de la síntesis, el inhibidor RG1678 se obtiene a través de una reacción de amidación entre el ácido **24** y la amina **27** utilizando TBTU y DIPEA como agentes de acoplamiento, (Esquema 10).



Esquema 10: Tercera etapa de la síntesis de RG1678

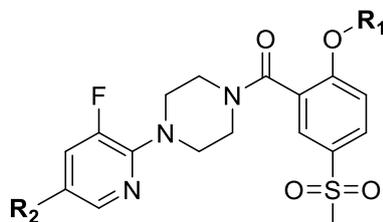
4.4.3.1.1 Farmacología

Al ser un compuesto aún en estudio, no hay información detallada de su farmacología, más allá de que se trata de una molécula inhibidora de los receptores de glicina T1, y por consiguiente, aumenta la concentración de glicina, mejorando la hipofunción del receptor NMDA, que, como

se ha descrito al principio de este TFG, es un receptor implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia.

4.4.3.1.2 Relación estructura-actividad

Para el estudio SAR de esta molécula, en primer lugar se observó la influencia de la estructura del grupo R_1 utilizando como referencia el compuesto **28**, que tiene una estructura similar a la del RG1678. (Figura 15)



$R_1 = cPr$ y $R_2 = CN$: Compuesto **28**

Figura 15. Estructura del compuesto S

Centrándonos en el grupo alcoxi (R_1), se reemplazó el resto ciclopropilmetoxi por un grupo hidroxilo (**29**) o por un sustituyente alcoxi pequeño como el etoxi (**30**), dando como resultado una disminución de la afinidad por el receptor GlyT1, mientras que la actividad aumenta con el tamaño o la lipofilia de este sustituyente, como se observa con el derivado alcoxi (**31**), cicloalcoxi (**32**) y fluoroalcoxi (**33**). No obstante, se observó una disminución de la potencia con sustituyentes de tipo benciloxi (**34**), así como con grupos que tienen átomos polares (**35**), lo que quiere decir que los sustituyentes que se encuentran en esta posición se acomodan en un bolsillo lipofílico de tamaño limitado del receptor GlyT1. (Tabla 6)

Compuesto	R_1	hGlyT1 (EC_{50})
29	H	>10
30	Et	9,80
31	nPr	0,034
32	cC_6H_{11}	0,008
33	$CH(CH_3)CF_3$	0,044
34	Benzil	1,61
35	$CH_2CH_2NMe_2$	>10

Tabla 6. Actividad inhibitoria en función de la estructura del sustituyentes R_1

En cuanto a la sustitución del anillo aromático unido a la piperazina (R_2) (Figura 14), según los resultados SAR, la introducción de grupos dadores de electrones como el metilo (**36**) en la posición *para* del sistema aromático, da como resultado inhibidores de GlyT1 débiles. Por otro lado, se obtuvieron mayores afinidades con análogos con grupos atractores fuertes como el trifluorometilo (**37**). También se observó que manteniendo el grupo *p*-trifluorometilo, mejoraba

de forma significativa la potencia cuando se introducía un pequeño grupo atractor de electrones como el flúor en la posición *orto* (**38**). (Tabla 7)

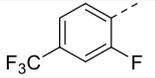
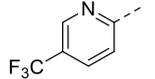
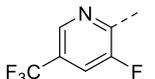
Compuesto	R ₂	hGlyT1 (EC ₅₀)
36	Me	0,31
37	CF ₃	0,03
38		0,013
39		0,037
40		0,04

Tabla 7. Actividad inhibitoria en función de la estructura del sustituyentes R₂

Otra característica importante de los derivados de trifluorometilo, es que se ha observado en estudios *in vitro* e *in vivo*, que estos compuestos tienen una relación cerebro/plasma alrededor de 1, demostrando una buena penetración en el SNC.

A partir del compuesto **38**, se decidió investigar análogos con mayor polaridad, obtenidos cambiando el anillo aromático del compuesto **38** por sistemas heteroaromáticos como piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. Así, el derivado de piridina **39**, mostró una afinidad favorable por GlyT1 (IC₅₀ = 37 nM). Sin embargo, debido al aumento de la superficie polar y a la reducción de la lipofilia (logP= 2,82), el compuesto **39** mostraba una disminución de la penetración en el SNC (cerebro/plasma: 0,2 frente a 1,1 en el compuesto **38**) y, en consecuencia, una menor actividad *in vivo* (ID₅₀=5).

A partir del derivado de piridina **39**, el siguiente paso fue mejorar la penetración en el SNC y la potencia *in vivo*. El efecto beneficioso bien documentado de la inserción de un átomo de flúor sobre la penetración en el SNC de moléculas biológicamente activas, dio lugar al análogo del compuesto **39** de piridina que incorpora un átomo de flúor adicional, es decir, el compuesto **40**. Como se esperaba, **40** mostró muy buena afinidad con el transportador GlyT1 (IC₅₀ = 40 nM), comparable a la potencia obtenida para **39**. Además, afortunadamente, **40** demostró mejor penetración cerebral (cerebro / plasma: 0.5 vs 0.2 para **39**) y consecuentemente una actividad *in vivo* superior (Pinard et al,2010).

4.4.3.2. Ziprasidona

La ziprasidona es un antipsicótico atípico, es un derivado de benzotiazolilpiperazina, cuyo nombre IUPAC es 5- [2- [4- (1,2-benzotiazol-3-il) piperazin-1-il] etil] -6-cloro-1,3-dihidroindol-2-

ona, y tiene un peso molecular de 412.9 g/mol. Fue aprobada por la FDA en el año 2001 (Figura 16).

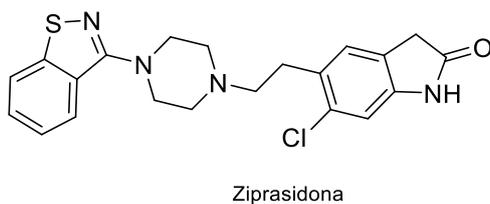
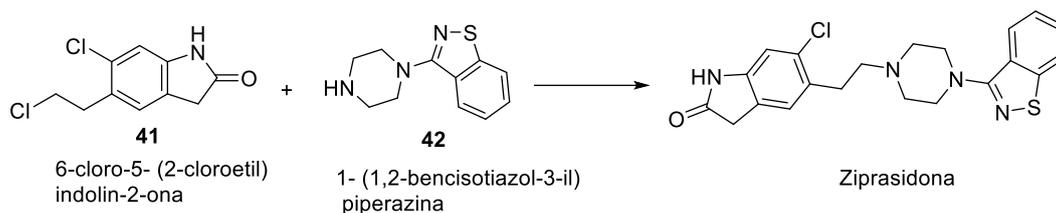


Figura 16. Estructura de la ziprasidona

Es un neuroléptico con alta afinidad por los receptores de serotonina, incluyendo los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, y por los receptores de dopamina D₂, actuando como antagonista (Taylor,2003). Según estudios, la ziprasidona podría ser efectiva en reducir los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, así como tratar los síntomas de ansiedad y depresión que suelen aparecer en la esquizofrenia. En comparación con otros antipsicóticos, la ziprasidona no causa un aumento de peso notable. De forma simplificada la síntesis de este compuesto se basa en la reacción de sustitución nucleofílica entre el cloruro **41** con la amina **42**, previamente sintetizados, dando lugar a la ziprasidona (Vardanyan, Hruby,2016) (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de la ziprasidona

No se ha encontrado bibliografía sobre estudios SAR de este antipsicótico. Por otro lado, en cuanto a sus efectos secundarios, se trata de un fármaco que puede causar dolor de cabeza, dolores musculares, mareos así como disminución en la capacidad sexual entre otros.

4.4.3.3. Tioridazina

La tioridazina es una fenotiazina piperidina similar a la clorpromazina, cuya síntesis se realizó después de esta en la década de los cincuenta. Su nombre IUPAC es 10- {2 - [(RS) -1- Metilpiperidin-2-il] etil} - 2-metilsulfanilfenotiazina y tiene un peso molecular de 370,57 g/mol (Figura 17). Este antipsicótico de primera generación se conocía por la marca “Mellaril”, que tuvo que retirarse en el año 2005 debido a que producía arritmias graves (AEMPS, 2005).

[NI_2005-01_meleril-tioridazina.pdf\(aemps.gob.es\)](http://NI_2005-01_meleril-tioridazina.pdf(aemps.gob.es))

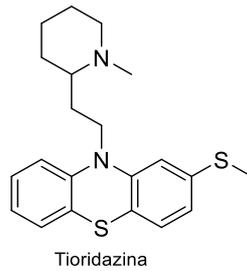
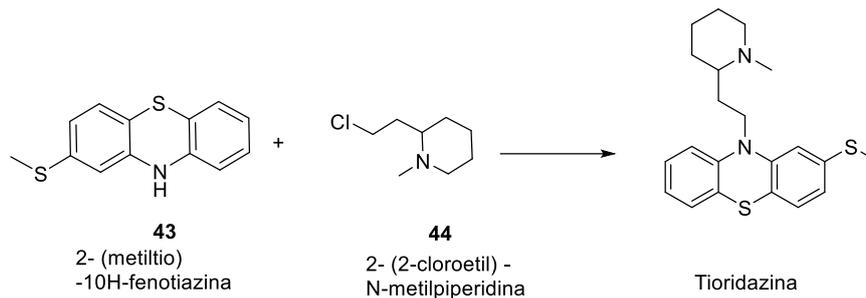


Figura 17. Estructura de la tioridazina

De forma esquemática, la síntesis de este compuesto se basa en una sustitución nucleofílica entre la amina **43** y el cloruro **44**, dando lugar a la tioridazina (Vardanyan,2017) (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de la tioridazina

El mecanismo de acción de este antipsicótico es el bloqueo del receptor de dopamina D2. Este bloqueo es el responsable de los efectos extrapiramidales que experimentan los pacientes con esquizofrenia al ser tratados con este fármaco. Por otro lado, también bloquea los receptores colinérgicos y α -adrenérgicos, produciendo sedación y problemas cardiovasculares como taquicardia refleja (Witchel et al,2003).

No se ha encontrado bibliografía sobre estudios SAR de este antipsicótico.

En cuanto a los efectos secundarios, como se ha mencionado antes, produce síntomas extrapiramidales, debido al bloqueo de los receptores D2, además se ha observado que, a mayor dosis, mayor es la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios. También se han observado reacciones cardiovasculares como hipertensión. Como último aspecto a destacar, el tratamiento prolongado con fenotiazinas, en este caso con tioridazina, puede producir hiperpigmentación de la piel, por lo que es conveniente usar protección solar (Harris et al.1992).

5. Conclusiones

- La esquizofrenia es una enfermedad que en la actualidad no tiene cura, pero sus síntomas se pueden paliar con la administración de antipsicóticos.
- Se trata de una patología que causa tanto cambios anatómicos como químicos en los pacientes que la sufren.

- Se ha realizado una revisión bibliográfica centrada en el estudio de antipsicóticos de primera y segunda generación y que contienen azufre en su estructura.
- De cada uno de los fármacos encontrados, se ha realizado el estudio de su mecanismo de acción. Así, se ha comprobado que los antipsicóticos de primera generación como la clorpromacina, son principalmente antagonistas de los receptores de dopamina D2 mientras que los de segunda generación como la quetiapina u otros mencionados en este TFG, son además antagonistas de los receptores de serotonina.
- Posteriormente se han detallado las relaciones estructura-actividad que se llevan a cabo realizando cambios en las estructuras de las moléculas y que permiten modificar el comportamiento del fármaco, haciéndolo más afín a un tipo de receptor o aumentando su biodisponibilidad, entre otros factores.
- Y, por último, se ha realizado una descripción de los principales efectos secundarios de cada uno de estos fármacos, siendo los más comunes la somnolencia, el aumento de peso, el dolor de cabeza o los síntomas extrapiramidales.

6. Bibliografía

- Abekawa T, Ito K, Nakagawa S, Nakato Y, Koyama T. Effects of aripiprazole and haloperidol on progression to schizophrenia-like behavioural abnormalities and apoptosis in rodents. *Schizophr. Res.* 2011; 125 (1): 77–87.
- Adams CE, Rathbone J, Thornley B, Clarke M, Borrill J, Wahlbeck K et al. Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. *BMC Med.* 2005; 3: 15.
- AEMPS. Suspensión de la Comercialización de la Especialidad Farmacéutica Meleril (Tioridazina) [en línea]. 2005. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: NI_2005-01_meleril-tioridazina.pdf (aemps.gob.es)
- Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet.* 2005; 366: 1059–1062.
- Azmanova M, Pitto-Barry A, P. E. Barry N. Schizophrenia: synthetic strategies and recent advances in drug design. *Med. Chem. Commun.* 2018; 9 (5): 759-782.
- Bakshi VP, Geyer MA. Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacol. (Berl)* 1995; 122(2): 198-201.
- Brunello N, Masotto C, Steardo L, Markstein R, Racagni G. New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacol* 1995;13(3):177-213.

Buoli M, Kahn RS, Serati M, Altamura AC, Cahn W. Haloperidol versus second-generation antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2016; 31(4): 325–331.

Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, Mason T, Siliko N, Wolfe J. Classics in Chemical Neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(1):79-88.

Bymaster F, Perry KW, Nelson DL, Wong DT, Rasmussen K, Moore NA et al. Olanzapine: a basic science update. *British Journal of Psychiatry.* 1999; 174 (37): 36-40.

Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ. Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Current Med. Chem.* 2002;9 (5): 521-548.

Conn PJ, Tamminga C, Schoepp DD, Lindsley C. Schizophrenia: moving beyond monoamine antagonists. *Mol. Interventions.* 2008; 8 (2): 99–107.

Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford JM, McEwen S, Mathalon DH et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin.*, 2014; 5: 298–308.

Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne, S., Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13:2231–2241.

Freeman HA. Critique of the Tranquilizing Drugs, Chlorpromazine and Reserpine. *Neuropsychiatry Engl N. J. Med.* 1956; 255 (19): 877–883.

García Rodríguez JC. Neuroquímica de la esquizofrenia. Bases para una nueva teoría. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana.* 2005; 2(1).

Gillin JC, Kaplan JA, Wyatt RJ. Clinical effects of tryptophan in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 1976; 11(5): 635-639.

Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies. *Schizophr Bull.* 2011; 37(3): 504-513.

González Quevedo A, García Rodríguez JC. Monoamine Metabolites in Normal Human Cerebrospinal Fluid and in Degenerative Diseases of the Central Nervous System. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos* 1993; 41(1-4):13-19.

Harris MJ, Panton D, Caligiuri MP, Krull AJ, Tran-Johnson TK, Jeste DV. High incidence of tardive dyskinesia in older outpatients on low doses of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(1):87-92.

Hermes E, Sernyak M. Use of second generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep.* 2013; 36 (4): 597-600

Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 334 (1): 171–181.

Jafari S. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel Antipsychotic Drugs Based on Olanzapine That Display Reduced Weight Gain and Metabolic Side Effects. University of Wollongong. 2012.3582.

Janoutová J, Janácková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, et al., Epidemiology and risk factors of schizophrenia, *Neuro Endocrinol Lett.* 2016;37(1):1-8.

Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. *Neurol Ther.* 2019; 8 (2):215–230

Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 78: 69–108.

Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33 (10): 2303–2312.

Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2015; 20 (1): 84–97.

Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158 (3):360–369.

Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):927–942.

López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2005; 17 (3):113–135.

Lorenz RC, Gleich T, Buchert R, Schlagenhaut F, Kühn S, Gallinat J. Interactions Between Glutamate, Dopamine, and the Neuronal Signature of Response Inhibition in the Human Striatum. *Hum. Brain Mapp.* 2015;36: 4031–4040

Maruyama M, Horisawa T. SAR Study, Synthesis, and Biological Activity of Lurasidone Hydrochloride : A New Drug for Treating Schizophrenia. *Sumitomo kagaku.* 2013. 1-11.

Mazana JS, Pereira J, Cabrera R. Cincuenta años de clorpromazina. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria.* 2002;4:101-113.

Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(7):665–674.

Meyer N, MacCabe JH. Schizophrenia. *Medicine.* 2016; 44 (11): 649–653.

Mitchell P. Chlorpromazine turns forty. *Aust N Z J Psychiatry*. 1993;27(3):370-373.

Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanisms?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.2005;255(3):190–201.

Moore NA, Hotten TM, Tupper DE. Olanzapine. *Drugs Fut* .1994;19(2):114-117.

Nagata R, Ishibashi T. Discovery of antipsychotic lurasidone. *Med. Chem. News*.2010; 20 (1): 21-24.

Neto AGA, Bressan RA, Filho GB. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. Psiqu. Clín*.2007; 34(2):198-203.

Obiols JE, Carulla M. Bases biológicas de la esquizofrenia: aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos. *Revista internacional de psicología clínica y de la salud*. 1998;6(1):5-28.

Oruch R, Pryme IF, Fasmer OB, Lund A. “Quetiapine: An Objective Evaluation of Pharmacology, Clinical Uses and Intoxication”. *EC Pharmacology and Toxicology*. 2020; 8(4): 1-26.

Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388: 86–97

Park J, Chung S, An H, Kim J, Seo J, Kim DH et al. Haloperidol and clozapine block formation of autophagolysosomes in rat primary neurons. *Neuroscience*. 2012; 209: 64–73.

Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapiramidal motor side-effects of first- and secondgeneration antipsychotic drugs.*Br. J. Psychiatry*. 2012;200(5): 387–392.

Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421–453.

Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2011; 7: 549–564.

Pinard E, Alanine A, Alberati D, Bender M, Borroni E, Bourdeaux P et al. Selective GlyT1 Inhibitors:Discoveryof[4-(3-Fluoro-5-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxy)phenyl]methanone(RG1678),a Promising Novel Medicine To Treat Schizophrenia. *J. Med. Chem*. 2010; 53(12): 4603–4614.

Pompili M, Verzura C, Trovini G, Buscajoni A, Falcone G, Naim S et al. Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(2): 197-205

Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):22-32

Ravanic DB, Dejanovic SMD, Janjic V, Jovic SD, Milovanovic DR, Jakovljevic V, et al. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2009; 67(2A): 195–202.

Rees WL, Lambert C. The value and limitations of chlorpromazine in the treatment of anxiety states. *J Ment Sci.* 1955;101(425):834-840.

Reynolds GP. The neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatry.* 2008; 7(10): 425–429.

Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000; 68(1): 29–39.

Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Severus E, Möller HJ. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007; 3(2): 219–235.

Rivas JC. Imagen cerebral en esquizofrenia. *Neuro-Psiquiatría.* 1998; 61: 93-116.

Saller CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology.* 1993;112 (2-3):285–292.

Sandford M. Lurasidone: in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2013; 27(1): 67–80.

Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 258(1): 16–27.

Shimizu H, Hirose A, Tatsuno T, Nakamura M, Katsube J. Pharmacological properties of SM-3997: A new anxiolytic candidate. *J. J. Pharmacol.* 1987;45(4): 493-500.

Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. 3H-apomorphine labels both dopamine postsynaptic receptors and autoreceptors. *Nature.* 1980; 288: 283-286.

Sousa A, Soares-Fortunato JM, Pinto Correia J. Receptores da dopamina e esquizofrenia. *Revista Portuguesa de Psicossomática.* 2002;4(2): 135-148.

Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2014; 29(1): 83–88.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. *Epidemiology and etiology. Schizophr Res.* 2008; 102(1-3): 1-18.

Taylor D. Ziprasidone in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2003; 17(6): 423-430.

Taylor DM. *Schizophrenia in focus.* 1st ed. London. Pharmaceutical Press; 2006.

Thakkar KN, Rösler L, Wijnen JP, Boer VO, Klomp DWJ, Cahn W, et al. 7T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Gamma-Aminobutyric Acid, Glutamate, and Glutamine Reveals Altered Concentrations in Patients With Schizophrenia and Healthy Siblings *Biol. Psychiatry.* 2017; 81(6): 525–535

Thomas T, Fang Y, Yuriev E, Chalmers DK, Ligand Binding Pathways of Clozapine and Haloperidol in the Dopamine D2 and D3 Receptors. *J. Chem. Inf. Model.* 2016; 56 (2): 308–321.

Tollens F, Gass N, Becker R, Schwarz AJ, Risterucci C, Künnecke B et al. The affinity of antipsychotic drugs to dopamine and serotonin 5-HT₂ receptors determines their effects on prefrontal-striatal functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28(9): 1035-1046.

Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chem. Neurosci.* 2017; 8(3): 444–453.

Usdin E. The assay of chlorpromazine and metabolites in blood, urine, and other tissues. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1971; 2(3): 347–391.

Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009; 374 :635–645.

Vardanyan R, Hruby V. *Synthesis of Best-Seller Drugs.* 1st Ed. Paises Bajos. Academic Press. 2016.

Vardanyan R. *Piperidine-Based Drug Discovery.* 1st Ed. Paises Bajos. Elsevier. 2017.

Vessally E, Jafari AA, Ahmad E. DFT calculations on quetiapine hemifumarate as a pharmaceutical compound for the treatment of schizophrenia. *Iran. Chem. Commun.* 2016;4(1):123-132

Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):58-77.

Yu P, Lu S, Zhang S, Zhang W, Li Y, Liu J. Enhanced oral bioavailability and diminished food effect of lurasidone hydrochloride nanosuspensions prepared by facile nanoprecipitation based on dilution. *Powder Technol.* 2017; 312(1):11–20.

Zanatta G, Nunes G, Bezerra EM, Costa RF, Martins A, Caetano EWS et al. Antipsychotic haloperidol binding to the human dopamine D₃ receptor: beyond docking through QM/MM refinement toward the design of improved schizophrenia medicines. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5(10): 1041–1054.