

Estudos Para a Identificação de Novos Protótipos Esquistossomicidas, Análogos ao Clonazepam.

Nathália Couto Dias¹ (IC), Marina Amaral Alves¹ (IC), Jean Pierre Barros Thibaut² (PG), François Noel² (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ), Lídia Moreira Lima¹ (PQ)*

* lidia@pharma.ufrj.br.

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa Postal 68024, RJ 21944-970, Brasil

²Departamento de Farmacologia Básica e Clínica (DFBC), Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Palavras Chave: esquistossomose, benzodiazepínicos, clonazepam, *Schistosoma mansoni*

Introdução

A esquistossomose, conhecida como barriga d'água, é uma parasitose endêmica que acomete milhões de brasileiros. Os principais estados da federação afetados são Bahia, Minas Gerais, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Alagoas, Sergipe e Espírito Santo. Trata-se de uma verminose causada pelo *Schistosoma mansoni*, parasita que tem no homem seu hospedeiro definitivo, mas que necessita de caramujos de água doce, *i.e* moluscos do gênero *Biomphalaria*, como hospedeiros intermediários.

Em 1978, o efeito esquistossomicida do clonazepam e do 3-metilclonazepam (Ro11-3128), ligantes benzodiazepínicos (BZD) conhecidos por suas propriedades ansiolíticas, foi descrito por Stöhler (1978).¹

Em continuidade a linha de pesquisa que o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) vem desenvolvendo na busca por novos candidatos a fármacos antiparasitários, são descritos neste resumo a síntese e avaliação da atividade esquistossomicida e de ligação aos receptores benzodiazepínicos, centrais e periféricos, de uma nova série de derivados BZD, análogos ao clonazepam.

Resultados e Discussão

Os novos análogos foram desenhados aplicando-se estratégias de modificação molecular típicas da Química Medicinal. A síntese é realizada utilizando o clonazepam (Formil Química Ltda) como matéria-prima e baseia-se em transformações químicas que exploram a reatividade do metileno do núcleo BZD, frente a reações de alquilação e condensação com derivados carbonílicos. Até o momento, 5 análogos foram preparados em rendimentos satisfatórios e caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C – mono e bidimensional – infravermelho (IV).

Os análogos sintetizados foram avaliados quanto sua capacidade de inibir a atividade contraturante

sobre vermes adultos machos de *S. mansoni* e quanto o efeito esquistossomicida *in vitro* em cultura de vermes. Posteriormente, foi realizado o ensaio de *binding* aos receptores BZD centrais e periféricos (Tabela 1). Os resultados encontrados confirmam a capacidade dos análogos em se ligarem seletivamente aos receptores BZP centrais, a exceção de LASSBio-1117, embora, nenhum dos compostos ensaiados tenha apresentado efeito esquistossomicida significativo.

Tabela 1. CI50 do clonazepam e análogos para os receptores benzodiazepínicos centrais e periféricos de rato.

BENZODIAZEPINA	Rato - CI50 (nM)		
	Cérebro [³ H]FLU	Rim [³ H]PK11195	Razão PK/FLU
PK11195	20.000	17	0,0009
CLONAZEPAM	1	11.500	11.500
3-Metil- Clonazepam	1,5	= 40.000	= 27.000
LASSBio1132	2.600	160.000	60
LASSBio1117	300	400	1
LASSBio1252	1	<< 50.000	=50.000
LASSBio1253	8	<< 50.000	= 6.250
LASSBio1254	= 30	<< 50.000	= 1.666
LASSBio1255	10	<< 50.000	= 5.000

Os CI50 foram calculados por regressão não linear das curvas de competição da ligação do [³H] flunitrazepam em sinaptossomas de cérebro de rato (receptores benzodiazepínicos centrais) ou do [³H]PK11195 em rins de rato (receptores benzodiazepínicos periféricos). A razão PK/FLU é uma medida da seletividade entre estes dois tipos de receptores: valores maiores do que 1 indicam uma seletividade para os receptores benzodiazepínicos centrais (o clonazepam tem muito boa seletividade para estes receptores) e valores menores do que 1 indicam uma seletividade para os receptores BZP periféricos.

Conclusões

Até o momento foram obtidos 5 novos ligantes benzodiazepínicos, desprovidos de atividade esquistossomicida significativa. Modificações estruturais estão sendo realizadas visando otimizar os efeitos esquistossomicida da série.

Agradecimentos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

IM-INOVAR (CNPq, Processo: 420015/05-1); FAPERJ;
PIBIC-UFRJ

¹ Stohler, H.R.. *Curr. Chemother.* (Siegenthaler & Lüthy eds.),
p.147, Washington 1978