

## Proposta de modelo farmacofórico para o meclonazepam e outros benzodiazepínicos esquistosomicidas

Carla M. S. Menezes<sup>1</sup> (PQ)\*, Gildardo R. Sanchez<sup>1</sup> (PQ), Nathália C. Dias<sup>1</sup> (IC), Daniel N. Amaral<sup>1</sup> (IC), Jean-Pierre B. Thibaut<sup>2</sup> (PG), François Noël<sup>2</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1</sup> (PQ), Lídia M. Lima<sup>1</sup> (PQ). [casmenezes@yahoo.com](mailto:casmenezes@yahoo.com)

<sup>1</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) – Faculdade de Farmácia – UFRJ.

<sup>2</sup> Instituto de Ciências Biomédicas –UFRJ.

Palavras Chave: esquistosomose, esquistosomicida, meclonazepam, farmacóforo

### Introdução

A inerente morbidade e mortalidade causadas pela esquistosomose fazem desta um sério problema de saúde pública. Em semelhança a outras doenças endêmicas, negligenciadas e com prevalência em países em desenvolvimento, cabe à quimioterapia o controle e tratamento da doença. Um único fármaco, praziquantel, é disponível, condição que o coloca sob risco permanente de resistência parasitária. Meclonazepam, derivado 3-metilado do psicofármaco benzodiazepínico clonazepam, é dotado de atividade esquistosomicida, porém apresenta sérios efeitos adversos para o SNC.<sup>1</sup>

Em contribuição à pesquisa por novos agentes esquistosomicidas, derivados *N*-alquil e *N*-arilacil do clonazepam (LASSBio-1117, 1132, 1252-1255) foram sintetizados, entretanto mostraram-se destituídos de atividade.<sup>2</sup>

Neste trabalho é apresentado estudo de relação estrutura-atividade que possibilitou a hipótese de modelo farmacofórico para o meclonazepam e derivados benzodiazepínicos esquistosomicidas. Para tanto foram estudados: clonazepam, os estereoisômeros do meclonazepam, diazepam, flunitrazepam, os compostos LASSBio e derivados e análogos do meclonazepam recentemente reportados.<sup>3</sup>

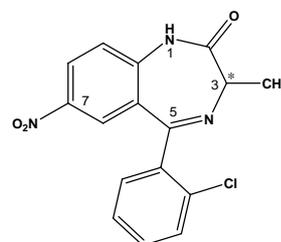
O estudo foi realizado no programa Spartan'06 for Linux. O método de mecânica molecular MMFF94 foi utilizado para a otimização inicial da geometria, com prosseguimento por métodos semi-empíricos AM1, PM3 e RM1. As etapas de análise conformacional e determinação de energia e cálculo de superfícies eletrônicas foram realizadas em condições padrões do programa.

### Resultados e Discussão

Compostos 1,4-benzodiazepínicos possuem quiralidade helicoidal que permite ao anel diazepínico a conformação de bote na forma côncava e convexa. A forma côncava, conformação predominante de fármacos ansiolíticos no sítio de ligação ao receptor gabaérgico, foi a única gerada pelos métodos AM1 e PM3. Conformação convexa foi observada apenas com o método RM1. A forma

côncava foi selecionada e o método AM1 escolhido por gerar distribuições eletrônicas capazes de elucidar comportamento químico e biológico.

A relação das superfícies estéricas e eletrônicas à atividade esquistosomicida permitiram aventar o seguinte modelo farmacofórico: a) substituição do hidrogênio amídico (posição 1) acarreta em perda de atividade; b) grupo carbonila ou tiocarbonila (posição 2) é essencial à atividade. O bloqueio estérico ou o aumento da densidade eletrônica local conduz à diminuição da atividade; c) a posição equatorial tem preferência de substituição no carbono 3, o que explica o eutômero *S*(+)-meclonazepam; d) a ligação imina é importante, não devendo ser reduzida; e) a presença do átomo de halogênio (2') na fenila (posição 5) não exerce efeito eletrônico significativo sobre a carbonila amídica, mas interfere no caráter lipofílico; f) grupo substituinte retirador de elétrons deve estar presente na posição 7. O grupo nitro não parece exercer efeito antiparasitário intrínseco.



Meclonazepam.

### Conclusões

O estabelecimento da relação estrutura-atividade possibilitou sugerir modelo farmacofórico que poderá auxiliar no planejamento de futuros protótipos benzodiazepínicos candidatos a agentes esquistosomicidas.

### Agradecimentos

IM-INOVAR, INCT-INOVAR, FAPERJ, CNPQ.

<sup>1</sup> Hotez, P. J.; Molyneux, D. H.; Fenwick, A.; Kumaresan, J.; Sachs, S. E.; Sachs, J. D. e Savioli, L. N. *Engl. J. Med.* **2007**, 357, 1018.

<sup>2</sup> Dias, N. C.; Alves, M. A.; Thibaut, J. P. B.; Noël, F.; Lima, L. M. e Barreiro, E. J. *Resumos 31RASBQ 2008*, MD-036.

<sup>3</sup> Mahajan, A.; Kumar, V.; Mansour, N. R. N.; Bickleb, Q. e Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2008**, 18, 2333.