



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA – IQB**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA - PPGQB**

**AÍDA DOMITHILLA DA FONSÊCA MELO**

**AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES QUÍMIO-ESTRUTURAIS DE FÁRMACOS  
BENZODIAZEPÍNICOS POR MODELAGEM COMPUTACIONAL**

**Maceió-AL**

**2014**

AÍDA DOMITHILLA DA FONSÊCA MELO

**AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES QUÍMIO-ESTRUTURAIS DE FÁRMACOS  
BENZODIAZEPÍNICOS POR MODELAGEM COMPUTACIONAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti

**Maceió-AL  
2014**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**  
**Bibliotecário Responsável: Dilma Maria dos Santos Cunha**

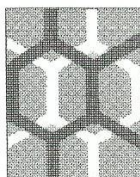
M528a Melo, Aída Domithilla da Fonsêca.  
Avaliação de propriedades químico-estruturais de fármacos benzo –  
diazepínicos por modelagem computacional / Aída Domithilla da Fonsêca  
87 f. : il

Orientador: Mário Roberto Meneghetti.  
Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade  
Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2014.

Bibliografia. f. 84-87.

1. Benzodiazepínicos. 2. Cálculos semiempíricos. 3. PM6.  
4. Orbital HOMO. 5. Oxidação. I. Título.

CDU: 547.0



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E  
BIOTECNOLOGIA



BR 104 Km14, Campus A. C. Simões  
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins  
57072-970, Maceió-AL, Brasil  
Fone: (82) 3214-1144  
Email: ppgqb.ufal@gmail.com

### FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da defesa de dissertação da mestranda **Aída Domithilla da Fonsêca Melo**, intitulada: “**Avaliação de Propriedades Químio-Estruturais de Fármacos Benzodiazepínicos por Modelagem Computacional**”, realizada no dia 08 de agosto de 2014, às 09h30, na Sala de Aulas do PPGQB/IQB/UFAL.

#### COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti  
Orientador (PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino  
(PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. Joacy Vicente Ferreira  
(IFAL)

Aos meus avôs, Humberto e Aloísio (*in memoriam*);  
Aos meus pais  
Alberto Jorge Lemos de Melo e Albênia da Fonsêca Melo,

Dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter me dado forças para chegar até aqui.

Aos meus pais, pelo apoio.

Ao Professor Dr. Mario Roberto Meneghetti, pelos ensinamentos, paciência e orientação.

Aos Professores Doutores Thiago Aquino e Joacy Ferreira, por aceitarem participar da banca examinadora e pelas ótimas colocações.

A todos os Professores do Instituto de Química e Biotecnologia, em especial os Professores Nivaldo, Marília, Simoni, Francine, Daniel e Edson.

Aos colegas do Gcar pelo convívio.

Aos amigos, meus grandes amigos, Orlando, Everaldo, Andressa, Patrícia, Janaína, Tia Rossana (meu exemplo acadêmico), Amanda, Zaira, Dayse e Marco, sem os quais eu, com certeza, não suportaria os momentos tão difíceis desse período da minha vida, obrigada pela amizade, compreensão, companheirismo e por acreditarem em mim.

À Universidade Federal de Alagoas, onde tive momentos inesquecíveis e fiz amizades, além das oportunidades que me foram concedidas, como a mobilidade na Justus-Liebig Universität Giessen na Alemanha, que mudou a minha vida.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

*“É engraçado como depositamos tanta confiança e tanto sentimento nas pessoas. Em pessoas que achávamos conhecer, mas, que no fim, só mostraram ser iguais a todos. E por esperar demais, sonhar demais, criar expectativas demais, sempre acabamos nos decepcionando e nos machucando cada vez mais.”*

*Dalai Lama*

*“Somos uma sociedade de pessoas com notória infelicidade: solidão, ansiedade, depressão, destruição, dependência; pessoas que ficam felizes quando matam o tempo que foi tão difícil conquistar.”*

*Erich Fromm*

## RESUMO

Ansiolíticos, sedativo-hipnóticos e antipsicóticos são fármacos que apresentam estruturas químicas semelhantes (heterociclos nitrogenados) e os Benzodiazepínicos (BZDs) participam deste grupo. Descoberta ao “acaso”, essa classe de fármacos, os BZDs, apresenta, em sua maioria, ação ansiolítica e hipnótica, sendo a classe de medicamentos mais consumida mundialmente. Nesta dissertação foram utilizadas técnicas de modelagem molecular quântica, buscando entender o comportamento desses fármacos, já que apresentam estrutura química semelhante. O método de cálculo utilizado foi o Semiempírico PM6 (Sexta Parametrização) e 26 compostos foram analisados. Variações nos valores das cargas eletrostáticas dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO foram calculados, com os compostos no estado fundamental e retirando-se 1 elétron (reação de oxidação), buscando indicar sítios de atividade/oxidação, bem como também foram gerados os mapas de potencial eletrostático molecular, mapa do orbital HOMO e algumas propriedades eletrônicas dos BZDs também foram calculadas. Sabendo-se que as benzodiazepinas são metabolizadas no fígado, sofrendo inicialmente reações de oxidação, foi possível com os cálculos, analisar o efeito do substituinte na sua atividade e mostrar que esta reação de oxidação ocorre no anel benzodiazepínico.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Cálculos. Semiempíricos. PM6. Orbital HOMO. Oxidação.



## ABSTRACT

Anxiolytics, sedative-hypnotics and antipsychotics are drugs with similar chemical structures (nitrogenous heterocycles) and the Benzodiazepines (BZDs) are part of this group. Discovering by “luck”, his class of drugs, the BZDs, presents mostly anxiolytic and hypnotic actions, and is the class of drugs most consumed worldwide. In this dissertation, quantum molecular modeling techniques were used, seeking to understand the behavior of these drugs, since they have similar chemical structure. The method of calculation used was semiempirical PM6 (Sixth parameterization) and 26 compounds were analyzed. Changes in the values of the electrostatic charges of the atoms that contribute to the formation of the HOMO orbital were calculated, with the compounds in the ground state and without 1 electron (oxidation reaction), seeking indicate activity/oxidation sites and were also generated maps of molecular electrostatic potential, maps of the HOMO orbital and some electronic properties of benzodiazepines were also calculated. Knowing that benzodiazepines are metabolized in the liver, initially suffering oxidation reactions, it was possible with the calculations, analyze the substituent effect on its activity and show that this oxidation reaction occurs at the benzodiazepine ring.

Keywords: Benzodiazepines. Semiempirical calculations. PM6. HOMO orbital. Oxidation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estruturas químicas das três principais classes de BZDs.	16
Figura 2	– Esquema de síntese do primeiro BZD, o Clordiazepóxido.	17
Figura 3	– Estruturas do Clordiazepóxido (a) e do Diazepam (b), respectivamente.	18
Figura 4	– Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA).	18
Figura 5	– Estrutura do anel Benzo-1,4-Diazepina (C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> ).	23
Figura 6	– Flumazenil, antagonista dos efeitos das BZDs.	25
Figura 7	– Ciclenos equivalentes na série de BZDs, Diazepam (a) e Tetrazepam (b).	26
Figura 8	– $\beta$ -carbolina e Zolpidem, respectivamente, compostos que competem com os BZDs.	27
Figura 9	– Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA).	27
Figura 10	– Modelo do complexo macromolecular do receptor de GABA <sub>A</sub> -canal iônico de cloreto.	28
Figura 11	– Localizações relativas dos domínios e regiões de um modelo unificado de receptor/farmacóforo.	30
Figura 12	– Reações de Oxidação e Redução	33
Figura 13	– Biotransformação das benzodiazepinas.	34
Figura 14	– Principais relações metabólicas entre alguns BZDs.	35
Figura 15	– Química Medicinal no planejamento de compostos biologicamente ativos.	37
Figura 16	– Métodos Semiempíricos e suas características.	40
Figura 17	– Distribuição dos valores do coeficiente de partição (log <i>P</i> ) em medicamentos comercializados.	42
Figura 18	– Exemplo do MPEM do Benzeno.	43
Figura 19	– Conjunto de compostos estudados.	46
Figura 20	– Estrutura Química dos compostos do grupo 1.	49

Figura 21	– Estruturas químicas dos fármacos do grupo 1.	49
Figura 22	– MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 1	53
Figura 23	– Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 1	55
Figura 24	– Estrutura química dos compostos do grupo 2	59
Figura 25	– Estruturas químicas dos fármacos do grupo 2	59
Figura 26	– MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 2	61
Figura 27	– Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 2.	62
Figura 28	– Estruturas químicas dos fármacos do grupo 3	64
Figura 29	– MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 3.	66
Figura 30	– Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 3.	67
Figura 31	– Estruturas Químicas dos compostos do grupo 4, derivados triazolo (a) e imidazol (b).	69
Figura 32	– Estruturas Químicas dos compostos do grupo 4.	69
Figura 33	– MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 4.	71
Figura 34	– Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 4.	72
Figura 35	– Estruturas Químicas dos compostos do grupo 5.	75
Figura 36	– MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 5, Clordiazepóxido (1), Medazepam (2) e Quazepam (3).	77
	– Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos	

Figura 37 do grupo 5, Clordiazepóxido (1), Medazepam (2) e Quazepam (3). 78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Benzodiazepinas e seus respectivos substituintes	24
Tabela 2	– Ação das BZDs no subtipo de receptor GABA <sub>A</sub> $\alpha_{1-6}\beta_3\gamma_2$	29
Tabela 3	– Parâmetros terapêuticos dos BZDs	31
Tabela 4	– Propriedades relacionadas com os valores de HOMO e LUMO	43
Tabela 5	– Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 1	50
Tabela 6	– Valores das variações de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 1	56
Tabela 7	– Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 1	57
Tabela 8	– Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 2	59
Tabela 9	– Valores das variações de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 2	63
Tabela 10	– Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 3	64
Tabela 11	– Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 3	68
Tabela 12	– Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 3	68
Tabela 13	– Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 4	69
Tabela 14	– Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 4	73
Tabela 15	– Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 4	74
Tabela 16	– Metabólitos dos fármacos do grupo 5	75
Tabela 17	– Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 5	76

Tabela 18 – Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos fármacos do grupo 5 79

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– $E_{\text{HOMO}}$ x Tempo de meia vida (Grupo 1)	52
Gráfico 2	– LogP x Tempo de meia vida (Grupo 1)	52
Gráfico 3	– MD x Tempo de meia vida (Grupo 1)	54
Gráfico 4	– $E_{\text{HOMO}}$ x Tempo de meia vida (Grupo 2)	60
Gráfico 5	– LogP x Tempo de meia vida (Grupo 2)	61
Gráfico 6	– MD x Tempo de meia vida (Grupo 2)	62
Gráfico 7	– $E_{\text{HOMO}}$ x Tempo de meia vida (Grupo 3)	65
Gráfico 8	– LogP x Tempo de meia vida (Grupo 3)	66
Gráfico 9	– MD x Tempo de meia vida (Grupo 3)	67
Gráfico 10	– $E_{\text{HOMO}}$ x Tempo de meia vida (Grupo 4)	70
Gráfico 11	– LogP x Tempo de meia vida (Grupo 4)	71
Gráfico 12	– MD x Tempo de meia vida (Grupo 4)	72
Gráfico 13	– $E_{\text{HOMO}}$ x Tempo de meia vida (Grupo 5)	76
Gráfico 14	– LogP x Tempo de meia vida (Grupo 5)	77
Gráfico 15	– MD x Tempo de meia vida (Grupo 5)	78

## LISTA DE SIGLAS

APA	Associação Americana de Psiquiatria
BZD/BZDs	Benzodiazepínico/Benzodiazepínicos
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
SE	Semiempírico
MD	Momento dipolo
MM	Massa Molar
MPEM	Mapa do potencial eletrostático Molecular
PM6	Parametric Model 6
PM3	Parametric Model 3
SNC	Sistema Nervoso Central



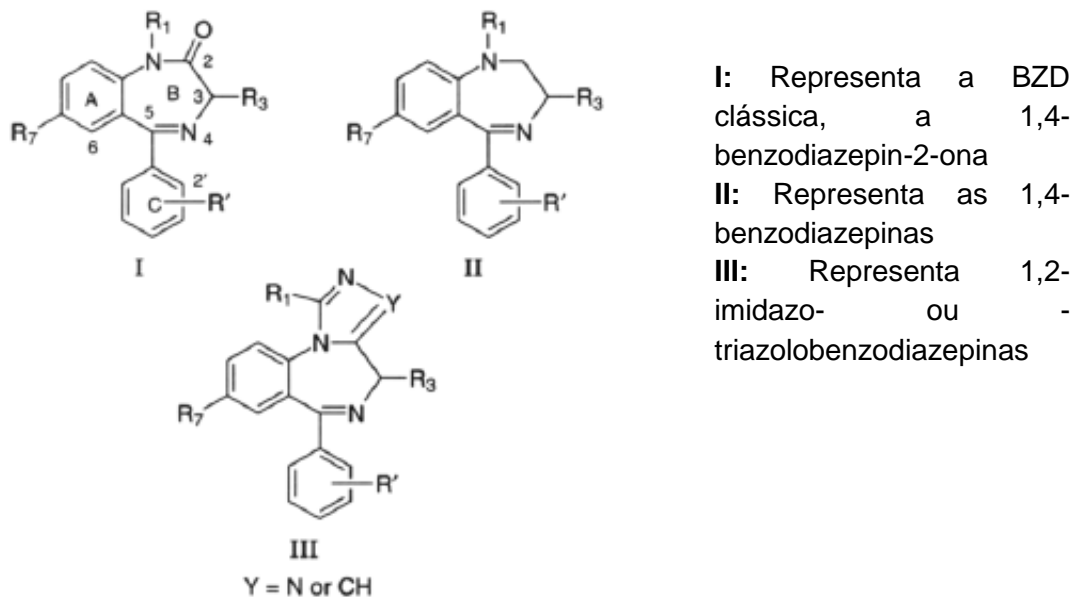
## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2 – REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>20</b>
2.1 – <b>Benzodiazepínicos e doenças que envolvem tratamento com ansiolíticos e sedativos</b>	20
2.1.1 – A Química dos BZDs e os efeitos dos grupos substituintes nos aspectos da relação estrutura-atividade (REA)	23
2.1.2 – Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)	27
2.1.3 – Farmacologia básica dos BZDs	30
2.2 – <b>A Química computacional e sua relação com a química medicinal</b>	35
2.3 – <b>Representação dos resultados e descritores moleculares</b>	41
<b>3 – METODOLOGIA</b>	<b>45</b>
3.1 <b>Métodos computacionais</b>	45
3.2 <b>Conjunto de compostos estudados</b>	45
<b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	
4.1 – <b>Cálculos dos fármacos do grupo 1: derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto</b>	49
4.2 – <b>Cálculos dos fármacos do grupo 2: derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-3-hidroxi</b>	59
4.3 – <b>Cálculos dos fármacos do grupo 3: derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-7-nitro.</b>	64
4.4 – <b>Cálculos dos fármacos do grupo 4: derivados triazolo e imidazol.</b>	69
4.5 – <b>Cálculos dos fármacos do grupo 5: outros compostos</b>	75
<b>5 – CONCLUSÃO</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>81</b>

## 1. Introdução

A ansiedade é um grande mal da sociedade e, por consequência, medicamentos, como os tranquilizantes, estão sendo utilizados e desenvolvidos (CEBRID, 2013). Dentre os medicamentos que se enquadram neste grupo de fármacos, podemos citar os benzodiazepínicos (a partir de agora BZDs), que são os medicamentos mais prescritos para casos de ansiedade, estados epiléticos ou convulsivos. Esta classe de fármacos pode ser dividida em três classes principais de acordo com suas estruturas químicas, conforme representado na Figura 1 (HADJIPAVLOU-LITINA, 1994).

**Figura 1 – Estruturas químicas das três principais classes dos BZDs.**



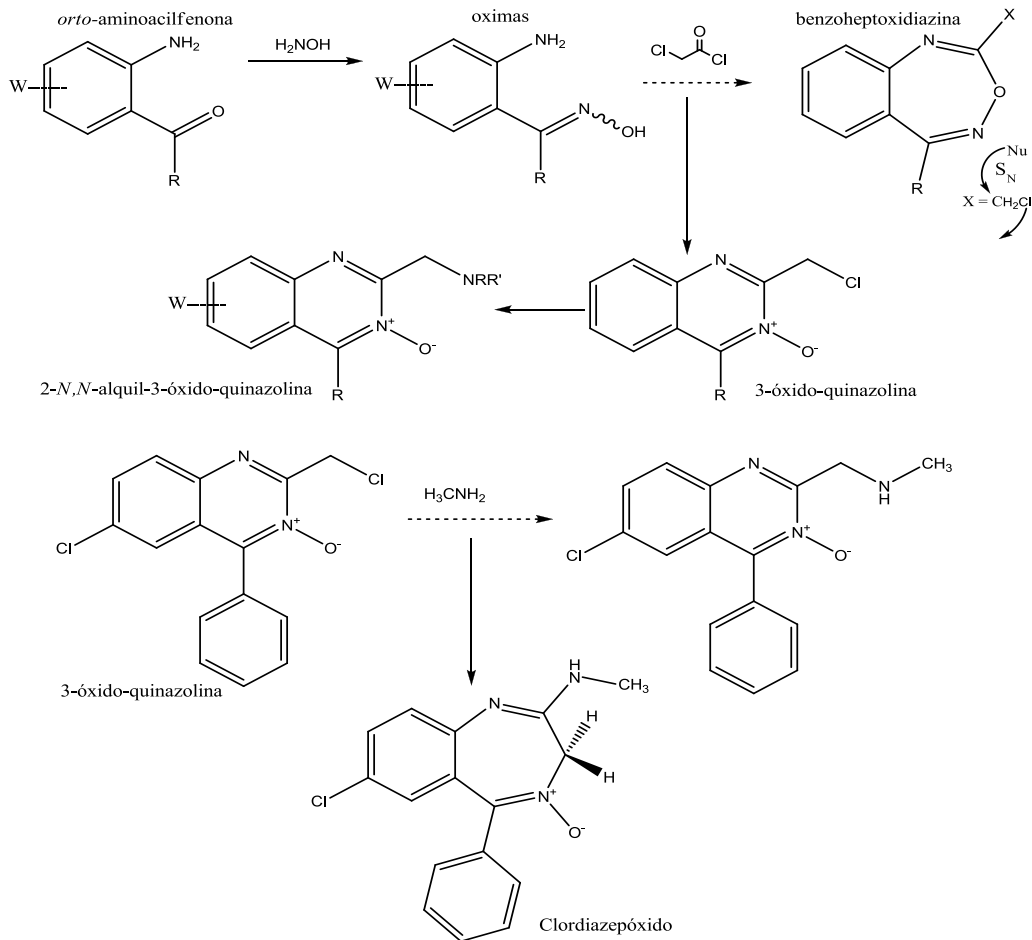
Fonte: autora, 2013.

O cérebro é, sem dúvida, o órgão mais complexo do corpo humano e é possível dividir sua forma de funcionamento em duas forças: excitação e inibição (depressão), sendo esta causada por muitos agentes que podem retardar ou diminuir as funções do Sistema Nervoso Central (a partir de agora SNC). Dentre eles, podemos citar os ansiolíticos, os sedativos-hipnóticos e os antipsicóticos, todos estes apresentam estruturas químicas semelhantes. Neste grupo, estão presentes

os BZDs, *Z-drugs* (não-BZDs), barbitúricos, entre outros, sendo a classe dos BZDs a mais importante destes (LIU, 1998).

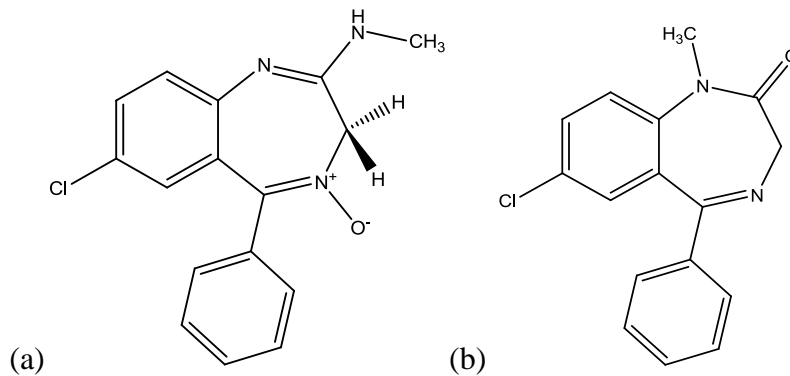
Em 1954, esta importante classe terapêutica, os BZDs, era descoberta ao “acaso” por Leo Sternbach, químico austríaco que trabalhava para a companhia farmacêutica suíça Hoffmann-La Roche (STERNBACH, 1978). O primeiro fármaco benzodiazepínico a ser descoberto foi o *Clordiazepóxido* (Figura 2), que teve sua atividade biológica testada, atuando com um bom efeito tranquilizante, desprovido de efeitos tóxicos e sendo ativo no SNC (BARREIRO, 2001), sendo patenteado em 1959 e introduzido no mercado como *Librium* em 1960. Em 1963 foi introduzido no mercado o *Valium* (Diazepam) (Figura 3), que mostrou maior eficiência (STERNBACH, 1978).

**Figura 2 – Esquema de síntese do primeiro BZD, o clordiazepóxido.**



Fonte: Barreiro, 2001.

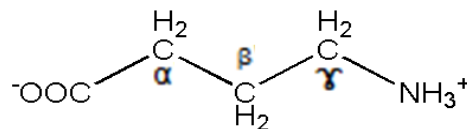
**Figura 3 - Estruturas do Clordiazepóxido (a) e do Diazepam (b), respectivamente.**



Fonte: autora, 2013.

A classe dos BZDs é uma das mais consumidas mundialmente. Apresentam estrutura química semelhante, sendo considerados agentes ansiolíticos e hipnóticos altamente efetivos e acredita-se que esses fármacos desempenhem maioria de seus efeitos interagindo com receptores de neurotransmissores inibitórios ativados diretamente pelo ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), Figura 4. (CHARNEY, 2010).

**Figura 4 - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).**



Fonte: autora, 2013.

Maioria dos fármacos sedativos e hipnóticos está na sua forma não-ionizada em pH fisiológico e conta com um perfil farmacocinético influenciado por diversos fatores, embora a alta lipofilicidade seja fator importante para as seguintes propriedades (LIU, 1998):

- São absorvidos no trato gastrointestinal, com boa distribuição para o cérebro;
- Atravessam a barreira placentar durante a gravidez e detectados no leite materno;
- Alguns dos medicamentos com maior lipofilicidade têm curto tempo de ação, devido a sua redistribuição;

- Maioria deles liga-se às proteínas;
- A geração de metabólitos mais solúveis em água é necessária para sua liberação do corpo.

Os BZDs são fármacos muito similares e pequenas modificações afetam bastante suas propriedades. Estudos envolvendo a relação estrutura-atividade de fármacos utilizando métodos computacionais são cada vez mais utilizados, pois a disponibilidade de programas computacionais de química e de um extenso banco de dados são ferramentas disponíveis para o desenvolvimento, planejamento e interpretação de suas propriedades, permitindo uma análise rápida da atividade biológica *versus* propriedades físico-químicas de uma série de moléculas de interesse (CARVALHO, 2003).

Esta pesquisa teve como objetivo geral analisar algumas propriedades físico-químicas da classe de fármacos sedativo-hipnóticos BZDs, utilizando métodos semi-empíricos de modelagem molecular quântica. Como objetivos específicos, foram trabalhadas as seguintes questões:

- Desenhos dos fármacos e determinação de algumas de suas propriedades, utilizando o software Spartan' 10;
- Representação dos mapas dos orbitais HOMO de cada fármaco, tendo em vista que esses fármacos sofrem reação de oxidação;
- Cálculo da variação dos valores de cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático dos fármacos, simulando perda de 1 elétron (reação de oxidação);
- Mapas de potencial eletrostático molecular (MPEM) com o vetor momento dipolar, para obter a densidade eletrônica.

Neste contexto, este trabalho aplicou métodos químico-computacionais para avaliar algumas propriedades estruturais e eletrônicas de compostos BZDs e sua estrutura apresenta-se em quatro capítulos de modo a indicar parâmetros que possam servir como base de reflexão acerca do uso ordinário que se faz atualmente de medicamentos com tais componentes e seus impactos no SNC.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

---

Neste estudo apresenta-se a revisão da literatura pertinente ao uso das drogas investigadas, na contemporaneidade, indicando questões pertinentes à compreensão de aspectos sociais comportamentais que fazem da Química uma área pertinente a ações investigativas interdisciplinares.

Nesse sentido, estudou-se o uso dos medicamentos analisados em relação às principais doenças tratadas e seus efeitos. Outro aspecto abordado foi a química dos BZDs e os efeitos dos grupos substituintes nos aspectos da relação estrutura-atividade. Verificaram-se também estudos sobre o ácido  $\gamma$ -aminobutírico por ser considerado o principal neurotransmissor inibitório do SNC de mamíferos.

Foi estudado também a farmacologia básica dos BZDs, pois o seu tempo de ação no organismo vincula-se a outras questões como a taxa de metabolismo o que, segundo os estudos a seguir indicados, afetam de forma expressiva a sua utilidade clínica.

Igualmente, também realizados estudos sobre a importância e o desenvolvimento da química computacional, considerando-se que está inserida entre as metodologias disponíveis cuja meta principal está na análise rápida das estruturas químicas, colaborando com investigações na área da química experimental e constituindo-se numa alternativa para este campo de pesquisa. Então, mostrou-se que os pacotes computacionais disponíveis podem calcular propriedades eletrônicas e, conforme estudos disponíveis, contribuindo também no desenho de novos fármacos.

### 2.1 Benzodiazepínicos e doenças que envolvem tratamento com ansiolíticos e sedativos

Muitas vezes o homem, com o objetivo de buscar uma condição social que lhe parece adequada, torna-se suscetível à ocorrência de problemas de cunho mental. De fato, um dos males do atual século é a ansiedade, e que, em muitos casos, pode ocasionar disfunções no Sistema Nervoso Central (SNC). Segundo a

Associação Americana de Psiquiatria (APA), ansiedade é definida como tensão, apreensão ou desconforto que se origina de perigo interno ou externo iminente, podendo ser resposta a estresse ou a estímulo ambiental, ocorrendo, muitas vezes, sem causa aparente; porém, dentro de certos limites, pode ser considerado um evento normal (SILVA, 2010).

Quando a ansiedade interfere no desempenho do indivíduo, faz-se necessária uma avaliação clínica e o tratamento adequado, utilizando-se os fármacos ansiolíticos no combate de seus sintomas, pois a ansiedade pode estar relacionada com uma série de quadros clínicos diferentes e o diagnóstico correto é indispensável para o sucesso do tratamento, seja ele farmacoterápico ou psicológico. Mesmo havendo vários estudos sobre este tema, ainda são desconhecidos todos os fatores envolvidos na causa da ansiedade, também não se conhecem estruturas e nem mecanismos de ação no nível de receptores, existindo apenas indicações quanto a determinados tipos compreendidos. Os fármacos disponíveis para seu tratamento não têm efeito curativo, mas sim meramente paliativos, amenizando o quadro de desequilíbrio do paciente. Visando induzir a calma ou produzir o sono, tem-se que os fármacos sedativo-hipnóticos são indicados para o tratamento dos seguintes estados clínicos (SILVA, 2010):

- Distúrbios de ansiedade e combate à síndrome de abstinência de etanol;
- Insônia, indução do sono e amnésico em casos de perdas e traumas;
- Medicação pré-anestésica, relaxantes musculares e antiepilepsia.

Atualmente, os fármacos são agrupados de acordo com seu efeito biológico para classificá-los (PATRICK, 1995). Por exemplo, encontram-se propriedades hipnóticas nos BZDs, nos barbitúricos e num terceiro grupo denominado “substâncias não-benzodiazepínicas e não-barbitúricas” que são de pouco uso clínico (SILVA, 2010).

Os BZDs apresentam amplo espectro de atividade, exercendo efeitos sedativo, indutor do sono, ansiolítico, miorelaxante, anticonvulsivante e também na indução da anestesia, com utilidade em várias indicações, principalmente como sonífero e quando administrados antes de anestesia geral, reduzem a necessidade de agentes hipnóticos (GOLAN, 2005). O uso de BZDs gera uma sensação de alívio

ao paciente, mas se não for usado da maneira correta pode desencadear problemas. Os BZDs estão sendo prescritos com mais frequência, porém o usuário deve manter-se abstinente de bebidas alcoólicas, pois há o risco de ocorrer um estado de coma e, se usado com frequência, dependência (CEBRID, 2013).

Algumas características farmacológicas fizeram com que os BZDs se tornassem atualmente as substâncias hipnóticas mais importantes no uso clínico, substituindo os barbitúricos, pois algumas vantagens foram observadas (SILVA, 2010):

- Grande distância entre a dose terapêutica efetiva e a depressão do SNC, permitindo grande margem de segurança quanto ao aparecimento de depressão respiratória e psíquica e cardiovascular;
- Menor potencial de dependência física e psíquica;
- Não produzem indução enzimática considerável, não interferindo no metabolismo de drogas que possam estar sendo usadas ao mesmo tempo.

Após a descoberta do Clordiazepóxido por Sternbach em 1954, vários fármacos desta classe foram introduzidos no mercado, sendo realizados testes com alterações na sua estrutura química, visando produzir fármacos cada vez mais eficazes, destacando-se a ação ansiolítica, além da ação miorrelaxante e no tratamento do alcoolismo crônico (STERNBACH, 1978; FERREIRA, 1992).

O Diazepam, cuja estrutura química já foi mostrada na Figura 3, é o composto mais conhecido desta classe e foi a segunda benzodiazepina sintetizada por Leo Sternbach, mostrando ser de três a dez vezes mais potente que o Clordiazepóxido e recebeu o nome de Valium® (STERNBACH *et al*, 1961).

No Brasil, estes fármacos são a terceira classe de drogas mais prescritas e um levantamento realizado entre as décadas de 80 e 90 mostrou que aproximadamente 4% da população já utilizava BZDs até mesmo sem receita médica (KAPCZINSKI, 2001). Segundo uma pesquisa publicada pelo Jornal Folha de São Paulo e realizada pelo IMS Health (Intercontinental Marketing Services), observou-se que no Brasil houve aumento do consumo de tranquilizantes BZDs, como o Rivotril, Valium e Lexotan. Entre 2009 e 2013 o aumento estimado foi de 12



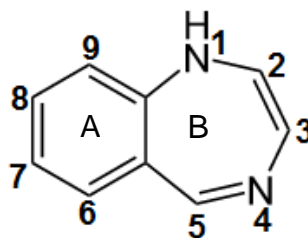
milhões para 17 milhões de caixas vendidas destes medicamentos, um aumento de aproximadamente 42% (FOLHA DE SÃO PAULO, 2014). Os BZDs disponíveis no Brasil são: Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clordiazepóxido, Cloxazolam, Diazepam e Lorazepam (BALLONE, 2008).

Maior parte dos BZDs é utilizada de forma intercambiável, por exemplo, o diazepam pode ser usado para a abstinência alcoólica, sendo que a maioria dos BZDs age como hipnóticos. Os BZDs não produzem os mesmos graus de depressão neuronal, como fazem os barbitúricos. Todos os BZDs têm perfis farmacológicos semelhantes, porém, eles diferem em seletividade, sendo a utilidade clínica de cada um deles diferenciada (GOODMAN, 2010).

### 2.1.1 A Química dos BZDs e os efeitos dos grupos substituintes nos aspectos da relação estrutura-atividade

Sternbach iniciou o estudo da relação estrutura-atividade dos BZDs com o Clordiazepóxido, em 1982. Esta classe de fármacos é representada por um composto heterocíclico de dois anéis, consistindo em um anel benzeno (A) fundido a um anel diazepina (B) de sete membros (Figura 5) (STERNBACH, 1979).

**Figura 5 - Estrutura do anel Benzo-1,4-Diazepina (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>).**

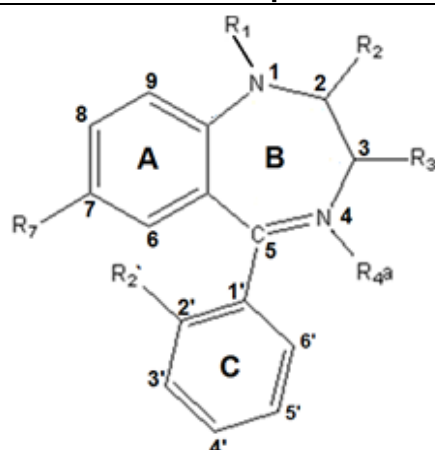


Fonte: autora, 2013.

Na Tabela 1 são apresentadas as estruturas de 26 BZDs que podem ser divididos em grupos de acordo com seus substituintes, conforme mostrado abaixo (GOODMAN, 2010):

- 1) **Derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto:** bromazepam, clorazepato, clotiazepam, delorazepam, diazepam, flurazepam, halazepam, nordazepam, phenazepam, prazepam;
- 2) **Derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-3-hidroxi:** cinolazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam;
- 3) **Derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-7-nitro:** clonazepam, flunitrazepam, nimetazepam, nitrazepam;
- 4) **Derivados triazol e imidazol:** alprazolam, brotizolam, estazolam, midazolam, triazolam.
- 5) **Outros:** clordiazepóxido, medazepam, quazepam.

**Tabela 1 - Benzodiazepinas e seus respectivos substituintes.**



Legenda:

**A:** Anel Aromático

**B:** Anel Diazepina (ciclo-heptano substituído)

**C:** Anel Aromático<sup>5-aril</sup>

**Grupos de R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>:** substituintes variados

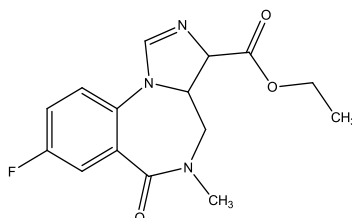
Benzodiazepínico	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> <sup>a</sup>	R <sub>2</sub> '
Alprazolam	[Anel triazol fusionado]		-Cl	-	-	-
Bromazepam	-H	=O	-Br	-	-	-
Brotizolam	[Anel triazol fusionado]		-Br	-	-	-Cl
Cinolazepam	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	=O	-Cl	-OH	-	-F
Clonazepam	-H	=O	-NO <sub>2</sub>	-	-	-Cl
Clorazepato	-H	=O	-Cl	=O	-COOH	-
Clordiazepóxido	-	-NHCH <sub>3</sub>	-Cl	-	-O <sup>-</sup>	-
Clotiazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-Cl
Delorazepam	-H	=O	-Cl	-	-	-Cl
Diazepam	-H	=O	-Cl	-	-	-
Estazolam	[Anel imidazol fusionado]		-Cl	-	-	-Cl
Flurazepam	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-Cl	-	-	-F
Flunitrazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-NO <sub>2</sub>	-	-	-F

Halazepam	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	=O	-Cl	-	-	-
Lorazepam	-H	=O	-Cl	-OH	-	-Cl
Medazepam	-CH <sub>3</sub>	-	-Cl	-	-	-
Midazolam	[Anel triazol fusionado]		-Cl	-	-	-F
Nimetazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-NO <sub>2</sub>	-	-	-
Nitrazepam	-H	=O	-NO <sub>2</sub>	-	-	-
Nordazepam	-H	=O	-Cl	-	-	-
Oxazepam	-H	=O	-Cl	-OH	-	-
Phenazepam	-H	=O	-Br	-	-	-Cl
Prazepam	-CH <sub>2</sub> [ciclopropano]	=O	-Cl	-	-	-
Quazepam	-CCF <sub>3</sub>	=S	-Cl	-	-	-F
Temazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-Cl	-OH	-	-
Triazolam	[Anel triazol fusionado]		-Cl	-	-	-Cl

Fonte: GOODMAN, 2010 (Adaptado).

Todos os BZDs importantes contêm um substituinte arila na posição 5 do anel C e um no anel 1,4-diazepina, mas várias modificações na estrutura do sistema de anéis resultaram em compostos com atividades semelhantes, onde o anel benzeno fusionado também pode ser substituído por sistemas heteroaromáticos como o tieno (no caso do Brotizolam). As posições de 1 a 3 podem variar amplamente, incluindo anéis triazol ou imidazol fusionados nas posições 1 e 2. A substituição do anel C por uma função cetona na posição 5 e por um substituinte metila na posição 4 é um aspecto estrutural importante que leva a geração do antagonista benzodiazepínico Flumazenil (Figura 6) (GOODMAN, 2010).

**Figura 6 - Flumazenil, antagonista dos efeitos das BZDs.**



Fonte: autora, 2014.

A atividade ansiolítica dos BZDs está relacionada com algumas características de seus substituintes (Ver Tabela 1) (STERNBACH, 1978):

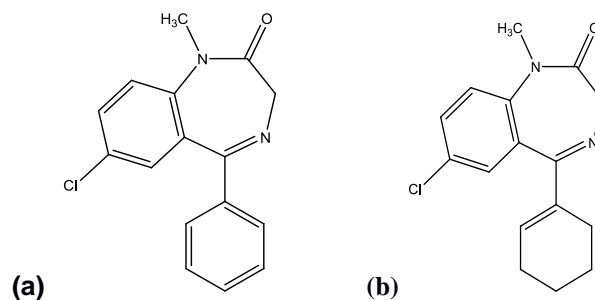
- Grupo metila ligado ao átomo de N da posição 1;
- Um grupo retirador de elétrons (Cl, NO<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub>) na posição 7;
- Um grupo fenila (ou grupo fenila com um substituinte eletronegativo como F, na posição *orto*) na posição 5.

As propriedades de cada um dos BZDs estão relacionadas com as modificações realizadas em sua estrutura, estando algumas das suas características descritas abaixo (STERNBACH, 1979):

- Grupos aceptores de elétrons na posição 7 do anel A realçam a atividade;
- Grupos doadores de elétrons, substituintes volumosos na posição 7 do anel A e substituições variadas nas demais posições deste anel reduzem a atividade;
- Grupos aceptores de elétrons nas posições 2' ou 6' (orto/di-orto) do anel C aumentam a atividade e em outras posições a diminuem;
- No anel B, um grupo substituinte metila na posição 1 aumenta a atividade, que é diminuída quando se tem um substituinte volumoso nesta posição.

Um exemplo para demonstrar que uma pequena modificação nas estruturas altera a atividade de compostos BZDs foi verificada através da comparação entre o Tetrazepam e o Diazepam (Figura 7). O Tetrazepam tem o perfil menos sedativo, hipnótico e anticonvulsivo do que o Diazepam, que apresenta efeitos de relaxante muscular e analgésico mais efetivos (WERMUTH, 2008).

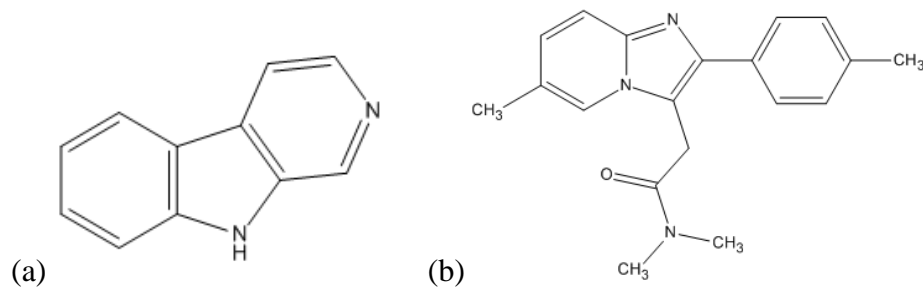
**Figura 7 - Ciclenos equivalentes na série de BZDs, Diazepam (a) e Tetrazepam (b).**



Fonte: Autora, 2014.

Vários outros compostos competem com os BZDs clássicos ou com o Flumazenil pela ligação em locais específicos no SNC. Esses compostos incluem representantes das  $\beta$ -carbolinas (contendo um núcleo indol fusionado a um anel piridina), as imidazopiridinas (como o Zolpidem), as imidazopirimidinas, as imidazoquinolonas e ciclopirrolonas (GOODMAN, 2010).

**Figura 8 -  $\beta$ -carbolina (a) e Zolpidem (b), respectivamente, compostos que competem com os BZDs.**



Fonte: autora, 2014.

### 2.1.2 Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)

Os neurotransmissores são substâncias liberadas por células nervosas para alterar o comportamento de suas células vizinhas e o GABA é um neurotransmissor derivado de aminoácidos (Figura 9), sendo um dos principais neurotransmissores inibitórios do cérebro. Ele é um produto da descarboxilação da glutamina (VOET, 2000). O ácido  $\gamma$ -aminobutírico é considerado o principal neurotransmissor inibitório do SNC de mamíferos e seus sinais são traduzidos em mensagens intraneurais por duas famílias polimórficas de receptores, GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> (BERNIK, 1999).

**Figura 9 - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).**

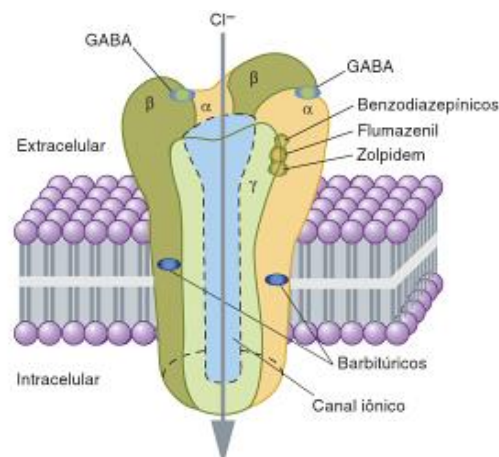


Fonte: autora, 2013.

Os receptores GABA<sub>A</sub> formam o principal complexo molecular que expressa a atividade inibitória do GABA. Esses receptores são compostos por subunidades, formando estruturas pentaméricas que formam o canal de cloro. A ativação desse tipo de receptor ocorre após a ligação sequencial de duas moléculas de GABA ao complexo, levando à abertura do canal de cloro. As subunidades que formam os receptores GABA<sub>A</sub> exibem diferentes formas moleculares que podem ser agrupadas em famílias ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ ) segundo seu grau de homologia genética. Já foram identificados diversos subtipos de receptores GABA, que derivam de diferentes combinações dessas subunidades (BERNIK, 1999).

O receptor GABA<sub>A</sub> possui sítios de reconhecimento para diversas substâncias, incluindo BZDs, barbitúricos, esteróides, picrotoxina, entre outras, e é possível que sítios adicionais de reconhecimento para etanol e Clometiazona também estejam presentes. Os ligantes desses sítios podem agir conjuntamente na modulação da abertura dos canais de cloro do receptor GABA<sub>A</sub> (BERNIK, 1999), ver Figura 14.

**Figura 10 - Modelo do complexo macromolecular do receptor de GABA<sub>A</sub>-canal iônico de cloreto.**



Fonte: KATZUNG, 2013.

Os BZDs e seus compostos relacionados podem atuar sobre os receptores GABA<sub>A</sub> como agonistas, agonistas inversos ou antagonistas. Os agonistas aumentam e os agonistas inversos diminuem a quantidade de corrente de Cl<sup>-</sup> gerada pela ativação do receptor GABA<sub>A</sub>. Um antagonista, o Flumazenil (Figura 10), é usado clinicamente para reverter os efeitos de altas doses de BZDs, sendo que os

resultados comportamentais e eletrofisiológicos também podem ser reduzidos ou prevenidos pelo tratamento prévio com antagonistas do local de ligação do GABA (GOODMAN, 2010).

Os BZDs e os Barbitúricos são moduladores dos receptores GABA<sub>A</sub> que atuam em sítios de ligação alóstéricos, aumentando a neurotransmissão GABAérgica. Em altas doses, os BZDs podem causar hipnose e estupor, devido aos seus efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, miorelaxantes e amnésicos, porém, se administrados como única medicação, esses fármacos raramente causam depressão fatal do SNC. Os BZDs são fármacos que apresentam alta afinidade e são altamente seletivos, pois se ligam a um único sítio dos receptores GABA<sub>A</sub> (GOLAN, 2005).

Para que fármacos novos e mais eficazes sejam desenvolvidos, faz-se necessária a compreensão da variedade da família dos receptores GABA<sub>A</sub>, pois algumas moléculas podem se ligar especificamente a diferentes subunidades  $\alpha$  e isso faz com que haja melhora no tratamento de patologias diferentes (CLAYTON *et al*, 2007).

**Tabela 2 - Ação das BZDs no subtipo de receptor GABA<sub>A</sub>  $\alpha_{1-6}\beta_3\gamma_2$  (Clayton *et al*, 2007).**

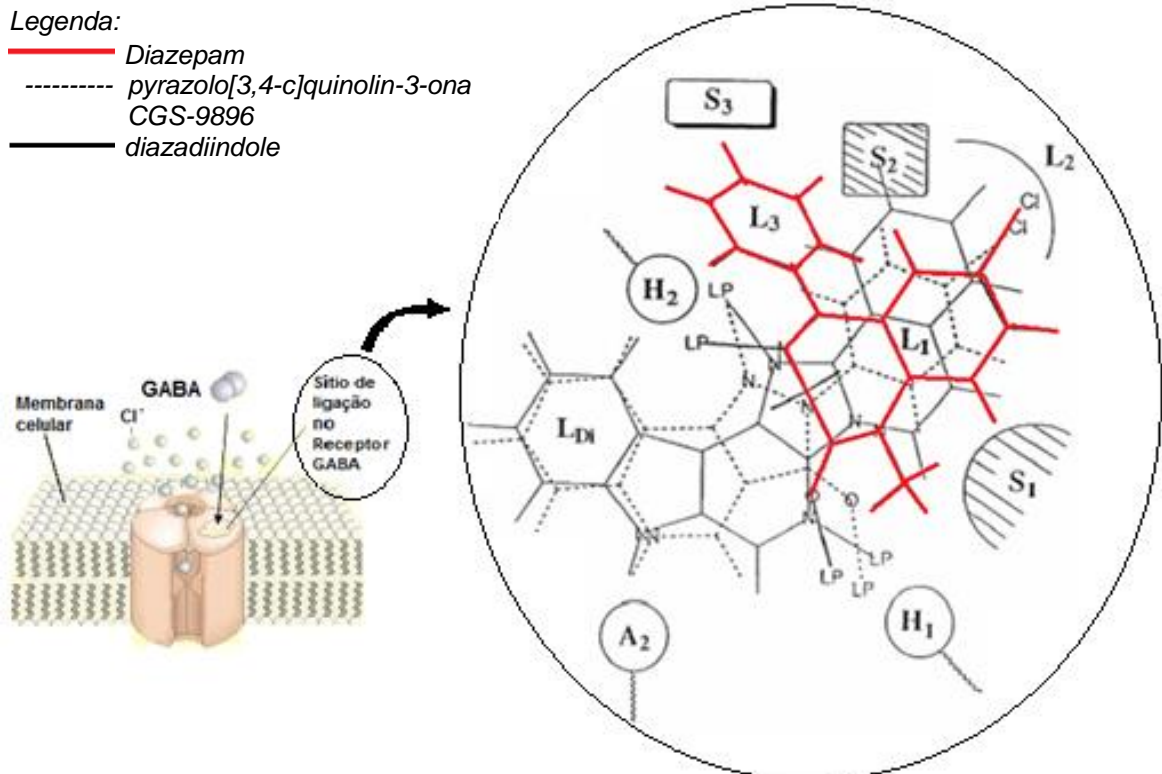
Subtipo	Efeito associado
$\alpha 1$	Sedação, Amnésia, Alguma ação anti-convulsiva, ataxia
$\alpha 2$	Ansiolítico, Hipnótico, Algum relaxamento muscular
$\alpha 3$	Alguma ação ansiolítica, anti-convulsiva e relaxamento muscular
$\alpha 4$	Não sensível
$\alpha 5$	Cognição, memória temporal e espacial
$\alpha 6$	Não sensível

Fonte: autor, 2014.

Um modelo unificado de base da ligação receptor/farmacóforo ao do subtipo do receptor GABA<sub>A</sub>  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  foi proposto por Clayton *et al* (2007), onde foi utilizado o conhecimento farmacológico de mais de 150 substâncias que atuam como agonistas, antagonistas e agonistas inversas dos receptores BZDs aliados ao uso de técnicas de síntese química, técnicas de ligação marcadas com radioisótopos e técnicas de mapeamento de receptor. Neste modelo foram observadas e definidas

as tendências com relação à orientação das regiões do receptor proteico e também na determinação do papel de certos resíduos de aminoácidos na ligação às BZDs. O modelo proposto (Figura 11) compõe-se da seguinte maneira: *H1* e *H2* são domínios aceitadores de elétrons, *A2* é um domínio doador de elétrons e *L1* um domínio lipofílico. E ainda existem *L2*, *L3* e *L<sub>DI</sub>* que são regiões de interação lipofílica e *S1*, *S2* e *S3* que são regiões de repulsão estérica negativa e *LP* (Lone pair) é o par isolado de elétrons sobre os ligantes. Logo, a ocupação da região *L2* e/ou *L3*, assim como as interações em *H1*, *H2* e *L1* são importantes para a modulação alostérica positiva, os agonistas inversos só requerem as interações com os domínios *H1*, *L1* e *A2* do modelo receptor/farmacóforo para possuírem atividade potente *in vivo*. O domínio *L<sub>DI</sub>* é uma região de interação lipofílica para a qual a diferença entre modelos de sub-farmacóforos que são semelhantes ao diazepam (diazepam sensitive) ou não semelhantes ao mesmo fármaco (diazepam insensitive) é mais pronunciada (CLAYTON *et al.*, 2007).

**Figura 11 - Localizações relativas dos domínios e regiões de um modelo unificado de receptor/farmacóforo.**



Fonte: CLAYTON *et al.*, 2007 (adaptado).



### 2.1.3 Farmacologia Básica dos BZDs

Utilizados com o objetivo de diminuir a ansiedade, os ansiolíticos acalmam o indivíduo, sem exercer quase nenhum efeito sobre as funções motoras ou mentais, enquanto o agente hipnótico deve estimular a sonolência, onde o indivíduo pode ser facilmente acordado, envolvendo uma depressão mais profunda do SNC do que a sedação, o que pode ser obtido com a maioria das drogas sedativas, aumentando-se simplesmente a dose. A depressão gradativa dose-dependente da função do SNC constitui uma característica dos agentes sedativo-hipnóticos. Entretanto, cada droga difere na relação entre a dose e o grau de depressão do SNC (GOODMAN, 2010).

Após a administração de uma determinada dose destes fármacos, uns são eliminados a uma velocidade muito lenta, enquanto outros desaparecem rapidamente do organismo, sendo estas diferenças muito importantes clinicamente, pois os fatores farmacocinéticos determinam a duração do efeito do fármaco e constituem a base para a elaboração de um regime racional de dosagem. Ou seja, diante da situação patológica do doente, faz-se necessária a prescrição de um BZD de ação longa para um tratamento prolongado e um de ação curta para um tratamento mais curto (FERRAZ, 2010).

O tempo de ação dos BZDs no organismo vai depender da taxa de metabolismo e se seus metabólitos são ativos (LIU, 1998). As propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos BZDs afetam bastante sua utilidade clínica (GOODMAN, 2010). Classificam-se os BZDs de acordo com sua meia-vida plasmática, como sendo de ação muito curta, curta, intermediária e longa, ver Tabela 3 (HOLLISTER, 1990).

**Tabela 3 - Parâmetros terapêuticos dos BZDs.**

Compostos BZDs	Tempo de meia-vida ( $t^{1/2}$ ), em horas	Via(s) de administração
<b>Muito Curta (0-5h)</b>		
Brotizolam	4,0 – 5,0	Oral
Midazolam	3,0	Oral
Triazolam	2,0	Oral
<b>Curta (3-20h)</b>		
Alprazolam	9,0 – 20,0	Oral
Bromazepam	10,0 - 20,0	Oral
Cinolazepam	9,0	Oral
Clotiazepam	6,0 – 18,0	Oral, injeção intramuscular, administração intravenosa e retal
Clordiazepóxido	5,0- 30,0	Oral
Estazolam	10,0 - 24,0	Oral e retal
Flunitrazepam	18,0 - 26,0	Oral, injeção intramuscular, administração intravenosa
Halazepam	14,0	Oral
Lorazepam	10,0 – 20,0	Injeção intramuscular e administração intravenosa
Oxazepam	8,0 ± 2,4	Oral
Temazepam	3,0 – 26,0	Oral, Injeção intramuscular e Administração intravenosa
<b>Intermediária (20-40h)</b>		
Clonazepam	18,0 – 50,0	Oral
Nimetazepam	14,0 - 30,0	Oral
Nitrazepam	15,0 - 38,0	Oral
<b>Longa (40-200h)</b>		
Clorazepato	36,0 – 100,0	Oral
Delorazepam	60,0 a 140,0 (fígado com problemas, mais de 365,0)	Oral
Diazepam	20,0 – 100,0	Oral

Flurazepam	40,0 – 250,0	Oral
Medazepam	36,0 – 200,0	Oral
Nordazepam	50,0 – 120,0	Oral
Phenazepam	60,0	Oral, Injeção intramuscular, administração intravenosa e retal
Prazepam	36,0 - 200,0	Oral
Quazepam	39,0 – 120,0	Oral

---

Fonte: GOODMAN, 2010 (Adaptado).

Na farmacocinética dos BZDs não se deve considerar apenas a cinética do fármaco, mas também a dos seus metabólitos ativos, que possuem características farmacocinéticas particulares (FERRAZ, 2010).

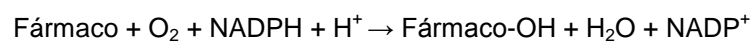
*In vivo*, as benzodiazepinas são metabolizadas a compostos ativos ou inativos através de reações de oxidação, hidroxilação, desalquilação e conjugação. Na maioria das vezes, após o metabolismo, os compostos resultantes são excretados como glicuronídeos (SILVA, 2010). As reações de biotransformação são classicamente divididas em dois tipos: reações de oxidação/redução (fase I) e de hidrólise/conjugação (Fase II). Nas reações de oxidação o fármaco é transformado em metabólitos mais hidrofílicos, adicionando-se grupos funcionais polares, como hidroxilas (-OH), tióis (-SH) ou aminas (-NH<sub>2</sub>) (Figura 12). As enzimas que catalisam essas reações de fase I são tipicamente oxidases, que são da classe do citocromo P450 (GOLAN, 2005).

Figura 12 - Reações de Oxidação e Redução.

CLASSE DE REAÇÃO	FÓRMULA ESTRUTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
<b>I. Oxidações dependentes do citocromo P450</b>		
1. Hidroxilação Alifática		Barbitúricos Digitoxina Ciclosporina
2. Hidroxilação Aromática		Propranolol Fenitoína
3. N-Desalquilação		Metanfetamina Lidocaína
4. O-Desalquilação		Codeína
5. S-Oxidação		Fenotiazina Cimetidina
6. N-Oxidação		Quinidina
7. Dessulfuração		Tiopental
8. Formação de Epóxido		Carbamazepina
<b>II. Oxidações Independentes do Citocromo P450</b>		
1. Desidrogenação dos Álcoois/ Desidrogenação dos Aldeídos		Etanol Piridoxina
2. Desaminação Oxidativa		Histamina Norepinefrina
3. Descarboxilação		Levodopa
<b>III. Reduções</b>		
1. Redução Nítro		Nitrofurantóina Cloranfenicol
2. Desalogenação		Halotano Cloranfenicol
3. Redução Carbonil		Metadona Naloxona

Fonte: GOLAN, 2005.

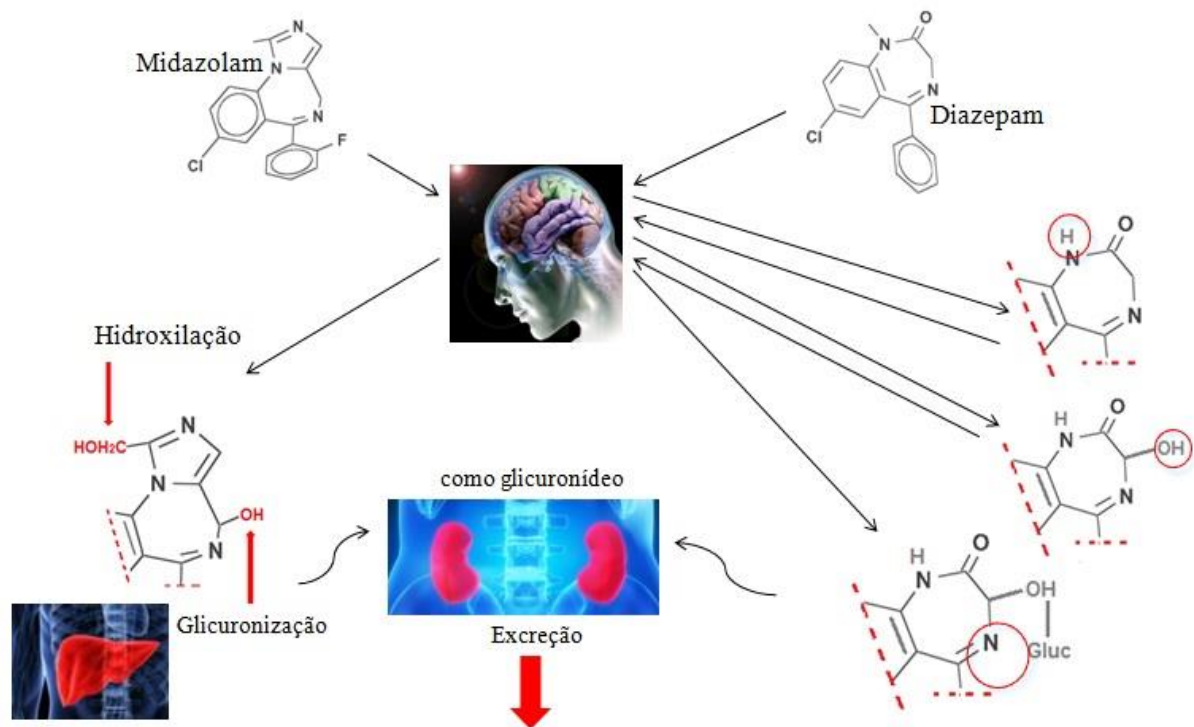
O resultado final de uma reação de oxidação que depende do citocromo P450 é o seguinte:



Em seu conjunto, as reações mediadas pelo P450 respondem por mais de 95% das biotransformações oxidativas (GOLAN, 2005).

Nas reações de conjugação e de hidrólise (fase II), os substratos incluem tanto os metabólitos de reações de oxidação quanto compostos que já contêm grupos químicos apropriados para conjugação, como hidroxila (-OH), amina (-NH<sub>2</sub>) ou carboxila (-COOH). Geralmente, o processo de conjugação torna o fármaco mais polar e praticamente todos os produtos conjugados são farmacologicamente inativos, com algumas exceções.

**Figura 13 - Biotransformação das benzodiazepinas.**

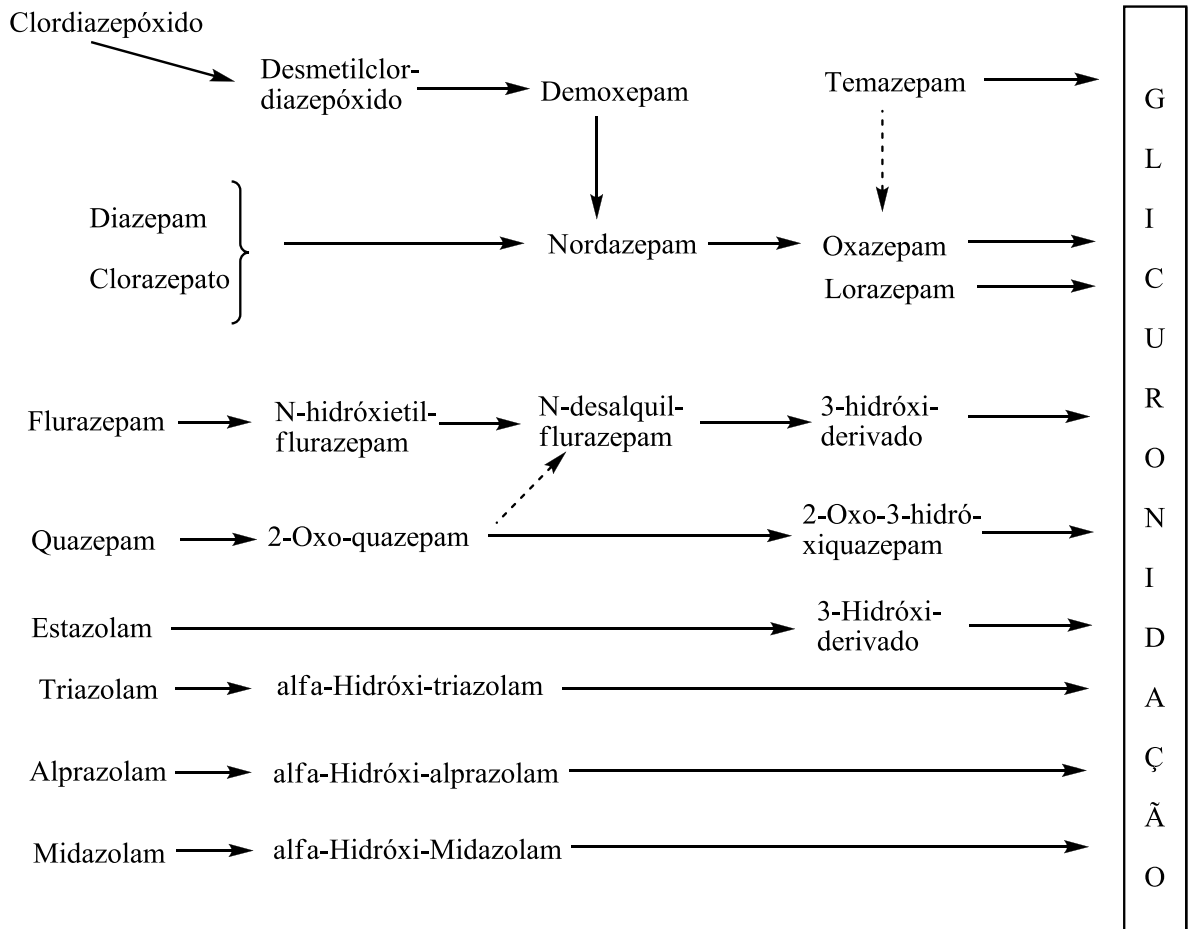


Fonte: SILVA, 2010 (adaptado).

Os BZDs são extensamente metabolizados por enzimas do citocromo P450, particularmente CYP3A4 e CYP2C19. Alguns desses fármacos podem ser diretamente conjugados e alguns podem ter seus metabólitos ativos biotransformados mais lentamente que os compostos originais, portanto, a duração da ação de muitos BZDs tem pouca relação com a meia-vida de eliminação do

fármaco administrado (GOODMAN, 2010). As principais relações metabólicas entre alguns BZDs são mostrada na Figura 16:

**Figura 14 - Principais relações metabólicas entre alguns BZDs.**



Fonte: GOODMAN, 2010.

## 2.2 A química computacional e sua relação com a química medicinal

Atualmente, a química computacional visa esclarecer os questionamentos sobre estruturas químicas, trabalhando em conjunto com a química experimental. Os pacotes computacionais disponíveis são capazes de calcular propriedades eletrônicas e contribuem também no desenho de novos fármacos. A Química Teórica, já é reconhecida como área de pesquisa e vem sendo desenvolvida nas

universidades como uma alternativa para pesquisa em química (MARTINS, 2008). A química medicinal é uma aliada da química computacional, pois os estudos de relação estrutura-atividade dependem dessas ferramentas (ARROIO, 2010).

A química medicinal é uma ciência que se preocupa em determinar a influência da estrutura química sobre a atividade biológica de determinados compostos, sendo necessário compreender não só o mecanismo pelo qual um fármaco exerce o seu efeito, mas é importante também o conhecimento das propriedades físico-químicas da molécula, visando estudar a influência dos grupos funcionais orgânicos nas suas propriedades (NOGRADY, 1985). Dentre as atribuições da química medicinal, destacam-se (AMARAL, 2002):

- Planejamento racional de novas substâncias bioativas, envolvendo a síntese ou a modificação molecular de substâncias;
- O isolamento de princípios ativos naturais (plantas, animais, minerais);
- A identificação ou elucidação de estruturas químicas;
- A compreensão em nível molecular de processos bioquímicos e/ou farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos;
- A suposição e validação de modelos matemáticos através dos estudos de relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica e/ou toxicológica, permitindo então a proposição de novas entidades de interesse.

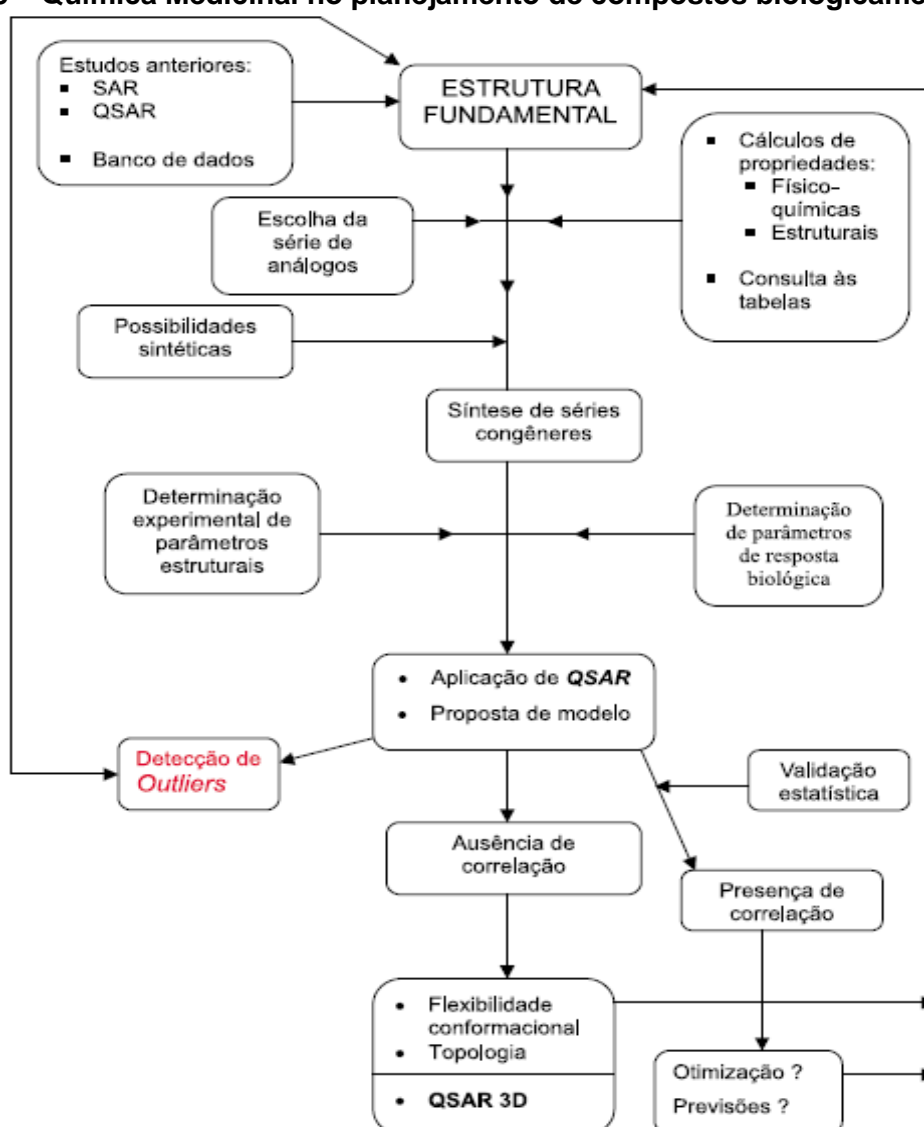
Havendo-se conhecimento do sistema composto químico-meio biológico a ser estudado, ferramentas teóricas e experimentais são utilizadas a fim de se obter o resultado esperado. Na Figura 15, observa-se as etapas para o desenvolvimento da química medicinal como ciência, que faz parte de um espaço multidisciplinar, integrando conhecimentos em biologia molecular, bioquímica, estatística, físico-química, fisiologia, matemática, patologia, química biológica, química inorgânica, química orgânica, química teórica e química quântica (AMARAL & MONTANARI, 2002). Então, a união destas linhas de conhecimento permite obter um estudo completo sobre determinado composto e seus efeitos biológicos.

Modelagem molecular, segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares

pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias (SANT'ANNA, 2002).

Os softwares mais conhecidos e mais utilizados para cálculos químicos, encontram-se disponíveis nos pacotes Spartan, Gaussian, HyperChem, MarvinSketch, Amber, MOPAC, entre outros. Com relação a funcionalidade do Spartan, ela é semelhante à do Gaussian, apresentando recursos mais limitados de cálculo, mas suas ferramentas de visualização são melhores, bem como o seu uso, mais fácil (MARTINS, 2008). No desenvolvimento deste trabalho o software utilizado encontra-se disponível no pacote Spartan'10 Pro.

**Figura 15 – Química Medicinal no planejamento de compostos biologicamente ativos.**





Atualmente, métodos teóricos têm sido aplicados com sucesso na mensuração da capacidade antioxidante, na determinação da relação estrutura e atividade farmacológica e no estudo de farmacóforos (QUEIROZ, 2009).

Dois tipos principais de tratamento quanto-mecânico têm aplicabilidade na química teórica, os métodos que utilizam dados empíricos (Mecânica Molecular – MM e Cálculos Semiempíricos - SE) e os métodos que não os utilizam (*ab initio* e os métodos baseados na Teoria Funcional de Densidade – DFT).

#### - Métodos *ab initio*

O termo *ab initio* significa “do começo” em latim e é utilizado para cálculos que derivam diretamente de princípios teóricos sem a inclusão de dados experimentais, sendo assim um cálculo aproximado de mecânica quântica (YOUNG, 2001). Nos métodos *ab initio* todas as integrais são calculadas explicitamente e para moléculas pequenas, cálculos Hartree-Fock (HF) com bases grandes e avaliação eficiente e exata das integrais de dois elétrons podem dar resultados satisfatórios porque estão baseados na aproximação orbital e no efeito médio dos demais elétrons sobre o elétron de interesse. Assim, a função de onda verdadeira para  $H_2$  é uma função da forma  $\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ , com um comportamento complicado à medida que  $\mathbf{r}_1$  e  $\mathbf{r}_2$  variam e se aproximam mutuamente. Essa complexidade se perde quando escrevemos a função como um simples produto de duas funções,  $\psi(\mathbf{r}_1)\psi(\mathbf{r}_2)$  e tratamos cada elétron como se movendo no campo médio do outro elétron. Isto é, as aproximações do método HF implicam em não se levar em conta a correlação eletrônica, a tendência de elétrons se afastarem a fim de minimizar sua repulsão mútua (ATKINS, 2011).

São cálculos mais custosos computacionalmente e que exigem muito tempo computacional, restringindo a sua aplicação a sistemas moleculares pequenos. No método *ab initio*, é comum a utilização de um conjunto de base mínima, que se caracteriza pela utilização da combinação linear do menor número possível de funções atômicas que possibilite descrever os orbitais atômicos ocupados do átomo. A forma dessas funções de base pode variar, mas as funções do tipo Gaussianas são as mais utilizadas nesse tipo de cálculo (YOUNG, 2001).

### - Métodos semiempíricos – SE

Iniciou-se o uso dos métodos SE com o Método de Hückel, desenvolvido em 1930. Esta denominação “*semiempírico*” surgiu para que parâmetros empíricos que foram introduzidos objetivando diminuir o tempo computacional sem tornar seus resultados muito discrepantes em relação aos resultados experimentais, visando-se uma efetiva previsão qualitativa das propriedades moleculares (TRSIC, 2009). A expressão Semiempírico foi utilizada pela primeira vez em química teórica por Michael Polanyi (1891-1976) e Henry Eyring (1901-1981), em 1931, dando início aos estudos realizados com esse método computacional, visando mesclar teoria com resultados experimentais (COUTINHO, 2007). Os métodos semiempíricos também adotam uma rígida formulação de mecânica quântica, porém, utiliza-se de algumas aproximações para tentar resolver essas integrais de dois elétrons, sendo um método bastante rápido computacionalmente em comparação aos métodos *ab initio*, já descritos anteriormente (COUTINHO, 2007). As funções de onda do tipo Slater são as mais empregadas nos cálculos semiempíricos (SANTO, 2001).

Métodos semiempíricos são úteis nas seguintes situações (COUTINHO, 2007):

- 1) Para o cálculo de um número muito grande de moléculas pequenas, como no estudo de efeito de substituintes;
- 2) Para inúmeros e repetitivos cálculos de um mesmo tipo de sistema, como em simulações de dinâmica molecular ou Monte Carlo;
- 3) Para o cálculo de uma molécula gigante.

Com relação aos métodos, deve-se escolher aquele que melhor se aplica ao conjunto de moléculas em questão e as propriedades que serão avaliadas. A figura a seguir mostra os métodos semiempíricos, com algumas de suas características (POPLE, 1970):

**Figura 16 - Métodos Semiempíricos e suas características.**

MÉTODO	CARACTERÍSTICAS
CNDO (CNDO/1, CNDO/2, CNDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Despreza as integrais de troca.</li> <li>• Retém as integrais de 2-elétrons do tipo <math>(\mu\mu vv)</math>.</li> <li>• considera uma simetria esférica para os orbitais atômicos.</li> </ul>
INDO (INDO/1, INDO/2, INDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inclui integrais de repulsão de 1-centro entre orbitais atômicos de um mesmo átomo <math>(\mu\nu^A \lambda\sigma^A)</math></li> </ul>
MINDO – modificação do INDO (MINDO/2, MINDO/2', MINDO/3, )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• usa um conjunto de parâmetros para avaliar as integrais de 1-centro.</li> </ul>
NDDO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mantém as integrais de 1-centro do INDO.</li> <li>• adiciona algumas integrais de 2-centros.</li> <li>• inclui a direcionabilidade dos orbitais em um mesmo átomo para as integrais de repulsão.</li> </ul>
MNDO – modificação do NDDO (AM1 e PM3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ignora somente as integrais de superposição quando os orbitais atômicos estão centrados em átomos diferentes.</li> </ul>
ZINDO (ZINDO/1, ZINDO/2, ZINDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• versão do INDO.</li> <li>• Inclui interação de configuração (CI) simples e duplas</li> <li>• parametrizado para reproduzir transições espectoscópicas no UV visível (ZINDO/S)</li> </ul>

Fonte: POPLE, 1970.

Sabe-se que, o programa MOPAC2002 disponibilizou o método PM5 (Quinta Parametrização), uma expansão do já conhecido PM3 (Terceira Parametrização). E foi concluída a parametrização do método PM6 (Sexta Parametrização), por Freire e Simas, apresentando parâmetros para todos os átomos da tabela periódica, com exceção da maioria dos íons lantanídeos e de todos os íons actinídeos. O método químico-quântico PM6 é um dos mais bem-sucedidos e aplicáveis, com baixo custo computacional (FREIRE, 2006; FREIRE, 2007).

### 2.3 Representação dos resultados e descritores moleculares

Técnicas gráficas são usadas para apresentar uma variedade de resultados computacionais como uma ajuda na interpretação e ao desenvolvimento no modo de visualização das propriedades moleculares (SHRIVER, 2008).

De fato, há diversas maneiras de visualizar o resultado de um cálculo de estrutura molecular para que sejam interpretados, como o mapa de superfície de potencial eletrostático molecular e os mapas de densidade dos orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* ou Orbital Molecular de mais Alta Energia Ocupado) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* ou Orbital Molecular de mais Baixa Energia Desocupado) (MARCH, 1985), sendo a abordagem destas propriedades importantes, pois os parâmetros eletrônicos são um dos principais fatores que governam a interação fármaco-receptor (BELLO, 2010).

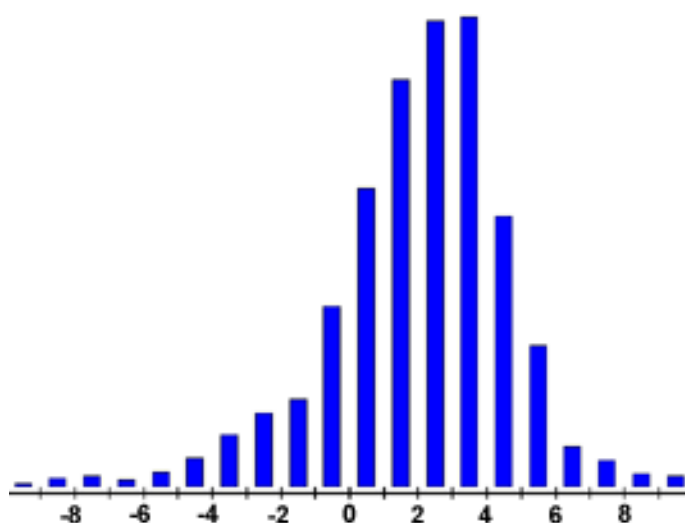
#### Log P – coeficiente de Partição

O logaritmo do coeficiente de partição pode ser determinado através da partição de um composto entre dois líquidos imiscíveis, sendo uma fase orgânica (octanol) e uma fase aquosa (água) em um pH onde as moléculas encontram-se na forma neutra. De acordo com a nova nomenclatura da IUPAC, usa-se o termo '*partition ratio*' que pode ser traduzido como relação de partição (IUPAC *goldbook*, 2014). É uma medida de hidrofiliicidade dos compostos, sendo considerada parâmetro informativo da tendência de determinada substância, uma vez no organismo humano, distribuir-se entre as estruturas apolares (membranas celulares, por exemplo) e as soluções aquosas (plasmas sanguíneo, linfa, fluidos intracelulares). Este valor é obtido como sendo a somatória de dois termos (AMARAL *et al*, 2000):

- 1) Relação entre o volume molar;
- 2) Relação entre as interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio).

Sendo assim, a investigação desta propriedade contribui para uma melhor compreensão do comportamento farmacocinético de drogas candidatas a fármacos (AMARAL *et al*, 2000). E para que os compostos sejam bem absorvidos, o valor de  $\log P$  não pode ser maior que 5,0 (Figura 17) (Organic Chemistry Portal, 2014).

**Figura 17 - Distribuição dos valores do coeficiente de partição ( $\log P$ ) em medicamentos comercializados.**



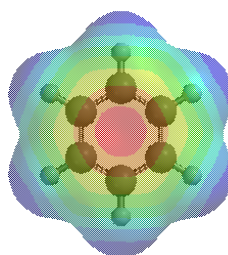
Fonte: Organic Chemistry Portal, 2014.

### Mapa do potencial eletrostático Molecular (MPEM)

Mapas de potencial eletrostático molecular (MPEMs) são utilizados em estudos de relação estrutura e atividade tridimensional (3D-SAR) para interpretações qualitativas de reações, cálculos de cargas atômicas e para comparar ou estimar certa semelhança entre um conjunto de moléculas (TASI, 1993). A interação fármaco-receptor é dependente dos parâmetros eletrônicos, assim sendo, o MPEM é um dos descritores mais utilizados em estudos nessa linha, pois tem como objetivo entender a contribuição eletrostática dos átomos de uma molécula para a atividade. Com os MPEMs, é possível racionalizar tendências em estruturas moleculares, estabilidade, reatividade química e seletividade (HEHRE, 2003). A interpretação dos MPEMs dá-se pelas cores do mapa, ou seja, em uma região carregada positivamente, tem-se a cor mais azulada e em uma região na molécula carregada

negativamente, com uma densidade maior, tem-se a cor vermelha (MAGALHÃES, 2009).

**Figura 18 - Exemplo do MPEM do Benzeno.**



Fonte: autora, 2014.

### Energia dos orbitais moleculares

As energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO têm um papel importante nas reações químicas e na formação de vários complexos de transferência de carga. Na Tabela 4, podem-se ver as relações entre HOMO e LUMO e outros índices (ARROIO, 2010):

**Tabela 4. Propriedades relacionadas com os valores de HOMO e LUMO.**

<b>Orbital HOMO</b>	<b>Orbital LUMO</b>
Mede o caráter elétron-doador de um composto	Mede o caráter elétron-aceitador de um composto
Quanto maior a energia de HOMO, maior sua capacidade elétron-doadora	Quanto menor a energia de LUMO, menor será a resistência para aceitar elétrons
<b>Potencial de Ionização</b>	<b>Afinidade Eletrônica</b>

Fonte: autora, 2014.

TOLEDO *et al* (2005), fizeram um estudo químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico Amitriptilina, visando descobrir o sítio de oxidação deste fármaco através da representação gráfica dos orbitais de HOMO e da variação dos valores de carga deste fármaco nos estados fundamental e oxidado e propor um mecanismo de oxidação para o fármaco. Foi utilizado o método SE PM3 na

otimização da geometria no Programa AMPAC 6.5 e foi utilizado o Spartan 5.0 para obter as representações gráficas de HOMO. Neste trabalho, será utilizado o Spartan '10 para obter todos os dados.

### Momento dipolar (MD)

Os valores de carga parcial e momento dipolar podem ser calculados por diversos métodos computacionais, entre eles o método SE. O cálculo desta propriedade informa o caráter polar das moléculas, uma vez que representa a somatória de vetores das forças de polarização exercida pelos grupos funcionais presentes (CARVALHO *et al*, 2003). Considera-se que a interação entre o fármaco e o seu receptor acontece devido à diferença de cargas com valores opostos, sendo assim, para analisar e quantificar os efeitos de polaridade usa-se o cálculo do momento dipolo. Sua unidade no SI é o debye (D) (ATKINS, 2007).

## 3 METODOLOGIA

---

### 3.1 Métodos computacionais

Neste estudo, utilizou-se o método SE PM6 para determinação de algumas propriedades de interesse químico de compostos BZDs. O método foi escolhido tendo em vista o benefício com relação ao tempo de computação para o grande número de compostos calculados. O método SE PM3 foi também empregado para pré-otimização das geometrias dos compostos estudados.

O software utilizado neste estudo encontra-se no pacote de química computacional Spartan'10 (Wavefunction Inc, Irvine, CA, 2010). Todos os cálculos foram realizados em fase gasosa, considerando-se todos os compostos livres de qualquer interação.

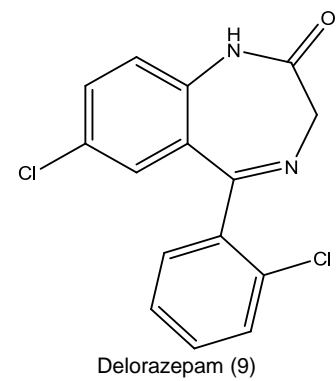
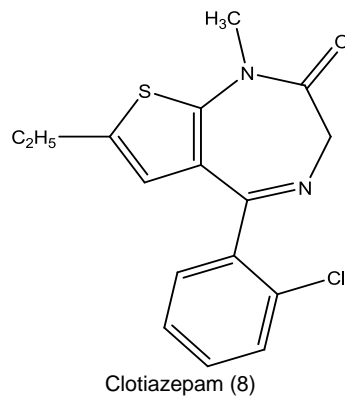
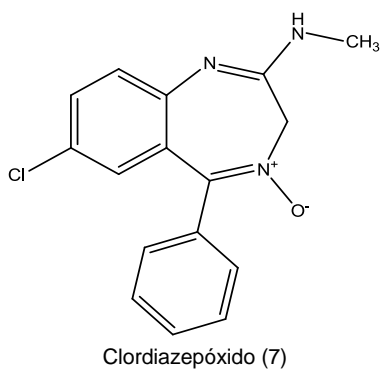
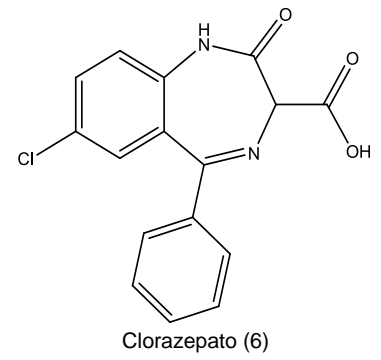
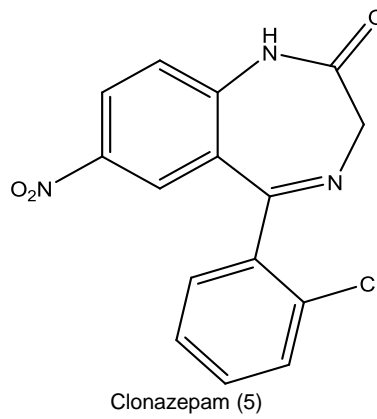
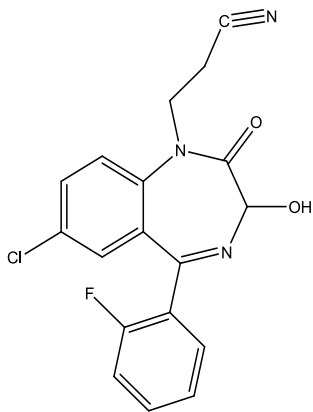
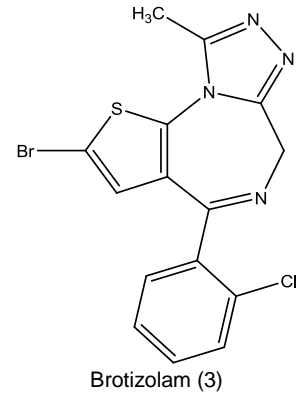
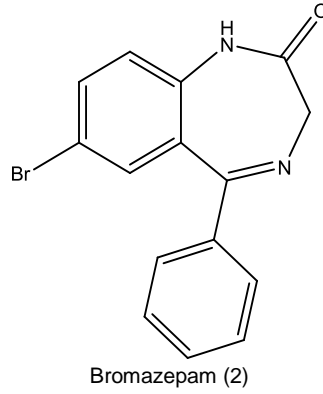
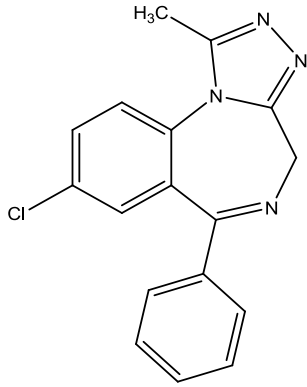
As propriedades calculadas foram calor de formação (kJ/mol), energia de HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ), coeficiente de partição ( $\log P$ ) e momento dipolar, e também foram gerados e anexados os mapas de potencial eletrostático molecular (MPEMs) e os mapas do orbital HOMO, pois a reação de oxidação está presente no metabolismo da maioria dos fármacos desta classe.

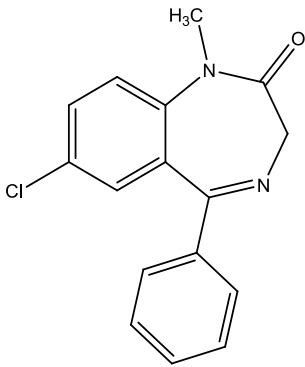
### 3.2 Conjunto de compostos estudados

Os compostos BZDs avaliados neste estudo foram selecionadas em função de sua representatividade como fármacos típicos empregados e numerados de 1 a 26 (ver Figura 19).

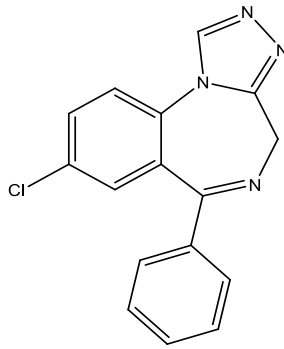


Figura 19 - Conjunto de compostos estudados.

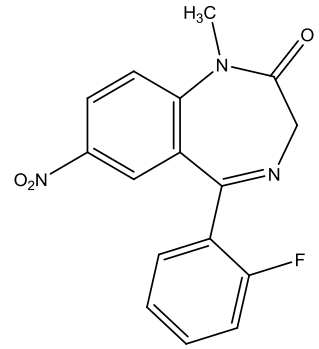




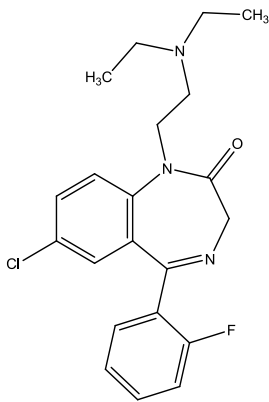
Diazepam (10)



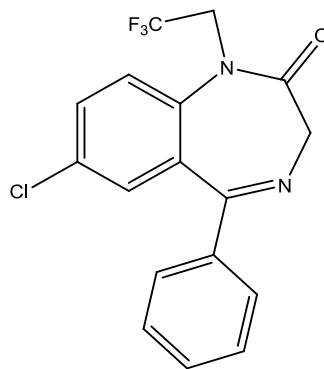
Estazolam (11)



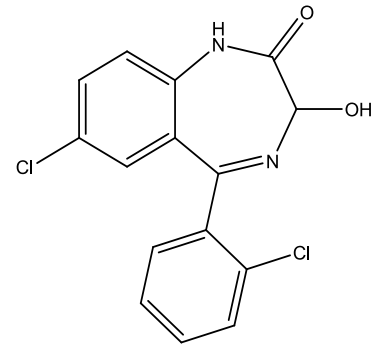
Flunitrazepam (12)



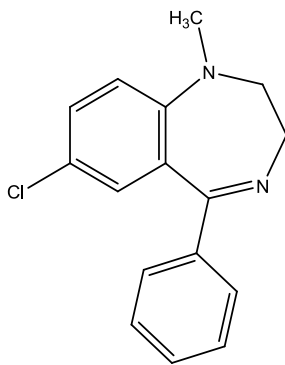
Flurazepam (13)



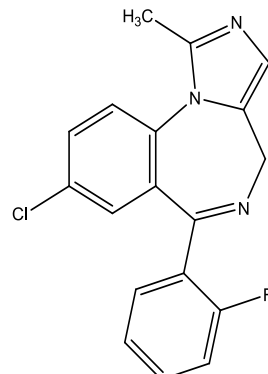
Halazepam (14)



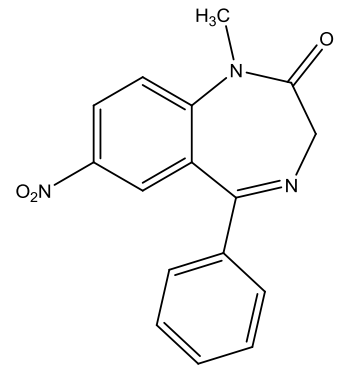
Lorazepam (15)



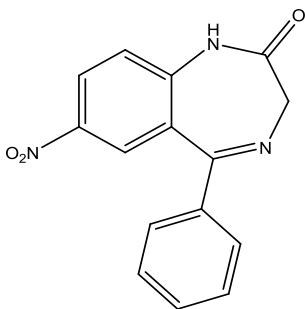
Medazepam (16)



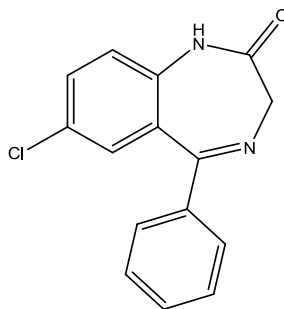
Midazolam (17)



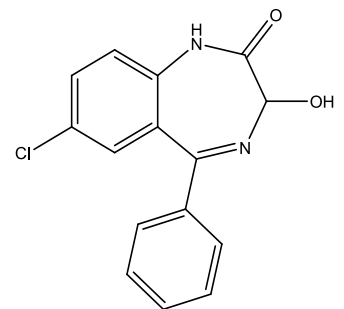
Nimetazepam (18)



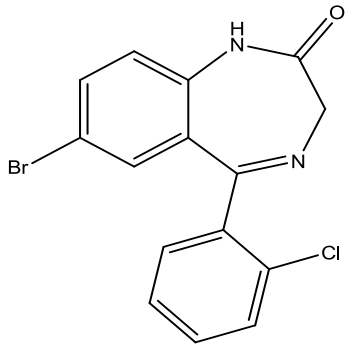
Nitrazepam (19)



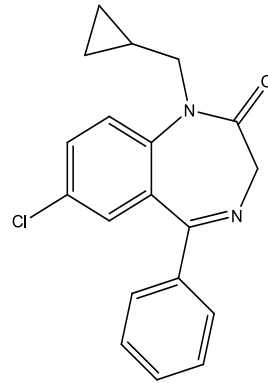
Nordazepam (20)



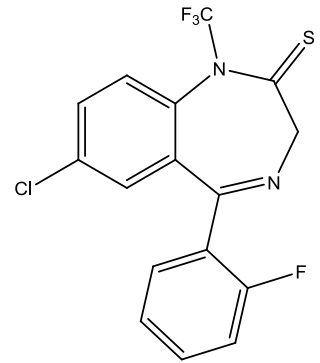
Oxazepam (21)



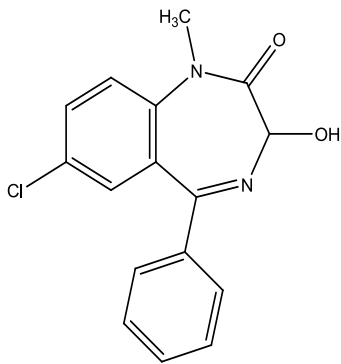
Phenazepam (22)



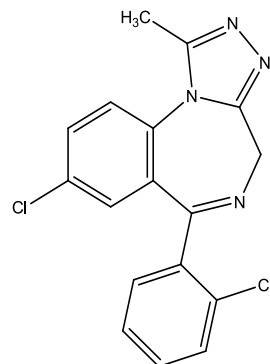
Prazepam (23)



Quazepam (24)



Temazepam (25)



Triazolam (26)

Fonte: autora, 2013.

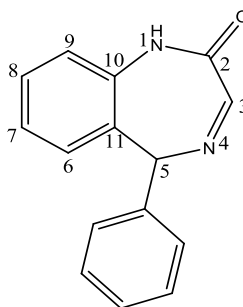
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que a reação de oxidação está envolvida no metabolismo dos BZDs, então, foram calculados os valores individuais de cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático para alguns átomos da estrutura dos fármacos nos estados fundamental e oxidado (perda de 1 elétron) e também os mapas do orbital de fronteira HOMO, a fim de encontrar indícios sobre os sítios de oxidação. Também foram gerados seus respectivos MPEMs com o vetor momento dipolar e calculadas algumas propriedades físico-químicas dos BZDs. Os resultados obtidos, assim como suas respectivas discussões estão organizados a seguir.

### 4.1. Cálculos dos fármacos do grupo 1: derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto

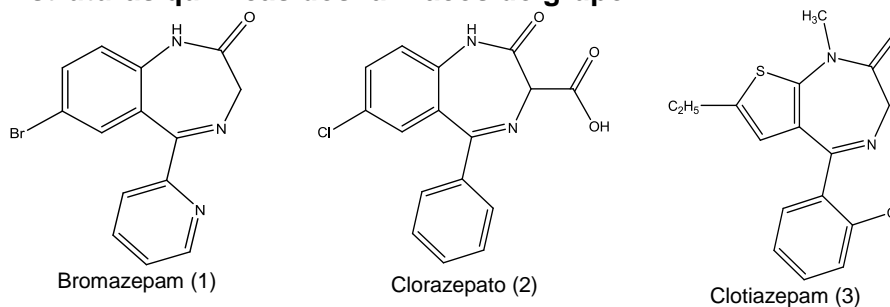
As estrutura química geral dos fármacos do grupo 1 está exibida na Figura 20 e os fármacos deste grupo são mostrados na Figura 21, numerados de 1 até 11.

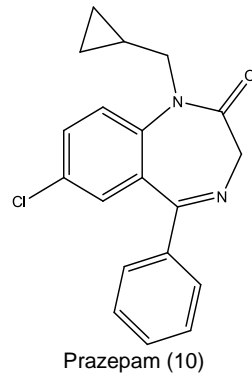
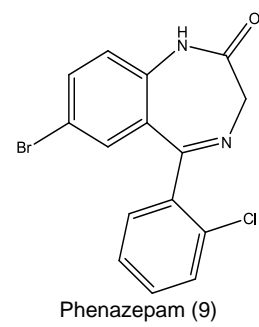
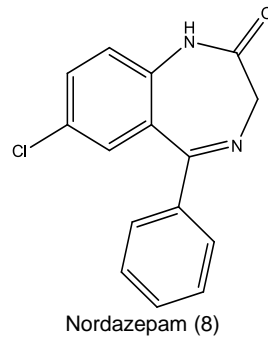
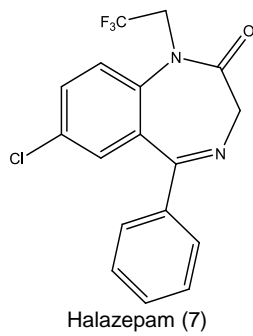
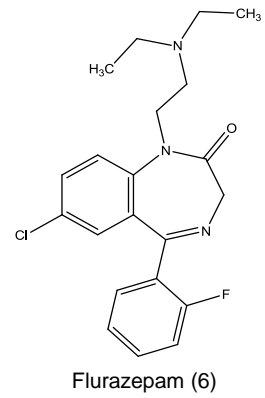
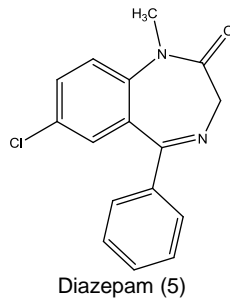
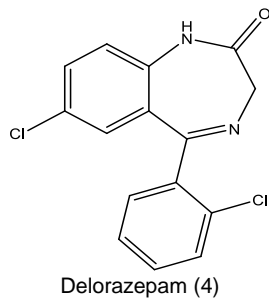
**Figura 20 - Estrutura Química dos compostos do grupo 1.**



Fonte: autora, 2014.

**Figura 21 - Estruturas químicas dos fármacos do grupo 1.**





Fonte: autora, 2014.


O resultado dos cálculos de algumas propriedades estruturais e eletrônicas está anexado na Tabela 5.

Tabela 5 - Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 1.

Fármaco	MM (amu)	Volume (Å <sup>3</sup> )	$\Delta H_{\text{form}}^{\circ}$ (kJ/mol)	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	MD (D)	Log <i>P</i>	$T_{1/2}$ (h)
1. Bromazepam (C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O)	316,16	260,35	186,84	-9,34	3,56	1,05	15,0
2. Clorazepato (C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	314,73	289,32	-243,37	-9,70	7,83	2,51	68,0
3. Clotiazepam (C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> OS)	316,81	300,65	44,07	-8,82	5,23	2,59	12,0
4. Delorazepam (C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O)	305,16	274,45	51,94	-9,36	3,39	3,30	100,0
5. Diazepam (C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O)	284,75	280,23	96,38	-9,21	3,40	0,79	60,0
6. Flurazepam (C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClFN <sub>3</sub> O)	373,86	372,20	-127,29	-8,64	4,41	4,09	145,0
7. Halazepam (C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O)	352,74	312,01	-566,67	-9,54	4,59	3,95	65,0
8. Nordazepam (C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O)	270,72	261,05	87,64	-9,35	3,28	0,55	85,0
9. Phenazepam (C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrClN <sub>2</sub> O)	349,62	279,15	100,74	-9,43	3,37	3,57	60,0
10. Prazepam (C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O)	324,81	328,47	155,65	-9,23	3,30	3,70	118,0

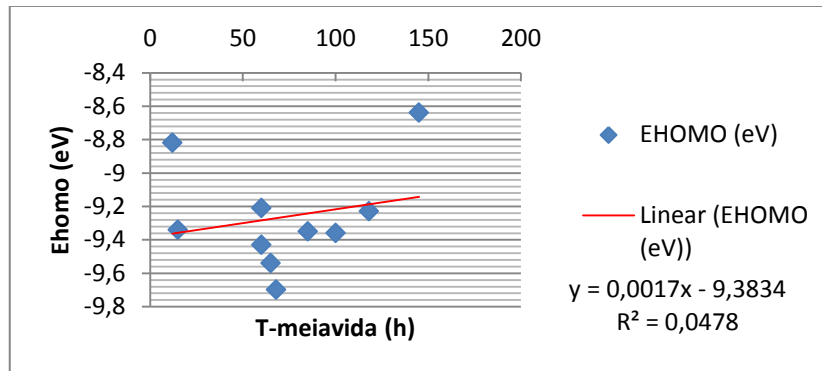
Fonte: autora, 2014.

As energias dos orbitais de HOMO estão relacionadas com a tendência de a molécula sofrer um ataque por um eletrófilo, então, de acordo com a Tabela 5, o Flurazepam apresenta maior valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-8,64 eV) logo, está mais propício a sofrer esse ataque eletrofílico. O Clorazepato é o único fármaco deste grupo com um substituinte na posição 3 do anel benzodiazepina, apresentando o menor valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,70 eV), tendo sua atividade fortemente diminuída pela substituição do grupo -COOH nesta posição. Nenhum dos fármacos apresenta substituintes na posição 4 do anel benzodiazepina. A ordem crescente da  $E_{\text{HOMO}}$  é:

- 
- Clorazepato (-9,70 eV): único com substituinte na posição 3 do anel
  - Halazepam (-9,54 eV): Grupo -CCH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> na posição 1 do anel e -Cl na posição 7
  - Phenazepam (-9,43 eV): H na posição 1 do anel, Br na posição 7 e Cl na posição 2'
  - Delorazepam (-9,36 eV): H na posição 1 do anel, Cl na posição 7, além do Cl na posição 2'
  - Nordazepam (-9,35 eV): H na posição 1 do anel e Cl na posição 7
  - Bromazepam (-9,34 eV): H na posição 1 e Br na posição 7
  - Prazepam (-9,23 eV): -CH<sub>2</sub>(ciclopropano) na posição 1 e Cl na posição 7
  - Diazepam (-9,21 eV): -CH<sub>3</sub> na posição 1 e Cl na posição 7
  - Clotiazepam (-8,82 eV): -CH<sub>3</sub> na posição 1 e C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> na posição 7
  - Flurazepam (-8,64 eV): -CCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> na posição 1, Cl na posição 7 e F na posição 2'

Ainda utilizando os dados da Tabela 5, foi utilizado um modelo de regressão simples, com diagramas de dispersão, visando investigar a presença ou a ausência de uma relação entre os descritores moleculares e o tempo de meia vida dos fármacos. No Gráfico 1 ( $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de Meia vida), não se observa uma correlação entre este descritor e o tempo de meia vida.

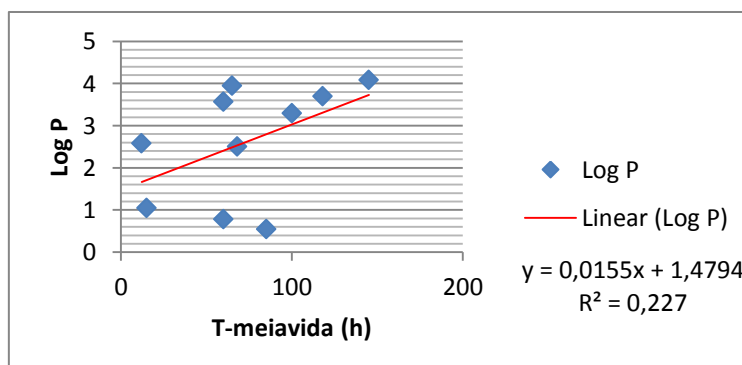
**Gráfico 1 -  $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de meia vida (Grupo 1).**



Fonte: autora, 2014.

O Flurazepam apresenta-se como um dos BZDs altamente lipofílicos de acordo com a literatura e ainda conforme a tabela, no tocante a solubilidade ( $\log P$ ) dos fármacos do grupo 1 observa-se que ele também apresenta o maior valor de  $\log P$  (4,09), sendo o fármaco mais lipossolúvel deste grupo e o Nordazepam o mais hidrossolúvel, tendo em vista que ele também é metabólito de outros BZDs. No Gráfico 2 ( $\log P$  x Tempo de Meia vida), se observa uma correlação bem fraca entre este descritor e o tempo de meia vida.

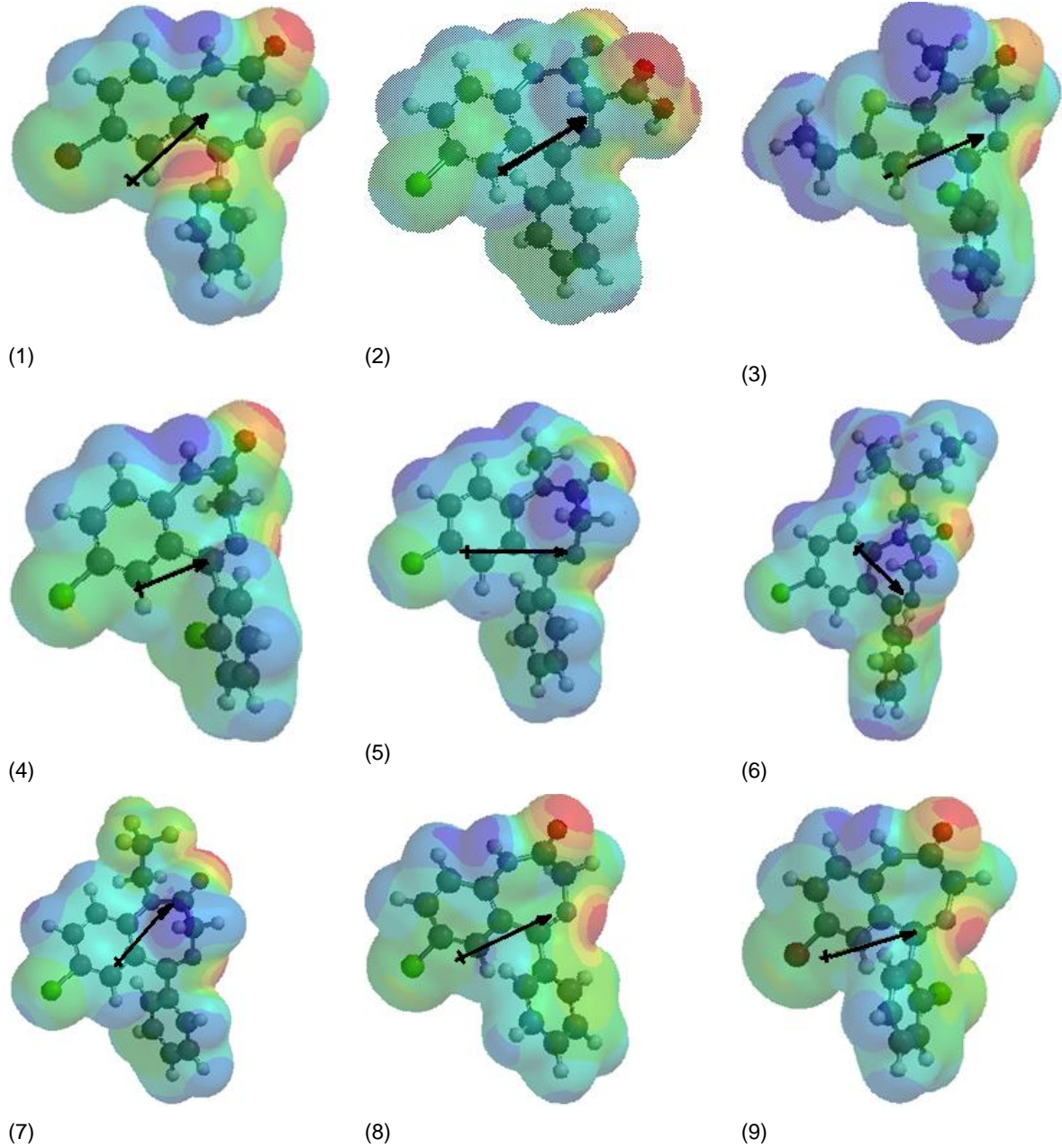
**Gráfico 2 -  $\log P$  x Tempo de meia vida (Grupo 1).**



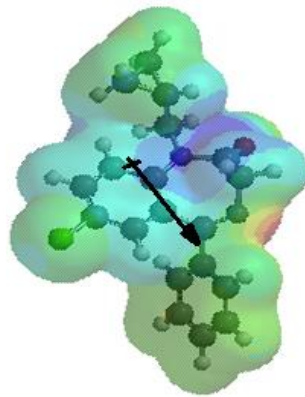
fonte: autora, 2014.

Com relação ao Momento dipolo, os MPEMs a seguir (Figura 22) mostram onde há maior densidade (em vermelho) e o vetor momento dipolo.

**Figura 22 - MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 1.**





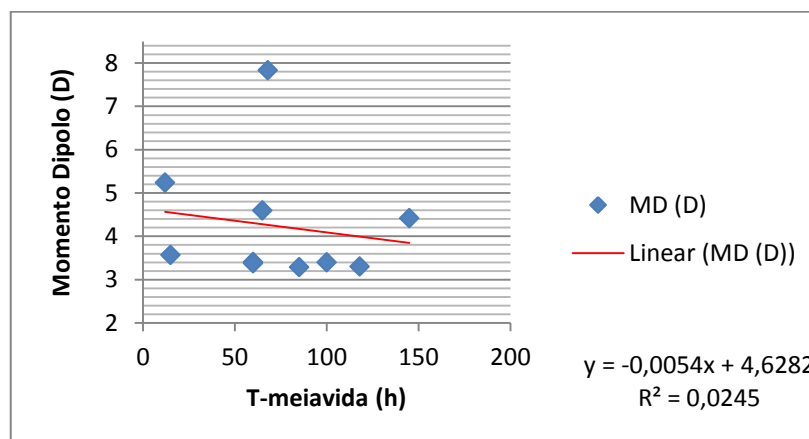


(10)

Fonte: autora, 2014.

Sabe-se que quanto maior for o valor do momento dipolo, maior será a solubilidade da molécula em substâncias polares, logo, o Clorazepato é o mais solúvel em solventes polares, sendo rapidamente descarboxilado a Nordazepam e completamente absorvido, enquanto o Nordazepam apresenta o menor valor, o que justifica o fato dele ser metabólito de outros fármacos, mais hidrossolúvel. No Gráfico 3 (MD x Tempo de Meia vida), não se observa uma correlação entre este descritor e o tempo de meia vida.

**Gráfico 3 - MD x Tempo de meia vida (Grupo 1).**

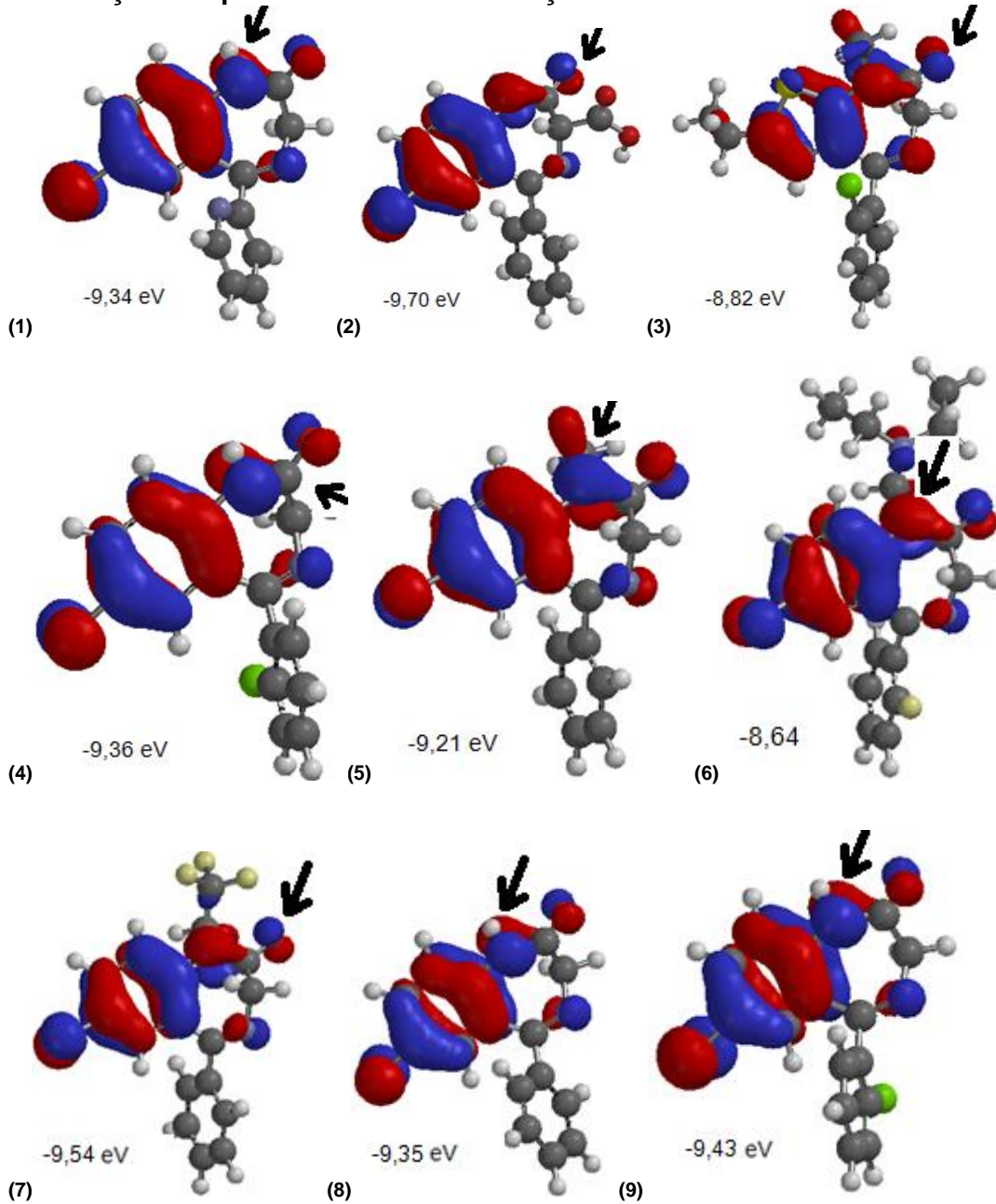


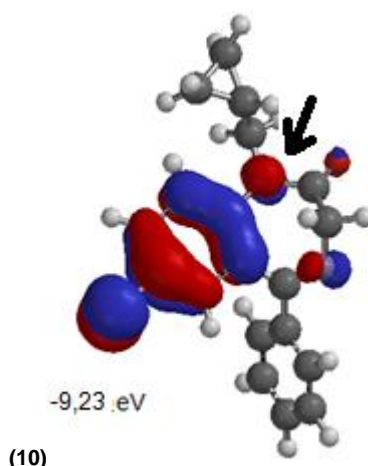
Fonte: autora, 2014.

A análise do orbital HOMO fornece resultados sobre a tendência de um composto em formar um cátion, pois o elétron é retirado deste orbital. Como se sabe que as reações envolvendo os BZDs são de oxidação, hidroxilação e/ou perda de grupos funcionais, foram elaborados os mapas do orbital HOMO dos fármacos

utilizando o software Spartan '10. Através da representação gráfica do orbital HOMO é possível indicar o(s) possível(is) sítio(s) de oxidação.

**Figura 23 - Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 1, com a indicação dos possíveis sítios de oxidação.**





Fonte: autora, 2014.

De acordo com os mapas mostrados na Figura 23, percebe-se a contribuição de alguns átomos para a formação do orbital HOMO. Logo, as regiões que apresentam estes átomos contribuem no processo de oxidação da molécula. Com o objetivo de confirmar as evidências constatadas a partir da análise do orbital molecular HOMO, foi efetuado o cálculo das cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático, com a molécula no estado fundamental e após a oxidação, permitindo avaliar a variação na mudança de carga antes e após a oxidação da molécula, conforme está indicado na Tabela 6 para cada fármaco do grupo 1.

**Tabela 6 - Valores das variações de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 1.**

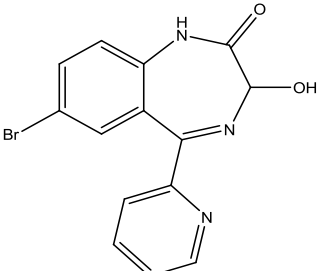
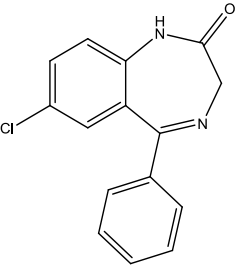
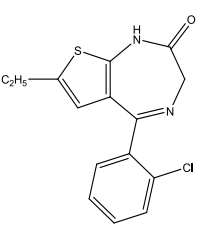
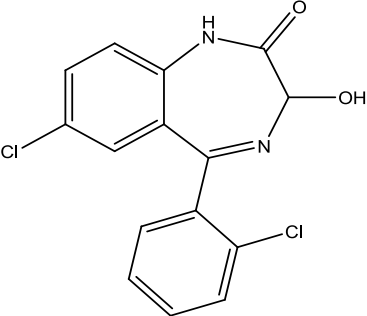
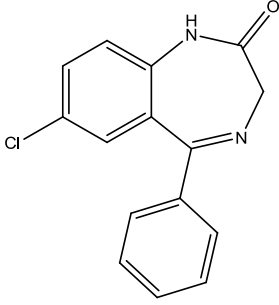
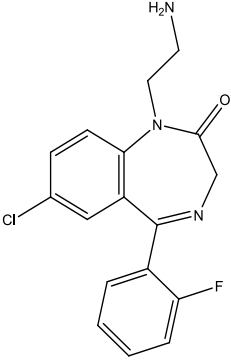
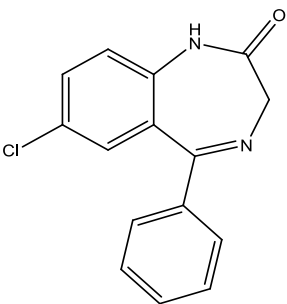
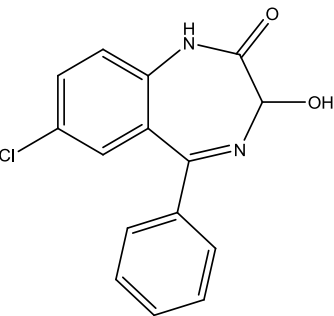
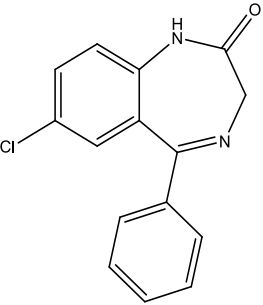
	Átomos	Estado fundamental	Após Oxidação	Δcarga
<b>1. Bromazepam</b>	N1_posição1	-0,661	-0,450	0,211
	N2_posição4	-0,651	-0,565	0,086
	C2_posição3	-0,283	-0,136	0,147
	O_subst.C1	-0,580	-0,387	0,193
<b>2. Clorazepato</b>	N1_posição1	-0,620	-0,431	0,189
	N2_posição4	-0,662	-0,604	0,058
	C3_posição5	0,524	0,541	0,017
	O_subst.C1	-0,518	-0,321	0,197
<b>3. Clotiazepam</b>	N1_posição1	-0,173	-0,020	0,153
	C1_posição2	0,673	0,720	0,047
	N2_posição4	-0,660	-0,553	0,107
	O_subst.C1	-0,568	-0,377	0,191
<b>4. Delorazepam</b>	N1_posição1	-0,672	-0,652	0,020
	C2_posição3	-0,285	-0,164	0,121

	N2_posição4	-0,630	-0,546	0,084
	O__subst.C1	-0,576	-0,519	0,057
<b>5. Diazepam</b>	N1_posição1	-0,333	-0,076	0,257
	N2_posição4	-0,61	-0,576	0,034
	C3_posição5	0,455	0,515	0,060
	O__subst.C1	-0,576	-0,354	0,222
<b>6. Flurazepam</b>	N1_posição1	-0,581	-0,408	0,173
	C2_posição3	-0,155	-0,096	0,059
	N2_posição4	-0,635	-0,627	0,008
	O__subst.C1	-0,609	-0,59	0,019
<b>7. Halazepam</b>	N1_posição1	-0,357	-0,229	0,128
	C1_posição2	0,658	0,736	0,078
	N2_posição4	-0,64	-0,594	0,046
	C3_posição5	0,519	0,522	0,003
	O__subst.C1	-0,518	-0,355	0,163
<b>8. Nordazepam</b>	N1_posição1	-0,650	-0,440	0,210
	N2_posição4	-0,630	-0,581	0,049
	C3_posição5	0,530	0,561	0,031
	O__subst.C1	-0,579	-0,379	0,200
<b>9. Phenazepam</b>	N1_posição1	-0,720	-0,494	0,226
	N2_posição4	-0,631	-0,574	0,057
	O__subst.C1	-0,578	-0,384	0,194
<b>10. Prazepam</b>	N1_posição1	-0,434	-0,189	0,245
	N2_posição4	-0,611	-0,589	0,022
	C3_posição5	0,45	0,528	0,078
	O__subst.C1	-0,582	-0,367	0,215

Fonte: autora, 2014.

Todos os fármacos apresentaram em comum os dois átomos de N presentes no anel benzodiazepina e o O da carbonila da posição 2 como possíveis sítios de oxidação. Os fármacos que apresentam metabólitos ativos estão na Tabela 7.

**Tabela 7. Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 1.**

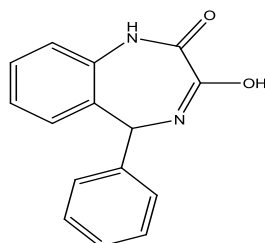
Metabólitos ativos dos fármacos do grupo 1		
Bromazepam	Clorazepato	Clotiazepam
		
3-hidróxibromazepam	Nordazepam	N-desmetilclotiazepam
Delorazepam	Diazepam	Flurazepam
		
Lorazepam	N-desmetildiazepam	N-desalquilflurazepam
Halazepam	Nordazepam	Prazepam
		
N-desmetildiazepam	Oxazolam	Nordazepam

Fonte: autora, 2014.

#### 4.2 - Cálculos do Grupo 2: Derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-3-hidroxi

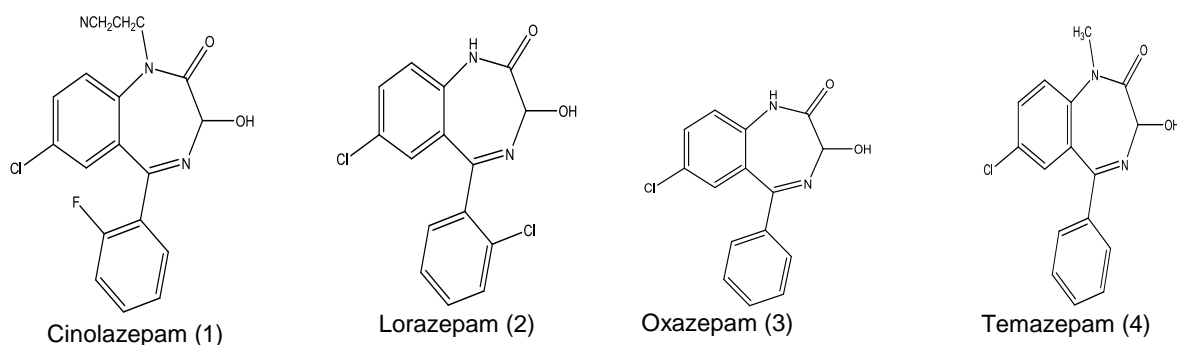
As estrutura química geral dos fármacos do grupo 2 está exibida na Figura 24 e os fármacos deste grupo são mostrados na Figura 25, numerados de 1 até 4. O resultado dos cálculos de algumas propriedades estruturais e eletrônicas está anexado na Tabela 8.

**Figura 24. Estrutura química dos compostos do grupo 2.**



Fonte: autora, 2014.

**Figura 25 - Estruturas químicas dos fármacos do grupo 2.**



**Tabela 8 - Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 2.**

Fármaco	MM (amu)	Volume (Å <sup>3</sup> )	$\Delta H_{\text{form}}^{\circ}$ (kJ/mol)	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	Momento Dipolo (D)	Log <i>P</i>	<i>t</i> (1/2) (h)
<b>Cinolazepam</b> (C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )	357,77	330,90	-131,70	-9,62	5,60	3,85	9,0
<b>Lorazepam</b> (C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	321,16	281,71	-111,93	-9,30	3,62	3,64	15,0
<b>Oxazepam</b> (C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	286,72	268,72	-81,63	-9,48	4,36	3,08	9,5
<b>Temazepam</b> (C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	300,75	287,93	-73,88	-9,34	4,61	3,32	14,5

Fonte: autora, 2014.

De acordo com a Tabela 8, o Lorazepam apresenta maior valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,30 eV) logo, está mais propício a sofrer um ataque eletrofílico. O Cinolazepam é o que apresenta o menor valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,62 eV) e é também o único fármaco deste grupo que apresenta um substituinte volumoso (-CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) na posição 1, o que diminui a sua atividade, e um átomo de F na posição 2' do anel C. Os fármacos desse grupo apresentam atividades ansiolítica (Lorazepam e Oxazepam), sedativo-

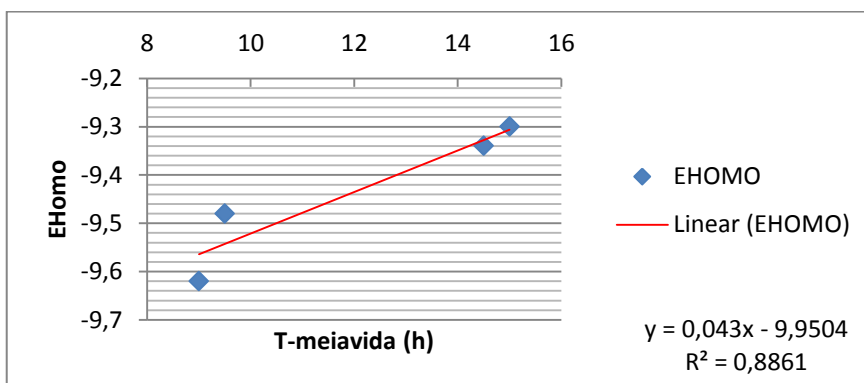
hipnótica (Cinolazepam e Temazepam). O Cinolazepam apresenta um grupo muito volumoso na posição 1, o que lhe confere uma diminuição na atividade ansiolítica, em contrapartida, o átomo de Cl (substituído na posição 7) e o átomo de F (substituído na posição 2') determinam sua atividade sedativo-hipnótica, conforme verificado por Sternbach e seus colaboradores. O Temazepam apresenta um grupo  $-\text{CH}_3$  na posição 1 do anel, o que lhe confere um aumento do efeito anticonvulsivo e sedativo/hipnótico (relaxante). Os outros fármacos, apresentam um átomo de H substituído na posição 1 e o Lorazepam apresenta também um átomo de Cl na posição orto do anel C, aumentando sua potência. A ordem crescente da  $E_{\text{HOMO}}$  é:



- Cinolazepam (-9,62 eV):** Grupo substituinte  $-\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  na posição 1 e F na posição 2'  
**Oxazepam (-9,48 eV):** Átomo de H na posição 1 e átomo de Cl na posição 7  
**Temazepam (-9,34 eV):** Grupo metila ( $\text{CH}_3$ ) na posição 1 do anel benzodiazepina  
**Lorazepam (-9,30 eV):** Átomo de H na posição 1, E Cl nas posição 7 e 2'

No Gráfico 4 ( $E_{\text{HOMO}}$  X Tempo de Meia vida), se observa uma correlação forte entre este descritor e o tempo de meia vida.

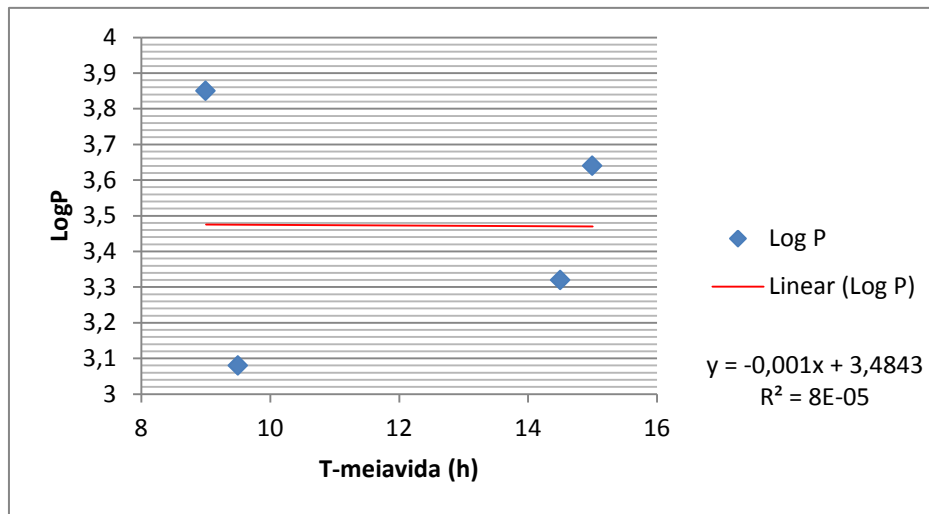
**Gráfico 4 -  $E_{\text{HOMO}}$  X Tempo de meia vida (Grupo 2).**



Fonte: autora, 2014.

De acordo com a Tabela 8, os valores da lipossolubilidade dos fármacos ( $\log P$ ) do grupo 2, mostram que o Cinolazepam apresenta o maior valor de  $\log P$  (3,85), sendo o fármaco mais lipossolúvel deste grupo e o Oxazepam o mais hidrossolúvel, tendo em vista que ele também é metabólito de outros BZDs. No Gráfico 5 ( $\log P$  x Tempo de Meia vida), não se observa uma correlação entre este descritor e o tempo de meia vida.

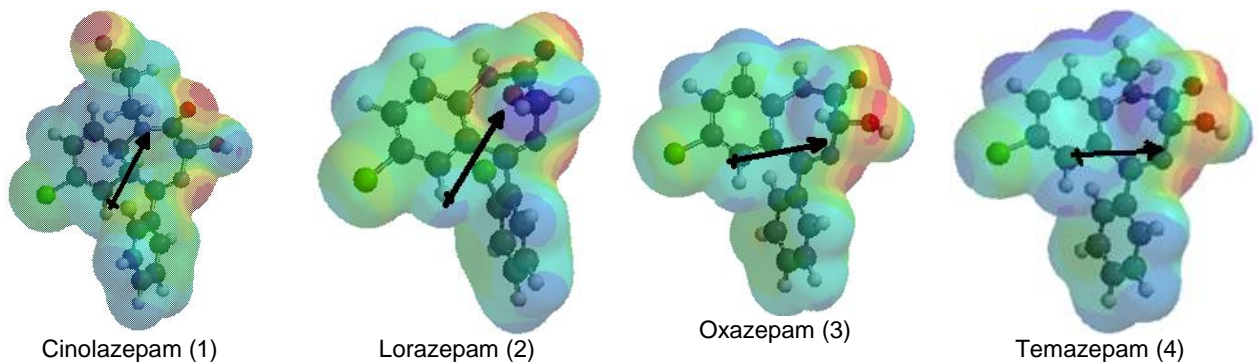
**Gráfico 5. LogP x Tempo de meia vida (Grupo 2).**



Fonte: autora, 2014.

Com relação ao Momento dipolo, os MPEMs são mostrados a seguir (Figura 26) onde se observa a densidade e o vetor MD.

**Figura 26 - MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 2.**

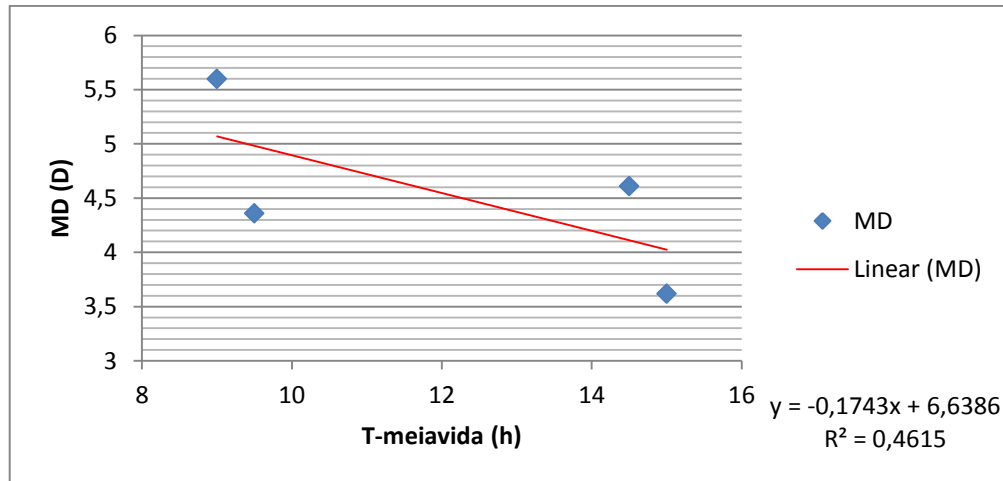


Fonte: autora, 2014.

Sabe-se, com base nos estudos realizados, que quanto maior valor do momento dipolo, maior será o caráter polar das substâncias, logo, o Cinolazepam é o mais polar e o Lorazepam o menos polar. No Gráfico 6 (MD x Tempo de Meia vida), se observa uma correlação intermediária entre este descritor e o tempo de meia vida.



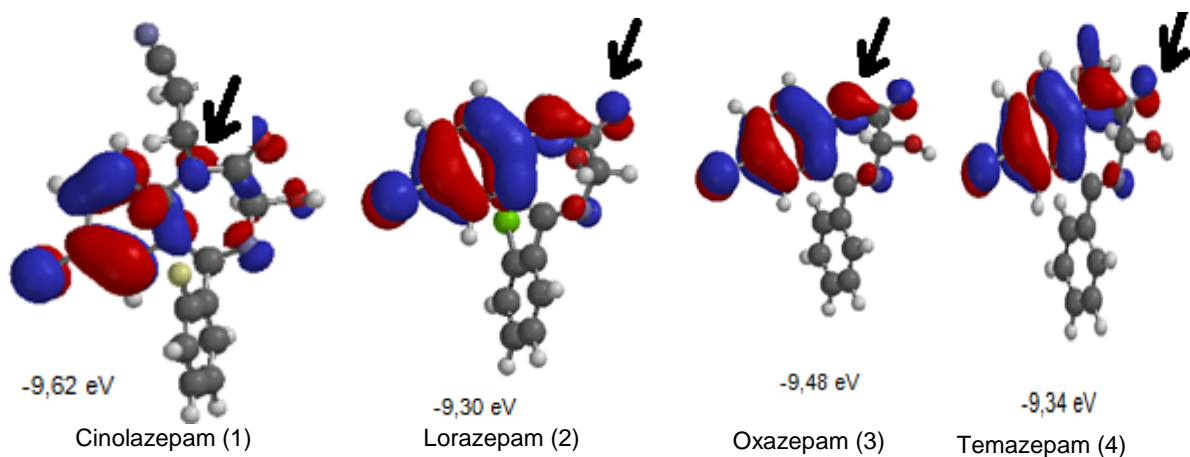
**Gráfico 6 - MD x Tempo de meia vida (Grupo 2).**



Fonte: autora, 2014.

Os mapas do orbital HOMO (Figura 27) destes fármacos foram elaborados utilizando o software Spartan '10, onde, através da representação gráfica deste orbital, pode-se indicar o(s) possível(is) sítio(s) de oxidação.

**Figura 27 - Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 2.**



Fonte: autora, 2014.

De acordo com os mapas mostrados na Figura 27, percebe-se que há contribuição de alguns átomos para a formação do orbital HOMO. Com o objetivo de confirmar as evidências constatadas a partir da análise do orbital molecular HOMO, foi efetuado o cálculo das cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático, com

a molécula no estado fundamental e após a oxidação, o que permitiu avaliar a variação na mudança de carga antes e após a oxidação da molécula, conforme está indicado na Tabela 9, para cada fármaco do grupo 2.

**Tabela 9 - Valores das variações de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 2.**

Fármacos	Átomos	Estado fundamental	Após Oxidação	$\Delta$ carga
1. Cinolazepam	N1_posição1	-0,516	-0,241	0,275
	N2_posição4	-0,688	-0,680	0,008
	C3_posição5	0,576	0,636	0,060
	O__subst.C1	-0,525	-0,312	0,213
	O__hidroxila	-0,604	-0,549	0,055
2. Lorazepam	N1_posição1	-0,580	-0,369	0,211
	N2_posição4	-0,784	-0,716	0,068
	O__subst.C1	-0,561	-0,347	0,214
3. Oxazepam	N1_posição1	-0,642	-0,447	0,195
	N2_posição4	-0,696	-0,683	0,013
	C3_posição5	0,523	0,56	0,037
	O__subst.C1	-0,52	-0,312	0,208
	O__hidroxila	-0,621	-0,572	0,049
4. Temazepam	N1_posição1	-0,327	-0,116	0,211
	C2_posição3	0,353	0,371	0,018
	C3_posição5	0,451	0,557	0,106
	O__subst.C1	-0,525	-0,300	0,225
	O__hidroxila	-0,616	-0,569	0,047

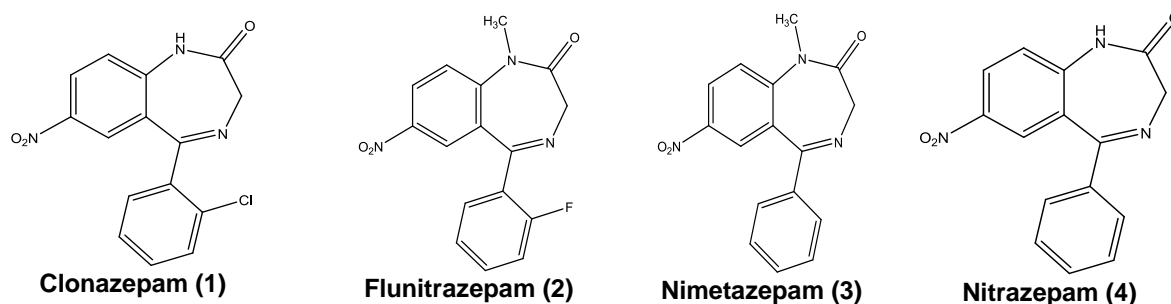
Fonte: autora, 2014.

Todos os fármacos apresentaram em comum o átomo de N da posição 1 possível sítio de oxidação. Os fármacos deste grupo sofrem metabolismo por glicuronidação, produzindo metabólitos inativos e facilmente elimináveis.

### 4.3 Cálculos dos fármacos do grupo 3: derivados 1,4-benzodiazepina-2-ceto-7-nitro.

Os fármacos do grupo 3, apresentam um grupo substituinte nitro (-NO<sub>2</sub>) na posição 7 e um grupo ceto (=O) na posição 2 do anel benzodiazepina. As estruturas químicas dos fármacos do grupo 3 está exibida na Figura 28, numerados de 1 até 4.

**Figura 28 - Estruturas químicas dos fármacos do grupo 3.**



Fonte: autora, 2014.

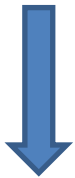
O resultado dos cálculos de algumas propriedades estruturais e eletrônicas destes fármacos está anexado na Tabela 10.

**Tabela 10 - Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 3.**

Fármaco	MM (amu)	Volume (Å <sup>3</sup> )	$\Delta H_{\text{form}}^{\circ}$ (kJ/mol)	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	MD (D)	Log P	T1/2 (h)
<b>Clonazepam</b> (C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )	315,72	282,70	69,28	-9,89	2,46	2,77	34,0
<b>Flunitrazepam</b> (C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )	313,29	293,22	-79,94	-9,85	3,33	2,61	22,0
<b>Nimetazepam</b> (C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	295,29	288,40	113,68	-9,81	2,36	2,45	22,0
<b>Nitrazepam</b> (C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	281,27	269,35	104,70	-9,93	1,57	2,22	26,5

Fonte: autora, 2014.

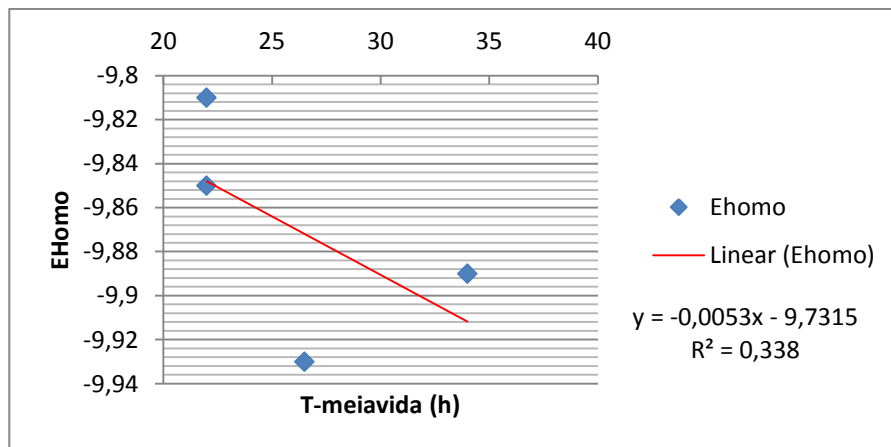
De acordo com a Tabela 10, o Nimetazepam apresenta maior valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,81 eV) logo, está mais propício a um ataque eletrofílico. Deste grupo, o Nimetazepam é o único que é prescrito para tratamento em curto prazo e seus efeitos são perceptíveis entre 15 e 30 minutos depois de o paciente ter ingerido o comprimido e também apresenta problemas quando utilizado na gravidez. O Nimetazepam apresenta um grupo  $-\text{CH}_3$  substituído na posição 1 do anel B, o que aumenta sua atividade ansiolítica. Os outros três fármacos deste grupo têm atividade sedativo-hipnótica. O Nitrazepam apresenta a menor  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,93 eV), pois não apresenta substituintes na posição 1 do anel B, nem na posição 2' do anel C.



- Nitrazepam (-9,93 eV): único sem substituintes nas posições 1 e 2'
- Clonazepam (-9,89 eV): H na posição 1 e átomo de Cl na posição 2'
- Flunitrazepam (-9,85 eV):  $\text{CH}_3$  na posição 1 do anel A e átomo de F na posição 2'
- Nimetazepam (-9,81 eV):  $\text{CH}_3$  na posição 1 do anel A

No Gráfico 7 ( $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de Meia vida), se observa uma correlação fraca entre este descritor e o tempo de meia vida.

**Gráfico 7 -  $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de meia vida (Grupo 3).**

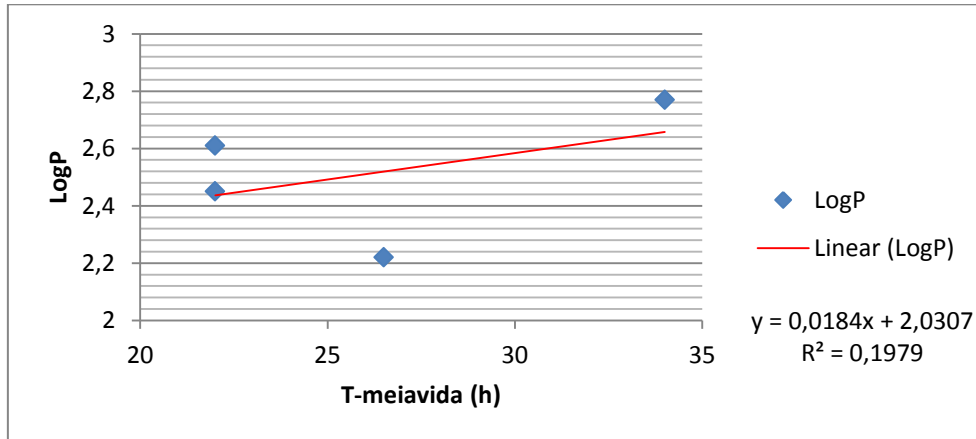


Fonte: autora, 2014.

Ainda com relação aos dados da Tabela 10, verificou-se que o Clonazepam apresenta o maior valor de  $\log P$  (2,77), sendo o fármaco mais lipossolúvel deste grupo e o Nitrazepam o mais hidrossolúvel. No Gráfico 8 ( $\log P$  x Tempo de Meia

vida), se observa uma correlação bem fraca entre este descritor e o tempo de meia vida.

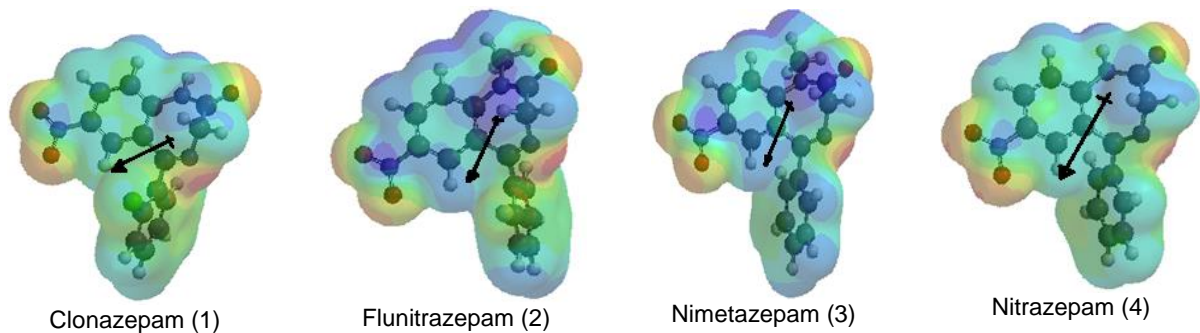
**Gráfico 8 - LogP x Tempo de meia vida (Grupo 3).**



Fonte: autora, 2014.

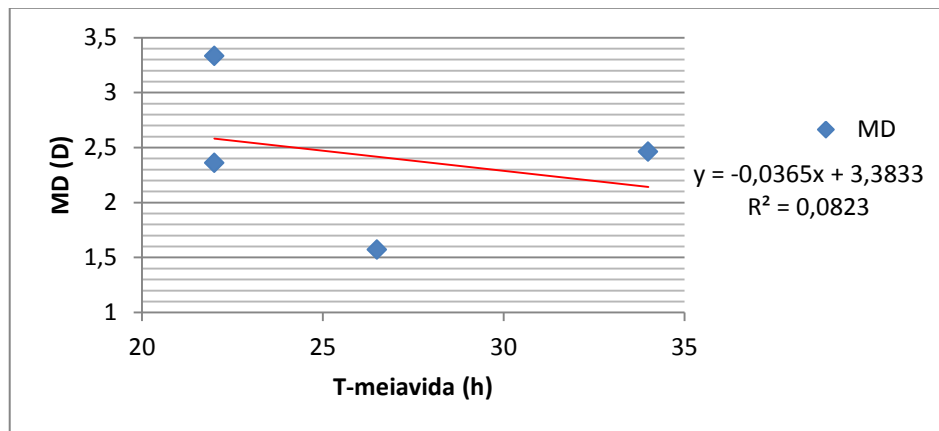
Os MPEMs a seguir (Figura 29) mostram as áreas com maior e menor densidade eletrônica e o vetor momento dipolo destes fármacos.

**Figura 29 - MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 3.**



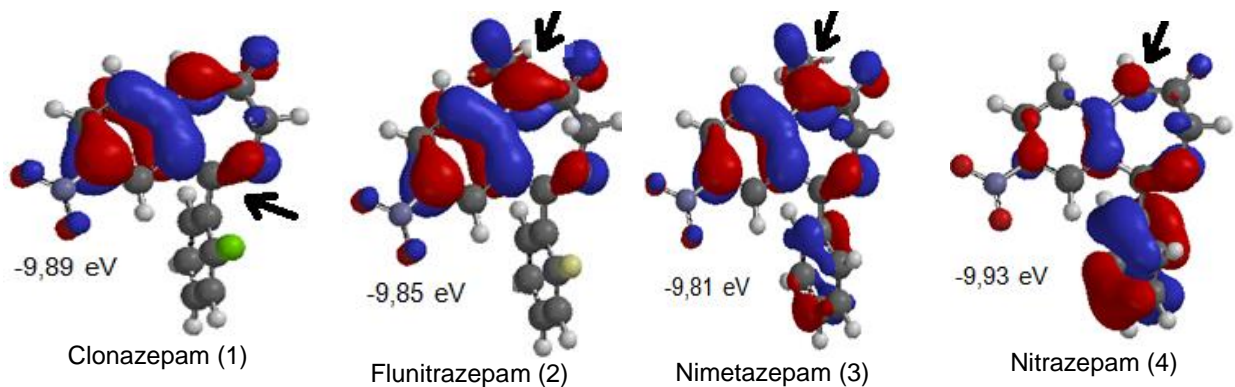
Fonte: autora, 2014.

O estudo realizado indicou que o Flunitrazepam é o que apresenta maior caráter polar em contraposição ao Nitrazepam, com o menor. No Gráfico 9 (MD x Tempo de Meia vida), se observa uma fraca correlação entre este descritor e o tempo de meia vida.

**Gráfico 9 - MD x Tempo de meia vida (Grupo 3).**

Fonte: autora, 2014.

Os mapas de representação gráfica do orbital HOMO (Figura 30) foram elaborados utilizando o software Spartan '10, visando observar o(s) possível(is) sítio(s) de oxidação do fármaco.

**Figura 30 - Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 3.**

Fonte: autora, 2014.

De acordo com os mapas mostrados na Figura 30, identificou-se que há contribuição de alguns átomos para a formação do orbital HOMO. Logo, as regiões que apresentam estes átomos são importantes no processo de oxidação da molécula. Com o objetivo de confirmar as evidências constatadas a partir da representação gráfica do orbital molecular HOMO, foi efetuado o cálculo das cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático, com a molécula no estado

fundamental e após a oxidação, o que permitiu avaliar a variação na mudança de carga antes e após a oxidação da molécula, para cada fármaco, conforme está indicado na Tabela 11.

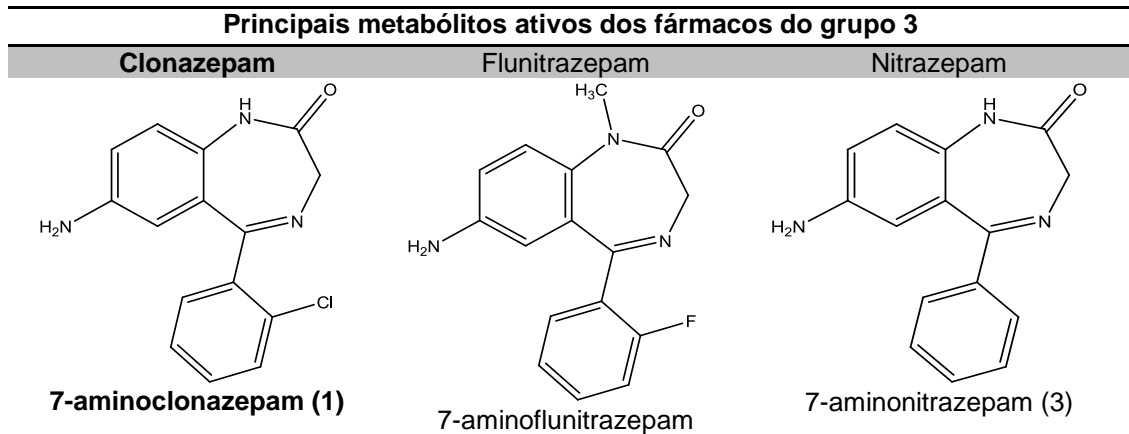
**Tabela 11 - Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 3.**

Fármacos	Átomos	Estado fundamental	Após Oxidação	$\Delta$ carga
1. Clonazepam	N1_posição1	-0,685	-0,671	0,014
	C1_posição2	0,783	0,799	0,016
	N2_posição4	-0,641	-0,566	0,075
	O_subst.C1	-0,552	-0,498	0,054
	O1_(NO <sub>2</sub> )	-0,528	-0,471	0,057
2. Flunitrazepam	N1_posição1	-0,391	-0,072	0,319
	N2_posição4	-0,636	-0,576	0,060
	C3_posição5	0,669	0,672	0,003
	O_subst.C1	-0,551	-0,324	0,227
	O1_(NO <sub>2</sub> )	-0,525	-0,442	0,083
	O2_(NO <sub>2</sub> )	-0,517	-0,440	0,077
3. Nimetazepam	N1_posição1	-0,358	-0,027	0,331
	N2_posição4	-0,619	-0,567	0,052
	C3_posição5	0,484	0,496	0,012
	O_subst.C1	-0,556	-0,330	0,226
	O1_(NO <sub>2</sub> )	-0,528	-0,448	0,080
	O2_(NO <sub>2</sub> )	-0,520	-0,445	0,075
4. Nitrazepam	N1_posição1	-0,667	-0,363	0,304
	C2_posição3	-0,136	-0,117	0,019
	N2_posição4	-0,640	-0,580	0,060
	O_subst.C1	-0,555	-0,350	0,205
	O1_(NO <sub>2</sub> )	-0,528	-0,438	0,090
	O2_(NO <sub>2</sub> )	-0,520	-0,435	0,085

Fonte: autora, 2014.

Todos os fármacos deste grupo apresentaram em comum os átomos de N das posições 1 e 4 e os átomos de O do grupo –NO<sub>2</sub> como possíveis sítios de oxidação. Os fármacos que apresentam metabólitos ativos constam na Tabela 12.

**Tabela 12 - Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 3.**

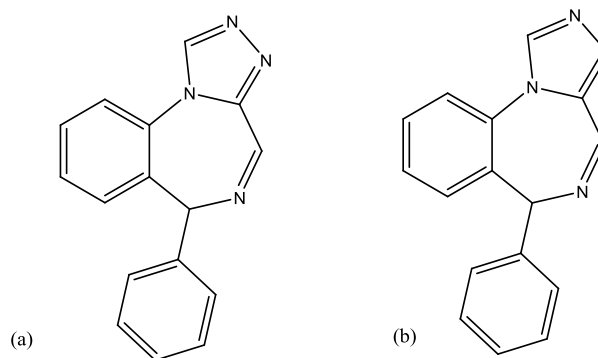


Fonte: autora, 2014.

#### 4.4 Cálculos dos fármacos do grupo 4: derivados triazolo e imidazol

A estrutura química geral dos fármacos do grupo 3 está exibida na Figura 31.

**Figura 31 - Estruturas Químicas dos compostos do grupo 4, derivados triazolo (a) e imidazol (b)**

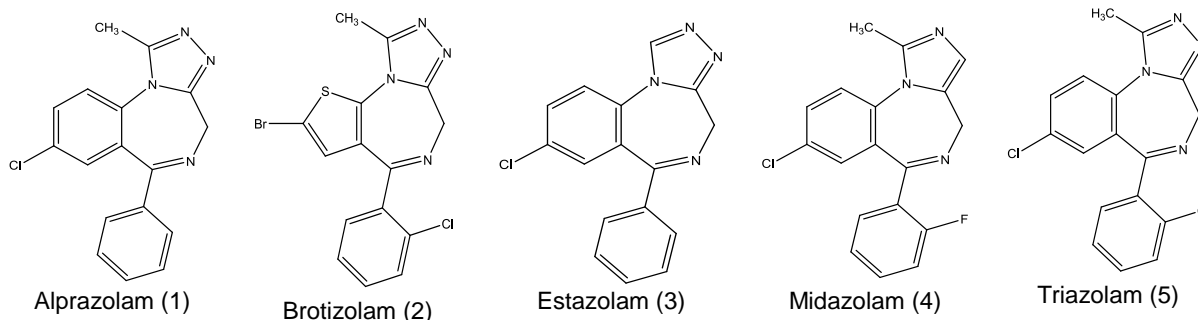


Fonte: autora, 2014.

Os compostos deste grupo estão na Figura 32, numerados de 1 a 5.

**Figura 32 - Estruturas Químicas dos compostos do grupo 4.**





Fonte: autora, 2014.

O resultado dos cálculos estão anexados na Tabela 13.

**Tabela 13 - Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 4.**

Fármaco	MM (amu)	Volume (Å <sup>3</sup> )	$\Delta H_{\text{form}}^{\circ}$ (kJ/mol)	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	MD (D)	Log <i>P</i>	t(1/2) (h)
<b>1. Alprazolam</b>	308,77	299,27	465,19	-9,77	6,39	4,41	14,5
	393,69	304,37	523,08	-9,64	6,64	4,48	4,5
<b>2. Brotizolam</b>	294,74	281,64	506,43	-9,84	6,30	4,14	17,0
<b>3. Estazolam</b>	325,77	311,11	188,85	-9,21	3,76	1,37	3,0
<b>4. Midazolam</b>							
<b>5. Triazolam</b>	343,22	312,11	427,49	-9,75	6,53	4,96	2,0

Fonte: autora, 2014.

Na Tabela 13, o Midazolam apresenta maior valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,21 eV), estando mais favorável sofrer um ataque eletrofílico e ele é o único deste grupo que apresenta um átomo de -F substituído na posição 2' do anel C, aumentando sua potência. Todos os fármacos deste grupo são sedativo-hipnóticos e o Alprazolam é o mais usado como ansiolítico. O Estazolam apresenta o menor valor de  $E_{\text{HOMO}}$  (-9,84 eV), não apresenta substituintes no anel triazol e nem no anel C, diminuindo sua potência. A ordem crescente da  $E_{\text{HOMO}}$  é:



**Estazolam (-9,84 eV):** Substituição de um átomo de Cl na posição 7

**Alprazolam (-9,77 eV):** Átomo de Cl na posição 7 e -CH<sub>3</sub> no C do anel triazol

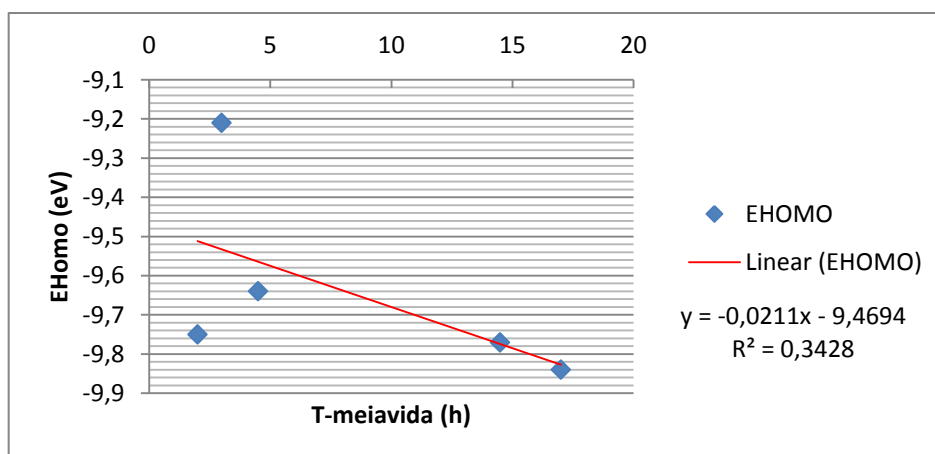
**Triazolam (-9,75 eV):** Átomo de Cl nas posições 7 e 2' e -CH<sub>3</sub> no C do anel triazol

**Brotizolam (-9,64 eV):** Átomo de Br na posição 7, Cl na posição 2' e -CH<sub>3</sub> no C do anel triazol

**Midazolam (-9,21 eV):** Átomo de Cl na posição 7, F na posição 2' e (-CH<sub>3</sub>) no C do anel triazol

No Gráfico 10 ( $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de Meia vida), se observou uma fraca correlação entre este descritor e o tempo de meia vida, mas esta é uma variável que requer atenção, considerando que os dados podem ser alterados com base na quantidade e na forma administradas.

**Gráfico 10 -  $E_{\text{HOMO}}$  x Tempo de meia vida (Grupo 4).**

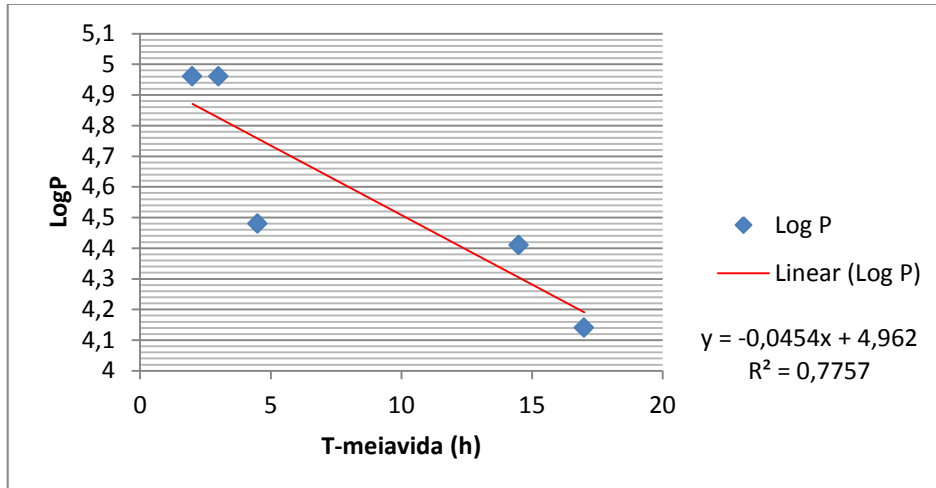


Fonte: autora, 2014.

Os fármacos deste grupo apresentam tempos de meia vida curtos (ou muito curtos), são bastante lipossolúveis, com absorção rápida. O Triazolam apresenta o maior valor de  $\log P$  (4,96), sendo o fármaco mais lipossolúvel deste grupo e o Midazolam o mais hidrossolúvel. O Midazolam foi o primeiro BZD hidrossolúvel sintetizado para uso clínico, sendo o primeiro BZD a ter como foco principal o uso em anestesiologia. A hidrossolubilidade do Midazolam é dada pelo seu anel imidazólico, que permanece aberto em pH ácido (<4,0) e em pH fisiológico fecha-se, transformando este fármaco em um medicamento muito lipofílico, sendo administrado também por via intravenosa (OLKKOLA, 2008). A ordem crescente de solubilidade é: **Midazolam (1,37) < Estazolam (4,14) < Alprazolam (4,41) < Brotizolam (4,48) < Triazolam (4,96).**

No Gráfico 11 (LogP x Tempo de Meia vida), se observa uma correlação forte entre este descritor e o tempo de meia vida.

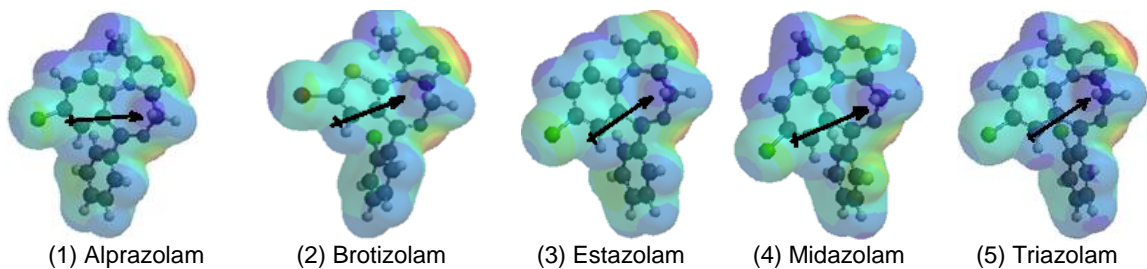
**Gráfico 11 - LogP x Tempo de meia vida (Grupo 4).**



Fonte: autora, 2014.

Com relação ao Momento dipolo, os MPEMs a seguir (Figura 33) mostram a densidade e o vetor MD.

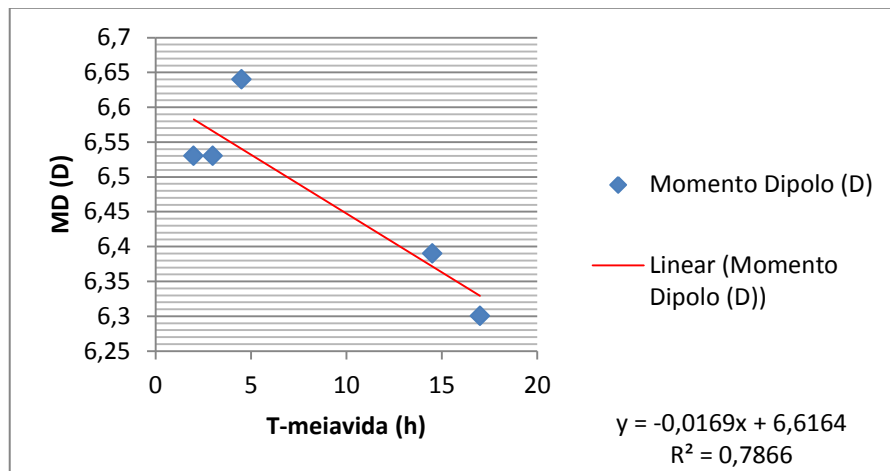
**Figura 33 - MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 4.**



Fonte: autora, 2014.

O Triazolam apresenta maior caráter polar e o Midazolam o menor. No Gráfico 12 (MD x Tempo de Meia vida), se observa uma correlação forte entre este descritor e o tempo de meia vida.

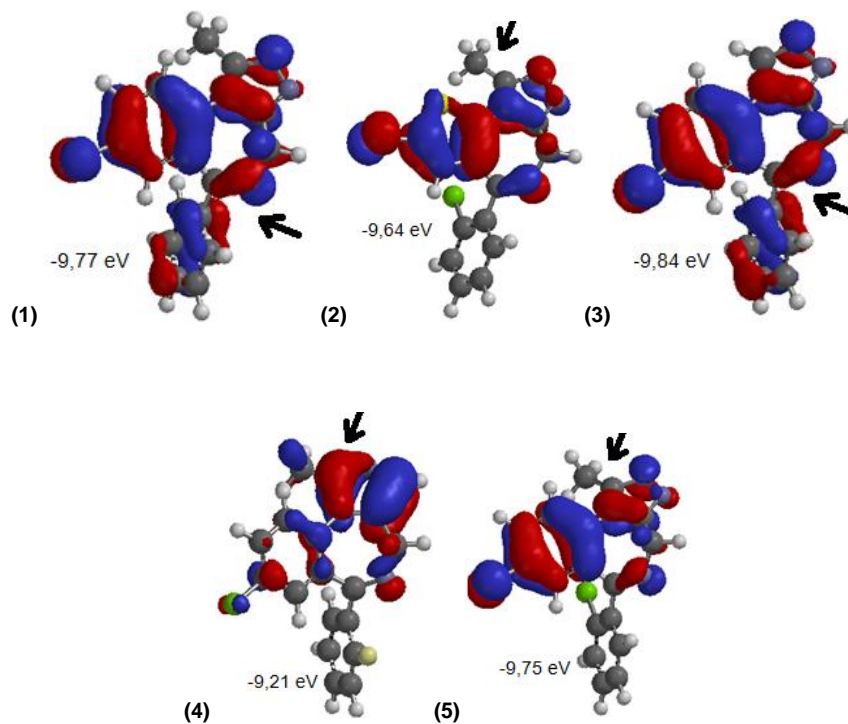
**Gráfico 12 - MD x Tempo de meia vida (Grupo 4).**



Fonte: autora, 2014.

Os mapas do orbital HOMO (Figura 34) destes fármacos foram elaborados utilizando o software Spartan '10, onde, através da representação gráfica deste orbital, pode-se indicar o(s) possível(is) sítio(s) de oxidação.

**Figura 34 - Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 4.**



Fonte: autora, 2014.

Nos mapas anteriores, observa-se a contribuição de alguns átomos para a formação do orbital HOMO. O cálculo das cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático foi efetuado com a molécula no estado fundamental e após a oxidação, permitindo avaliar a variação na mudança de carga antes e após a oxidação da molécula, conforme está indicado na Tabela 14, para cada fármaco do grupo 4.

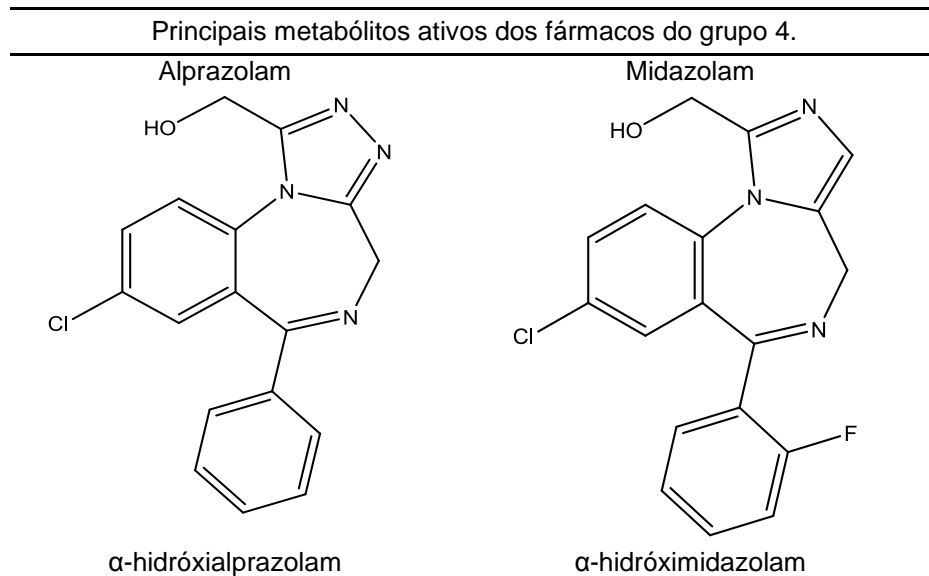
**Tabela 14 - Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos compostos do grupo 4.**

Fármacos	Átomos	Estado fundamental	Após Oxidação	$\Delta$ carga
1. Alprazolam	C1_posição2	0,498	0,530	0,032
	N2_posição4	-0,531	0,174	0,705
	N3_anel_triazol	-0,413	-0,373	0,040
	N4_anel_triazol	-0,393	-0,329	0,064
	C_anel_triazol	0,685	0,724	0,039
2. Brotizolam	N1_posição1	-0,178	0,075	0,253
	C1_posição2	0,512	0,601	0,089
	N2_posição4	-0,528	-0,416	0,112
	N3_anel_triazol	-0,41	-0,238	0,172
	N4_anel_triazol	-0,41	-0,237	0,173
3. Estazolam	C_anel_triazol	0,687	0,769	0,082
	C1_posição2	0,543	0,617	0,074
	N2_posição4	-0,505	0,096	0,601
	N3_anel_triazol	-0,333	-0,278	0,055
	N4_anel_triazol	-0,403	-0,365	0,038
4. Midazolam	C_anel_triazol	0,212	0,23	0,018
	N1_posição1	-0,249	-0,05	0,199
	C1_posição2	-0,075	0,107	0,182
	N2_posição4	-0,609	-0,561	0,048
	C3_posição5	0,717	0,724	0,007
	N3_anel_imidazol	-0,702	-0,647	0,055
	C_anel_imidazol	0,682	0,823	0,141
	C1_posição2	0,48	0,559	0,079
	N2_posição4	-0,534	0,161	0,695
	N3_anel_triazol	-0,423	-0,371	0,052
	N4_anel_triazol	-0,385	-0,336	0,049
C_anel_triazol	0,697	0,729	0,032	

Fonte: autora, 2014.

Os fármacos deste grupo apresentaram em comum os átomos de N e o átomo de C dos anéis imidazol e triazol como possíveis sítios de oxidação. Os fármacos que apresentam metabólitos ativos são mostrados no Tabela 15.

**Tabela 15 - Metabólitos ativos dos Fármacos do Grupo 4.**



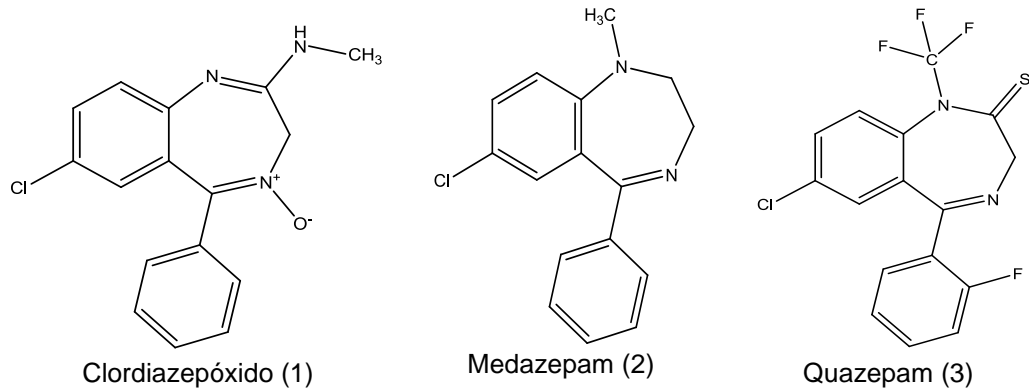
Fonte: autora, 2014.

Brotizolam, Estazolam e Triazolam não apresentam metabólitos ativos.

#### 4.5 Cálculos dos fármacos do grupo 5: outros compostos

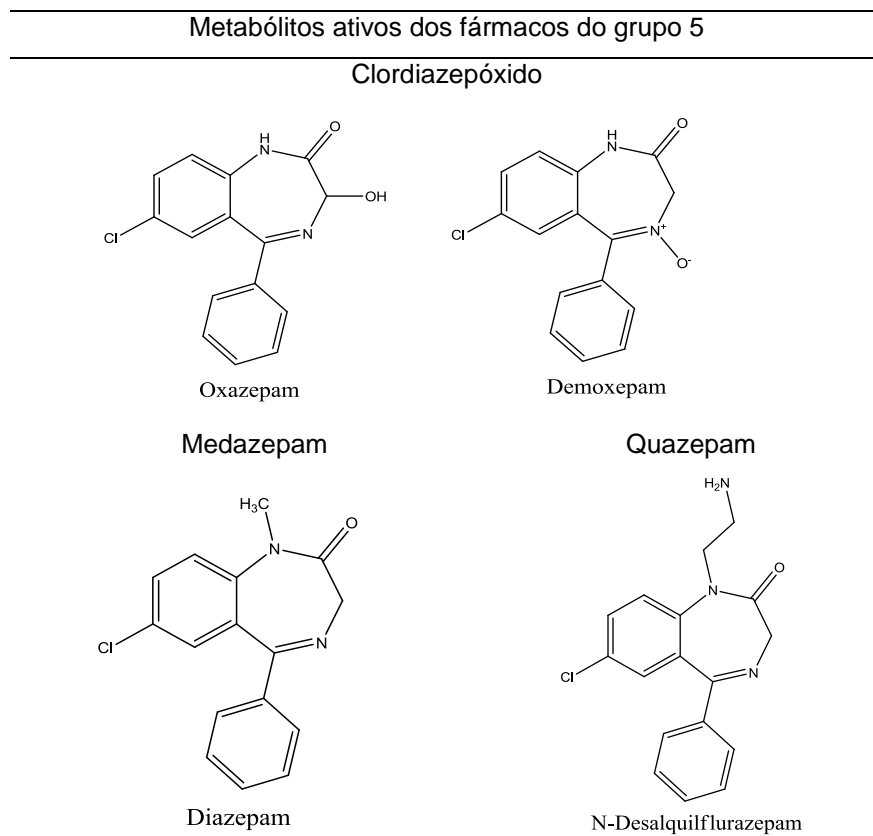
Os compostos deste grupo (Figura 35) apresentam estruturas diferentes das demais, sendo o átomo de Cl o substituinte comum para todos os fármacos na posição 7 do anel benzodiazepina. Clordiazepóxido e Medazepam apresentam atividade ansiolítica, enquanto o Quazepam apresenta atividade hipnótica. Seus metabólitos estão também listados na Tabela 16 a seguir.

**Figura 35 - Estruturas Químicas dos compostos do grupo 5.**



Fonte: autora, 2014.

**Tabela 16 - Metabólitos dos fármacos do grupo 5.**



Fonte: autora, 2014.

O resultado dos cálculos de algumas propriedades estruturais e eletrônicas está indicado na Tabela 17.

Tabela 17 - Propriedades calculadas dos BZDs do grupo 5.

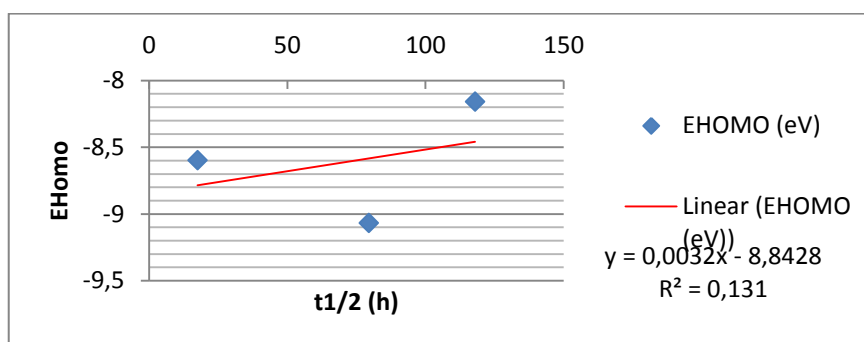
Fármacos	MM (amu)	V (Å <sup>3</sup> )	E <sub>Form</sub> (kJ/mol)	E <sub>HOMO</sub> (eV)	MD (D)	Log P	T <sub>1/2</sub> (h)
1. Clordiazepóxido	299,76	293,06	295,50	-8,60	4,05	4,98	6,7
2. Medazepam	270,76	277,38	273,33	-8,16	4,61	4,30	118,0
3. Quazepam	386,80	325,57	-519,50	-9,07	5,99	5,51	79,5

Fonte: autora, 2014.

De acordo com a Tabela 17, o Medazepam apresenta maior valor de E<sub>HOMO</sub> (-8,16 eV) estando mais propício a esse ataque eletrofílico e o Quazepam apresenta o menor valor. Em ordem crescente, tem-se:

$$\text{Quazepam (-9,07 eV)} < \text{Clordiazepóxido (-8,60 eV)} < \text{Medazepam (-8,16 eV)}$$

Pode-se explicar o valor mais baixo da E<sub>HOMO</sub> do Clordiazepóxido em relação ao Medazepam com a substituição do O<sup>-</sup> na posição 4 do anel benzodiazepina, pois a atividade é fortemente diminuída quando há uma substituição nesta posição. O Quazepam apresenta um átomo de S como substituinte na posição 2 do anel e um grupo -CF<sub>3</sub> no N da posição 1, o que não é característico de fármacos ansiolíticos. O gráfico abaixo mostra que há uma correlação bem fraca entre E<sub>HOMO</sub> e o tempo de meia-vida, que é um importante fator farmacocinético.

Gráfico 13 - E<sub>HOMO</sub> x Tempo de meia-vida (Grupo 5).

Fonte: autora, 2014.

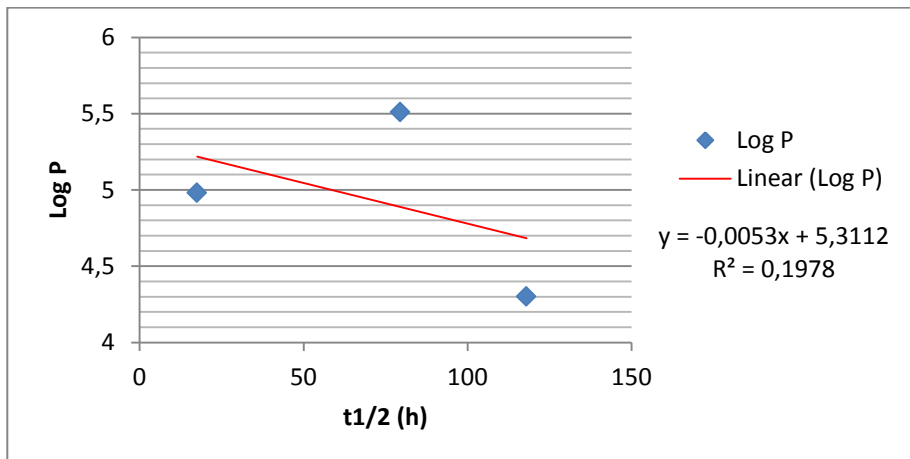


No tocante a lipossolubilidade dos fármacos ( $\log P$ ), sabe-se que este coeficiente de partição óleo/água é uma maneira de prever sua absorção, ou seja, quanto maior o valor desse coeficiente, melhor a substância é absorvida. Portanto, para os fármacos do grupo 5, tem-se a seguinte ordem crescente de solubilidade, do mais hidrofóbico para o mais lipossolúvel:

**Medazepam (4,30) < Clordiazepóxido (4,98) < Quazepam (5,51)**

O gráfico abaixo mostra que há uma correlação bem fraca entre lipossolubilidade e o tempo de meia-vida.

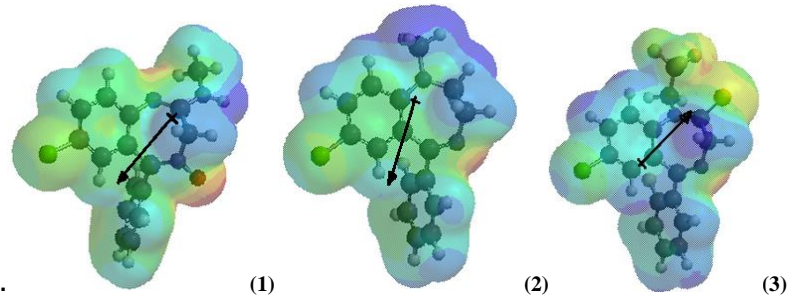
**Gráfico 14 - LogP x Tempo de meia-vida (Grupo 5).**



Fonte: autora, 2014.

Os MPEMs a seguir (Figura 36) mostram a densidade e o vetor MD. Sabe-se que quanto maior for o valor do momento dipolo, maior será a solubilidade da molécula em substâncias polares, logo o Quazepam (5,99 D) é o mais solúvel em solventes polares e o Clordiazepóxido (4,05 D) o menos solúvel.

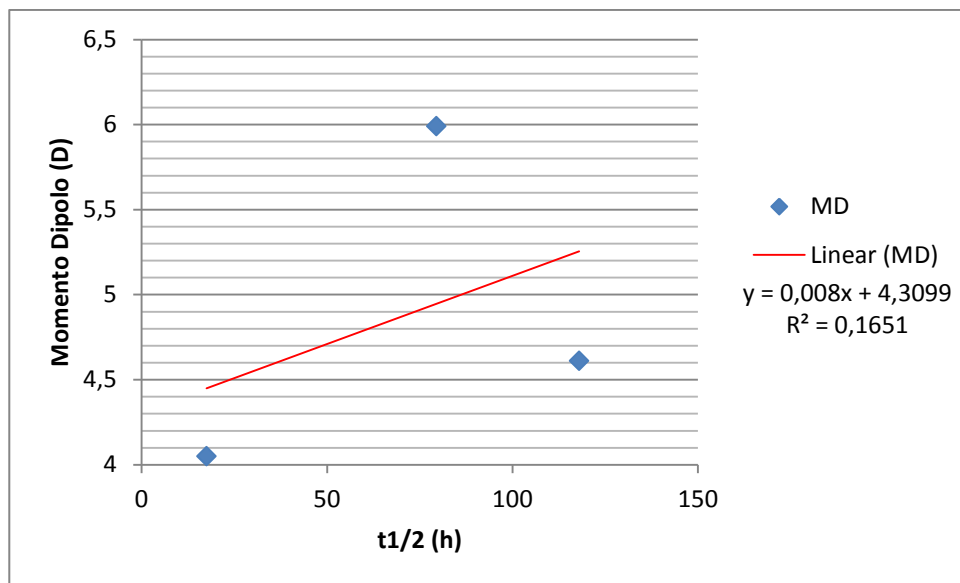
**Figura 36 - MPEMs e vetores momento dipolo dos fármacos do grupo 5, Clordiazepóxido (1), Medazepam (2) e Quazepam (3).**



Fonte: autora, 2014.

O gráfico entre MD e tempo de meia-vida mostra que a correlação entre essas duas variáveis é bem fraca.

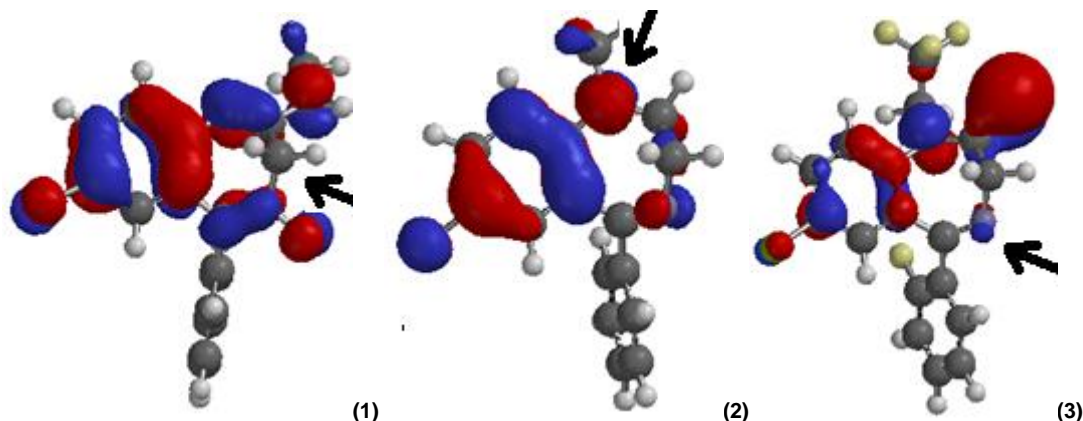
**Gráfico 15 - MD x Tempo de meia-vida (Grupo 5).**



Fonte: autora, 2014.

A representação gráfica dos átomos que contribuem para a formação dos orbitais HOMO deste grupo de fármacos está representada na Figura 37, onde é possível identificar que os átomos do anel benzodiazepina apresentam uma alta contribuição para a formação deste orbital.

Figura 37 - Representação gráfica dos orbitais HOMO dos compostos do grupo 5, Clordiazepóxido (1), Medazepam (2) e Quazepam (3).



Fonte: autora, 2014.

O cálculo das cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático destes fármacos foi efetuado com a molécula no estado fundamental e após a oxidação, permitindo avaliar a mudança de densidade eletrônica e os átomos que apresentaram variações estão indicados na tabela abaixo para cada fármaco do grupo 5.

Tabela 18 - Valores da variação de cargas do potencial eletrostático dos átomos que contribuem para a formação do orbital HOMO dos fármacos do grupo 5.

	Átomos	Estado fundamental	Após Oxidação	$\Delta$ carga
1. Clordiazepóxido	N1_posição1	-0,830	-0,771	0,059
	C1_posição2	0,790	0,795	0,005
	C3_posição5	-0,308	-0,127	0,181
2. Medazepam	N1_posição1	-0,233	0,305	0,538
	C2_posição3	0,133	0,148	0,015
	N2_posição4	-0,735	-0,65	0,085
3. Quazepam	N1_posição1	0,087	0,330	0,243
	N2_posição4	-0,605	0,671	1,276
	C2_posição3	0,053	0,110	0,057
	C3_posição5	0,544	0,638	0,094
	S1_subst.C1	-0,240	0,426	0,666

Fonte: autora, 2014.

Com relação aos compostos deste grupo, os átomos que mostraram a maior variação de carga eletrostática foram os que pertencem ao anel benzodiazepina, sendo estes os prováveis sítios de oxidação dos fármacos, com destaque para os átomos de N das posições 1 e 2 do anel diazepina, que mostraram variação de carga em todos os fármacos.

## 5. CONCLUSÃO

---

O método empregado para os cálculos dos fármacos foi satisfatório, com o uso do método SE PM3 para otimização da geometria e o método SE PM6 para os cálculos de suas propriedades, sendo um método rápido e de baixo custo computacional;

Através dos cálculos realizados neste trabalho, tornaram-se conhecidas algumas propriedades físico-químicas relevantes para a diferenciação destes fármacos, utilizando o método SE – PM6;

Os resultados dos cálculos para o Orbital HOMO e os cálculos das variações de cargas eletrostáticas dos átomos dos fármacos, mostraram que os sítios de oxidação encontram-se principalmente nos átomos que compõem o anel benzodiazepínico, já que estes átomos contribuem para a formação do orbital HOMO e apresentaram uma variação de carga significativa quando oxidados.

## REFERÊNCIAS

---

AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. In: **Química Nova**, Vol. 25, Supl. 1, 39-44, 2002.

ARROIO A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. Propriedades Químico-Quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. In: **Química Nova**, Volume 33, Nº 3, 694-699, 2010.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química**: Questionando a vida moderna e o meio ambiente. 3ª Edição. Bookman, Reimpressão 2007.

ATKINS, P.; PAULA J. de; FRIEDMAN, R. **Quanta, Matéria e Mudança**: Uma abordagem molecular para a Físico-química. Volume 1. LCT editora, 2011.

BALLONE G. J., ORTOLANI I. V. **Ansiolíticos & Tranquilizantes**. in. PsiqWeb, Internet. Disponível em <[www.psiqweb.med.br](http://www.psiqweb.med.br)> - revisto em 2008. Acesso em: 16 set. 2013.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

BELLO, M. L. **Derivados sintéticos da chalcona inibidores do crescimento de *Leishmania braziliensis***: Modelagem molecular para o estudo da relação estrutura atividade (SAR) e avaliação teórica do perfil físico-químico e toxicológico (*in silico*). Rio de Janeiro: UFRJ, 2010.

BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos**: quatro décadas de experiência. EdUSP, 1999. CARVALHO, I. *et al.* Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, 26, número 3. São Paulo. Maio/Junho, 2003.

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. **Tranquilizantes ou Ansiolíticos?** 2013. Disponível em <<http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid>>. Acesso em: 20 ago. 2013.

CHARNEY, D. S.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Hipnóticos e sedativos. In: GOODMAN & GILMAN. (Org.). **As bases Farmacológicas da Terapêutica**. Editora MAC GRAW HILL. 11ª Edição, 2010. p. 359-381.

COUTINHO, K.; MORGON, N. H. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.

FERRAZ, J. A. M. B. **Efeito do substituinte “-F” na interação “fármaco-receptor” em benzodiazepinas**. 112 f. Dissertação [Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2010.

FERREIRA, D. de C. **Benzodiazepinas**: Contribuição para o estudo de preparações farmacêuticas. 1992. 277 f. Tese – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, 1992.

FREIRE, R. O. Tese de Doutorado. DQF/UFPE, Recife/PE, 2007.

FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS, A. M. **J. Mol Model.** 12 (2006) 373-389.

GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de Farmacologia**: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2ª Edição, 2005.

HADJIPAVLOU-LITINA, D.; HANSCH, C. Quantitative Structure-Activity Relationships of the Benzodiazepines. A Review and Reevaluation. **Chem. Rev.** 1994, 94, 1483-1505.

HEHRE, W. J.; **A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations.** Wavefunction, Inc., Irvine, USA, 2003.

IUPAC. **Compendium of Chemical terminology**, 2nd ed: (the “Gold Book”). Oxford (1997). Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

KAPCZINSKI, F. *et al.* Use and misuse of benzodiazepine in Brazil: a review. **Subst Use Misuse.** 2001; 36(8): 1053-69.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica** (Lange). 12ª Edição. Editora McGraw-Hill, 2013.

LEACH, A. R. *et al.* **Med. Chem.** 2010, 53, 539.

LIU, S. Central Nervous System Depressants. In: WILSON AND GISVOLD'S. (Org). **Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, 10th ed., Philadelphia, Cap. 12 - p. 443-455, 1998.

MAGALHÃES, U. de O. **Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* de derivados heterocíclicos com atividade Leishmanicida.** Dissertação de mestrado. UFRJ, Rio de Janeiro/RJ, 2009.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry.** John Wiley & Sons, 1985.

MARTINS, T. L. C.; RAUPP, D.; SERRANO, A. A evolução da química computacional e sua contribuição para a educação em química. In: **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 9, n. 12, p. 13-22, jul./dez. 2008.

NOGRADY, T.; WEAVER, F. D. **Medicinal Chemistry**: A molecular and biochemical approach. Third Edition. OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1985.

OLKKOLA, KT.; AHONEN, J. Midazolam and other benzodiazepines. In: **Handb Exp Pharmacol** 182:335–360, 2008.

Organic Chemistry Portal, 2014. Disponível em: <<http://www.organic-chemistry.org/>>. Acesso em: 22 fev. 2014.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1995.

POPLE, J. A. Beveridge, D. L., **Approximate Molecular Orbital theory**. New York: McGraw-Hill [Series in Advanced Chemistry], 1970.

QUEIROZ, A. N. *et al.* A theoretical antioxidant pharmacophore for resveratrol. **Eur. J. Med. Chem.** 44, p. 1644–1649, 2009.

SALZMAN, C. **Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: a task force report of the American Psychiatric Association**. Washington: American Psychiatric Press; 1990.

SANT'ANNA, C. M. R. **Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997)**. *Quím. Nova*, Maio 2002, vol.25, no.3, p.505-512. ISSN 0100-4042.

SANTO, L. L. do E. **Aplicação de Métodos Semiempíricos ao estudo da estrutura eletrônica de compostos bioativos**. Tese de Doutorado. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2001.

SHRIVER, D. F. *et al.* **Química Inorgânica**. São Paulo: *Bookman*: 4ª ed., 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

STERNBACH, L.H. The benzodiazepine History. **J. Med. Chem.**, 22, 1-8 (1979).  
TASI, G. *et al.* Calculation of electrostatic potential maps and atomic charges for large molecules. **Journal of Chemical Information and Computational Science**.n. 33, p. 296-299, 1993.

TOLEDO *et al.* Estudo Eletroquímico e Químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. In: **Química Nova**, Vol. 28, Nº 3, 456-461, 2005.

TRSIC, M.; PINTO, M. F. S. **Química Quântica: fundamentos e Aplicações**. Barueri:: Manole, 2009.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica**. Reimpressão 2006. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. Third Edition. Amsterdam: Academic Press, 2008.

WERMUTH, G. *et al.* Organic and biomolecular chemistry division. [COMMISSION ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY]. In: **Pure Appl. Chem**, vol. 70, nº 10. Great Britain: IUPAC, 1998. p. 2047-2049.



YOUNG, D. C. **Computational chemistry:** A practical guide for applying techniques to real-world. New York: John Wiley & Sons, 2001.