



Proyecto n° PI-06-00-6438-2006

Actividad anticonvulsivante y perfil toxicológico de nuevos derivados de pirimidinas

Responsable: **Guevara H., Beatriz H.**

Etapas cumplidas / Etapas totales 1/1

Especialidad: *Farmacología*

Resumen: Sintetiza y evalúa la actividad anticonvulsivante de 4,6-diamino-5- benzilideno pirimidina-2 (5H)-tiona (4a), (5E)-6-amino-5-[4(dimetilamina benzilideno pirimidina]-2,4(3H,5H)-diona (4b) y los derivados de los compuestos 4,6-diamino-5-bencilideno pirimidina-2 (5H)-ona (4c): 5-bencilideno 4-fluoro (4d), 3,4 -dicloro (4e), 2-metoxi (4f) y 4dimetilamina (4g). Se evalúa la actividad anticonvulsivante y la neurotoxicidad siguiendo las pautas indicadas en el Programa de Desarrollo de Fármacos Antiepilépticos. El efecto anticonvulsivante fue evaluado utilizando la técnica de electroshock máximo (MES), como modelo de convulsiones tónicas y la prueba subcutánea con pentilenetetrazol (scPTZ) como modelo de convulsiones clónicas. La neurotoxicidad fue evaluada utilizando el ensayo de Rotarod. Los compuestos 4c, 4a= 4b y 4g fueron los más potentes de la serie en el test de scPTZ. 4c y 4g fueron los más potentes de la serie en el modelo de MES y scPTZ. La neurotoxicidad disminuye en el orden 4c=4a>4f>4b>4d>4e>4g. Los resultados sugieren que la sustitución de grupos donantes de electrones (Cl, NCH₃) en la posición 4 en el anillo bencilideno se relaciona a su actividad anticonvulsivante en el modelo de scPTZ mientras que sustituciones de grupos donantes de electrones en posición 2 está relacionada a su neurotoxicidad. La incorporación del grupo dimetilamino al anillo bencilideno, logra obtener el efecto anticonvulsivante deseado con una disminución en el perfil toxicológico del compuesto. El compuesto más potente para el test de PTZ fue el 4c con una DE50 de 23,2 mg/kg, mejor que las drogas usadas en clínica fenitoína, carbamazepina y valproato, pero menos potente que el FBT.

Productos

Eventos

1. D. Baquero, J. Ortega, M. Cepeda, J. Domínguez, J. Charris, J. Arzola, J. Camacho, G. Lobo, y S.H. Guevara, "Potencial anticonvulsivante y neurotóxico del 6-amino-5(3,4-diclorobencilideno) pirimidina-2,4(3H, 5H)- diona, en crisis inducidas con pentileneterazol en ratones", *Jornadas Científicas Estudiantiles*, UCV, 2008.
2. D. Baquero, S.H. Guevara, C. Rodríguez, G. Lobo, J. Charris, T. Collman, J. Domínguez, y J. Camacho, "Efectos centrales y anticonvulsivantes en modelos de crisis de ausencia y tónico clónica de nuevos derivados de pirimidinas", *I. Congreso de la Federación Farmacéutica Suramericana*, Montevideo, Uruguay, 2008.
3. S.H. Guevara, C. Rodríguez, D. Baquero, G. Lobo., J. Camacho, J. Arbola., T. Collman, J. Domínguez, J. Charris., G. Cespedes, y B. Albarran, "Anticonvulsant activity of new derivatives of 4,6-diamine-5-substitutedbenzilidene pyrimidine", *VI International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology. Lecture*, Kosice, Slovakia, 2008.
4. Y. Montero, A. Alvarez, Y. Gimón, S.H. Guevara, C. Rodríguez, M. Amaro, S. Ibarra, y T. Collman, "Neurotoxicidad y actividad anticonvulsivante de los extractos etanólicos de hojas secas de *Rollinia fendleri* (Annonaceae) y la corteza de *Cusparia trifoliata* (Rutaceae)", *IBRO/LARC. Congress of Neuroscience of Latin America, the Caribbean and Iberian Peninsula*. Buzios, Brasil, 2007.
5. S.H. Guevara, G. Lobo, M. Cepeda, J. Ortega, O. Baquero, y B.X. Linares, "Evaluación de posible actividad anticonvulsivante y efectos centrales de nuevos derivados de pirimidina en crisis



CONSEJO DE DESARROLLO CIENTIFICO Y HUMANISTICO
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

inducida con pentilenetetrazol”, *Simposio Interdisciplinario sobre la Enfermedad de Alzheimer*, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, 2007.

6. J. Ortega, D. Baquero, O. Cepeda, G. Lobo, y B.H. Guevara, “Efectos motores y límbicos del 6-amino-5-[4-(dimetilamino) bencilideno]pirimidina- 2,4-(3H,5H)-diona, un análogo del fenobarbital, en crisis inducidas con pentilenetetrazol”, *IV Encuentro de Química Medicinal*, Universidad Simón Bolívar, 2007.

7. J. Arzola, J. Domínguez, G. Lobo, J. Charris, B.H. Guevara, J. Ortega, O. Baquero, y M. Cepeda, “Avance en la síntesis de derivados del 6-amino-5- bencilidenpridimin-2,4-(3H, 5H)-diona con posible actividad anticonvulsivante”, *IV Encuentro de Química Medicinal*, Universidad Simón Bolívar, 2007.