

SAR Study of the Anticonvulsant Activity of Amides and Esters of the Valproic Acid

Luis BRUNO-BLANCH¹* and Guillermina L. ESTIÚ²

¹ Farmacoquímica, Área Diseño de Fármacos, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Casilla de Correo 243, 1900 La Plata, Argentina.

² Cequinor, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Casilla de Correo 962- 1900- La Plata, Argentina.

SUMMARY. The conformational and electronic characteristics of valproic acid (vpa), valpromide (vpd), ethyl valproate (evp), propyl valproate (pvp), butyl valproate (bvp), isobutyl valproate (ibvp) and valproyl valproate (vvp), are analyzed at a semiempirical level, in comparison with their lipophilic properties. The goal is to understand the origin of the activity enhancement of vpa by amidation, and the suppression of its activity by esterification. The feasibility of considering the amide and the esters as prodrugs of vpa is discussed in the light of different hypothesis that include, among others: (a) effective or non effective biotransformation of the esters to the acid and (b) anionic or neutral form of the acid in the site of action. Among the conformational, electronic and lipophilic parameters, the conformational ones appear as determinant for the anticonvulsant activity, and point to the O-C-C-H portion, which might define a pharmacophore or is, at least, more closely related to the activity.

RESUMEN. "Estudio SAR de la actividad anticonvulsivante de amidas y ésteres del ácido valproico". Las características conformacionales y electrónicas del ácido valproico (vpa), valpromida (vpd), valproato de etilo (evp), valproato de propilo (pvp), valproato de butilo (bvp), valproato de isobutilo (ibvp) y valproato de valproilo (vvp), fueron analizadas por medio de la aplicación de métodos semiempíricos y evaluadas en comparación con las propiedades lipofílicas. El objetivo es comprender el origen del incremento de la actividad del vpa por amidación y la supresión de ésta por esterificación. Se discute la factibilidad de considerar a las amidas y ésteres como prodrogas del vpa, a partir de diferentes hipótesis que incluyen, entre otras: a) efectiva o no efectiva biotransformación de los ésteres a ácido y b) forma aniónica o neutra del vpa en el momento de interacción en el sitio de unión. La evaluación de los descriptores conformacionales, electrónicos y lipofílicos, muestran los requerimientos conformacionales como determinantes de la actividad anticonvulsivante, asociando la porción O-C-C-H a los requerimientos estructurales del farmacóforo.

KEYWORDS: Molecular Orbital calculations, Pharmacophore, Anticonvulsant Activity, Prodrugs, Valproic Acid Derivatives

PALABRAS CLAVE: Cálculo de Orbitales Moleculares, Actividad anticonvulsivante, Derivados del Ácido Valproico, Farmacóforo, Prodrogas

* To whom correspondence should be addressed.