

JOTCSA, volume 2, issue 2, 2015



TURKISH CHEMICAL SOCIETY
Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry

Owned by the Turkish Chemical Society

Correspondence e-mail: jotcsa@turchemsoc.org

Founded in February, 2014

A COMPUTATIONAL STUDY ON CLOBAZAM

KLOBAZAM MOLEKÜLÜ ÜZERİNE HESAPLAMALI ÇALIŞMA

Goncagul Serdaroğlu¹ and J. V. Ortiz¹

¹Department of Chemistry and Biochemistry, Auburn University, Auburn AL 36849-5312

*Corresponding author. goncagul.serdaroglu@gmail.com

ABSTRACT

As a member of the benzodiazepines, Clobazam is used in some neurological disorders in CNS including epilepsy, schizophrenia and anxiety. Even though clobazam has been marked as an anticonvulsant since 1984, it was approved for adjunctive therapy in tonic-clonic, complex partial and myoclonic seizures in 2005 (in Canada) [1]. Recently, computational tools have been used to define some important properties such as pharmacokinetics and ADME properties in early stages of drug design [2]. We have tried to produce electronic and structural descriptions of this molecule by using computational methods because the results will be very useful to understand its mechanism of action. All molecular orbital calculations have employed Gaussian 09W [3]. Geometry optimization and frequency calculations have been performed with HF and DFT methods and several basis sets, including 6-31g* and 6-311++g**. In addition to estimates based on Koopmans's theorem, EPT calculations with the P3 and OVGf approximations have been performed to obtain energy gap values and vertical ionization energies. We also have calculated partial atomic charges by the MPA, NPA, CHELPG, and ESP (which are given for only O and Cl atoms at below) methods to show electronic properties.

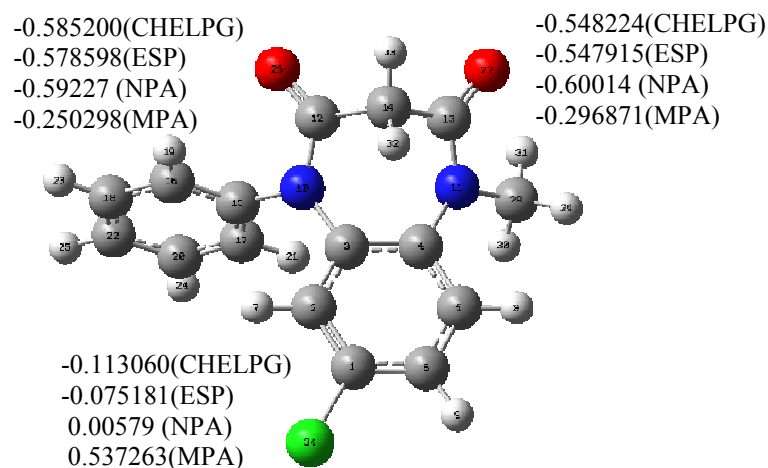


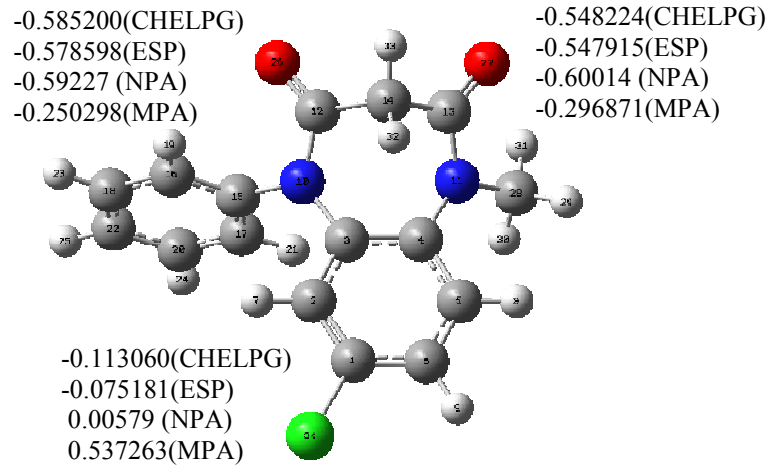
Figure 1. Optimized Structure of Clobazam molecule.

Keywords

Clobazam, atomic charges, Ionization energies, EPT calculations.

ÖZET

Benzodiazepinler sınıfından olan klobazam molekülü epilepsi, şizofreni ve anksiyete gibi CNS (Merkezi sinir sistemi)' de ki bazı nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Antikonvulstant olarak 1984 yılından beri bilinmesine rağmen tonik- klonik ve miyoklonik nöbetlerde tamamlayıcı olarak onaylanması 2005 yılını bulmuştur (Kanada) [1]. Son zamanlarda ilaç dizaynının erken evrelerinde, farmakokinetik ve ADME özellikleri gibi önemli bazı özellikleri belirlemek için hesaplamalı araçlar kullanılmaktadır [2]. Klobazam molekülünün etki mekanizmasını anlamak için, elektronik ve yapısal özellikleri hesaplamalı araçlarla incelenmiştir. Tüm hesaplamalar Gaussian 09W ile yapılmıştır. Geometri ve frekans hesaplamaları farklı basis setlerle HF ve DFT ile yapılmıştır. İyonlaşma enerjileri ve enerji aralığı değerleri Hem Koopman Teori hem de EPT ile hesaplanmıştır. Ayrıca elektronik özellikleri değerlendirmek için MPA, NPA, CHELPG ve ESP ile atomik yük hesaplamaları yapılmıştır (Aşağıda yalnızca O ve Cl atomları için yük sonuçları verilmiştir).



Şekil 1. Klobazam molekülünün optimize yapısı

Anahtar Kelimeler

Klobazam, Atomik yükler, İyonlaşma enerjileri, EPT hesaplamaları.

References/ Kaynaklar

- [1] J. D. Wildin, B. J. Pleuvry, G. E. Mawer, T. Onon, L. Millington, *Br. J. Clin. Pharmac.* 29, 169-177 (1990).
- [2] H. Zhang, Y. Zhang, *J. Med. Chem.* 49, 5815-5829, (2006).
- [3] M. J. Frisch, G. W. Trucks, et all. Gaussian 03, Revision D 01, Gaussian, Inc, Wallingford CT (2004).