

# Derivados triazino-indólicos como inibidores da DYRK1A: *Docking*, síntese e avaliação da atividade inibitória.

Valéria A. Barbosa<sup>1</sup>(PG), Boris Schmidt<sup>2</sup>(PQ) e Maria Helena Sarragiotto<sup>1</sup>(PQ)\* [mhsarragiotto@uem.br](mailto:mhsarragiotto@uem.br)

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá - PR.

2. Technische Universität Darmstadt – Alarich-Weiss-Strasse 4, 64287, Darmstadt Alemanha.

Palavras Chave: *Docking* molecular, triazino-indol, DYRK1A, Doença de Alzheimer.

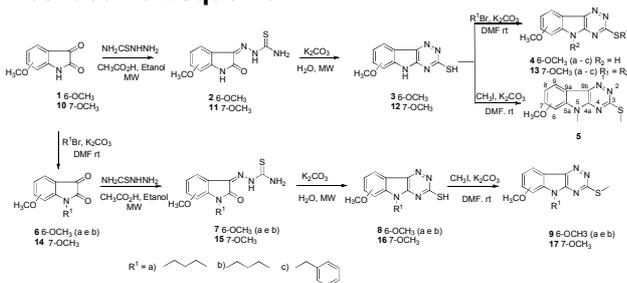
## Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um dos maiores problemas de demência em todo o mundo. Embora a causa da DA ainda seja essencialmente desconhecida, há várias hipóteses sendo estudadas com intuito de explicar a gênese desse mal. A DYRK1A (*dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase-1A*) é um dos cinco componentes da família das quinases eucarióticas e seu gene está localizado no cromossomo 21 da região crítica da Síndrome de Down, o que faz ligação também com outras doenças degenerativas como a Doença de Alzheimer<sup>1</sup>.

Com intuito de obter novos inibidores da DYRK1A, neste trabalho realizamos estudos de *Docking* molecular, bem como a síntese e avaliação da atividade de uma série de derivados triazino-indólicos.

## Resultados e Discussão

A rota sintética para a preparação dos derivados [1,2,4]-triazino-indólicos (**4**, **5**, **9**, **13** e **17**) está mostrada no **Esquema 1**.



Esquema 1. Síntese dos derivados [1,2,4]-triazino-indólicos (**4**, **5**, **9**, **13** e **17**)

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados com base em seus dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C/DEPT.

Para os estudos de *Docking* molecular utilizou-se o software Molegro Virtual Docker. A estrutura tridimensional da proteína DYRK1A em complexo com a harmina foi obtida em *Protein Data Bank* (PDB)<sup>2</sup>. Os resultados do estudo de *Docking* molecular foram avaliados segundo a orientação e/ou conformação (pose) gerados da interação dos ligantes com os resíduos de aminoácidos da proteína. Os valores de energia (kJ/Mol) estão apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Dados de *Docking* molecular dos derivados sintetizados

Comp	Energia	Comp	Energia
<b>4a</b>	-113.428*	<b>9c</b>	-127.782
<b>4b</b>	-99.6083	<b>13a</b>	-136.013*
<b>4c</b>	-113.265	<b>13b</b>	-120.611*
<b>5</b>	-100.499	<b>17a</b>	-115.910
<b>9a</b>	-119.64	<b>17b</b>	-115.29
<b>9b</b>	-111.224		

\*Sem interação com a proteína

Os resultados de *Docking* molecular mostraram que todos os derivados apresentaram ótimos valores de energia. No entanto, alguns compostos não apresentaram boa interação com a proteína quando comparados à interação da harmina (composto de referência).

Os derivados que apresentaram bons valores de energia e boa interação com a proteína DYRK1A foram avaliados quanto a atividade inibitória dessa quinase. Os compostos selecionados foram **4 (a-c)**, **5**, **9 (a-b)**, **17 (a-b)**.

O ensaio *in vitro* da atividade biológica da quinase DYRK1A foi realizado no Cerep na Franca, e foram considerados resultados significativos a inibição da quinase em um valor  $\geq 50\%$ ; compostos que apresentaram valores de inibição inferiores a 50% foram considerados inativos.

Dos derivados avaliados, apenas os compostos **17a** e **17b** apresentaram valores de 67.4 e 57.1% de inibição, respectivamente.

## Conclusões

Os estudos de *Docking* molecular foram utilizados como ferramenta de um planejamento racional com intuito de se prever os melhores compostos com potencial atividade frente a inibição da DYRK1A. Os derivados **17a** e **17b** foram os mais ativos com valores de 67.4 e 57.1%, respectivamente.

## Agradecimentos

DQI/UEM, CAPES, CNPq e Fundação Araucária.

Drung, B.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 4854 - 4860.

<sup>2</sup> RSCB, <http://www.rscb.org/>