Atividade inibitória de urease por derivados de piridin-2(1*H*)-onas

Fabrício M. Oliveira (PG)[1], Vânia M. M. Valente (PQ)[1,2], Antônio J. Demuner (PQ)[1*], Luiz Cláudio A. Barbosa (PQ)[1], Célia R. A. Maltha (PQ)[1], Rubens M. Almeida (IC)[1], Izabel M. Miranda (IC)[1], Alberto Oliveros Bastidas (PQ)[3] *ademuner@ufv.br

[1] *Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs, 36570-000 Viçosa, MG, Brasil.*
[2] *Campus de Rio Paranaíba, Universidade Federal de Viçosa, BR 354, km 310, 38810-000 Rio Paranaíba, MG, Brasil*
[3] *Departamento de Química, Universidade de Los Andes, Mérida-Estado Mérida, 5101-A, Venezuela.*

Palavras Chave: *Inibidores de urease, síntese, piridinonas, cLogP, SAR.*

Introdução

Ureases são enzimas que catalisam a hidrólise de uréia a amônia e dióxido de carbono. Apresentam fundamental papel em patologias relacionadas aos tratos digestivo e urinário incluindo úlceras gástrica ou péptica induzidas por *Helicobacter pylori*[1].

Nos processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade[2] a lipofilicidade dos compostos é uma propriedade importante.

Nesse trabalho apresentamos a atividade inibitória de derivados de piridin-2(1*H*)-onas bem como os valores de cLogP determinados através do software New Clog[3] na busca de uma correlação deste parâmetro físico-químico com os substituintes das moléculas e a atividade inibitória de urease.

Resultados e Discussão

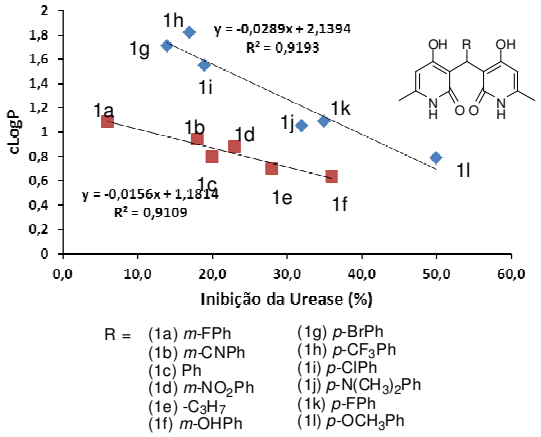
Os derivados de piridina-2(1*H*)-onas (**1a-1l**) previamente sintetizados[4] foram submetidos a ensaios para avaliar sua atividade inibidora de urease, *In vitro*[5].

O método para avaliação da atividade inibidora de urease foi previamente validado. Os experimentos foram realizados empregando-se solução tampão Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (200 mM, pH 7,4) e solução de urease (3,0 mg/mL, Sigma U-1500-100kU) pré-incubada com solução dos derivados de piridin-2(1*H*)-onas solubilizados em DMSO-etanol (2:3) na concentração de 100 µM, a 25 ºC (45 min). Em seguida, 0,5 mL de solução de uréia 2,4 mg/mL foram adicionados e a mistura resultante foi incubada a 25 ºC durante 20 min. A amônia foi determinada pelo método Indo-fenol com incubação a 50 ºC durante 20 min, a 636 nm no UV-Vis. O experimento controle consistiu da mesma solução, porém, sem o inibidor. A tiouréia foi usada como padrão de eficiência e a porcentagem de inibição foi calculada por meio da seguinte equação:

$$INH(\%) = 100 - [(A_{INH}/A_B) \times 100]$$

onde A_{INH} e A_B são concentrações de amônia (em ppm) com e sem inibidor (derivados de piridin-2(1*H*)-onas ou tiouréia), respectivamente.

Os valores de inibição da enzima foram correlacionados com cLogP em dois agrupamentos.



R = (1a) *m*-FPh, (1b) *m*-CNPh, (1c) Ph, (1d) *m*-NO_2Ph, (1e) -C_3H_7, (1f) *m*-OHPh, (1g) *p*-BrPh, (1h) *p*-CF_3Ph, (1i) *p*-ClPh, (1j) *p*-$N(CH_3)_2$Ph, (1k) *p*-FPh, (1l) *p*-OCH_3Ph

Figura 1. Efeitos da inibição de urease em função do cLogP para os compostos **1a-1l**.

Pela análise da Figura 1 observou-se que compostos apresentando grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático da posição R, seja por efeito indutivo (alquil) ou por ressonância (*p*-fenol), apresentam menores valores de cLogP, e consequentemente, maior efeito inibitório sobre a enzima. Grupos desativamentes (-F, -CN, -NO_2) em posição *meta* no anel aromático pouco contribuíram para a atividade antiurease.

Conclusões

Os derivados de piridina-2(1*H*)-onas com menores valores de cLogP apresentaram melhor atividade antiurease. A presença de grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático confere maior atividade inibitória sobre urease.

Agradecimentos

CNPq, Capes, Fapemig pelo apoio financeiro.

[1] Follmer, C. *J. of Clinical Pathology* **2010**, *63*, 424.
[2] Hao, G. ; Dong, Q.; Yang, G. *Molec. Informatics*, **2011**, *30*, 614.
[3] http://intro.bio.umb.edu/111-112/OLLM/111F98/newclogp.html
[4] Demuner, A. J. ; Barbosa, L. Cl. A. ; Valente, V. M. M. ; Rathi, A. H. ; Donohoe, T. J. ; Thompson, A. L. *Molecules* **2009**, *14*, 4973.
[5] Witte, C. ; Medina-Escobar, N. *Analytical Biochemistry* **2001**, *290*, 102.