



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) BR 10 2013 002260-8 A2

(22) Data de Depósito: 30/01/2013  
(43) Data da Publicação: 09/09/2014  
(RPI 2279)



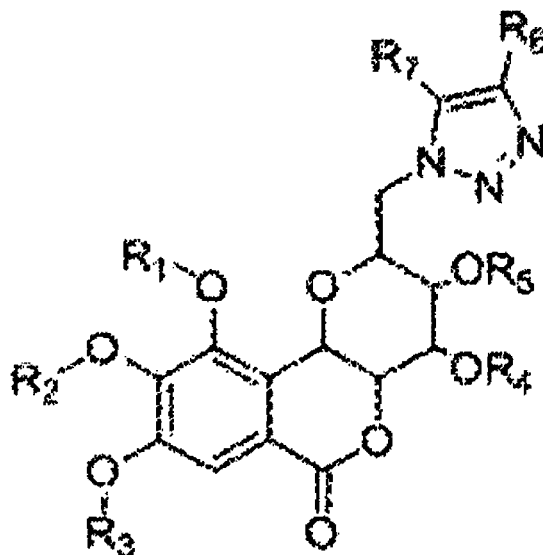
(51) *Int.Cl.*:  
C07D 249/04  
A61K 31/4192  
A61P 3/04  
A61P 3/10  
A61P 37/04

(54) **Título:** SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS DERIVADOS DA BERGENINA, COMPOSIÇÕES E USO COMO INIBIDORES DAS ENZIMAS GLICOSIDASES

(73) **Titular(es):** Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

(72) **Inventor(es):** Carlos Roland Kaiser, Floriano Paes Silva Junior, Luis Gabriel Valdivieso Gelves, Maria Roberto Senger, Sabrina Baptista Ferreira

(57) **Resumo:** SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS DERIVADOS DA BERGENINA, COMPOSIÇÕES E USO COMO INIBIDORES DAS ENZIMAS GLICOSIDASES. A presente invenção descreve compostos triazólicos inibidores de alfa-glicosidases e seus processos de síntese. Os compostos da presente invenção apresenta compreendem o grupo 1,2-3-triazóis contendo a porção bergenina com atividade inibitória de  $\alpha$ -glicosidases e seus derivados compreendendo a fórmula geral (I) e (II). Em outro aspecto da presente invenção, os compostos podem ser utilizados na obtenção de composições farmacêuticas com atividades antiproliferativa, antiobesidade, imunostimulantes, e antidiabetes.



**SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS, COMPOSIÇÕES, USOS E MÉTODO****CAMPO DE APLICAÇÃO**

A presente invenção descreve compostos triazólicos inibidores de alfa-glicosidases. Mais especificamente, a  
5 presente invenção apresenta compostos do grupo 1,2-3-triazóis contendo a porção bergenina com atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -glicosidases.

Em outro aspecto da presente invenção, os compostos descritos podem ser utilizados na obtenção de composições  
10 farmacêuticas com atividades antiproliferativa, antiobesidade, imunoestimulantes, e/ou antidiabetes.

A presente invenção descreve também, derivados da bergenina, compreendendo a fórmula geral (I) e (II), seus sais, suas formas estereoisoméricas, misturas racêmicas,  
15 pró-drogas, metabólitos dos mesmos, composições farmacêuticas, e kits para diagnóstico, o uso em dosagens como compostos de referência ou como reagentes e como agentes inibidores da  $\alpha$ -glicosidases, assim como redutores da glicemia, antiobesidade, imunoestimulantes, e  
20 antidiabéticos.

Por fim, a presente invenção revela um processo de produção dos compostos.

**ESTADO DA TÉCNICA**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o mundo  
25 está no centro de uma epidemia de diabetes. Segundo pesquisas realizadas 366 milhões de pessoas tinham diabetes

em 2011 e em 2030 esse número crescerá para 552 milhões, destas cerca de 80 % moram em países de baixa e média renda e o maior número de pessoas estão numa faixa etária de 40 a 59 anos. Estima-se que 183 milhões de pessoas com diabetes em 2011, não tenham sido diagnosticadas. A diabetes causou 4,6 milhões de mortes em 2011 e precisou de pelo menos US\$ 465.000 milhões de dólares em despesas de saúde em 2011. No Brasil, a população com diabetes em 2011 alcançou os 12.4 milhões (49,4 % da população total estimada para América do sul e central) e estima-se que em 2030, possa chegar a 19,6 milhões. Acredita-se que a maior parte desse crescimento deva ocorrer em países em desenvolvimento em razão dos seguintes fatores: crescimento da população, aumento da longevidade, dietas não saudáveis, obesidade, sedentarismo e incidência crescente do diabetes *mellitus* tipo 2 em adolescentes e crianças (OMS, 2012).

A diabetes é uma doença crônica que surge quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não pode utilizar eficazmente a insulina que produz. No pâncreas, representado por aglomerados de células microscópicas denominadas ilhotas de Langerhans e numerosas outras células distribuídas na porção exócrina e no epitélio de revestimento dos canais excretores, são produzidos três hormônios importantes: insulina, glucágon e somatostatina. A insulina, produzido pelo pâncreas, permite que as células possam processar a glicose do sangue e usá-la para produzir

energia (CLAYTON *et al.*, 1993; ZIMMET *et al.*, 2004; GODOY, 2000).

As enzimas responsáveis pela clivagem e transferência de grupos glicosídicos são conhecidas, respectivamente, como glicosidases e glicosiltransferase. Essas enzimas são vitais para o crescimento normal e desenvolvimento das células e amplamente distribuídas em mamíferos, plantas e microorganismos. Defeitos ou deficiências genéticas nestas enzimas estão associados a graves desordens do metabolismo de carboidratos, como diabetes e obesidade (NEGRI, 2005; GANEM, 1996; DE MELO & CARVALHO, 2006).

A família das glicosidases, em particular, participa de processos bioquímicos fundamentais do metabolismo, como processamento de oligossacarídeos provenientes da alimentação, tornando disponíveis unidades monossacarídicas de glicose para geração de glicogênio e glicoproteínas celulares, biossíntese e modificação de glicoesfingolipídios e catabolismo de peptidoglicanos e outros glicoconjugados. As glicosidases estão, paralelamente, envolvidas no processamento de glicoproteínas e a região oligossacarídica destes glicoconjugados desempenham funções fundamentais nos processos biológicos, como resposta imune, reconhecimento intercelular (incluindo fertilização), diferenciação celular, enovelamento, estabilidade e solubilidade das

proteínas, além dos processos patológicos, como câncer e inflamação.

Diversos inibidores de glicosidases, tanto de origem natural quanto sintética têm sido descritos na literatura.

5 Tais inibidores podem ser agrupados em diferentes classes, como: glicosídeos, iminoaçúcares, carbaçúcares, tioaçúcares e inibidores não glicosídicos.

Estes inibidores de glicosidases são agentes de grande interesse terapêutico, apresentando atividade antiviral,  
10 antiproliferativa, antidiabetes, sendo eficazes no tratamento de doença de Gaucher e outras síndromes associadas ao armazenamento lisossomal de glicoesfingolipídios e osteoartrite.

*Diversas espécies vegetais tem sido estudadas no intuito de*  
15 *avaliar sua aplicação no tratamento desta enfermida. A Endopleura uchi é uma destas. A espécie originária da Amazônia brasileira, encontrada em estado silvestre em mata de terra firme, está dispersa por toda a Bacia Amazônica e é conhecida na região como uchi, uxi ou uchi-pucu*  
20 *(Cuatrecasas, 1961; Schultes, 1979).*

Estudos fitoquímicos efetuados com essa espécie descrevem a ocorrência das isocumarinas bergenina e 8,10-dimetoxibergenina e dos triterpenóides pentacíclicos, ácido masílinico e o seu éster masilinato de metila, no caule de  
25 um espécime coletado na Pará (Luna, Bento & Sant`Ana, 2001; Luna et al., 2000). Os estudos com polpa de frutos de uchi

o indicaram como fonte de ácidos graxos, fibras, esteróides, sais minerais, vitaminas C e E. Os principais ácidos graxos identificados foram o ácido oléico (7,38%) e ácido palmítico (3,78%). Estudos fitoquímicos efetuados no caule do uxi amarelo coletado no Pará descrevem a ocorrência das isocumarinas bergenina e 8,10-dimetoxibergenina e dos triterpenóides pentacíclicos, ácido masílinico e o seu éster masilinato de metila (MAGALHÃES et al., 2007).

10 A Bergenina tem sido isolada de várias espécies tais como: *Humiria balsamifera*, na casca da espécie africana *Sacoglottis gabonensis*, nos frutos de *Ardisia colorata* (*Myrsinaceae*), folhas de *Saxifraga stolonifera* e *Rodgersia podophylla* (*Saxifragaceae*), das raízes de *Bergentia*  
15 *crassifolia*, *S. sibirica* L. *saxifragaceae*, *B. purpurascens* e *Casesalpinia digyna*, a partir da casca de *Corylopsis panciflora*, *Corylopsis spicata*, *Mallotus japonicus* e *Ficus racemosa*; a partir do cerne de *Shorea leprosula* e *Macaranga peltata*, *Ardisia japonica*; e do rizoma de *Astilbe chinensis*  
20 (YE et al., 2004; MAGALHÃES et al., 2007; LI et al., 2004; CHEN et al., 2008; PIACENTE et al., 1996).

Para ilustrar o estado do desenvolvimento de terapias para o tratamento de diabetes e outros distúrbios relacionados a problemas na absorção de carboidratos, algumas patentes  
25 relatando compostos triazólicos foram trazidas.

Em EP2368887 compostos substitutos de triazóis e seus sais são utilizados na obtenção de um fármaco modulador de estearoil-Coenzima A desaturase 1.

O documento WO2008135767 descreve novos compostos farmacologicamente ativos e processo de obtenção. Os compostos são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou inflamação generalizada, por meio de inibição de lipoxigenase. A patente PI9710252-0 refere-se a uma nova preparação dos compostos aromáticos para o tratamento de diabetes.

O pedido de patente PI0804764-2, por sua vez, revela compostos triazólicos inibidores de alfa-glicosidases. Especificamente, são compostos dos grupos alfa-D-ribo, alfa-D-xilo e alfa-D-arabino-triazólicos que apresentam atividade inibitória das enzimas c-glicosidases e composições farmacêuticas com atividade antiviral, antiproliferativa, antimicrobiana, antiobesidade, imunestimulante, anti-agregantes plaquetários e o antidiabetes, contendo os compostos triazólicos acima informados.

Em ZA1998/05235, um método de tratamento de diabetes mellitus é apresentado. O tratamento contido na invenção, compreende a adição de um sensibilizador de insulina a um agente anti-hiperglicemiante, mais especificamente, um inibidor de P-glicosidase. A patente WO2005044192

apresenta um triazol para o tratamento de diabetes, obesidade ou síndrome metabólica.

Embora o estado da técnica descreva o uso de triazóis no tratamento de diabetes e obesidade, não foram encontradas patentes relatando a obtenção e o uso de triazóis contendo a porção bergenina, objeto da presente invenção.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Inibidores digestivos de  $\alpha$ -glicosidases podem ser utilizados terapêuticamente para o tratamento de doenças metabólicas. Estes agentes antidiabéticos agem inibindo algumas  $\alpha$ -glicosidases pancreáticas e intestinais, que regulam a absorção dos carboidratos.

A presente invenção relata a obtenção de novos compostos inibidores das  $\alpha$ -glicosidases do grupo 1,2,3-triazóis contendo a porção bergenina.

Outro objeto da presente invenção é a utilização destes compostos do grupo 1,2-3-triazóis contendo a porção bergenina na obtenção de composições farmacêuticas.

A presente invenção descreve um método para tratamento de dislipidemia, obesidade, infecções, e em especial para o tratamento diabetes mellitus e outras enfermidades relacionadas à absorção de carboidratos.

É também objeto da presente invenção, derivados da bergenina, compreendendo a fórmula geral (I) e (II), seus sais, suas formas estereoisoméricas, misturas racêmicas,



pró-drogas, metabólitos dos mesmos, composições farmacêuticas, e kits para diagnóstico que compreendam as mesmas e uso em dosagens como compostos de referência ou como reagentes e como agentes inibidores da  $\alpha$ -  
5 glicosidases, assim como redutores da glicemia, antiobesidade, imunoestimulantes, e antidiabéticos.

A presente invenção compreende, ainda, um processo de síntese dos compostos triazólicos.

#### ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO

10 Os compostos 1,2,3-triazóis possuem larga aplicação na química medicinal e ciência de materiais, sendo relatadas várias propriedades biológicas. A ocorrência de estruturas triazólicas é essencialmente de origem sintética, não havendo relatos de que estes heterociclos possam ser  
15 encontrados na natureza. A síntese pioneira de 1,2,3-triazóis foi realizada por Pechmann em 1888, por meio de uma ciclização intra-molecular ao tratar a 2,3-bis[2-fenilhidrazona] com ácido nítrico.

Uma das estratégias mais utilizadas atualmente para  
20 preparação de 1,2,3-triazóis compreende a reação de cicloadição entre um composto com grupo azida e um alcino. Esse tipo de reação é conhecido como reação de Huisgen (ou cicloadição 1,3-dipolar), permitindo a síntese rápida de uma enorme variedade de compostos cíclicos de 5 ou 6  
25 elementos contendo heteroátomos. Porém, esta reação requer elevadas temperaturas e tempo reacional longo e ainda

fornece uma mistura de dois regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos 1,2,3-triazóis quando alcinos terminais são empregados na reação.

Devido às suas características, é comum agrupar as reações de cicloadição de Huisgen no grupo de procedimentos denominado "Click Chemistry". Trata-se de um grupo de reações que apresenta relativa facilidade de execução, bons rendimentos, fácil isolamento dos produtos, alta estereosseletividade e geração de subprodutos com baixa periculosidade. Além das cicloadições 1,3-dipolar, também podem ser enquadradas como reações do tipo "Click" a cicloadição de Diels-Alder, reação de adição nucleofílica para abertura de anéis, adição à dupla ligação carbono-carbono e adição a compostos carbonilados.

Recentemente a reação de cicloadição catalisada por cobre, comumente chamada de "click chemistry", tem sido aplicada para sintetizar compostos contendo triazóis ligados a benzoheterociclos, na reação de carboidratos, naftoquinonas e a C-glicosídeos contendo unidades de quinonas que apresentaram atividade contra a proteína tirosina fosfatase a qual pode causar diabetes.

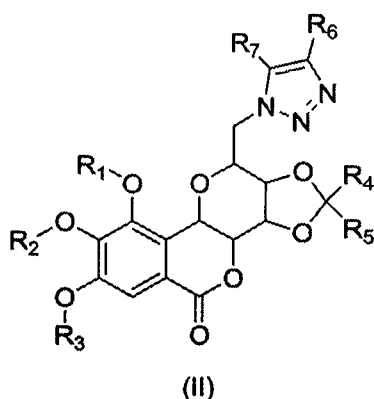
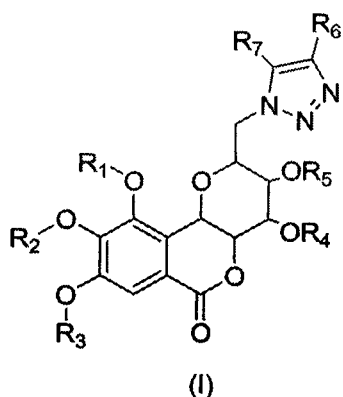
Os derivados 1,2,3-triazóis apresentam várias vantagens como a alta estabilidade em condições de óxido/redução, a participação de ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo devido a seus fortes momentos dipolo e a não protonação dos átomos de nitrogênio em pH fisiológico, em

relação a outros tipos de aza-heterociclos, devido à baixa basicidade, sendo possível uma melhor distribuição da carga parcial positiva no carbono anomérico no estado de transição requerido na reação catalisada por glicosidases em relação a átomos de nitrogênio básicos de iminoaçúcares. O desenvolvimento da presente invenção partiu do pressuposto de que os derivados triazólicos propostos para a bergenina, apresentassem comportamento inibitório específico para glicosidases, em relação a bergenina e a acarbose. Uma vez comprovadas estas atividades, a presente invenção buscou identificar a relação entre estrutura e atividade dos derivados sintetizados.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos inibidores de  $\alpha$ -glicosidases. Especificamente, os compostos da presente invenção são compostos do grupo 1,2-3-triazóis contendo a porção bergenina. Os compostos possuem ação antiproliferativa, antiobesidade, imunoestimulante, e antidiabetes e seu uso em composições para tratamento de enfermidades, especialmente em desordens relacionadas à absorção de carboidratos é um dos objetos da invenção.

A presente invenção compreende derivados da bergenina, de fórmula geral (I) e (II),



seus sais, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas,  
 5 pró-drogas, metabólitos dos mesmos, composições farmacêuticas, e kits para diagnóstico que compreendem as mesmas e uso em dosagens como compostos de referência ou como reagentes e como agentes inibidores da  $\alpha$ -glicosidases, assim como redutores da glicemia,  
 10 antiobesidade, imunoestimulantes, e antidiabéticos, compreendendo as substâncias substituídas, ou não, na unidade aromática da porção bergenina, glicosídica, e triazólica, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou independentes, alquilícos  
 15 de cadeias de carbonos encadeados variando até  $C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou selecionados independentemente, consistindo de cadeias  $C_1$ - $C_{10}$  alquilas ou  $O$ - $C_1$ - $C_{10}$  alcoxilas  
 20 variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2$ - $C_{10}$  alquenilas, de  $C_1$ - $C_{10}$ -alcoxilas, de  $C_1$ - $C_{10}$ -

alcoxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n$ -arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcoxicarbonílicas, de alílicas ou arílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxilada, halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquílicas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcoxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos fundidos aos anéis aromáticos e triazólicos;  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, O, Si$  ou  $S$ ;  $R_6 = R_7 =$  iminas, hidrazononas, hidroxiaminas e derivados conjugados ou independentes com  $R_1, R_2, R_3$  e  $R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$ .

15 Como mencionado acima, as composições contendo os compostos da presente invenção podem incluir triazóis na forma de sal. Tipicamente, o sal será um sal farmacologicamente aceitável, preparado com ácidos não tóxicos, incluindo, por exemplo, ácidos orgânicos e inorgânicos de resíduos básicos

20 tais como aminas, acético, benzosulfônico, benzoico, cítrico, fumárico, glucônico, málico, mandélico, metanosulfônico, mícico, nítrico, patotênico, fosfórico e sulfúrico; sais orgânicos de resíduos ácidos tais como ácido carboxílico, metais terrosos alcalinos derivados das

25 bases seguintes: hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de

lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco, amônia, trimetilamônia, lisina, arginina, colina, entre outros.

Uma vez que pró-drogas são conhecidas por aperfeiçoar características dos compostos com atividade farmacêutica -  
5 por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, produção -, os compostos da presente invenção podem ser desenvolvidos nesta forma. Neste sentido, a presente invenção inclui pró-drogas dos compostos triazólicos descritos acima e composições contendo os mesmos.

10 Pró-drogas geralmente incluem carreadores covalentes que a liberam quando administrada a um mamífero. Estas pró drogas são preparadas pela modificação do grupo funcional presente nos compostos desta invenção de modo que sejam clivadas, seja na rotina de manipulação, seja in vivo.

15 Outro objeto da presente invenção um processo de síntese dos compostos compreendendo as etapas de: a) proteção das hidroxilas fenólicas da estrutura da bergenina; b) formação de acetonídeos; c) mesilação e/ou tosilação dos acetonídeos; d) substituição nucleofílica com azida de  
20 sódio; e) formação do núcleo 1,2,3-triazol através da reação com alcinos terminais.

A presente invenção pode ser melhor compreendida pelos exemplos abaixo.

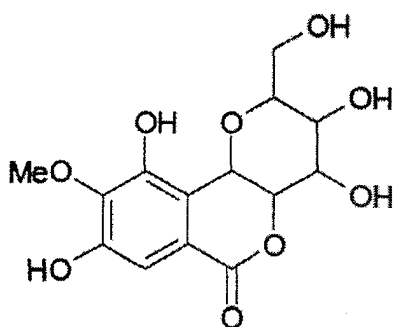
Exemplo 1. Extração e caracterização estrutural da

25 Bergenina

Cascas da espécie *Endopleura uchi* (Huber) cuatrec foram estocadas em freezer e posteriormente submetidas a um processo de adequação de 8 etapas, levando a um resíduo vegetal apto para o processo de extração líquido-líquido da

5 Bergenina.

A bergenina (A) extraída das cascas do uxi amarelo foi obtida em 3 % da massa seca do material vegetal de partida, como um sólido branco após recristalização em acetona, a partir da fração, em acetato de etila,



(A)

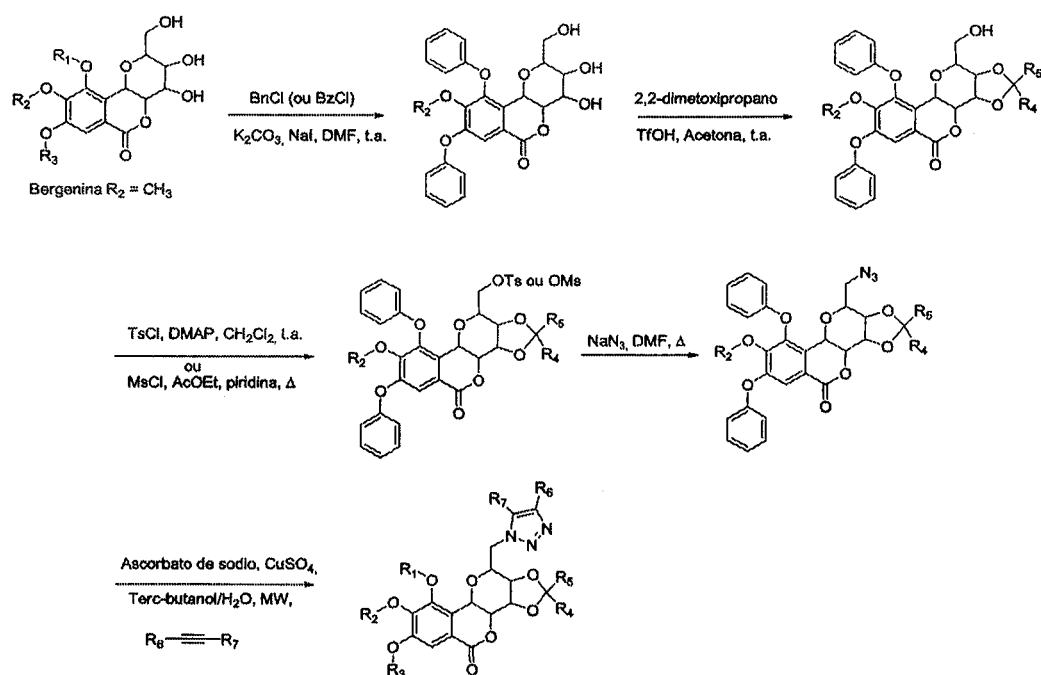
A análise comparativa dos espectros DEPT 135 e RMN de  $^{13}\text{C}$  da bergenina (A) indicaram a presença de 14 sinais de carbono, dos quais: seis carbonos não hidrogenados  $\text{sp}^2$ , um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), um carbono metilênico aromático ( $\text{CH}$ ), cinco metínicos ( $\text{CH}$ ) e um metilênico ( $\text{CH}_2$ ), com hidrogênios diastereotópicos.

15

#### Exemplo 2. Processo de preparo

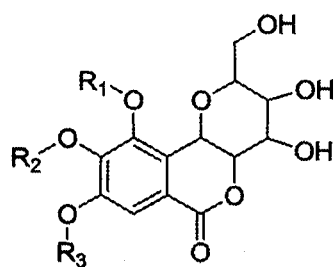
A rota que foi estabelecida para este invento pode ser

20 descrita de acordo com o esquema abaixo:



O processo de preparo dos inibidores de  $\alpha$ -glicosidases objeto da presente invenção compreende as etapas a seguir:

a) Proteção das hidroxilas fenólicas da estrutura da bergenina, com formação de derivados de fórmula geral (III),



Bergenina R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

(III)

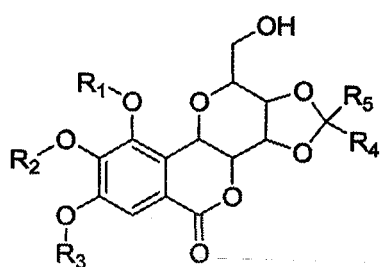
compreendendo as substâncias substituídas, ou não, na unidade aromática, com grupos funcionais R<sub>2</sub> = H ou alquila,

10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados variando até C<sub>10</sub>, substituídas, ou não, nos anéis aromáticos e triazólicos, respectivamente,



com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , conjugados, ou selecionados grupos independentemente, consistindo de cadeias  $C_1$ - $C_{10}$  alquilas ou  $O$ - $C_1$ - $C_{10}$  alcoxilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2$ - $C_{10}$  alquenilas, de  $C_1$ - $C_{10}$ -alcoxilas, de  $C_1$ - $C_{10}$ -alcoxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n$ -arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcoxicarbonílicas, de alílicas ou arílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxilada, halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquílicas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcoxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos fundidos aos anéis aromáticos  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $O$ ,  $Si$  ou  $S$ .

b) Formação do acetnídeo de fórmula geral (IV)



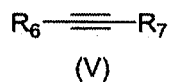
Bergenina  $R_2 = CH_3$

(IV)

Onde  $R_2 = H$  ou alquila,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende  $H$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $C_1$ - $C_{10}$  alquilas,  $C_2$ - $C_{10}$  alquenilas;  $C_1$ - $C_{10}$  tioalcoxicarbonilas, anéis carboxíclicos com 3 a 7 membros

compreendendo - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que  
 5 compreende N, S, e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub> compreendendo as substâncias substituídas, ou não, NH<sub>2</sub>, CN  
 10 e misturas dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carboxiclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxilaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais,  
 15 suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

c) Tosilação ou mesitilação dos derivados (IV);  
 d) Substituição nucleofílica com azida de sódio;  
 e) Reação com alcinos de fórmula geral (V);



20

Onde R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carboxílicos com 3 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores  
 25 onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3

a 7 membros compreendendo  $-(CH_2)_n-$  como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S, e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos;  $SO_3X$  onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K,  $C_1-C_{10}$  alquil, aril heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas;  $NO_2$  compreendendo as substâncias substituídas, ou não,  $NH_2$ , CN e misturas dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$  onde R é escolhido grupo que compreende H,  $C_1-C_{10}$  alquil; anéis carboxílicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxilaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

f) Opcionalmente compreender uma etapa de hidrólise dos acetonídeos em presença de uma solução 50% aquosa de ácido trifluoroacético à temperatura ambiente;

Em conformidade com a rota sintética proposta neste processo inventivo foram sintetizados todos os intermediários necessários a obtenção dos derivados substituídos com grupo azida.

A bergenina assim obtida foi utilizada para a seguinte etapa de proteção das hidroxilas fenólicas.

Exemplo 3. Proteção das hidroxilas fenólicas da bergenina com cloreto de benzila

A um balão monotubulado de 100 ml, contendo agitador magnético, foram adicionados 4 g (12,2 mmol) de bergenina,

dissolvidos em 18 mL de DMF seco, seguidamente foram adicionados 1,46 g (24,4 mmol) de  $K_2CO_3$ , 0,4 g de NaI e 3,1 g (24,4 mmol) de BnCl. A reação foi mantida a temperatura ambiente (25 °C) por 24 h. O consumo total dos reagentes  
5 foi controlado com CCF. Após o termino da reação o solvente foi evaporado no evaporador rotatório a 10 mbar e 63 °C, sendo obtido um óleo marrão. O resíduo dissolvido em AcOEt, filtrado, lavado com uma solução concentrada de  $NaHCO_3$ , uma solução de NaCl e  $H_2O$ . A face orgânica concentrada no  
10 evaporador rotatório. O produto foi obtido em 85 % de rendimento, como um sólido branco, após recristalização em acetona. Os dados físico-químicos e espectroscópicos estão condizentes com a estrutura dibenzilada.

Exemplo 4. Formação do acetonídeo da bergenina protegida  
15 com 2,2-dimetoxipropano

O intermediário protegido foi seguidamente utilizado na reação de formação do acetonídeo da bergenina;  
A um balão bitubulado de 25 mL, contendo agitador magnético e sob atmosfera de  $N_2$  seco, foi adicionada uma solução de  
20 150 mg (45,69 mmol) do derivado protegido. dissolvida em 5 mL de acetona seca, seguidamente foram adicionados 0,012 g (0,69 mmol) de ácido p-tolueno-sulfônico e 0,22 ml (0,00178 mol) de 2,2-dimetoxipropano. A reação foi mantida a temperatura ambiente (25 °C) por 24 h. O consumo total dos  
25 reagentes foi acompanhado por CCF. Após o término da reação, foi adicionado á mistura uma porção de  $NaHCO_3$  e

deixado em agitação por 1 h, para obter um pH da solução final de 7. A solução foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. O produto foi obtido em 85.3 %, como um sólido branco, com dados físico-químicos e espectroscópicos condizentes com formação do acetonídeo.

#### Exemplo 5. Formação dos derivados tosilados/mesilados

Os intermediários tosilados ou mesilados foram utilizados na etapa seguinte de substituição nucleofílica com a azida de sódio, seguindo-se o seguinte procedimento:

10 A um balão bitubulado de 100 mL, contendo agitador magnético e sob atmosfera de N<sub>2</sub> seco, foram adicionados 1,01 g (1,853 mmol) dos acetonídeos dissolvidos em 24 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,0556 g (5,5 mmol) de Et<sub>3</sub>N, 0,226 g (1,85 mmol) de DMAP e 0,53 g (2,81 mmol) de TsCl. A mistura foi agitada a  
15 temperatura ambiente (25 °C), por 24 h. O consumo dos reagentes foi controlado por CCF. Após o término da reação, a solução foi particionada com uma solução de NH<sub>4</sub>Cl e a fração orgânica concentrada no evaporador rotatório. O produto foi filtrado em sílica, eluido com uma mistura de  
20 hexano:AcOEt 1:12. A fração eluída concentrada no evaporador rotatório, para dar um sólido branco, em 83.7 % de rendimento. Os dados físico-químicos e espectroscópicos são condizentes com formação do derivado tosilado.

Exemplo 6. Formação dos derivados substituídos com o grupo azido

Os intermediários tosilados ou mesilados foram utilizados na etapa seguinte de substituição nucleofílica com azida de sódio seguindo-se o seguinte procedimento:

A um balão bitubulado de 125 mL, munido de condensador de refluxo, foram adicionados 2.0 g (2,91 mmol) do derivado 3, dissolvidos em 35 mL de DMF seco e 2,40 g (36,96 mmol) de N<sub>3</sub>. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C e mantida sob agitação magnética, por 48 h. O consumo dos reagentes foi acompanhado por CCF. Após o término da reação o solvente foi evaporado no evaporador rotatório a 10 mbar e 63 °C, sendo obtido um óleo marrom. O produto foi filtrado em sílica, eluindo com uma mistura de hexano:AcOEt 5:6 e posteriormente com Hex:7:3. O produto um sólido branco cristalino, foi obtido em 60 % de rendimento. Os dados físico-químicos e espectroscópicos são condizentes com formação do derivado substituído.

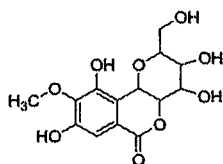
#### Exemplo 7.. Formação dos derivados 1,2,3-triazólicos

Para obtenção dos derivados triazólicos, em um reator tubular de 30 mL, em pyrex, pressurizado, contendo agitador magnético, foram adicionados uma solução contendo 0,7 mL de terc-butanol e 0,83 mmols de derivados azido, 7 mmol de alcinos terminais e 0,7 mL de H<sub>2</sub>O. Em seguida foram adicionados 9.3 mg (0.04 mmol) de sulfato de cobre pentahidratado e 22 mg (0,11 mol) de ascorbato de sódio. A mistura reacional resultante foi colocada no reator Anton w aquecida a 80 °C, por 60-90 min. Após o término da reação,

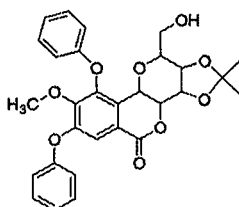
a solução foi diluída com 5 mL de terc-butanol e 5 mL H<sub>2</sub>O, a fase orgânica separada e o solvente evaporado no evaporador rotatório. O produto foi filtrado em sílica, eluindo com uma mistura de hexano:AcOEt 7:3. Os derivados triazólicos foram obtidos como sólidos. Os dados físico-químicos e espectroscópicos são condizentes com formação do 1,2,3-triazóis.

#### Exemplo 8. Ensaio inibidores das enzimas $\alpha$ -glicosidases

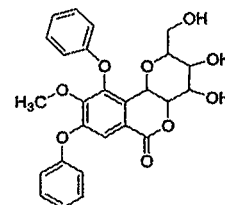
Alguns exemplos de substâncias testadas das classes I e II estão mostrados abaixo, onde se podem observar os efeitos inibitórios (Inibição (%)) dos glico-triazóis pleiteados na presente invenção, frente a enzima  $\alpha$ -glicosidase obtida a partir de leveduras comparando com a atividade da acarbose.



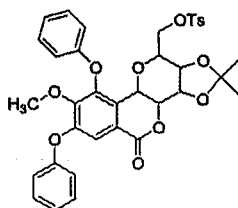
Maltase de levedura % inibição = 57,8  
 $\alpha$ -Amilase Pancreática Suína % inibição = 19,1



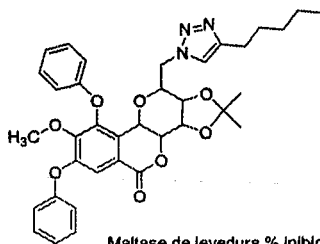
Maltase de levedura % inibição = 8,0



Maltase de levedura % inibição = 45,3  
 $\alpha$ -Amilase Pancreática Suína % inibição = 10,5



Maltase de levedura % inibição = 3,4



Maltase de levedura % inibição = 67,1  
 $\alpha$ -Amilase Pancreática Suína % inibição = 46,5

15 A bergenina, os intermediários e derivados triazólicos sintetizados, foram avaliados na inibição de enzimas  $\alpha$ -glicosidases, após serem devidamente purificados e caracterizados. Os compostos sintetizados tiveram suas

atividades correlacionadas com o resultado da inibição obtido para a acarbose (54,2 % de inibição de  $\alpha$ -glicosidase e 99,5 % para  $\alpha$ -amilases, a 500  $\mu$ M).

A atividade inibitória da  $\alpha$ -glicosidase obtida para os 5 compostos testados variou entre 8,2 e 91,4 % como pode ser observado na **Tabela I**, sendo obtidos valores de inibição superiores ao da bergenina (61,0 %) e da acarbose para os seis derivados triazólicos.

**Tabela I** - Avaliação da atividade inibitória dos derivados 10 da bergenina (500  $\mu$ M) sobre a atividade de alfa-glicosidases.

COMPOSTO	$V_0 \pm SD$ (mAU/min)	% de inibição
Controle	415,0 $\pm$ 15,3	-
acarbose	189,9 $\pm$ 10,5	54,2
(1)	161,9 $\pm$ 15,3	61,0
(46)	188,1 $\pm$ 10,6	54,7
(47)	380,8 $\pm$ 10,9	8,2
(48a)	291,9 $\pm$ 6,2	29,7
(48b)	274,1 $\pm$ 19,3	34,0
(49)	214,5 $\pm$ 10,3	48,3
(50a)	329,3 $\pm$ 4,6	20,6
(50b)	61,6 $\pm$ 25,2	85,2
(50c)	35,7 $\pm$ 11,7	91,4
(50d)	58,7 $\pm$ 31,6	85,8
(50e)	166,1 $\pm$ 12,7	60,0
(50f)	56,9 $\pm$ 8,3	86,3

Exemplo 9. Procedimento Experimental dos Testes Bioquímicos  
- Triagem por ensaio com substrato cromogênico em microplaca

15 Inicialmente foi realizada uma triagem por ensaio com substrato cromogênico em microplaca, onde a atividade da alfa-amilase pancreática (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) foi



determinada a 37°C no tampão 50 mM fosfato de potássio, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7,0 monitorando-se a liberação de 2-cloro-4-nitrofenol a partir do substrato 2-Cloro-4-nitrofenil-alfa-D-maltotriosídeo (5 mM) a 405 nm. A série de compostos teve sua atividade inibitória testada na concentração fixa de 500 µM. Controles com adição de solvente apenas (DMSO não superior a 5% v/v) são efetuados para excluir qualquer inibição inespecífica da enzima. As atividades são expressas como percentuais de inibição relativos a um ensaio controle sem inibidor adicionado.

Exemplo 10. Estudos de cinética enzimática para determinação da potência (IC<sub>50</sub>) e caracterização do mecanismo de inibição

Foram realizados estudos de cinética enzimática para determinação da potência (IC<sub>50</sub>) e caracterização do mecanismo de inibição onde os compostos ativos identificados contra a alfa-amilase tiveram os valores de IC<sub>50</sub> determinados através do ajuste dos valores de atividade residual em diferentes concentrações de inibidor à curva dose-resposta logarítmica de 4 parâmetros. Para a caracterização da modalidade de inibição, foi testada a reversibilidade do processo. Para isto, a enzima e o inibidor foram pré-incubados a uma concentração de enzima 100 vezes à necessária para o ensaio de atividade e a uma concentração de inibidor correspondendo a 10 vezes o valor do IC<sub>50</sub>. A amostra foi diluída 100 vezes no ensaio para

disparar a reação. A velocidade de recuperação da atividade da enzima comparada ao controle sem adição de inibidor revela se o inibidor é rápido-reversível, lento-reversível ou irreversível. A acarbose foi usada como padrão de inibição reversível.

Exemplo 11. Ensaio de inibição com enzima alfa-amilase pancreática suína

Uma mistura de reação com um volume final de 200 uL de tampão 50 mM contendo tampão HEPES, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl e 1 mM CNPG3 pH 7,0, foi pré incubada a 37 ° C durante 5 min. A reação foi iniciada pela adição de 20 uL de PPA 1,5-2 unidades. A absorvância a 405 nm do 2-cloro-4-nitrofenol liberado foi medida utilizando um FlexStation 3 Benchtop Multi-Modo Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Todos os experimentos foram repetidos pelo menos duas vezes, cada um em triplicado.

Exemplo 12. Ensaio com maltase de levedura (Mal12p)

Uma mistura reacional com um volume final de 200 uL contendo tampão de fosfato 50 mM, NaCl 100 mM e 1 mM de PNP-G pH 7,0, foi pré incubada a 37 ° C durante 5 min. A reação foi iniciada pela adição de 25 uL [100 ug / ml] de  $\alpha$ -glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae*. A absorvância a 405 nm do p-nitrofenol liberado foi medida utilizando um FlexStation 3 Benchtop Multi-Modo Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Todos os experimentos

foram repetidos pelo menos duas vezes, cada uma em triplicado.

Exemplo 13. Determinação dos valores de IC50 dos inibidores

Os compostos obtidos foram mantidos em DMSO a 100% e  
5 diluídos em água Milli Q (Millipore Corporation) antes dos experimentos. Todos os compostos foram testados para a inibição glucosidase e amilase de 500 uM em um meio reacional acima descrito. Para os ensaios subsequentes um máximo de DMSO 1% foi utilizado. Para a determinação da  
10 concentração de inibidor em que 50% de inibição da atividade da enzima ocorre (IC50), o ensaio foi realizado como acima, exceto que as concentrações variaram de 1-1000 mM. Os valores de IC50 foram determinados por ajuste dos dados de atividade residual e da concentração de inibidor  
15 para a equação logística de quatro parâmetros: Res. Atividade =  $\min + (\max - \min) / (1 + ([I] / EC50)^{-Hillslope})$ . Valor de IC50 foi calculado usando software SigmaPlot 12,0 partir Systat software Inc, EUA.

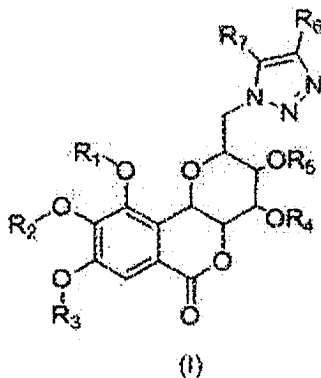
### REIVINDICAÇÕES

#### SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS, COMPOSIÇÕES, USOS E MÉTODO

1 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, composições e uso como inibidores das enzimas  $\alpha$ -glicosidases, caracterizado por compreender derivados de bergenina.

2 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis inibidores de  $\alpha$ -glicosidases, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender os derivados as substâncias substituídas, ou não, na unidade aromática da porção bergenina, glicosídica, e triazólica.

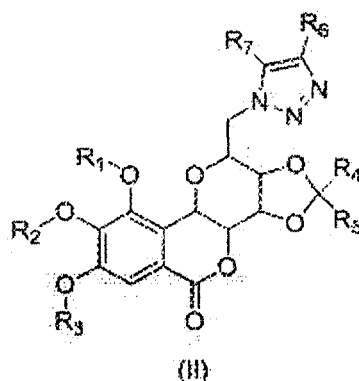
3 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis inibidores das enzimas  $\alpha$ -glicosidases, caracterizado por compreender a fórmula estrutural I



15 onde os grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  podem ser conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados  $C_1$ - $C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou

selecionados independentemente, consistindo de cadeias C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas ou O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcoilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas, de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoilas, de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonílicas, de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arílicas, de -  
5 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarílicas, de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocíclicas; de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenílicas; de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-amínicas; de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-alcoxicarbonílicas, de alílicas ou acrílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxila halogenada, de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halogênicas, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>Na, SO<sub>3</sub>Li, SO<sub>3</sub>K,  
10 de SO<sub>3</sub> alquílicas, de SO<sub>3</sub> arílicas, de SO<sub>3</sub> heterocíclicas, de SO<sub>3</sub> amínicas; de SO<sub>3</sub> alquilamínicas; de SO<sub>3</sub> alcoílicas, NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos fundidos aos anéis aromáticos e triazólicos; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> =  
15 R<sub>4</sub> = H, O, Si ou S; R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = iminas, hidrazononas, hidroxiaminas e derivados conjugados ou independentes com R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub>.

4 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, composições e uso como inibidores das enzimas α-glicosidases, caracterizado por  
20 apresentar a fórmula estrutural II



onde os grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  podem ser conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados  $C_1$ - $C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis

5 aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou selecionados independentemente, consistindo de cadeias  $C_1$ - $C_{10}$  alquilas ou  $O$ - $C_1$ - $C_{10}$  alcóxilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2$ - $C_{10}$  alquênilas, de  $C_1$ - $C_{10}$ -alcóxilas,

10 de  $C_1$ - $C_{10}$ -alcóxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n$ -arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcóxicarbonílicas, de alílicas ou acrílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxila

15 halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquilícas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcóxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos

20 fundidos aos anéis aromáticos e triazólicos;  $R_1 = R_2 = R_3 =$

$R_4 = H, O, Si$  ou  $S$ ;  $R_6 = R_7 =$  iminas, hidrazononas, hidroxiaminas e derivados conjugados ou independentes com  $R_1, R_2, R_3$  e  $R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$ .

5 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender seus sais, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

6 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender o sal farmacológica e farmaceuticamente aceitável, o grupo incluindo ácidos orgânicos e inorgânicos de resíduos básicos.

7 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por compreender seus sais, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

8 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por compreender o sal farmacológica e farmaceuticamente aceitável, o grupo incluindo ácidos orgânicos e inorgânicos de resíduos básicos.

9 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com as reivindicações 5 e 7, caracterizado por compreender ácidos orgânicos e inorgânicos de resíduos básicos o grupo aminas,

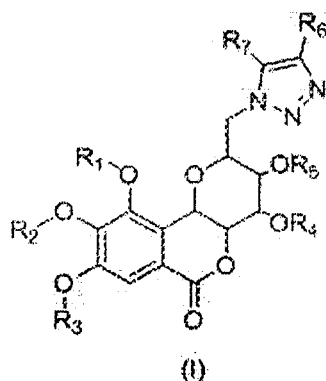
ácido acético, ácido benzosulfônico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido múcico, ácido nítrico, ácido patotênico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico.

10 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com as reivindicações 5 e 7, caracterizado por compreender sais orgânicos de resíduos ácidos o grupo contendo ácido carboxílico, metais terrosos alcalinos.

10 11 - 1,2,3 triazóis derivados da bergenina, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por compreender os metais terrosos alcalinos derivados das bases seguintes: hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco, amônia, trimetilamônia, lisina, arginina e colina.

12. Composição caracterizada por compreender pelo menos um dos compostos de formula estrutura (I)





onde os grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  podem ser conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados  $C_1-C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis

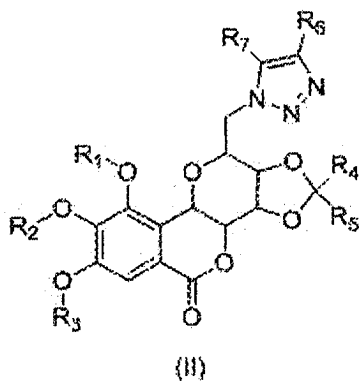
5 aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou selecionados independentemente, consistindo de cadeias  $C_1-C_{10}$  alquilas ou  $O-C_1-C_{10}$  alcoxilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2-C_{10}$  alquenilas, de  $C_1-C_{10}$ -alcoxilas,

10 de  $C_1-C_{10}$ -alcoxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n$ -arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcoxicarbonílicas, de alílicas ou acrílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxila

15 halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquilícas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcoxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos

fundidos aos anéis aromáticos e triazólicos;  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, O, Si$  ou  $S$ ;  $R_6 = R_7 =$  iminas, hidrazononas, hidroxiaminas e derivados conjugados ou independentes com  $R_1, R_2, R_3$  e  $R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$ .

- 5 13 - Composição caracterizada por compreender pelo menos um dos compostos de formula estrutura (II)



onde os grupos funcionais  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$  podem ser conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados  $C_1-C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$  conjugados, ou selecionados independentemente, consistindo de cadeias  $C_1-C_{10}$  alquilas ou  $O-C_1-C_{10}$  alcoxilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2-C_{10}$  alquenilas, de  $C_1-C_{10}$ -alcoxilas, de  $C_1-C_{10}$ -alcoxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n$ -arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcoxicarbonílicas, de alílicas ou acrílicas; anéis

arílicos e triazólicos substituídos com hidroxila halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquílicas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcoxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos fundidos aos anéis aromáticos e triazólicos;  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, O, Si$  ou  $S$ ;  $R_6 = R_7 =$  iminas, hidrazononas, hidroxiaminas e derivados conjugados ou independentes com  $R_1, R_2, R_3$  e  $R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$ .

14 - Composição, de acordo com as reivindicações 12 e 13, caracterizada por compreender a adição de ao menos um veículo farmacêutica e fisiologicamente aceitável e excipientes.

15 15 - Composição, de acordo com as reivindicações 12 e 13, caracterizada por compreender seus sais, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, pró-drogas e metabólitos dos mesmos associados a ao menos um veículo farmacêutica e fisiologicamente aceitável e excipientes.

20 16 - Composição, de acordo com as reivindicações 3, 4 e 5, caracterizado por ser no uso como inibidores das enzimas  $\alpha$ -glicosidases.

17 - Composição, de acordo com as reivindicações, 12, 13 e 15, caracterizado por ser no uso como inibidores das enzimas  $\alpha$ -glicosidases.

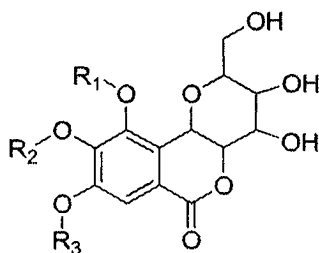
18 - Uso, de acordo com as reivindicações 3 e 4,  
5 caracterizado por ser na manufatura de um medicamento para tratar, prevenir doenças ou condições causadas por ou em associação com perfil lipídico anormal, incluindo  
dyslipidemia, hipoalfalipoproteïnemia,  
hiperalfalipoproteïnemia, hipercolesterolemia,  
10 hipertrigliceridemia, obesidade, diabetes, resistência a insulina, hiperinsulinemia e síndromes metabólicas, bem como outras manifestações decorrentes de absorção anormal de carboidratos.

19 - Uso, de acordo com as reivindicações 12, 13 e 15,  
15 caracterizado por ser na manufatura de um medicamento para tratar, prevenir doenças ou condições causadas por ou em associação com perfil lipídico anormal, incluindo  
dyslipidemia, hipoalfalipoproteïnemia,  
hiperalfalipoproteïnemia, hipercolesterolemia,  
20 hipertrigliceridemia, obesidade, diabetes, resistência a insulina, hiperinsulinemia e síndromes metabólicas, bem como outras manifestações decorrentes de absorção anormal de carboidratos.

20 - Método, caracterizado por compreender o uso dos compostos de fórmula (I) e (II) para inibição de enzimas  $\alpha$ -glicosidases.

21 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis caracterizado por compreender a primeira etapa para obtenção dos derivados substituídos com grupo azida:

a) Proteção das hidroxilas fenólicas da estrutura da bergenina, com formação de derivados de fórmula geral (III),



Bergenina  $R_2 = CH_3$

(III)

10

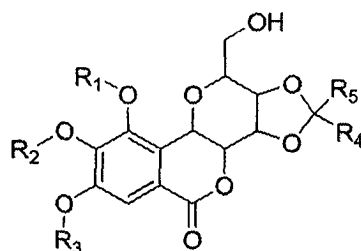
compreendendo as substâncias substituídas, ou não, na unidade aromática, com grupos funcionais  $R_2 = H$  ou alquila,  $R_1$ ,  $R_3$ , conjugados, ou independentes, alquilícos de cadeias de carbonos encadeados variando até  $C_{10}$ , substituídas, ou não, nos anéis aromáticos e triazólicos, respectivamente, com grupos funcionais  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , conjugados, ou selecionados grupos independentemente, consistindo de cadeias  $C_1-C_{10}$  alquilas ou  $O-C_1-C_{10}$  alcoxilas variadas seguindo-se, de modo alternativo, de  $C_2-C_{10}$  alquenilas, de  $C_1-C_{10}$ -alcoxilas, de  $C_1-C_{10}$ -alcoxicarbonílicas, de  $-(CH_2)_n-$

15

20

arílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heteroarílicas, de  $-(CH_2)_n$ -heterocíclicas; de  $-(CH_2)_n$ -fenílicas; de  $-(CH_2)_n$ -amínicas; de  $-(CH_2)_n$ -alcoxicarbonílicas, de alílicas ou arílicas; anéis arílicos e triazólicos substituídos com hidroxilada, halogenada, de  $-(CH_2)_n$ -halogênicas,  $SO_3H$ ,  $SO_3Na$ ,  $SO_3Li$ ,  $SO_3K$ , de  $SO_3$  alquílicas, de  $SO_3$  arílicas, de  $SO_3$  heterocíclicas, de  $SO_3$  amínicas; de  $SO_3$  alquilamínicas; de  $SO_3$  alcoxílicas,  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $CN$ ; derivado do enxofre, derivados de ésteres carboxílicos  $CO_2R$ ; anéis carbocíclicos ou heterocíclicos fundidos aos anéis aromáticos  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $O$ ,  $Si$  ou  $S$ .

b) Formação do acetonídeo de fórmula geral (IV)



Bergenina  $R_2 = CH_3$

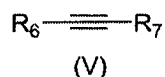
(IV)

Onde  $R_2 = H$  ou alquila,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende  $H$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ ,  $C_1-C_{10}$  alquilas,  $C_2-C_{10}$  alquenilas;  $C_1-C_{10}$  tioalcoxicarbonilas, anéis carboxílicos com 3 a 7 membros compreendendo  $-(CH_2)_n-$  como espaçadores onde  $n$  é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo  $-(CH_2)_n-$  como espaçadores onde  $n$  é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que

compreende N, S, e/ou O; onde tais anéis podem ser  
 opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do  
 grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril  
 heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoilas; NO<sub>2</sub>  
 5 compreendendo as substâncias substituídas, ou não, NH<sub>2</sub>, CN  
 e misturas dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos  
 CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 alquil; anéis carboxílicos e/ou heterocíclicos fundidos a  
 anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas,  
 10 hidroxilaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais,  
 suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

c) Tosilação ou mesitilação dos derivados (IV);  
 d) Substituição nucleofílica com azida de sódio;  
 e) Reação com alcinos de fórmula geral (V);

15



Onde R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que  
 compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>  
 alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carboxílicos  
 20 com 3 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores  
 onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3  
 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n  
 é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do  
 grupo que compreende N, S, e/ou O; onde tais anéis podem

ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril heterociclos, aminas; alquilaminas; alcóxilas; NO<sub>2</sub> compreendendo as substâncias substituídas, ou não, NH<sub>2</sub>, CN e misturas dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carboxílicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxilaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

f) Opcionalmente compreender uma etapa de hidrólise dos acetonídeos em solução 50% aquosa de ácido trifluoroacético, em temperatura ambiente.

21 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por compreender numa segunda etapa a proteção das hidroxilas fenólicas da bergenina com cloreto de benzila, seguida da obtenção de intermediário.

22 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por compreender a formação do acetonídeo da bergenina protegida com 2,2-dimetoxipropano, seguida de tosilação ou mesilação.

23 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por compreender etapa de substituição nucleofílica com a azida de sódio.



24 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por compreender a etapa de obtenção dos derivados triazólicos:

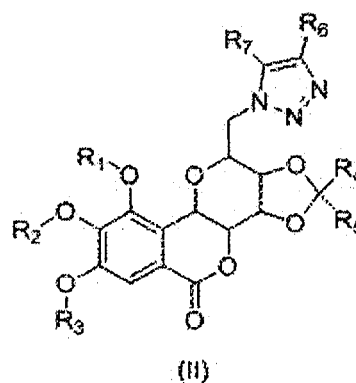
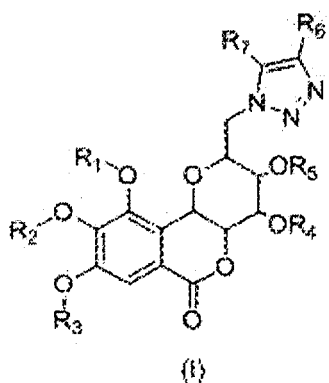
- a) Adição de uma solução de terc-butanol, derivados azido, alcinos terminais e H<sub>2</sub>O;
- b) Adição de sulfato de cobre pentahidratado e ascorbato de sódio;
- c) Introdução da mistura reacional no reator Anton w aquecida a 80 °C, por 60-90 min;
- d) Diluição com terc-butanol e H<sub>2</sub>O, seguida de separação da fase orgânica separada do solvente;
- e) Filtragem do produto em sílica, eluída com uma mistura de hexano:AcOEt.

## RESUMO

## SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS, COMPOSIÇÕES, USOS E MÉTODO

A presente invenção descreve compostos triazólicos inibidores de alfa-glicosidases e seu processo de síntese.

5 Os compostos da presente invenção apresenta compreendem o grupo 1,2-3-triazóis contendo a porção bergenina com atividade inibitória de  $\alpha$ -glicosidases e seus derivados compreendendo a fórmula geral (I) e (II).



10 Em outro aspecto da presente invenção, os compostos podem ser utilizados na obtenção de composições farmacêuticas com atividades antiproliferativa, antiobesidade, imunestimulantes, e antidiabetes.