

Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas

Nascimento, V.;* Cordeiro, P. S.; Silva, R. C.

Rev. Virtual Quim., 2019, 11 (6), 1894-1907. Data de publicação na Web: 2 de janeiro de 2020

<http://rvq.sbq.org.br>

Ebselen: A Brief Review of its Antioxidant Capacity and Biological Applications

Abstract: Ebselen is a low toxicity selenium heterocycle very studied for its anti-inflammatory and antioxidant activity. In this context, ebselen is capable to mimic the glutathione peroxidase (GPx) catalytic activity, which is very important to protect cellular components from damage caused by the accumulation of reactive oxygen species (ROS). Although there are many studies on this compound, there are still divergences on its mechanism of action as GPx mimetic. In this manuscript is present a review of the last 10 years regarding the studies of ebselen mechanisms of action as antioxidant as well as some of its biological application and of its derivatives.

Keywords: Ebselen; glutathione peroxidase; antioxidant.

Resumo

O ebselen é um seleno-heterociclo que apresenta baixa toxicidade e é muito estudado, principalmente devido sua atividade anti-inflamatória e antioxidante. Nesse contexto, é capaz de mimetizar a atividade catalítica da enzima Glutathione Peroxidase (GPx), a qual é de suma importância para proteção dos componentes celulares do dano causado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs). Apesar de já existirem muitos estudos sobre este composto, até hoje há divergências quanto ao seu mecanismo de ação como mimético desta enzima. Neste manuscrito é apresentado uma revisão dos últimos 10 anos, referente aos estudos tanto do mecanismo de ação como antioxidante quanto algumas aplicações biológicas do ebselen e de seus derivados.

Palavras-chave: Ebselen; glutathione peroxidase; antioxidante.

* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Outeiro de São João Batista s/n, Centro, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil

✉ nascimentoivanessa@id.uff.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20190132](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190132)

Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas

Vanessa Nascimento,* Pâmella da Silva Cordeiro, Rafael Cordeiro e Silva

^a Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Outeiro de São João Batista s/n, Centro, CEP 24020-141, Niterói - RJ, Brasil.

nascimentovanessa@id.uff.br

Recebido em 19 de junho de 2019. Aceito para publicação em 18 de outubro de 2019

1. Introdução
2. Mecanismo do Ebselen como Mimético da Enzima Glutathiona Peroxidase
3. Análogos de Ebselen como Miméticos da GPx
4. Outras Atividades Biológicas do Ebselen e seus Derivados
5. Conclusão

1. Introdução

A molécula de nome 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H) -ona, a qual é usualmente chamada de ebselen **1** (Figura 1), é um selênio-heterociclo lipossolúvel¹ que apresenta baixa toxicidade², boa biodisponibilidade³ e boa permeabilidade pela barreira hematoencefálica³ além de mimetizar a atividade catalítica da enzima glutathiona peroxidase (GPx). Esta última atividade, em outras palavras, significa que o ebselen possui significativa atividade antioxidante no que diz respeito a redução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e outros peróxidos orgânicos, tanto em condições *in vitro*⁴ como *in vivo*⁵.

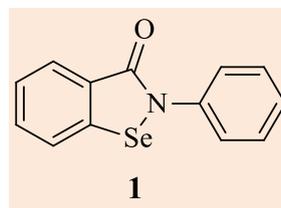
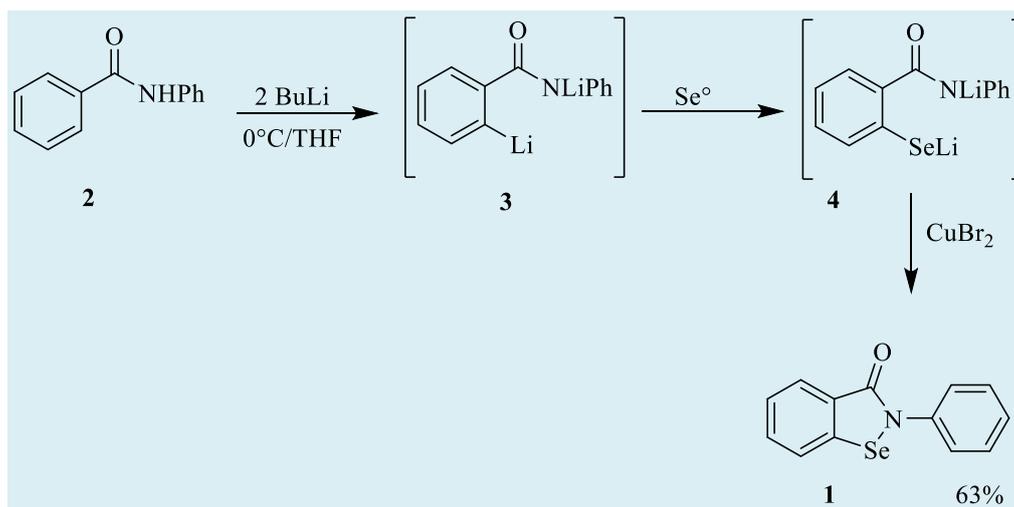


Figura 1: Estrutura química do ebselen

Atualmente já existem diversos métodos reacionais descritos⁶ para a preparação do ebselen. Dentre eles, um dos mais clássicos utilizados foi descrito por Engman em 1989 (Esquema 1)⁷. Esta metodologia aplica uma reação “one pot” a partir do tratamento da *N*-fenilbenzamida **2** com dois equivalentes de butil lítio em tetrahydrofurano, para formar o diânion **3**. A adição de selênio elementar gera o intermediário **4**, o qual é ciclizado mediante a adição do oxidante CuBr₂ para formar o ebselen em apenas uma etapa reacional com 63% de rendimento.



Esquema 1. Esquema reacional para preparação do ebselen. (Adaptado de Engman em 1989, Ref.7)

Diferentemente da GPx, o ebselen possui a capacidade de reagir com outros tióis e, como consequência, pode apresentar outras funções que a GPx não possui. Nesse sentido, o ebselen é capaz de atuar na regulação da função celular, uma vez que consegue afetar o sistema tioredoxina, além de atuar em patógenos, como um inibidor de enzimas tiol-dependentes.⁸

O ebselen vem sendo amplamente aplicado, também, como anti-inflamatório⁹ e neuroprotetor³, além de sua notável atividade contra a isquemia¹⁰ e acidente vascular cerebral.¹¹ Mais recentemente, devido às suas propriedades antioxidantes, o ebselen tem sido estudado por sua possível aplicação no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2¹², bem como contra o *Mycobacterium tuberculosis*.^{13,14} Somado a isso, esse derivado de selênio tem se destacado como um dos mais potentes inibidores de ureases bacterianas estudados até a presente data. Esses inibidores visam o tratamento de infecções bacterianas ureolíticas, que são resultantes da presença de *Helicobacter pylori* no trato gástrico.¹⁵

Em estudo realizado por Hiroshi Masumoto e Helmut Sies descobriu-se que o ebselen responde de forma protetora ao dano celular causado pelo peroxinitrito **5** (Figura 2), espécie proveniente do óxido nítrico em reação com o ânion superóxido, cuja formação é comum durante inflamações e isquemias.¹⁶

O uso potencial deste composto organosselênio no tratamento de diversas doenças provenientes de desordem neuronal¹⁷ e infecções também vem sendo descritas.^{18,19,20}

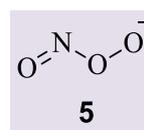


Figura 2. Estrutura química do ânion peroxinitrito

É importante notar que o ebselen se destaca por apresentar baixa toxicidade. Isso pode ser explicado pelo fato de que o átomo de selênio não é liberado da molécula durante as biotransformações, devido à estabilização do mesmo por ciclização intramolecular, conforme exemplificado na figura 3.²¹

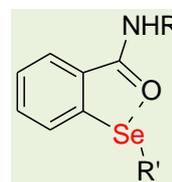


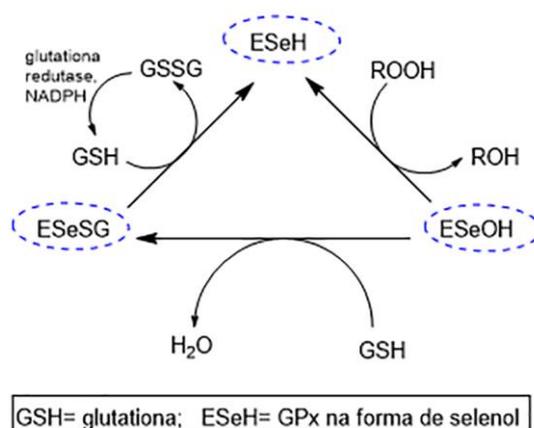
Figura 3. Estabilização do átomo de selênio

Em face da vasta gama de aplicações biológicas descritas para o ebselen, torna-se fulcral a elucidação do seu mecanismo de ação, principalmente em vistas da sua capacidade em mimetizar a enzima GPx. Somado a isso, é importante ressaltar o que já vem sendo descrito nesse sentido para as

estruturas que possuem o Ebselen como esqueleto sintético. Embora encontrem-se diversos trabalhos de revisão que tratam de compostos organosselênio e suas propriedades biológicas, este manuscrito possui a proposta de dar foco apenas no ebselen e seus derivados, no intuito de trazer uma leitura mais dinâmica e, com isso, facilitar a difusão de conhecimento.

2. Mecanismo do Ebselen como Mimético da Enzima Glutaciona Peroxidase

A família das glutaciona peroxidases são selenoenzimas, encontradas em bactérias e mamíferos, que tem a função de proteger os componentes celulares do dano causado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs). Esta proteção ocorre através da redução catalítica de peróxidos com o consumo de glutaciona (GSH), conforme esquema 2.²²



Esquema 2. Redução catalítica de peróxidos. (Adaptado da Ref.23)

Entretanto, em algumas doenças a GPx apresenta-se sobrecarregada devido a produção excessiva de peróxidos e, nesse contexto, moléculas miméticas dessa enzima tornam-se de interesse para que haja o reestabelecimento da homeostase redox.²³ Dos compostos orgânicos contendo selênio já relatados com essa atividade, o ebselen destaca-se por ser o mais estudado.

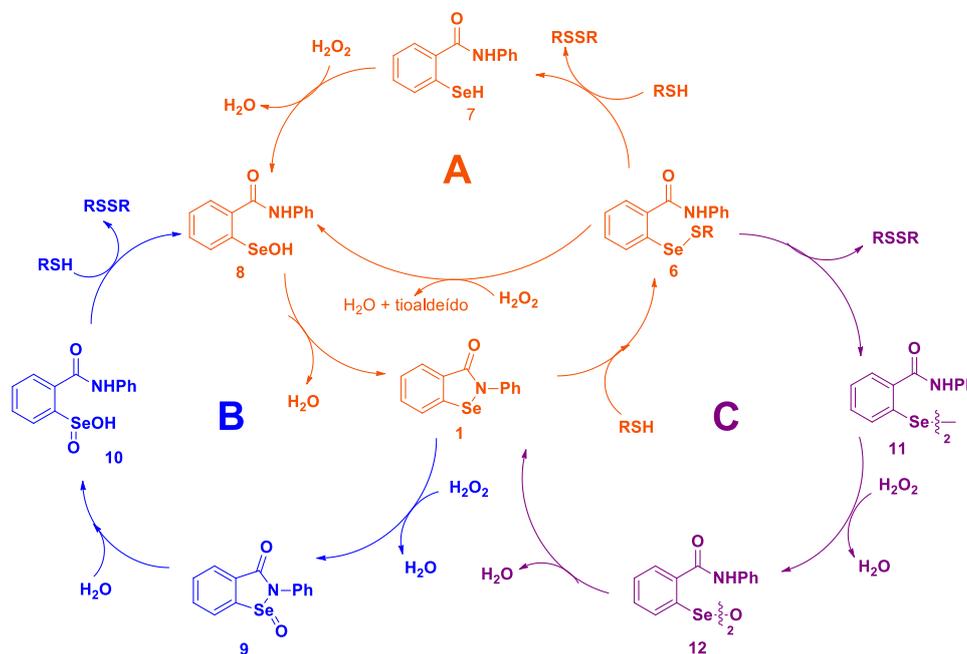
Embora muitos estudos sobre esta molécula e seus derivados tenham sido realizados até o momento, ainda há divergências quanto ao mecanismo de ação dessas substâncias como miméticos da enzima GPx. Sabe-se que esse é complexo e altamente dependente dos tipos de substratos utilizados (tióis e hidroperóxidos).²³ Todavia, recentemente, foi proposto um provável mecanismo geral para o ebselen que exhibe os

principais passos para redução de peróxidos mediante ao consumo de glutaciona e outros tióis.

Nesse mecanismo revisado, proposto a partir de reações isoladas, é descrito que o ebselen pode reagir por três vias catalíticas (Esquema 3).²³ A primeira é a do selenol ou GPx-like (Esquema 3, A), semelhante ao ciclo da GPx. Nesse mecanismo, na primeira etapa ocorre o ataque de um equivalente de tiol ao ebselen **1** levando à formação do sulfeto de selenenila **6**. A partir desse ponto existem duas possibilidades: 1- pelo ataque de mais um equivalente de tiol tem-se a produção do selenol **7** e eliminação do dissulfeto correspondente e 2- pela oxidação com peróxido de hidrogênio ocorre a formação do ácido selenênico **8** e eliminação de tioaldeído. A partir do selenol **7**, a obtenção do **8** deve

ocorrer via oxidação com peróxido de hidrogênio e eliminação de água. Na próxima etapa, o ácido selenênico sofre uma reação de

desidratação, regenerando o ebselen **1** ao ciclo catalítico.



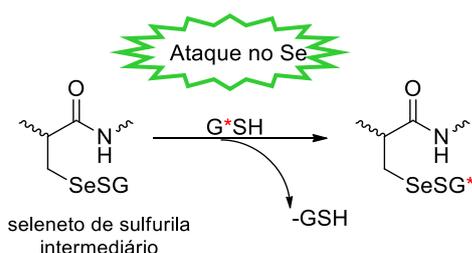
Esquema 3. Mecanismo de ação do ebselen na redução catalítica de peróxidos. (Adaptado da Ref.23)

Outra via é a de oxidação (Esquema 3, **B**), onde postulou-se que, em altas concentrações de peróxido, o ebselen **1** sofreria uma oxidação a selenamida **9** que então é hidrolisada, fornecendo o ácido selenínico **10** que foi de fato isolado. Após uma sequência de reações ocorre a formação do ácido selenênico **8** a partir do ácido selenínico **10**, com liberação de um equivalente de dissulfeto.

A última proposta seria a via desproporcional (Esquema 3, **C**). Nela, o ebselen **1** em reação com determinado tiol produziria **6**, e este por sua vez decompor-se-ia em disseleneto **11** e dissulfeto. O mecanismo exato dessa reação de desproporcionamento não é consenso, mas estudos cinéticos revelaram que esse processo é relativamente fácil, ocorrendo em meio aquoso (pH=7) e é catalisado pelo selenol. Quando essa via é a dominante, mais oxidações são necessárias para completar o ciclo catalítico. Existem algumas propostas, mas entende-se que o primeiro produto dessa

oxidação seja a selenoselenina **12**, cuja hidrólise leva a **1**.

É importante salientar que, como supracitado, a atividade catalítica do ebselen e seus derivados sofre um forte efeito pela natureza dos tióis. Por exemplo, se os cofatores são tióis arílicos (PhSH ou BnSH), os compostos organoselênio exibiram baixa atividade catalítica. Isso, por sua vez, foi atribuído às indesejadas reações de troca de tiol (*thiol exchange*), que ocorrem através do ataque de um segundo tiol no átomo de selênio da ligação "Se-S" do intermediário sulfeto de selenenila (Esquema 4).²⁴ Além disso, os compostos que mostraram uma forte interação Se-O são menos ativos, em comparação com aqueles com interações mais fracas de Se-O, e isso se deve também a reações de troca de tiol.²⁵



Esquema 4. Reação de troca de tiol pelo ataque de tiol no selênio. (Adaptado da Ref.26)

3. Análogos do Ebselen como Miméticos da GPx

Desde a descoberta de que o ebselen poderia mimetizar a ação da GPx, vários análogos foram sintetizados através da modificação da estrutura básica do mesmo, ou incorporando algumas características estruturais da enzima nativa. Estas transformações são realizadas no intuito de aumentar a atividade, melhorar a solubilidade em água e facilitar sua síntese. Os substituintes, tanto no anel benzisoselenazolona quanto ligados ao átomo de nitrogênio, têm um efeito significativo sobre a atividade destes compostos. Desta forma, mostrou-se que pela substituição de um átomo de hidrogênio por um grupo nitro ou por uma amida, na posição *orto* ao selênio (Figura 4), houve um aumento de nove e três vezes, respectivamente, na atividade GPx-like dos compostos quando comparados ao ebselen. Este comportamento é caracterizado pela interação não-covalente entre o oxigênio e o átomo de selênio, que é estabilizado, prevenindo a reação de troca de tiol.^{27,28}

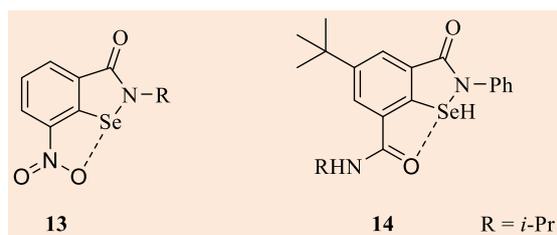


Figura 4. Análogos **13** e **14** do ebselen

Recentemente foi relatada a síntese de ebselenóis substituídos com grupamentos hidroxila no anel benzisoselenazolona e estes compostos mostraram atividade semelhante ao ebselen como miméticos da GPx.²⁹ Outros substituintes, tais como grupos *p*-nitro, *p*-iodo e *p*-metoxifenil, se mostraram como catalisadores mais eficientes do que o composto modelo, Ebselen.³⁰ Um aumento significativo na atividade GPx (15 vezes) foi observado para o composto **20**. Este sucesso pode ser atribuído à posição da hidroxila em relação ao centro de selênio (Figura 5). É importante ressaltar que os ebselenóis também se apresentam como antioxidantes regeneráveis e multifuncionais tendo a capacidade de atuar na captura de radicais e na decomposição de hidroperóxidos.³¹ Outro exemplo de ebselenol mais ativo que o ebselen, que merece destaque, é o derivado **21** descrito recentemente por Engman e colaboradores.³²

Somando-se aos estudos anteriores, Elsherbini e colaboradores descreveram os compostos **22** e **23** (Figura 6). O primeiro é um catalisador eficiente, capaz de reduzir mais rapidamente os peróxidos do que o ebselen, devido à provável interação entre o oxigênio do álcool e o selênio, somado à sua melhor solubilidade no meio reacional quando comparado aos outros compostos do estudo. Entretanto, o segundo, mesmo tendo dois átomos de selênio, surpreendentemente, mostrou menor atividade catalítica. Os resultados sugerem que o impedimento estérico dificulta a reação com tióis e/ou peróxidos quando submetidos à reação de mimetismo da enzima GPx.³³

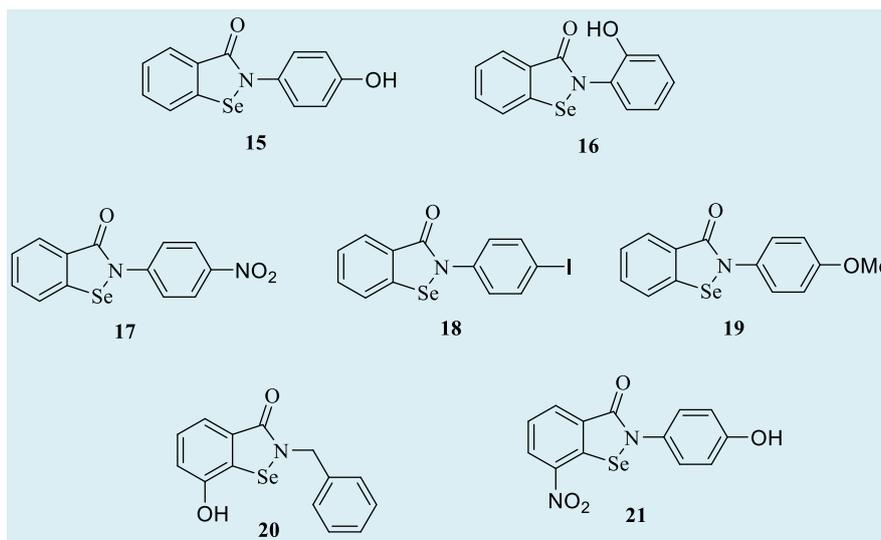


Figura 5. Derivados de Ebselen com substituintes *p*-hidroxi **15**, *o*-hidroxi **16**, *p*-nitro **17**, *p*-iodo **18**, *p*-metóxi **19** e os derivados **20** e **21**

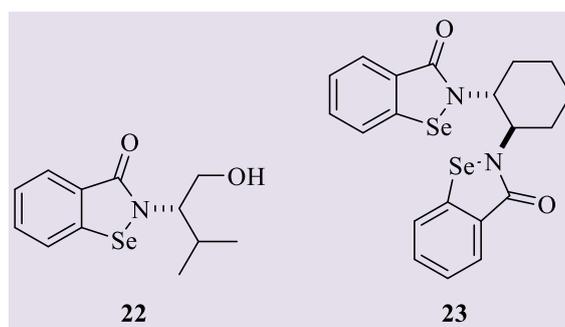


Figura 6. Catalisadores derivados do ebselen

No intuito de se obterem novos derivados de ebselen, cuja atividade tiol-peroxidase fosse maior que a do composto modelo, foram sintetizados análogos quirais do mesmo (Figura 7). O substituinte quiral no átomo de nitrogênio fornece um aumento substancial ($\cong 10^3$ vezes) na atividade mimética da GPx do composto **24** quando comparada ao ebselen.³⁴ Nesse contexto, uma série de derivados contendo aminoácidos (**25a-g**) foi sintetizada e a eficácia em mimetizar a enzima GPx foi relatada. Boa parte dessas estruturas

peculiares mostraram atividade GPx maior que o ebselen. Entretanto, esses resultados dependem tanto da porção peptídica quanto do peróxido utilizado nos testes.³⁵ Em 2017, Scianowski e colaboradores reportaram a síntese e a atividade tiol-peroxidase de novas benzoiselenazol-3 (2H) -onas quirais derivadas de aminas **26** obtidas a partir da cânfora. Este derivado exibiu uma melhor eficiência na eliminação de peróxido do que o composto de referência **1**.³⁶

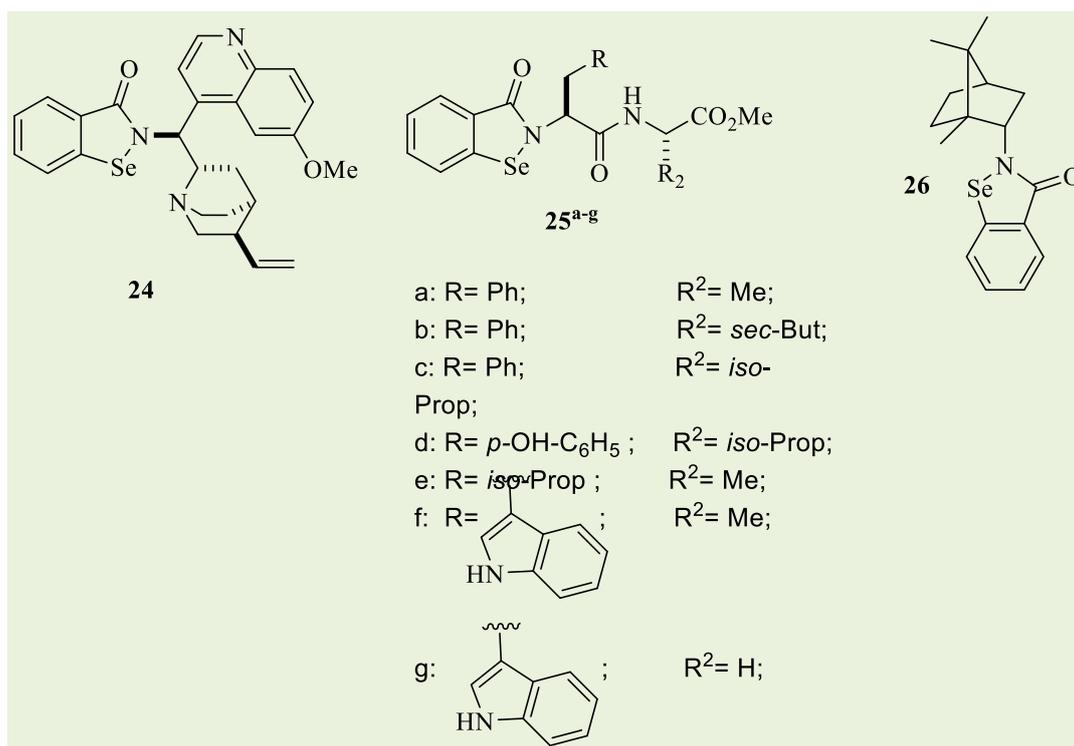


Figura 7. Derivados do ebselen com atividade para mimetizar a GPx. (Adaptado das Ref. 34, 35 e 36)

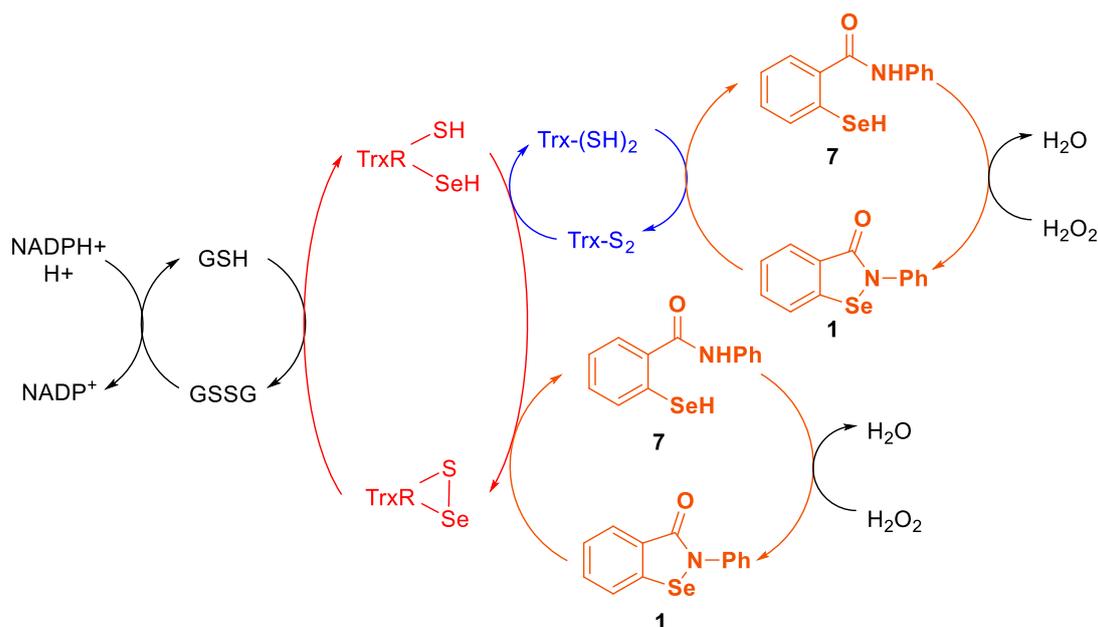
4. Outras Atividades Biológicas do Ebselen e seus Derivados

Como visto anteriormente, diversos estudos vêm sendo elaborados no que diz respeito a síntese e investigação de novos compostos derivados do ebselen para atuação como miméticos da GPx. Entretanto, pelo fato deste promissor composto apresentar diversas outras atividades biológicas, é de interesse da comunidade científica a realização de pesquisas relacionadas a novas atividades do ebselen e aquelas correspondentes a seus derivados.

Em casos como de isquemia cerebral na qual há redução do pH (7 para 6,3), a capacidade mimética da GPx do ebselen é reduzida.³⁷ Nessa situação, sua interação como substrato da tiorredoxina (Trx), de mamíferos, se torna mais expressiva.³⁸ O sistema Trx, é composto pela Trx, TrxR (tiorredoxina redutase) e por NADPH,³⁹ e está envolvido na replicação do DNA, sinalização redox e, assim como o sistema da GPx, é um dos

mais importantes sistemas de proteção contra os EROs.⁴⁰ Nesse mecanismo, a Trx e a TrxR agem reciclando o ebselen para sua forma de selenol (Esquema 5).

Enquanto em mamíferos o ebselen tem atividade antioxidante por meio da sua relação com as enzimas GPx e Trx, em bactérias age como um inibidor competitivo reversível de tiorredoxina redutase bacteriana⁴¹ Sendo assim, é considerado um antibiótico contra bactérias Gram-positivas, pois muitas destas não dispõem do sistema antioxidante de glutathione-GSH (metabolizado pela GPx).⁴² Já para bactérias Gram-negativas, a administração do ebselen com nitrato prata se tornou uma nova estratégia de combate às infecções, uma vez que a prata tem como mecanismo de ação a produção de radicais e o ebselen a inibição de um mecanismo de proteção a essas espécies. Essa nova estratégia mostrou atividade contra as cinco bactérias gram-negativas multirresistentes a drogas de mais difícil tratamento (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, and *E. coli*).⁴³



Esquema 5. Sistema de reciclagem do Ebselen pelo sistema Trx. (Adaptado da Ref. 20)

Como antifúngico, apresentou efeitos melhores do que os medicamentos antifúngicos convencionais, como anfotericina e fluconazol, contra fungos dos gêneros *Candida* e *Cryptococcus*, e em modelos de infecção em *C. elegans*. Tal ação pode ser explicada pois, assim como em bactérias, ao inibir a TrxR impede-se a reciclagem de GSH e consequentemente o aumento das EROs.⁴⁴

Estudos *in vitro* evidenciaram que EROs são essenciais para o crescimento viral em sua fase inicial de infecção, evidenciando que a atividade antioxidante do ebselen pode ser utilizada no caso de um tratamento antiviral. Outra característica importante se encontra na sua ação sobre

importantes proteínas de replicação em determinados vírus, além de inibir a produção de seus capsídeos, sendo assim, uma promissora substância anti-retroviral.²⁰

Além de um ótimo agente antioxidante, em altas concentrações o ebselen pode ser usado como pró oxidante para a indução de apoptose de células cancerígenas.⁴⁵

Recentemente, alguns derivados de ebselen foram descritos como inibidores da atividade da enzima metionina amino peptidase 2 humana, que é essencial para o avanço de diversas doenças, incluindo tumores sólidos (Figura 8).⁴⁶

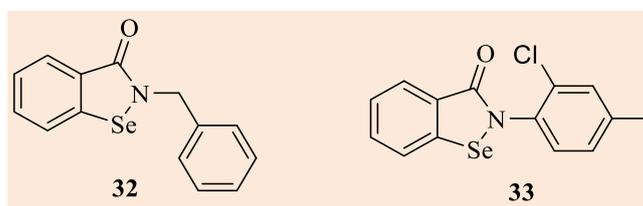


Figura 8. Derivados de ebselen inibidores de metionina

Ainda nesse âmbito, a atividade antitumoral de derivados de ebselen tem sido amplamente explorada. Alguns exemplos bem-sucedidos são mostrados na Figura 9.^{45,37}

É importante destacar que o ebselen é um inibidor da acetilcolinesterase (AChE).⁴⁸ Nesse sentido, alguns pesquisadores trabalharam para projetar e sintetizar derivados do mesmo para avaliar sua capacidade de inibir a atividade da

acetilcolinesterase. Dessa forma, substâncias com potencial multialvo para o tratamento da Doença de Alzheimer, devido às suas

propriedades antioxidantes, foram obtidas através da mistura entre o ebselen e donepezil⁴⁹, clioquinol⁵⁰ ou tacrina (Figura 10).⁵¹

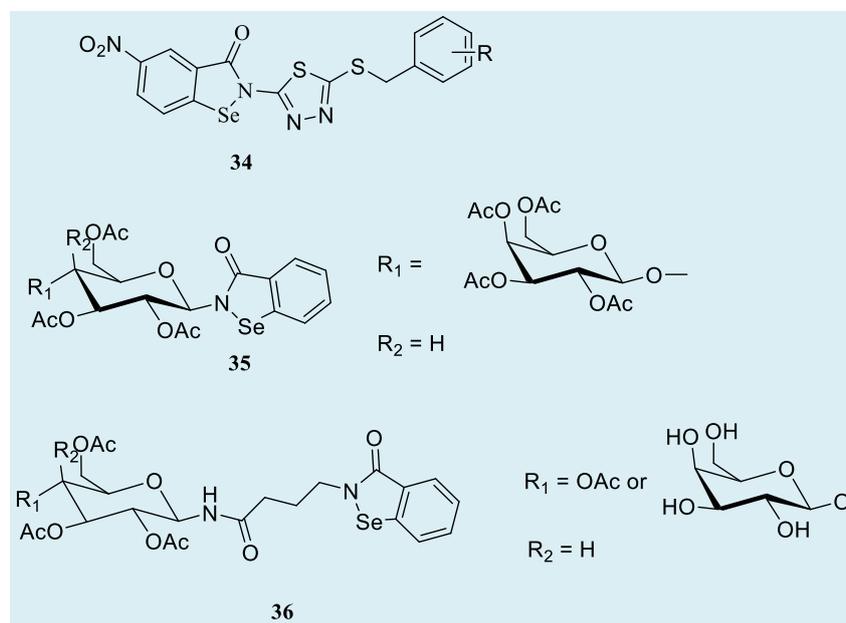


Figura 9. Derivados de ebselen **34**, **35** e **36** com atividade antitumoral. (Adaptado das Ref. 45-47)

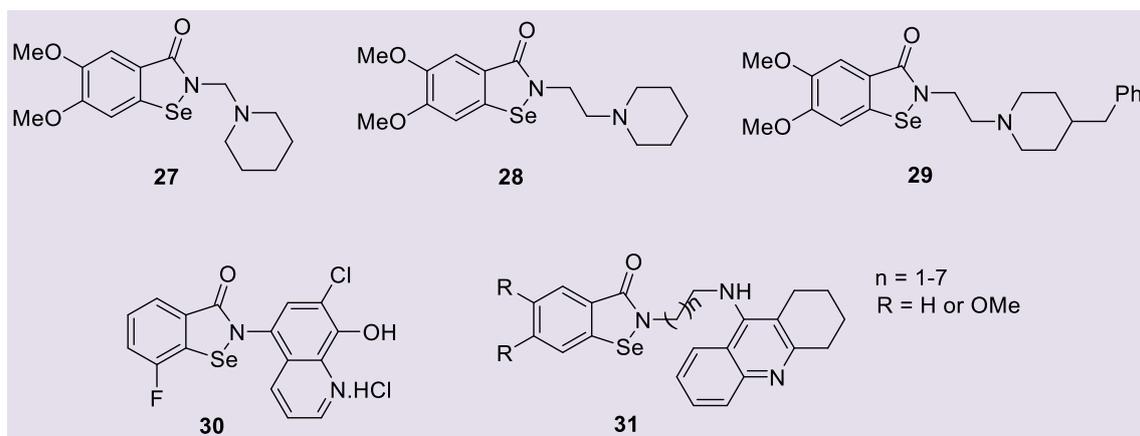


Figura 10. Compostos **27**, **28**, **29**, **30** e **31** com potencial para tratamento da Doença de Alzheimer. (Adaptado Ref. 48)

Em 2019, Martini e colaboradores investigaram a atividade do ebselen para tratamento da doença de Alzheimer. A descoberta de substâncias para tratamento desta doença consiste em desenvolver compostos capazes de atuar em múltiplos alvos envolvidos na patogenia e/ou no reposicionamento de substâncias antigas. Tendo como exemplo de reposicionamento, a injeção intracerebroventricular de estreptozotocina (antineoplásico) sendo

utilizada como modelo metabólico da doença de Alzheimer esporádica. Os resultados deste estudo mostraram que o ebselen atuou por vários alvos, sendo efetivo para reverter o comprometimento da memória, estresse oxidativo e apoptose de camundongos de modelos de metabolismo esporádico de Alzheimer. Esses resultados tornam o composto muito promissor para atuar no tratamento dessa doença.⁵²

Considerando estudos biológicos e medicinais adicionais, foram obtidas sondas marcadoras de fluorescência contendo ebselen e a interação destas com cisteíno proteases foi investigada por Gütschow e colaboradores.⁵³ Neste contexto, as sondas não se mostraram adequadas para marcação de catepsinas (tipo de cisteíno proteases), pois a interação do ebselen e das sondas com grupos tióis de proteínas pôde ser revertida

pela adição de redutores, como Ditionitrito (DTT), além de terem estimulado a atividade proteolítica das mesmas. Entretanto, os derivados fluorescentes de ebselen poderiam ser úteis para identificar proteínas que são alvo desta substância e, portanto, os autores consideram que as moléculas obtidas apresentam capacidade de serem considerados em estudos biológicos futuros (Figura 11).

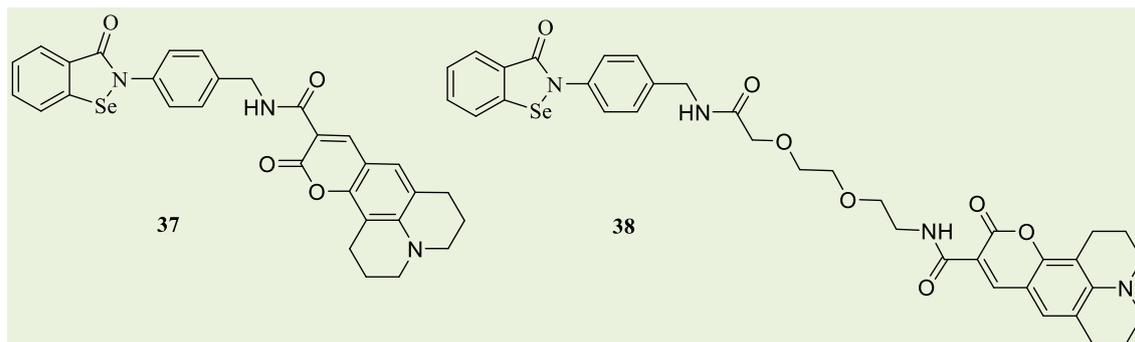


Figura 11. Compostos **37** e **38** testados como sondas marcadoras. (Adaptado Ref. 53)

5. Conclusão

Nesse artigo de revisão foram abordadas, de maneira geral, as características do primeiro composto orgânico sintético contendo selênio, o ebselen. Além de ser discutido seu possível mecanismo de ação em reações miméticas da GPx, foram abordadas distintas atividades biológicas do ebselen e seus derivados.

Fica clara a importância que esta molécula teve não somente em seu caráter clínico, mas também como meio de introdução e divulgação da química dos compostos de selênio. Assim, constata-se que é imprescindível a continuação dos estudos realizados com ela, seus derivados, assim como o grande potencial residente na química do selênio.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/PIBIC-UFF: IC 120608/2018-9) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ: E-26/201.835/2018) pelas bolsas de iniciação

científica.

Referências Bibliográficas

- Arakawa, M.; Ito, Y.; N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: Basic and clinical pharmacology. *The Cerebellum* **2007**, *4*, 308. [CrossRef]
- Meotti, F. C.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. *Toxicology Letters* **2003**, *1*, 9. [CrossRef]
- Takasago, T.; Peters, E. E.; Graham, D. I.; Masayasu, H.; Macrae, I. M.; Neuroprotective efficacy of ebselen, an anti-oxidant with anti-inflammatory actions, in a rodent model of permanent middle cerebral artery occlusion. *British Journal of Pharmacology* **1997**, *122*, 1251. [CrossRef]
- Fischer, H., Dereu, N; Mechanism of the Catalytic Reduction of Hydroperoxides by Ebselen: A Selenium - 77 Nmr Study. *Bulletin Des Sociétés Chimiques Belges* **1987**, *96*, 757. [CrossRef]
- Dawson, D. A.; Masayasu, H.; Grahama, D. I.;

- Macraea, I. M.; The neuroprotective efficacy of ebselen (a glutathione peroxidase mimic) on brain damage induced by transient focal cerebral ischaemia in the rat. *Neuroscience Letters* **1995**, *185*, 65. [CrossRef]
- ⁶ Saeed, A.; Larik, F. A.; Channar, P. A. Synthetic Approaches to the Multifunctional Drug Ebselen and Analogs: Past and Present. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2016**, *13*, 312. [CrossRef]
- ⁷ Engman, L.; Hallberg, A. Expedient synthesis of ebselen and related compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, p.2964. [CrossRef]
- ⁸ Barbosa, N. V.; Nogueira, C. W.; Nogara, P. A.; de Bem, A. F.; Aschner, M.; Rocha, J. B. T. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agentes. *Metallomics* **2017**, *9*, 1703. [CrossRef]
- ⁹ Safayhi, H.; Tiegs, G.; Wendel, A. A novel biologically active seleno-organic compound—V: Inhibition by ebselen (PZ 51) of rat peritoneal neutrophil lipoxigenase. *Biochemical Pharmacology* **1985**, *32*, 2691. [CrossRef]
- ¹⁰ Yamaguchi, T.; Sano, K.; Takakura, K.; Saito, I.; Shinohara, Y.; Asano, T.; Yasuhara, H. A Placebo-Controlled, Double-blind Clinical Trial. *Stroke* **1998**, *29*, 12. [CrossRef]
- ¹¹ Yamagata, K.; Ichinose, S.; Miyashita, A.; Tagami, M. Protective effects of ebselen, a seleno-organic antioxidant on neurodegeneration induced by hypoxia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Neuroscience* **2008**, *153*, 428. [CrossRef]
- ¹² Mahadevan, J.; Parazzoli, S.; Oseid, E.; Hertz, A. V.; Bernlohr, D. A.; Vallerie, S. N.; Liu, C.; Lopez, M.; Harmon, J. S.; Robertson, R. P. Ebselen treatment prevents islet apoptosis, maintains intranuclear Pdx-1 and MafA levels, and preserves β -cell mass and function in ZDF rats. *Diabetes* **2013**, *62*, 3582. [CrossRef]
- ¹³ Thanna, S.; Goins, C. M.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Ronning, D. R.; Sucheck, S. J. Thermal and Photoinduced Copper-Promoted C–Se Bond Formation: Synthesis of 2-Alkyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ones and Evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *84*, 3844. [CrossRef]
- ¹⁴ Favrot, L.; Grzegorzewicz, A. E.; Lajiness, D. H.; Marvin, R. K.; Boucau, J.; Isailovic, D.; Jackson, M.; Ronning, D. R. Mechanism of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85 by ebselen. *Nature Communications* **2013**, *4*, 2748. [CrossRef]
- ¹⁵ Macegoniuk, K.; Grela, E.; Palus, J.; Rudzińska-Szostak, E.; Grabowiecka, A.; Biernat, M.; Berlick, Ł. 1,2-Benzisoselenazol-3(2H)-one Derivatives As a New Class of Bacterial Urease Inhibitors. *Journal Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 8125. [CrossRef]
- ¹⁶ Masumoto, H.; Sies, H. The Reaction of Ebselen with Peroxynitrite. *Chemical Research in Toxicology* **1996**, *9*, 262. [CrossRef]
- ¹⁷ Porciúncula, L. O.; Rocha, J. B. T.; Boeck, C. R.; Vendite, D.; Souza, D. O. Ebselen prevents excitotoxicity provoked by glutamate in rat cerebellar granule neurons. *Neuroscience Letters* **2001**, *299*, 217. [CrossRef]
- ¹⁸ Lieberman, O. J.; Orr, M. W.; Wang, Y.; Lee, V. T. High-Throughput Screening Using the Differential Radial Capillary Action of Ligand Assay Identifies Ebselen As an Inhibitor of Diguanylate Cyclases. *ACS Chemical Biology* **2014**, *9*, 183. [CrossRef]
- ¹⁹ Bender, K. O.; Garland, M.; Ferreyra, J. A.; Hryckowian, A. J.; Child, M. A.; Puri, A. W.; Solow-Cordero, D. E.; Higginbottom, S. K.; Segal, E.; Banaei, N.; Shen, A.; Sonnenburg, J. L.; Bogoy, M. A small-molecule antivirulence agente for trating *Clostridium difficile* infection. *Science Translational Medicine* **2015**, *7*, 306. [CrossRef]
- ²⁰ Ren, X.; Zou, L.; Luc, J.; Holmgren, A. Selenocysteine in mammalian thioredoxin reductase and application of ebselen as a therapeuti. *Free Radical Biology and Medicine* **2018**, *127*, 238. [CrossRef]
- ²¹ Braga, A.; Rafique, J.; *Patai's Chemistry of Functional Groups: Synthesis of biologically relevant small molecules containing selenium. Part A. Antioxidant Compounds*. John Wiley & Sons Ltd: Nova Jersey, 2013. [CrossRef]
- ²² Santi, C.; Tidei, C.; Scalera, C.; Piroddi, M.; Galli, F. Selenium Containing Compounds from

- Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity. *Current Chemical Biology* **2013**, *7*, 25. [CrossRef]
- ²³ Sands, K. N.; Back, T. G. Key steps and intermediates in the catalytic mechanism for the reduction of peroxides by the antioxidant ebselen. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4959. [CrossRef]
- ²⁴ Sarma, B. K.; Mugesh, G. Antioxidant Activity of the Anti-Inflammatory Compound Ebselen: A Reversible Cyclization Pathway via Selenenic and Seleninic Acid Intermediates. *Chemistry* **2008**, *14*, 10603. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Sarma, B. K.; Mugesh, G.; Glutathione peroxidase (GPx)-like antioxidant activity of the organoselenium drug ebselen: unexpected complications with thiol exchange reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 11477. [CrossRef]
- ²⁶ Sarma B. K., Mugesh G. Thiol cofactors for selenoenzymes and their synthetic mimics. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**; *6*, 965. [CrossRef]
- ²⁷ Parnham, M. J.; Biederman, J.; Bittner, C.; Dereu, N.; Leyck, S.; Wetzig, H. Structure-activity relationships of a series of anti-inflammatory benzoselenazolones (BISAs). *Agents Actions* **1989**, *27*, 306. [CrossRef]
- ²⁸ Sanjio, S.; Zade, S. P.; Santos, H. K.; Tripathi, H. B.; Singh, G. W. Convenient Synthesis, Characterization and GPx-Like Catalytic Activity of Novel Ebselen Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 3857. [CrossRef]
- ²⁹ Bhabak, K. P.; Mugesh, G. Synthesis, characterization, and antioxidant activity of some ebselen analogues. *Chemical European Journal* **2007**, *13*, 4594. [CrossRef]
- ³⁰ Pacula, A. J.; Scianowski, J.; Aleksandrak, K. B. Highly efficient synthesis and antioxidant capacity of *N*-substituted benzoselenazol-3(2*H*)-ones. *RSC Advances* **2014**, *4*, 48959. [CrossRef]
- ³¹ Kumar, S.; Yan, J.; Poon, J.; Singh, V. P.; Lu, X.; Ott, M. K.; Engman, L.; Kumar, S. Multifunctional Antioxidants: Regenerable Radical-Trapping and Hydroperoxide-Decomposing Ebselenols. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 3729. [CrossRef]
- ³² Singh, V. P.; Poon, J.; Yan, J.; Lu, X.; Ott, M. K.; Butcher, R. J.; Gates, P. J.; Engman, L. Nitro-, Azo-, and Amino Derivatives of Ebselen: Synthesis, Structure, and Cytoprotective Effects. *Journal Organic Chemistry* **2017**, *82*, 313 [CrossRef]
- ³³ Elsherbini, M.; Hamama, W. S.; Zoorob, H. H.; Bhowmick, D.; Mugesh, G.; Wirth, T. Synthesis and Antioxidant Activities of Novel Chiral Ebselen Analogues. *Heteroatom Chemistry* **2014**, *25*, 320. [CrossRef]
- ³⁴ Balkrishna, S. J.; Kumar, S.; Azad, G. K.; Bhakuni, B. S.; Panini, P.; Ahalawat, N.; Tomar, R. S.; Detty, M. R.; Kumar, S. An ebselen like catalyst with enhanced GPx activity via a selenol intermediate. *Organic Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 1215. [CrossRef]
- ³⁵ Kandhan Satheeshkumar Prof. Dr. Govindasamy Mugesh; Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide-Based Ebselen Analogues. *Chemistry European Journal* **2011**, *17*, 4849. [CrossRef]
- ³⁶ Pacuła, A. J.; Kaczor, K. B.; Antosiewicz, J.; Janecka, A.; Długosz, A.; Janecki, T.; Wojtczak, A.; Ścianowski, J. New Chiral Ebselen Analogues with Antioxidant and Cytotoxic Potential. *Molecules* **2017**, *22*, 492. [CrossRef]
- ³⁷ Hassan W.; Ibrahim, M.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Mohammadzai, I. U.; Taube, P. S.; Rocha, J. B. Enhancement of iron-catalyzed lipid peroxidation by acidosis in brain homogenate: comparative effect of diphenyl diselenide and ebselen, *Brain Research* **2009**, *1258*, 71. [CrossRef]
- ³⁸ Ren, X.; Zou, L.; Zhang, X.; Branco, V.; Wang, J.; Carvalho, C.; Holmgren, A.; Lu, J. Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system. *Antioxidant & Redox Signaling* **2017**, *27*, 989. [CrossRef]
- ³⁹ Holmgren A. Thioredoxin. *Annual Review of Biochemistry* **1985**, *54*, 237. [CrossRef]
- ⁴⁰ Buettner, C.; Harney, J. W.; Larsen, P. R. The role of selenocysteine 133 in catalysis by the human type 2 iodothyronine deiodinase. *Endocrinology* **2000**, *141*, 4606. [CrossRef]
- ⁴¹ Lu, J.; Vlamis-Gardikas, A.; Kandasamy, K.; Zhao, R.; Gustafsson, T. N.; Engstrand, L.;

- Hoffner, S.; Engman, L.; Holmgren, A. Inhibition of bacterial thioredoxin reductase: an antibiotic mechanism targeting bacteria lacking glutathione, *FASEB Journal* **2013**, *27*, 1394. [CrossRef]
- ⁴² Fahey, R. C.; Brown, W. C.; Adams, W. B.; Worsham, M. B. Occurrence of glutathione in bacteria, *Journal of Bacteriology* **1978**, *133*, 1126. [PubMed]
- ⁴³ Zou, L. L. Synergistic antibacterial effect of silver and ebselen against multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *EMBO Molecular Medicine* **2017**, *9*, 1165. [CrossRef]
- ⁴⁴ Thangamani, S. Ebselen exerts antifungal activity by regulating glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS) production in fungal cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **2017**, *1861*, 3002. [CrossRef]
- ⁴⁵ Magdalena, O.; Agata, J. P.; Ulana, J.; Jedrzej, A.; Jacek, S. The Influence of O/S Exchange on the Biocatalytic Activity of Benzisoseleazol-3(2H)-ones. *Catalysts* **2018**, *8*, 493. [CrossRef]
- ⁴⁶ Węglarz-Tomczak, E.; Burda-Grabowska, M.; Giurg, M.; Mucha, A.; Identification of methionine aminopeptidase 2 as a molecular target of the organoselenium drug ebselen and its derivatives/analogues: Synthesis, inhibitory activity and molecular modeling study. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 5254. [CrossRef]
- ⁴⁷ Bijian, K.; Zhang, Z.; Xu, B.; Jie, S.; Chen, B.; Wan, S.; Wu, J.; Jiang, T.; Alaoui-Jamali, M. A. Synthesis and biological activity of novel organoselenium derivatives targeting multiple kinases and capable of inhibiting cancer progression to metastases. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *48*, 143. [CrossRef]
- ⁴⁸ Martini, F.; Bruning, C. A.; Soares, S. M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Inhibitory effect of ebselen on cerebral acetylcholinesterase activity in vitro: kinetics and reversibility of inhibition. *Current Pharmaceutical Design* **2015**, *21*, 920. [CrossRef]
- ⁴⁹ a) Luo, Z.; Liang, L.; Sheng, J.; Pang, Y.; Li, J.; Huang, L.; Li, X. Synthesis and biological evaluation of a new series of ebselen derivatives as glutathione peroxidase (GPx) mimics and cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 1355. [CrossRef] b) Luo, Z.; Sheng, J.; Sun, Y.; Chuanjun, L.; Jun, Y.; Anqiu, L.; Hai-bin, L.; Ling, H.; Xingshu, L.; Synthesis and Evaluation of Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer's Disease Based on the Fusion of Donepezil and Ebselen. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 9089. [CrossRef] c) Zhiren, W.; Yali, W.; Wenrui, L.; Zhihong, L.; Zonghua, L.; Yang, S.; Ruibo, W.; Ling, H.; Xingshu, L. Computer-assisted designed "selenoxy-chinolin": a new catalytic mechanism of the GPx-like cycle and inhibition of metal-free and metal-associated A β aggregation. *Dalton Transactions* **2015**, *44*, 20913. [CrossRef]
- ⁵⁰ Wang, B.; Wang, Z.; Chen, H.; Lu, C.; Li, X.; Synthesis and evaluation of 8-hydroxyquinolin derivatives substituted with (benzo[d] [1,2] selenazol-3(2H)-one) as effective inhibitor of metal-induced A β aggregation and antioxidant. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *24*, 4741. [CrossRef] b) Wang, Z.; Li, W.; Wang, Y.; Li, X.; Huang, L.; Li, X. Design, synthesis and evaluation of clioquinol-ebselen hybrids as multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease. *RSC Advances* **2016**, *6*, 7139. [CrossRef]
- ⁵¹ Rafique, J.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Barbosa, F. A. R.; Braga, A. L. Recent Advances in the Synthesis of Biologically Relevant Selenium-containing 5-Membered Heterocycles. *Current Organic Chemistry* **2016**, *20*, 166. [CrossRef]
- ⁵² Martini, F.; Rosa, S. G.; Klann, I. P.; Fulco, B. C. W.; Carvalho, F. B.; Rahmeier, F. L.; Fernandes, M. C.; Nogueira, C. W. A multifunctional compound ebselen reverses memory impairment, apoptosis and oxidative stress in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* **2019**, *109*, 107. [CrossRef]
- ⁵³ Küppers, A. C. S.; Palus, J.; Giurg, M.; Skarzewski, J.; Gütschow, M. Convergent Synthesis of Two Fluorescent Ebselen-Coumarin Heterodimers. *Pharmaceuticals* **2016**, *9*, 43. [CrossRef]