

Atividade anti-hiperglicemiante oral de derivados de 2-fenil-2H-1,2,3-triazóis

João M. Rezende-Neto^{1,*} (TM), Tays F. M. Bento¹ (IC), Walter C. G. Valente¹ (TM), Daniel T. Gonzaga² (PG), Giuliana Viegas Schirato³ (PQ), Rafael F. Dantas¹ (PQ), Fernando C. da Silva² (PQ), Vitor F. Ferreira² (PQ), Mario R. Senger¹ (PQ), Floriano P. Silva Jr¹ (PQ). *email: joao.neto@ioc.fiocruz.br

¹Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil.

²Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, RJ, Brasil.

³Centro de Experimentação animal, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brasil.

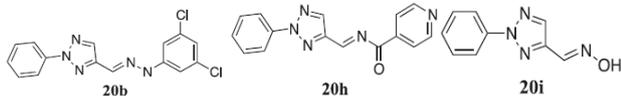
Palavras Chave: Diabetes mellitus tipo 2, glicosidases, triazóis, desenvolvimento de fármacos.

Introdução

Mais de 310 milhões de pessoas sofrem de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) no mundo. Na DM-2 a secreção de insulina pelo pâncreas pode ser normal, mas a entrada de glicose nas células está comprometida, devido ao número reduzido de receptores para insulina, elevando os níveis de glicose sanguíneos. Nosso grupo tem investigado novos inibidores glicoconjugados^{1,2} e não-glicoconjugados³ de α -glicosidases baseados no núcleo triazol como agentes antidiabéticos.

Resultados e Discussão

Os 1,2,3-triazóis descritos neste trabalho foram sintetizados pela reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre⁴. Os 60 compostos obtidos tiveram sua síntese, composição farmacêutica e métodos de tratamento patenteados junto ao INPI (BR10201402751). Estes foram triados a 500 μ M na atividade enzimática da α -amilase pancreática suína e na enzima MAL12 de levedura, os inibidores mais potentes tiveram seu valor de IC₅₀ reportado³. A maior parte dos inibidores ativos nas glicosidases descritas acima são derivados de carboxialdeído, fenilhidrazona (**20b**), N-metilenisonicotinamida (**20h**) e oxima (**20i**).



Para os testes *in vivo* selecionamos os compostos mais potentes que não foram derivados de carboxialdeídos. Os compostos (**20b**, **20h** e **20i**) assim como a acarbose (controle positivo) foram administrados via sonda oral (gavagem) na concentração de 10 mg/Kg juntamente com 4 g/Kg de uma solução de maltose. Os camundongos tratados com o composto **20i** e com acarbose demonstraram uma redução significativa no pico de glicemia pós-prandial quando comparados com os

animais controle, que receberam somente a solução de maltose (Fig. 1).

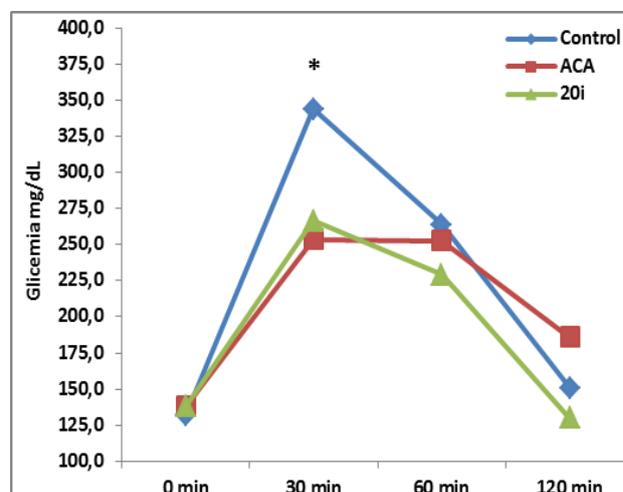


Fig.1. Efeito do composto **20i** e da acarbose (10 mg/Kg) no efeito hiperglicêmico induzido pela maltose (4 g/Kg) por via oral (n=6). * P<0,05

Conclusões

Nossos resultados demonstram a atividade anti-hiperglicemiante de derivados de 2-fenil-2H-1,2,3-triazóis. Esses compostos são uma nova classe de moléculas não glicosídicas obtidas através de simplificação molecular com potencial para o tratamento da DM-2. Estudos estão sendo conduzidos pelo nosso grupo para determinar a cinética do mecanismo de inibição promovido por estes compostos.

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq e FIOCRUZ

¹Ferreira, S. B.; Soderro, A. C.; Cardoso, M. F.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J Med Chem.* **2010**, *25*, 2364.

²Senger, M. R.; Gomes, L. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; Silva, F. P. *ChemBiochem.* **2012**, *23*, 1584

³Gonzaga, D.; Senger M. R.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Silva-Jr, F. P. *Eur J Med Chem.* **2014**, *74*, 461

⁴Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.