

## Síntese e estudo do mecanismo molecular responsável pela atividade antidiabética de novos 1*H*-1,2,3-triazóis glicoconjugados

Sabrina B. Ferreira (PQ)<sup>1\*</sup>, Mario R. Senger (PQ)<sup>2</sup>, Carlos R. Kaiser (PQ)<sup>1</sup>, Vitor F. Ferreira (PQ)<sup>3</sup>, Floriano P. Silva-Jr (PQ)<sup>2</sup>

e-mail: [gqosabrina@yahoo.com.br](mailto:gqosabrina@yahoo.com.br).

1- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, LABRMN; 2- FIOCRUZ, Instituto Oswaldo Cruz, LBPP; 3- Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica

Palavras Chave: triazol, glucosidase, acarbose, carboidrato.

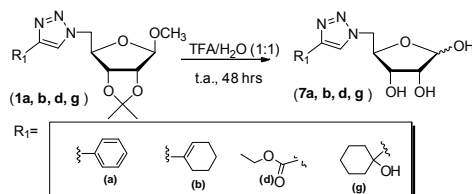
### Introdução

Recentemente, nosso grupo sintetizou e caracterizou uma série de novos 1,2,3-triazóis conjugados a 1-*O*-metil- $\beta$ -D-ribose com atividade inibitória sobre  $\alpha$ -glicosidase e que também demonstrou a atividade hipoglicemiante em ratos não-diabéticos. Agentes antidiabéticos buscam reduzir a hiperglicemia e assim diminuir o risco elevado de doenças micro- e macro-vasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (T2D). A inibição de  $\alpha$ -glicosidases, como a  $\alpha$ -amilase pancreática ( $\alpha$ -AP), tem grande valor no controle dos níveis sanguíneos pós-prandiais de glicose, razão pela qual inibidores dessas enzimas são usados no controle da T2D. A julgar pelos resultados obtidos *in vivo* para estes compostos, nosso grupo vem trabalhando com a hipótese de que estes efeitos biológicos são decorrentes da inibição da  $\alpha$ -AP. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os compostos triazólicos glicoconjugados (GTCs) como inibidores da  $\alpha$ -AP e assim iniciar a caracterização do mecanismo molecular responsável pela atividade antidiabética destes compostos.

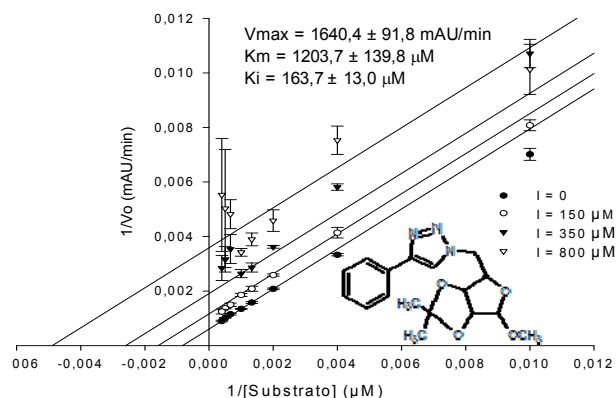
### Resultados e Discussão

A metodologia utilizada para obtenção dos GTCs foi publicada anteriormente.<sup>1</sup> Foi realizada a desproteção das hidroxilas<sup>2</sup> da parte glicosídica dos triazóis mais ativos (**Esquema 1**), pois os estudos prévios de modelagem molecular sobre a maltase de levedura<sup>1</sup> indicaram que isso poderia favorecer a potência inibitória dos compostos. Usando  $\alpha$ -AP suína purificada e 2-cloro-4-nitrofenil- $\alpha$ -D-maltotriosídeo como substrato, todos os 26 compostos foram testados a 100  $\mu$ M quanto à inibição da enzima. Oito GTCs foram capazes de inibir a  $\alpha$ -AP em mais de 25% e foram caracterizados quanto ao IC<sub>50</sub>. Confirmando a previsão, os derivados mais potentes foram os GTCs desprotegidos (e.g. 35,8 $\pm$ 1,3  $\mu$ M para R=ciclohexeno and 86,9 $\pm$ 6,0 $\mu$ M para R=fenil). Em seguida, o modo de inibição dos compostos mais potentes foi caracterizado variando-se as

concentrações de substrato e inibidor. Os resultados até o momento demonstram que GTCs são inibidores reversíveis e apresentam modos de inibição variando desde não-competitivo ( $\alpha \leq 1$ ) até incompetitivo ( $\alpha \ll 1$ ), i.e., atuam preferencialmente pela formação de complexos ternários (ESI) estáveis (**Figura 1**).



**Esquema 1.** Metodologia de desproteção dos triazóis glicoconjugados.



**Figura 1.** Gráfico Lineweaver-Burk para o inibidor incompetitivo 4a.

### Conclusões

Os dados apresentados revelam o mecanismo de inibição sobre a  $\alpha$ -AP, um dos potenciais alvos biológicos dos GTCs. Novos fármacos antidiabéticos poderão ser planejados com base nesse conhecimento.

### Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPQ

<sup>1</sup> Ferreira, S.B.; Sodero, A.C.R.; Cardoso, M.F.C.; Lima, E.S.; Kaiser, C.R.; Silva-Jr, F.P.; Ferreira, V.F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2364.

<sup>2</sup> Winans, K. A. e Bertozzi, C. R. *Chem. Biol.*, **2002**, 9, 113.