

1-Fenil-1H- e 2-fenil-2H-1,2,3- triazóis: síntese, potencial antioxidante e efeito inibitório na enzima alfa-glicosidase MAL12

Mario R. Senger^{1,*} (PQ), Daniel T. Gonzaga² (PG), Rafael F. Dantas¹, Fernando C. da Silva² (PQ), Vitor F. Ferreira² (PQ), Floriano P. Silva Jr¹ (PQ). email: mario.senger@ioc.fiocruz.br

¹Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, RJ, Brasil. ²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEG, Campus do Valonguinho, RJ, Brasil.

Palavras Chave: Glicosidasas, simplificação molecular, maltase, triazóis, desenvolvimento de fármacos.

Introdução

O interesse em compostos 1,2,3-triazólicos vem crescendo na área de química medicinal devido a sua diversidade de efeitos biológicos e síntese relativamente simples. Alguns derivados destas moléculas heterocíclicas já estão em fase final de ensaios clínicos para o tratamento de câncer, HIV e como antibióticos. Neste trabalho reportamos a síntese de triazóis não glicosídicos e seu efeito antioxidante e inibitório na glicosidase de levedura MAL12.

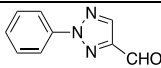
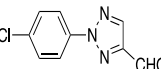
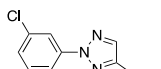
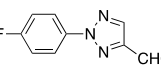
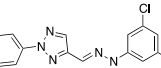
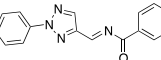
Resultados e Discussão

Todos os 1,2,3-triazóis descritos neste trabalho foram preparados por rotas sintéticas conhecidas. A metodologia sintética baseou-se na reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisadas por cobre¹. Os sessenta compostos sintetizados foram triados a 500 µM na atividade enzimática da MAL12 e no ensaio de potencial antioxidante DPPH. No teste de inibição da MAL12, seis compostos foram considerados ativos (inibição ≥ 60%) com a inibição máxima chegando a 99,4% nesta concentração. Os valores de IC₅₀ foram calculados para os compostos ativos e variaram de 54 a 482 µM (**Figura 1**). Quatro compostos apresentaram valores de IC₅₀ menores (mais potentes) que a acarbose (IC₅₀=109 µM). A maior parte dos inibidores ativos é derivada de carboxialdeídos, fenilhidrazonas, oximas e N-metilenoisonicotinamida.

O teste de potencial antioxidante⁴ demonstrou que quatro compostos tiveram uma atividade de scavenger do radical DPPH semelhante ao antioxidante comercial trolox (75,3-76,5%, versus 81,2% trolox).

Nossos dados apontam que os fenil triazóis possuem um efeito dual que pode ser explorado para o desenvolvimento de fármacos. Estudos estão sendo conduzidos pelo nosso grupo para determinar a cinética do mecanismo de inibição promovida por estes compostos.

Tabela 1: IC₅₀ e índice de eficiência de ligação dos triazóis na atividade da maltase de levedura MAL12

Inibidor	MM (Da)	IC ₅₀ (µM) ^[a]	IEL ^[b,a]
	173,3	72±12	23,9
	207,6	54±6	20,6
	242,1	93±12	16,6
	191,2	482±49	17,4
	332,2	75±5	12,4
	292,3	369±25	11,7

^[a]Os ensaios enzimáticos foram realizados conforme descrito previamente². ^[b]IEL = $\mu\text{IC}_{50}/\text{MW}(\text{kDa})^3$

Conclusões

Neste trabalho reportamos a síntese de uma nova classe de moléculas triazólicas não glicosídicas através de simplificação molecular com potencial antioxidante e antidiabético que pode ser explorado para o desenvolvimento de fármacos.

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq e FIOCRUZ

¹Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

²Ferreira, S. B.; Soderó, A. C.; Cardoso, M. F.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J Med Chem.* **2010**, 25, 2364.

³Abad-Zapatero C. *Ex. Opin. Drug Discov.* **2007**, 2, 469.

⁴Rao, R.R.; Tiwari A.K.; Reddy P.P.; Babu K.S.; Ali A.Z.; Madhusudana, K.; Madhusudana R.J. *Bioorg Med Chem.* **2009**, 17, 5170.