

Efeito de compostos 1H-1,2,3-triazólicos derivados da *nor*-β-lapachona sobre a atividade de glicosidases com potencial farmacológico

Rafael F. Dantas^{1,*} (PQ), Mario R. Senger¹ (PQ), Mariana F. do C. Cardoso (PG)², Fernando de C. da Silva² (PQ), Vitor F. Ferreira² (PQ), Floriano P. Silva Jr¹ (PQ).

*email: rafael.dantas@ioc.fiocruz.br

¹Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, 21040-360 (Brasil). ²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEG, Campus do Valonguinho, 24210-14, (Brasil)

Palavras Chave: Diabetes mellitus, glicosidases, triazóis, naftoquinona, *nor*-beta-lapachona.

Introdução

Os inibidores de glicosidases - enzimas que catalisam a hidrólise de ligações glicosídicas – apresentam potencial farmacológico no tratamento do diabetes mellitus, câncer e outras doenças.

Nosso grupo mostrou que algumas séries de 1H-1,2,3-triazóis glicoconjugados são potentes inibidores de α-glicosidases^{1,2} e apresentam efeito hipoglicemiante *in vivo*¹ o que sugere sua aplicação no tratamento do diabetes mellitus. Desde então procuramos substituir a porção carboidrato por grupamentos químicos mais simples capazes de manter a atividade inibitória e que ofereçam outras propriedades farmacológicas.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de uma série de 1H-1,2,3-triazóis contendo o núcleo 2-furanonaftoquinona da *nor*-beta-lapachona (Fig. 1), uma molécula com ação antitumoral³, sobre a atividade de seis glicosidases comerciais: maltase de levedura (α-glicosidase), α-amilase pancreática suína, α-galactosidase de grãos de café verde, α-manosidase de *Canavalia ensiformis*, β-glucosidase de amêndoa e β-galactosidase de *Aspergillus oryzae*.

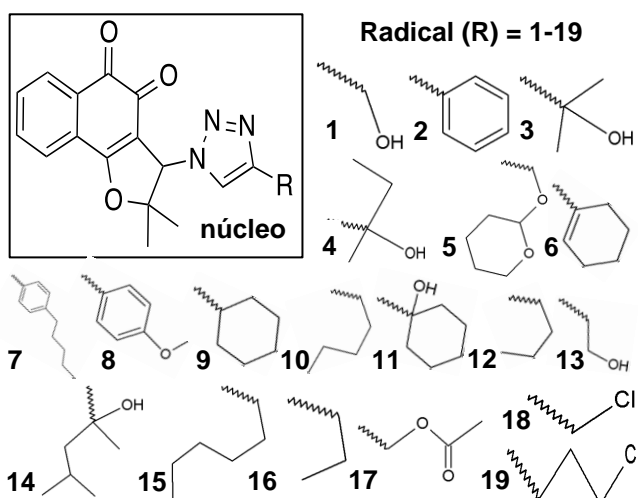


Figura 1. Série de compostos 2-furanonaftoquinona 1H-1,2,3-triazólicos.

Resultados e Discussão

A maioria dos triazóis inibiu menos de 50% a atividade das glicosidases na concentração de 500 μM. O composto V10 foi o mais ativo e inibiu 66,2% a atividade de maltase de levedura, enquanto a acarbose, um inibidor de α-glicosidases usado no tratamento do diabetes mellitus, inibiu 41,2% (Fig. 2). O valor de IC₅₀ determinado para V10 foi 413,7 ± 71,7 μM.

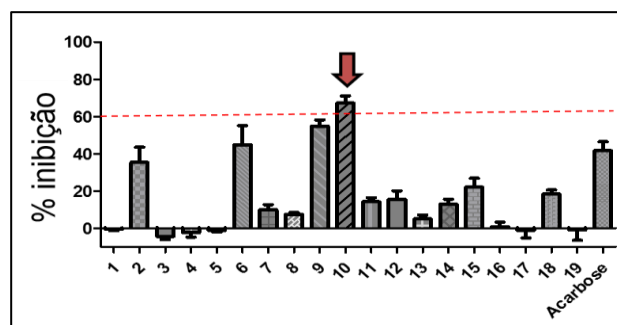


Figura 2. Triagem dos compostos 2-furanonaftoquinona 1H-1,2,3-triazólicos e do inibidor acarbose sobre a atividade de maltase de levedura.

Conclusões

O composto V10 foi o mais ativo da série analisada. A inibição da atividade de maltase sugere que V10 possa ser usado como uma base molecular no desenvolvimento racional de hipoglicemiantes orais com atividade antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, Fiocruz

¹ 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, 2364-75.

² Senger, M. R.; Gomes, L. C. A.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; Silva Jr., F. P. *Chembiochem* **2012**, 13(11), 1584-93.

³ Silva Jr., E. N.; Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Pinto, M. C. F. R.; De Simone, C. A.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 504-8.