

Efeito de 1H-1,2,3-triazóis não-glicoconjugados sobre a atividade de glicosidases com potencial para o tratamento do diabetes mellitus

Ana C. M. de Almeida^{1*} (IC), Rafael F. Dantas¹ (PQ), Mario R. Senger¹ (PQ), João de M. Rezende (TM) Vitor F. Ferreira² (PQ), Carlos R. Kaiser³ (PQ), Sabrina B. Ferreira³ (PQ), Floriano P. Silva Jr¹ (PQ).

* email: anakarol.marqui@gmail.com

¹Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, 21040-360 (Brasil). ² Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, 24020-150 (Brasil). ³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Ilha do Fundão, 21941909 (Brasil)

Palavras Chave: Diabetes mellitus, glicosidases, triazóis.

Introdução

As glicosidases, enzimas que catalisam a hidrólise de ligações glicosídicas, representam um alvo potencial no tratamento do diabetes mellitus. Exemplo disso são os inibidores acarbose e miglitol, usados atualmente como hipoglicemiantes orais.

Estudos anteriores do nosso grupo mostraram que algumas séries de 1H-1,2,3-triazóis glicoconjugados são potentes inibidores da atividade de maltase de levedura¹ e α -amilase pancreática suína² e apresentam efeito hipoglicemiante *in vivo*¹. O potencial farmacológico desses compostos nos estimulou a sintetizar triazóis com substituições na porção carboidrato por grupamentos químicos mais simples, mas que mantivessem a atividade inibitória de glicosidases.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de duas séries de 1H-1,2,3-triazóis (Fig. 1A e 1B) sobre a atividade das seguintes glicosidases comerciais: maltase de levedura e α -amilase pancreática suína. Os compostos mais ativos tiveram seus valores de IC₅₀ determinados.

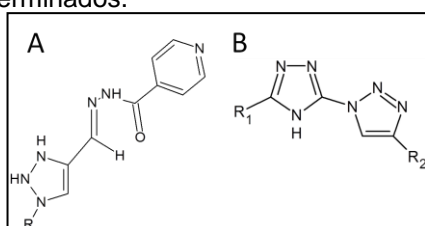


Figura 1. Núcleos das séries de compostos 1H-1,2,3-triazólicos TRIISO (A) e BISTRIS (B).

Resultados e Discussão

A triagem das duas séries de triazóis revelou que os compostos TRIISO 7 (R=benzonitrila), BISTRIS 1 (R1=fluoralquil; R2=aril) e 3 (R1=alquil; R2=aril) inibiram em cerca de 100% a atividade de maltase de levedura à 500 μ M (Fig. 2). Para cada um desses triazóis foi realizada uma curva variando as

concentrações do inibidor que permitiu a determinação dos valores de IC₅₀ (Fig. 3).

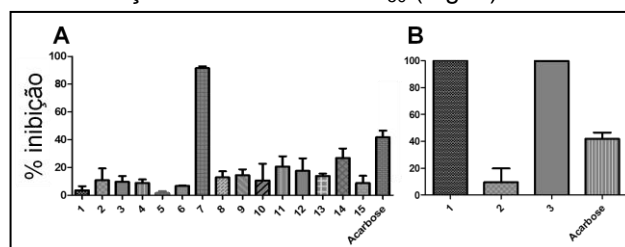


Figura 2. Triagem à 500 μ M das séries de 1H-1,2,3-triazóis TRIISO (A) e BISTRIS (B) sobre a atividade de maltase de levedura.

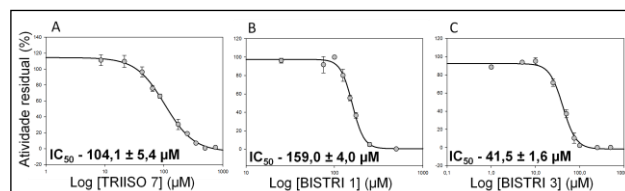


Figura 3. Curva de inibição e valor de IC₅₀ dos compostos TRIISO-7 (A), BISTRIS-1 (B) e BISTRIS-3 (C) sobre a atividade de maltase de levedura.

Conclusões

Os compostos TRIISO-7, BISTRIS-1 e -3 foram os mais ativos das séries analisadas. Estudos estão sendo conduzidos para verificar o efeito destes compostos *in vitro* sobre a atividade de α -amilase pancreática suína e de α -glicosidases intestinais de camundongo. A estrutura de BISTRIS-3 será utilizada como modelo para a síntese de novos inibidores com potencial hipoglicemiante.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, Fiocruz

¹ Ferreira, S. B.; Soderro, 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.