

# Híbridos de 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas como inibidores da enzima nucleosídeo hidrolase de *Leishmania donovani*

Camila A. Wegermann (PQ),<sup>1</sup> Amanda R. P. Costa (PG),<sup>1</sup> Millena S. Ceroulo(IC),<sup>1</sup> Fernanda C. S. Boechat (PQ),<sup>1</sup> Luzineide W; Tinoco (PQ)<sup>2</sup>, Maria Cecília B. V. de Souza (PQ),<sup>1</sup> Pedro Netto Batalha (PQ)<sup>1\*</sup>, Marcela C. de Moraes (PQ),<sup>1</sup>.

[caw.weg@gmail.com](mailto:caw.weg@gmail.com), [mcmoraes@id.uff.br](mailto:mcmoraes@id.uff.br)

<sup>1</sup> Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, UFF

<sup>2</sup> Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais, UFRJ

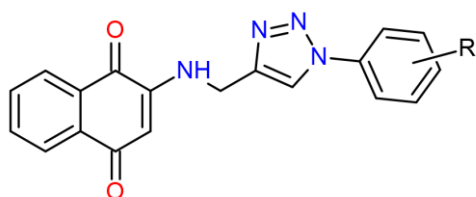
Palavras Chave: 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas, *Leishmania donovani*, nucleosídeo hidrolase, triagem.

## Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é a forma mais grave das leishmanioses, sendo o *Leishmania donovani* um dos protozoários que causam a LV. O elevado custo e resistência dos fármacos empregados para o tratamento dessas doenças são fatores agravantes para as populações mais afetadas<sup>1</sup>. Neste trabalho, uma classe de triazóis aminonaftoquinônicos (1007-1022) foram racionalmente planejados e avaliados como potenciais inibidores da enzima nucleosídeo hidrolase de *Leishmania donovani* (LdNH), considerada um importante alvo biológico na busca por novos tratamentos para a LV.

## Resultados e Discussão

Para as sínteses das 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas substituídas (Fig. 1), empregou-se a metodologia *one-pot* catalisada por CuSO<sub>4</sub> a partir das azidas. Os híbridos foram caracterizados por RMN e FTIR.



1007 R = H	1011 R = <i>m</i> -Cl	1015 R = <i>p</i> -F
1008 R = <i>p</i> -Cl	1012 R = <i>m</i> -NO <sub>2</sub>	1016 R = <i>m</i> -F
1009 R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	1013 R = <i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	1017 R = <i>p</i> -Br
1010 R = <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	1014 R = <i>o</i> -Cl	1018 R = <i>o</i> -Br
		1022 R = 1,4 Cl

**Figura 1.** Derivados de 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas substituídas.

Os estudos de triagem foram conduzidos utilizando a enzima LdNH imobilizada covalentemente em partículas magnéticas, monitorando-se a sua atividade a partir da quantificação do produto (hipoxantina) formado por CLAE-DAD<sup>2</sup>. Inicialmente, foram determinados os percentuais de inibição da enzima LdNH para os novos derivados à 250 μmol/L. Os resultados obtidos nesta etapa variam entre 82,3% a 94,4% de inibição da LdNH.

Os valores de IC<sub>50</sub> (Tab. 1) foram então determinados para todos os compostos pela variação da concentração de inibidor de 5 μM até 400 μM e obtidos a partir do gráfico da porcentagem de inibição (%I) vs concentração de inibidor ([I] em mol/L). O software SigmaPlot 12.5 foi utilizado para o ajuste das curvas hiperbólicas dose-resposta, sendo aceitos valores de R<sup>2</sup> superiores a 0,98.

**Tabela 1.** Análise de IC<sub>50</sub> dos compostos 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas substituídos frente a enzima LdNH.

Comp.	IC <sub>50</sub> (μM)	Comp.	IC <sub>50</sub> (μM)
1022	29,0 ± 6,7	1012	> 100
1018	15,8 ± 2,2	1011	20,1 ± 4,3
1017	54,1 ± 4,9	1010	42,9 ± 5,3
1016	> 100	1009	51,1 ± 3,1
1015	37,7 ± 7,3	1008	76,1 ± 8,8
1014	23,0 ± 2,8	1007	> 100
1013	33,1 ± 3,6		

O composto mais ativo e com menor valor de IC<sub>50</sub> foi o 1018. De modo geral, os compostos com substituintes halogenados foram os que apresentaram as melhores atividades inibitórias.

## Conclusões

Foram sintetizados e caracterizados treze híbridos 1,2,3-triazol-aminonaftoquinonas e suas atividades foram avaliadas frente a inibição enzimática da LdNH. Os compostos apresentam potencial farmacológico com valores de IC<sub>50</sub> na faixa de micromolar. Novos estudos estão sendo conduzidos a fim de se identificar os mecanismos de constantes de inibição enzimática. Posteriormente, a relação entre a estrutura e a atividade será investigada.

## Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, PPGQ-UFF, PROAP-UFF, CNPq - PIBIC, CAPES.

- Valença, M. W. O., *et. al.*, Bioorg. Med. Chem. 22 (2014) 1608–1619.
- R.A. de Faria, P.C.O. *et. al.*, J. Pharm. Biomed. Anal. (2022) 114614.