

Síntesis y evaluación de 2,4-quinazolindionas como potenciales inhibidores de α -glucosidasa, α -amilasa y lipoxigenasa

Cress Lumadhar Santos-Ballardo^a, Lorenzo A. Picos-Corrales^b, Jose Guadalupe Rendon-Maldonado^a, Juan Ignacio Sarmiento-Sánchez^{b*}, Lorenzo Ulises Osuna-Martínez^{a*}

^a Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Blvd. De las Américas S/N, campus Culiacán, 80040 Culiacán Sinaloa, México.

^b Facultad de Ingeniería Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Blvd. De las Américas S/N, campus Culiacán, 80040 Culiacán Sinaloa, México.

*E-mail: ulises.osuna@uas.edu.mx; jsarmiento@uas.edu.mx

Palabras clave: 2,4-Quinazolindionas, α -amilasa, α -glucosidasa, docking.

Introducción

Las enzimas α -glucosidasa, α -amilasa y lipoxigenasa, catalizan las reacciones de ruptura de enlaces α -1,4 de polisacáridos y la oxigenación de ácidos grasos insaturados¹. Debido a sus funciones, se han asociado con enfermedades de carácter metabólico como obesidad y diabetes mellitus 2, ya que promueven un estado de hiperglucemia y proinflamatorio². Uno de los enfoques terapéuticos más importantes para el tratamiento de estas enfermedades, es el control estos estados a través de la inhibición de las enzimas antes mencionadas, convirtiéndolas en potenciales blancos terapéuticos, existiendo pocas familias de compuestos con actividad inhibitoria contra estas enzimas³. Por lo cual, es necesario continuar con la búsqueda de nuevas moléculas que puedan actuar como inhibidores de estas enzimas, tales como las 2,4-quinazolindionas, que son heterocíclicos a los cuales se les ha atribuido una amplia gama de actividades biológicas⁴, sin embargo, no existen reportes en la literatura que indiquen su actividad inhibitoria contra dichas enzimas, por lo que el propósito de este estudio es sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* e *in silico* contra estas enzimas.

Metodología

Se realizó una síntesis mediada por irradiación de microondas utilizando anhídrido isatonico, amina, cloroformato de etilo y disopropiletilamina como componentes de reacción, los compuestos obtenidos se caracterizaron por resonancia magnética nuclear (RNM) y espectrometría de masas acoplada a cromatógrafo de gases. Para las evaluaciones *in vitro* de las diferentes enzimas, se realizaron ensayos espectrofotométricos a 405 nm (α -glucosidasa), 540 nm (α -amilasa) y 480 nm (lipoxigenasa), para determinar el porcentaje de inhibición y la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) con en el programa GraphPad Prisma versión 6⁵⁻⁷. Para la evaluación *in silico*, se realizó un docking ciego de las enzimas evaluadas mediante el software AutoDock Tools v1.5 y usando las enzimas cristalizadas del banco de datos de proteínas (PDB) (α -amilasa pancreática porcina (PDB ID: 1OSE), α -glucosidasa (PDB ID: 4J5T) y lipoxigenasa (PDB ID: 1YGE)⁸. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v. 23.0, donde se realizaron una ANOVA de una vía y prueba *t student*, siendo los resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

Resultados y discusión

Se estableció como condiciones óptimas de síntesis, una temperatura de 220°C y tiempo de reacción de 20 minutos obteniéndose 13 compuestos con rendimientos aislados de 20 a 64% (cuadro 1). La evaluación *in vitro* de las 2,4-quinazolindionas contra α -glucosidasa, α -amilasa y lipoxigenasa mostraron porcentajes de inhibición de 7.77-48.47%, 4.48-20.55% y 2.22-5.62%, respectivamente. Los compuestos 11j (48.47%), 11g (20.55%) y 11d (5.62%) mostraron la mayor inhibición contra las enzimas evaluadas, Sin embargo, ninguno de los compuestos evaluados presentó mayor inhibición que los fármacos de referencia (cuadros 2-4). En el docking molecular se observaron las interacciones de las 2,4-quinazolindionas con las enzimas evaluadas, obteniendo valores de energía de enlace (ΔG_b) y constante de inhibición (K_i) mejores que los fármacos de referencia (cuadros 5-7), Sin embargo, al analizar las interacciones con los aminoácidos de las enzimas, estos compuestos no se enlazan en el sitio activo principal de la enzima y presentan pocos enlaces con aminoácidos catalíticos, lo cual puede indicar la moderada actividad inhibitoria (figuras 1-6).

Conclusiones

Se obtuvieron derivados de 2,4-quinazolindionas con rendimientos moderados; sin embargo, al evaluarlos *in vitro* e *in silico* presentaron una actividad inhibitoria de hasta el 50% al enlazarse con aminoácidos del sitio activo o alostéricos de las enzimas.

Referencias

1. Moreland, R. J.; Higgins, S.; Zhou, A.; Van-Straten, P.; Cauthron, R. D.; Brem, M.; McLarty, B. J.; Kudo, M.; Canfield, W. M. *Gene*. **2012**, 491; 25-30.
2. International diabetes federation. IDF diabetes atlas. <http://www.diabetesatlas.org/>. (Consultado el 02 de septiembre de 2017)
3. Sevilla-Asencio, O. A.; Dublán-García, O.; Gómez-Oliván, L. M.; López-Martínez, L. X. *CienciaUAT*. **2013**, 8(1);42-47.
4. Mohammadi, A. J. *heterocyclic chem*. **2016**, 00; 00.
5. Known, Y. I.; Apostolidis, E.; Shetty, K. *Bioresource technology*. **2008**, 99; 2981-2988.
6. Mendoza-Meza, D. L.; Medina-Valdés, R. *Avances en química*. **2015**, 10(1); 33-40.
7. Lu, W.; Zhao, X.; Xu, Z.; Dong, N.; Zou, S.; Shen, X.; Huang, J. *Analytical Biochemistry*. **2013**, 441: 162-168.
8. Hua, F.; Zhou, P.; Wu, H.; Chu, G.; Bao, G. *Food Funct*. **2018**, DOI: 10.1039/C8FO00562A: 1-31.