

Síntese e Avaliação Tripanomicida e Mutagênica de Nitroimidazóis Substituídos com Diferentes Anéis Azólicos

Bruna Maria C. S. Quaresma^{1,2} (PG), Suellen T. Carvalho^{2,3} (IC)*, Alcione S. Carvalho² (PQ), Kelly Salomão⁴ (PQ), Solange L. Castro⁴ (PQ), Núbia Boechat² (PQ)

¹ Instituto de Ciências Biomédicas, Programa de Pós-Graduação Farmacologia e Química Medicinal, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ² Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese de Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, ³ Faculdade de farmácia, Universidade do Grande Rio, ⁴ Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Ultra-Estrutura e Biologia Celular, Fundação Oswaldo Cruz

¹ Centro de Ciências da Saúde, Bloco J, Sala J1-001, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro - RJ, CEP 21941-902, ² Rua Sizenando Nabuco, 100- Mangunhos - Rio de Janeiro - RJ, CEP 21041-250, ³ Rua Prof. José de Souza Herdy, 1.160, 25 de Agosto, Duque de Caxias - Rio de Janeiro, CEP 25071-202 ⁴ Avenida Brasil, 4365, CEP 21045-900 - Rio de Janeiro

e-mail do apresentador: suellenarvalho@far.fiocruz.br

Palavras-chave: nitroimidazóis, *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, derivados azólicos

Introdução

Há cerca de 18 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina, dos quais 3 milhões estão no Brasil. Após 105 anos da sua descoberta, a doença de Chagas ainda não tem cura na fase crônica².

Este trabalho tem como objetivo a síntese e a avaliação biológica de novos compostos azólicos (1a-d e 2a-b), análogos estruturais do megalzol (3) (Figura 1).

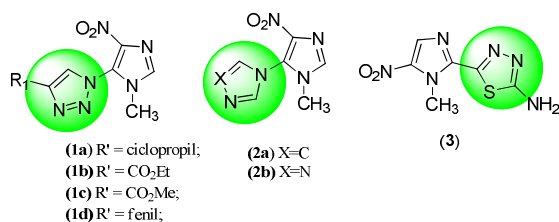
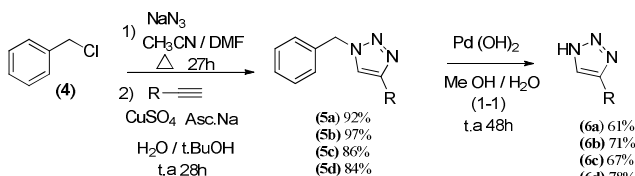


Figura 1. Planejamento de novos derivados azólicos 1a-d e 2a-b.

Resultados e Discussão

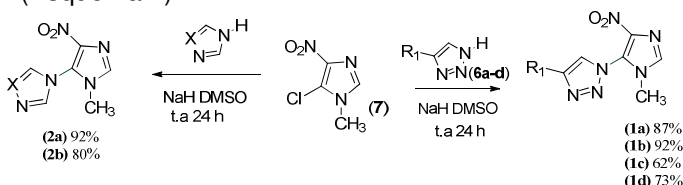
A rota sintética foi iniciada com a obtenção dos intermediários 1,2,3-triazóis 6a-d, descrita no Esquema 1³. Os intermediários foram obtidos em rendimentos satisfatórios.



Esquema 1. Rota sintética dos derivados 1,2,3-triazóis 6a-d

Na etapa posterior foram realizadas reações de substituição nucleofílica aromática de 7 com os respectivos 1,2,3-triazóis preparados, com o

imidazol e 1,2,4-triazóis obtidos comercialmente (Esquema 2).



Esquema 2. Rota sintética dos novos derivados

A avaliação da atividade tripanomicida dos novos análogos do megalzol foi feita contra formas tripomastigotas sanguíneas da cepa y do *Trypanosoma cruzi*. (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação biológica

Compostos*	IC ₅₀ (mg/ml)
1a	5.43
1b	45.3
2a	>2000
2b	353.7
3	9,9

* 1c e 1d estão em andamento.

Conclusões

Todos os novos derivados 1a-d e 2a-b foram sintetizados em bons rendimentos e caracterizados.

O composto 1a apresentou uma maior atividade tripanomicida comparado ao seu protótipo 8. Atualmente este composto está em fase de ensaio *in vivo*.

O teste de mutagenicidade está em andamento.

Novos derivados azólicos estão sendo sintetizados em nosso laboratório.

Agradecimentos

Ao CNPQ pela bolsa de mestrado

¹ <http://www.dndi.org.br>

² Boechat N et al, *J Med Chem* 2011, 54,5988-5999.