

POTENCIAIS RADIODIAGNOSTICADORES DE HIPÓXIA DERIVADOS DO METRONIDAZOL.

Raúl R. Cairo¹ (PQ), Noel D. Acosta² (IC), Beatriz O´R. Dueñas¹ (PQ), René M. L. Reyes¹ (PQ), Raúl M. Castell¹ (PQ), Ana M. P. Stevens¹(PQ), Anislay Á. Hernández¹ (PQ), Francisco Z. Crespo³(PQ), Osmar C. Sánchez^{1*} (PQ)

¹Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Química. Universidad de La Habana. Zapata y G. CP 10400. CUBA. ²Dpto. Radioquímica. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Cuba. ³Departamento de Medicina Nuclear. Instituto de Nefrología, Cuba. calderon@fq.uh.cu

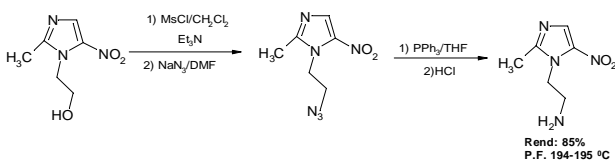
Palavras Chave: hipóxia, metronidazol, ligante, marcação, tecnécio-99m

Introdução

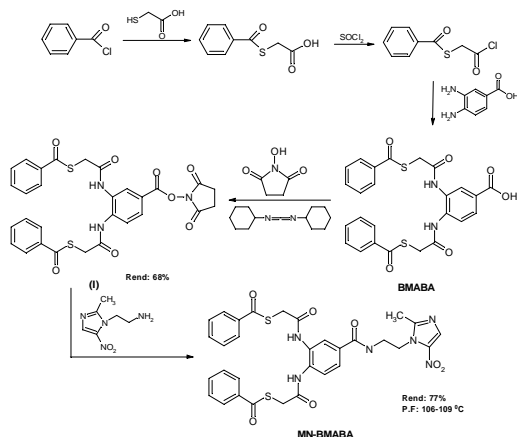
A resistência que oferecem as células tumorais hipóxicas ao tratamento com radioterapia faz necessário detectar previamente a existência das mesmas em pacientes mediante métodos não invasivos. O presente trabalho descreve a obtenção de dois ligantes amidoitiol do tipo N₂S₂ e N₃S derivados do metronidazol. Os ligantes desenvolvidos depois de marcados com Tecnécio-99m poderiam ser potencialmente úteis para a visualização dos sítios de hipóxia presentes nas células tumorais.

Resultados e Discussão

A transformação do metronidazol no derivado análogo aminado 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazolil)etilamina (MN-NH₂), se realizou através do método de Hay e colaboradores, Esquema 1.¹



Esquema 1. Obtenção de 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazolil)etilamina (MN-NH₂)

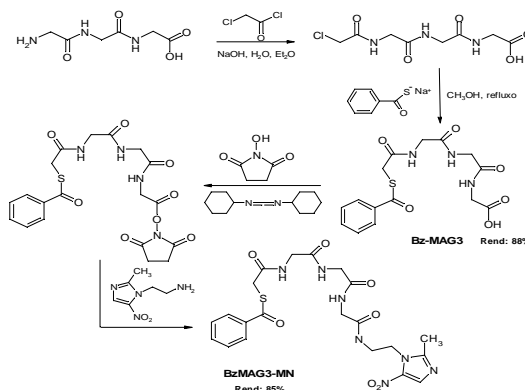


Esquema 2. Obtenção do ligante MN-BMABA.

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

O ácido 3,4-diaminobenzoico foi transformado no ácido 3,4-bis[*N*-(*S*-benzoilmercaptoacetamido)]benzoico, agente quelatante (BMABA).² Este composto (BMABA) foi ativado com *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida e *N*-hidroxisuccinimida para obter o respectivo éster. A conjugação do éster (I) com o derivado (MN-NH₂) rende o ligante, *N*-[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazolil)etil]-3,4-bis[*N*-(*S*-benzoilmercaptoacetamido)]benzamida (MN-BMABA), Esquema 2.

O ligante *N*-[(benzoiltio)acetil]glicilglicil-*N'*-[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]glicinamida, (Bz-MAG3-MN) se obteve a partir da reação do *N*-benzoilmercaptoacetilglicina,³ MAG3, com o derivado MN-NH₂, Esquema 3.



Esquema 3. Obtenção do ligante Bz-MAG3-MN.

Todos os compostos foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de RMN-¹H, ¹³C e IV.

Conclusões

Se obtiveram dois ligantes amidoitióis, o MN-BMABA e o (Bz-MAG3-MN), do tipo N₂S₂ e N₃S respectivamente, potencialmente ativos para a detecção de hipóxia em tumores mediante o marcação com Tecnécio-99m.

¹ Hay, M.P.; Wilson, W.R.; Moselen, J.W.; Palmer, B.D. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 381.

² DeGrado, W.F; Mousa, S.A.; Sworin, M.; Barret, J.A. *US Pat.* 6,022,523, **2000**.

³ Fritzberg, A.R.; Kasina, S.; Eshima, D.; Johnson, D.L. *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 111.