

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

Bruna Maria C. S. Quaresma<sup>1,2</sup> (PG), Suellen T. Carvalho<sup>2,3</sup> (IC)\*, Alcione S. Carvalho<sup>2</sup> (PQ), Kelly Salomão<sup>4</sup> (PQ), Solange L. Castro<sup>4</sup> (PQ), Núbia Boechat<sup>2</sup> (PQ)

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

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

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

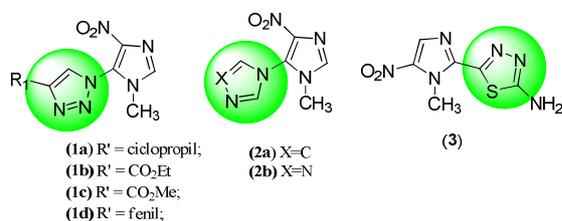
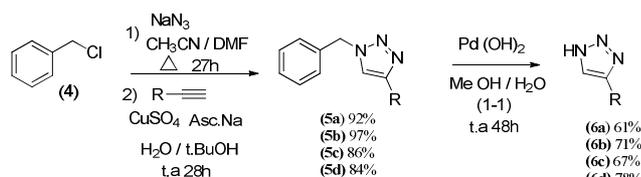


Figura 1. Planejamento de novos derivados azólicos 1a-d e 2a-b.

## Resultados e Discussão

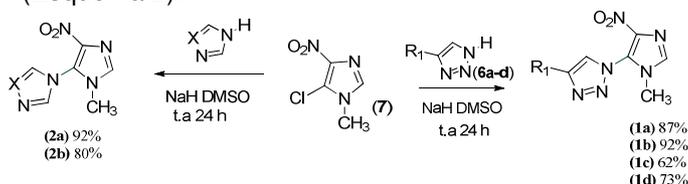
A rota sintética foi iniciada com a obtenção dos intermediários 1,2,3-triazóis 6a-d, descrita no Esquema 1<sup>3</sup>. Os intermediários foram obtidos em rendimentos satisfatórios.



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 megazol foi feita contra formas tripomastigotas sanguíneas da cepa y do *Trypanosoma cruzi*. (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação biológica

Compostos*	IC <sub>50</sub> (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

<sup>1</sup> <http://www.dndi.org.br>

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