

Artigo

Nitroimidazóis – Uma Promissora Classe de Substâncias para o Tratamento da Tuberculose

Moreth, M.; Ornelas, D.; Gomes, C. R. B.; De Souza, M. V. N.*

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (2), 105-117. Data de publicação na Web: 12 de outubro de 2010

<http://www.uff.br/rvq>

Nitroimidazoles - A Promising Class of Compounds for the Treatment of Tuberculosis

Abstract: Tuberculosis (TB) is a contagious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. According to statistical dates each year, 9.27 million people worldwide develop active TB and almost 1.77 million die. Due to the rapid spread of multi-drug resistant TB strains and cases of co-infection TB-HIV, it is necessary the development of new drugs to fight tuberculosis. In this context, the class of nitroimidazole represents a promising strategy because of its potent activity against anaerobic bacteria. Therefore, the aim of this review is to present the importance of nitroimidazoles in modern medicinal chemistry and the promising perspectives and drugs undergoing clinical evaluation for the treatment of TB.

Keywords: tuberculosis; nitroimidazoles; drugs

Resumo

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*. De acordo com as estatísticas, a cada ano, cerca de 9,27 milhões de pessoas desenvolvem TB e aproximadamente 1,77 milhões de pessoas morrem vítimas dessa doença. Devido ao rápido desenvolvimento de cepas multirresistentes e aos casos de co-infecção TB-HIV, torna-se necessário o desenvolvimento de novas substâncias para o tratamento da TB. Nesse contexto, a classe dos nitroimidazóis representa uma promissora estratégia, devido à sua potente atividade frente a bactérias anaeróbias. Assim sendo, o objetivo desse artigo é apontar a importância dos nitroimidazóis na química medicinal moderna, bem como as promissoras perspectivas e os fármacos em fase de pesquisa clínica para o tratamento da TB.

palavras-chave: tuberculose; nitroimidazóis; fármaco

* Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos, R. Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

✉ marcos_souza@far.fiocruz.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100010](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100010)

Nitroimidazóis – Uma Promissora Classe de Substâncias para o Tratamento da Tuberculose

Marcele Moreth, Diego Ornelas, Claudia R. B. Gomes, Marcus V. N. De Souza*

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos, R. Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*marcos_souza@far.fiocruz.br

Recebido em 15 de setembro de 2009. Aceito para publicação em 11 de outubro de 2010

1. Introdução
2. Histórico dos nitroimidazóis
3. Métodos de preparação dos nitroimidazóis
4. Mutagenicidade versus atividade biológica
 - 4.1. Megazol – mutagenicidade versus atividade biológica
5. Nitroimidazóis na luta contra a Tuberculose
 - 5.1. Nitroimidazóis com atividade contra Tuberculose
6. Outras aplicações dos nitroimidazóis
 - 6.1. Tumores hipóxicos
 - 6.2. Imunossupressor
7. Conclusão

1. Introdução

A Tuberculose (TB) é uma doença bacteriana infecciosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta mais comumente os pulmões, sendo transmitida basicamente pelo ar. O espirro ou tosse de uma pessoa infectada joga no ar cerca de dois milhões de bacilos que permanecem em suspensão durante horas.¹

Mycobacterium tuberculosis são aeróbios obrigatórios, sendo o oxigênio essencial para seu crescimento. A privação de oxigênio é letal para o bacilo, a não ser que a depleção de oxigênio seja gradual, possibilitando a adaptação do mesmo através do desenvolvimento de uma forma latente.² Sabe-se que a população não replicante adaptada a condições anaeróbias se mantém viável por um longo

período de tempo,³ além de ser resistente à quimioterapia antituberculose convencional, consistindo num risco potencial para a reativação da doença.⁴



Figura 1. Cultura de colônias de *M. tuberculosis*

Em pessoas saudáveis, a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* não causa sintomas

(Tuberculose latente), pois o sistema imune age como uma barreira contra a bactéria. Contudo, em indivíduos imunocomprometidos, a doença se torna ativa, causando sintomas como tosse, algumas vezes com sangue, dor no peito, fraqueza, perda de peso e sudorese noturna.⁵



Figura 2. Radiografia de pacientes com tuberculose em estágio avançado

Uma das grandes dificuldades na abordagem terapêutica da tuberculose é a longa duração do tratamento, que pode se estender de seis a doze meses. Esse período longo deve-se à resposta inicial lenta ao tratamento e à persistência do bacilo, podendo frequentemente ocorrer reativação da doença. Outro fator que também tem dificultado a adesão ao tratamento é o alto número de doses e efeitos colaterais como náusea, vômito, icterícia, asma, neuropatia periférica dentre muitos outros. Isso leva muitas vezes ao abandono e ao fracasso da quimioterapia, ocasionando assim o surgimento de cepas multirresistentes aos medicamentos atualmente utilizados. As bactérias resistentes aos fármacos comumente utilizados são classificadas em duas categorias: bactérias de tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) e de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR).^{1,6,7} As cepas TB-MDR são bactérias resistentes a pelo menos dois dos principais medicamentos de primeira escolha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol). A TB-XDR é um tipo relativamente raro, mas é no entanto, cada vez mais comum de TB-MDR, definida como uma tuberculose resistente à rifampicina e isoniazida, além de ser resistente a todas as fluorquinolonas e a pelo menos um dos três medicamentos de segunda escolha injetáveis (amicacina, canamicina ou capreomicina). Devido à resistência da TB-XDR aos medicamentos de primeira e segunda escolha, pacientes ficam sujeitos a opções de tratamento bem menos eficazes. Outra grande preocupação é a co-infecção TB-HIV, pois devido à deficiência do sistema

imune, essas pessoas estão mais predispostas a desenvolver a doença, além do risco de morte ser maior nestes casos.⁸

Nesse contexto, torna-se urgente a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novos fármacos no combate à TB ou uma tragédia poderá ocorrer, já que com o aumento cada vez maior de bactérias super-resistentes poderemos nos encontrar sem qualquer tipo de tratamento disponível para a doença.⁵ Isso nos remeteria à situação da TB até 1945, em que não existia cura para essa doença, sendo os doentes levados a sanatórios onde morriam de forma lenta e dolorosa. Devido a esse sério problema de saúde pública mundial, a classe dos nitroimidazóis representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos fármacos contra o *Mycobacterium tuberculosis*, devido a sua potente atividade frente a bactérias anaeróbias. Assim sendo, o objetivo desse artigo é apontar a importância dos nitroimidazóis na química medicinal moderna, suas promissoras perspectivas e os fármacos que já estão em fase de pesquisa clínica para o tratamento da TB.

2. Histórico dos nitroimidazóis

A classe dos nitroimidazóis foi descoberta em 1955 após cientistas franceses do grupo Rhône-Poulenc descreverem a atividade de um extrato de *Streptomyces* 6670 contra *Trichomonas vaginalis*. Esse extrato já havia sido analisado em 1953 por Maeda e colaboradores e identificado como 2-nitroimidazol, também chamado de azomicina (Figura 3). Desde então, vários nitroimidazóis foram sintetizados e avaliados frente a microrganismos anaeróbios, apresentando atividade também contra tumores hipóxicos e como imunossupressores.⁹



Figura 3: Estrutura do 2-nitroimidazol

Em 1957, os cientistas do grupo Rhône-Poulenc sintetizaram o 1-(β-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) baseados em modificações da estrutura química da azomicina. O metronidazol (Figura 4) também se mostrou altamente efetivo contra infecção por *Trichomonas*

vaginalis, e foi comercializado a partir de 1960 com o nome Flagyl, sendo o primeiro fármaco para o tratamento contra infecções por protozoários.^{9,10}

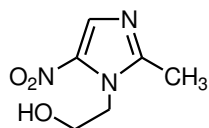
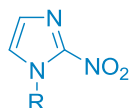


Figura 4: Estrutura do metronidazol

Estudos posteriores demonstraram a atividade do metronidazol contra infecções causadas por diferentes protozoários, como por exemplo *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolítica*, dentre outros, sendo amplamente utilizado no tratamento de diversas protozooses.⁹

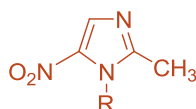
Após a introdução do metronidazol em uso clínico, outros fármacos nitroimidazólicos também foram aprovados para o tratamento de protozooses. Eles consistem em derivados 2-metil-5-nitroimidazólicos, com exceção do nimorazol que não possui o grupo 2-metil e do satranidazol que tem um substituinte imidazolidinona em C-2 (Figura 5).¹¹

Alguns nitroimidazóis, como tinidazol, ornidazol, nimorazol, carnidazol e secnidazol (Figura 5), são amplamente empregados no tratamento contra outros microrganismos anaeróbios, incluindo *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Balantidium sp* e diversas infecções bacterianas. Além disso, esses fármacos são rotineiramente utilizados na prevenção de sepse pós-operatória e no tratamento de infecções por *Helicobacter pylori*.^{10,11}



2-nitroimidazóis

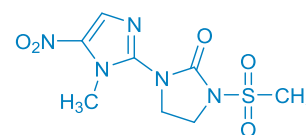
Substância	R
azomicina	H
benzinidazol	CH ₂ CONHCH ₂ Ph
misonidazol	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OCH ₃



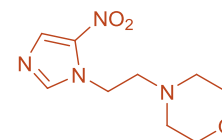
2-metil-5-nitroimidazóis

Substância	R
metronidazol	CH ₂ CH ₂ OH
secnidazol	CH ₂ CH(OH)CH ₃
tinidazol	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃
ornidazol	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl
dimetridazol	CH ₃
carnidazol	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OCH ₃
panidazol	CH ₂ CH ₂ (4)-piridil

5-nitroimidazóis



Satranidazol



Nimorazol

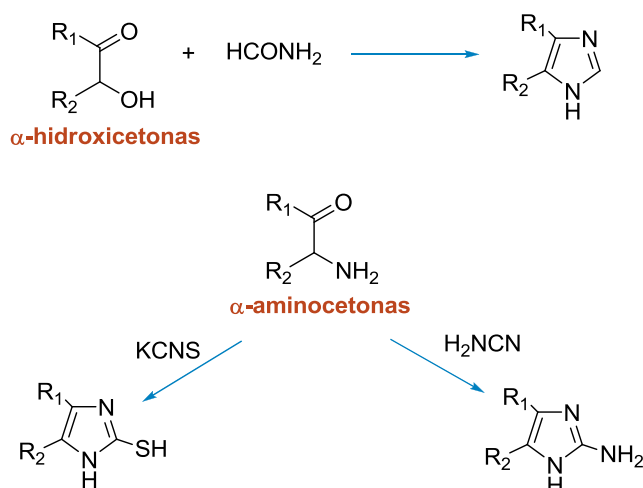
Figura 5. Estruturas dos fármacos nitroimidazólicos

3. Métodos de preparação dos nitroimidazóis

Além dos 2-nitroimidazóis, vários 4 e 5-nitroimidazóis têm sido sintetizados e avaliados. Não existe um método geral para a síntese do anel imidazólico, entretanto, uma grande variedade de reações de ciclização tem sido descrita na literatura

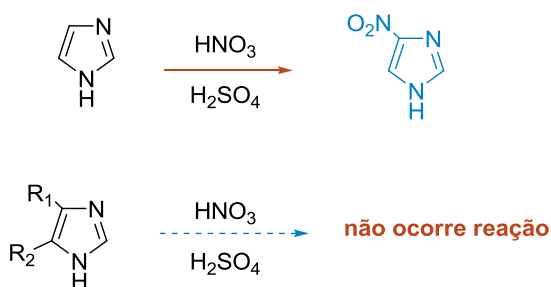
com essa finalidade.

Os imidazóis com diferentes substituintes nas posições 4 e/ou 5 e sem substituintes na posição 2, podem ser obtidos através da reação de ciclização de α -hidroxicetonas ou α -halogenocetonas com formamida. As reações de ciclização de α -aminocetonas com tiocianatos e isocianatos fornecem, respectivamente, imidazóis com grupamento tiol ou amino na posição 2 (Esquema 1).¹²



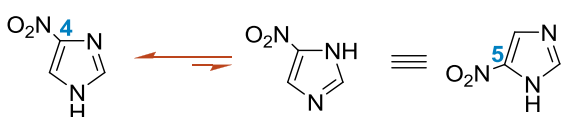
Esquema 1. Síntese geral de anel imidazólico. Adaptado de Gilchrist¹²

Os nitroimidazóis podem ser obtidos de forma clássica nitrando-se os imidazóis com uma mistura de ácido nítrico fumegante e ácido sulfúrico (Esquema 2). A substituição eletrofílica ocorre, exclusivamente, na posição 4 ou 5. Isso se deve a estabilização do estado de transição do núcleo imidazólico, sendo a posição de seus nitrogênios responsável pela orientação do grupo nitro nessas posições.



Esquema 2. Nitração de imidazóis. Adaptado de Hoffmann¹³

Uma das características dos nitroimidazóis é a instabilidade do 5-nitroimidazol devido ao equilíbrio tautomérico com o 4-nitroimidazol, o qual é favorecido devido à maior acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio do isômero 5-nitro (Esquema 3). Essa interconversão tautomérica do 5-nitroimidazol em 4 ocorre tanto em condições ácidas como básicas.



Esquema 3. Tautomerismo do 4-nitroimidazol e 5-nitroimidazol

4. Mutagenicidade versus atividade biológica

Os nitroimidazóis, assim como os nitrocompostos em geral, têm sido alvo de inúmeras discussões sobre sua mutagenicidade, já que a atividade biológica dessa classe parece estar relacionada aos danos causados pelos produtos de biorredução do grupo nitro ao DNA. De fato, em estudos *in vitro*, nitroimidazóis e inclusive o metronidazol apresentam mutagenicidade pelo teste de Ames realizado em *Salmonella typhimurium*.¹⁵ Por outro lado, o metronidazol, importante representante dos derivados 5-nitroimidazólicos, é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas e protozooses desde sua inserção em 1960, sendo inclusive recomendado no tratamento de vaginose em gestantes, dada a segurança por ele apresentada em todo o histórico de seu uso clínico.⁶

Diversos estudos mostram que essa contradição se deve à diferente capacidade de células de mamíferos, bactérias e protozoários em reduzir os nitroimidazóis (Figura 6). Células de mamíferos são, de maneira geral, oxigenadas e possuem sistemas redox de transferência de elétrons com alto potencial de oxirredução. O principal acceptor de elétrons desses sistemas são NAD⁺ ou NADP⁺, ambos apresentando potencial de redução de -320mV, valores bem mais altos que dos sistemas microbianos, que possuem potencial de redução de -420 mV ou menos.¹⁶ Além disso, nitroimidazóis apresentam diferentes potenciais de redução de acordo com a posição do grupo nitro. Para 4 e 5-nitroimidazóis o potencial de redução é de cerca de -485 a -554 mV e para 2-nitroimidazóis o potencial de redução de um elétron fica entre -262 e -425 mV. Os 5-nitroimidazóis têm

potenciais de redução compatíveis com o sistema redox de anaeróbios e são facilmente reduzidos por essas células, sem a competição com a presença de oxigênio. O substituinte no anel do nitroimidazol também é um dos fatores que determina o potencial de redução de um elétron para diferentes nitroimidazóis. Um substituinte doador de elétrons como o grupo metil no anel nitroimidazol é capaz de alterar o potencial de redução para valores mais negativos comparados com os potenciais dos nitroimidazóis análogos sem substituintes. Em células

de mamíferos não oxigenadas, situação dos tumores hipóxicos, o potencial de redução não é tão negativo quanto em anaeróbios, mas ainda é mais baixo do que em células aeróbicas saudáveis. Por esta razão, 2-nitroimidazóis são utilizados na terapia de sensibilização à radiação em pacientes em radioterapia, dada sua alta afinidade eletrônica, fácil redução e resistência ao ciclo fútil com oxigênio que será abordado a seguir.^{11,17,18}

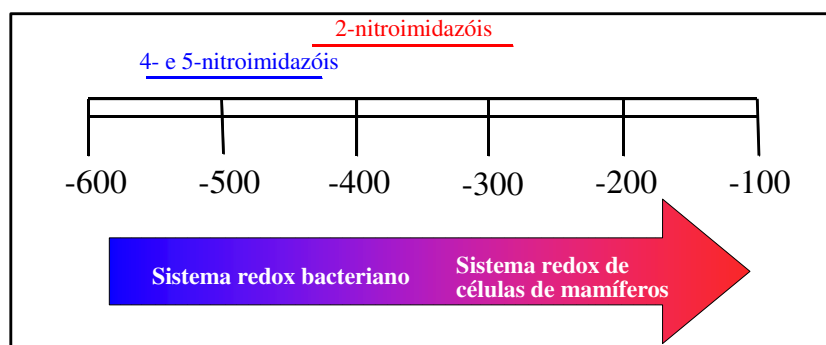
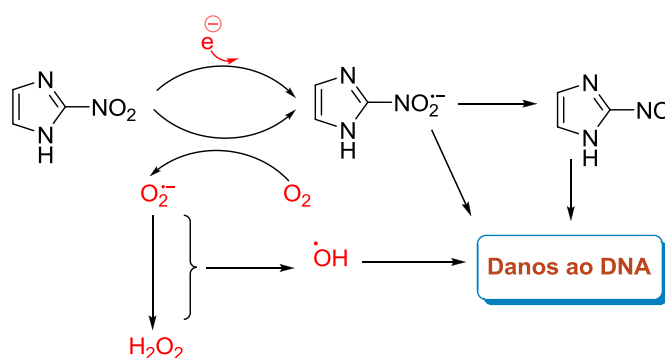


Figura 6. Representação do potencial de redução dos nitroimidazóis. Adaptado de Paulai e colaboradores¹⁸

A redução do grupo nitro acontece em etapas com transferência de um único elétron, sendo o ânion do nitro radical um intermediário da formação do nitroimidazol (Esquema 4). Como ânions radiculares do nitroimidazol são facilmente reoxidados por oxigênio, a formação de nitrosoimidazol dificilmente aconteceria em células aeróbicas; assim, o grupo nitro é regenerado, processo conhecido como ciclo fútil. Esse processo pode ser considerado como um

mecanismo de desintoxicação celular, já que impede a formação de espécies radiculares agressivas de nitroimidazóis; no entanto, as espécies reativas de oxigênio geradas pelo ciclo fútil também são tóxicas devido ao estresse oxidativo ao qual a célula é submetida. Logo, a avaliação da toxicidade desse processo deve levar em conta se o nível dessas espécies reativas excedem os níveis basais suportados pela célula.^{19,20}



Esquema 4. Redução de nitroimidazol na presença de oxigênio e mecanismo de dano ao DNA. Adaptado de Wermuth²¹

Tendo em vista as diferenças entre os sistemas redox de mamíferos e bactérias, e considerando que os produtos de redução dos nitroimidazóis são os responsáveis tanto pela atividade biológica quanto toxicidade, tem sido incisivamente questionada a relevância do teste de Ames, realizado em

salmonelas, para a predição de mutagenicidade em células de mamíferos.⁶

Em humanos, não há evidências suficientes da carcinogenicidade para o metronidazol, segundo a IARC (*International Agency for Research on Cancer*). Já

a azatioprina, um 2-nitroimidazol, é classificada pela IARC como pertencente ao grupo 1, por apresentar evidência suficiente para carcinogenicidade em humanos.²²

A difícil correlação entre os resultados de mutagenicidade *in vitro*, em animais e em humanos, torna-se um fator limitante para o desenvolvimento de novos fármacos nitroimidazólicos; dessa forma, é de extrema importância que novos estudos sejam realizados no sentido de elucidar a relação entre atividade biológica e mutagenicidade em humanos.

Um importante exemplo da problemática mutagenicidade versus atividade biológica é a substância conhecida como megazol que, será abordada no tópico a seguir.

4.1. Megazol - Mutagenicidade versus atividade biológica

Em 1968, Berkelhammer e Asato sintetizaram o megazol, um derivado 5-nitroimidazólico, que foi caracterizado posteriormente por Brener e colaboradores como um poderoso agente tripanocida. O megazol (Figura 7) é ativo frente a diferentes cepas do *Mycobacterium tuberculosis* e mostrou-se muito efetivo em macacos mesmo no estágio crônico da doença.²³

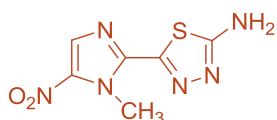


Figura 7. Estrutura do Megazol

Devido à essa potente atividade tripanocida do megazol, este foi considerado uma possível alternativa para o tratamento da Doença de Chagas, e a expressiva atividade antiprotozoária foi associada à interferência no metabolismo do oxigênio do parasita. Contudo, o mecanismo envolvido para a atividade tripanocida é estreitamente dependente da bioformação de espécies intermediárias reativas, produzidas pela redução do grupo nitro, as quais interagem com o DNA produzindo mutagenicidade. Em testes *in vitro*, o megazol demonstrou ser muito mutagênico, desestimulando a continuação dos estudos quanto a sua eficiência como antichagásico. Entretanto, ele ainda serve de base para a busca de novas substâncias que sejam tão ou mais ativos e menos mutagênicos, visando obter um tratamento mais eficiente para a doença de Chagas.^{14, 24}

Rev. Virtual Quim. | Vol 2 | No. 2 | 105-117 |



Figura 8. Barbeiro, transmissor da doença de Chagas

Devido à potente atividade tripanocida do megazol, esse foi considerado uma possível alternativa para o tratamento da Doença de Chagas, e a expressiva atividade antiprotozoária foi associada à interferência no metabolismo do oxigênio do parasita. Contudo, o mecanismo envolvido para a atividade tripanocida é estreitamente dependente da bioformação de espécies intermediárias reativas, produzidas pela redução do grupo nitro, as quais interagem com o DNA produzindo mutagenicidade. Em testes *in vitro*, o megazol demonstrou ser muito mutagênico, desestimulando a continuação dos seus estudos quanto a sua eficiência como antichagásico.

Entretanto, ele ainda serve como base para a busca de novas substâncias que sejam tão ou mais ativas e menos mutagênicas, visando obter um tratamento mais eficiente para a doença de Chagas.^{14, 24}

Atualmente, os fármacos mais utilizados no tratamento da doença de Chagas são o nifurtimox, um derivado nitrofurânico e o benzinidazol (2-nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida) (Figura 9), um derivado nitroimidazólico. A quimioterapia específica com esses fármacos tem sido indicada para o tratamento da fase aguda curta, com taxa de cura de 50-70%. No entanto, estudos prolongados com pacientes infectados na fase crônica mostraram uma taxa de cura muito baixa (8-20%) em indivíduos tratados por mais de 10 anos, o que provavelmente está associado a diferenças na suscetibilidade e à resistência natural de um grande número de cepas de *T. cruzi* a nitroderivados. Além disso, tanto o benzinidazol como o nifurtimox causam sérios efeitos colaterais que muitas vezes levam ao abandono do tratamento.²⁵

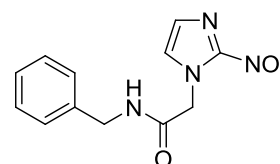


Figura 9. Estrutura do Benzinidazol

5. Nitroimidazóis na luta contra a Tuberculose

Dado o extenso e bem sucedido uso dos derivados nitroimidazólicos no combate a diversas infecções bacterianas e protozooses e tendo em vista a gravidade da situação da Tuberculose até os dias de hoje, muitos trabalhos têm descrito a atividade antimicobacteriana desse tipo de composto.

Os nitroimidazóis são reconhecidos pela sua excelente atividade contra microrganismos anaeróbios, situação contrária a do *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo aeróbio obrigatório. Porém, diversos estudos mostraram que o indivíduo com tuberculose apresenta uma população extremamente heterogênea de bactérias, muitas das quais vivendo em situação de anaerobiose.

As populações que vivem em ambientes hipóxicos apresentam-se num estado de dormência ou latência, e não respondem ao tratamento com os medicamentos atuais. Como consequência da coexistência de populações em diferentes estados metabólicos, observa-se que a resposta ao tratamento costuma ser lenta e a reativação da doença após aparente sucesso do tratamento ocorre com frequência.

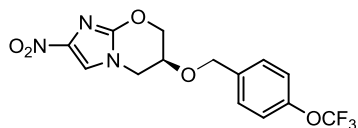


Figura 10. *M. tuberculosis*

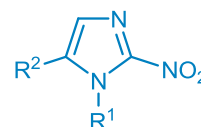
O surgimento desses ambientes hipóxicos pode ser explicado de acordo com o modo de desenvolvimento da infecção. Quando um indivíduo se infecta com *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), ocorre ativação de respostas imunológicas inata e adquirida, que juntas vão levar ao desenvolvimento de uma capa de linfócitos em torno do foco da infecção, resultando na formação de um granuloma. A região central do granuloma em desenvolvimento vai se tornando cada vez mais hipóxica, ocasionalmente levando a uma região de necrose. Alguns granulomas irão se desenvolver em lesões fibróticas e calcificadas que são fisicamente duras. Em alguns casos, esses granulomas eventualmente regridem, enquanto que em outros casos esse granulomas se desintegram num processo patológico conhecido como liquefação.

Isso leva à ruptura do bacilo para o ar e disseminação para outro hospedeiro. Já os granulomas calcificados podem persistir por décadas, representando um risco de futura reativação da doença em pacientes sem a tuberculose ativa.

Nesse cenário, os nitroimidazóis surgem como uma promissora classe antimicobacteriana capaz de matar as populações dormentes do Bacilo, o que representaria uma diminuição no tempo de tratamento e possibilidade de cura efetiva, eliminando riscos de reativação da doença. Tendo em vista esse fato, muitos estudos foram feitos sobre a atividade de nitroimidazóis contra subpopulações anaeróbicas de Mtb *in vitro* e *in vivo*.⁶

5.1. Nitroimidazóis com atividade contra Tuberculose

Um dos primeiros trabalhos a mostrar a atividade antimicobacteriana dessas substâncias foi realizado por Cavalleri e colaboradores, no qual apresentaram uma série de substâncias 2-nitroimidazóis com uma variedade de substituintes nas posições 1 e 5 (Figura 11), indicando que os nitroimidazóis com substituintes vinílicos na posição 5 e um grupo etila na posição 1 foram os mais ativos.²⁶



Composto	R ¹	R ²	MIC ^a
1	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	> 20
2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	> 20
3	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	> 20
4	CH ₃	H ₂ C=CH	20
5	CH ₂ CH ₃	H ₂ C=CH	5
6	CH ₃	PhHC=CH	> 20
7	CH ₂ CH ₃	PhHC=CH	10
8	CH ₃	CHO	10
9	CH ₂ CH ₃	CHO	10
10	CH ₃	CH(OH)CH ₂ OH	> 20

^a*Mycobacterium tuberculosis* Cepa H37Rv ATCC 9360; MIC em µg/mL

Figura 11. Alguns 2-nitroimidazóis com atividade antimicobacteriana

Os 4 e 5-nitroimidazóis têm sido alvo de estudos visando à otimização da sua atividade antituberculose. Uma classe particular de nitroimidazóis, contendo um anel oxazol fundido ao anel imidazólico tem se mostrado promissora.⁶

Essa série de substâncias foi originalmente descoberta por Sehgal e colaboradores em 1978, durante a tentativa de síntese de uma série de derivados dinitroimidazólicos, com o objetivo de otimizar suas características radiosensibilizadoras em tumores hipóxicos. Durante a síntese dos dinitroimidazóis através de precursores dinitro não substituídos com oxiranos, ocorreu ciclização espontânea, acompanhada da perda do grupo 2-nitro, originando o primeiro de uma série de nitroimidazo[2,1-b]oxazóis (Figura 12). Tais substâncias apresentaram potente atividade antituberculose e suas sínteses foram otimizadas por químicos da Hindustan Ciba-Geigy, na Índia.²⁷

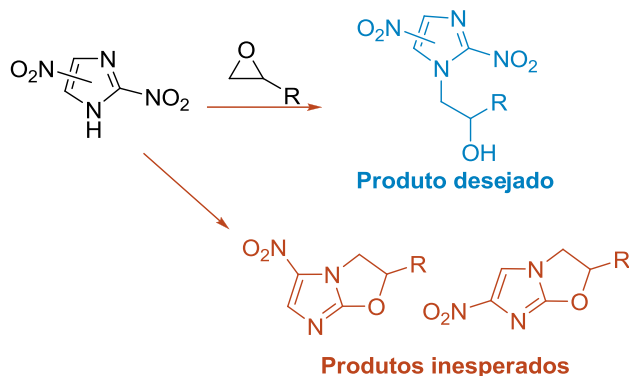


Figura 12: Síntese inesperada dos primeiros nitroimidazo[2,1-b]oxazóis

Em 1993, esse laboratório publicou a atividade *in vitro* e *in vivo* do derivado nitroimidazólico CGI 17341 (Figura 13) frente ao *Mycobacterium tuberculosis*, sendo sua eficácia comparada à rifampicina e isoniazida. Entretanto, sua avaliação biológica foi interrompida devido a sua mutagenicidade.²⁸

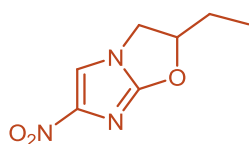


Figura 13. Estrutura do CGI 17341

Como alguns estudos sugeriram a potencial atividade antituberculose de nitroimidazóis bicíclicos, Stover e colaboradores apresentaram em trabalho posterior uma série de derivados nitroimidazopiranos com potente atividade antituberculose e que não demonstraram genotoxicidade. O principal derivado da série, PA-824 (Figura 14, Tabela 1) mostrou potente atividade bactericida contra *M. Tuberculosis* MDR e promissora atividade via oral em modelos de ratos.²⁹

Em 2002, a TB Alliance e a Chiron Corporation,

uma companhia de Biotecnologia situada na Califórnia, EUA, assinaram um acordo para desenvolver o PA-824 e potencialmente outros derivados nitroimidazólicos para a tuberculose. A TB Alliance imediatamente estabeleceu planos para o avanço do desenvolvimento dessa classe de substâncias. Com o apoio do U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, a TB Alliance se engajou junto com o Research Triangle Institute para dar assistência no desenvolvimento do projeto. Nos seus dois primeiros anos de desenvolvimento, o PA-824 passou por todas as principais etapas da fase pré-clínica. Em julho de 2005, a substância entrou em fase 1 para avaliação de sua segurança, tolerabilidade e farmacocinética em voluntários sadios.³⁰

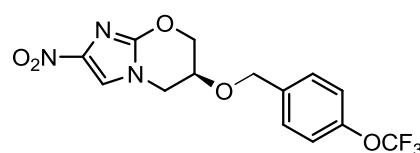


Figura 14. Estrutura do PA-824

Diversos estudos sobre novos derivados nitroimidazooxazólicos vêm sendo realizados visando obter substâncias dessa classe com atividade antituberculose que não apresentem a mutagenicidade do CGI 17341. Matsumoto e colaboradores relataram que a mutagenicidade desses derivados está relacionada à presença de grupos alquil na posição C-2 do anel nitroimidazooxazólico, e que a introdução de heteroátomos nos substituintes provoca uma significativa diminuição da mutagenicidade (16%). Entre os novos derivados não mutagênicos, o mesmo grupo apresentou o derivado OPC-67683 como um potente agente antituberculose (Figura 15, Tabela 1).³¹

OPC-67683 foi patenteado pela indústria japonesa Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization em 2003. No começo de 2006 a fase 1 dos ensaios clínicos foi iniciada no Japão. Em março de 2007, a fase 2 dos ensaios clínicos foi finalizada, porém os resultados ainda não estão disponíveis.³²⁻³⁵

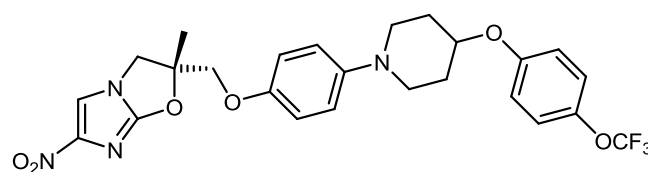
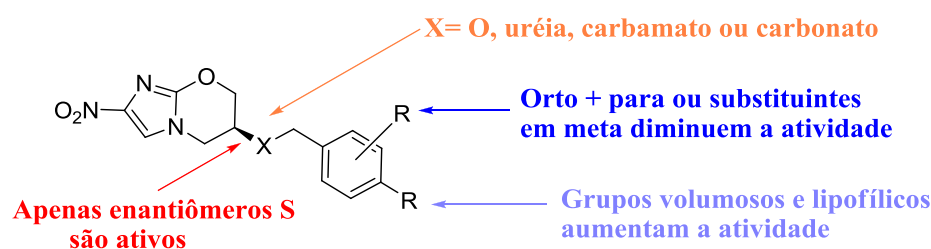
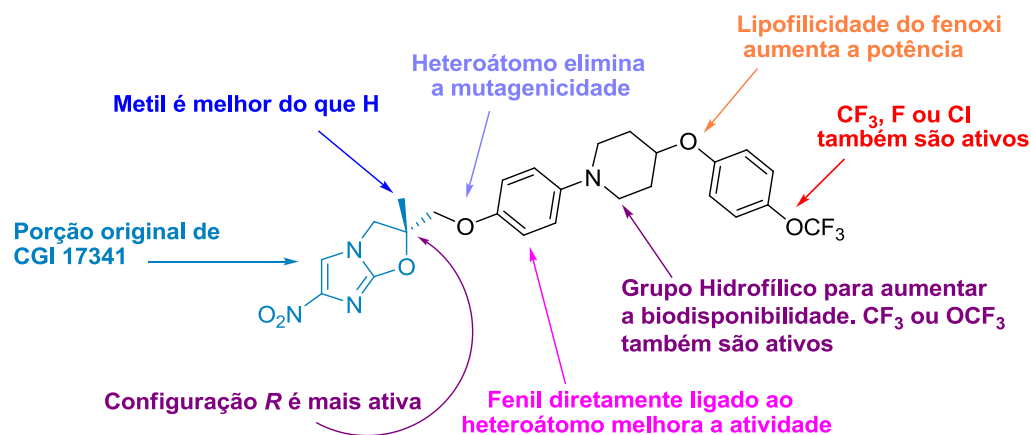


Figura 15. Estrutura do OPC-67683

Tabela1 – Dados do PA-824 e do OPC-67683

	PA-824	OPC-67683
Nome CAS	3(S)-8-nitro-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi-5-oxa-1,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dieno	2(R)-metil-6-nitro-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]-fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]-oxazol
Registro CAS	187235-37-6	681492-22-8
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	C ₂₅ H ₂₅ N ₄ F ₃ O ₆
Peso Molecular	359	534
Direitos de propriedade intelectual	TB Alliance e Novartis	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Ano da Patente	1997	2003
Fase atual	Fase 2 completa	Fase 2 em andamento
Atividade contra <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (MIC)	0,15-0,3 µg/mL e 1,33 µg/mL	0,0123 µg/mL

Devido à importância das substâncias PA-824 e OPC-67683, inúmeros derivados dessas substâncias têm sido sintetizados, obtendo-se assim uma importante relação estrutura-atividade dessa classe de substâncias.

Esquema 4. Relação Estrutura-Atividade da série do PA-824. Adaptado de Barry e colaboradores⁶Esquema 5. Relação Estrutura-Atividade da série do OPC. Adaptado de Rivers e colaboradores³⁵

6. Outras aplicações dos nitroimidazóis

6.1. Tumores hipóxicos

Os derivados nitroimidazólicos também têm sido relatados devido a sua atividade contra tumores hipóxicos.

Os tumores hipóxicos desempenham um papel importante na redução da eficácia de modalidades terapêuticas como a quimioterapia e a terapia de radiação no combate ao câncer. Dessa forma, a estimativa quantitativa e qualitativa da hipóxia consiste em um importante parâmetro no planejamento de estratégias terapêuticas. A maioria dos derivados do 2-nitroimidazol vêm sendo estudados com esse propósito, destacando-se o [¹⁸F]FMISO que foi o primeiro nitroimidazol utilizado como agente para marcadores de hipóxia. Esse agente marcador se acumula seletivamente em tecidos hipóxicos, pois forma adutos com o DNA nessas condições, possibilitando a formação da imagem. O mapeamento e monitoramento das regiões hipóxicas permite traçar com mais eficácia a estratégia de radioterapia. Outro importante exemplo de derivado 2-nitroimidazólico marcador de hipóxia é o [¹²⁴I]IAZA que encontra-se em testes clínicos (Figura 16).¹⁴

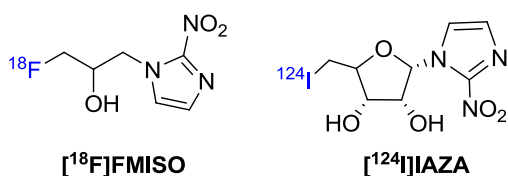


Figura 16. Estrutura de nitroimidazóis marcadores de hipóxia

6.2. Imunossupressor

A azatioprina (Figura 17) foi desenvolvida no final dos anos 1950 pela Wellcome Research Laboratories como um análogo purínico sintético, com o objetivo proteger a porção 6-mercaptopurínica de degradação metabólica, que destrói seu efeito antileucêmico. Após estudos em animais, o medicamento foi introduzido como um imunossupressor em pacientes submetidos a transplantes de rim, sendo usado até os dias de hoje para evitar problemas de rejeição em transplantes. Atualmente, a azatioprina é usada na dermatologia, gastroenterologia, oncologia,

reumatologia e em diversas outras áreas da medicina por suas propriedades antileucêmica, anti-inflamatória e imunossupressora.

Diversos estudos sobre a mutagenicidade da azatioprina foram realizados, sendo demonstrada sua mutagenicidade em animais, porém em humanos, o exato risco de malignidade é desconhecido. Por esse motivo, pacientes que fazem uso crônico desse medicamento devem estar sob criterioso acompanhamento médico.¹⁷

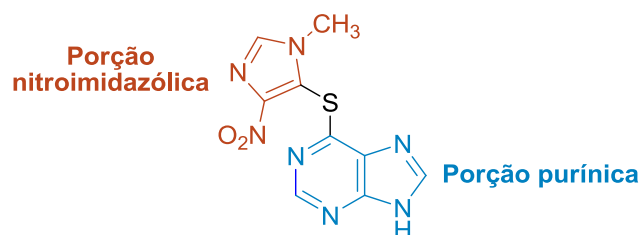


Figura 17. Estrutura da azatioprina

7. Conclusão

Tendo em vista o grande número de efeitos colaterais associados aos fármacos mais utilizados no tratamento da TB, a duração do tratamento, adventos MDR e XDR-TB, frequentes reincidências da doença após o tratamento e o binômio TB-HIV, faz-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos ou uma grande tragédia poderá ocorrer, voltando-se ao tempo em que não se existia a cura para essa doença.

A existência de subpopulações de Mtb dormentes, não suscetíveis ao tratamento atualmente disponível, vivendo em situação de anaerobiose durante a doença ativa, é uma das possíveis causas do longo tempo necessário para o tratamento e da frequente reativação da doença.

Nesse contexto, os nitroimidazóis surgem como uma promissora classe para o combate à Tuberculose. Apesar da polêmica em torno da mutagenicidade *in vitro* dessas substâncias, em muitos estudos *in vivo* e na prática clínica, a maioria dos fármacos nitroimidazólicos mostram-se bastante seguros e eficazes, fazendo-se necessários novos parâmetros pra avaliar sua real segurança. Dessa forma, os nitroimidazóis representam a promessa de eliminar populações dormentes do bacilo durante a doença, possibilitando assim uma redução no tempo de tratamento e possibilidade de cura efetiva. O PA-824 e o OPC-67683, duas recentes substâncias dessa

classe, estão atualmente sob avaliação clínica e representam uma esperança de que dentro de pouco tempo um tratamento mais eficiente para a Tuberculose possa estar disponível.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos/Fiocruz pelo apoio à Pesquisa e à Professora de língua portuguesa Thaís Helena Moreira da Silva por sua valiosa contribuição na correção desse manuscrito.

Referências Bibliográficas

- ¹ De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 678. [CrossRef]
- ² Dick, T. J. *Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 117. [CrossRef]
- ³ Wayne, L. G.; Sphaskey, C. D. *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 139. [CrossRef]
- ⁴ Wayne, L. G.; Hayes, L. G. *Infect. Immun.* **1996**, *64*, 2062. [PubMed]
- ⁵ Sítio da World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>>. Acesso em: 11 de Fevereiro de 2009.
- ⁶ Barry, C. E.; Boshoff, H. I. M.; Dowd, C. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *26*, 3239. [CrossRef]
- ⁷ de Souza, M. V. N.; Ferreira, M. L. *Ciência Hoje* **2008**, *42*, 36. [link]
- ⁸ Sítio da Centers for Disease Control and Prevention, Disponível em: <<http://www.cdc.gov/tb/pubs/tbfactsheets/mdrtb.htm>>. Acesso em 11 de Fevereiro de 2009.
- ⁹ Cosar, C.; Julou, L. *Ann. Inst. Pasteur.* **1959**, *96*, 238. [link]
- ¹⁰ Busatti, H. G. N. O.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil, 2006. [link]
- ¹¹ a) Edwards, D. I. J. *Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 9. [CrossRef]; b) Edwards, D. I. J. *Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 201. [CrossRef]
- ¹² Gilchrist, T. L.; *Heterocyclic Chemistry*, Longman Scientific & Technical: New York, 1985.
- ¹³ Hoffmann, K.; *The chemistry of heterocyclic compounds: imidazole and its derivatives part I*. Interscience Publishers, Inc.; London, 1953.
- ¹⁴ Mallia, M. B.; Subramanian, S.; Mathur, A.; Sarma, H. D.; Venkatesh, M.; Banerjee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5233. [CrossRef]
- ¹⁵ Ehlhardt, W. J.; Goldman, P. *Biochem Pharmacol.* **1989**, *38*, 1175. [CrossRef]
- ¹⁶ Schmid, A.; Schmid, H. *J. Vet. Med. A.* **1999**, *46*, 517. [CrossRef]
- ¹⁷ Voogd, C. E. *Mutat. Res.* **1989**, *221*, 133. [link]
- ¹⁸ Paulai, F. R.; Serrano, S. H. P.; Tavares, L. C. *Quím. Nova.* **2009**, *32*, 1013. [CrossRef]
- ¹⁹ Ehlhardt, W. J.; Beaulieu, B. B. Jr.; Goldman, P. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 323. [CrossRef]
- ²⁰ Moreno, S. N. J.; Docampo, R. *Environ. Health Perspect.* **1985**, *64*, 199. [CrossRef]
- ²¹ Wermuth, C. G.; *The Practice of Medicinal Chemistry*; 3a. ed., Elsevier Ltd, 2008.
- ²² Sítio da International Agency for Research on Cancer, Disponível em: <<http://www.iarc.fr/>>. Acesso em 10 de Setembro de 2009.
- ²³ Barrett, M. P.; Fairlamb, A. H.; Rousseau, B.; Chauvière, G.; Perié, J. *Biochem. Pharm.* **2000**, *59*, 615. [CrossRef]
- ²⁴ Carvalho, S. A.; Lopes, F. A. S.; Salamão, K.; Romeiro, N. C.; Wardell, S. M. S. V.; de Castro, S. L.; da Silva, E. F.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 413. [CrossRef]
- ²⁵ Buschini, A.; Giordani, F.; de Albuquerque, C. N.; Pellacani, C.; Pelosi, G.; Rossi, C.; Araújo, T. M.; Zucchi, D.; Poli, P.; *Biochem. Pharm.* **2007**, *73*, 1537. [CrossRef]
- ²⁶ Cavalleri, B.; Ballota, R.; Vittorio, A.; Lancini, G. J. *Med. Chem.* **1973**, *16*, 557. [CrossRef]
- ²⁷ Agrawal, K. C.; Bears, K. B.; Sehgal, R. K. *J. Med. Chem.* **1978**, *22*, 583. [CrossRef]
- ²⁸ Ashtekar, D. R.; Pereira, R. C.; Nagarajan, K.; Vishvanathan, N.; Bhatt, A. D.; Rittel, W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 183. [PubMed]
- ²⁹ Stover, C. K.; Pham, X. Q.; Erwin, A. L.; Mizoguchi, S. D.; Warren, P.; Hickey, M. J.; Brinkman, F. S.; Hufnagle, W. O.; Kowalik, D. J.; Lagrou, M.; Garber, R. L.; Goltry, L.; Tolentino, E.; Westbrook-Wadman, S.; Yuan, Y.; Brody, L. L.; Coulter, S. N.; Folger, K. R.; Kas, A.; Larbig, K.; Lim, R.; Smith, K.; Spencer, D.; Wong, G. K.; Wu, Z.; Paulsen, I.T.; Reizer, J.; Saier, M.H.; Hancock, R. E.; Lory, S.; Olson, M.V. *Nature* **2000**, *406*, 947. [CrossRef]
- ³⁰ Sítio da TB Alliance, Disponível em: [Rev. Virtual Quim. |Vol 2| |No. 2| |105-117|](#)

<<http://www.tballiance.org/new/portfolio/html-portfolio-item.php?id=18>>. Acesso em 10 de Setembro de 2009.

³¹ Matsumoto, M.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Tsubouchi, H.; Sasaki, H.; Shimokawa, Y.; Komatsu, M.; *PlosMed.* **2006**, *3*, 2131. [[CrossRef](#)]

³² Ginsberg, A. *Tuberculosis* **2008**, *88*, 132. [[CrossRef](#)]

³³ Sítio da Clinical Trials, Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00401271>>. Acesso em 2 de Março de 2009.

³⁴ Sítio da Clinical Trials, Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567840?term=PA-824&rank=1>>. Acesso em 11 de Fevereiro de 2009.

³⁵ Rivers, E. C.; Mancera, R. L. *Drug Disc. Today.*; **2008**, *13*, 1090. [[CrossRef](#)]