

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROJETO DE PESQUISA

*Síntese de Híbridos Triazol-Nifurtimox e Triazol-Benznidazol com
Potencial Aplicação no Tratamento da Doença de Chagas*

Área de Concentração: Química

Sub-área: Química Orgânica

Linha de Pesquisa: Síntese Orgânica e Química Medicinal

Proponente: Cleiton Moreira da Silva

Belo Horizonte, junho de 2015

CONTEÚDO

1. RESUMO	1
2. INTRODUÇÃO	1
2.1. A Doença de Chagas no cenário mundial.....	1
2.2. Derivados triazólicos: candidatos promissores para o combate à Doença de Chagas	4
2.3. Hibridização Molecular como ferramenta no planejamento de novos fármacos.....	7
3. OBJETIVOS.....	10
4. METODOLOGIA	11
4.1. Síntese dos híbridos	11
4.2. Avaliação da atividade anti- <i>T. cruzi</i>	14
5. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	14
6. REFERÊNCIAS	15

1. RESUMO

A Doença de Chagas, transmitida pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, representa um grave problema de saúde pública, atingindo aproximadamente 10 milhões de pessoas em todo o mundo. Contudo, tal doença ainda é considerada negligenciada pela indústria farmacêutica, sendo o nitrofurano *nifurtimox* e o nitroimidazol *benznidazol* os únicos fármacos disponíveis para seu tratamento. Embora benéficas na fase aguda da doença, tais substâncias são ineficazes na fase crônica, além de provocarem efeitos adversos significativos como hepatite e neurotoxicidade. Nesse contexto, a busca por novos compostos para o combate à Doença de Chagas torna-se imprescindível.

Estudos recentes tem mostrado que compostos azólicos inibidores da enzima esterol 14 α -desmetilase apresentam promissora atividade anti-*T. cruzi*, sendo capazes de induzir a cura parasitológica em modelos *in vivo* da Doença de Chagas tanto na fase aguda quanto na fase crônica. No entanto, até o momento não existem relatos da síntese e avaliação da atividade tripanocida de moléculas híbridas, que apresentem em suas estruturas o núcleo azólico associado aos grupos farmacofóricos dos fármacos já disponíveis. Assim, o presente projeto tem por metas: a) a síntese de novos derivados triazol-*nifurtimox* e triazol-*benznidazol* empregando-se a estratégia de hibridação molecular; b) a avaliação da atividade tripanocida das substâncias sintetizadas frente ao protozoário *T. cruzi*.

2. INTRODUÇÃO

2.1. A Doença de Chagas no cenário mundial

A Doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, é um grave problema de saúde na América Latina e é uma doença emergente em países não endêmicos (Nunes *et al.*, 2013). Estimativas da Organização Mundial de Saúde, divulgadas em 2010, indicam que aproximadamente 10 milhões de pessoas estão infectadas em todo o mundo e mais de 25 milhões estão sob risco de infecção (WHO, 2010). Cerca de 15 mil mortes e 50 mil novos casos são diagnosticados a cada ano e a doença é a principal causa de cardiopatia nas áreas endêmicas (Nogueira *et al.*, 2013).

Trypanosoma cruzi, o agente etiológico da Doença de Chagas, é um protozoário flagelado da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, que é transmitido aos

seres humanos por vários insetos vetores pertencentes à família Reduviidae (Geldern *et al.*, 2011). Durante seu ciclo de vida (Figura 1), *T. cruzi* apresenta três formas evolutivas: epimastigota, tripomastigota e amastigota, classificadas de acordo com suas características morfológicas (Buckner, 2008).

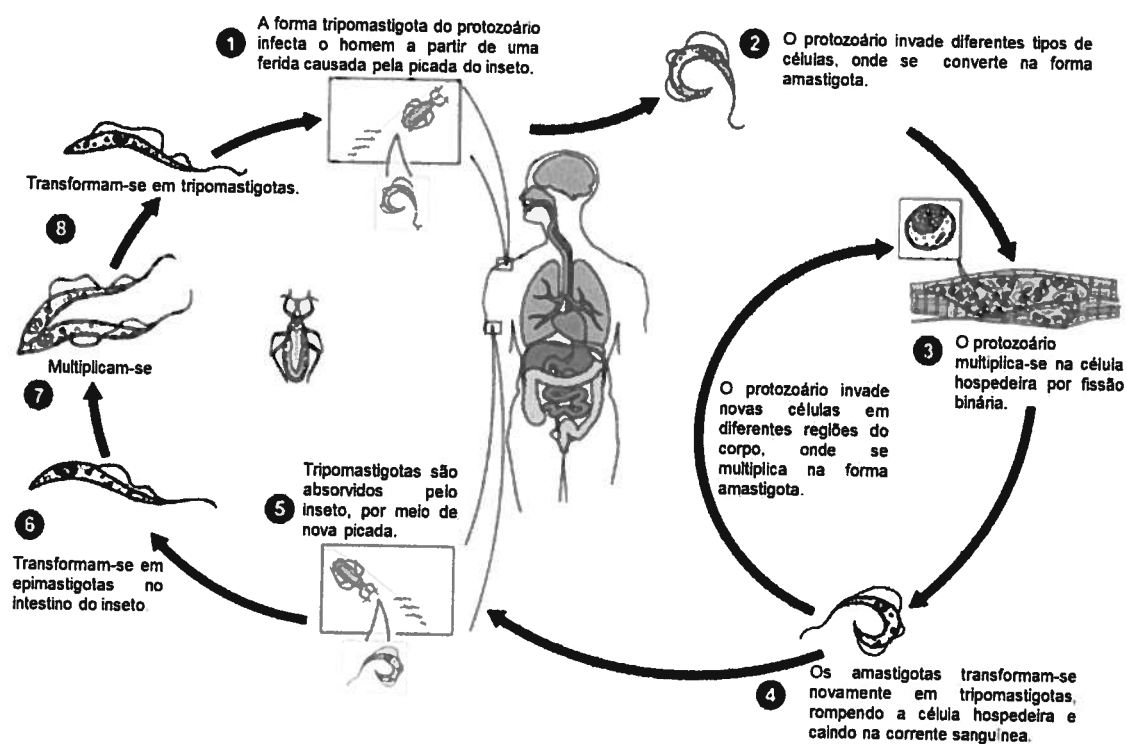


Figura 1. Ciclo biológico do protozoário *T. cruzi*. (Adaptado de Clayton, 2010).

A principal forma de transmissão de *T. cruzi* ao ser humano, assim como a outros mamíferos, ocorre por meio do contato de um vetor contaminado com uma ferida na pele ou uma membrana mucosa, onde formas tripomastigotas do parasita eliminadas nas fezes do inseto infectado atingem a corrente sanguínea e diferentes tipos de células do hospedeiro, incluindo macrófagos e células musculares. A partir de então os parasitas se convertem em formas amastigotas, que passam por um período de replicação no interior celular. Em seguida, as formas amastigotas transformam-se novamente em formas tripomastigotas. O rompimento da célula hospedeira possibilita que os protozoários atinjam a corrente sanguínea e infectem novas células. O ciclo termina quando um hospedeiro vertebrado infectado é picado por um novo inseto (Rey, 2002).

Após a invasão, a patogênese da doença de Chagas pode ser classificada em fases aguda e crônica, de acordo com o tempo da infecção e características sorológicas.

A fase aguda, que apresenta duração de 30 a 90 dias, é caracterizada por um grande número de parasitas presentes na corrente sanguínea (elevada parasitemia). Seus sintomas incluem febre, mal-estar e inchaço dos gânglios linfáticos e tecidos (Muñoz *et al.*, 2011). Nesta fase, 2% a 8% das crianças infectadas morrem de acometimento cardíaco e encefalomielite (Geldern *et al.*, 2011).

Na maioria dos pacientes os sintomas da fase aguda desaparecem espontaneamente. No entanto, sem tratamento específico, a infecção progride para um longo período assintomático, onde o número de parasitas cai drasticamente (Muñoz *et al.*, 2011). A fase crônica, desenvolvida por cerca de 30 % dos infectados, ocorre normalmente 10 a 20 anos após a infecção, quando o parasita afeta os sistemas cardíaco, digestivo e nervoso do hospedeiro (Geldern *et al.*, 2011).

Historicamente, a Doença de Chagas é característica de países subdesenvolvidos, uma vez que sua transmissão se dá principalmente em áreas rurais, onde os seres humanos vivem em casas de má qualidade e em estreito contato com os potenciais vetores (Hidron *et al.*, 2010). No entanto, seu perfil epidemiológico tem se alterado consideravelmente nas últimas décadas, se tornando progressivamente uma ameaça de grande preocupação para as autoridades de saúde na Europa e América do Norte. Fatores como o aumento da imigração, fácil transmissão *via* transfusão de sangue e gravidez, e o consumo de alimentos contaminados, têm contribuído para esse novo cenário (Sánchez-Moreno *et al.*, 2012).

Além de ser uma doença prevalente, com relevância clínica e epidemiológica, a Doença de Chagas também é importante em termos de impacto econômico. A mortalidade precoce e incapacidade substancial causadas por esta doença, que muitas vezes ocorre na população mais produtiva, resultam em uma perda econômica significativa (Franco-Paredes *et al.*, 2007). Complicações cardíacas e digestivas frequentemente levam à necessidade de tratamento a longo prazo e procedimentos cirúrgicos, incluindo a inserção de marca-passo, desfibrilador cardíaco implantável e transplante de coração, aumentando ainda mais os custos relacionados à doença (Nunes *et al.*, 2013).

E embora seja a sexta infecção tropical mais importante em termos de ônus global (Hotez *et al.*, 2006), a Doença de Chagas ainda é considerada negligenciada pela indústria farmacêutica. Atualmente, os únicos agentes quimioterápicos disponíveis para seu tratamento são o nitrofurano *nifurtimox* e o nitroimidazol *benznidazol* (Figura 2)

(Hidron *et al.*, 2010). Ambos atuam como pró-fármacos e exercem suas atividades a partir da bio-redução do grupamento nitro *via* reações catalisadas por enzimas nitorredutases presentes no parasita. Estresse oxidativo, danos ao DNA e depleção de tióis compreendem os principais mecanismos responsáveis pela atividade tripanocida dessas substâncias (Hall *et al.*, 2011; Hall e Wilkinson, 2012). No entanto, apesar de benéficos na fase aguda da doença, esses medicamentos são considerados ineficazes na fase crônica. Adicionalmente, ambos os fármacos estão associados a efeitos adversos significativos, incluindo hepatite e neurotoxicidade (Muñoz *et al.*, 2011).

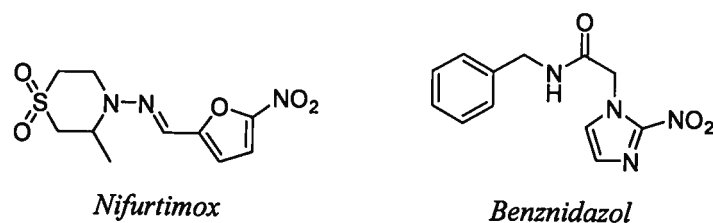


Figura 2. Medicamentos empregados no combate à Doença de Chagas.

Diante dessas limitações, o desenvolvimento de drogas mais eficientes e a avaliação da eficácia dos tratamentos tripanocidas na prevenção de morbidade são os principais desafios para o controle da Doença de Chagas.

2.2. Derivados triazólicos: candidatos promissores para o combate à Doença de Chagas

Uma das abordagens para o desenvolvimento racional de novos fármacos para o combate à Doença de Chagas consiste em bloquear especificamente uma enzima essencial ou via metabólica do parasita. Nesse sentido, a biossíntese de esteróis se apresenta como um alvo promissor (Lepesheva *et al.*, 2007).

Esteróis são componentes essenciais das membranas lipídicas eucarióticas. Eles atuam como reguladores importantes da permeabilidade e fluidez da membrana e modulam a atividade de enzimas e canais iônicos. Adicionalmente, também desempenham papel fundamental no metabolismo aeróbico, na realização do ciclo celular e na absorção e transporte de nutrientes, além de servirem como precursores de moléculas bioativas (Buckner, 2008; Lepesheva *et al.*, 2007).

Assim como muitos fungos, *T. cruzi* também apresenta estrita necessidade por esteróis específicos para sua viabilidade e crescimento celular e não pode usar o suprimento de esterol (colesterol) de seu hospedeiro. Dessa forma, *T. cruzi* é extremamente sensível a inibidores da biossíntese dessas substâncias (Guedes *et al.*, 2004). A escassez de esteróis endógenos é especialmente prejudicial para a forma amastigota do protozoário, forma morfológica predominante na fase crônica da infecção (Hargrove *et al.*, 2013). Nesse contexto, várias etapas nas vias de biossíntese de ergosterol em *T. cruzi* têm sido avaliadas como potenciais alvos quimioterapêuticos para o combate à Doença de Chagas (Diniz *et al.*, 2010). Algumas etapas-chave na rota de biossíntese do ergosterol, assim como as enzimas envolvidas e seus respectivos inibidores são apresentados na Figura 3.

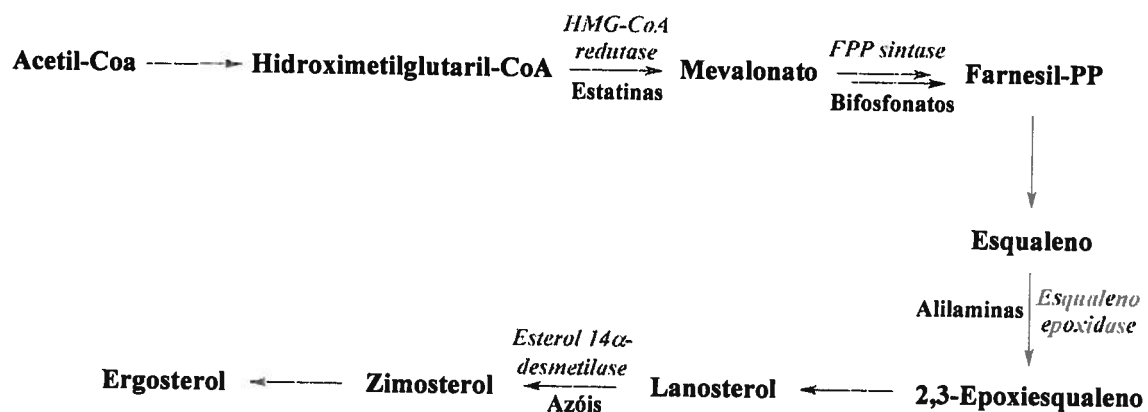


Figura 3. Rota de biossíntese do ergosterol: principais produtos bioquímicos, enzimas e inibidores.

Derivados triazólicos (Figura 4) que se apresentam como potentes inibidores da enzima esterol 14 α -desmetilase de fungos e protozoários tem se mostrado capazes de induzir a cura parasitológica em modelos *in vivo* da Doença de Chagas tanto na fase aguda quanto na fase crônica. Adicionalmente, tais substâncias também são hábeis em erradicar cepas de *T. cruzi* nifurtimox- e benznidazol-resistentes em animais infectados (Urbina, 2010).

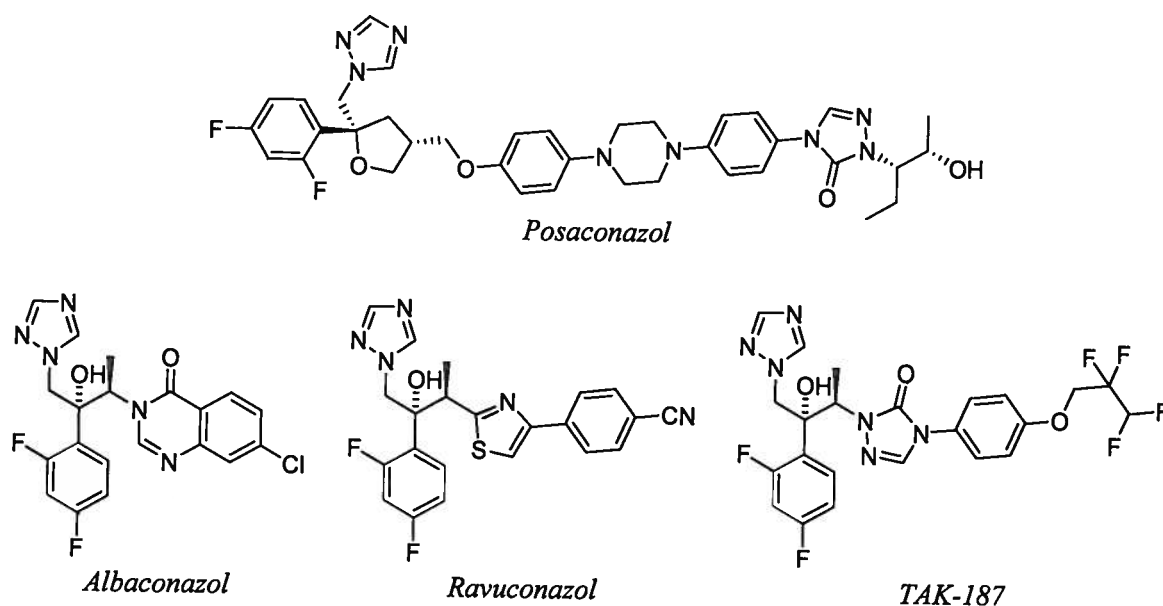


Figura 4. Estruturas de derivados triazólicos com promissora atividade tripanocida.

As notáveis atividades antiparasitárias *in vivo* apresentadas por estas substâncias resultam de uma combinação entre suas atividades anti-*T. cruzi* intrínsecas (concentrações mínimas inibitórias na ordem de nanomolar) e propriedades farmacocinéticas especiais como longos tempos de meia-vida e grandes volumes de distribuição (Urbina e Docampo, 2003).

A inibição da enzima estero1 14 α -desmetilase por tais compostos resulta da coordenação do átomo de nitrogênio do anel azólico ao íon ferro do grupo *heme* da enzima, ao mesmo tempo em que a cadeia lipofílica do fármaco ocupa o sítio de ligação do lanosterol. Assim, esses inibidores previnem tanto a ligação da enzima ao substrato quanto a ativação do íon ferro pelo oxigênio molecular (Buckner, 2008).

Estudos realizados com *posaconazol* indicam que este composto é capaz de erradicar formas amastigotas intracelulares de *T. cruzi* em fibras musculares cardíacas, possibilitando o completo reagrupamento do citoesqueleto e aparato contrátil da célula hospedeira (Silva *et al.*, 2006). Adicionalmente, este também se mostra mais eficaz que o *benznidazol* na prevenção de danos ao coração e promoção de uma resposta imune tripanocida (Urbina, 2009).

TAK-187, um derivado triazólico com atividade antifúngica de amplo espectro, também apresenta potente atividade anti-*T. cruzi* em ensaios *in vitro* e é capaz de promover a cura de infecções agudas e crônicas em camundongos, se mostrando ativo

mesmo sobre cepas de *T. cruzi* resistentes ao *benznidazol* e ao *nifurtimox* (Urbina, 2009).

Outros derivados azólicos também exibem atividade tripanocida *in vitro* e *in vivo*. Estudos realizados em modelo canino indicam que o composto *albaconazol* exibe atividade curativa contra infecções estabelecidas pela cepa Y de *T. cruzi*, apresentando baixa toxicidade (Guedes *et al.*, 2004). Por fim, *ravuconazol* também tem demonstrado ser muito ativo contra *T. cruzi* em ensaios *in vitro*, apresentando concentração inibitória mínima contra formas amastigotas do parasita na ordem de nanomolar (Urbina, 2009).

Em resumo, derivados triazólicos se apresentam como promissores compostos para o combate à Doença de Chagas.

2.3. Hibridização Molecular como ferramenta no planejamento de novos fármacos

A identificação de novos candidatos a agentes terapêuticos que apresentem melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, aliadas à ausência de toxicidade, compreende uma tarefa complexa. O desenvolvimento de tais estruturas moleculares com seletividade sintética e acessibilidade econômica ainda representa um grande desafio para o setor farmacêutico e exige esforços contínuos. Portanto, o uso de estratégias racionais torna-se cada vez mais importante, a fim de melhorar as chances de identificação de protótipos candidatos a novas drogas (Fraga, 2009).

Nesse contexto, o emprego de estratégias da Química Medicinal como Bioisosterismo, Simplificação Molecular e Hibridação Molecular torna-se de grande importância. Além de possibilitarem o desenho molecular de candidatos a novos fármacos, tais estratégias são fundamentais nas etapas de modificação molecular necessárias para sua otimização, visando à diminuição dos efeitos colaterais e ao aumento de potência (Barreiro, 2009). Dentre as principais estratégias da Química Medicinal para a concepção de novos candidatos a agentes terapêuticos, a Hibridação Molecular tem emergido como uma das mais empregadas.

A Hibridação Molecular (Figura 5) consiste em uma estratégia de modificação estrutural que visa ao desenvolvimento racional de novos compostos protótipos baseada no reconhecimento de subunidades farmacofóricas nas estruturas moleculares de dois ou mais derivados bioativos conhecidos que, por meio de uma fusão adequada destas subunidades, possibilita a obtenção de novos compostos híbridos que mantêm as

características pré-selecionadas dos modelos originais (Viegas-Junior *et al.*, 2007). Adicionalmente, esta estratégia pode resultar em compostos que apresentam diferentes mecanismos de ação, perfil de seletividade modificado e redução dos efeitos colaterais indesejados (Yempala *et al.*, 2012). Por meio da Hibridação Molecular é possível ativar diferentes alvos por uma única molécula, aumentando a eficácia terapêutica e o perfil de biodisponibilidade (Barreiro e Fraga, 2001).

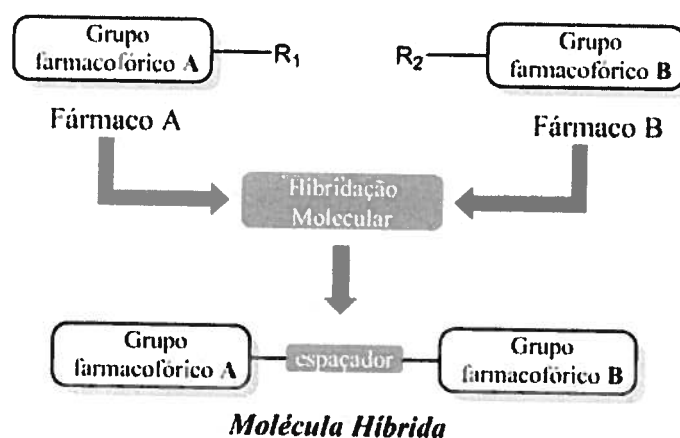


Figura 5. Representação esquemática do emprego da estratégia de Hibridação Molecular no desenvolvimento de novos fármacos.

A Hibridação Molecular tem sido aplicada com sucesso no desenvolvimento de uma série de compostos biologicamente ativos. Em 2008, pesquisadores do Instituto de Pesquisas René Rachou, Universidade Federal de Minas Gerais e Instituto de Tecnologia em Fármacos-FarManguinhos publicaram um trabalho no qual esta estratégia foi empregada na obtenção de um novo composto com atividade frente ao protozoário *Plasmodium falciparum* (Varotti *et al.*, 2008). Tal substância, denominada MEFAS (Figura 6), consiste no sal derivado de duas moléculas já usadas na terapia anti-malária, *mefloquina* e *artesanato*. O novo sal híbrido se mostrou mais eficaz que a combinação dos fármacos contra *P. falciparum* *mefloquina*-resistente e *mefloquina*-sensível em ensaios *in vitro*, além de exibir menor toxicidade que os antimaláricos individuais ou combinados. Adicionalmente, testes realizados em modelos *in vivo* mostraram que MEFAS foi hábil em promover a cura de infecções provocadas por *Plasmodium berghei* em ratos (Varotti *et al.*, 2008).

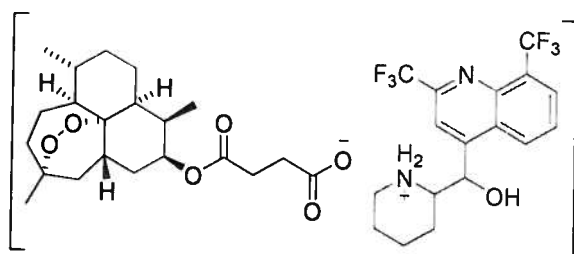


Figura 6. Estrutura química do sal híbrido “MEFAS”.

Um exemplo do emprego da Hibridação Molecular na síntese de compostos com potencial atividade anti-*T. cruzi* foi publicado em 2008, por Gerpe e colaboradores. Nesse trabalho foi sintetizada uma série de aliliminas contendo o núcleo 5-nitrofurano, presente no fármaco *nifurtimox*. A presença do núcleo alilimina foi inspirada na estrutura do fármaco *terbinafina*, amplamente usado como antifúngico e que também apresenta atividade frente ao protozoário *T. cruzi* por meio da inibição da enzima esqualeno epoxidase (Gerpe *et al.*, 2008). Deste modo, buscou-se obter compostos que apresentassem um mecanismo de ação dual, com características tanto do *nifurtimox* quanto da *terbinafina*. As estruturas gerais dos híbridos sintetizados, assim como da *terbinafina* são apresentadas na Figura 7. Os resultados obtidos mostraram que alguns dos híbridos sintetizados foram bastante ativos frente à forma amastigota do protozoário, apresentando valores de concentração inibitória mínima inferiores àqueles observados para o *nifurtimox* e a *terbinafina*. Adicionalmente, verificou-se também que tais compostos atuam por um mecanismo de ação dual, produzindo estresse oxidativo e inibindo a biossíntese de esteróis de membrana em nível da esqualeno epoxidase (Gerpe *et al.*, 2008).

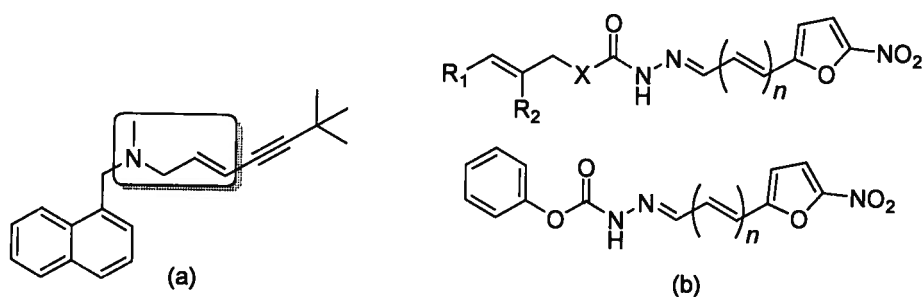


Figura 7. Estrutura da *terbinafina* com o núcleo alilamina em destaque (a); estruturas dos híbridos sintetizados, onde $R_1, R_2 = H$ ou alquil, $X = NH$ ou O e $n = 0$ ou 1 (b).

Os resultados obtidos por Gerpe indicam que a Hibridação Molecular se apresenta como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos fármacos para o combate à Doença de Chagas. No entanto, até o momento tal estratégia tem sido pouco explorada, principalmente no que se refere à síntese híbridos que apresentem em suas estruturas os núcleos farmacofóricos do *nifurtimox* e do *benznidazol* associados a compostos triazólicos inibidores da enzima esterol 14 α -desmetilase.

O sucesso dessa abordagem é corroborado por resultados já descritos na literatura, os quais indicam que uma administração combinada de *benznidazol* e derivados azólicos aumenta a eficácia da quimioterapia da Doença de Chagas. Em trabalho publicado em 2000, Araújo e colaboradores observaram que a combinação dos fármacos *benznidazol* e *cetoconazol*, outro composto representante da classe dos azóis, induz um efeito sinérgico em ratos infectados com isolados de *T. cruzi* susceptível e moderadamente resistente ao *benznidazol* e ao *nifurtimox*, aumentando a eficácia do tratamento (Araújo *et al.* 2000).

Deste modo, híbridos triazol-nifurtimox e triazol-benznidazol podem se apresentar como uma nova alternativa para o combate à Doença de Chagas.

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste projeto são:

- ✓ Sintetizar uma série de novos híbridos triazol-*nifurtimox* empregando-se a estratégia de Hibridação Molecular;
- ✓ Sintetizar uma série de novos híbridos triazol-*benznidazol* empregando-se a estratégia de Hibridação Molecular;
- ✓ Avaliar a atividade tripanocida dos compostos sintetizados frente ao protozoário *T. cruzi*;
- ✓ Determinar possíveis mecanismos de ação dos novos híbridos frente ao protozoário *T. cruzi*.

4. METODOLOGIA

4.1. Síntese dos híbridos

Os híbridos triazol-*nifurtimox* e triazol-*benznidazol* a serem sintetizados nesse trabalho terão as estruturas gerais apresentadas na Figura 8. Um derivado azólico (*ravuconazol*), *nifurtimox* e *benznidazol* são mostrados com seus respectivos grupos farmacofóricos em destaque. Uma comparação entre as estruturas do derivado azólico e aquelas dos híbridos propostos permite verificar que dois centros de quiralidade serão substituídos por um átomo de nitrogênio terciário e um grupamento metilênico. Assim, além da Hibridação Molecular, uma segunda estratégia da Química Medicinal também será usada na obtenção dos híbridos, a Simplificação Molecular. Um novo anel azólico será incorporado como parte do espaçador entre os dois grupos farmacofóricos presentes nos híbridos, a fim de favorecer uma possível coordenação com o íon ferro presente no sítio catalítico da enzima esterol 14 α -desmetilase.

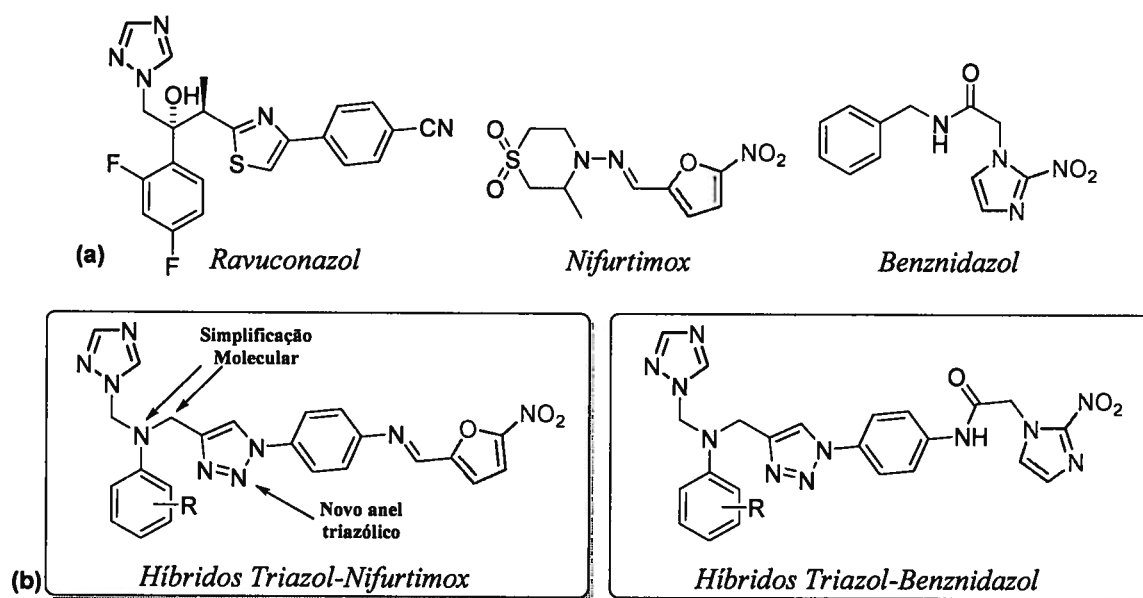
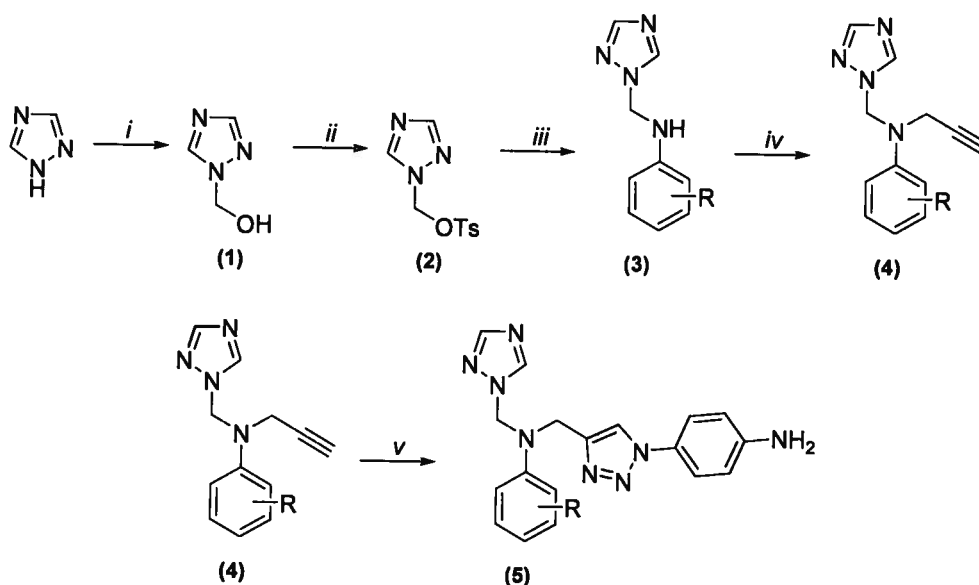


Figura 8. Estruturas do *ravuconazol*, *nifurtimox* e *benznidazol*, com os grupos farmacofóricos em destaque (a). Estruturas gerais dos híbridos triazol-*nifurtimox* e triazol-*benznidazol* a serem sintetizados (b).

As rotas de síntese para a obtenção de tais compostos são apresentadas nos Esquemas 1-3.

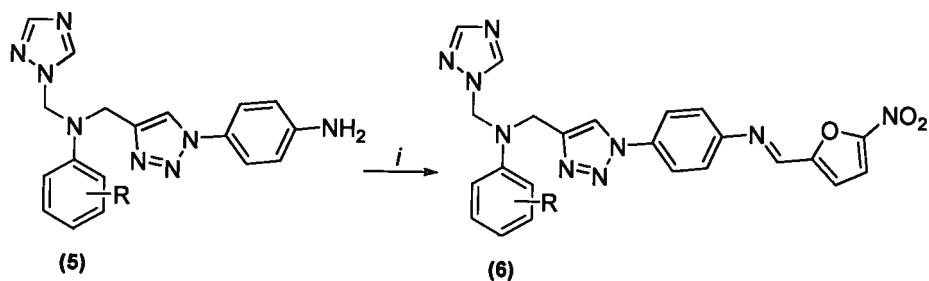
Inicialmente o 1*H*-1,2,4-triazol será submetido ao tratamento com formaldeído, possibilitando a obtenção do álcool **1**, que terá o grupamento -OH convertido em um bom grupo abandonador, levando ao intermediário tosilado **2**. Este, por sua vez, será tratado com uma série de aminas aromáticas derivadas da anilina, dando origem às aminas secundárias **3**. O tratamento das aminas **3** com brometo de propargila possibilitará a obtenção dos alcinos **4** que, na presença de 4-azidoanilina, sulfato de cobre e ascorbato de sódio, levarão aos intermediários **5** via reações tipo “click”. As condições de reação para cada etapa se encontram apresentadas no Esquema 1.



onde $\text{R} = \text{H}$, grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica.

Esquema 1. Etapas envolvidas na síntese dos híbridos triazol-*nifurtimox* e triazol-*benznidazol*. *i*) CH_2O , t.a.; *ii*) TsCl , piridina, $0\text{ }^\circ\text{C}$; *iii*) derivados da anilina, K_2CO_3 , DMF, $70\text{ }^\circ\text{C}$; *iv*) brometo de propargila, K_2CO_3 , CH_3CN , t.a.; *v*) 4-azidoanilina, CuSO_4 , ascorbato de sódio, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, t.a.

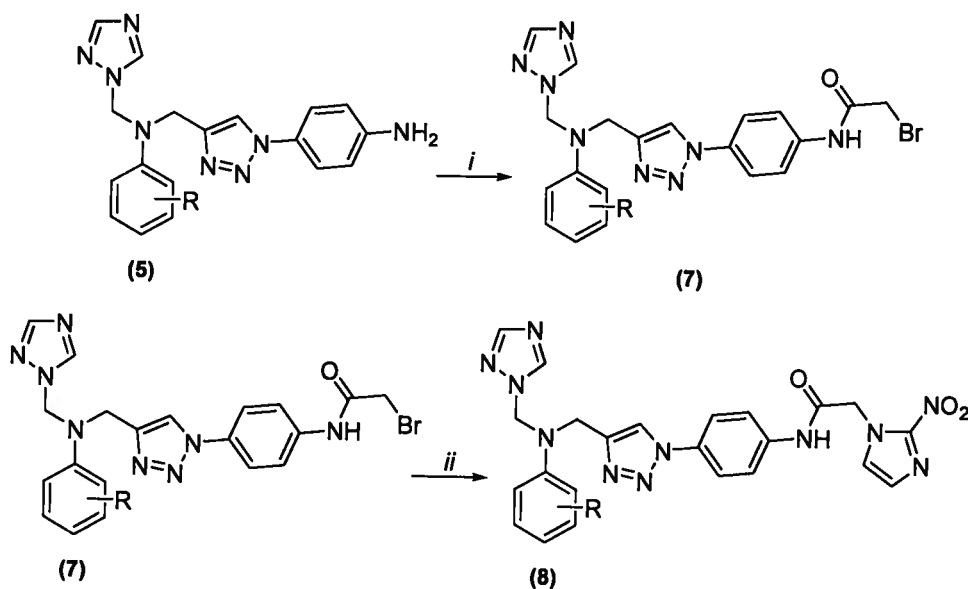
De posse das aminas **5**, os híbridos triazol-*nifurtimox* serão obtidos a partir da condensação entre **5** e 5-nitrofurfuraldeído, levando aos híbridos **6** (Esquema 2).



onde R = H, grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica.

Esquema 2. Síntese dos híbridos triazol-*nifurtimox*. i) 5-nitrofurfuraldeído, EtOH, refluxo.

Os híbridos triazol-*benznidazol*, por sua vez, serão sintetizados a partir do tratamento das aminas **5** com brometo de bromoacetila, seguido da reação de substituição entre os brometos **7** e 2-nitro-1*H*-imidazol (Esquema 3).



onde R = H, grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica.

Esquema 3. Síntese dos híbridos triazol-*benznidazol*. i) brometo de bromoacetila, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a.; ii) 2-nitro-1*H*-imidazol, K₂CO₃, DMF, 60 °C.

Depois de sintetizados, todos os intermediários e produtos finais serão devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas (IV, RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas de alta resolução).

Reações que necessitarem de aquecimento também serão realizadas empregando-se radiação de micro-ondas. Para isso, este projeto contará com a colaboração dos Professores Doutores Ângelo de Fátima (Departamento de Química-UFMG) e Rosemeire Brondi Alves (Departamento de Química-UFMG), que dispõem em seus laboratórios de reatores de micro-ondas específicos para esse fim.

4.2. Avaliação da atividade anti-*T. cruzi*

Todos os híbridos serão submetidos a ensaios *in vitro* a fim de se avaliar suas atividades tripanocidas frente ao protozoário *T. cruzi*. Os compostos que se apresentarem mais promissores serão avaliados *in vivo*, empregando-se modelos animais. Os possíveis mecanismos de ação apresentados pelos compostos também serão avaliados, a fim de se verificar a validade da estratégia empregada no desenvolvimento de novas drogas anti-*T. cruzi*. Para a realização dessas etapas, o projeto contará com a colaboração da Professora Doutora Marta de Lana (Escola de Farmácia-UFOP), que possui ampla experiência no tema e dispõe de laboratório com infraestrutura adequada.

5. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

ATIVIDADE	SEMESTRE					
	1º	2º	3º	4º	5º	6º
Levantamento Bibliográfico	x	x	x	x	x	x
Síntese e caracterização dos híbridos triazol-nifurtimox	x	x	x	x	x	x
Síntese e caracterização dos híbridos triazol-benznidazol	x	x	x	x	x	x
Avaliação <i>in vitro</i> da atividade anti- <i>T. cruzi</i> dos compostos sintetizados e estudo de seus mecanismos de ação			x	x	x	x
Avaliação <i>in vivo</i> da atividade anti- <i>T. cruzi</i> dos compostos mais ativos e estudo de seus mecanismos de ação				x	x	x
Escrita e submissão de artigos científicos				x	x	x

6. REFERÊNCIAS

1. Nunes, M.C.P.; Dones, W.; Morillo, C.A.; Encina, J.J.; Ribeiro, A.L. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2013**, *62*, 767.
2. World Health Organization (WHO). Chagas Disease: Control and Elimination. **2010**.
3. Nogueira, N.P.A.; Morgado-Díaz, J.A.; Menna-Barreto, R.F.S.; Paes, M.C.; da Silva-López, R.E. *Acta Trop.*, **2013**, *128(1)*, 27.
4. Geldern, T.V.; Harhay, M.O.; Scandale, I.; Don, R. *Top. Med. Chem.* **2011**, *7*, 181.
5. Clayton, J. *Nature*. **2010**, *465*, S4.
6. Dias, J.C.P.; Coura, J.R., org. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, **1997**. 486.
7. Muñoz, M.J.; Murcia, L.; Segovia, M. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2011**, *9(1)*, 5.
8. Hidron, A.; Vogenthaler, N.; Santos-Preciado, J.I.; Rodriguez-Morales, A.J.; Franco-Paredes, C.; Junior, A.R. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2010**, *23(2)*, 324.
9. Sánchez-Moreno, M.; Gómez-Contreras, F.; Navarro, P., Marín, C.; Olmo, F.; Yunta, M.J.R.; Sanz, A.M.; Rosales, M.J.; Cano, C.; Campayo, L. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55(22)*, 9900.
10. Franco-Paredes, C.; Von, A.; Hidron, A.; Rodríguez-Morales, A.J.; Tellez, I.; Barragán, M.; Jones, D.; Náquira, C.G.; Mendez J. *BMC Int. Health Hum. Rights*, **2007**, *7*, 7.
11. Hotez, P.J.; Molyneux, D.H.; Fenwick, A.; Ottesen, E.; Sachs, S.E.; Sachs, J.D. *PLoS Med.*, **2006**, *3(5):e102*, 576.
12. Hall, B.S.; Bot, C.; Wilkinson, S.R. *J. Biol. Chem.*, **2011**, *286(15)*, 13088.

13. Hall, B.S. e Wilkinson, S.R. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2012**, *56(1)*,115.
14. Diniz, L.F.; Caldas, I.S.; Guedes, P.M.M.; Crepalde, G.; de Lana, M.; Carneiro, C.M.; Talvani, A.; Urbina, J.A.; Bahia, M.T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54(7)*, 2979.
15. Lepesheva, G.I.; Ott, R.D.; Hargrove, T.Y.; Kleshchenko, Y.Y.; Schuster, I.; Nes, W.D.; Hill, G.C.; Villalta, F.; Waterman, M.R. *Chem. Biol.* **2007**, *14(11)*,1283.
16. Buckner, F.S. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2008**, *625*, 61.
17. Guedes, P.M.M.; Urbina, J.A.; de Lana, M.; Afonso, L.C.C.; Veloso, V.M.; Tafuri, W.L.; Machado-Coelho, G.L.L.; Chiari, E.; Bahia, M.T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48(11)*, 4286.
18. Hargrove, T.Y.; Wawrzak, Z.; Alexander, P.W.; Chaplin, J.H.; Keenan, M.; Charman, S.A.; Perez, C.J.; Waterman, M.R.; Chatelain, E.; Lepesheva, G.I. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288(44)*, 31602.
19. Urbina, J.A. *Acta Trop.* **2010**, *115*, 55.
20. Urbina, J.A.; Docampo, R. *Trends Parasitol.* **2003**, *19(11)*, 495.
21. Silva, D.T.; de Meirelles, M.N.S.L.; Almeida, D.; Urbina, J.A.; Pereira, M.C.S. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2006**, *27(6)*, 530.
22. Urbina, J.A. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2009**, *104(Suppl 1)*, 311.
23. Barreiro, E.J. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1(1)*, 26.
24. Fraga, C. A. *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, *4(6)*, 605.
25. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14(17)*, 1829.

26. Yempala, T.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Kantevari, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22(24)*, 7426.
27. Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. 1ª edição. ARTMED Editora Ltda, 2001, p. 243.
28. Varotti, F.P.; Botelho, A.C.C.; Andrade, A.A.; de Paula, R.C.; Fagundes, E.M.S.; Valverde, A.; Mayer, L.M.U.; Mendonça, J.S.; de Souza, M.V.N.; Boechat, N.; Krettli, A.U. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52(11)*, 3868.
29. Gerpe, A.; Odreman-Nuñez, I.; Draper, P.; Boiani, L.; Urbina, J.A.; González, M.; Cerecetto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16(1)*, 569.
30. Araújo, M.S.S.; Martins-Filho, O.A.; Pereira, M.E.S.; Brener, Z. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *45(6)*, 819.