



5 y 6 de octubre | Hotel Savoy, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

# XVIII Simposio Internacional Sobre Enfermedades Desatendidas



## EVALUACION DE HETEROCICLOS NITROGENADOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL DE SINTESIS NOVEDOSA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

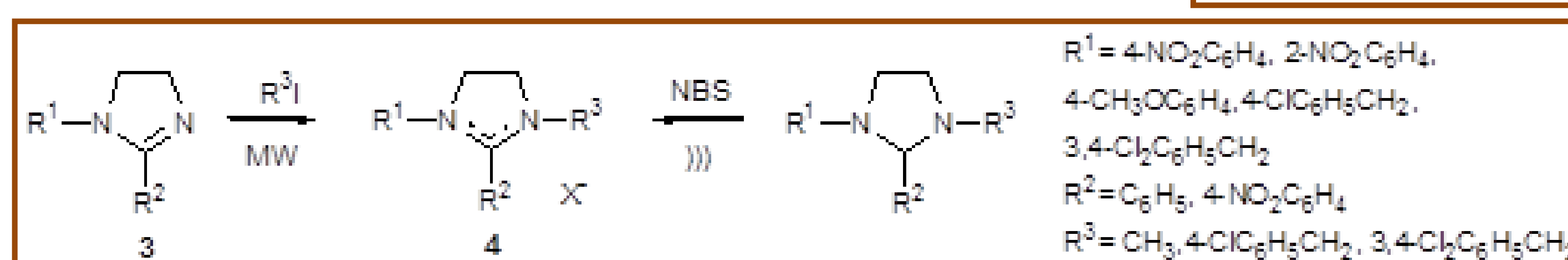
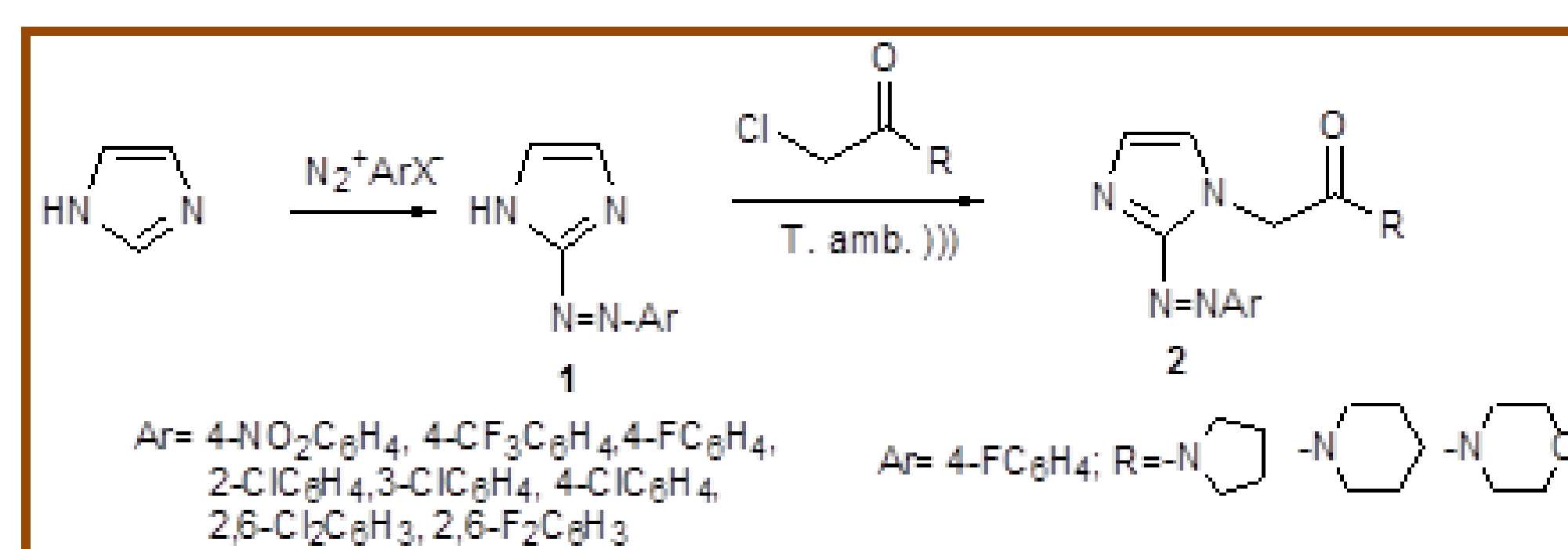
Ana María Celentano<sup>a,b</sup>, Keeyna Z Urbano<sup>b</sup>, María de las Mercedes Blanco<sup>c</sup>, AlejandraSalerno<sup>c</sup>, Fernanda M Frank<sup>b</sup>.<sup>a</sup>Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) - <sup>b</sup>IMPAM (UBA-CONICET) - <sup>c</sup>Depto Qca Orgánica, FFyB, UBA. [amcelentano@yahoo.com.ar](mailto:amcelentano@yahoo.com.ar); [fermfrank@yahoo.com.ar](mailto:fermfrank@yahoo.com.ar)

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una parasitosis potencialmente incapacitante y mortal, generalizada en América Latina. El actual tratamiento, limitado a Benznidazol o Nifurtimox, no es eficaz en la etapa crónica de la enfermedad y se asocia con efectos adversos severos. Por ese motivo es una necesidad la evaluación de compuestos para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos seguros y eficaces.

En la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, hemos sintetizado cuatro series de heterociclos nitrogenados, estructuralmente relacionados con el benznidazol. 2-Arilazoimidazoles (Ar 4FC6H4) **2**, sus precursores sintéticos **1**, 1,2-diarilimidazoles **3**, y sales imidazolínico simétricas y asimétricamente sustituidas **4**

Evaluamos su actividad sobre *Trypanosoma cruzi* *in vitro* y seleccionamos los más activos para ensayos *in vivo*.



### MATERIALES Y METODOS

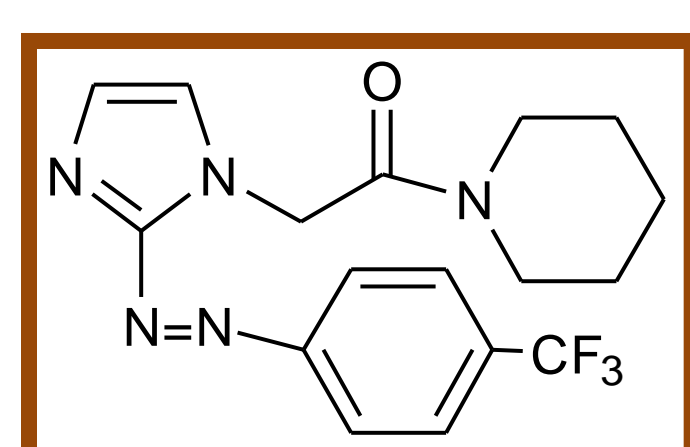
Se utilizó la cepa RA de *T. cruzi* para todos los ensayos. Se determinó la Concentración inhibitoria 50% (CI<sub>50</sub>) (0.2-1000 μM) sobre epimastigotes incubados por 72h a 26°C y sobre tripomastigotes 24h a 4°C por conteo en cámara de Neubauer. Se ensayó en algunos compuestos la infección en cultivos celulares y la citotoxicidad, estableciéndose el Índice de selectividad (SI). Los compuestos más activos *in vitro* se ensayaron en un modelo de infección murina aguda, en ratones Balb/c (6-8 semanas) desafiados con 1x10<sup>2</sup> tripomastigotes por vía intraperitoneal (i.p.). Una vez establecida la infección (gota fresca positiva), los animales se trataron con 1mg/kg/día por vía ip de los compuestos o diluyente por 5 días consecutivos. La actividad tripanocida en este caso se evaluó parasitemia, sobrevida.

### RESULTADOS

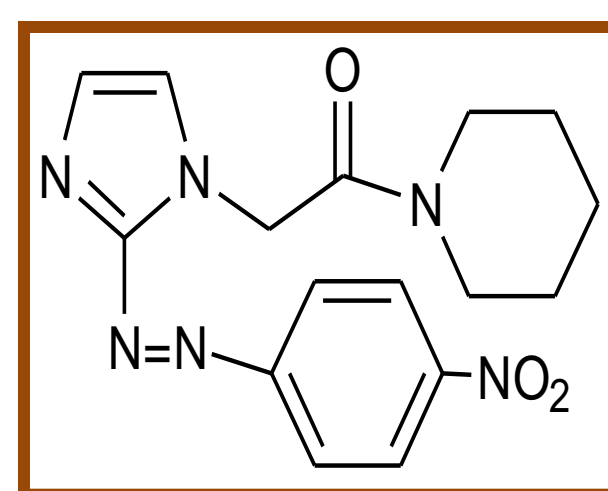
Los compuestos con mayor capacidad tanto sobre epi como sobre tripomastigotes *in vitro* resultaron de la serie **1** los Ar 4NO<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>, 2,6-Cl<sub>2</sub> y 4-F, de la serie **3** el compuesto 1,2-(4-nitrofenil) sustituido y de las sales de imidazolínico **4** las sustituidas simétricamente sobre los nitrógenos. De los compuestos ensayados en cultivo celular el Ar 4-F presentó el mejor SI. Los estudios *in vivo* de los compuestos más activos indican que el compuesto 4-F es capaz de reducir el nivel de parasitemia en sangre de ratones y prolongar la sobrevida.

#### 2-Arilazoimidazoles Ar4CF3C6H4

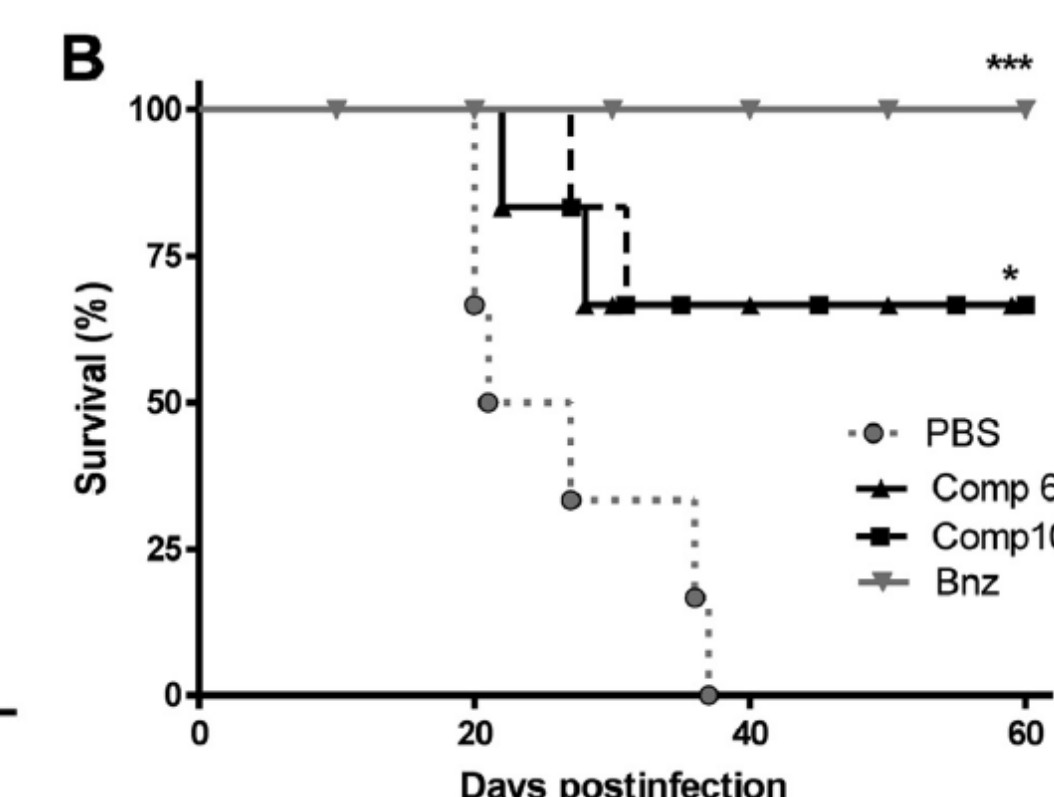
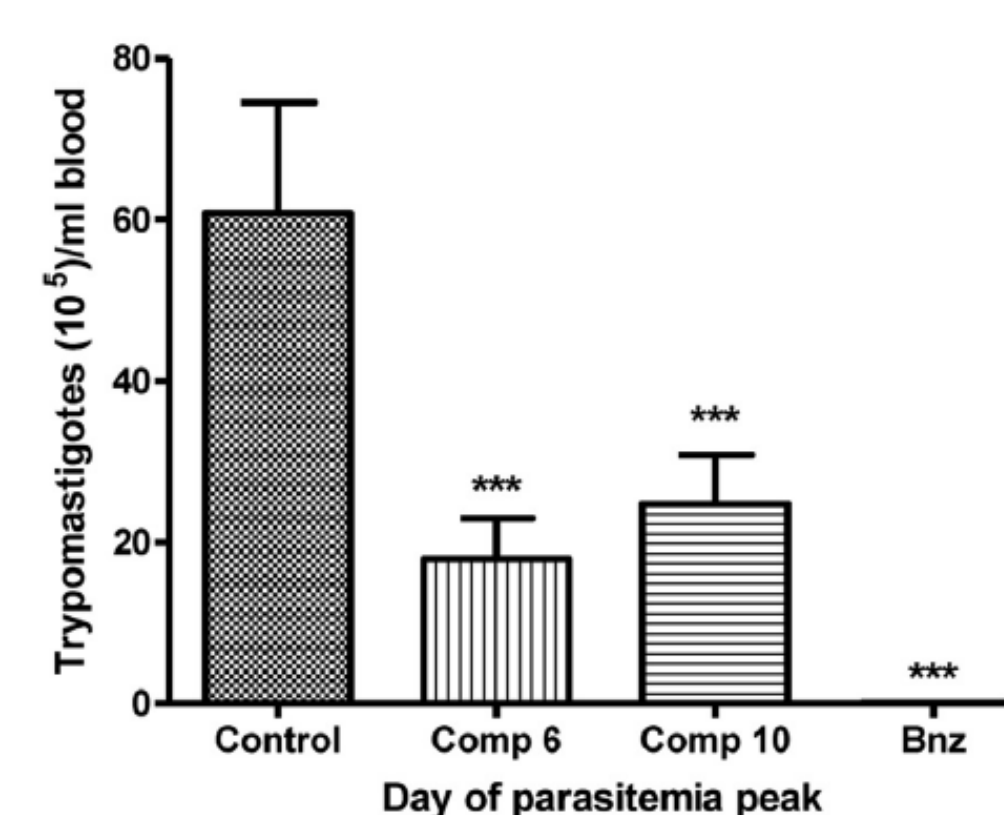
EJMCH 125 (2017) 327-334



1-(Piperidin-1-yl)-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl) diazenyl)-1H-imidazol-1-yl)ethanone (6)



2-(2-((4-Nitrophenyl)diazanyl)-1H-imidazol-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)ethanone (10)



Epimastigotes 72h %Inhibición (20μM)	
Benznidazol: 86.7 ± 13.3 (SD n=2)	
<b>Serie 1 (precursores)</b>	
Ar	%Inh
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (7)	99.7
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (8)	-10.9
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (9)	74.2
<b>Serie 2 (2-Arilazoimidazoles Ar4FC6H4)</b>	
R	%Inh
(4):	-11.5
(5):	-37.7
(6):	-25.0
<b>Serie 3 1,2-diarilimidazoles</b>	
R1 R2	%Inh
4NO <sub>2</sub> H (1)	-3.1
4NO <sub>2</sub> 4NO <sub>2</sub> (2)	73.4
2NO <sub>2</sub> 4NO <sub>2</sub> (3)	1.6
<b>Serie 4 Sales imidazolínico (asimétricas)</b>	
(11)	21.4
(12)	26.6
(10)	1.6

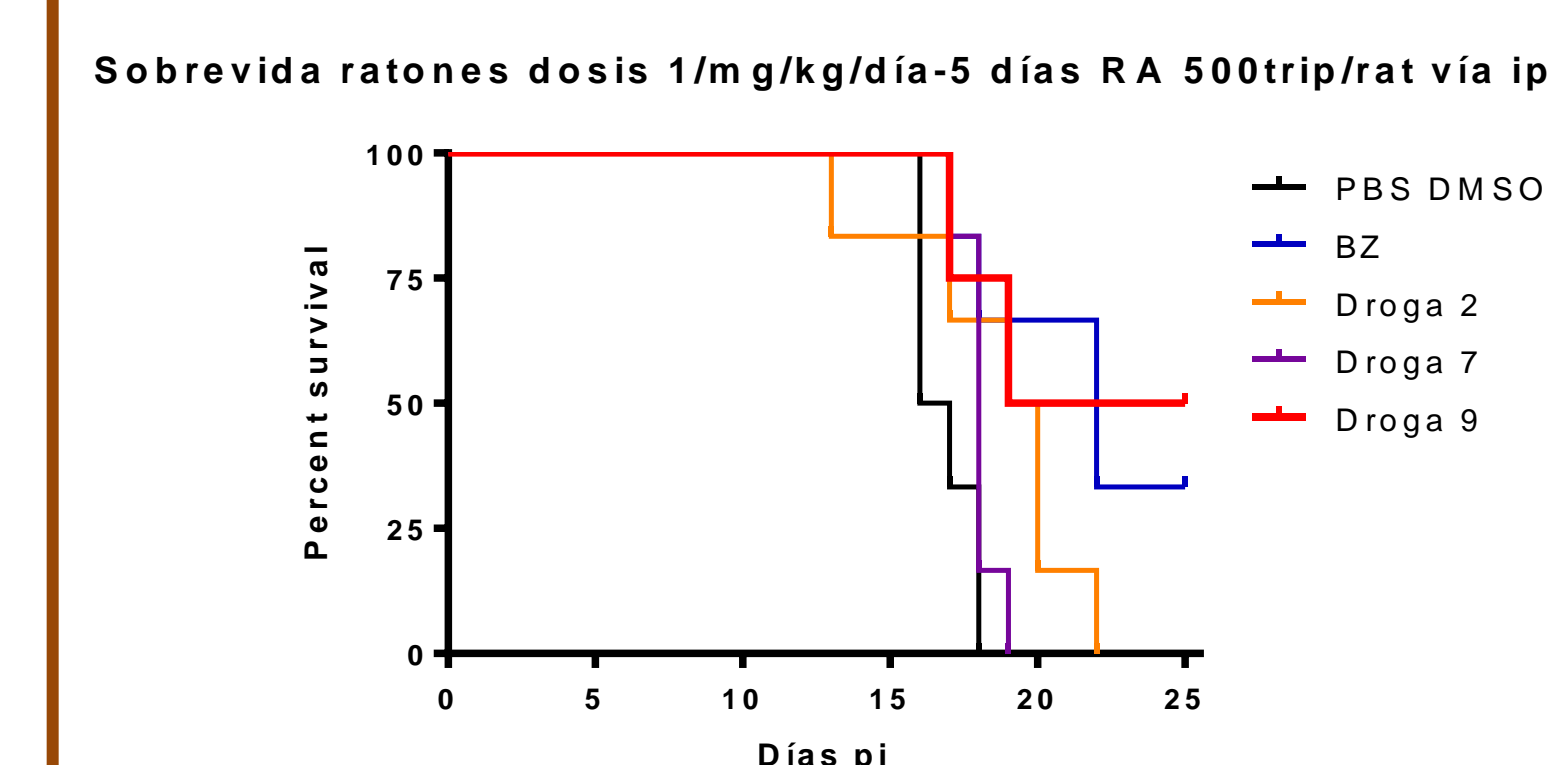
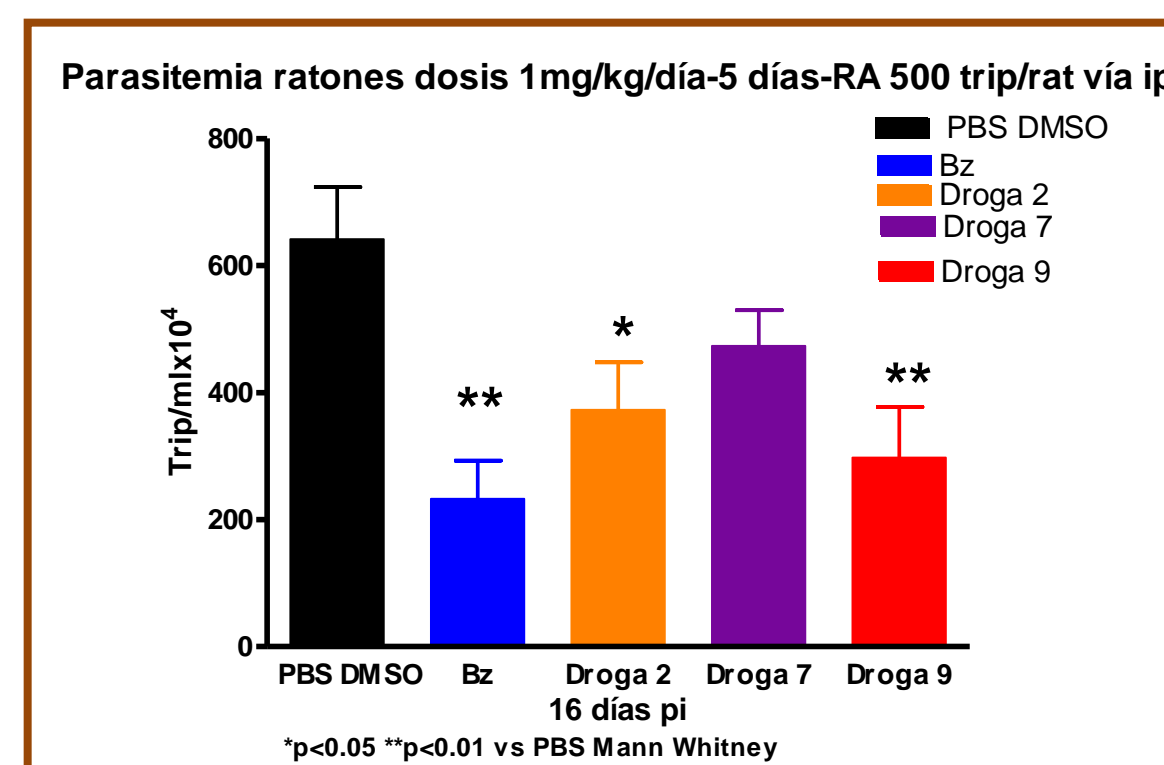
Epimastigotes 72h- IC50 (μM)	
Media±SEM	
Benznidazol: 11.2± 6.4 n=5	
<b>Serie 1 (precursores)</b>	
7	3.8 ± 1.6 n=3
8	9.6
9	133.3 ± 24.8 n=3
<b>Serie 2 (2-Arilazoimidazoles Ar4FC6H4)</b>	
Ar	IC50 (μM)
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (15)	82.7
3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (16)	328.1
2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (17)	14.2
2,6-CIC <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (18)	84.5
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (19)	151.9
<b>Serie 3 1,2-diarilimidazoles</b>	
2	111.2 ± 80.9 n=3
<b>Serie 4 Sales imidazolínico (simétricas)</b>	
S1	5.1 n=1
S2	6.8 n=1

Tripomastigotes 4°C- IC50 (μM)	
Media±SEM	
Cristal Violeta: 2.8± 1.6 n=4	
<b>Serie 1 (precursores)</b>	
7	45.0 ± 18.7 n=3
8	477.2
9	714.1 ± 461.8 n=2
15	>>>1000
16	584.7
17	482.8
18	10492.7
19	477714.3
<b>Serie 3 1,2-diarilimidazoles</b>	
2	313.4 ± 117.1 n=3
<b>Serie 4 Sales imidazolínico (asimétricas)</b>	
S1	135.5
S2	66.0

Amastigotes Vero		
IC50 (μM)	CC50 (μM)	SI
Benz 20.9	3843	184
2 109	339	3.1
7 8.2	40.7	5.0
9 45.6	1773	38.9

Amastigotes RAW		
IC50 (μM)	CC50 (μM)	SI
Benz 21.6	123	5.7
2 26.7	6.7	0.25
7 2.2	5.1	2.3
9 27.4	485	17.7



### CONCLUSION

Los resultados obtenidos permiten presentar a estos imidazoles como nuevas familias a partir de la cual iniciar la búsqueda de un compuesto líder para el diseño de agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. De los compuestos ensayados destacamos como candidato más probable el compuesto 9, ya que presentó mayor índice de selectividad *in vitro* y mejor control de la parasitemia y capacidad protectora en el ratón.