



Otimização dos processos unitários envolvidos na síntese do megazol

Optimization of the unit processes involved in the megazol synthesis

Recebido em 26/02/2010

Aceito em 20/05/2011

Karla Teixeira Farias de Novaes, André Luis da Silva Novaes, Renata Paschoalini Borges, Hélio Martins Lopes Júnior, Sandra de Aquino e Graça Moretto, Cristina Northfleet de Albuquerque*

Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

O megazol, um composto do tipo 5-nitroimidazol, estrutura de interesse deste trabalho, foi sintetizado inicialmente em 1968 por Asato e Berkelhammer. Em 1980, pesquisadores brasileiros determinaram excelente atividade desta molécula contra o *Trypanosoma cruzi*, em ratos, por via oral. Constam da literatura quatro rotas para a obtenção deste fármaco, no entanto, este trabalho dará enfoque a rota descrita por Albuquerque em 1995 e otimizada por Moreto em 2001. Esta rota de síntese tem os seguintes processos unitários: alquilação, nitração, oxidação, cianação e ciclização, sendo todos processos clássicos na síntese orgânica. Os experimentos realizados indicam um esquema reacional simples e de fácil execução e adaptação. Pode-se afirmar que a otimização dos processos unitários para a obtenção do megazol é bastante viável, já que proporcionou uma redução do tempo de reação com aumento de rendimento em comparação a rota utilizada como modelo. Ressalta-se que a rota tem por finalidade a síntese do megazol e de seus análogos estruturais e visa um estudo da relação estrutura química e atividade biológica deste tipo de composto.

Palavras-chave: Megazol, nitroimidazóis, síntese química, otimização

ABSTRACT

Megazol, a 5-nitroimidazole compound, structure of interest described in this paper, it was at first synthesized in 1968 by Asato and Berkelhammer. In 1980, Brazilians researchers demonstrated a large activity against *Trypanosoma cruzi*, in animal experiments. This molecule can be synthesized for 4 different routes, however this work will give focus to the route described by Albuquerque in 1995 and optimized by Moreto in 2001. This route has followed: alkylation, nitration, oxydation, cyanation and cyclization, those being all the classic processes in organic synthesis. The experiments showed a scheme of simple and easy adaptation. We can say that the optimization of these processes to obtain megazol is very viable, since it led to a reduction of the reaction time with increases performance comparing to the route used as model. The route of the megazol synthesis is important to obtain his derivatives trying a study of the chemistry structure and the biologic activity of this molecule.

Keywords: Megazol, 5-nitroimidazole, chemical synthesized route, optimization

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma enfermidade causada pelo *Trypanosoma cruzi* que atinge milhões de pessoas no continente americano (WHO, 2002). São estimados cerca de 20.000 a 50.000 casos fatais por ano em decorrência do agravamento da doença (WHO, 2000; Coura & Castro, 2002; Urbina, 2003; Castro et al., 2006). A doença atinge predominantemente populações pobres e habitantes de zonas rurais, o que torna o indivíduo infectado marginalizado pela sociedade, com consequente exclusão social (Rojas & et al., 2005; Jurberg, 2009). Este cenário resulta também em sobrecarga dos sistemas de previdência

e aumento nos gastos dos recursos destinados à saúde pública (Watkins, 2003; Moloney, 2009).

As mudanças econômicas e sociais profundas nas últimas quatro décadas estimularam a migração rural na maioria das áreas endêmicas, com mais de 60% da população estabelecida presentemente em centros urbanos. Estima-se que, por causa da migração, aproximadamente 300.000 indivíduos infectados estão vivendo na cidade de São Paulo e mais de 200.000 no Rio de Janeiro e em Buenos Aires (Brener & et al., 2000; Rodriguez-Morales, 2005; Voelker 2009).

* **Contato:** Cristina Northfleet de Albuquerque, Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, CEP 05508-000, São Paulo, SP, Brasil, e-mail: northfle@usp.br

A introdução de um fármaco com estrutura completamente nova no arsenal terapêutico envolve cerca de 20 anos e custo aproximado de 800 milhões de dólares (Dimasi et al., 2003). Este fato, agravado pela falta de investimentos de indústrias farmacêuticas em pesquisas envolvendo doenças negligenciadas, como a doença de Chagas, somado à ausência de tratamento eficaz para estas, resulta em conseqüências graves ao bem-estar da sociedade (WHO, 2000).

Apesar da existência de um grande número de substâncias ativas contra o T. cruzi, agente desta doença; a quimioterapia atualmente emprega somente dois fármacos utilizados clinicamente, o nifurtimox (Lampit R) (I) e o benzonidazol (Rochagan R) (II) (Figura 1) (Coura & Castro, 2002). Além disto, estes fármacos apresentam eficácia relativa e resulta, na maioria dos casos, em efeitos colaterais consideráveis (Coura & Castro, 2002; Castro et al., 2006). Estes fatores evidenciam a necessidade premente de busca de novos agentes antichagásicos visando o controle desta doença (Urbina & DoCampo, 2003).

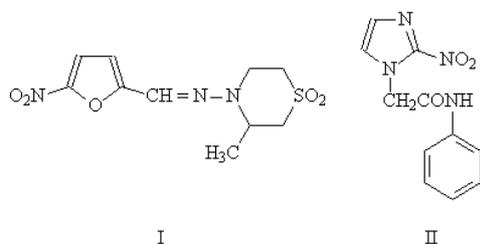


Figura 1. Fármacos antichagásicos

Entretanto, há controvérsias sobre o uso em casos crônicos da doença (Amato Neto, 1999), além disto, ambos necessitam de uma utilização prolongada, levando a um aumento da toxicidade e o surgimento de novas cepas resistentes, o que indica uma terapêutica ineficaz. Por isso, tem-se a sua comercialização descontinuada, reforçando assim a necessidade de encontrar fármacos com mais eficácia e menos toxicidade (Carvalho & et al., 2007).

Em 1968 foram sintetizados vários produtos do tipo 5-nitroimidazol, em um programa de pesquisa da American Cyanamid, entre eles o megazol (III) (Figura 2) (Berkelhammer & Asato, 1972) que demonstrou em testes biológicos, in vivo e in vitro um amplo espectro de ação (Burden & et al., 1968; Winkelmann & et al., 1977; Nagarajan & et al., 1983). Esta substância despertou interesse tanto com relação a sua atividade antiparasitária, como pela química envolvida em sua obtenção e de prováveis derivados (Albuquerque & Perie, 1999; Enanga & et al., 2003; Chauviere & et al., 2003; Boda & et al., 2004; Bollo & et al., 2004; Riente & et al., 2009).

A literatura apresenta cinco rotas para obtenção do megazol, todas elas baseadas na química de heterocíclicos (Amaro, 2004). O processo de síntese de um composto químico é constituído, geralmente, de uma seqüência de reações, partindo de precursores mais simples (comerciais), sendo cada uma das reações um processo unitário distinto (Demirayak et al., 1999). Nas rotas de síntese para obtenção do megazol foram encontradas dificuldades relacionadas aos processos unitários

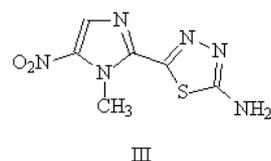


Figura 2. Estrutura do megazol

envolvidos, bem como as condições reacionais necessárias, por estas razões outras rotas alternativas foram propostas (Novaes, 2005). A rota escolhida para estudo foi a descrita por Albuquerque em 1995 e otimizada por Moretto em 2001, indicada no esquema da Figura 3. Esta rota apresenta os seguintes processos unitários: alquilação, nitração, oxidação, cianação e ciclização, tendo-se um rendimento global superior às demais existentes, entretanto, observou-se alguns problemas operacionais.

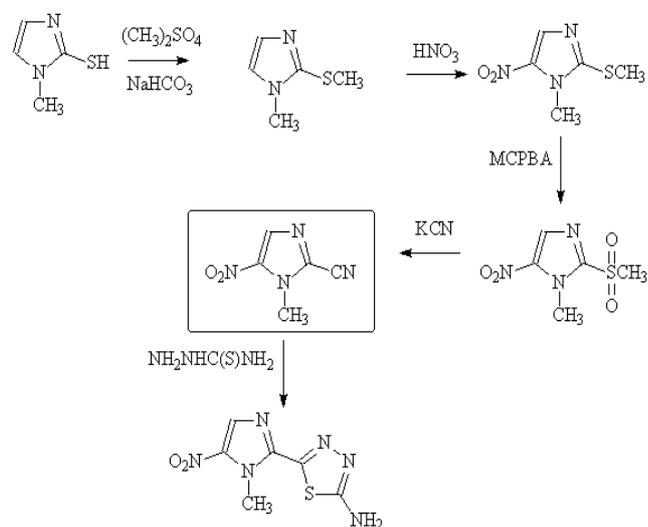


Figura 3. Esquema de rota de síntese do megazol, descrito por Albuquerque em 1995 e otimizado por Moretto em 2001.

O presente trabalho tem por objetivo a otimização dos processos unitários envolvidos nesta rota de síntese do megazol, promovendo uma alternativa na produção dessa substância, não só utilizando processos de fácil execução, como também diminuindo o tempo e aumentando o rendimento da reação. Sabendo-se da importância do intermediário-chave, 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol (Figura 3), propomos outra seqüência de processos unitários visando a obtenção do megazol podendo também ser aplicada na síntese de derivados estruturais desta molécula.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL

Os solventes utilizados foram previamente destilados, secos e conservados com os dessecantes específicos. As evaporações foram realizadas em evaporador rotatório da marca Marconi. Os processos foram desenvolvidos em vidraria comum de laboratório. Os produtos sintetizados foram identificados frente a padrões, previamente preparados por cromatografia em camada delgada efetu-

adas em folha de alumínio recobertas em sílica gel 60 mesh com indicador de fluorescência marca Merck 60F57. Estas placas cromatográficas foram reveladas pela exposição à lâmpada UV (257nm) marca Merck. Os pontos de fusão foram determinados em aparelho marca Marconi e os pontos de ebulição em tubo capilar sob banho de óleo com termômetro aferido. Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram obtidos em espectrômetro Bruker (80 MHz), com padrão interno de tetrametilsilano (TMS), utilizando o solvente deuterado adequado para solubilização. Os espectros de carbono (^{13}C) foram realizados em espectrômetro Bruker DPX-75. Os resíduos gerados (sólidos e líquidos) sofreram pré-tratamento adequado em laboratório e, após identificação, foram encaminhados ao Laboratório de Descartes da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, visando um destino final.

MÉTODOS

Primeira etapa – Alquilação

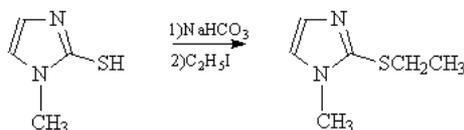


Figura 4. Processo de alquilação do tiol

Em um balão de fundo redondo adicionar 5,0g de 1-metil-2 tioimidazol (tiol), seguido de 200 mL de acetonitrila, agitando até completa dissolução do tiol (Figura 4). Preparar uma solução a parte de 25 mL de bicarbonato de sódio (2,0g de bicarbonato para 25 mL de água destilada) e adicionar ao balão, ocorrendo a formação de um precipitado branco. Acrescentar 4,0 mL da solução de iodeto de etila, aquecendo-se a temperatura de 60°C e deixar em refluxo e agitação por aproximadamente 3 h. Transcorrida a reação, evaporar em evaporador rotatório e neutralizar o meio com solução aquosa de hidróxido de amônio. Extrair a solução com duas porções de diclorometano, adicionar sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar em evaporador rotatório. Obtêm-se 5 mL (88%) de um líquido viscoso amarelo-claro com ponto de ebulição 63,0°C e dados de espectroscopia: RMN ^1H (CDCl_3 / 80MHz) δ (ppm): 2,41 (m, 5H, CH_2CH_3); 3,53 (s, 3H, NCH_3); 6,84 (d, 1H, H5, $J = 1,5$ Hz); 6,98 (d, 1H, H4, $J = 1,5\text{Hz}$). RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75MHz) δ (ppm): 12,51 (CH_2); 16,09 (SCH_3); 32,85 - (NCH_3); 121,99 - (C_5); 128,67 - (C_4); 142- (C_2).

Segunda etapa – Nitração

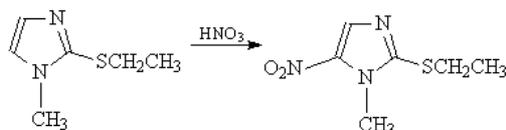


Figura 5. Processo de nitração do anel imidazólico

Em um balão de três bocas, adicionar 5 mL de ácido nítrico 69%, aquecer até 80°C. Adicionar, lentamente, 1,7 mL do produto de partida (etilado) por intermédio de uma

seringa, controlando-se a temperatura de 80° C a 90° C. Após adição total, elevar a temperatura até 100 – 110° C e deixar por 1 hora sob agitação. Posteriormente, adicionar 5,0 mL de água destilada e 3,0 mL de hidróxido de amônio até $\text{pH} = 8$, sob banho de gelo. Nesta etapa formam-se 1,09 g (48%) de um precipitado amarelo (Figura 5), com ponto de fusão 82,5°C e dados de espectroscopia: RMN ^1H (CDCl_3 / 80MHz) δ (ppm): 2,51 (m, 5H, CH_2CH_3); 3,85 (s, 3H, NCH_3); 7,97 (s, 1H, H4). RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75MHz) δ (ppm): 12,51 (CH_2); 14,38 (CH_3); 33,64 (NCH_3); 133,57 (C_4); C_2 e C_5 ausentes.

Terceira etapa – Oxidação

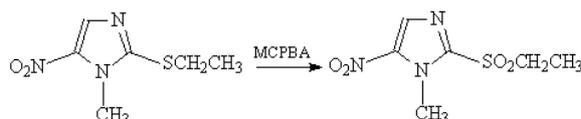


Figura 6. Processo de oxidação do tio éter

Em um balão de fundo redondo dissolver 0,52 g do produto nitrado em 15 mL de diclorometano (Figura 6). Em um Becker a parte preparar uma solução com 1,27 g de ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) dissolvido em 7,0 mL de éter etílico. Colocar o balão com o composto nitrado em um banho de gelo. Adicionar a solução de MCPBA e deixar sob agitação de 2 a 3 horas a 2° C (+/- 1). Retirar o balão do gelo e deixar a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora. Seguido de mais uma hora sob refluxo e agitação. Manter a reação em uma noite em repouso. Extrair o produto com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, desprezando-se a fase aquosa e adicionando-se diclorometano. Desidratar a solução com sulfato de magnésio anidro e evaporar em evaporador rotatório. Obtêm-se 0,5220 g (84%) de um sólido amarelo claro cujo ponto de fusão é 92°C e dados de espectro: RMN ^1H (CDCl_3 / 80MHz) δ (ppm): 3,35 (s, 3H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,29 (s, 3H, NCH_3); 7,93 (s, 1H, H4). RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75MHz) δ (ppm): 24,38 (CH_2); 34,94 (CH_3); 42,25 (NCH_3); 130,41 (C_4); 146,43 (C_2) e C_5 ausente.

Visando obter melhores resultados e diminuição no tempo de reação, realizou-se outro processo de oxidação, o qual é descrito abaixo:

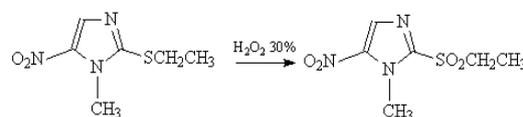


Figura 7. Processo alternativo de oxidação do tio éter

Em um balão de fundo redondo, dissolver 1,1g do 1-metil-5-nitro-2-tioetilimidazol em 10 mL de ácido trifluoroacético à temperatura ambiente (Figura 7). Adicionar 3 mL de água oxigenada 30%, deixando sob agitação por trinta minutos. Após este período, acrescentar mais 3mL de solução de água oxigenada a 30%, deixar sob agitação e aquecimento, por volta de 50°C, por mais uma hora e trinta minutos. Adicionar gelo picado e realizar três extrações com diclorometano. Acrescentar na fase

orgânica restante uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Por fim, evaporar a fração orgânica a seco. Obtêm-se 0,4748 g (81%) de um sólido amarelo pálido com ponto de fusão 92,0°C e dados de espectroscopia: RMN¹H (CDCl₃/ 80MHz) δ (ppm): 3,35 (s, 3H, SO₂CH₂CH₃); 4,29 (s, 3H, NCH₃); 7,93 (s, 1H, H4). RMN¹³C (CDCl₃/ 75MHz) δ (ppm): 24,38 (CH₂); 34,94 (CH₃); 42,25 (NCH₃); 130,41 (C4); 146,43 (C2) e C5 ausente.

Quarta etapa – Cianação

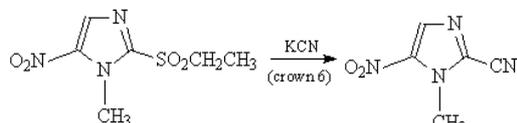


Figura 8. Processo de cianação por substituição da sulfona

Em um balão de fundo redondo colocar 0,234 g da sulfona com 0,1 g de cianeto de potássio e uma pitada de éter coroa dissolvendo em q.s. de 1,4 dioxano (Figura 8). Deixar em agitação e em temperatura ambiente por uma noite. Adicionar acetona formando-se um precipitado branco, filtrar a solução e evaporar em evaporador rotatório. Adicionar água destilada ocorrerá à formação de cristais em forma de agulha. Pode-se extrair também com diclorometano e evaporar em evaporador rotatório. Obtêm-se 0,2473 g (75%) de um sólido em forma de agulhas cor marrom com ponto de fusão 74,6°C e dados de espectroscopia: RMN¹H (CDCl₃/ 80MHz) δ (ppm): 4,19 (s, 3H, NCH₃); 8,03 (s, 1H, H4). RMN¹³C (CDCl₃/ 75MHz) δ (ppm): 35,74 (NCH₃); 109,2 (CN); 125,0 (C2); 132,0 (C4) e C5 ausente.

Quinta etapa – Ciclização

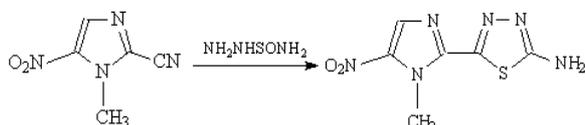


Figura 9. Processo de ciclização para formação do anel 1,3,4-tiadiazólico

Em um balão de fundo redondo colocar 0,27 g do composto 2-cianoimidazol, 0,18 g da tiosemicarbazida e 4,0 mL de ácido trifluoracético (Figura 9). Aquecer a 60°C por 12 horas. Resfriar em banho de gelo e adicionar solução de hidróxido de amônio 32%, até ocorrer precipitação de um sólido amarelo. Filtrar e lavar com água ou acetona para recrystalizar. Neste momento ocorre a precipitação de 0,226 g (68%) de um sólido amarelo intenso que deve ser filtrado a vácuo, apresentando ponto de fusão 270°C e dados de espectroscopia: RMN¹H (DMSO/ 80MHz) δ (ppm): 4,35 (s, 3H, NCH₃); 7,8 (bs, 2H, NH₂); 8,2 (s, 1H, H4). RMN¹³C (DMSO/ 50MHz) δ (ppm): 35,0 (NCH₃); 133,1 (C4); 140,1 (C5); 141,4 (C2); 148,2 (C2*); 169,9 (C5*). IR (KBr / v cm⁻¹) = 3400-3081 (NH e NH₂); 2950 (NCH₃); 1500; 1450; 1390; 920 (anel imidazólico e grupamento nitro). Massa EI (m/z) (%) = 227 (M+H) (80%). Microanálise = calculado: C = 31,83 ; H = 2,67 ; N = 37,15; encontrado : C = 31,64 ; H = 2,62 ; N = 36,41.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O megazol, molécula base deste trabalho, foi sintetizado por Asato e Berkelhammer, em 1968, dentro de um programa de síntese de análogos do tipo 5-nitroimidazol que se caracterizou como o primeiro método utilizado para a sua obtenção. Após ensaios biológicos que determinaram suas atividades e potencial para um novo fármaco, outras rotas foram introduzidas. No entanto, todas elas apresentaram problemas operacionais relacionadas aos reagentes empregados, às condições operacionais utilizadas e aos resíduos gerados. A Tabela 1 ilustra as modificações, condições operacionais estudadas e compara as diferentes etapas e modificações.

Em 1995, Albuquerque propôs uma nova estratégia de síntese utilizando matérias-primas, condições operacionais e geração de resíduos mais adequados a uma produção em larga escala. No entanto, foi necessário um estudo de otimização dos processos unitários envolvidos, que foi realizado por Moretto em 2001. Este estudo destacou algumas deficiências nos processos, logo outro estudo foi elaborado visando melhorar os processos unitários envolvidos nesta síntese do megazol (Novaes, 2005).

Na primeira etapa da rota de síntese tem-se como processo unitário a alquilação. Este processo se caracteriza pela introdução de grupamentos alquílicos (metila, etila etc.) em um ponto específico da molécula em estudo, visando aumentar o número de carbonos presentes. Existem 4 tipos principais de alquilação: C-alquilação, O-alquilação, N-alquilação e S-alquilação, sendo para isto empregados uma substituição de hidrogênio ligado ao átomo a ser alquilado ou um deslocamento de halogênio. No presente estudo tem-se uma S-alquilação, com substituição de hidrogênio ligado ao enxofre. Na rota original o agente alquilante foi o dimetilsulfato, um dos mais empregados industrialmente, no entanto, o rendimento desta reação específica foi em torno de 40%, valor não adequado a uma síntese em larga escala. Substituindo o agente de alquilação por iodeto de etila obteve-se um aumento significativo do rendimento (88%). Este resultado sugere que a estabilidade dos intermediários de síntese, no presente caso, é maior com o grupo etila e as condições utilizadas para a alquilação utilizando o iodeto de etila são mais favoráveis para a formação do produto desejado. Neste caso, a mudança de uma metila para uma etila foi efetuada visto este grupamento ser deslocado posteriormente da molécula, servindo apenas com ativador do grupamento tiólico.

Na segunda etapa, a nitração, ocorre uma substituição eletrofílica aromática clássica envolvendo um ataque do grupo nitrônio sobre o anel imidazólico. O aumento do rendimento pode ser explicado pela maior estabilidade dos intermediários o que pode facilitar o mecanismo reacional. O uso de um método clássico e mais brando de nitração (HNO₃ 69%) evita a formação de subprodutos e decomposições no anel imidazólico, o que pode ocorrer com o uso da solução sulfonítrica. Obteve-se neste processo um aumento significativo do rendimento (22% para 48%) e um melhor aproveitamento de tempo, passando o processo de 2h para 1h de reação.

Na terceira etapa, onde ocorre à oxidação do grupo tio-éter, o agente oxidante inicialmente empregado foi o ácido

Tabela 1. Resumo das modificações dos processos unitários envolvidos na rota de síntese do megazol

Etapa	Tipo de reação	Agente	Tempo	Temperatura	Rendimento
1	Alquilação	Dimetilsulfato	6 horas	40°C	42%
1	Alquilação	Iodeto de etila	3 horas	75°C	88%
2	Nitração	HNO ₃ 69% H ₂ SO ₄	2 horas	80°C	22%
2	Nitração	HNO ₃ 69%	1 hora	110°C	48%
3	Oxidação	MCPBA	17 horas	0°C	70%
3	Oxidação	MCPBA	17 horas	2°C	84%
3	Oxidação	H ₂ O ₂ 30v	2 horas	50°C	81%
4	Cianação	KCN/DMSO	13 horas	25°C	75%
4	Cianação	KCN/Dioxano	12 horas	25°C	75%
5	Ciclização	Ác. trifluoroacético	12 horas	40°C	45%
5	Ciclização	Ác. trifluoroacético	12 horas	60°C	68%

metacloroperbenzóico (MCPBA). Este reagente, apesar de fornecer bons resultados, mostrou-se instável, necessitando de condições especiais de armazenamento. Já a mistura água oxigenada/ácido trifluoroacético, além de ser mais estável, promoveu um acréscimo de rendimento do processo, além de não apresentar produtos secundários.

Na quarta etapa, onde se tem a substituição da sulfona pelo grupamento ciano, constatou-se a reprodutibilidade de rendimento, com a troca do solvente DMSO por dioxano, entretanto, observou-se uma melhor operacionalidade e purificação da reação. A simples troca do solvente ocasionou uma diminuição na quantidade de resíduos, visto o DMSO ser um solvente tóxico e gerador de subprodutos também tóxicos.

Na etapa final, com a obtenção do anel tiadiazólico, houve um aumento do rendimento, bem como diminuição do tempo reacional, provavelmente em virtude das alterações realizadas e na maior pureza dos intermediários. Pode-se concluir que o processo foi otimizado e os rendimentos obtidos são aceitáveis para a síntese do megazol, propiciando a ampliação de estudos de novos fármacos anti-chagásicos a partir da síntese de seus derivados. O novo esquema de síntese do megazol é apresentado na Figura 10.

CONCLUSÃO

Os experimentos realizados indicam um esquema reacional simples e de fácil utilização e adaptação em qualquer laboratório de P&D. Pode-se dizer que a otimização dos processos unitários para a obtenção do megazol é bastante viável, já que proporcionou uma redução do tempo de reação (de 50h para 20h) com aumento de rendimento (de 4,4% para 19,3%) em comparação a rota utilizada como parâmetro. Ressalta-se que se esta rota for avaliada em termos de produção em

larga escala, ainda são necessários novos estudos, pois este rendimento global é baixo. No entanto, avaliando esta rota como uma nova proposta de síntese para obtenção do megazol e de seus análogos estruturais, pode-se dizer que os objetivos foram alcançados. Esta rota utiliza produtos comerciais, solventes comuns em síntese orgânica, condições operacionais simples e a geração de resíduos facilmente tratáveis sem a necessidade de procedimentos especiais.

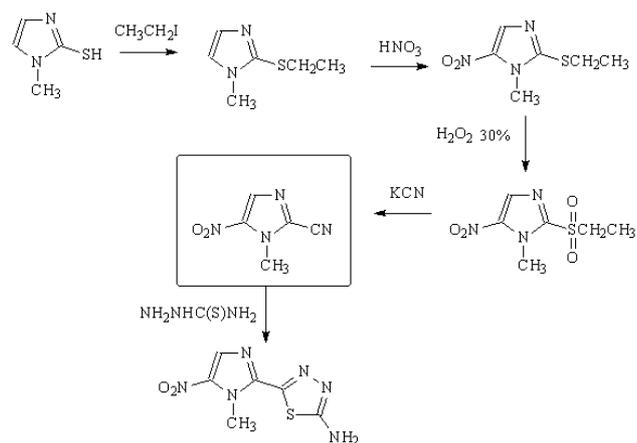


Figura 10. Esquema de rota de síntese do megazol, após modificações nos processos unitários

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao CNPq, CAPES e FAPESP pelo suporte financeiro. Agradecemos, ainda, ao Prof^o Dr. Bronislaw Polakiewicz pelas vezes que nos concedeu o uso de alguns dos recursos do laboratório.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque CN. Syntheses et études physico-chimiques d'analogues du Megazol, antiparasitaire du type nitroimidazole. Étude de leur mode d'action. 1995. Toulouse, France. 207 p. Thèse de doctorat de l'Université Paul Sabatier, Spécialité: Chimie des Biomolécules et Applications.
- Albuquerque CN & Perie J. Nova rota de síntese do Megazol [1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-nitroimidazol], um antiparasitário ativo contra o *Trypanosoma cruzi*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 35(1): 57-64, 1999.
- Amato-Neto V. Tratamento específico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Clínica Médica. 4(4): 21-23, 1999.
- Asato, G & Berkelhammer, G. Nitroheterocyclic antimicrobial agents: 1-methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives. Journal Med. Chem. 15(10): 1086-1088, 1972.
- Boda C, Enanga B, Dumet H, Chauviere G, Labrousse F, Couquet C, Saivin S, Houin G, Perie J, Dumas M, Bouteille B. Plasma kinetics and efficacy of oral megazol treatment in *Trypanosoma brucei* brucei-infected sheep. Veterinary parasitology, 121(3-4), 213-223, 2004.
- Bollo S, Nunez-Vergara LJ, Bonta M, Chauviere G, Perie J, Squella JA. Polarographic Reduction of Megazol and Derivatives, and Its Polarographic, UV Spectrophotometric, and HPLC Determination. Electroanalysis, 13(11), 936 – 943, 2004.
- Brener Z, Andrade ZAQ, Barral Netto M. *Trypanosoma cruzi* e doença de chagas. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. 463p.
- Burden EJ & Racette E. 2-amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole, a new antimicrobial agente. IX. Action against hemoflagellate infections in laboratory animals. Antimicrob. Agents Chemother., 7, 545-7, 1968.
- Carvalho AS, Menna-Barreto RF, Romeiro NC, De Castro SL, Boechat N. Design, synthesis and activity against *Trypanosoma cruzi* of azaheterocyclic analogs of megazol. Med Chem; 3(5):460-5, 2007.
- Chauviere G, Bouteille B, Enanga B, Albuquerque CN, Croft SL, Dumas M, Perie J. Synthesis and Biological Activity of Nitro Heterocycles Analogous to Megazol, a Trypanocidal Lead., J. Med. Chem. 46: 427-440, 2003.
- Demirayak S, Karaburun AÇ, Kiraz N. Synthesis and antibacterial activities of some 1-[2-(substituted pyrrol-1-yl)ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole derivatives. Eur. J. Med. Chem., 34: 275-248, 1999.
- Coura, J.R. & Castro, S. L., A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 97(1): 3-24, 2002.
- Dimasi AJ, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J. Health Econ., 22, 151-185, 2003.
- Enanga B, Ariyanayagam MR, Stewart ML, Barrett MP. Activity of megazol, a trypanocidal nitroimidazole, is associated with DNA damage. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 47, 3368-3370, 2003.
- Jurberg C. Chagas: one hundred years later. Bull World Health Organ. 87(7):491-2, 2009.
- Moloney A. Trial renews interest in Chagas' disease. Lancet, 374(9700): 1490, 2009.
- Moretto SAG. Otimização da rota de síntese do megazol, potencial anti-chagásico. 2001. São Paulo. 89 p.
- Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- Nair M D & Nagarajan K. Nitroimidazoles as chemotherapeutic agent. Prog. Drug Research, 27, 163-252, 1983.
- Novaes KTF. Síntese de derivados do megazol, com potencial atividade tripanosomicida. 2005. São Paulo. 73p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- Oliveira RB, Passos APF, Alves RO, Romanha AJ, Prado MAF, Filho JDS, Alves RJ. In vitro evaluation of the activity of aromatic nitrocompounds against *Trypanosoma cruzi*. Mem. do Inst. Oswaldo Cruz, 98(1), 141-144, 2003.
- RIENTE RR, SOUZA VP, CARVALHO AS, KAISER M, BRUN R, DA SILVA EF. Leishmanicidal activity of new megazol derivatives. Medicinal chemistry Shariqah United Arab Emirates, 5(4), 392-397, 2009.
- Rodriguez-Morales AJ. Nuevas perspectivas en el manejo terapéutico de La Enfermedad de chagas. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 22(2), 123-133, 2005.
- Rojas A, Vinhaes M, Rodriguez M, Monroe J, Persaud N, Aznar C, Náquira C, Hiwat H, Benitez J. Reunión Internacional sobre Vigilancia e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia. Implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilancia e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38, 82-89, 2005.
- Voelker R. A century after Chagas disease discovery, hurdles to tackling the infection remain. JAMA, 302(10): 1045-7, 2009.
- Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. Trends Parasitol, 19(11):495-501, 2003.
- Urbina JA. New chemotherapeutic approaches for the treatment of Chagas disease (American Trypanosomiasis). Expert Opinion on Therapeutic Patents. 13, 661-669. 2003.
- Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. Trends Parasitol, 19(11): 477-478, 2003.
- Wilkinson, S.R. & Kelly J.M. Trypanocidal drugs: mechanisms, resistance and new targets. Expert Rev Mol Med. v.11: 1-24, 2009.
- Winkelmann E, Raethrr W, Grebert V, Sinharay A.,

Chemotherapeutically active nitrocompounds. 5-nitroimidazoles (Part I). *Arzneim.Forsch./ Drug Res.*, 12, 2251-63, 1977.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION, Genebra, Suíça - <http://www.who.int/ctd/chagasdts/html>, 2000. Acessado em 15/01/2009.

WHO, Control of Chagas Disease. Technical Reports Series. 905: 1-109, 2002.