

Síntese de Nitazenos emergentes para avaliação do perfil metabólico

Tiago A. Mestre^{1,2*†}, **Daniela R. Ferreira**^{1,3,4†}, **Nuno R. Neng**^{3,4}, **Alexandre Quintas**⁴,
Alexandra M. M. Antunes² e **Helena Gaspar**¹



¹ BioISI - Biosystems & Integrative Sciences Institute, Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal; ² Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, Departamento de Química e Bioquímica, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; ³ Centro de Química Estrutural, Institute of Molecular Sciences, Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal; ⁴ Laboratório de Ciências Forenses e Psicológicas Egas Moniz, Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research, Egas Moniz School of Health & Science, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal.

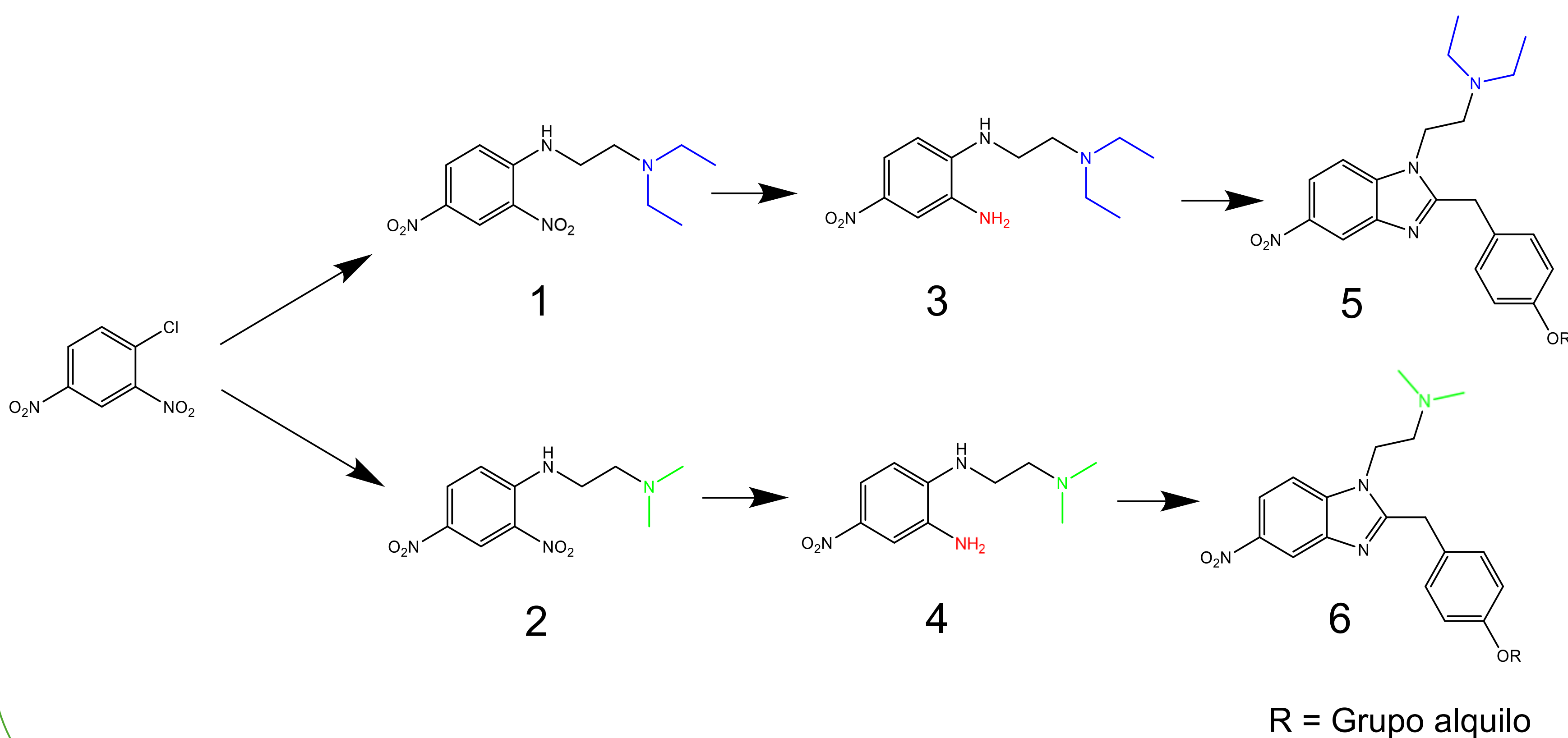
* E-mail: fc64543@alunos.fc.ul.pt

† Presented at the VI Egas Moniz Science Days

Introdução

As Novas Substâncias Psicoativas (NPS) representam uma ameaça para a saúde pública. Em 2019, surgiu uma nova classe de opióides sintéticos - os Nitazenos - baseados no 2-benzilbenzimidazol. O aumento das intoxicações e mortes levou à inclusão de 12 nitazenos na Convenção Única de Estupefacientes de 1961, quatro delas em 2025¹. Um dos principais desafios na rápida disseminação destas NSP no mercado de drogas ilícitas reside na falta de padrões analíticos e de biomarcadores seletivos que permitam a sua deteção em matrizes biológicas para fins forenses e clínicos.

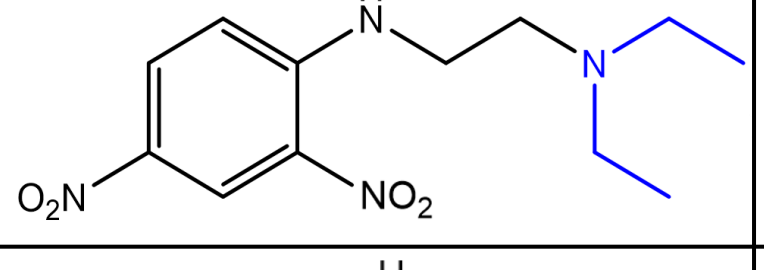
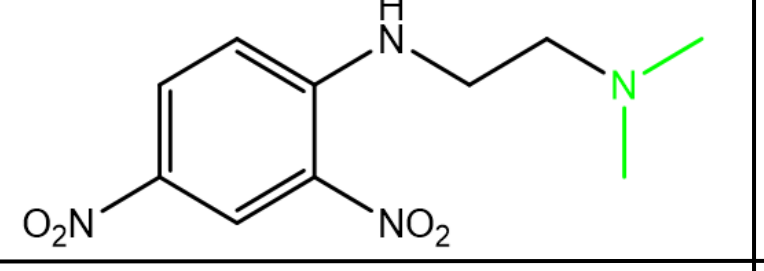
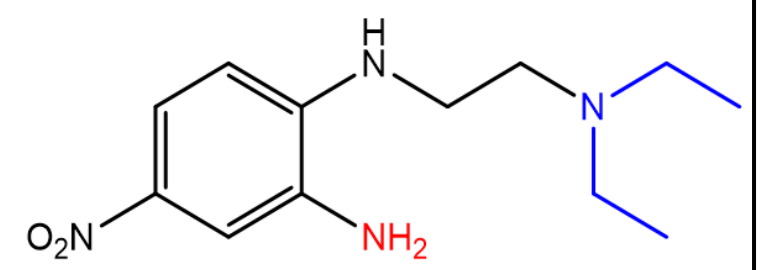
Esquema geral da síntese dos nitazenos^{2,3}



Objetivos

- Otimizar a síntese dos Nitazenos em estudo;
- Obter padrões e biomarcadores seletivos destes compostos.

Resultados da síntese

	Composto	η
	1	73 %
	2	59 %
	3	66 %

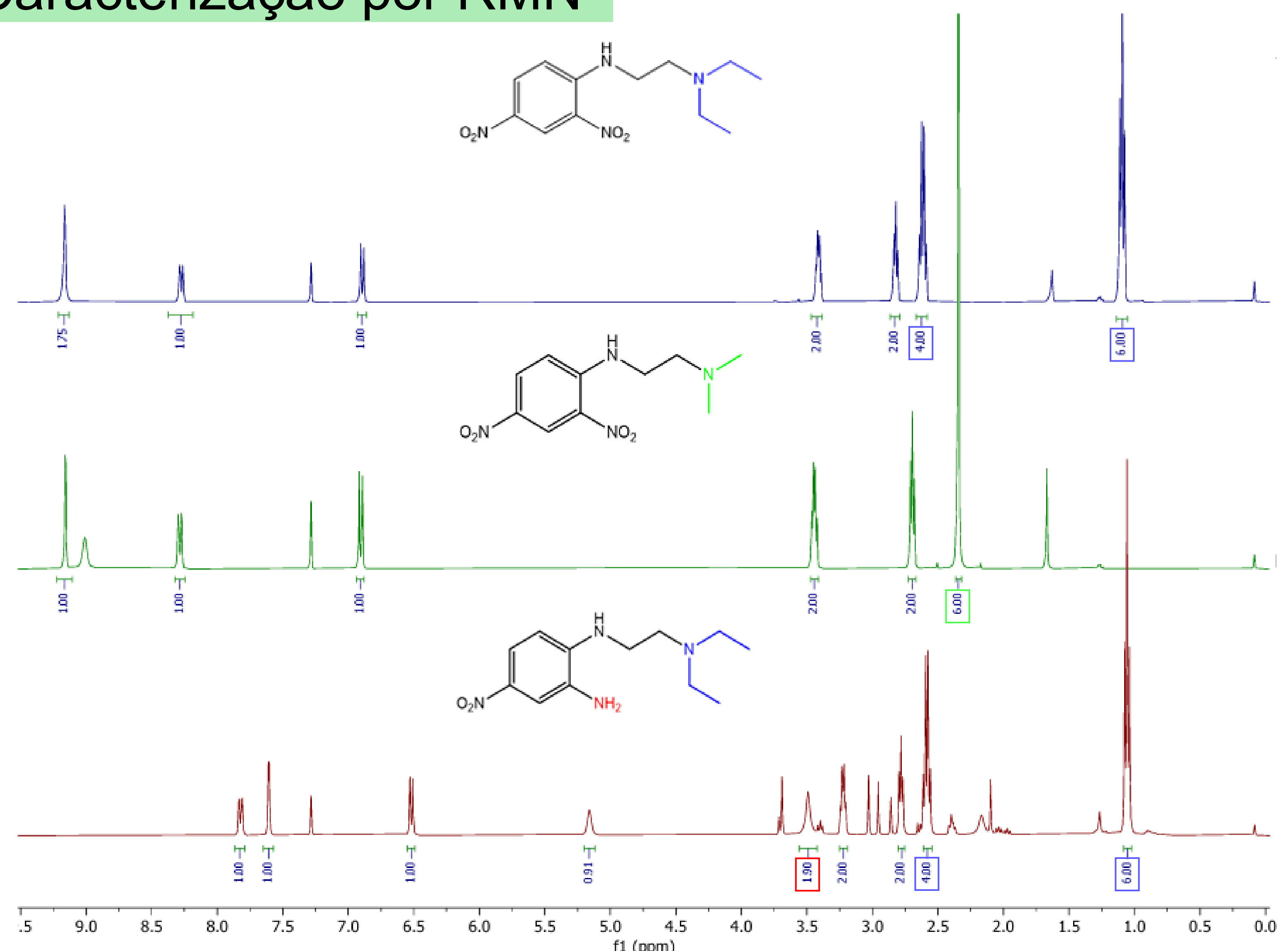
Conclusões

- Otimização da síntese de 3 precursores-chaves com bom rendimento entre 59% - 73%;
- Intermediários caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear.

Trabalho Futuro

- Obter por síntese os Nitazenos em estudo;
- Investigar o perfil metabólico dos Nitazenos selecionados em incubações com microssomas de fígado humano.

Caracterização por RMN



Referências

- ¹ UNODC, International Drug Control Conventions: Scheduling Decisions, https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/Mandate_Functions/Scheduling.html.
- ² Renton, P., Green, B., Maddaford, S., Rakhit, S., & Andrews, J. S. (2012). NOpiates: Novel dual action neuronal nitric oxide synthase inhibitors with μ -opioid agonist activity. ACS medicinal chemistry letters, 3(3), 227-231.
- ³ Caprari, C., Ferri, E., Rossetti, P., Gregori, A., Citti, C., & Cannazza, G. (2025). The emergence of nitazenes: a new chapter in the synthetic opioid crisis. Archives of Toxicology, 1-20.

Agradecimentos

Daniela R. Ferreira gratefully acknowledges her Ph.D. scholarship (No. 2024.03215.BDANA) awarded by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT). BioISI—Biosystems & Integrative Sciences Institute is funded by FCT through the project UID/04046/2025. Centro de Química Estrutural is a Research Unit funded by FCT through projects UID/00100/2023 (<https://doi.org/10.54499/UIPB/00100/2020> and <https://doi.org/10.54499/UIDP/00100/2020>). Institute of Molecular Sciences is an Associate Laboratory funded by FCT through project LA/P/0056/2020 (<https://doi.org/10.54499/LA/P/0056/2020>). CiiEM has provided support through Project 10.54499/UIPB/04585/2020, funded by FCT. The authors acknowledge FCT for the approval of the project SENTINEL (2023.16046.ICDT), funded under the PT2030 program.