

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS
CURSO DE MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS

**NOVAS IMIDAZOLIDINAS POTENCIALMENTE ESQUISTOSSOMICIDAS:
BIOATIVIDADE DE 2-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-4-ONAS FRENTE A
VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni* (CEPA BH)**

Andréa Cristina Apolinário da Silva

Recife – 2004

Andréa Cristina Apolinário da Silva

**NOVAS IMIDAZOLIDINAS POTENCIALMENTE ESQUISTOSSOMICIDAS:
BIOATIVIDADE DE 2-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-4-ONAS FRENTE A
VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni* (CEPA BH)**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS,
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE.

Área de Concentração: Química de Compostos
Bioativos

Orientadora: Prof^ª. Dra. Suely Lins Galdino

Recife – 2004

Silva, Andréa Cristina Apolinário da
Novas imidazolidinas potencialmente esquistosomocidas : bioatividade de 2-Tioxo-Imidazolidin-4-onas frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (CEPA BH) / Andréa Cristina Apolinário da Silva. – Recife : O Autor, 2004.
131 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Biotecnologia de Produtos Bioativos, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Biotecnologia de produtos bioativos – Planejamento e síntese de fármacos. 2. Imidazolidinas – Planejamento e síntese de fármacos. 2. Esquistossomose mansoni – Avaliação da atividade esquistossomicida. I. Título.

**547.78:615
547.593**

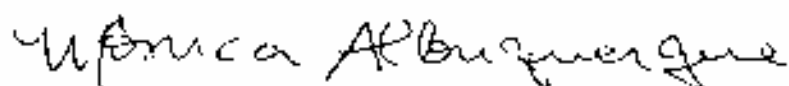
**CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)**

**UFPE
BC2004-117**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS**

DISSERTAÇÃO DE Mestrado APRESENTADA POR *ANDRÉA CRISTINA APOLINÁRIO DA SILVA* AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM BIOTECNOLOGIA.

DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM 16 DE FEVEREIRO DE 2004 DIANTE DA BANCA EXAMINADORA:



Dra. MÔNICA CAMELO PESSOA DE AZEVEDO ALBUQUERQUE

Departamento de Medicina Tropical - UFPE



Dr. IVAN DA ROCHA PITTA

Departamento de Antibióticos - UFPE



Dra. LÚCIA FERNANDA CAVALCANTI DA COSTA LEITE

Departamento de Química - UNICAP

SÍNTESE DA FELICIDADE

*“Desejo a você...
Fruto do mato
Cheiro de jardim
Namoro no portão
Domingo sem chuva
Segunda sem mau humor
Sábado com seu amor
Filme do Carlitos
Chope com amigos
Crônica de Rubem Braga
Viver sem inimigos
Filme antigo na TV
Ter uma pessoa especial
E que ela goste de você
Música de Tom com letra de Chico
Frango caipira em pensão do interior
Ouvir uma palavra amável
Ter uma surpresa agradável
Ver a Banda passar
Noite de lua Cheia
Rever uma velha amizade
Ter fé em Deus
Não Ter que ouvir a palavra não
Nem nunca, nem jamais e adeus.
Rir como criança
Ouvir canto de passarinho
Sorar de resfriado
Escrever um poema de Amor
Que nunca será rasgado*

*Formar um par ideal
Tomar banho de cachoeira
Pegar um bronzeado legal
Aprender uma nova canção
Esperar alguém na estação
Queijo com goiabada
Pôr-do-Sol na roça
Uma festa
Um violão
Uma seresta
Recordar um amor antigo
Ter um ombro sempre amigo
Bater palmas de alegria
Uma tarde amena
Calçar um velho chinelo
Sentar numa velha poltrona
Tocar violão para alguém
Ouvir a chuva no telhado
Vinho branco
Bolero de Ravel
E muito carinho meu.”*

(Carlos Drummond de Andrade)

Aos meus pais

Antônio Apolinário da Silva e Alda
Maria Peixoto Apolinário,

Aos meus irmãos Luiz Carlos e Luiz
Cristiano,

Aos meus avós Antônio Peixoto e Maria
da Glória Peixoto Apolinário

Dedico.

AGRADECIMENTOS

À Professora Suely Lins Galdino, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, e a Professora Mônica Camelo Pessoa Azevedo de Albuquerque, do Departamento de Medicina Tropical da UFPE, pela orientação, incentivo, colaboração e credibilidade na realização deste trabalho;

Ao Professor Ivan da Rocha Pitta, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE pela colaboração e pela atenção dispensadas no decorrer do trabalho;

À Professora Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE pela valiosa cooperação, amizade e incentivo e, acima de tudo, credibilidade;

A Professora Elizabeth Malagueño, e ao Professor José Walfrido de Santana, do Laboratório de Imunologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) pela amizade, incentivos, colaboração e pela atenção dispensadas no decorrer do trabalho;

A Professora Doutora Rosângela Coelho do Laboratório de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) pela confiança com que me cedeu seu laboratório para realização de parte dos experimentos biológicos;

Ao Professor João Irmão do Departamento de Medicina Tropical pelo convívio saudável;

As minhas irmãs e amigas Érika Cavalcante Gomes de Oliveira e Manuela dos Santos Carvalho pela amizade, companheirismo, incentivo e momentos agradáveis vividos sempre que nos encontramos;

Aos amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos Teresinha Gonçalves da Silva, Andréa Lopes Melo Soares, Janaína Rodrigues, Micheline Miranda da Silva, Diana Jussara Nascimento da Malta, Ricardo Olímpio de Moura, Simone Paiva, Everaldo dos Santos, Érika Souza, Leila Cabral, Ana Roberta Cañas, Rosa Mourão, Flávia De Toni Uchôa, Joyce Nunes, Clécio Henrique Alves, Daniel Tarcisio Martins Pereira e, em especial, a Angela Maria Coelho de Andrade e, por toda colaboração e agradável convívio durante o período de desenvolvimento do trabalho;

Aos amigos do Curso de Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos Sibebe Oliveira, Karen Pena, Renato Oliveira, Edelvio Gomes, Lucimery Pereira, João da Silva Filho, Valdemir Cordeiro, Elizama dos Santos e Patrícia Sobral pelo convívio amigo;

Aos amigos do Laboratório de Esquistossomose Experimental e de Imunologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Maíra Pitta, Polliana Guabiraba, Vláudia Costa, Silvana Ferreira, Maria da Conceição, Maria do

Socorro Simões, Renata Ramos, Luís Felipe, Fernanda César, Patrícia D'Emery, Fabrício Andrade, Sérgio Roberto Amorim, Liliane Oliveira, Maria Helena pela amizade e cooperação;

A Maria Suely Cavalcante, secretária do Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia de Produtos Bioativos, pela sua amizade, disponibilidade e eficiência;

A Ricardo Oliveira e Eliete Barros, da Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco, pela realização dos espectros de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de massas;

A todos funcionários do Departamento de Antibióticos;

A toda a minha família, pelo apoio que sempre me foi dado;

A CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRAT

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVOS	25
2.1. Geral	25
2.2. Específicos	25
3. REVISÃO DA LITERATURA	28
3.1. Esquistossomose	28
3.2. Distribuição Geográfica e Dados Epidemiológicos	29
3.3. Ciclo Biológico e Morfologia	32
3.4. Patogenia	38
3.5 Tratamento e Resistencia	42
3.6. Diagnóstico e Controle	45
3.7 Fármacos Esquistossomicidas	47

3.8. Química Medicinal: Ferramenta na Descoberta de Novos Fármacos	61
3.9. Imidazolidinadionas	69
PARTE QUÍMICA	73
4. SÍNTESE DE DERIVADOS 2-TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS	73
4.1. MATERIAL E MÉTODOS	73
4.1.1. Equipamentos, Reagentes e Solventes	73
4.2. METODOLOGIA	75
4.2.1. Obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>5</u>	76
4.2.2. Obtenção dos derivados 2-ciano-fenil-acrilato de etila <u>6</u>	76
4.2.3. Obtenção da 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>8a-d</u>	79
4.2.4. Síntese dos derivados 2-tioxo-imidazolidínicos	81
4.2.4.1. Síntese dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>10a-d</u>	82
4.2.4.2. Síntese dos derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>12a-d</u>	84
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
4.3.1. Mecanismo reacional	87
4.3.2. Análise Espectroscópica	93
4.3.2.1. Espectroscopia no Infravermelho	93
4.3.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio	96

PARTE BIOLÓGICA	102
05. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA	102
5.1. ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA	102
5.1.1. MATERIAL	102
5.1.2. METODOLOGIA	104
5.1.2.1. Avaliação da suscetibilidade <i>in vitro</i> do <i>Schistosoma mansoni</i> frente a derivados imidazolidínicos	104
5.1.2.2. Obtenção de formas evolutivas do parasito	105
5.1.2.3. Perfusão	106
5.1.2.4. Preparo do meio e soluções para o cultivo de vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	106
5.1.2.5. Avaliação da suscetibilidade <i>in vitro</i> do <i>Schistosoma mansoni</i>	107
5.1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	108
6. CONCLUSÕES	113
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
8. ANEXOS	131

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO - World Health Organization

PECE – Programa Especial de Controle a Esquistossomose

LIKA – Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

LPSF – Laboratório de Planejamento e Síntese de Farmacos

TUDCA – Ácido tautoursodeoxicólico

TCDCa – Ácido taurocnodeoxicólico

TCA – Taurocolato

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

RMN¹ H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

IV – Infravermelho

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

Cepa BH – Cepa oriunda de Belo Horizonte – MG

DMSO – Dimetilsulfóxido

RPMI – Roswell Park Memorial Institute

HEPES – Sal sódico do ácido N-(2-hidroxietil)-piperazina-N'-(2-etanosulfônico)

d – Duplete

dd – Duplo duplete

Hz – Hertz

KBr – Brometo de Potássio

ppm – Parte por milhão

Rdt – Rendimento

Rf – Razão de frente

s – Singleto

t – Tripleto

m - Multipleteo

MHz – Mega Hertz

mL – Mililitros

K₂CO₃ – Carbonato de Potássio

g – Grama

DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado

δ - Deslocamentos químicos

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Diagrama de síntese de derivados bioisósteros 2-tioxo-imidazolidínicos	75
Esquema 2 – Mecanismo reacional de obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>5</u>	87
Esquema 3 – Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila <u>6</u>	88
Esquema 4 - Mecanismo reacional de obtenção dos derivados benzilideno-imidazolidínicos <u>8</u>	90
Esquema 5 - Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro- benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>10a-d</u> e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2- fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>12a-d</u>	91
Esquema 6 - Fluxograma da avaliação da atividade esquistossomicida <i>in vitro</i> frente a substâncias bioativas	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da distribuição mundial da esquistossomose (Carlo Denegri Foundation)	29
Figura 2 - Distribuição geográfica da esquistossomose mansoni no Brasil (REY, 2001)	31
Figura 3 – <i>Biomphalaria glabrata</i> , hospedeiro intermediário do <i>Schistosoma mansoni</i> (Carlo Denegri Foundation)	32
Figura 4 – Ciclo evolutivo do <i>Schistosoma mansoni</i> (REIS, 2001)	33
Figura 5 – Macho e fêmea acasalados de <i>Schistosoma mansoni</i> (Aida Duarte)	34
Figura 6 – Representação dos vermes adultos fêmea a e macho b de <i>Schistosoma mansoni</i> (University of South Carolina)	37
Figura 7 – Ovo de <i>Schistosoma mansoni</i> (Kansas States University)	37
Figura 8 – Tartarato de antimônio e potássio	48
Figura 9 – Emetina	49

Figura 10 – Lucantona (a) Hicantona (b)	50
Figura 11 – Metrifonato	51
Figura 12 – Niridazol	53
Figura 13 – Oxamniquine	54
Figura 14 – Praziquantel	55
Figura 15 – Tubericidina	56
Figura 16 – Amoscanato	57
Figura 17 – Oltipraz	58
Figura 18 – Ciclosporina A	59
Figura 19 – Derivados acridínicos	60
Figura 20 – Imidazolidin-2,4-diona	69
Figura 21 – (a) 5,5 Difenil-hidantoína e (b) 5-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metil-hidantoína	70
Figura 22 – (a) 5-(2,4,5-Tricloro-fenil)-hidantoína e (b) 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-	

Figura 23 – 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona **c** e 3-benzil-5-(4-cloro-arilazo)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona **d** 109

Figura 24 – 5-(4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **e** 110

Figura 25 – 5-Benzilideno 3-(4nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12**. 110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Isósteros clássicos e bioisósteros	64
Tabela 2 - Raio atômico do hidrogênio e dos halogênios	66
Tabela 3 – Características das ligações C-hidrogênio	66
Tabela 4 – Características físico-químicas dos ésteres de Cope	89
Tabela 5 – Características físico-química dos derivados benzilideno -imidazolidínicos	90
Tabela 6 – Características físico-química dos derivados 5-benzilideno-3 -(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>10a-d</u>	92
Tabela 7 – Características físico-química dos derivados 5-benzilideno-3- [2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>12a-d</u>	92
Tabela 8 – frequências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} , dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila <u>6</u>	93
Tabela 9 - frequências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} , dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>8</u>	94

Tabela 10 - frequências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} , dos Derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>10a-d</u>	95
Tabela 11 – Deslocamento químico (d), em ppm, dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila <u>6</u>	97
Tabela 12 – Deslocamentos químicos (d), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>8</u>	98
Tabela 13 – Deslocamentos químicos (d), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>10a-d</u>	99
Tabela 14 – Deslocamentos químicos (d), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona <u>12a-d</u>	100

RESUMO

Foram obtidos oito novos derivados bioisósteros das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**. A síntese foi realizada a partir da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, constando de reações de adição do tipo Michael na posição cinco do anel imidazolidínico com os ésteres 2-ciano-fenil-acrilatos de etila, posteriormente foram submetidos à reação de substituição na posição três do anel imidazolidínico, utilizando cloretos ou brometos de benzila ou fenacila substituídos. As respectivas estruturas químicas de todos os compostos, inclusive intermediários, foram comprovadas por espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Foram realizados testes para a avaliação da atividade esquistossomicida frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (Cepa BH) dos compostos sintetizados, os quais não apresentaram atividade.

ABSTRACT

New bioisosteres derivatives of serie 5-benzilidene-3-(4-nitro-benzyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one 10a-d and 5-benzylidene-3-[2-oxo-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-2-thioxo-imidazolidin-4-one 12a-d were obtained. The synthesis was done begining with 2-thioxo-imidazolidin-4-one and ethyl 2-cyane-phenyl acrilates by Michael-like addition reaction at 5-position of imidazolinic ring. Then, was done substitution reaction at 3-position of imidazolidinic ring, using substituted benzyl or phenacylchloride or bromide. The chemical strutures of the news compounds was proved by infrarred and hydrogen nuclear magnetude ressonace spectroscopy. The synthetized compounds was tested for antischistosomal activity using *Schistosoma mansoni* (cepa BH) adults worms and they did not exhibit activity.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O tratamento quimioterápico constitui a principal ferramenta no controle das doenças parasitárias, uma vez que as formas eficazes e definitivas de combate as parasitoses, sobretudo aquelas que têm o solo como ambiente de passagem obrigatório para evolução do parasito, estão ausentes ou apresenta-se de forma precária, como podemos citar o saneamento básico e a educação sanitária.

Dentre as formas de combate ao *Schistosoma* à quimioterapia certamente apresenta-se como a mais viável com relação ao custo e aos resultados obtidos.

De acordo com *World Health Organization* - WHO (2001), entre 1956 e 1975, apenas 187.000 pacientes foram tratados com as drogas esquistossomicidas existentes no mercado, em decorrência da toxicidade apresentada por estas drogas. Contudo, a introdução do oxamniquine proporcionou a criação do Programa Especial de Controle a Esquistossomose (PECE), que teve a duração de 21 anos (1976-1997). Esse programa se baseava principalmente no diagnóstico e tratamento, juntamente com suporte de moluscidas e um programa de saneamento básico. As pesquisas não abrangeram todas as áreas endêmicas, mas 11,3 milhões de pessoas foram beneficiadas nesse período. Conseqüentemente, houve uma redução significativa na taxa de morbidade e mortalidade devido à esquistossomose. Contudo, torna-se necessária a pesquisa de novos fármacos

esquistossomicidas uma vez que apenas o praziquantel e o oxamniquine são os fármacos de escolha atualmente.

Para tanto a Química Medicinal, área interdisciplinar do conhecimento, baseada essencialmente na Química Orgânica, mas também envolvendo princípios da Biologia, Medicina, Ciências Farmacêuticas, Computação Gráfica e Bioestatística, se preocupa com a invenção, descoberta, planejamento, desenho estrutural, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, bem como o estudo de seu metabolismo, a interpretação de seu modo de ação a nível molecular e a construção de relações entre estrutura química e atividade biológica (MONTANARI, 2000).

Assim, a Química Medicinal é apontada como uma ciência que figura como um grande desafio para os pesquisadores que almejam contribuir para o avanço na busca e preparação de novas moléculas bioativas. Paralelamente, o uso de computadores no planejamento, descoberta e elucidação de processos químicos e biológicos, através da estrutura tridimensional de substâncias de baixo peso molecular e macromoléculas, tornou-se indispensável (BARREIRO, 2001).

Desta forma, utilizando informações trazidas pela Química Medicinal, e a atividade de pesquisa desenvolvida no Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos e do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), da Universidade Federal de Pernambuco, têm como objetivo principal o estudo de

substâncias sintéticas, possuidoras de ação biodinâmica, como matéria-prima para o desenvolvimento de novos fármacos.

Conforme será descrito neste trabalho, novas moléculas 5-benzilideno-2-tioxi-imidazolidin-4-onas apresentando como substituintes o grupo nitro no grupamento benzílico e no grupamento fenacílico foram sintetizadas e estruturalmente caracterizadas para avaliação das propriedades biológicas, especificamente esquistossomicida.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Considerando a afirmativa “a modificação molecular de um composto matriz promissor constitui ainda o meio de obter novos fármacos” (Alfred Burger, 1970), a introdução de grupos substituintes em um composto biologicamente ativo mediante a aplicação do princípio de bioisosterismo é considerada uma estratégia de reconhecida importância na obtenção de novos fármacos. A diversidade de efeitos biológicos causados por moléculas contendo o núcleo imidazolidínico, permite idealizar e sintetizar novos análogos estruturais potencialmente bioativos e avaliar a atividade biológica dessa classe de substâncias.

2.1. Geral

Obtenção de novos derivados bioisómeros das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona e determinação da susceptibilidade do *Schistosoma mansoni* frente a estas moléculas.

2.2. Específicos

- Síntese de novos derivados das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **12a-d**;

- Caracterização estrutural dos compostos sintetizados pelos métodos espectroscópicos convencionais: infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio;

- Avaliação da atividade esquistossomicida frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni* dos novos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **12a-d**.

*REVISÃO DA
LITERATURA*

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença de múltiplos mecanismos desencadeando lesões diretamente ligadas à presença local da forma evolutiva do *Schistosoma* (cercária, esquistossômulos, vermes adultos e ovos), alteração da reação imunológica, lesões à distância mediada por imunocomplexos e repercussões geral sobre o organismo (REY, 2001).

O *Schistosoma* pertence à superfamília Schistosomatidea, que são trematódeos que parasitam o homem, pertencente à subordem Strigeata do gênero *Schistosoma* tendo como principais agentes etiológicos o *Schistosoma mansoni*, causador da esquistossomose mansoni, encontrado na África, América do Sul e Antilhas, o *Schistosoma haematobium* também encontrado na África e na bacia do Mediterrâneo e o *Schistosoma japonicum* visto no extremo oriente e pacífico ocidental (REY, 2001). Muitos parasitologistas reconhecem atualmente uma quarta espécie parasita do homem, *Schistosoma intercalatum*, agente de uma modalidade de esquistossomose prevalente em certas áreas da África central e ocidental. Uma quinta espécie parasita do homem, *Schistosoma mekongi*, foi descrita por Vogue, Bruckner e Bruce (1978) como um parasita que prevalece no Camboja (PESSOA, 1988).

A infecção causada pelo *S. mansoni* é denominada esquistossomose mansoni ou intestinal, no caso do *S. haematobium* é denominada de

esquistossomose hematóbica ou esquistossomose urinária e no *S. japonicum* é a esquistossomose japonesa (REY, 2001).

3.2. Distribuição Geográfica e Dados Epidemiológicos

A distribuição global (Figura 1) da esquistossomose tem variado significativamente nestes últimos 50 anos, com o sucesso no controle realizado na Ásia, nas Américas e no norte da África. Porém, apesar deste progresso a doença permanece endêmica em 74 países em desenvolvimento. Dados da literatura relatam que dentre as 200 milhões de pessoas infectadas, 120 milhões são sintomáticas e entre essas, 20 milhões desenvolvem a forma grave da doença. Pesquisas estimam que, a nível mundial, 500-600 milhões de pessoas ainda estão em áreas de risco de infecção (KATZ *et al.*, 1973; SAVIOLY *et al.*, 1997; WHO, 2001; KATZ, 2000).

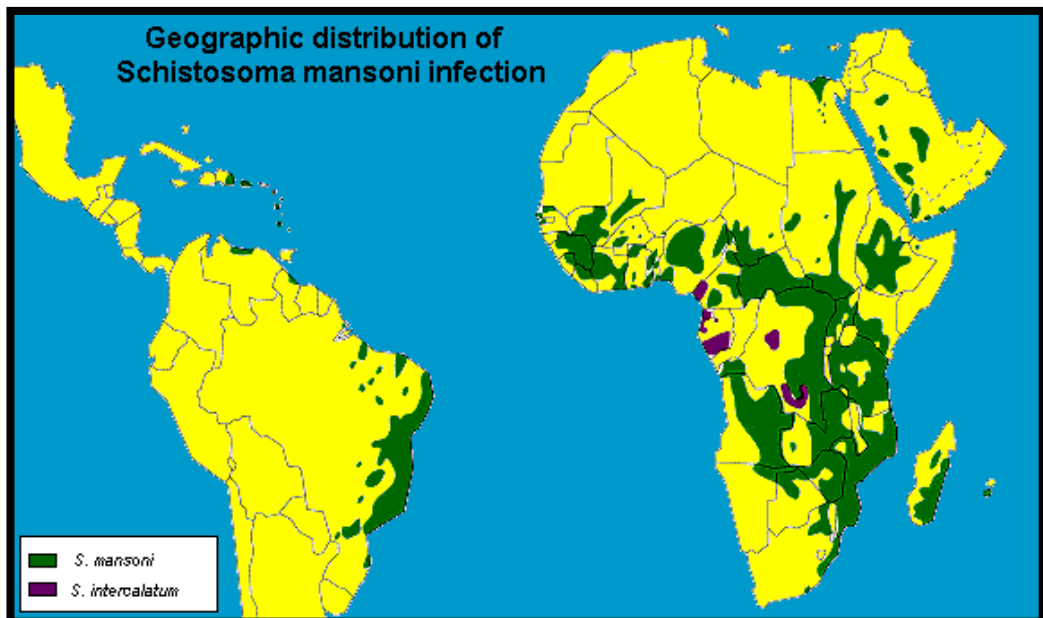


Figura 1 – Representação da distribuição mundial da esquistossomose (Carlo Denegri Foundation)

Segundo Rey (2001), apenas em poucos países a transmissão foi interrompida: Portugal, Chipre, Israel e Japão. No Brasil, a esquistossomose apresenta ampla distribuição (Figura 2). As áreas endêmicas importantes estão compreendidas em uma faixa que abrange as regiões da Zona do Litoral e da Mata, do Agreste e do Brejo dos estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, além da quase totalidade dos estados de Alagoas e Sergipe, grande parte da Bahia e de Minas Gerais, e a Zona Serrana do Espírito Santo.

Dados mais recentes fornecidos pela *World Health Organization* (WHO, 2001) relataram que no ano 2000 já se estimava um acréscimo que oito milhões de pessoas infectadas, além de 25 milhões de pessoas que viviam em área de risco, indicando também que em 19 estados brasileiros, com área total de um milhão de Km², se encontravam afetadas. Na realidade, é que em três estados, Piauí, Santa Catarina e Distrito Federal apresentam pequenos focos da doença, estando longe de ser considerado um significativo problema de Saúde Pública. Os demais 16 estados afetados revelam uma variação dos níveis endêmicos, onde os mais afetados encontram-se no Nordeste e Sudeste do país. Bahia e Minas Gerais foram apontados como os estados de maior ocorrência e hoje representam cerca de 70% dos casos no país.

Focos isolados da doença já foram assinalados em outros estados, tais como: Pará, Maranhão, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (XIMENES *et al.*, 2000).

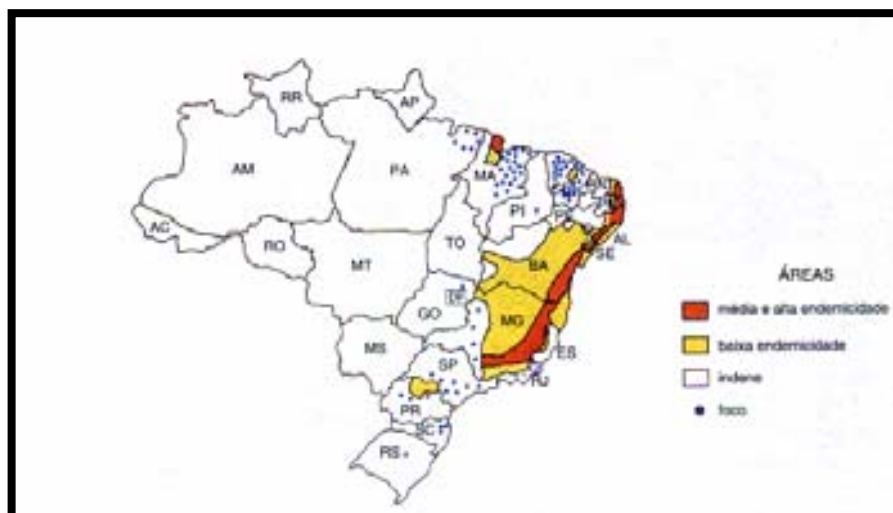


Figura 2- Distribuição geográfica da esquistossomose mansoni no Brasil (REY, 2001)

A esquistossomose está longe de ser uma doença rural, pois não apenas pessoas que moram em vilarejos e áreas rurais e que vivem da atividade agrícola são acometidas pela doença, mas também aquelas que residem em áreas urbanas industrializadas.

Barbosa e colaboradores (1996, 2000), Ximenes e colaboradores (2000), atribuem a grande incidência de casos em Pernambuco ao êxodo rural nas últimas décadas, resultado da migração populacional, não só do sertão semi-árido para a capital e região metropolitana, como também da Zona da Mata.

Estes indivíduos passam a residir em favelas ou acampamentos temporários com condição insalubres, tais como ausência de saneamento básico, de educação sanitária e fonte de água tratada, entre outros fatores, favorecendo não só a expansão do *Schistosoma mansoni* como também de outras parasitoses.

Este panorama leva o Estado de Pernambuco a exibir a prevalência média mais elevada de pessoas infectadas pelo *Schistosoma mansoni*, 80% dos indivíduos parasitados cronicamente, e também, casos de infecção aguda, como os que vêm ocorrendo no litoral do Estado, em áreas de recente introdução da doença.

3.3. Ciclo Biológico e Morfologia

No Brasil, o *S. mansoni* é o agente etiológico causador da esquistossomose mansoni ou barriga d'água, como popularmente é conhecida. É uma doença de origem africana com maior foco no delta do Nilo e na faixa intertropical ao sul do Saara e nas Américas. Nestas, se implantou inicialmente nos territórios coloniais com a exploração da mão de obra escravista, importada da África. No Brasil, encontrou condições ambientais favoráveis para a transmissão, como temperatura e luminosidade assim como o molusco *Biomphalaria* (Figura 3), o qual desempenha o papel de hospedeiro intermediário no ciclo evolutivo do parasita (REY, 2001).



Figura 3 – *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni* (Carlo Denegri Foundation)

O *S. mansoni* é um parasita heteroxênico que depende, portanto, de dois hospedeiros para que se dê sua completa evolução, um intermediário, o molusco do gênero *Biomphalaria* e outro definitivo, o homem (Figura 4).

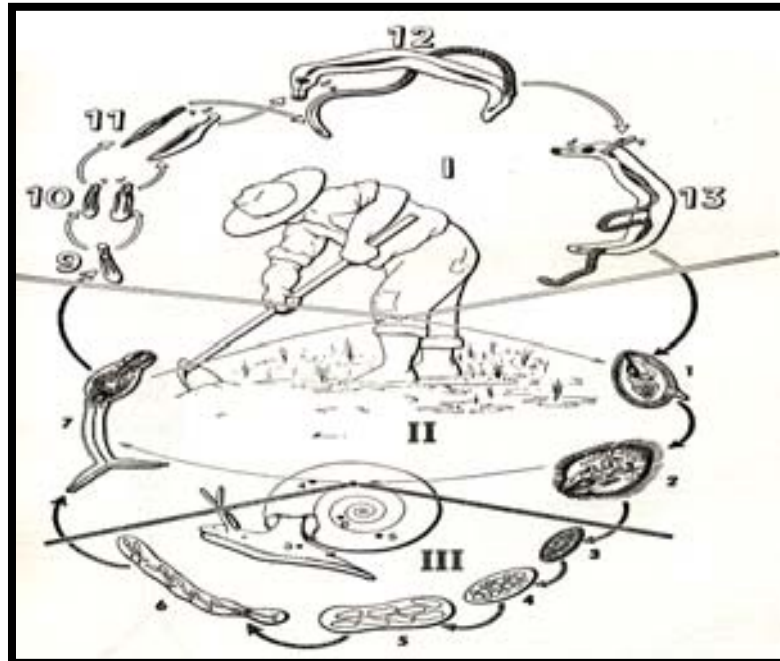


Figura 4 – Ciclo evolutivo do *Schistosoma mansoni* (PESSOA, 1988)

DIAS e GONÇALVES (1992), descreve, de forma clara e resumida, o ciclo evolutivo do parasito, que tem o molusco como hospedeiro intermediário, onde ocorre a reprodução assexuada. Nesta fase emerge um grande número de cercárias, que alcançam o hospedeiro definitivo, o homem, através da pele. No hospedeiro definitivo, o parasito se aloja no sistema porta hepático, onde machos e fêmeas (Figura 5) se acasalam e, juntos, se dirigem até as veias mesentéricas inferiores onde ocorre a oviposição ao nível da submucosa intestinal. Alguns ovos atingem a luz intestinal e são eliminados com as fezes. Em contato com a água e sob a influência da luz solar e temperatura ocorre a

eclosão dos ovos liberando os miracídios, larva ciliada. Estas serão infectantes para os moluscos onde nestes se transformam em esporocistos e, por reprodução assexuada, originam-se as cercárias. Muitos dos ovos produzidos, entretanto, não ganham a luz intestinal, ficando presos nos tecidos, principalmente do fígado e intestino. Como os ovos são estranhos ao hospedeiro, há intensas reações celulares ao seu redor, dando origem a processos granulomatosos característicos da esquistossomose, a principal causa da patogenia da doença.

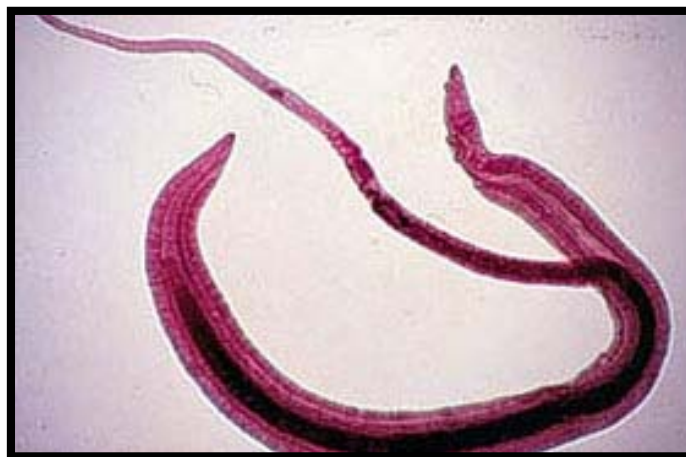


Figura 5 - Macho e fêmea acasalados (Aida Duarte)

Para as classes médica e sanitária, no Continente Americano, sobretudo os estudos relacionados ao *S. mansoni* despertam interesse por ser a espécie encontrada neste. Na fase adulta o parasito se desenvolve na luz dos vasos sanguíneos, habitando preferencialmente as vênulas do plexo hemorroidário superior e as ramificações mais finas das veias mesentéricas, em particular a mesentérica inferior, onde as fêmeas põem seus ovos.

Badr e colaboradores (1999) constataram que, quando pares de vermes adultos do *S. mansoni* são conservados em cultura na presença de sais biliares hidrofílico, ácido taurocursodeoxicólico (TUDCA), ocorre um aumento significativo do número de ovos depositados em uma semana. Por outro lado, a utilização do sal biliar hidrofóbico, ácido taurocenoodeoxicólico (TCDCA), e de um sal intermediário hidrofóbico, taurocolato (TCA), a produção de ovos observada foi moderada. Tais resultados podem explicar o fato de que o *Schistosoma* mantido na presença de sangue portal tem altas taxas de oviposição, enquanto que experimentalmente o *schistosoma* mantido em sangue sistêmico, apresenta uma oviposição muito menor.

A emergência das cercárias de *S. mansoni* obedece a um ritmo circadiano. Para analisar o efeito da variação cíclica da luz e da temperatura sobre esse ciclo, Vale, Pellegrino e Alvarenga (1972) realizaram alguns experimentos, nos quais usaram diferentes combinações das duas variáveis. Concluíram que se tratava de um ritmo exógeno e que se sincronizam com a variação diária de luz e temperatura, contudo a luz é o fator limitante na manutenção e controle do ritmo.

A primeira espécie de *Schistosoma* a ter sua morfologia estudada foi o *S. haematobium* por Bilharz, em 1852 e posteriormente por Laveran e Blanchard, em 1889 (Apud: PESSOA, 1988). Segundo Lutz, todas as observações obtidas pelos pesquisadores sobre a morfologia do parasito teriam sido esgotadas se não se tratasse de observações sobre duas espécies

distintas, que só foram diferenciadas por Pirajá da Silva, Lutz, Flu e Holborn (PESSOA, 1988).

O *S. mansoni* se assemelha muito ao *S. haematobium*: seguido da boca vem o esôfago e este é cercado por células glandulares; o esôfago, ao nível da ventosa ventral, se divide em dois ramos que se reúnem na metade anterior do corpo, formando um ceco único que se bifurca para logo em seguida convergir e terminar em um tronco perto da extremidade posterior (PESSOA, 1988).

Os vermes machos (Figura 6) apresentam uma coloração esbranquiçada, são longos, e seu corpo é composto de duas porções distintas: uma anterior onde se localiza as duas ventosas, oral e ventral, e uma outra porção posterior, onde se localiza o canal ginecóforo. Sendo revestido por um tegumento recoberto por espículas e os órgãos genitais são constituídos por várias massas testiculares. Como os machos não possuem órgão copulador, o canal ginecóforo é o local onde o esperma é derramado e penetra no orifício vaginal da fêmea (PESSOA, 1988).

Os vermes fêmeas (Figura 6) têm o corpo cilíndrico, mais longo e fino do que os do macho, cor acinzentada por conter em seu tubo digestivo um pigmento derivado da digestão do sangue, hemozina. Na metade anterior do corpo, seguindo o acetábulo, tem-se a vulva, depois o útero e o ovário, e na metade posterior encontra-se a glândula vitelogênica e o ceco (MALAGUEÑO e SANTANA, 1994(Apud: MALTA, 1994) , REY, 2001).

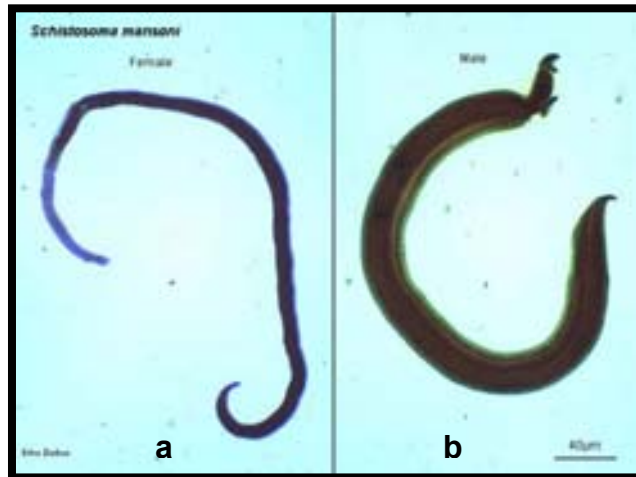


Figura 6 – Representação dos vermes adultos fêmea (**a**) e macho (**b**) de *Schistosoma mansoni* (University of South Carolina)

Os ovos do *S. mansoni* (Figura 7) medem cerca de 15 μ m, sua casca é transparente e frágil. Os ovos viáveis são munidos apenas de um espinho lateral e contêm um embrião bem visível. Os ovos normais saem do intestino com o embrião completamente formado e vivo. Em contato com a água e eclodem, na maioria, nas primeiras 24 horas, sendo que um pequeno número continua a eclodir até 96 horas.



Figura 7 – Ovo de *Schistosoma mansoni* (Kansas States University)

Segundo REY (2001) a longevidade do *S. haematobium*, não parece ultrapassar três a cinco anos. Estima-se que o *S. mansoni* talvez viva o mesmo

ou o dobro desse período de tempo. Porém, casos de grande longevidade são descritos em pacientes que continuam a eliminar ovos até 30 anos depois de se mudarem da área endêmica (REY, 2001).

3.4. Patogenia

A infecção humana por *S. mansoni* pode se apresentar de formas agudas ou crônicas, com sintomatologia geral ou intestinal. Pode gerar alterações anatômicas, com graus de patologia variáveis, que dificulta o diagnóstico da doença. Pode também apresentar formas graves com extensa fibrose hepática, hipertensão portal e esplenomegalia (PESSOA, 1988; REY, 2001).

Para a avaliação do início e da evolução do processo patológico, causado pelo *S. mansoni* no organismo do hospedeiro, deve-se levar em consideração a linhagem do parasito, a carga parasitária infectante, as condições fisiológicas do material infectante, como a idade das cercárias e as características do hospedeiro: idade, estado nutricional, a ocorrência simultânea de outras infecções e a imunidade (REY, 2001).

O *S. mansoni*, vivendo no sistema porta hepático, faz a postura no intestino do hospedeiro, causando sintomatologia intestinal. A penetração das cercárias pode ser acompanhada de exantema, prurido e outras manifestações alérgicas locais. Também se observa, quando o esquistossômulo passa pelo pulmão, a ocorrência de bronquites ou pneumonias.

Segundo Pessoa (1988), o agente mais importante na esquistossomose está na eliminação de ovos. As lesões provocadas por estes são causadas pela sua localização nos tecidos e também pela eliminação de substâncias tóxicas através da casca. Os granulomas são lesões típicas, elemento anatomopatológico básico do processo esquistossomótico crônico que se forma em torno dos ovos do parasito. As lesões anatomopatológicas produzidas no organismo humano pelo *S. mansoni* são as mais variáveis possíveis que vão desde a forma aguda ou toxêmica, onde em torno do ovo depositado nos tecidos aparece área de necrose. A forma crônica leve pode se apresentar assintomática ou com sintomatologia discreta, com granulomas pequenos e bem delimitados, com tendência à cicatrização. A forma crônica grave é onde se observa a forma hepatoesplênica da esquistossomose. A esplenomegalia é em parte devido à congestão venosa como também da hiperplasia das células do sistema macrófago-linfocitário. Apresentando também hipertensão portal, com circulação colateral, anastomoses e formação de varizes esofagianas que podem romper e levar a um sangramento digestivo, podendo ser letal.

Nas fases mais avançadas da doença ocorrem hemorragias digestivas que agravam o quadro geral, aparecendo em consequência edemas, derrame cavitário e ascite (REY, 2001).

Inflamações periportal crônica, devido à reação imunológica sensibilizada pelos ovos de *Schistosoma* e pelos antígenos dos vermes que se

instalam no fígado e veias mesentéricas, conduzem a severas reações clínicas (DESSEIN *et al.*, 1999).

Observou-se em animais de experimentação, bem como no homem, um processo de resistência parcial à infecção causada pelo *S. mansoni*. Devido a este fato, um grande número de cercárias são destruídas durante sua migração pela pele e pulmões. Mesmos aqueles que conseguem passar pela pele e pulmões, alguns apresentam defeitos de desenvolvimento e produzem poucos ovos. Os ovos, por sua vez, levam a uma reação inflamatória menor e são facilmente destruídos pelo sistema imunológico. Este estado de resistência explica o porquê de inúmeros indivíduos, em áreas endêmicas, entrarem em contato com a água contaminada quase que diariamente e apresentarem uma carga parasitária relativamente pequena (REY,2001). Um importante aspecto na esquistossomose é que nos indivíduos que têm contato freqüente com águas infectadas com cercárias, a intensidade da doença depende em grande parte de fatores genéticos: 60% da população são resistentes, 5% são susceptíveis e 35% revelam um nível intermediário de resistência (ABEL *et al.*, 1991; MARQUET *et al.*, 1996).

As formas pseudoneoplásicas, onde os ovos que são depositados em grande quantidade em uma pequena área levam a inflamação e fibrose, aparecendo tumorações que algumas vezes, podem ser confundidas com neoplasias (PESSOA, 1988).

Com freqüentes referências na literatura médica, há relatos sobre a localização ectópica dos ovos ou dos próprios vermes no sistema nervoso central, onde depositam grandes quantidades de ovos, apresentando também hipertensão intracraniana, com sinais neurológicos focais. A formação de tumores na medula espinhal causa dores lombares que se irradiam para as pernas podendo se instalar uma paraplegia flácida, onde neste estágio as dores nas pernas não são mais sentidas, havendo perda de reflexos da sensibilidade na metade inferior do corpo, e com disfunção nos esfíncteres (REY, 2001).

Os mecanismos imunológicos que estão envolvidos na destruição do parasita são a existência de anticorpos letais, a citotoxicidade de eosinófilos e de neutrófilos dependentes de anticorpos, citotoxicidade celulares dependentes do sistema complemento, ativação de macrófago entre outros (REY, 2001).

Estudos realizados *in vivo* em murinos como modelo de doença, constatou-se que o parasita induzia um estresse oxidativo devido à produção de intermediários do oxigênio reativos no fígado, e como consequência, a diminuição das defesas antioxidantes no órgão (GHARIB *et al.*, 1999).

3.5 - Tratamento e Resistência

O fenômeno de resistência de microorganismos às drogas foi primeiro observado no início do século em tripanossomas pelo microbiologista alemão Ehrlich. O largo uso de quimioterápicos no controle de doenças infecciosas ao longo do século passado pode ser apontado como fator primordial no desenvolvimento de resistências às drogas. No homem, esse problema tem persistido em relação ao tratamento de doenças produzidas por bactérias e protozoários. Embora se tenha mantido uma vigilância constante quanto às novas cepas resistentes a estes microorganismos, praticamente nada tem sido feito em relação aos helmintos que parasitam o homem. Entre estes, a resistência às drogas tem ocorrido em consequência do uso abusivo de anti-helmínticos no combate aos nematóides que parasitam animais. No entanto, o problema de resistência a drogas entre os helmintos não se limita apenas a esta classe de parasitos. O uso extensivo e doses inapropriadas de anti-helmínticos, em conjunto com outros fatores, têm resultados na resistência a droga, causando uma séria ameaça ao controle efetivo de helmintíases (PRICHARD, 1994; COLES, 1999; SANGSTER e GILL, 1999).

Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde, o praziquantel e o oxamniquine representam respectivamente, os fármacos de primeira e segunda escolha no tratamento quimioterápico da esquistossomose mansoni (WHO, 1999).

Segundo Sangster e Gill (1999) resistência é definida como um declínio na eficiência dos anti-helmínticos contra uma população de parasitas que geralmente era susceptível àquela droga.

Em 1971 Roger e Buending relataram pela primeira vez a ocorrência, em laboratório, de cepas de schistosomas resistentes a drogas.

A partir de 1973, no Brasil, e de 1987, no Quênia, começaram a surgir os primeiros relatos de resistência de linhagem de *S. mansoni* isoladas de pacientes que, apesar de tratados, não lograram a extinção da carga parasitária com o oxamniquine (DIAS, 1992).

Há evidências laboratoriais e clínicas de que a suscetibilidade de *S. mansoni* ao oxamniquine esteja relacionada à origem geográfica do verme (DIAS, 1992).

A existência de cepas de schistosomas resistentes ao praziquantel foi relatada no Senegal onde são intensos os focos de *S. mansoni* (STELMA *et al.*, 1995). Em estudos posteriores foi evidenciado que o aumento da dose de praziquantel de 40 pra 60 mg/kg não se obtinha resultados significativos (GUISSÉ *et al.*, 1997).

No Egito, o uso do praziquantel de forma agressiva indica ter também favorecido o desenvolvimento de schistosomas resistentes (ISMAIL *et al.*, 1999).

Mais recentemente, Liang e colaboradores (2001) confirmaram a resistência de *S. mansoni* ao praziquantel em camundongos tratados com 3 x 200 mg/kg, comparando cinco isolados resistentes e cinco isolados susceptíveis do Senegal, Quênia e Egito. Eles observaram que os isolados resistentes foram menos responsivos ao praziquantel (59 - 74%) de redução da carga parasitária do que os isolados susceptíveis (92 – 100%).

Parasitas resistentes às drogas anti-helmínticas transmitem geneticamente sua baixa sensibilidade a partir de populações de vermes que foram previamente sensibilizados pelas mesmas drogas. Neste processo, a seletividade quimioterápico elimina vermes individualmente susceptíveis a partir de população geneticamente heterogêneas conduzindo a um aumento de vermes carregando genes que conferem a resistência a drogas e que passa a difundi-la pela sua descendência. E nestas gerações os genes resistentes se acumulam levando a uma população considerável de vermes a sobreviverem a tratamentos seguintes. A transmissão do material genético ocorre apenas entre linhagens parentais (KÖHLER, 2001).

A redução na sensibilidade da droga pode ser muito bem distinguido a partir de fatores extrínsecos: diferentes estágios do ciclo de vida do parasita, diferenças sexuais, variação geográfica das espécies, várias espécies de parasitas em diferentes animais hospedeiros ou na diferença entre as espécies de parasitas (SANGSTER e GILL, 1999).

O mecanismo usado pelos helmintos para adquirir resistência é através de uma baixa quantidade de receptores ou pela diminuição da afinidade dos sítios de ligação com a droga (KÖHLER, 2001).

O conhecimento dos mecanismos de ação das drogas e de resistência pode ser explorado para o desenvolvimento de novas drogas e para se ter informações sobre qual caminho por onde a resistência às drogas se instala (KÖHLER, 2001).

3.6. Diagnóstico e Controle

O diagnóstico se dá por investigação clínica e laboratorial. O diagnóstico clínico é efetuado através de uma anamnese, verificando-se a origem do paciente, principalmente se este é oriundo de uma área endêmica. Também se verifica o quadro patológico, tais como as formas toxêmicas, hepatointestinal e hepatoesplênica. O método laboratorial acontece através da procura de ovos nas fezes, como a de sedimentação espontânea, método de Hoffman, Pons e Janer ou método de Lutz. Cita-se também o método de Kato (1960) (*Apud*: KATZ, 1966), modificado por Katz e colaboradores em 1972 (*Apud*: PESSOA, 1988). É um método semiquantitativo e tem como fundamento à clarificação da amostra fecal por uma mistura de glicerina e água, a 50%. Uma outra forma de diagnóstico é a biopsia retal, que só é indicada em situações especiais, por ser uma técnica invasiva e muito incômoda para os pacientes (REY, 2001).

O diagnóstico também é feito através de métodos imunológicos como de reação periovular, reação cercariana, imunofluorescência e a técnica de ELISA, bem como a reação intradérmica.

O controle da esquistossomose tem exigido dos governantes, não só do Brasil como também de vários outros países onde a doença é endêmica, estratégia de combate a esquistossomose as quais baseia-se em saneamento básico, luta antivetorial, tratamento das pessoas infectadas e, ainda, combinação dessas condutas.

Neste sentido, as estratégias básicas utilizadas no combate à doença fundamentam-se principalmente em: a) Impedir ou reduzir consideravelmente a transmissão do parasitismo com medidas que abranjam o ambiente como, por exemplo, o uso de moluscidas, saneamento ambiental, educação sanitária, entre outros; b) Controlar a transmissão, tratar a população parasitada reduzindo assim as fontes de infecção, cuja melhoria do tratamento quimioterápico constitui a justificativa principal deste projeto.

O controle do molusco é feito por várias técnicas, seja por supressão de criadouros com obras de engenharia, seja por modificações das condições ecológicas, ou por aplicação de moluscidas e por moluscidas vegetais que barateiam o custo (PESSOA, 1988; REY, 2001).

3.7. Fármacos Esquistossomicidas

A quimioterapia contra o *Schistosoma* teve início com os compostos antimoniais introduzidos durante a Primeira Guerra Mundial (BREDLEY, 1994).

Desde então, pesquisas têm sido realizadas na busca de drogas potencialmente ativas contra a esquistossomose. A introdução da oxamniquine no Brasil marcou a implementação de programas governamentais de combate à doença. A utilização clínica do praziquantel, fármaco de ação sobre todas as espécies de *Schistosoma*, levou a negligência por parte das indústrias e da comunidade científica. Hoje, a World Health Organization, (WHO, 1998), preocupada com a alta incidência de casos, convocou os pesquisadores a desenvolverem novas drogas, visto ser o praziquantel a única droga de escolha para o tratamento da esquistossomose (DNDi, 1998).

● **Fármacos Antimoniais**

Os antimoniais são compostos orgânicos pentavalentes, cujos exemplos podemos citar o tártaro antimônio de potássio, o tártaro antimônio de sódio, o antimônio de III-pirocatechin-disulfonato de sódio, tiomalato antimônio de lítio, antimônio gluconato de sódio e o antimônio dimercaptosuccinato de sódio (CUNHA, 1970; CIOLI *et al.*, 1995; SKEKHAR, 1991).

O tartarato de antimônio e potássio, ou tártaro emético (Figura 8), foi descoberto acidentalmente por Christopherson (1918) e inicialmente utilizado no tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa pelo brasileiro Gaspar Viana, em 1912 (Apud: CIOLI, 1995). O tártaro emético é eficaz contra as três espécies de *Schistosoma* apresentando uma taxa de cura de 80-90% em *S. haematobium*, 75-90% em *S. mansoni* e 40-75% em *S. japonicum*. Estas drogas não são usadas comumente nos tratamentos por exigir um uso prolongado, bem como apresentar efeitos colaterais, sendo em alguns casos reações graves (SKEKHAR, 1991, CIOLI *et al.*, 1995).

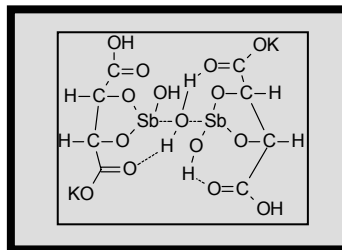


Figura 8 – Tartarato de antimônio e potássio

O tártaro de antimônio e potássio apresenta um efeito inibitório na atividade motora do *Schistosoma* (SENFTE e HILLMAN, 1973).

● Emetina

Na segunda década do século passado, a emetina (Figura 9) foi empregada no tratamento de infecção do *S. japonicum*, sendo usada mais tarde extensivamente em esquistossomose mansoni (CIOLI, 1995).

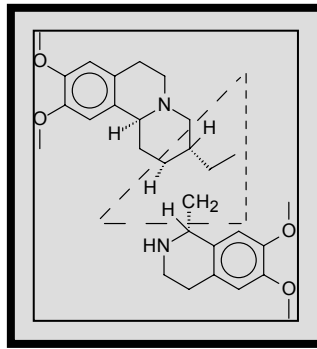


Figura 9 – Emetina

A eficácia da emetina é aparentemente boa, mas as doses terapêuticamente úteis são próximas do limite de toxicidade, sendo necessário aos pacientes acompanhamento hospitalar durante o tratamento, em decorrência deste inconveniente abandonou-se a emetina e seus derivados da quimioterapia esquistossomícida, contudo ela ainda é usada para o tratamento de amebíase (CIOLI, 1995).

● Lucantona e Hicantona

A lucantona, introduzida na clínica médica em 1945, faz parte de uma classe de substâncias não antimoniais ativas por via oral; são as denominadas tioxantonas, sintetizadas inicialmente por Mauss em 1938 (*Apud*: CIOLI *et al.*, 1995).

O lucantona tem efeito contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium* quando administrado oralmente em camundongos e é mais ativo quando administrado oralmente em hamsters e primatas. Estudos realizados demonstraram que o

lucantona não apresentava atividade em testes *in vitro*, indicando que a resposta biológica era decorrente do metabolismo de primeira passagem, ou seja, um metabólito, sugerindo que o mesmo sofre biotransformação. Experimentalmente, o lucantona foi exposto à ação do *Aspergillus sclerotiorum*, isolando-se um derivado 4-hidroximetil, análogo do lucantona, o hicantona (Figura 10) (ROSI *et al.*, 1965;.CIOLI *et al.*, 1980; CIOLI, 1995).

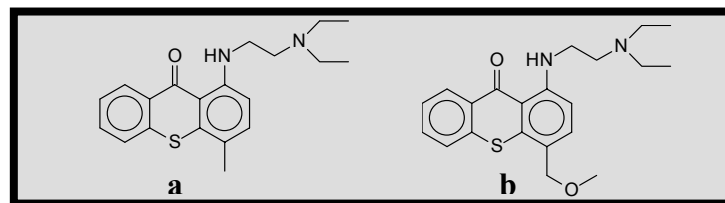


Figura 10 – Lucantona **a** do hicantona **b**

Os efeitos colaterais produzidos pelo lucantona são náuseas e vômitos, e, ocasionalmente, provoca efeitos severos no sistema cardiovascular e sistema nervoso central (SNC). Devido a sua ação irritante sobre a mucosa gastrointestinal não é mais usada na prática médica, apesar de se reconhecer que representaram grande contribuição à quimioterapia de helmintíases, em razão de terem estimulado a pesquisa de novas substâncias isentas de antimônio (CIOLI, 1995).

O hicantona se liga irreversivelmente a receptores da acetilcolina em *S. mansoni* causando paralisia no trato digestivo do verme, desta forma presume-se que este não consegue se alimentar e, dessa forma, morre por inanição. O uso do hicantona para o tratamento de esquistossomose humana foi

gradualmente abandonado devido ao surgimento de cepas de *Schistosoma* resistente ao fármaco em questão (HILLMAN *et al.*, 1978, CIOLI *et al.*, 1995).

● **Metrifonato**

Introduzido em 1955, é um composto organofosforado, denominado quimicamente de 2,2,2-tricloro-1-hidroxietil dimetil fosfanato (Figura 11) (CIOLI, 1995).

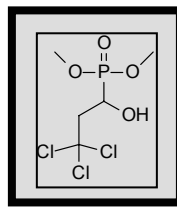


Figura 11 – Metrifonato

Na década de sessenta, Jacques Cerf (1962) verificou a possibilidade do mecanismo de ação do organofosforado ser através de uma atividade anticolinesterásica em helmintos. Dezesete anos mais tarde este pesquisador constata sua atividade frente *S. haematobium* e sua ineficácia frente o *S. mansoni* (CIOLI, 1995).

O mecanismo de ação do metrifonato específico para o *S. haematobium* é desconhecido. O metrifonato reduz consideravelmente o número de ovos na urina de pessoas infectadas em aproximadamente 90 a 95%. Os efeitos

colaterais do metrifonato são sintomas gastrintestinais como cólicas, diarréias, náuseas e vômitos. Outros efeitos adversos são cefaléia, fadiga, tremor muscular broncoespasmos e vertigens (KING *et al.*, 1988; SKEKHAR, 1991).

Desde 1998, o metrifonato não faz parte da relação dos fármacos recomendado para o tratamento da esquistossomose urinária pela World Health Organization (WHO, 1998).

● Nitrofurano

No início da década de 1960, pesquisas revelaram que alguns nitrofuranos apresentaram atividade em animais e homens infectados por *S. japonicum* (WERBEL, 1970). Dentre eles, o furapromidium foi amplamente usado. Porém, devido a sua alta toxicidade, conduziu ao abandono dos nitrofuranos (CIOLI, 1995).

O *trans*-5-amino-3-[-2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,2,4-oxadiazol, uma molécula com similaridades ao nitrofurano, demonstrou atividade esquistossomicida (ROBINSON *et al.*, 1970).

Estudos confirmaram a alta atividade do oxadiazol quando administrado em roedores infectados com *S. mansoni* e *S. japonicum*. Outros trabalhos revelaram que, ao contrário da maioria dos esquistossomicidas, o oxadiazol era também ativo em todos estágios imaturos do parasita (BUEDING *et al.*, 1971; LENNOX e BUEDING, 1972).

● Niridazol

O niridazol, um derivado nitrotiazol (Figura 12), foi produzido em 1964 por Ciba-Geigy com o nome de Ambilhar (LAMBERT *et al.*, 1964).

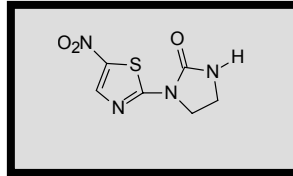


Figura 12 – Niridazol

A substância recebeu atenção considerável, sobretudo por ter sido a primeira alternativa após os compostos antimoniais e também devido ao avanço em ser administrado oralmente. (CIOLI *et al.*, 1995).

O niridazol sofre o efeito de primeira passagem no fígado, fato que explica os sérios efeitos colaterais em pacientes com hepatoesplenomegalia decorrente de uma esquistossomose crônica propôs um mecanismo de ação do niridazol, onde mostraram que o fármaco era captado pelo verme, ocorrendo a redução enzimática do grupo nitro (TRACY *et al.*, 1982).

● Oxamniquine

O oxamniquine (Figura 13) é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de infecções por *S. mansoni* e pode ser administrado oralmente em seres humanos. É ineficaz contra o *S. haematobium* e o *S. japonicum* (NASH *et al.*; 1982; MATTOCCIA e CIOLI, 1985).

O oxamniquine atua como bloqueador de receptores da acetilcolina, inibindo de forma irreversível tendo assim ação farmacológica similar ao hancantona (PICA-MATTOCCIA e CIOLI, 1985). Tem ação sobre vermes machos e fêmeas, além de apresentar atividade contra parasitas imaturos em ratos e macacos.

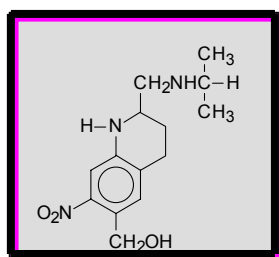


Figura 13 - Oxamniquine

Todos os estágios da infecção por *S. mansoni* podem ser tratados com o oxamniquine, embora a eficácia da substancia em schistossomas imaturos é um tanto controverso (CIOLI, 1995). O oxamniquine é relatado como excelente em programas de tratamento comunitário, especialmente na América do Sul. No Brasil, com o programa nacional para o controle da esquistossomose, mais de 10 milhões de indivíduos têm recebido oxamniquine, com resultados: boa eficácia e tolerância (ALMEIDA, 1982; FOSTER, 1987).

Até o advento do praziquantel, o oxamniquine era o fármaco de escolha para o tratamento das formas agudas, sub agudas, crônicas e complicações oriundas da infecção por *S. mansoni* (SKEKHAR, 1991).

● Praziquantel

Hoje o praziquantel (Figura 14), denominado quimicamente 2-ciclo-hexil-carbonil-1,2,3,6,7,11b-hexaidro-4H-pirazino-[2,1-a]-isoquinolina-4-ona representa o fármaco de escolha no tratamento da esquistossomose, por uma série de razões, entre elas o fato de apresentar alta eficácia contra todas as espécies de *Schistosoma*.

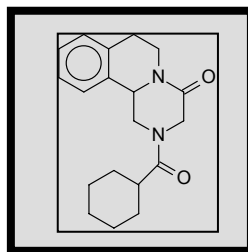


Figura 14 - Praziquantel

Inicialmente, o praziquantel foi utilizado apenas como cestocida de uso veterinário, com o nome de Droncil. Posteriormente, verificou-se uma atividade esquistossomicida em animais infectados e, após testes toxicológicos e farmacológicos, verificou-se esta mesma atividade em seres humanos (GÖNNERT e ANDREWS, 1977; FROHBERG e SHENKING, 1981).

Como os resultados destes testes foram muito encorajadores e o estudo toxicológico indicava a ausência de efeitos colaterais sérios a curto e longo prazo, o praziquantel ganhou rapidamente a predominância na terapia esquistossomicida e esta até hoje sendo usado (CIOLI, 1995).

● Tubericidina

A tubericidina é uma 7-deazoadenosina (Figura 15), ou seja, um análogo da purina que pode ser incorporado pelos ácidos nucleicos do schistosoma e das células de mamíferos. Foi usada pioneiramente como agente esquistossomicida por Jaffe e colaboradores (1971).

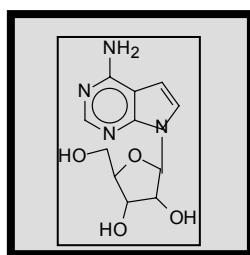


Figura 15 - Tubericidina

A tubericidina foi administrada diretamente em hospedeiros infectados em combinação com um inibidor do transporte de nucleosídeo, o nitro-benzil-tioinosina-5-monofosfato, na tentativa de impedir a captação da tubericidina para dentro das células dos mamíferos, permitindo que o *Schistosoma* a incorporasse. Esta combinação terapêutica foi muito eficaz em camundongos infectados com o *S. mansoni*, enquanto não causava uma toxicidade aparente no hospedeiro (EL KOUNI *et al.*, 1985; 1987; BAER *et al.*, 1988; EL KOUNI, 1991).

● Amoscanato

O amoscanato, 4-isotiociano-4-nitro-difenil-amino, apresenta uma ampla atividade contra helmintos, incluindo as três espécies de *Schistosoma* que são patogênicos ao homem (Figura 16) (STRIEBEL, 1984).

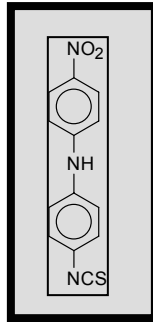


Figura 16 - Amoscanato

O amoscanato é ativo contra cepas de *S. mansoni* resistentes à tricantona. Um metabólito mutagênico, devido ao metabolismo da flora intestinal do hospedeiro, é encontrado na urina (BUEDING *et al.*, 1976). Uma coadministração com antibióticos de atuação entérica, aboliu a formação de mutagênicos (BATZINGER *et al.*, 1979).

● Oltipraz

O oltipraz, 4-metil-5-(2-pirazinil)-1,2-ditiol-3-tiona (Figura 17), é um derivado ditiol tiona sintetizado em 1976 na indústria Rhône-Poulenc (Vitry, França). Experimentalmente é eficaz para camundongos e macacos infectados com *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. intercalatum* e também em humanos

infectados com *S. intercalatum* enquanto é aparentemente ineficaz contra o *S. japonicum* (BRUCE, 1987; BARREAU *et al.*, 1977; SHEKHAR, 1991).

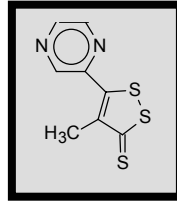


Figura 17 – Oltipraz

● Ciclosporina A

A ciclosporina A (Figura 18) é um peptídeo cíclico lipofílico neutro de origem fúngica consistindo em 11 aminoácidos e exibindo diferentes propriedades biológicas. Sua atividade mais conhecida é o efeito imunossupressor em enxertos por inibição de linfócitos T (BOREL *et al.* 1996). Inesperadamente, a ciclosporina A também possui atividade antiparasitária contra schistosoma, plasmódio, nematódeo e cestodas (BUEDING *et al.*, 1981; CHAPPELL e THOMPSON, 1988).

A atividade antiparasitária da ciclosporina A foi descoberta por Bueding e colaboradores (1981) quando, na tentativa de suprimir a formação de granulomas em camundongos infectados por *S. mansoni*, observaram que houve uma drástica redução no número de vermes, e que esta redução foi mais pronunciada quando tratava de infecções imaturas; adicionalmente, os vermes fêmeas são mais afetados do que os machos. Este resultado foi confirmado posteriormente, em muitos outros laboratórios (BOUL *et al.*,

1984,1986; NILSSON *et al.*, 1985; THOMPSON *et al.*, 1986; CHAPPELI *et al.* 1987; MUNRO *et al.* 1991).

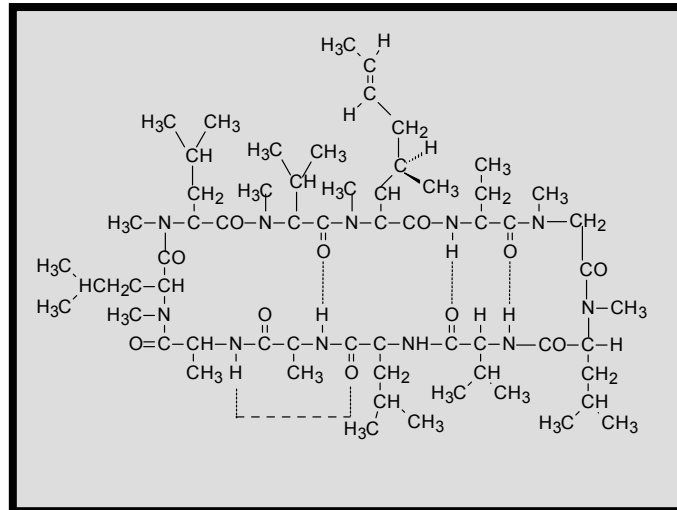


Figura 18 - Ciclosporina A

● 9-Acridanona-hidrazona

Uma série de derivados acridínicos (Figura 19) revelou atividade esquistossomicida. Estes compostos apresentaram atividade frente a todos os estágios imaturos do *Schistosoma* (STOHLER e MONTAVON, 1984). Doses orais foram eficazes contra as três principais espécies de *Schistosoma* em testes com camundongos e hamsters (CIOLI, 1995).

Porém, apresenta uma propriedade de intercalação em DNA, testes em bactérias revelaram efeitos mutagênicos (CIOLI *et al.*, 1995).

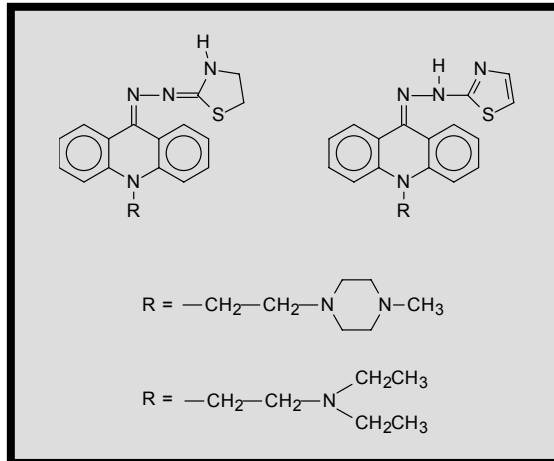


Figura 19 - Derivados acridínicos

● Artemeter

No início da década de 1970, a artemisinina, *Artemisia annua* L., foi identificada como uma substância antimalárica. Até hoje, mais de dois milhões de pessoas acometidas pela malária são tratados com derivados da artemisinina (PRICE *et al.*, 1999; XIAO *et al.* 2001).

Na década de 1980, pesquisadores evidenciaram que derivados da artemisinina também exibiam propriedade esquistossomicida. Administrando o artemeter (éter-metil de diidro-artemisinina), o arteeter (etil-éter de diidro-artemisinina) e o artesunato (hemi-succinato de artemisinina) em animais de laboratórios infectados com *S. japonicum* verificou-se a redução da carga parasitária em 80-100% (XIAO *et al.*, 2000; UTZINGER *et al.*, 2001).

Recentes trabalhos confirmaram as pesquisas desenvolvidas por Xiao e Catto (1989), onde foi evidenciada propriedade esquistossomicida do artemeter em estágios iniciais de desenvolvimento dos vermes de *S. mansoni* e *S. haematobium*, além de alterações em toda extensão do tegumento dos vermes jovens (XIAO *et al.*, 2000; UTZINGER *et al.*, 2001).

3.8. Química Medicinal: Ferramenta na Descoberta de Novos Fármacos

A química medicinal é uma ciência que se dedica a estudar as razões moleculares da ação dos fármacos, ou seja a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica, incluindo planejamento e o desenho estrutural de novas substâncias que possuam propriedades farmacoterapêuticas úteis, capazes de representarem novos fármacos (BARREIRO, 2001).

Para isso, torna-se necessário a compreensão de fatores responsáveis, além daqueles relacionados, com a resposta terapêutica de um fármaco.

De acordo com Alfred Burger (1970), *“a modificação molecular de um composto matriz promissor constitui ainda o meio de obter novos fármacos. As variações estruturais conferem novas propriedades físicas e alteram a reatividade de uma molécula, que por sua vez causam mudanças na distribuição nas células e nos tecidos, no acesso aos centros ativos de enzimas e receptores, nas velocidades de reação em tais centros e nos modelos de*

excreção. alteração aparentemente muito pequena na estrutura química pode mesmo assim revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais das substâncias de partida”.

Segundo Ariëns (1966) (*Apud*: KOROLKOVAS, 1974), que utilizou critérios químico e biológico, a estrutura química dos fármacos possuem grupos *quimiofuncionais*, que contribuem para a fixação do fármaco ao receptor através das várias forças, e as partes ou grupos *biofuncionais*, responsáveis pela atividade biológica. Desta forma, Ariëns classificou grupos *quimiofuncionais* como aqueles capazes de formar ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, transferências de cargas, entre outras, responsáveis pela ligação dos fármacos com receptores, e ainda classifica grupos *biofuncionais* em grupos transportadores, vulneráveis, críticos e não críticos, bioisósteros e grupos haptofóricos/farmacofóricos.

Em geral, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticamente úteis visa três aspectos principais: aumento da atividade biológica; redução dos efeitos colaterais; e promoção de uma eficiente forma de administração do fármaco para o paciente.

Desde 1963, Sexton afirmava que a presença de um grupo específico não pressupunha necessariamente que a molécula terá determinada atividade biológica, visto que esta é função da molécula como um todo. Os grupos químicos presentes ou introduzidos numa substância são importantes por dois motivos: podem ser essenciais para a manifestação de determinada ação

biológica, grupos *farmacofórico*, em razão de sua reatividade química ou da disposição espacial; e podem modificar a intensidade de determinada ação biológica, em consequência dos efeitos característicos que exercem, que são os grupos *biofuncionais*.

Observa-se que para se ter uma atividade biológica máxima é necessário que a reatividade química esteja situada dentro de certos limites. Uma vez que grupos demasiadamente reativos podem interagir facilmente com vários centros celulares, o que pode levar a substância a não atingir o alvo desejado. Por outro lado, grupos pouco reativos podem tornar desprezível a atividade biológica do fármaco.

Patrick (1997) relata que as estratégias de síntese de análogos mais usadas pelos químicos medicinais na busca de novas drogas, compreendem: variação de grupos substituintes; extensão da estrutura; contração/extensão da cadeia; contração/expansão de anéis; variações de anéis; isósteros; simplificação da estrutura; e rigidificação da estrutura.

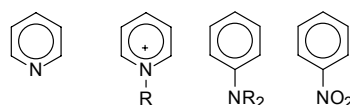
Nesse aspecto, o bioisosterismo (Tabela 1) é uma das mais importantes estratégias de modificação molecular. Trata-se da ampliação do conceito químico de isosterismo desenvolvido inicialmente por Langmuir (1919) quando definiu “isósteros como compostos ou grupos de átomos que têm o mesmo número e disposição de elétrons”. A definição de bioisósteros os situa como compostos químicos, átomos ou grupos de átomos que possuem formas e volumes moleculares similares, aproximadamente a mesma distribuição

eletrônica e exibem propriedades físico-químicas semelhantes, além de ter o mesmo tipo de atividade biológica, podendo ou não ser antagônica (FRIEDMAN, 1951). A habilidade de um grupo de bioisósteros para dedução de atividades biológicas similares é atribuída às propriedades físico-químicas comuns (BURGER, 1991; PATANI, LAVOIE, 1996, THOMAS, 2003).

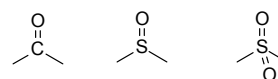
Tabela 1 – Isósteros clássicos e bioisósteros

<i>Isósteros clássicos</i>	<i>Bioisósteros</i>

—CH₃, —NH₂, —OH, —F,
—Cl, —SH—PH₂

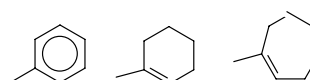


—Br, ISOPROPIL— $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$



—CH₂—, —NH—, —O—, —S—

—COCH₂R, —CONHR, —COOR, —COSR

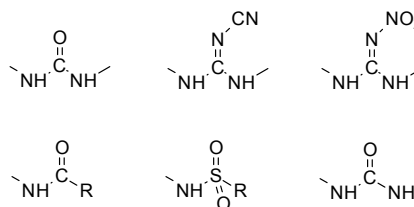


—HC=, —N=

NOS ANÉIS: —CH=CH—, —S—

—O—, —S—, —CH₂—, —NH—

—HC=, —N—



Cada linha horizontal representa um grupo de estruturas que são isostéricas (THOMAS, 2003).

No sentido mais amplo, portanto, o termo isósteros pode ser aplicado a grupos que apresentam meramente semelhança nas camadas eletrônicas externas ou, mais restritamente, a grupos com localização semelhante de regiões de densidade eletrônica alta ou baixa em moléculas de tamanho e formato semelhante. De acordo com esse critério há no mínimo dois tipos de isósteros: os clássicos e os não clássicos (KOROLKOVAS, 1974; FOYE *et al.*, 1995).

● Halogênios

Na literatura existem relatos que os halogênios são grupos apontados como aqueles que podem produzir efeitos significativos na atividade biológica. A incorporação de halogênios num protótipo resulta em análogos que são mais hidrofóbicos e, por conseguinte, menos solúveis em água, e são também utilizados para melhor atravessarem membranas lipídicas. Entretanto, estes fármacos podem se acumular nos tecidos adiposos (THOMAS, 2003).

Os efeitos produzidos por essa substituição podem ser:

1- Puramente físicos; no caso dos anestésicos gerais e anti-sépticos, por exemplo, em que a atividade biológica está correlacionada com as propriedades físicas, tais como lipossolubilidade, tensão superficial e pressão de vapor.

2- Resultado direto da reatividade química do halogênio; tal como se verificam em agentes alquilantes e agentes acilantes.

3- Combinação de efeitos físicos e químicos, conforme se observa no ácido *p*-aminobenzóicos halo-substituídos.

O interesse neste tipo de modificação molecular prende-se, portanto, a fatores estéricos e eletrônicos dos halogênios. De fato, os halogênios têm volume atômico substancialmente maior do que o hidrogênio e com exceção da ligação C-F, as ligações C-halogênio são mais fracas do que C-H (Tabela 2 e 3) (SEXTON, 1963).

Tabela 2 - Raio atômico do hidrogênio e dos halogênios

<i>Átomo</i>	<i>Raio Atômico</i> Å
Hidrogênio	0,29
Fluor	0,64
Cloro	0,99
Bromo	1,14
Iodo	1,33

KOROLKOVAS, 1974

Tabela 3 – Características das ligações C-halogênios

<i>Ligações (na série alifática)</i>	<i>Distância intermolecular em</i>	<i>Força de ligação em Kcal/mol</i>
C-H	1,14	93
C-F	1,45	114
C-Cl	1,74	72
C-Br	1,90	59
C-I	2,12	45

KOROLKOVAS, 1974

Desta forma, os halogênios podem exercer efeitos importantes: estéricos, eletrônicos e obstrutivos, além de efeitos indutivos e conjugativos. Em muitos compostos halogenados, a ação biológica exercida por esses átomos se deve ao efeito estérico. Por exemplo, verifica-se que a 9- α -halo-substituição na cortisona e no cortisol aumenta a atividade biológica na seguinte ordem: H < F < Br < I. No caso da tiroxina, os volumosos átomos de iodo impedem a rotação livre em torno da ligação éter e mantêm os planos dos anéis aromáticos em posição perpendiculares entre si. Outro exemplo é

representado pelo bromo; a substituição do bromo por outros halogênios ou grupos, tais como o $-CH_3$ ou $-NO_2$, não altera a sua atividade, comprovando função meramente estérica do halogênio (KOROLKOVAS, 1974).

Os efeitos eletrônicos exercidos pelos halogênios são de dois tipos: indutivos ($-I$), em virtude de sua afeição por elétrons, e de ressonância ($+R$), graças à sua alta densidade eletrônica, em consequência de possuírem três pares de elétrons não compartilhados. Diversos compostos bacteriostáticos e fungicidas têm realçado a sua atividade farmacológica quando estão presentes um ou mais halogênio. O mesmo ocorre com os anestésicos locais, tais como os derivados halogenados da procaína, onde a maior atividade daqueles fármacos está relacionada, não só com os efeitos eletrônicos, mas também com fatores estéricos (THOMAS, 2003).

● Grupos alquílicos

A introdução de grupos alquílicos é importante na modificação molecular de fármacos conhecidos. Se um ligante possui grupos funcionais, como álcool, fenol ou amino, acessíveis a grupos alquílicos, então cadeias alifáticas de vários tamanhos e volumes tais como metil, etil, propil, butil, isopropil, isobutil, *tert*-butil, que podem ser a ele ligadas. A introdução desses grupos pode alterar a basicidade e/ou lipofilicidade de drogas, provocando, então, não apenas modificações nas interações com os sítios receptores, mas também nos fenômenos de absorção e de transporte através dos diversos compartimentos celulares. Por exercerem efeitos sobre as propriedades físicas

tais como solubilidade, difusibilidade ou tensão superficial de uma substância, os grupos alquílicos influem consideravelmente na atividade biológica. Como exemplo de fármacos em que esses efeitos foram conseguidos, podem ser citados certos anti-sépticos, os fungicidas e bactericidas fenólicos e vários anestésicos (PATRICK, 1997).

● **Anéis aromáticos**

Os anéis aromáticos são comumente envolvidos em interações do tipo van der Waals com regiões hidrofóbicas planas do sítio de ligação. Se o anel é hidrogenado, como o anel do ciclo-hexano, a estrutura perde a planaridade e interage menos eficientemente com o sítio de ligação. As interações de van der Waals surgem pelo fato da distribuição eletrônica de grupos apolares não ser totalmente regular ou simétrica, resultando em áreas transitórias de maior e de menor densidade eletrônica na molécula, provocando, então, interações com áreas de menor e de maior densidade na molécula alvo (KOROLKOVAS, 1974).

● **Grupo nitro**

Em medicamentos, o grupo nitro pode estar ligado ao anel benzênico, como ocorre no cloranfenicol, ou ainda fazendo parte de anéis heterocíclico como se dá no metronidazol e niridazol, ou ainda, ser constituinte de cadeias alquílicas ou alcoílicas, como no clonitrato. O grupo nitro pode ser um dos

fatores favoráveis, quando não indispensável à atividade antiparasitária, sendo considerado um *parasitofóro* (CAVIER, 1970).

3.9. Imidazolidinadionas

As imidazolidina-2,4-dionas são heterociclos potencialmente bioativos, e o efeito produzido pela modificação estrutural deste anel sobre a atividade biológica é de considerável interesse.

A partir da imidazolidina-2,4-diona (Figura 20) origina-se uma série de compostos biologicamente bioativos. Desde que o sistema anelar imidazolidínico foi descoberto por Bayer (1861), durante suas pesquisas com o ácido úrico, este sistema tem sido intensivamente estudado (FINKBEINER, 1965; BATEMAN, 1980).

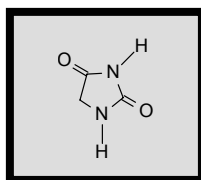


Figura 20- Imidazolidina-2,4-diona

A modificação estrutural realizada nesse anel produz uma diversidade de atividades biológicas originando derivados imidazolidínicos bioativos (JONES, 1982, *Apud*: JONES, 1985).

A partir da modificação estrutural Luttermoser e Bond (1954) observaram que a 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona e a 5-(*p*-clorofenil)-5-metil-

imidazolidina-2,4-diona (Figura 21) apresentavam atividade frente a vermes adultos em *S. mansoni* de ratos infectados.

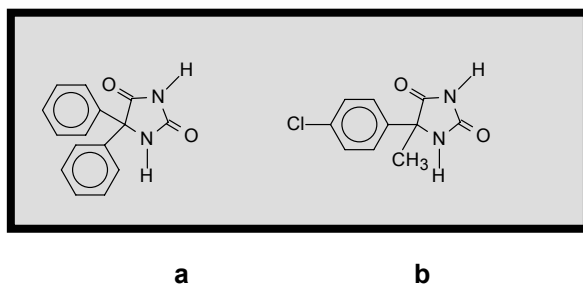


Figura 21 – (a) 5,5-Difenil-hidantoína e (b) 5-(*p*-clorofenil)-5-metil-hidantoína

A 5-(2,4,5-tricloro-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e a 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-2-tioxo-imidazolidina (Figura 22) também possuem atividade esquistossomicida (WERBEL, ELSLAGER, 1977; BENALET, LEROY, 1974).

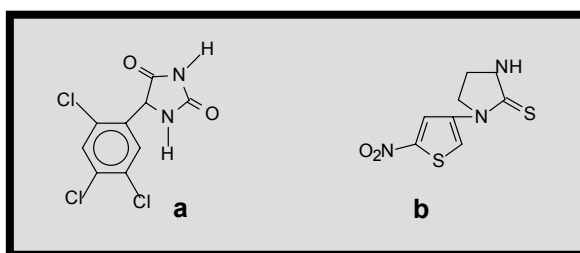


Figura 22 – (a) 5-(2,4,5-tricloro-fenil)-hidantoína e (b) 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-2-tioxo-imidazolidina

O niridazol (Ambilhar®) é um fármaco de comprovada ação frente ao *S. mansoni* e foi bastante utilizado no passado como esquistossomicida; trata-se

de uma imidazolidina quimicamente denominado 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-imidazolidin-2-ona **b** (Figura 12) (CATTO; TRACY; WEBSTER, 1984).

Outros compostos contendo o sistema imidazolidínico também possuem propriedades antifúngica e antibacteriana (MARTON *et al.*, 1993), propriedades hipnótica (HENZE e SMITH, 1943), atividade hipoglicêmica (WARE, 1950; SOLIMAN *et al.*, 1981), atividade anticonvulsivante (KARALI *et al.*, 1998), atividade herbicida, tuberculostática e sedativa (OZKIRIMLI, HAMALI, 1995).

Diante da comprovada atividade biológica da imidazolidina frente ao *Schistosoma mansoni*, que é objetivo de nosso estudo, e utilizando a estratégia de modificação molecular destes compostos. Novas imidazolidina serão sintetizadas, com máximas chances de sucesso de novos medicamentos.

PARTE QUIMICA

4-SÍNTESE DE DERIVADOS TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS

4.1. MATERIAL E MÉTODOS

4.1.1. Equipamentos, Reagentes e Solventes

Para a obtenção e a elucidação das estruturas químicas dos novos derivados bioisósteros sintetizados das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d** utilizaram-se reagentes específicos, solventes, placas cromatográficas e equipamentos.

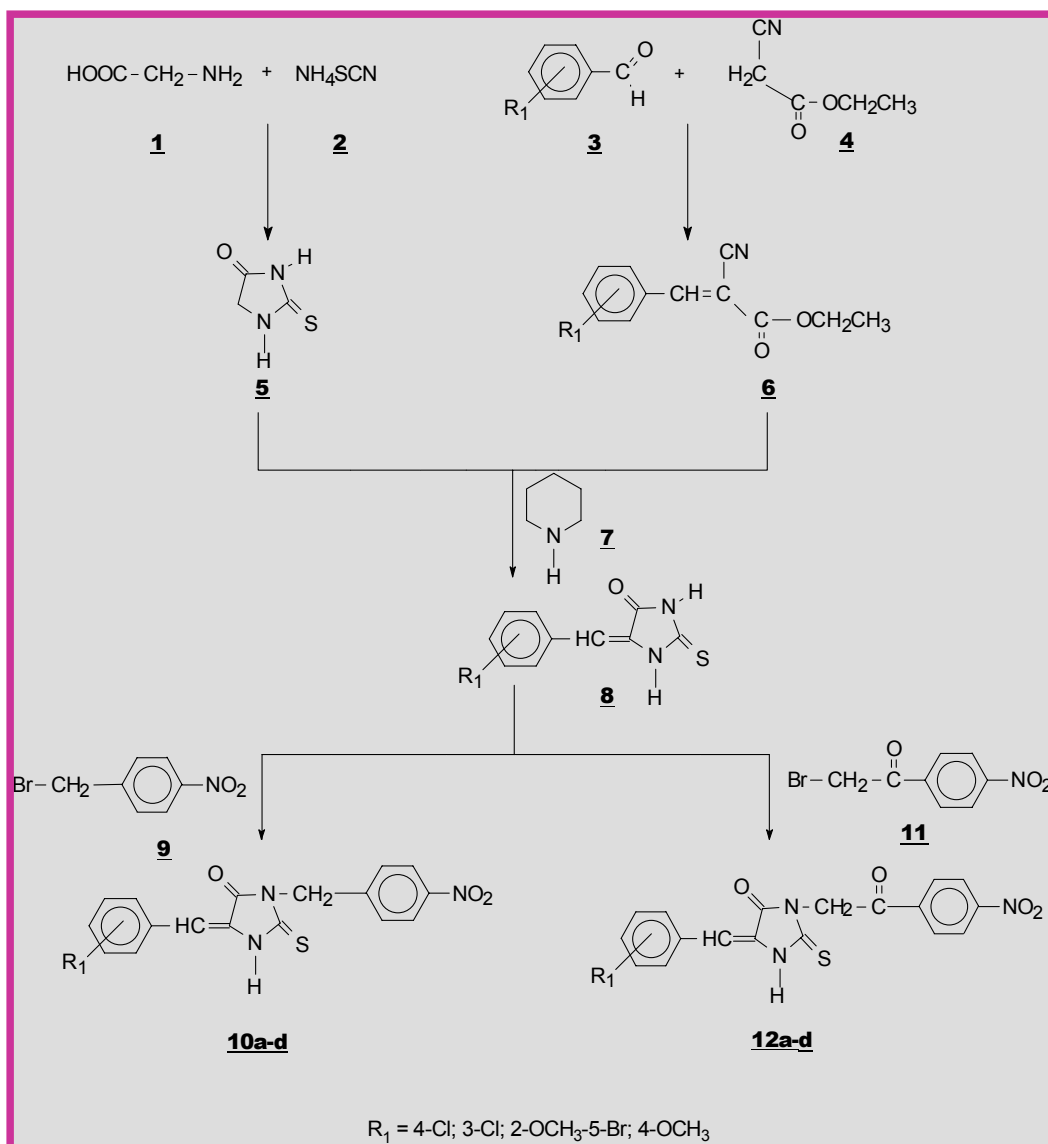
Para elucidação estrutural, na espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV), utilizou-se um espectrofotômetro FTIR Bruker Modelo IFS 66, em pastilhas de KBr. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) foram efetuados em espectrofotômetro Varian Modelo Plus 300 MHz.

Todos os reagentes e solventes utilizados foram da marca Sigma, Aldrich, Acros, Merck, Vetec ou Quimis, para análise e para síntese: Acetato de etila; 4-metóxi-benzaldeído; 5-bromo 2-metóxi-benzaldeído; 4-cloro-benzaldeído; 3-cloro-benzaldeído; benzeno; brometo de 4-nitro-fenacil; brometo de 4-nitro-benzil; carbonato de potássio; cianoacetato de etila; diclorometano; etanol; glicina, *n*-hexano; metanol; piperidina; tiocianato de amônio.

Na cromatografia em camada delgada foram utilizadas placas Merck sílica gel 60 F₂₅₄, de 0,25 mm de espessura, reveladas em luz ultravioleta (254 ou 366 nm). Na cromatografia em coluna sob pressão, a sílica gel 60 Vetec (230-400 Mesh) foi utilizada como adsorvente.

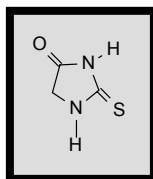
4.2. METODOLOGIA

O Esquema 1 representa a via de obtenção utilizada na preparação dos novos derivados bioisósteros 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxiimidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxiimidazolidin-4-ona **12a-d**.



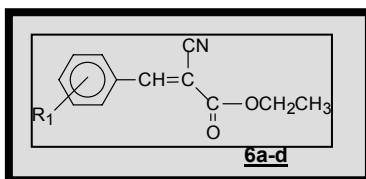
Esquema 1 - Diagrama de síntese de derivados bioisósteros 2-tioxiimidazolidínicos

4.2.1. Obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona 5



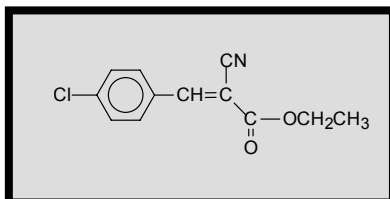
Pelo aquecimento de 2 g de glicina 1 e de 1,69 g de tiocianato de amônio 2 a 140°C sob uma atmosfera inerte, durante 12 horas, obteve-se um líquido vermelho que cristalizou facilmente. Este composto, 2-tioxo-imidazolidin-4-ona 5 foi purificado através de lavagens sucessivas com água destilada, etanol e *n*-hexano.

4.2.2. Obtenção dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila 6



Em um balão de fundo redondo foram introduzidos benzaldeído 3 e cianoacetato de etila 4, em presença de piperidina como catalisador e de benzeno como solvente. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 110°C, durante 8 horas. O produto foi mantido na geladeira por 12 horas. O 2-ciano-fenil-acrilato de etila 6 obtido foi purificado através de cristalizações sucessivas em etanol.

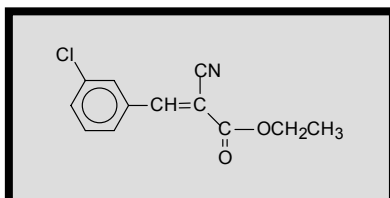
2-Ciano-3-(4-cloro-fenil)-acrilato de etila **6a**



REAGENTES	0,073 mols (10 g) de 4-cloro-benzaldeído
	0,073 mols (8,278 g/1,06 g/mL) de cianoacetato de etila
SOLVENTE	60 mL de benzeno seco
CATALISADOR	0,250 mL de piperidina
TEMPO	6 horas
TEMPERATURA	110 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol e lavagens com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado branco em forma de cristais (agulha)

LE MOAL, 1966; BRANDÃO, 2000

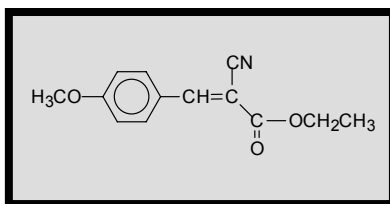
● 2-Ciano-3-(3-cloro-fenil)-acrilato de etila **6b**



REAGENTES	0,073 mols (10g) de 3-cloro-benzaldeído
	0,073 mols (8,278 g/1,06 g/mL) de cianoacetato de etila
SOLVENTE	60 mL de benzeno seco
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	6 horas
TEMPERATURA	110°C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol e lavagens com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado branco em forma de cristais (agulha)

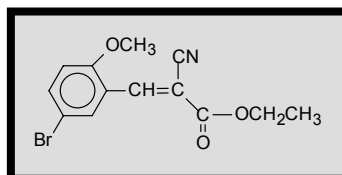
BRANDÃO, 2000

● **2-Ciano-3-(4-metóxi-fenil)-acrilato de etila 6c**



REAGENTES	0,075 mols (10 g) de 4-metóxi-benzaldeído 0,075 mols (8,56 g/1,06 g/mL) de cianoacetato de etila
SOLVENTE	60 mL de benzeno seco
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	4 horas
TEMPERATURA	110 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol e lavagens com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo verde claro brilhante

● **2-Ciano-3-(5-bromo-2-metóxi-fenil)-acrilato de etila 6d**

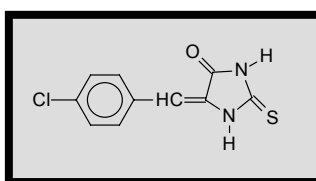


REAGENTES	0,023 mols (5 g) de 5-bromo 2-metóxi- -benzaldeído 0,023 mols (2,66 g/1,06 g/mL) de cianoacetato de etila
SOLVENTE	60 mL de benzeno seco
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	10 horas
TEMPERATURA	110 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol e lavagens com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo verde claro

4.2.3. Obtenção da 5-benzilideno-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 8a-d

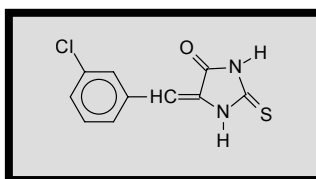
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL adicionou a 2-tioxi-imidazolidin-4-ona dissolvida parcialmente em etanol, juntamente com os ésteres 2-ciano-fenil-acrilatos de etila substituídos, tendo a piperidina como catalisador, mantendo sob refluxo a uma temperatura de 80°C, por 6 horas. O acompanhamento da reação foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD) em sistema de eluição adequado. A purificação foi realizada através de cristalizações sucessivas e lavagens com solventes adequados.

● 5-(4-Cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 8a



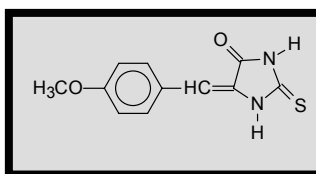
REAGENTES	0,0048 mols (0,5 g) de 2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,0048 mols (1,1304 g) de 2-ciano-3-(4-cloro-fenil)-acrilato de etila
SOLVENTE	8 mL de etanol
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	6 horas
TEMPERATURA	80 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol, ácido acético e lavagens com <i>n</i> -hexano
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo amarelo claro

● **5-(3-Cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 8b**



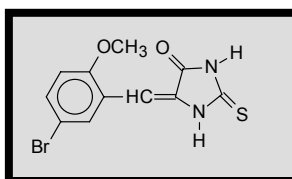
REAGENTES	0,0048 mols (0,5 g) de 2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,0048 mols (1,1304 g) de 2-ciano-3-(3-cloro-fenil)-acrilato de etila
SOLVENTE	15 mL de etanol
CATALISADOR	0,5 mL de piperidina
TEMPO	3 horas
TEMPERATURA	75 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em etanol, lavagens com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo amarelo claro

● **5-(4-Metóxi-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 8c**



REAGENTES	0,0076 mols (0,8 g) de 2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,0076 mols (1,755 g) de 2-ciano-3-(4-metóxi-fenil)-acrilato de etila
SOLVENTE	8 mL de etanol
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	5 horas
TEMPERATURA	80 °C
PURIFICAÇÃO	recristalização em ácido acético, lavagens com <i>n</i> -hexano
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo amarelo claro

● **5-(2-Metóxi-5-bromo-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 8d**



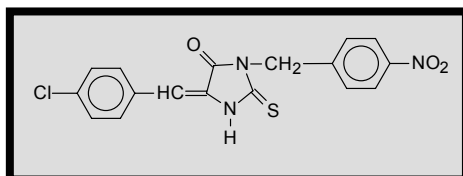
REAGENTES	0,0048 mols (0,5 g) de 2-tioxo-imidazolidin-4-ona 0,0048 mols (1,49 g) de 2-ciano-3-(5-bromo -2-metóxi- fenil)- acrilato de etila
SOLVENTE	etanol q.s.p.
CATALISADOR	0,25 mL de piperidina
TEMPO	6 horas
TEMPERATURA	75 °C
PURIFICAÇÃO	tratado com gelo e lavado com água destilada, hexano e 1,5 mL de etanol
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo amarelo claro

4.2.4. Síntese dos derivados 2-tioxo-imidazolidínicos

Os derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d** foram sintetizados em um balão de 50 mL adicionando o produto intermediário, juntamente com o carbonato de potássio, com 2 mL de solvente (metanol), sob agitação por 1 hora. Após este período de tempo adicionou-se o brometo benzil ou brometo fenacil substituído, mantendo a reação protegida da luz, por 24 horas à temperatura ambiente. A massa reacional foi lavada com solvente adequado ou água destilada fria.

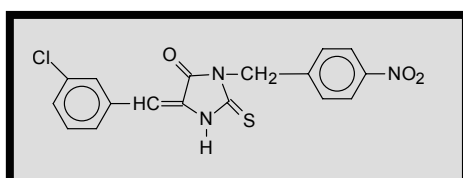
4.2.4.1. Síntese dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 10a-d

● 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 10a



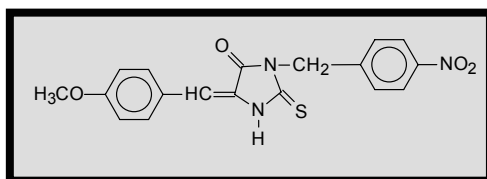
REAGENTES	0,000449 mols (0,1 g) de 5-(4-cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,000449 mols (0,0905 g) de brometo de 4-nitro-benzil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,000449 de K ₂ CO ₃ (0,0578)
TEMPO	72 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com água destilada e <i>n</i> -hexano
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino de cor amarelo claro

● 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 10b



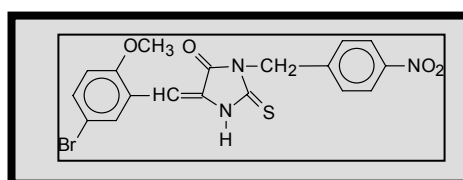
REAGENTES	0,000449 mols (0,1 g) de 5-(3-cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,000449 mols (0,0905 g) de brometo de 4-nitrobenzil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,000449 de K ₂ CO ₃ (0,0578)
TEMPO	72 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com metanol, água destilada e <i>n</i> -hexano, hexano/acetato de etila 7:3
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino de cor amarelo claro

● **5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 10c**



REAGENTES	0,00042 mols (0,1 g) de 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
	0,00042 mols (0,0907g) de brometo de 4-nitro-benzil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,00043 de K ₂ CO ₃ (0,057)
TEMPO	18 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com <i>n</i> -hexano, metanol e água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino de cor amarelo claro

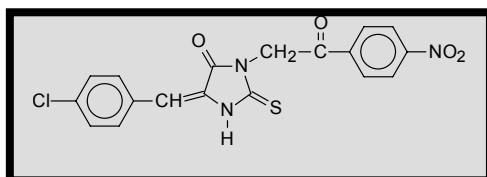
5-(5-Bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 10d



REAGENTES	0,0003194 mols (0,1g) de 5-(5-bromo- 2-metóxi -benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
	0,0003194 mols (0,0689 g) de brometo de 4-nitro-benzil
SOLVENTE	3 mL de metanol
CATALISADOR	0,0003195 moles de K ₂ CO ₃ (0,044g)
TEMPO	48 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagens com metanol, <i>n</i> -hexano e água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo amarelo claro

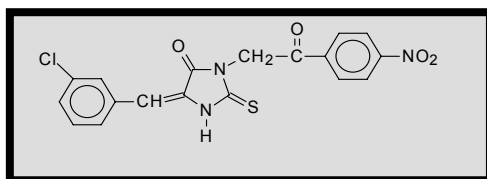
4.2.4.2. Síntese dos derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12a-d

● 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12a



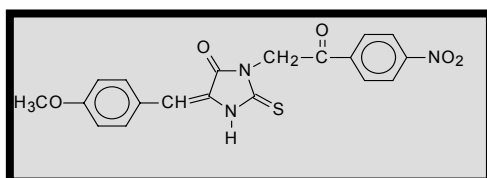
REAGENTES	0,0004192 mols (0,1 g) de 5-(4cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
	0,0004192 mols (0,10228 g) de brometo de 4-nitro-fenacil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,0004192 mols de K ₂ CO ₃ (0,0578 g)
TEMPO	63 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com <i>n</i> -hexano e água destilada e recristalização com metanol e água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo

● 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12b



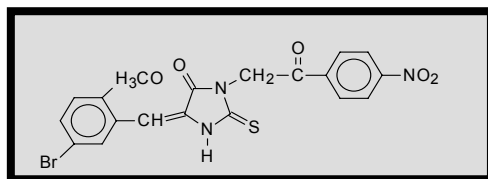
REAGENTES	0,0004192 mols (0,1 g) de 5-(3-cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
	0,0004192 mols (0,10228 g) de brometo de 4-nitro-fenacil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,0004192 mols de K ₂ CO ₃ (0,0578 g)
TEMPO	50 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com <i>n</i> -hexano, benzeno, tolueno e água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo

● 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12c



REAGENTES	0,000555 mols (0,13 g) de 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
	0,000555 mols (0,1355 g) de brometo de 4-nitro-fenacil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,000555 mols de K ₂ CO ₃ (0,07659 g)
TEMPO	47 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com água destilada
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo

● 5-(5-bromo-2-Metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 12d



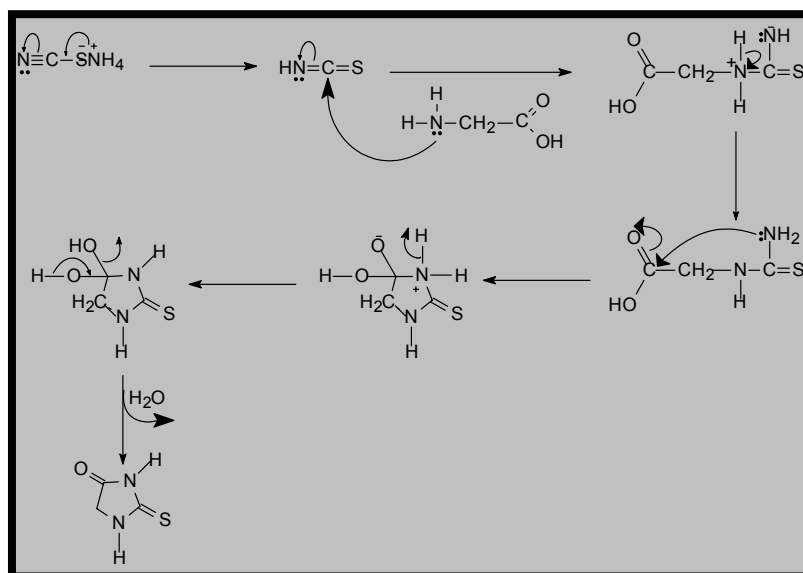
REAGENTES	0,0003194 mols (0,1 g) de 5-(5-bromo-2-metóxi- benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona 0,0003194 mols (0,0779 g) de brometo de 4-nitro-fenacil
SOLVENTE	2 mL de metanol
CATALISADOR	0,0003194 mols de K ₂ CO ₃ (0,04403 g)
TEMPO	24 horas
TEMPERATURA	ambiente
PURIFICAÇÃO	lavagem com água destilada, <i>n</i> -hexano, água/metanol 1:1(10 gotas), éter
ESTADO FÍSICO	precipitado cristalino amorfo

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1. Mecanismo Reacional

● 2-Tioxo-imidazolidin-4-ona 5

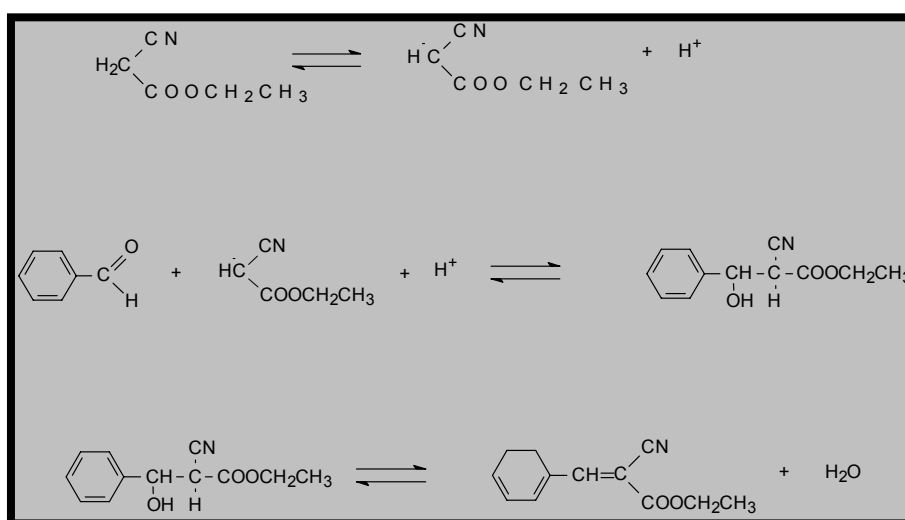
Segundo Rowley e colaboradores (1971), o mecanismo reacional para a síntese da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona 5, inicia-se com um ataque do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio da glicina ao átomo de carbono do grupo -CN do tiocianato de amônio, formando um intermediário. Este intermediário sofre um ataque intramolecular pelo par de elétrons livres do átomo de nitrogênio do grupo amina ao átomo de carbono carboxílico, que favorece a liberação de água (Esquema 2).



Esquema 2 - Mecanismo reacional de obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona 5

● Derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila 6

Cope e colaboradores (1941) descrevem o mecanismo reacional em três etapas (ionização do cianoacetato de etila, condensação com os benzaldeídos substituídos e desidratação do éster). A reação é reversível e a formação dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila é favorecida pela eliminação de água na forma de mistura azeotrópica (Esquema 03).



Esquema 3 - Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila 6

Na tabela 4 encontram-se os dados das características físico-químicas do ésteres de Cope.

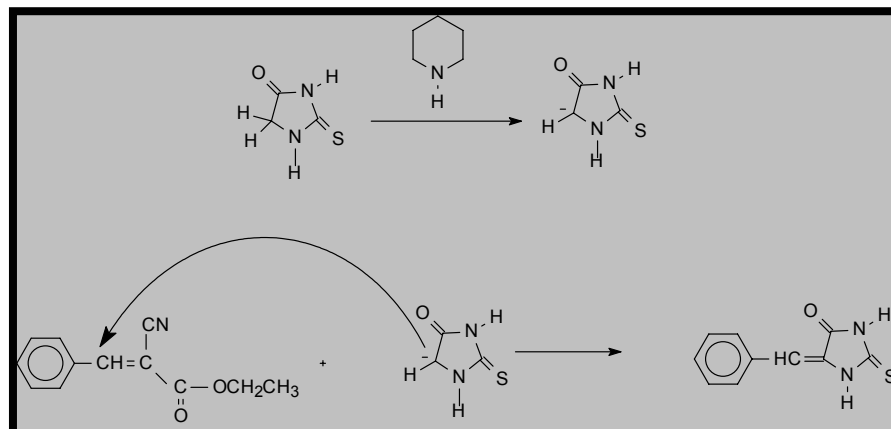
Tabela 4 – Características físico-químicas dos ésteres de Cope

Substituinte	Ponto de fusão	Rf	Rendimento
4-cloro	91-92°C	0,82 (Benzeno/Acetato de etila 95:05)	33%
3-cloro	162-164°C	0,71 (Benzeno/Acetato de etila 6:4)	84%
4-metóxi	81-83°C	0,75 (Benzeno/Acetato de etila 95:05)	36%
5-bromo 2-metóxi	111-112°C	0,78 (Hexano/Acetato de etila 7:3)	67%

● **Derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 8a-d**

De acordo com o método descrito por Daboun e colaboradores (1982), derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-onas **8a-d** (Tabela 5) são obtidos através de uma reação de adição do tipo Michael da 2-tioxo-imidazolidina **5** com os ésteres 2-ciano-fenil-acrilatos de etila **6a-d** em presença de piperidina, como catalisador. O mecanismo de reação ocorre em duas etapas: inicialmente com a formação do carbânion em posição 5, seguindo de um ataque do carbânion ao carbono β do 2-ciano-fenil-acrilatos de etila, formando um outro

intermediário que, por eliminação de um éster, leva aos derivados benzilideno-imidazolidínicos (Esquema 4).



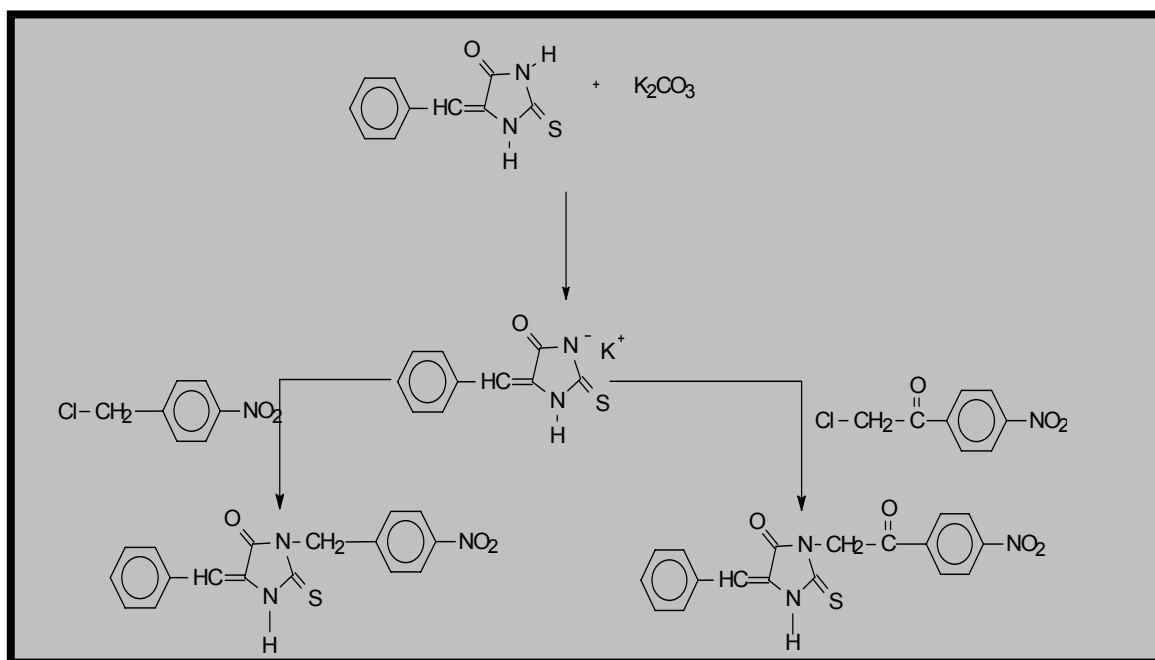
Esquema 4 - Mecanismo reacional de obtenção dos derivados benzilideno-imidazolidínicos **8**

Tabela 5 – Características físico-química dos derivados benzilideno-imidazolidínicos

Substituinte	Ponto de fusão	Rf	Rendimento
4-cloro	250-252°C	0,62 (Hexano/Acetato de etila 7:3)	56%
3-cloro	266-267°C	0,45 (Hexano/Acetato de etila 7:3)	57,4%
4-metóxi	260-262°C	0,57 (Hexano/Acetato de etila 7:3)	72%
5-bromo 2-metóxi	251-252°C	0,55 (Hexano/Acetato de etila 7:3)	66%

● Derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**

O mecanismo reacional de obtenção dos derivados N-alkilados (Tabela 6 e 7) ocorre em duas etapas: inicialmente, o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8** é suficientemente ácido para ser suprimido em presença da base. O sal de potássio, agente nucleófilo, formado na reação, ataca em seguida, o brometo ou cloreto de benzil ou fenacil para conduzir aos derivados das séries em estudo (Esquema 5).



Esquema 5 - Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**

Tabela 6 – Características físico-química dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **10a-d**

Substituinte	Ponto de fusão	Rf	Rendimento
4-cloro	219-220°C	0,52 (Hexano/AcOEt 6:4)	68,09%
3-cloro	166-168°C	0,6 (Hexano/AcOEt 7:3)	72,08%
4-metóxi	186-187°C	0,77 (Hexano/AcOEt 1:1)	78,65%
5-bromo 2-metóxi	236-237°C	0,74 (Hexano/AcOEt 1:1)	75,59%

Tabela 7 – Características físico-química dos derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **12a-d**

Substituinte	Ponto de fusão	Rf	Rendimento
4-cloro	158,5-160°C	0,63 (Benzeno/metanol 8:2)	15,55%
3-cloro	167-169°C	0,56 (Benzeno/metanol 8:2)	24,89%
4-metóxi	174-176°C	0,46 (Hexano/AcOEt 6:4)	90,26%
5-bromo 2-metóxi	200-202°C	0,5 (Benzeno/AcOEt 8:2)	62,94%

4.3.2. Análise Espectroscópica

4.3.2.1. Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Através da espectroscopia no infravermelho (IV) verificaram-se as bandas de absorção características dos grupos funcionais presentes nos derivados sintetizados:

● Derivados 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila **6**

Observou-se nos 2-ciano-fenil-acrilatos de etila **6a-d** as freqüências de absorção referentes à deformação axial do grupamento C≡N, variando entre 2214 a 2223 cm^{-1} , e as vibrações de deformação da C=O em uma banda de absorção compreendida entre 1708 a 1723 cm^{-1} . A vibração da ligação dupla CH=C foi observada em uma freqüência de 1561 a 1588 cm^{-1} , e para CCOO uma banda C-O entre 1258 a 1273 cm^{-1} (Tabela 8).

Tabela 8 - Freqüências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} , dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila **6** (**Espectros no infravermelho nos Anexos 1, 2, 3 e 4**)

Substituinte	CH=C	CN	C=O	C-O
4-cloro (6a)	1588	2223	1723	1262
3-cloro (6b)	1563	2214	1714	1273
4-metóxi (6c)	1561	2215	1716	1261
5-bromo 2-metóxi (6d)	1588	2214	1708	1258

● Derivado 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8**

Observaram-se as freqüências de absorção referentes à deformação axial do N-H em 3154 a 3389 cm^{-1} e as vibrações de deformação da (C=O) em uma banda de absorção de 1717 a 1744 cm^{-1} . A vibração da ligação dupla C=C foi observada em uma freqüência de 1640 a 1650 cm^{-1} e a de C=S em 1470 a 1499 cm^{-1} tendo sido utilizado pastilhas de KBr (Tabela 9).

Tabela 9 - Freqüências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} , dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8** (Espectros no infravermelho Anexos 5, 6, 7 e 8)

Substituente	NH	C=O	C=S	C=C
4-cloro (8a)	3160	1720	1470	1640
3-cloro (8b)	3154	1717	1499	1649
4-metóxi (8c)	3220	1720	1470	1640
5-bromo 2-metóxi (8d)	3389-3162	1744	1490	1650

Os espectros IV dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8a-d** encontram-se nos Anexos 5, 6, 7 e 8.

● **Derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 10a-d e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12a-d**

Evidenciaram-se absorções características do grupamento C=O em 1701 a 1717 cm^{-1} . Também se observou uma única absorção em 1633 cm^{-1} da vibração C=C exocíclica e também absorção entre 1508 e 1586 cm^{-1} do grupo C=S. Finalmente observou-se deformação axial para o grupamento NH entre 3081 à 3126 cm^{-1} (Tabela 10).

Para o derivado 5-(5-bromo 2-metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12d observaram as seguintes absorções: NH em 3064 cm^{-1} ; C=O do núcleo imidazolidínico em 1718 cm^{-1} e do grupamento fenacílico em 1695 cm^{-1} ; C=S em 1505 cm^{-1} ; e C=C em 1629 cm^{-1} (Anexo 12).

Os espectros de IV dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 10 encontram-se nos Anexos 9, 10 e 11.

Tabela 10 - Frequências de absorção no infravermelho, em cm^{-1} dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 10a-d

Substituinte	NH	C=O	C=S	C=C
4-cloro	3081	1716	1586	1633
4-metóxi	3122	1701	1510	1633
5-bromo 2-metóxi	3126	1717	1508	1633

4.3.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H)

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) permitiu verificar as absorções características dos hidrogênios presentes nas estruturas das novas moléculas das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz. Os espectros foram realizados em DMSO-d₆. A multiplicidade dos sinais é indicada pelas seguintes abreviações: singlete (s), dublete (d), dublo dublete (dd) e multiplete (m).

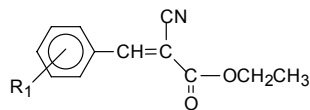
● **Derivados 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila 6**

Os deslocamentos químicos (δ) dos grupos OCH₃, OCH₂CH₃ e dos hidrogênios aromáticos dos derivados 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila **6** encontram-se na Tabela 11.

Os espectros dos derivados 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila **6** encontram-se nos Anexos 13, 14, 15 e 16.

Tabela 11 – Deslocamentos químico (δ), em ppm, dos derivados 2-ciano-fenil-acrilatos de etila

6



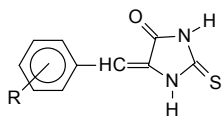
Substituinte	CH= (s)	OCH ₂ (q)	-CH ₃ (t)	OCH ₃ (s)	Hidrogênios Benzilidênicos
4-cloro (6 a)	8,43	4,33 J= 7,19 Hz	1,32 J= 7,19 Hz	-	8,09 (2H, d) J= 8,39 Hz 7,70 (2H, d) J= 8,39 Hz
3-cloro (6 b)	8,39	4,32 J= 7,19 Hz	1,30(3H,M) J= 7,19 Hz	-	8,07 - 7,98 (2H, m) 7,70-7,57 (2H, m)
4-metoxi (6 c)	8,28	4,28 J= 7,19 Hz	1,28 J= 7,19 Hz	3,85	8,07 (2H, d) J= 8,99 Hz 7,13 (2H, d) J=8,99 Hz
5-bromo 2-metóxi (6 d)	8,43	4,32 J= 7,19 Hz	1,3 J= 7,19 Hz	3,91	7,19 (1H, d) J= 8,99 Hz 7,78 (1H, dd) J= 8,99 Hz J=2,39 Hz 8,18 (1H, d) J= 2,69 Hz

● **Derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 8**

Os deslocamentos químicos (δ) dos grupos NH-, CH- e dos hidrogênios aromáticos dos compostos 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-onas **8** encontram-se na Tabela 12.

Nos Anexo 17, 18, 19 e 20 encontram-se ilustrados os espectros dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8**.

Tabela 12 - Deslocamentos químico (δ), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-2-tioimidazolidin-4-ona **8**

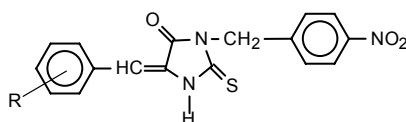


Substituinte	CH= (s)	-CH ₂ (s)	NH (s)	OCH ₃ (s)	Hidrogênios Benzilidênicos
4-cloro (8 a)	6,45	-	12,4	-	7,76 (2H,d) J=8,69 Hz 7,45 (2H,d) J=8,39 Hz
3-cloro (8 b)	6,46	-	12,35	-	7,85 (H, d) J= Hz 7,69-7,65(H,m) J= 2,39Hz J= 8,49Hz 7,44 -7,42 (2H, m) J= 2,39Hz J= 8,49Hz
4-metóxi (8 c)	6,46	-	12,24	3,81	7,74 (2H,d) J=8,69 Hz 6,98 (2H,d) J=8,69 Hz
5-bromo 2- metóxi (8 d)	6,58	-	12,34	3,85	7,02 (H, d) J=8,99 Hz 7,52 (H, d) J=8,99Hz J=2,39 Hz 7,81 (H, d) J=2,09 Hz

● Derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**

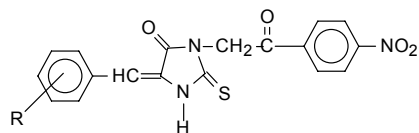
Nos espectros realizados dos novos derivados das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d** os sinais do grupo N-H não foram detectados nos compostos **10b**, **10c** e **10d** (Tabela 13 e 14). Os espectros ilustrativos encontram-se nos Anexos 21 a 28.

Tabela 13 - Deslocamentos químico (d), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d**



Substituinte	CH= (s)	-CH ₂ (s)	NH (s)	OCH ₃ (s)	Hidrogênios Benzílicos	Hidrogênios Benzilidênicos
4-cloro (10 a)	6,75	4,68	11,88	-	8,22 (2H,d) J=8,69 Hz 7,80 (2H,d) J=8,69 Hz	8,155 (2H,d) J=8,39 Hz 7,522 (2H,d) J=8,39 Hz
3-cloro (10 b)	6,75	4,69	12,01	-	8,20 (2H,d) J=8,39 Hz 7,83 (2H,d) J=8,39 Hz	8,34 (H, s) 8,02 (H, d) J=6,6 Hz 7,44-7,51(2H, m)
4-metóxi (10 c)	6,73	4,68	11,77	3,83	8,23 (2H,d) J=8,69 Hz 7,81 (2H,d) J=8,69 Hz	7,03 (2H,d) J=8,69 Hz 8,12 (2H,d) J=8,69 Hz
5-bromo 2- metóxi (10 d)	6,97	4,66	11,99	3,87	8,21 (2H,d) J=8,4 Hz 7,84 (2H,d) J=8,4 Hz	8,85 (H, d) J=2,1 Hz 7,56 (H, d) J=8,7 Hz J=2,4 Hz 7,06 (H, d) J=8,9 Hz

Tabela 14 - Deslocamentos químico (d), em ppm, dos derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **12a-d**



Substituinte	CH= (s)	-CH ₂ (s)	NH (s)	OCH ₃ (s)	Hidrogênios fenacilicos	Hidrogênios Benzilidênicos
4-cloro (12 a)	6,68	5,02	11,92	-	8,43 (2H,d) J=8,39 Hz 8,33 (2H,d) J=8,39 Hz	7,85 (2H,d) J=8,098 Hz 7,08 (2H,d) J=8,098 Hz
3-cloro (12 b)	6,68	5,05	-	-	8,33-8,37 (m)	8,04 (H, s) 7,80(H, m) 7,28 (H, m) 7,13(H, m)
4-metóxi (12 c)	6,64	4,99	11,78	3,70	8,45 (2H,d) J=8,99 Hz 8,35 (2H,d) J=8,99 Hz	7,78 (2H,d) J=8,69 Hz 6,57 (2H,d) J=8,69 Hz
5-bromo 2-metóxi (12 d)	6,93	5,09	11,95	3,82	8,37 (2H,d) J=8,81Hz 8,28 (2H,d) J=8,74 Hz	8,49 (H, d) J=2,29 Hz 7,39 (H, dd) J=8,8Hz J=2,4 Hz 6,96 (H, d) J=9,07 Hz

PARTÉ BIÓLOGICA

5. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

5.1. ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA

5.1.1. MATERIAL

Para a determinação da atividade esquistossomicidas dos novos derivados das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d** frente aos vermes adultos do *Schistosoma mansoni* (Cepa BH) foram utilizados:

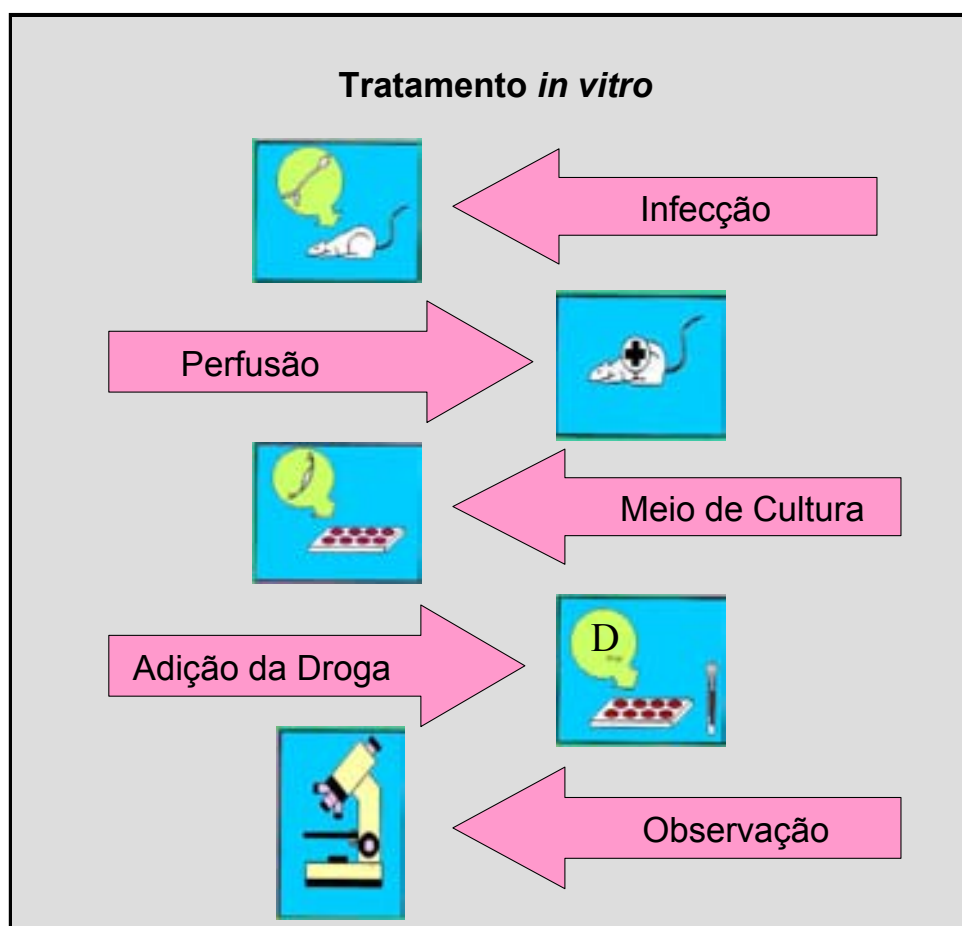
- Meio RPMI 1640;
- *Schistosoma mansoni* (cepa BH)
- HEPES;
- Soro bovino fetal;
- Penicilina G potássica cristalina 1.000.000 de unidades internacionais;
- Sulfato de estreptomicina;
- DMSO (dimetilsulfóxido);
- Derivados 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e derivados 5-benzilideno-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-d**
- Autoclave (SAKURA);
- Balança analítica (NEO CLAVE ASV 3001);
- Câmara de fluxo laminar (DALTON);

- Estufa com atmosfera úmida a 5 % de CO₂ (SANYO);
- Microscópio invertido 60x (OLYMPUS);
- Moluscos *Biomphalaria glabrata*;
- Camundongos albinos suíços *Mus musculus*.

5.1.2. METODOLOGIA

5.1.2.1. Avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni* frente a derivados imidazolidínicos

O procedimento experimental recomendado para avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *S. mansoni* frente a produtos bioativos está de acordo com os trabalhos desenvolvidos por Badr e colaboradores (1999) e Barth e colaboradores (1996) (Esquema 6).



Esquema 6 – Fluxograma da avaliação da atividade esquistossomicida *in vitro* frente a substancias bioativas

5.1.2.2. Obtenção de formas evolutivas do parasito

● Obtenção de miracídios e infecção de moluscos do gênero *Biomphalaria*

Após obtenção de fezes de camundongos com 50 dias de infecção com *S. mansoni*, o material foi homogeneizado em água destilada, filtrado em dupla camada de gaze e deixado sedimentar em geladeira. Após três lavagens do sedimento, este foi colocado em placa de Petri sob iluminação artificial, por 30 minutos, a aproximadamente 28 °C. Após este período, a placa foi levada à lupa para verificar a presença de miracídios.

Os miracídios eclodidos foram contados e capturados utilizando-se lupa e pipeta Pasteur. Grupos de cinco a dez miracídios foram colocados em recipientes de vidro. Moluscos *Biomphalaria*, medindo em torno de 10 mm de diâmetro, foram expostos individualmente a cada grupo de miracídios durante duas horas. Decorrido esse tempo, os moluscos foram mantidos em aquários. Após 45 dias de infecção, os moluscos foram expostos à fonte luminosa para eliminação de cercárias (STANDEN, 1952).

● **Infecção de camundongos com cercárias de *Schistosoma mansoni***

Camundongos Swiss (*Mus musculus*), pesando entre 20-25g, foram expostos as cercárias do parasito utilizando-se a técnica da imersão da cauda. As caudas dos camundongos foram expostas à suspensão cercariana, contendo aproximadamente 80 cercárias por animal (OLIVIER e STIREWALT, 1952). Após duas horas, os animais foram devolvidos as suas respectivas gaiolas.

5.1.2.3. Perfusão

A obtenção de vermes adultos de *S. mansoni* se dá através da perfusão do sistema porta-hepático dos camundongos após 45-50 dias da infecção (DUVALL e DEWITT, 1967). Os animais foram sacrificados por deslocamento cervical em seguida foram colocados em decúbito dorsal expondo o aparelho digestivo, a veia cava foi seccionada e através de injeção intracardíaca com salina estéril, os vermes foram expulsos e coletados em placas de Petri contendo meio de cultura RPMI 1640. Os ensaios foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação.

5.1.2.4. Preparo do meio e soluções para o cultivo de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*

O meio utilizado para o cultivo de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* foi o meio RPMI 1640 (SIGMA) suplementado com hepes, penicilina e

estreptomicina e esterilizado por filtração em membrana de 0,22 µm, com 0,47 mm de diâmetro.

- Meio RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute)

A suspensão do meio RPMI em água mili-Q obedecem às indicações do fabricante.

- HEPES - Sal sódico do ácido N-(2-hidroxietil)-piperazine-N'-(2-etanosulfônico), concentração estoque de 2 M; concentração de uso 20 mM.

- Penicilina 100 UI/mL

- Estreptomicina

- Soro Bovino Fetal

5.1.2.5. Avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni*

Após remoção dos vermes de *S. mansoni* do hospedeiro definitivo (camundongo), os mesmos foram lavados em meio RPMI-1640 acrescido de HEPES 20 mM pH = 7,5 e suplementado com penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100 µg/mL) e soro fetal bovino a 10 %. Em seguida, os vermes adultos foram transferidos para placas de cultura de tecidos contendo 2 mL de meio. Cada poço recebeu dois vermes, os quais foram incubados em seguida a

37 °C, em atmosfera úmida contendo 5% de CO₂. Após um período de duas horas de adaptação ao meio, os derivados imidazolidínicos foram adicionados em concentrações variando de 60 a 240 µg/mL. Foram realizadas duplicatas para cada concentração utilizada. Os parasitos foram mantidos durante 15 dias sendo monitorados a cada 24 horas para avaliação do seu estado geral: atividade motora, alterações no tegumento, taxa de mortalidade e pareamento (BADR *et al.*, 1999 e BARTH *et al.*, 1996).

5.2. Resultados e Discussão

A semelhança estrutural das novas 2-tioxo-imidazolidin-4-onas **a** sintetizadas com o niridazol **b** (Ambilhar®), quimicamente denominado 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-imidazolidin-2-ona (Figura 12), fármaco de comprovada ação frente ao *S. mansoni* e bastante utilizado no passado como esquistossomicida, embora possuidor de indesejáveis efeitos colaterais, incentivou-nos a pesquisar os efeitos provocados por essas moléculas em vermes adultos de *S. mansoni* mantidos *in vitro*.

A avaliação da atividade esquistossomicida de novos heterociclos pentagonais imidazolidinônicos, como a 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona **c** na dose de 60 µg/mL apresentou uma taxa de mortalidade de 100 % no 9º dia de contato (ALBUQUERQUE, 2002).e a 3-benzil-5-(4-flúor-arilazo)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona **d** na dose 10 µg/mL apresentou uma taxa de mortalidade de 100 % após 24 horas de contato

(SOARES, 2004) (Figura 51), confirmando assim a contribuição significativa no desenvolvimento de novas substâncias contra esse parasito humano.

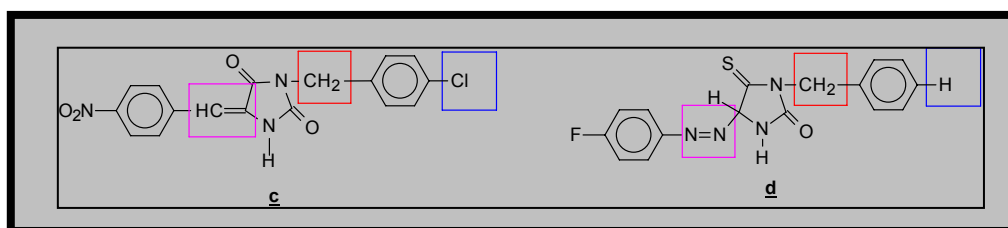


Figura 23 - 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzaldeído)-imidazolidina-2,4-diona c .e 3-benzil-5-(4-cloro-arilazo)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona d

Albuquerque (2002), em estudos realizados sobre os efeitos do composto 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona c em receptores colinérgicos de *S. mansoni* efetuados através da observação visual da atividade motora de vermes adultos machos mantidos *in vitro*. Concluiu que, o estímulo da motilidade provocado por este derivado foi bloqueado pelo colinomimético carbacol. Tais observações sugerem uma provável atividade ao nível de receptores colinérgicos, uma vez que o sistema nervoso singular do *S. mansoni*, com características farmacofisiológicas únicas, pode ser usado para estudo de drogas destinadas a uso humano e animal e como efetivo ponto de ataque de quimioterápicos

Oliveira (2001) constatou através de ensaios *in vitro* realizado com o derivado 5-(4-bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e uma taxa de mortalidade de 82,50 % dos vermes adultos de *S. mansoni* na dose de 120 µg/mL. Entre estes, os vermes fêmeas mostraram-se mais

susceptíveis que os machos, alcançando a resposta máxima do final de 15 dias (Figura 52).

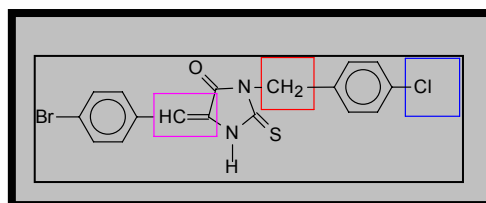


Figura 24 - 5-(4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **e**

O efeito dos derivados sintetizados das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a-c**, frente a vermes adultos de *S. mansoni*, por um período de 15 dias após adição nas seguintes doses de 60, 120, 180 e 240 µg/mL, não apresentaram efeitos (Figura 53), uma vez que os resultados revelaram um baixo percentual de mortalidade dos vermes tratados. Não foram observadas alterações na motilidade dos vermes, bem como no pareamento e na oviposição.

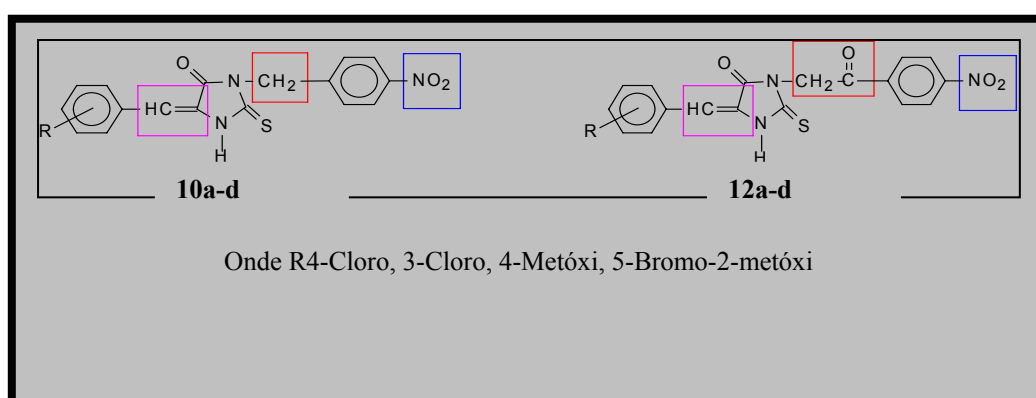


Figura 25 - 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12**

Sugere-se que estes resultados, para as séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12**, deve-se à presença dos grupos substituintes.

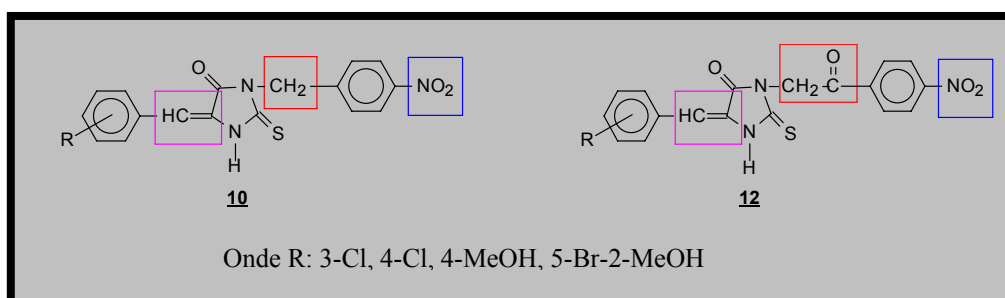
Comparando-se as estruturas das moléculas estudadas por Albuquerque (2002) com os derivados em estudo observa-se que o grupamento nitro, considerado um parasitofóro (KOROLKOVAS, 1974), encontra-se no grupo benzilideno ao invés do grupamento benzil ou fenacil. Um outro aspecto relevante é a presença da dupla ligação que permite uma conformação rígida da molécula; provavelmente a contribuição do grupamento nitro torna-se mais efetiva devido a essa conformação.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A resistência de cepas de *Schistosoma mansoni* aos fármacos em uso vem despertando a comunidade científica em buscar novos agentes esquistossomicidas. Uma vez comprovada a eficiência na atividade esquistossomicida de alguns compostos que apresentam o núcleo imidazolidínico, tendo como exemplo o niridazol, percebeu-se a relevante importância em sintetizar novas moléculas das séries 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **10a-d** e 5-benzilideno-3-[2-oxo-2-(4-nitro-fenil)-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **12a-d** e testá-las frente ao *S. mansoni*. Diante disto, os resultados obtidos neste trabalho conduziram às seguintes conclusões:

Sintetizou-se oito novos compostos que foram:



10a - 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona₁

10b - 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona₁

10c - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona₁

10d - 5-(5-Bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

12a - 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona₁

12b - 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona₁

12c - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona₁

12d - 5-(5-bromo-2-Metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas através da espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

Nas condições experimentais os derivados imidazolidínicos testados não apresentaram atividade frente ao *S. mansoni*. Os resultados obtidos através da avaliação biológica dos compostos sintetizados provavelmente reforçam a relação entre a estrutura e a atividade biológica, uma vez que constatamos a pouca influência do grupamento nitro quando localizado no grupo benzil ou fenil destas moléculas em estudo. Estas observações servirão de base para a continuidade deste trabalho.

Como perspectiva de complementação e aprofundamento deste trabalho sugere-se a síntese de novos derivados imidazolidínicos com o grupamento nitro na posição quatro do benzilideno, bem como a introdução do grupamento arilazo na posição cinco e átomos de halogênios na posição três do núcleo imidazolidínico e posterior avaliação frente às cepas de *S. mansoni*.

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, L.; DEMENAI, F.; PRATA, A.; SOUZA, A; E. DESSEIN, A. Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. **American of Journal Human and Genetic** v. 48, p. 959-970, 1991.

Aida Duarte. **Aidaduarte_actividadecientifica**. Disponível em: < <http://www.correio.ff.ul.pt> > Acesso em 21 dez. 2003.

ALBUQUERQUE, M.C.P.A.; PITTA, M.G.R.; SILVA, P.G.; MALAGUEÑO, E.; SANTANA, J.V.; IRMÃO, J.I.; LIMA, M.C.A., GALDINO, S.L.; PITTA, I.R. Synthesis and schistosomicidal activity of benzylidene imidazolidine compounds. Submetido a IL FÁRMACO (2002).

ALMEIDA, M.P. The Brazilian program for schistosomiasis control. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 31, p. 76-86, 1982.

BADR, S.G.E.; PICA-MATTOCCIA, L.; MORONI, R.; ANGÉLICO, M.; CIOLI, D. Effect of bile salts on oviposition in vitro by *Schistosoma mansoni*. **Parasitology Research**, v. 85, p. 421-423, 1999.

BAER, H.P.; EL-SOOFI, A.E.; SELEM, A. Treatment of *Schistosoma mansoni* – and *Schistosoma haematobium* – infected mice with a combination of tubercin and nucleoside transport inhibitor. **Medicine Science Research**, v. 16, p. 919, 1988.

BARBOSA, C.S.; SILVA, C.B.; BARBOSA, F.S. Esquistossomose: reprodução e expansão da endemia no Estado de Pernambuco, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 6, p. 609-616, 1996.

BARBOSA, C.S.; PIERI, O.S.; SILVA, C.B.; BARBOSA, F.S. Ecoepidemiologia da esquistossomose urbana na Ilha de Itamaracá. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 337-341, 2000.

BARREAU, M.; COTREL, C.E.; JEANMART, C. 1, 2-Dithiolethiones. **Chemistry Abstract**, v. 87, p. 593, 1977.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química Medicinal as Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. Porto Alegre: Artimed, , 2001.

BARTH, L.R.; FERNANDES, A.P.M.; RIBEIRO-PAES, J.T.; RODRIGUES, V. Effects of goyazensolide during *in vitro* cultivation of *Schistosoma mansoni*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 92, n. 3, p. 427-429, 1996.

BATEMAN, J.H. Hydantoin and derivatives. *In*: GRAYSON; MARTIN; ECKROTH, **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, New York: Wiley, 1980, v. 12, p. 692-711.

BATZINGER, R.P.; BUENDING, E.; CRAWFORD, K.; BRUCE, J. Prevention of the mutagenic activation of an antischistosomal isothiocyanate in primates by an antibiotic. **Enviroment. Mutagenic**, v. 1, p. 353-360, 1979.

BENAZET, F.; LEROY, J.P. Activité de la (nitro-5 thiazolyl-2)-l imidazolidine thione-2 (26354 R.P.) sur la bilharziose expérimentale des animaux de laboratoire. **Bulletin Societe Pathologie Exotique**, n. 3, p. 287-297, 1974.

BILLARZ, T. Fernere mittheilungen uber distomum haematobium. **Zeistchrift Wiss. Zoology**, . v. 4, p. 454-456, 1852.

BOREL, J.F.; BAUMANN, G.; CHAPMAN, L.; DONATSCH, P.O.; FAHR, A.; MUELLER, E.A.; VIGOURET, J.M. *In vivo* pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. **Advance Pharmacology**, v. 35, p. 115-245, 1996.

BOUL, D.T. ; DESLEE, D.E.; CAPRON, A. Protection against schistosomiasis produced by cyclosporin A. **American of Journals Tropical Medicine and Hygiene**, v. 33, p. 185-186. 1984.

BOUL, D.T., DESLEE, D. E.; CAPRON, A. Antischistosomal effect of cyclosporin A: Cure and prevention of mouse and rat schistosomiasis mansoni. **Infection Immunology**. v. 52, p. 823-827. 1986.

BRANDÃO, S.S.F.; GUARDA, V.L.; PITTA, I.R.; CHANTEGREL, J.; PERRISSIN, M.; SOUZA, V.M.; GALDINO, S.L.; THOMASSON, F.; LIMA, M.C.A.; LEITE, L.F. C.C.; LUU-DUC, C. Synthesis and structural study of substituted arylideneimidazolidines and arylidenebenzothiazines. **Bulletin Chemistry Pharmacy**, v. 139, n. 2, p. 54-58, 2000.

BREDLEY, P.J. Drug resistance to schistosomicides and other anthelmintics of medical significance. **Acta tropica**, v. 56, p. 213-31, 1994.

BRUCE, J.I.; DIAS, L.C.; LIANG, Y.S.; COLES, G.C. Drugs resistance in schistosomiasis review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82 n.4, p. 143-150, 1987.

BUENDING, E.; BALZINGER, R.; PETERSON, G. Antischistosomal and some toxicological properties of a nitrodiphenyl amino isothiocyanate (C 9333-GO/CGP 4540). **Experimentia**, v. 32, p. 604-606, 1976.

BUENDING, E.; HAWKINS, J.; CHA, Y.N. Antischistosomal effect of cyclosporin A. **Agents and Action**, v. 11, p. 380-383, 1981.

BUENDING, E.; NAQUIRA, C.; BOUWMAN; ROSE, G. The antischistosomal activity of a nitrovinylfuran derivate (SQ 18,506) in mice and hamsters. **Journal Pharmacology and Experiment Therapeutic**, v. 178, p. 402-410, 1971.

BURGER, A. "Introductory Comments: The Interpretation of Structure-Activity Relationship" in Danielli, J. F.; Moran, J. F. & Triggle, D.J. Eds., **Fundamental Concepts of Drug-Recptor interaction**, New York: Academic, , 1970, p 1-13.

BURGER, A. Isosterism and bioisosterism in drug design. **Program Drugs Research**, v. 37, p. 287-371, 1991.

Carlo Denegri Foundation. **Atlas of Medical Parasitology**. Disponível em < [http:// www.cdfound.to.it](http://www.cdfound.to.it)>. Acesso em 21 dez. 2003.

CATTO, B.A.; TRACY, J.W.; WEBSTER, L.T. 1-Thiocarbamyl-2-imidazolidinone, a metabolite of niridazole in *S. mansoni*. **Molecular Biochemistry Parasitology**, v. 10, p. 111-120, 1984.

CAVIER, R., **Chemistry Therapy**, v. 4, p. 381, 1969.

CERF, J.; LEBRUN, A.; DIERICKX, J. A new approach to helminthiasis control: the use of an organophosphorous compound. **American Journal of Tropical medicine and Hygien**, v. 11, p. 514-517, 1962.

CHAPPELL, L.H.; THOMSON, A.W. Studies of the action of cyclosporin A against *Schistosoma mansoni* and other parasitic infections. **Transplantation Proceediment**, v. 20, p. 291-297, 1988.

CHAPPELL, L.H.; THOMSON, A.W.; BARKER, G.C.; SMITH, S.W.G. Dosage, timing, route and administration of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivates of dihydrocyclosporin A and cyclosporin C against *Schistosoma mansoni* *in vivo* and *in vitro*. **Antimicrobiology Agents Chemotherapic**, v. 31, p. 1567-1571, 1987.

CHRISTOPHERSON, J.B. The successful use of antimony in bilharziasis. **Lancet**. p. 325-327, 1918.

CIOLI, D.; KNOPF, P.M. A study of the mode of action of hycantone against *Schistosoma mansoni* *in vivo* and *in vitro*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 29, p.220-226, 1980.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. Antischistosomal Drugs: Past, present...and future? **Pharmacology & Therapeutic**, v. 68, n. 1, p.35-85, 1995.

COLES, G.C. Antihelminthic resistance and the control of worms. **Journal Medicine Microbiology**, v. 48, p. 323-325, 1999.

COPE, A.C.; HOFMANN, C.M.; WYCKOFF, C.; HARDENBERGH, E. Condensation reactions. II. Alkylidene cyanoacetic and malonic esters. **Journal American Chemistry Science**, v. 63, p. 3452-3456, 1941.

CUNHA, A.S. **Esquistossomose Mansoni**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo. 1970.

DABOUN, H.A.F.; ABDOL, S.E.; HUSSEIN, M.M.; ELNAGDI, M.H. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: Novel synthesis of pyrrolo[1,2-c]imidazole and pyrano[2,3-d]imidazole derivates. **Synthesis**, p. 502-504, 1982.

DESSEIN, A.J.; MARQUET, S.; HENRI, S.; EL WALI, N.E., HILLAIRE, D.; RODRIGUES, V.; PRATA, A.; MOHAMED ALI,Q.; GHARIB, B.; REGGI, M.; MAGZOUB, M.M.A.; SAEED, O.K.; ABDELHAMEED, A.A.; ABEL, L. Infection and disease in human schistosomiasis mansoni are under distinct major gene control. **Microbes and Infection**. v. 1, p. 561-567, 1999.

DIAS, L.C.S.; GONÇALVES, E.R. O *Schistosoma mansoni* diz não às drogas. **Ciência Hoje**, v. 14, p. 21-29, 1992.

DNDi (Drugs for neglected diseases iniatiaves) Disponível em : < <http://www.dndi.org> > acessado em: 21/12/2003.

DUVALL, R.H.; DEWITT, W.B. An improved perfusion technique for recovering adult schistosomes from laboratory animals. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 16, p. 483-486, 1967.

EL KOUNI, M.H. Efficacy of combination therapy with tubercidin and nitrobenzylthioinosine 5-monophosphatase against chronic and advance stages of schistosomiasis. **Biochemistry pharmacology**, v. 41, p. 815-820, 1991.

EL KOUNI, M.H.; KNOPF, P.M.; CHA, S. Combination therapy of *Schistosoma japonicum* by tubercidin and nitrobenzylthioinosine 5-monophosphatase. **Biochemistry Pharmacology**, v. 34, p. 3921-3923, 1985

EL KOUNI, M.H.; MENIR, N.J.; CHA, S. Treatment of schistosomiasis by purine nucleoside analogues in combination with nucleoside transport inhibitors. **Biochemistry Pharmacology**, v. 36, p. 3815-3821, 1987.

FINKBEINER, H. The carboxylation of hydantoins. **Journal Organic Chemistry**, v. 30, p. 3414 - 3419, 1965.

FOSTER, R. A review of clinical experience with oxamniquine. **Transactions Royal Society Tropical Medicine AND Hygiene**, v. 81,p. 55-59. 1987.

FOYE, W.O.; LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A. **Principles of medicinal chemistry**. USA: Ed. Library of congress cataloging in publication data. 4^a ed:1995. 961 p.

FRIEDMAN, H.L. "Influence of Isoteric Replacements upon biological activity" in First Symposium on chemical – Biological correlation (26-27 de maio de 1950)

National Academy of Sciences National Research Council, publication n° 206, Washington, D.C., 1951. p:295-358.

FROHBERG, H.; SCHULZE SHENKING, M. Toxicological profile of praziquantel, a new drug against cestode and schistosome infections, as compared to some other schistosomicides. **Arzneimittelforschung**, v. 31, p. 555-565, 1981.

GHARIB, B.; ABDALLAHI, O.M.S.; DESSEIN, H.; DE REGGI, M. Development of eosinophil peroxidase activity and concomitant alteration of the antioxidant defenses in the liver of mice infected with *Schistosoma mansoni*. **Journal of Hepatology**, v. 30, p. 594-602, 1999.

GÖNNERT, R; ANDREWS, P. Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. **Zeitschrift Parasitenk**, v. 52, p. 129-150, 1977.

GUISSÉ, F., POLMAN, K., STELMA, F.F., et al. Therapeutic evaluation of two different dose regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in Northern Senegal. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 56, p. 511-514, 1997.

HENZE, H.R.; SMITH, P.E. Direct replacement of oxygen in hydantoins and barbiturates by sulfur. **Journal American Chemistry Society**, v. 65, p. 1090-1092, 1943.

HILLMAN, G.R., SENFT, A.W.; GIBLER, W.B. The mode of action of hycantone revisited, **Journal Parasitology**, v. 64, p. 754-756, 1978.

ISMAIL, M., SANAA, B., METWALLY, A., WILLIAM, S., FARGHALLY, A., TAO, L-F., DAY, T.A., BENNETT, J.L. Resistance to praziquantel direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 6, p. 932-935, 1999.

JAFFE, J.J.; MAYMARIAN, E.; DORIMUS, H.M. Antischistosomal action of tubercidin administered after absorption into red cells. **Nature**, v. 230, p. 408-409. 1971.

JONES, G.L.; WOODBURY, D.M. **Drugs Development Research**, v. 2, p. 333-355, 1982. In: CORTES, S.; LIAO, Z.K.; WATSON, D.; KOHN, H. Effect of structural modification of the hydantoin ring on anticonvulsivant activity. **Journal Medicine Chemistry**, v. 28, p. 601-606, 1985.

Kansas States University. Disponível em <[http // www.ksu.edu/parasitology](http://www.ksu.edu/parasitology) > Acesso em 21 dez. 2003.

KARALI, N.; GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖZKIRIMLI, S.; ÖZER, H.; EKINCI, A. C.A. Synthesis and preliminary CNS depressant activity evaluation of new 3-[(3-substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)-hydrazono]-1H-2-indolinones and 3-[(2-thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidine-dion-1-yl)-imino]-1H-2-indolinones. **Archives Pharmacistic Medicine Chemistry**, v. 331, p. 254-258, 1998.

KATZ, N.; CHAVES. A.; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 14, p. 397-400, 1972.

KATZ, N.; DIAS, E.P.; ARAÚJO, N.; SOUZA, C.P. Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistentes a agentes esquistossomicidas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 7, p. 381-387, 1973.

KATZ, N.; PEIXOTO, S.V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 303-308, 2000.

KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; POMPEU-MEMÓRIA, J.M. Quantitative oogram method in Cebus monkeys experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. The Journal of Parasitology, v. 52, p. 917-919, 1966.

KING, C.H.; LOMBARDI, G.; LOMBARDI, C., GREENBLATT, R.; HODDER, S.; Chemotherapy based control of schistosomiasis haematobia.I.Metrifonate versus Praziquantel in control of intensity and prevalence of infection. **American Journal of Medicine and Hygiene**, v. 39, p. 295-305, 1988.

KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 31, p. 336-345, 2001.

KOROLKOVAS, A. **Fundamentos de farmacologia molecular: base para o planejamento de fármacos**. Editora da Universidade de São Paulo. São Paulo. 1974. 459p.

LAMBERT, C.R.; WILHELM, M.; STRIEBEL, H.; KRADOLFER, F.; SCHMIDT, P. Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiose wirksame Verbindung. **Experientia** v. 20, p. 452-453. 1964.

LANGMUIR, I. Isomorphism, isosterism and covalence. **Journal American Chemistry Society**, v. 41, n. 10, p. 1543-1559, 1919.

LE MOAL, H.; CARRIE, R.; FOUCAUD, A.; BARGAIN, M.; SEVELLEC, C. Recherches sur la structure et les propriétés physicochimiques de composés à liaison éthyleniques actives. I- Synthèse et structure des esters α -cyanoacryliques β,β disubstitués. **Bulletin de la Société Chimique Française**. p.1033-1040, 1966.

LENNOX, R.W.; BUEDING, E. The relative chemotherapeutic efficacy of a nitrovinylfuran (SQ18, 506) against immature and mature stage of *Schistosoma mansoni*. **American Journal of Medicine and Hygiene**, v. 21, p. 302, 1972.

LIANG, Y-S., COLES, G.C., DOENHOFF, M.J., SOUTHGATE, V.R. In vitro response of praziquantel-resistant and susceptible *Schistosoma mansoni* to praziquantel. **International Journal for Parasitology**, v. 31, p. 1227-1235, 2001.

LIMA, J.G.; PERRISSIN, M.; CHANTEGREL, J.; LUU-DUC, C.; ROUSSEAU, A.; NARCISSE, G. Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl-5-benzylidene-thiazolidine-2,4-diones. **Arzneim.-Forsch./Drug Research**, v. 44, n. 7, p. 831-834, 1994.

LUTTERMOSER, G.W.; BOND, H.W.J. Parasitol., v. 40, p. 33, 1954 In: WERBEL, L.M.; ELSLAGER, E.F. Antischistosomal effects of 5-(2,4,5-trichlorophenyl)-hydantoin and related compounds. **Journal Medicine and Chemistry**, v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

LUTZ, A. Observações sobre a evolução do *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasil Ciências** v.1: p.41-48, 1917 In: MALTA, J. **Esquistossomose mansônica**. Ed. Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE. cap.02, 274p, 1994.

MALAGUEÑO, E.; SANTANA, J. V. In: MALTA, J. **Esquistossomose mansônica**. Ed. Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, C. 2, 274p, 1994.

MARQUET, S., ABEL, L., HILLAIRES, D., DESSEIN, H., KALIL, J., FEINGOLD, J., WEISSENBAACH, J.; DESSEIN, A. J. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. **Nature Genetics**, v.14, p. 181-184, 1996.

MARTON, J.; ENISZ, J; HOSZTAFI, S.; TÍMÀR, T. Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoin and their 2-thio analogs. **Journal Agriculture Food Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 148-152, 1993.

MATTOCCIA, P.L., CIOLI, D. Studies on the mode of action of oxamniquine and related schistosomicidal drugs. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, p. 112-118, 1985.

MONTANARI, C.A. **A química medicinal na próxima década**. Química Nova, v. 23, n. 1, 2000.

MUNRO, G.H.; BRANNAN, L.R.; CHAPPELL, L.H.; THOMSON, A.W.; MCLAREN, D.J. The larvicidal activity of cyclosporin A against *Schistosoma mansoni* in mice. **Parasitology**, v. 102, p. 57-63, 1991.

NASH, T.G.; CHEEVER, A.W.; OTTENSEN, E.A.; COOKE, J.A. Schistosomal infections in humans: perspective and recent findings. **Annals of International Medicine**, v. 97, p. 740-754, 1982.

NISSON, L-A; LINDBLAD, R.; OLLING, S.; OUCHTERLONY, O. The effect of cyclosporin A on the course of murine infection by *Schistosoma mansoni*. **Parasite Immunology**, v. 7, p. 19-27, 1985.

OLIVEIRA, S.M.; **Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de imidazolidinas bioisósteras**. 2001. 175p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

OLIVER, L.; STIREWALT, M.A. An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*. **The Journal of Parasitology**, v. 38, p. 19-23, 1952.

OZKIRIMLI, S.; HAMALI, O. Synthesis and hypnotic activity of some 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. **IL Farmaco**, v. 50, f. 1, p. 65-67, 1995.

PATANI, G.A.; LAVOIE, E. J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. **Chemistry Review**, v. 96, p. 3147-3176, 1996.

PATRICK, G.L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry**.1^a ed. Oxford: Ed.Oxford University. 1997. 336p.

PESSOA, S.B.; MARTINS A.V. **Parasitologia Médica** 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam S.A. 1988. 872 p.

PIRAJÁ DA SILVA, M.A. Estudos sobre o "Schistosomum mansoni" (1908-1916) publicações do Brazil-Médico, Rio de Janeiro, 1953.

PRICE, R.; VAN VUGT, M.; PHAIPUN, L.; LUXEMBURGER, C.; SIMPSON, J.; MCGREADY, R.; TER KUILE, F., KHAM, A., CHONGSUPHAJASIDDHI, T., WHITE, N.J., NOSTEN, F. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. **American Journals Tropical Medicine Hygiene**, v. 60, p. 547-555, 1999.

PRICHARD, R., Anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, p. 259-268, 1994.

REY, L. **Parasitologia médica**, c. 32-35, p.351-389, 2^o edição, 2001.

ROBINSON, C.H.; BUEDING, E.; FISHER, J. Relationship between structure, conformation, and antischistosomal activity of nitroheterocyclic compounds. **Molecular Pharmacology**, v. 6, p. 604-616, 1970.

ROGERS, S.H., BUEDING, E. Hycanthon resistance: development *in S. mansoni*. **Science**, v. 172, p.1057-1058, 1971.

ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E.W.; BERBERIAN, D.A.; FREELE, H.; ARCHER, S. A new, active metabolite of "Miracil D." **Nature**, v. 208, p.1005-1006, 1965.

ROWLEY, G.L.; GREENLEAF, A.F.; KENYON, G.L. On the specificity of creatinine kinase. New glicociaminis and glycociamine analogs related to creatine. **Journal American Chemistry Society**, v. 93, p. 5542-5551, 1971.

SANGSTER, N.C., GILL, J. Pharmacology of Anthelmintic Resistance. **Parasitology today**, v. 15, n. 4, p. 141-146, 1999.

SAVIOLY, L.; RENGANATHAN, E.; MONTRESOR, A.; DAVIS, A.; BEHBEHANI, K. Control of Schistosomiasis-A global picture **Parasitology Today**, v. 13, n. 11, p. 444-448, 1997.

SENF, A.W.; HILLMAN, G.R. Effect of Hycanthon, Niridazole, and Antimony Tartrate on Schistosome motility. **The American journal of Tropical Medicine and Higiene**, v. 22, n. 6, p. 734-42, 1973.

SEXTON, W.A., **Chemical Constitution and Biological Activity**, 3rd ed., Spon, London 1963.

SHEKHAR, K. C. Schistosomiasis drugs therapy and treatment considerations. **Practical Therapeutics**, v. 42, n. 3, p. 379-405, 1991.

SOARES, A.L.M.; **Síntese e avaliação da atividade biológica de novos derivados Arilazo-Imidazolidínicos e Arilideno-Tiazolidínicos frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (Cepa BH)**.2004.140p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

SOLIMAN, R.; FEID-ALLAH, H.M.; MOHAMED, H. F. Preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives. **Journal Pharmacology Science** v.70, p.952-956, 1981. *In*: ROSSI, M.H.; ZELNIK, R. Contribuição à química das imidazolidinonas - Síntese de ciclanilideno-hidantoínas. Arquivos do Instituto Biológico, v.67, n.1, 2000.

STANDEN, D. The effect of temperature light and salinity upon the hatching of the ova of *Schistosoma mansoni*. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Higiene**, v. 45, p. 225-241, 1952.

STELMA, F.F. et al. Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. **Journal Tropical Medicine and Higiene**, v. 53, p. 167-170, 1995.

STOHLER, H.R.; MONTAVON, M. 9-Acridanone-hydrazones, a novel class of broad-spectrum schistosomicidal agents. *In*: **International Congress for Tropical Medicine and Malaria, XI**, Calgary, 1984, Canada, p.148, the University of Calgary,.

STRIEBEL, H.P. Amoscanate: metabolism, pharmacokinetics and mode of action. In: Scientific Working Group on Biochemistry and Chemotherapy of Schistosomiasis **World Health Organization** Geneva, Switzerland. p.1; 1984.

TDR - Special Program for Research and Training in Tropical Diseases.
<http://www.who.int.tdr.diseases/schisto/default.htm>

THOMAS, G. **Química medicinal uma introdução** 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 413p.

THOMSON, A.W.; SMITH, S.W.G.; CHAPPELL, L.H. Cyclosporin A: immune suppressant an antiparasitic agent. **Parasitology Today**, v. 2, p. 288-290, 1986.

TRACY, J.W.; CATTO, B.A.; WEBSTER, L.T. Reductive metabolism of niridazole by adult schistosome: correlation with covalent drug during binding to parasite macromolecules. **Molecular Pharmacology**, v. 24, p. 291-299, 1982.

University of South Carolina. Disponível em < [http // www.med.sc.edu:85/parasitology/smasmf.jpg](http://www.med.sc.edu:85/parasitology/smasmf.jpg). > Acesso em 21 dez. 2003.

UTZINGER, J.; XIAO, S.H.; N'GORAN, E.K.; BERGQUIST, R.; TANNER, M. The potential of artemeter for the control of schistosomiasis. **International Journal Parasitology**, v. 31, n.14, p. 1549-1562, 2001.

VALLE, C.M.; PELLEGRINO, J.; ALVARENGA, N. Rhythmic emergence of *Schistosoma mansoni* cercariae from *Biomphalaria glabrata*: influence of temperature. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 15, p. 195-200, 1973.

VOGE, M.; BRUCKNER, D.; BRUCE, J.I. *Schistosoma mekongi* sp. n. from man and animals, compared with four geographic strains of *Schistosoma japonicum*. **Journal Parasitology**, v. 64, n. 4, p. 577-587, 1978.

WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

WERBEL, L.M. Chemotherapy of schistosomiasis. **Tropical Medicine chemical**, v.3, p. 125-169, 1970.

WERBEL, L.M.; ELSLAGER, E.F. Antischistosomal effects of 5-(2,4,5-trichlorophenyl) hydantoin and related compounds. **Journal of Medicine Chemistry**, v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

WHO - World Health Organization Report of the WHO informal consultation on schistosomiasis control. Geneva, 1998. Document WHO/CDS/CPC/SIP/99.2.

WHO,. Report of the WHO information Consultation on Schistosomiasis Control. Document WHO/CDS/CPC/SIP/99.2. Geneva. 1999

WHO/CDS/CPE/SIP/2001 World Health Organization. Geneva.2001.Acesso em 12 dez. 2003.

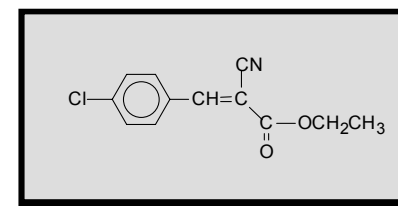
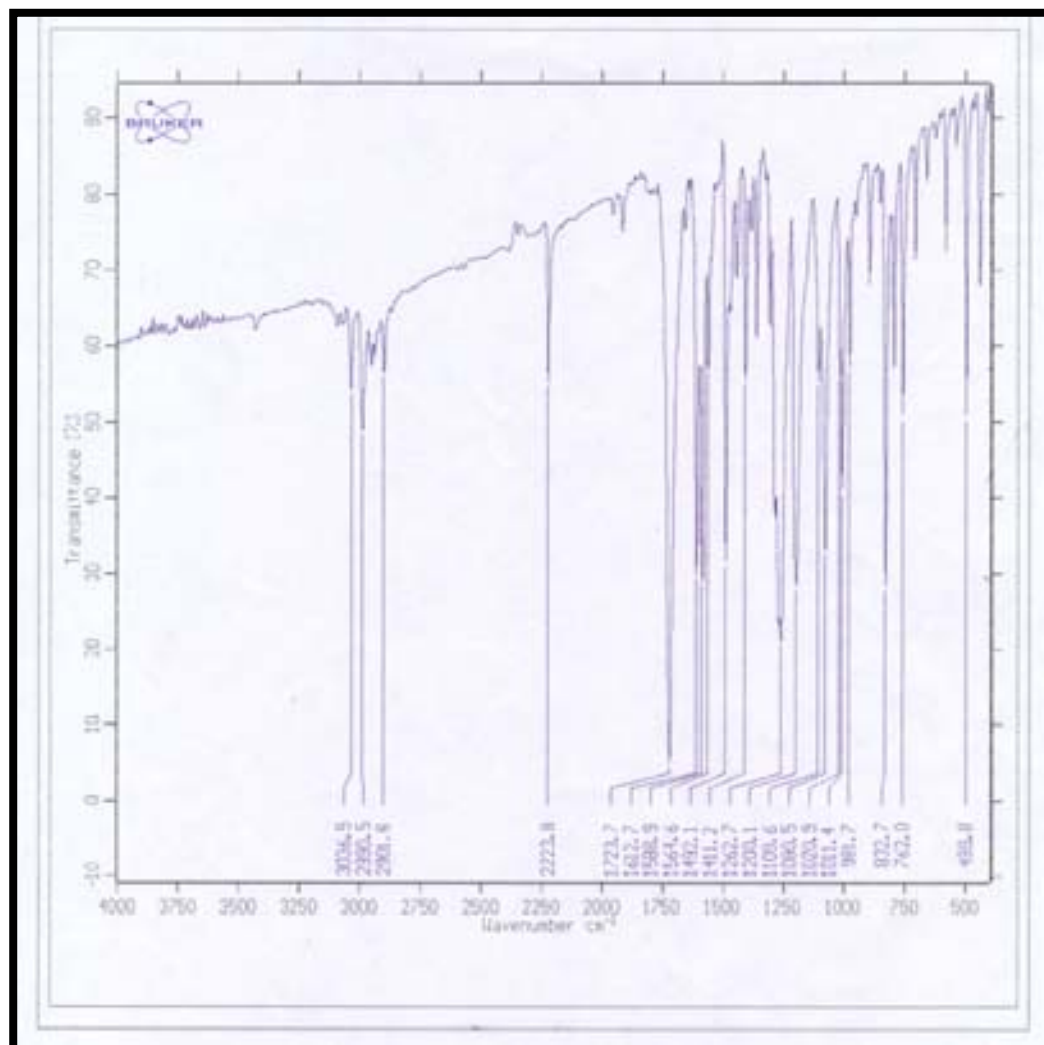
XIAO, S.H.; CATTO, B.A. *In vitro* and *in vivo* studies of the effect of artemeter on *Schistosoma mansoni*. **Antimicrobiology Agents Chemotherapics**, v. 33, p. 1557-1562, 1989.

XIAO, S.H.; SHEN, B.; UTZINGER, J.; CHOLLET, J.; TANNER, M. Tegumental changes in adult *Schistosoma mansoni* harbored in mice treated with artemether. **Journal of Parasitology**, v. 86,n. 5, p. 1125 - 1132, 2000.

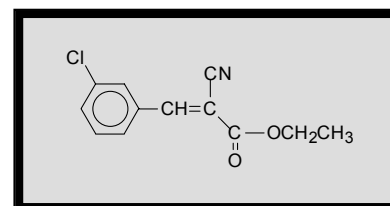
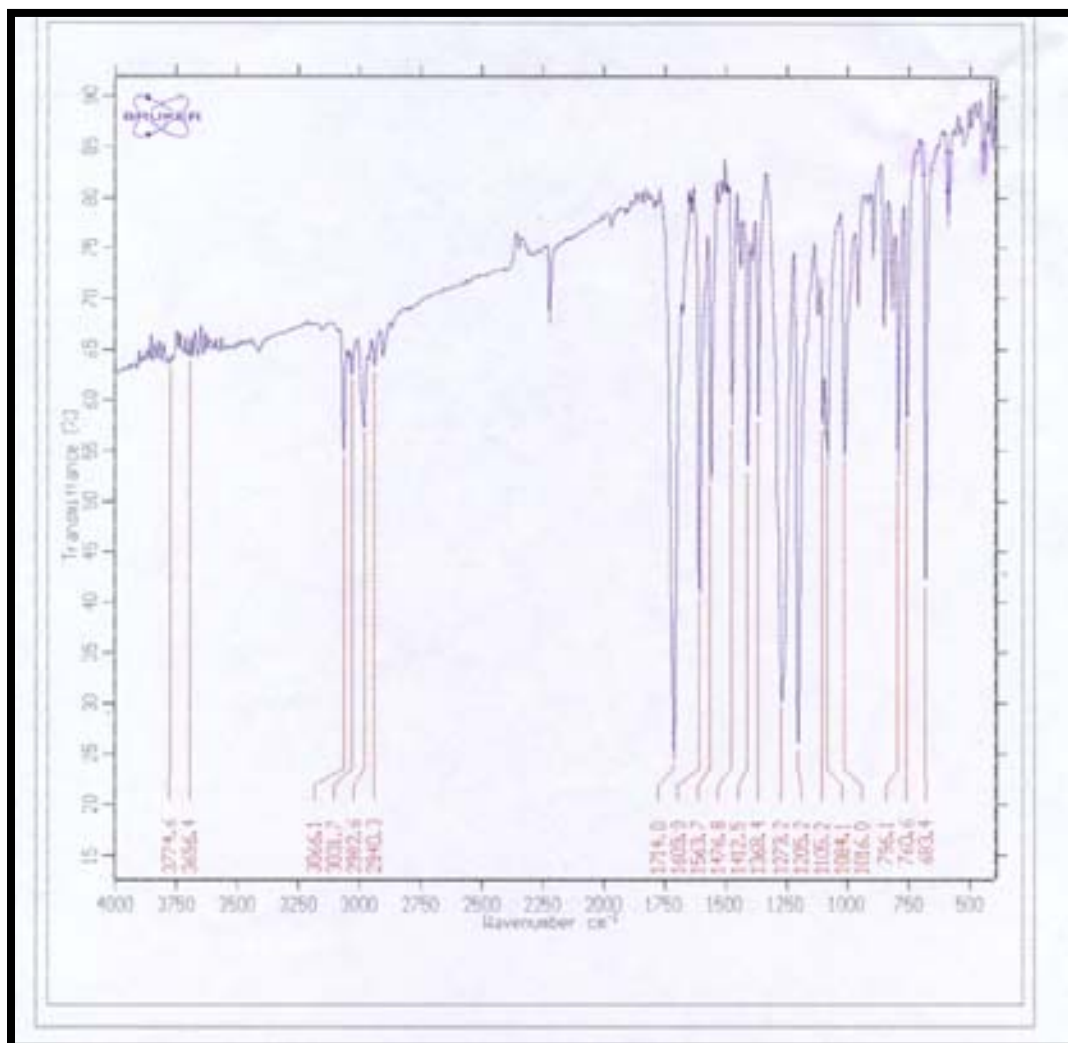
XIAO, S.H.; SHEN, B.; UTZINGER, J.; CHOLLET, J.; TANNER, M. Transmission electron microscopic observations on ultrastructural damage in juvenile *Schistosoma mansoni* caused by artemeter. **Acta Tropica**, v.81, n. 1, p. 53-61, 2002.

XIMENES, R.A.A.; SOUTHGATE, B.; SMITH, P.G. ; NETO, L.G. Migration and urban schistosomiasis.The case of São Lourenço da Mata, Northeast of Brazil. **Revista instituto de Medicina tropical de São Paulo**, v. 42, n. 4, p. 209-217, 2000.

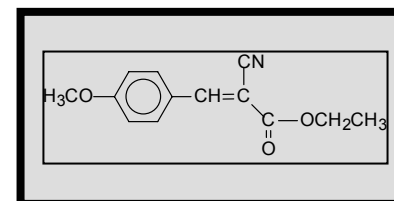
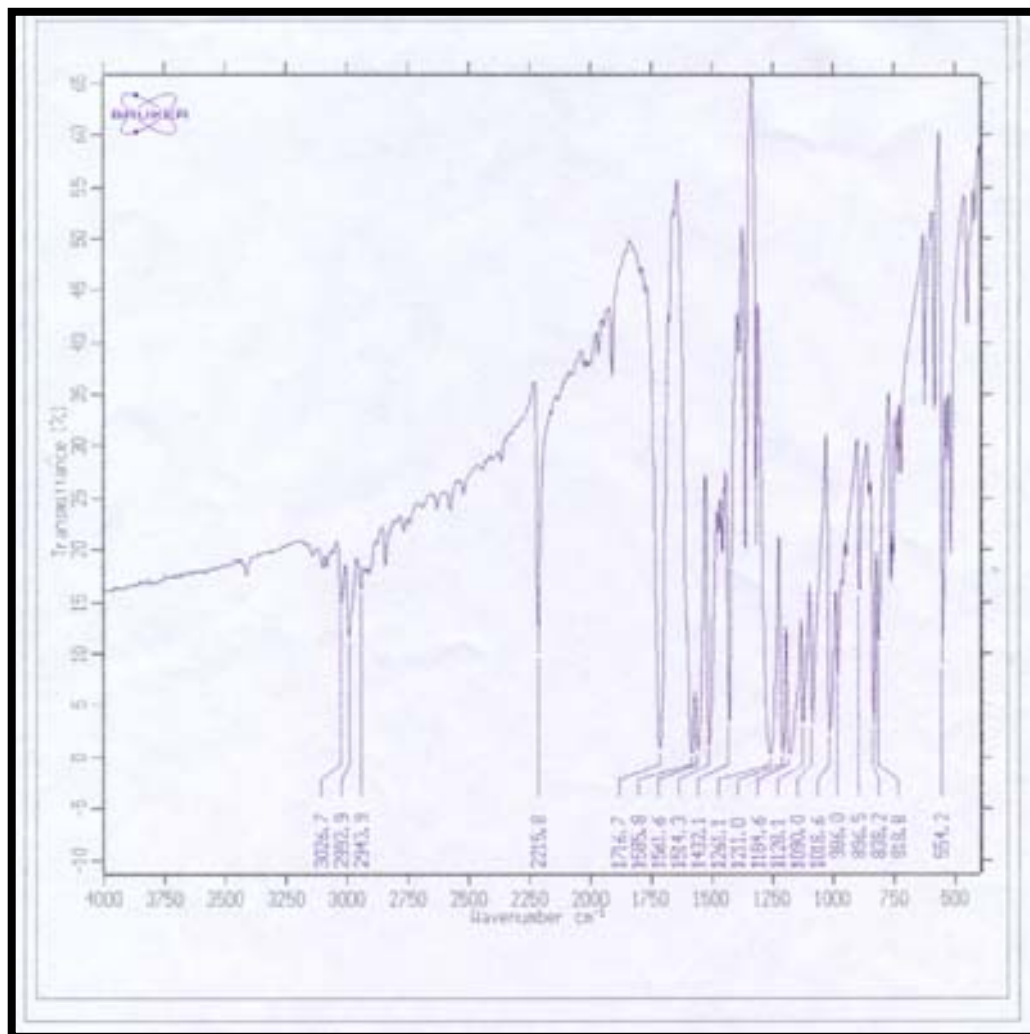
ANEXOS



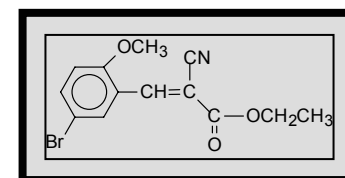
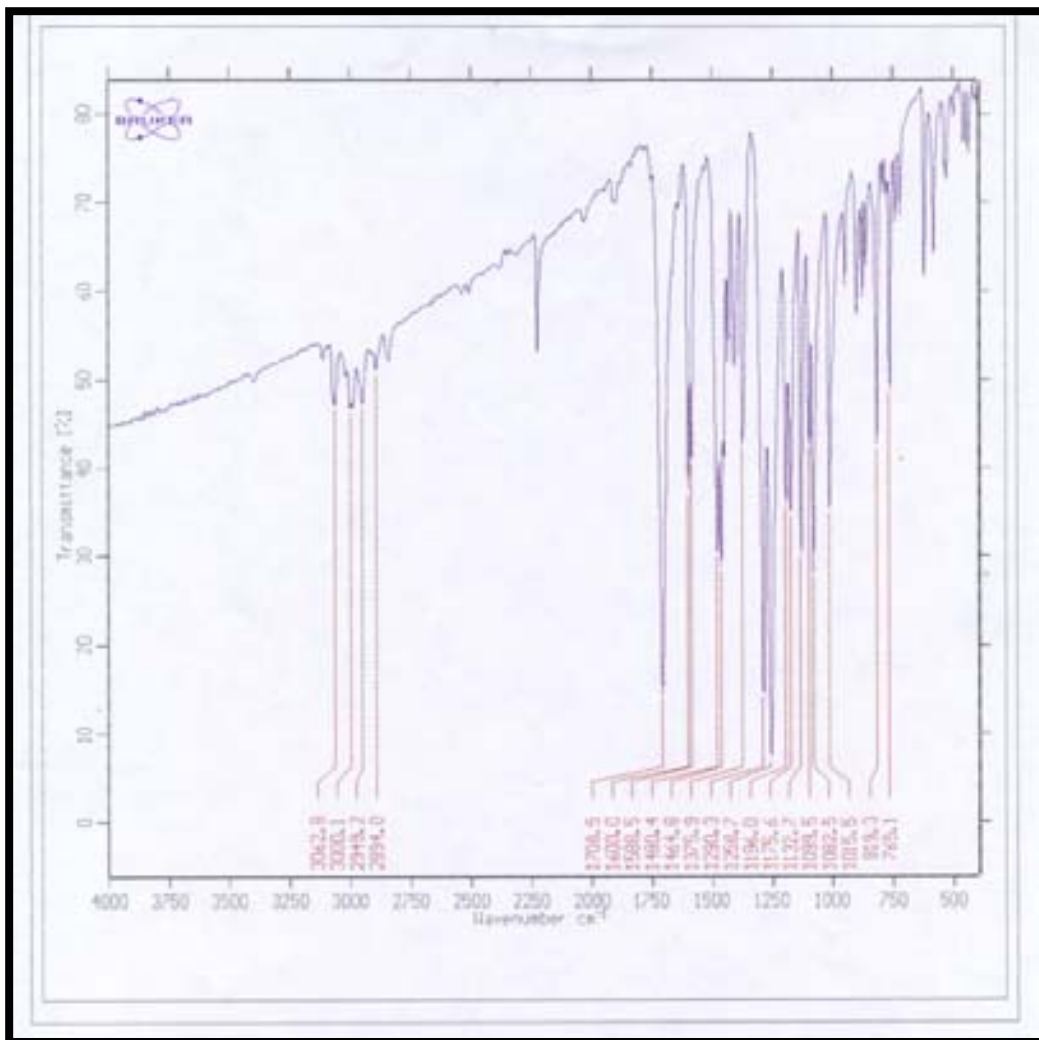
Anexo 01 2-Ciano-3-(4-cloro-fenil)-acrilato de etila **6a**



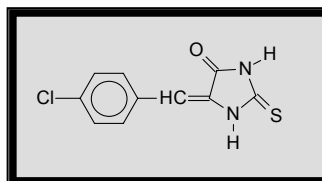
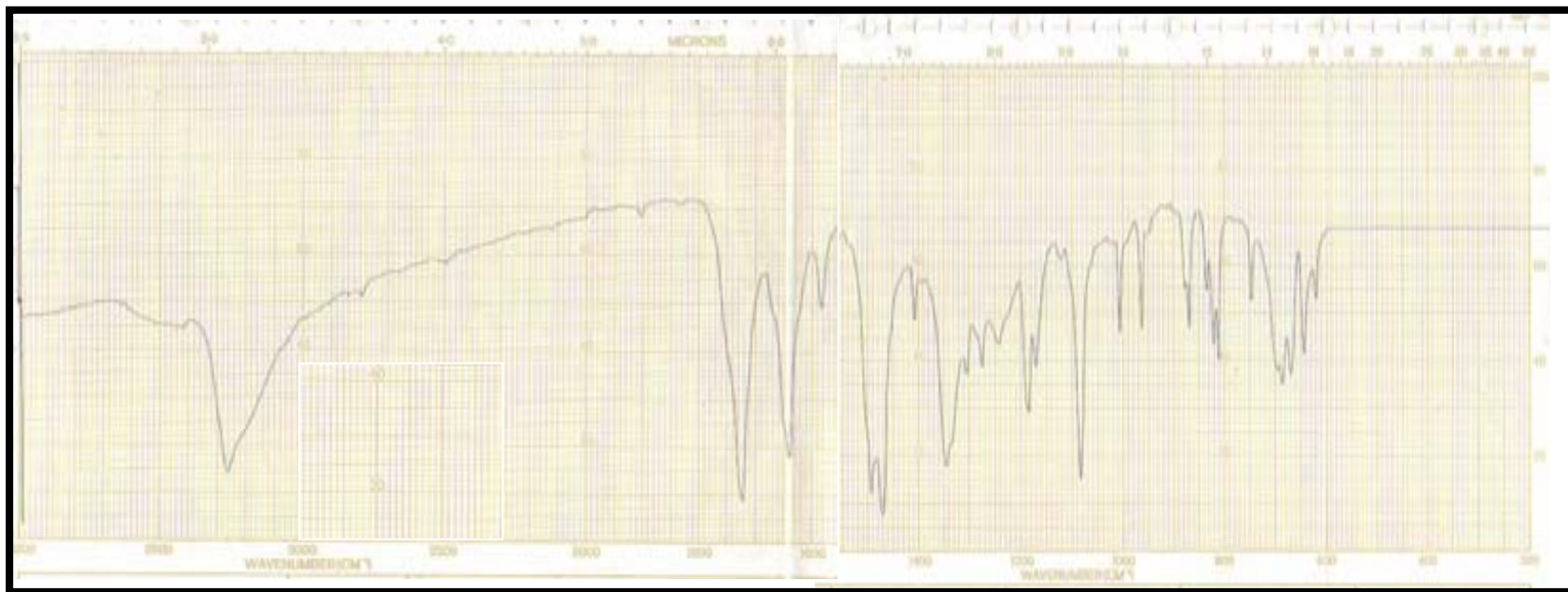
Anexo 2- 2-Ciano-3-(3-cloro-fenil)-acrilato de etila **6b**



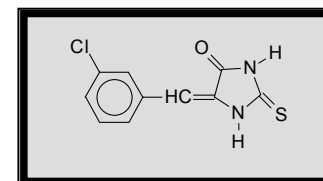
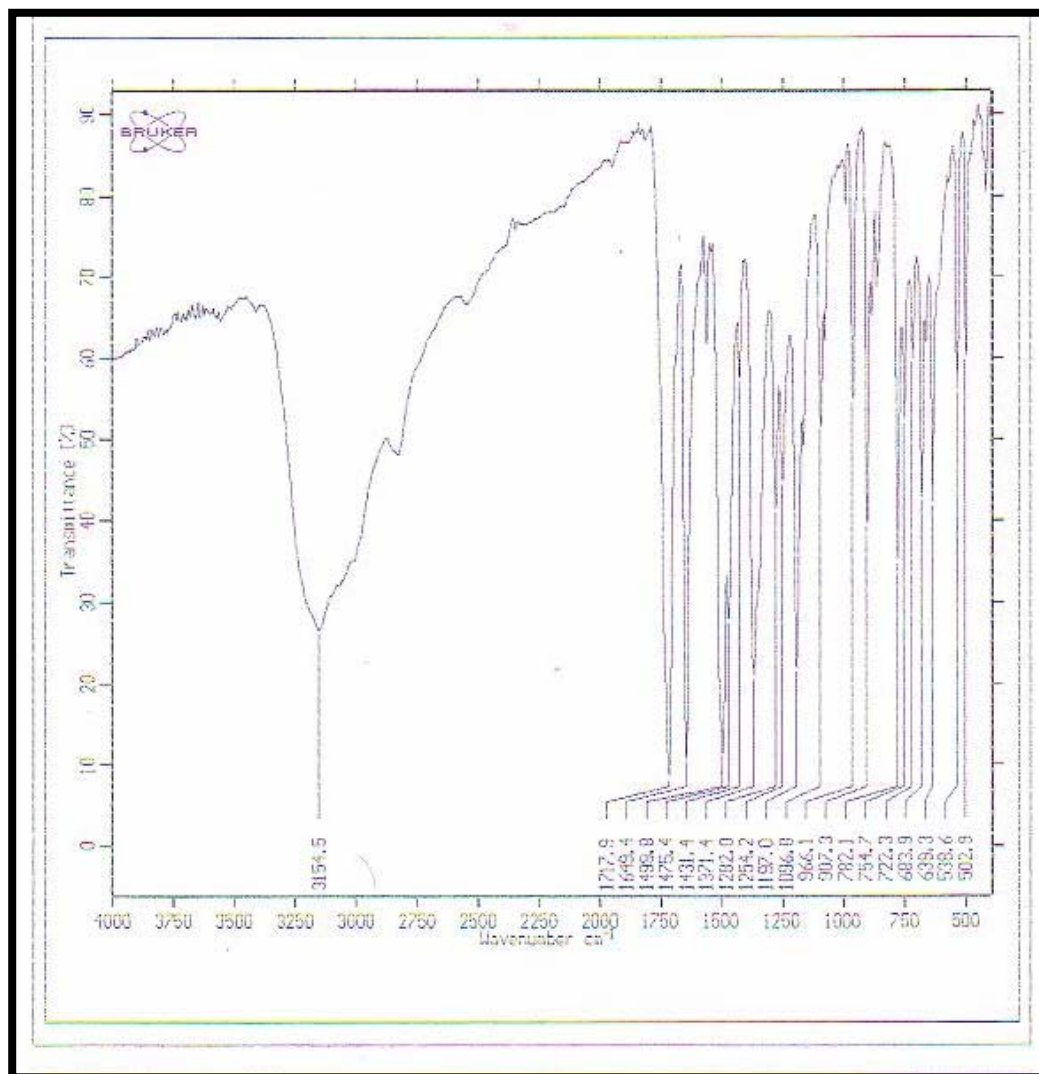
Anexo 3 - 2-Ciano-3-(4-metoxi-fenil)-acrilato de etila **6c**



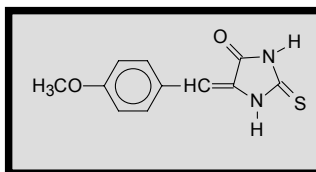
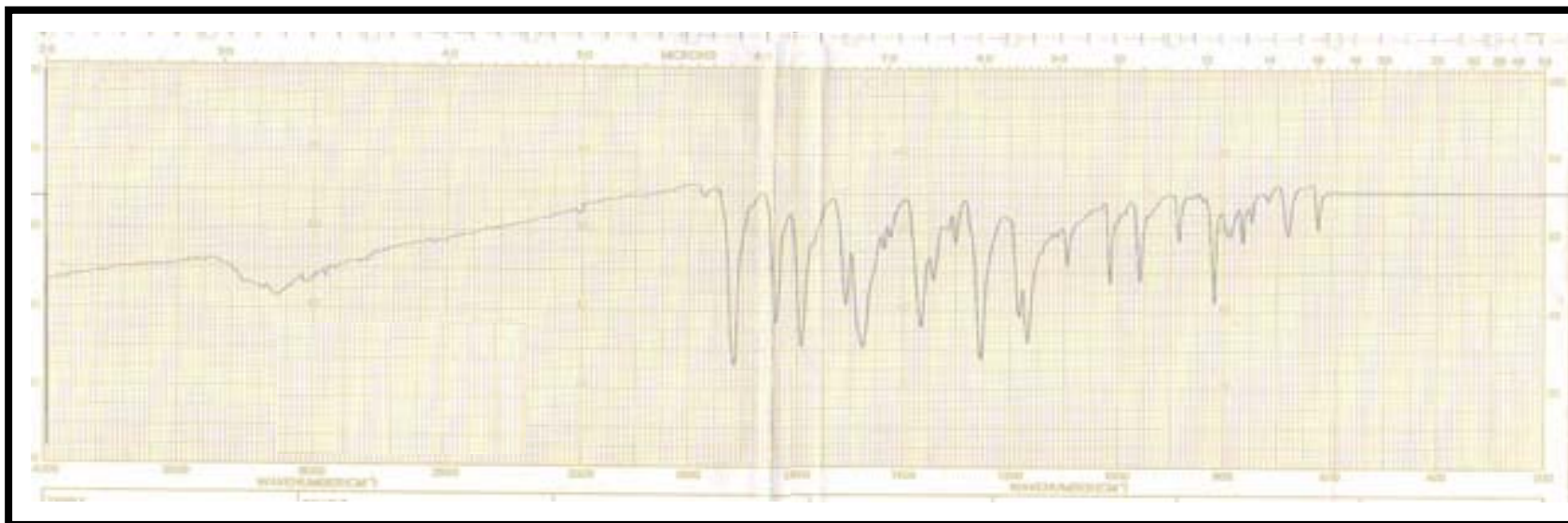
Anexo 4 - 2-Ciano-3-(5-bromo 2-metóxi -fenil)-acrilato de etila **6d**



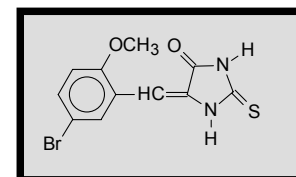
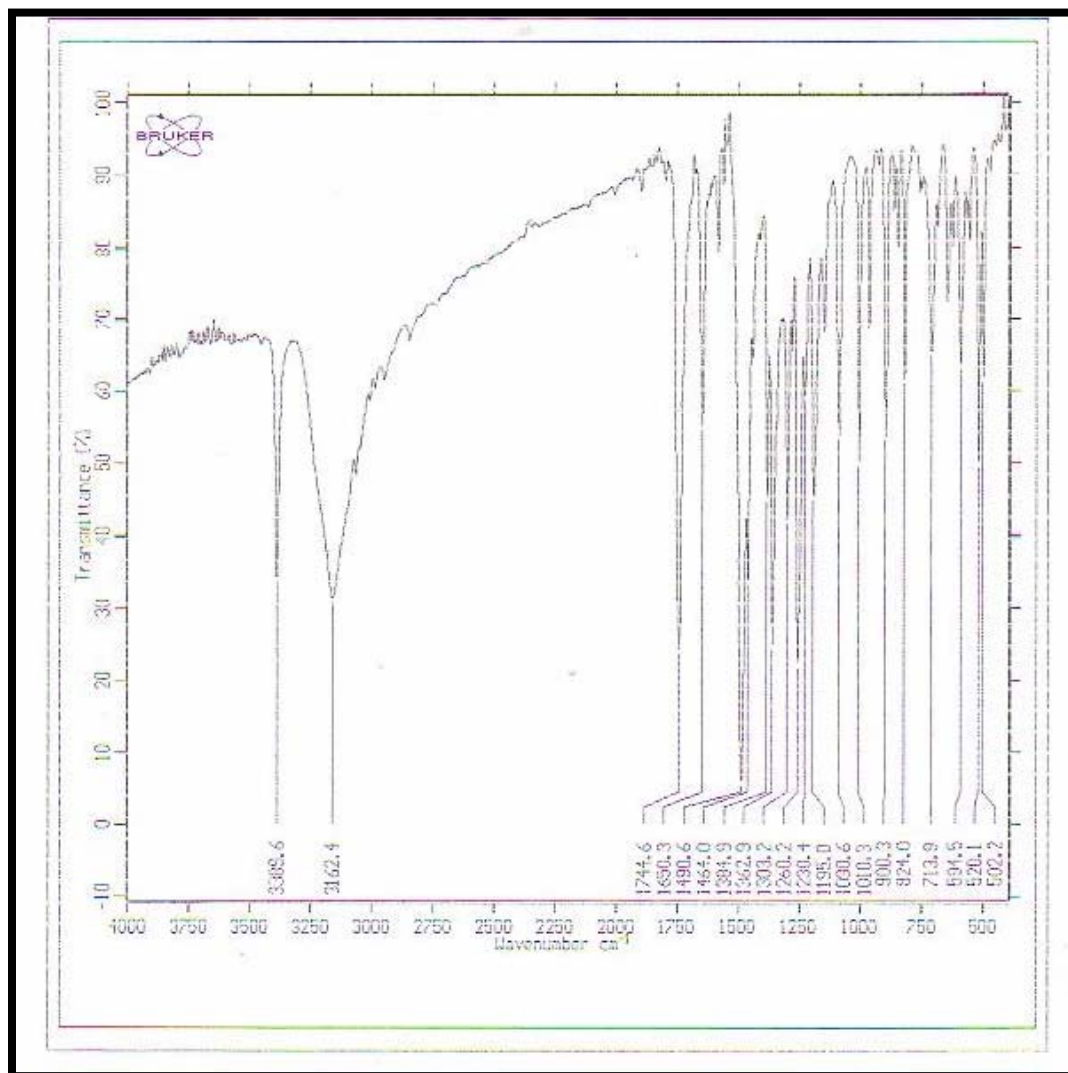
Anexo 5 - 5-(4-cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **8a**



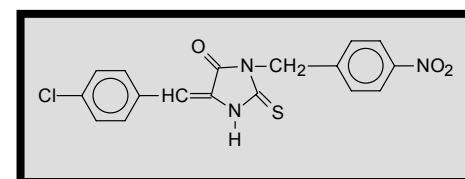
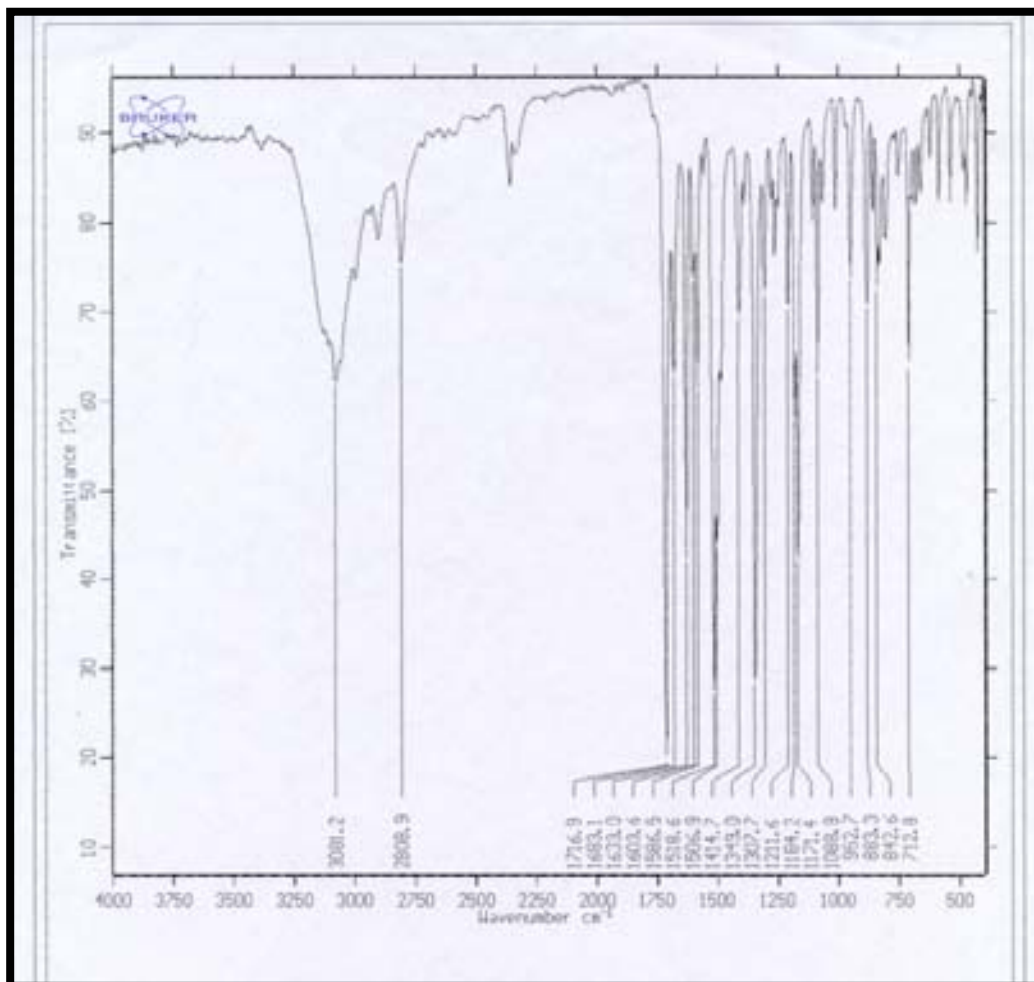
Anexo 6 - 5-(3-Cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 8b



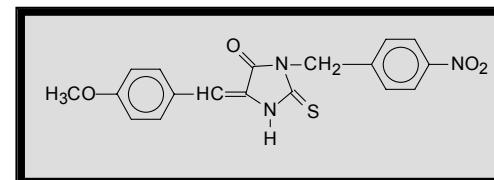
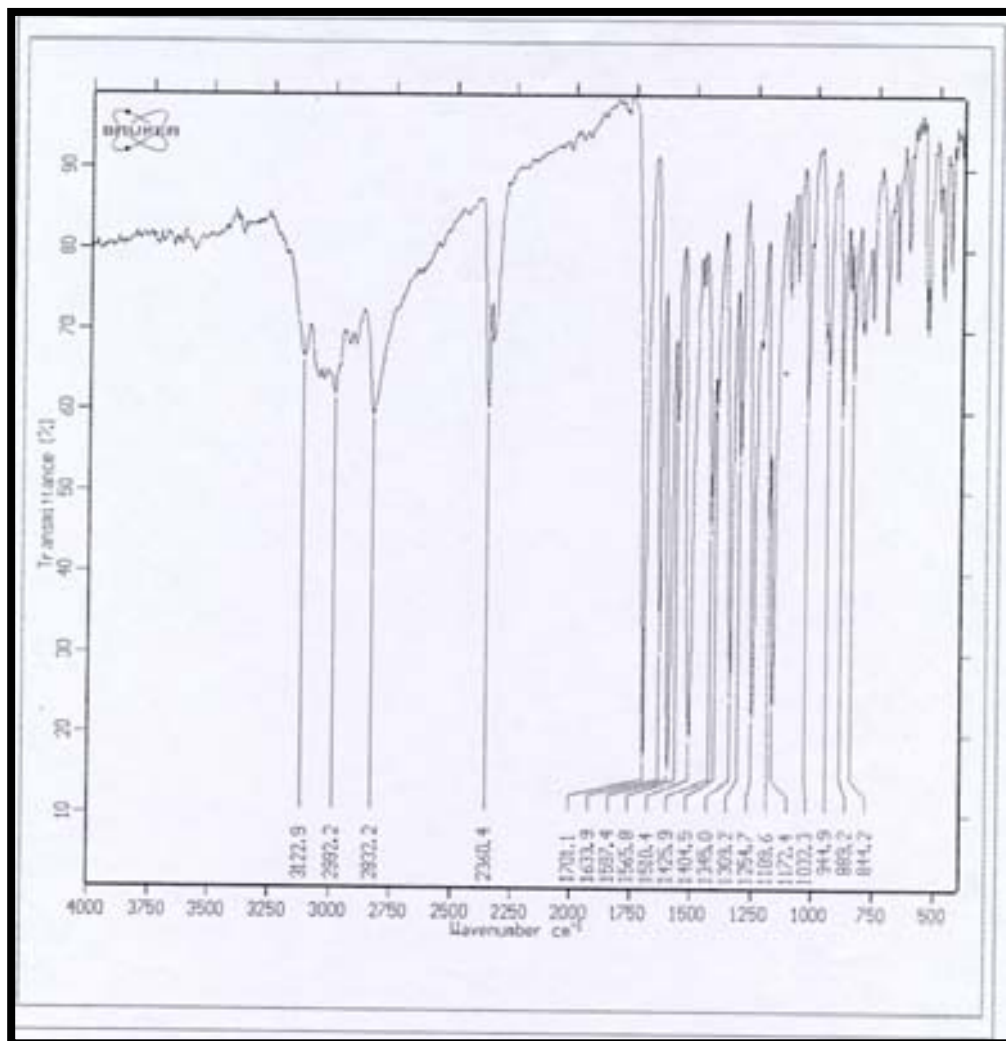
Anexo 7 - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8c**



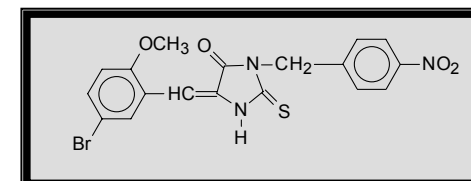
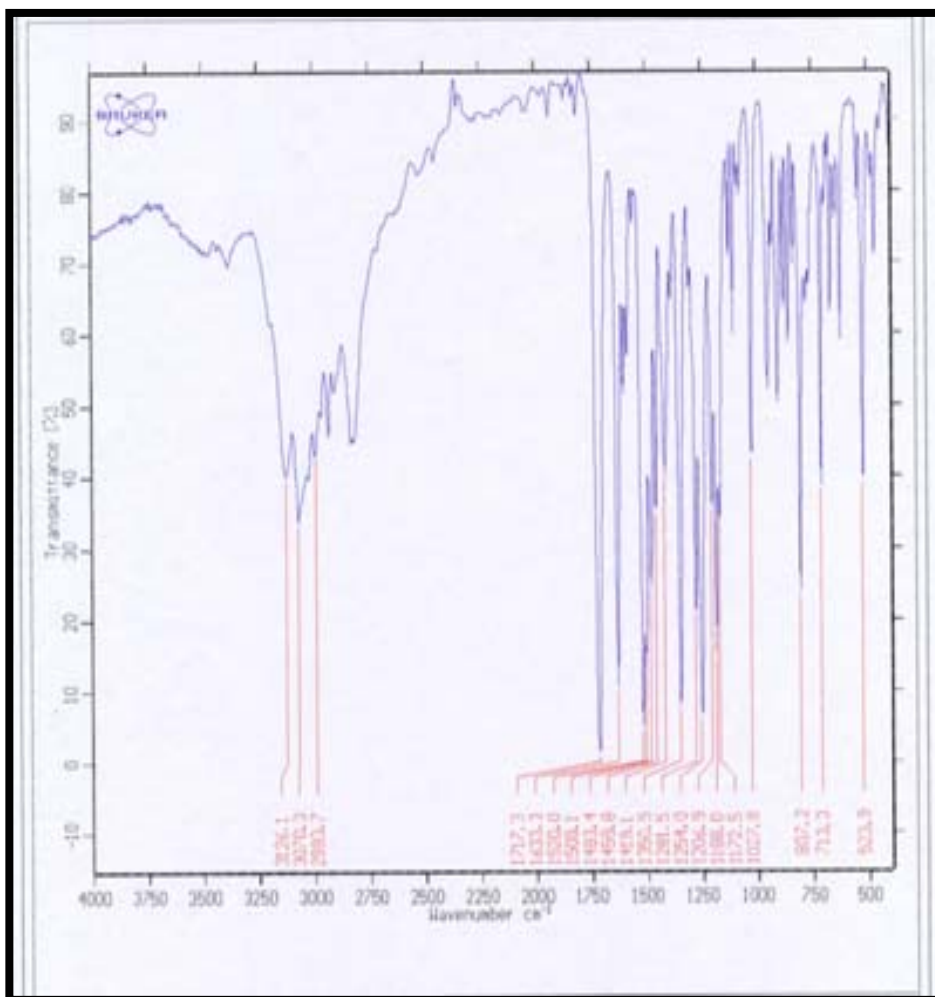
Anexo 8 - 5-(5-bromo 2-metóxi -benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8d**



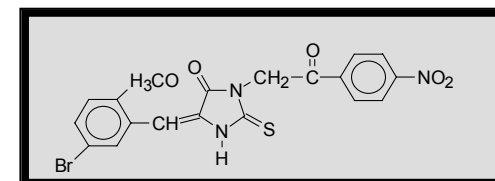
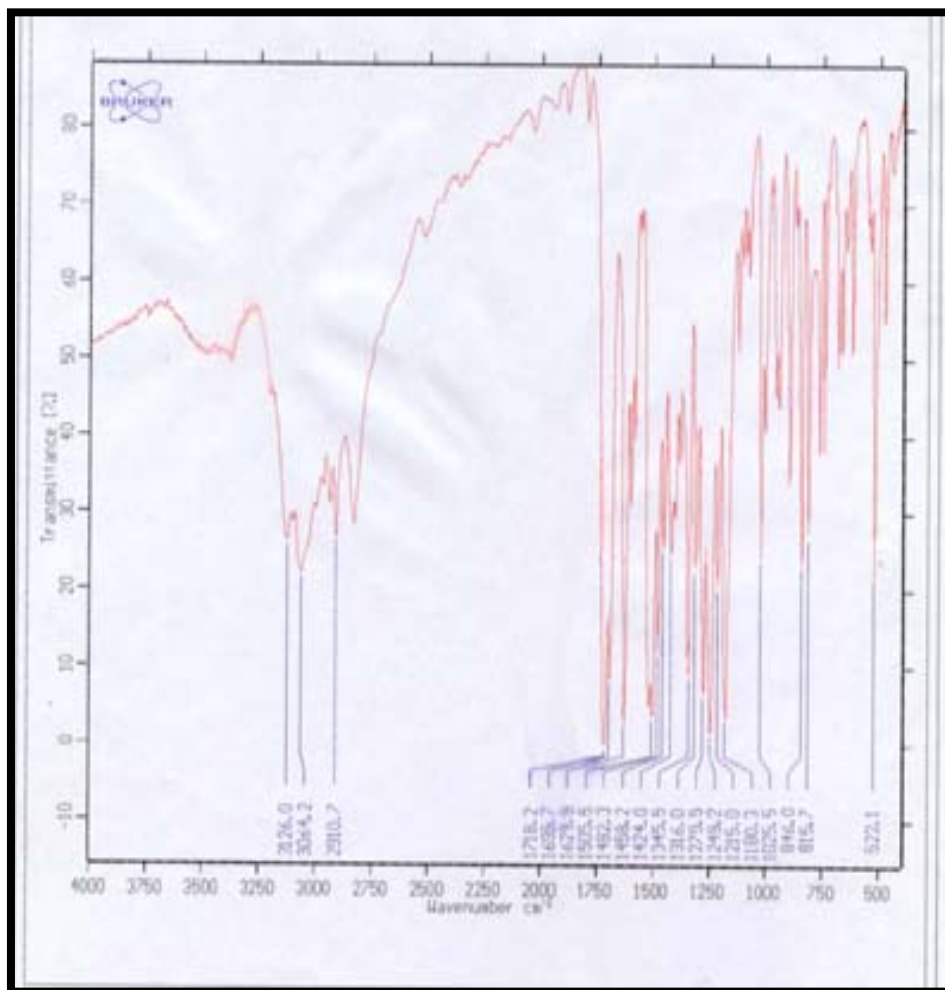
Anexo 9- 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a**



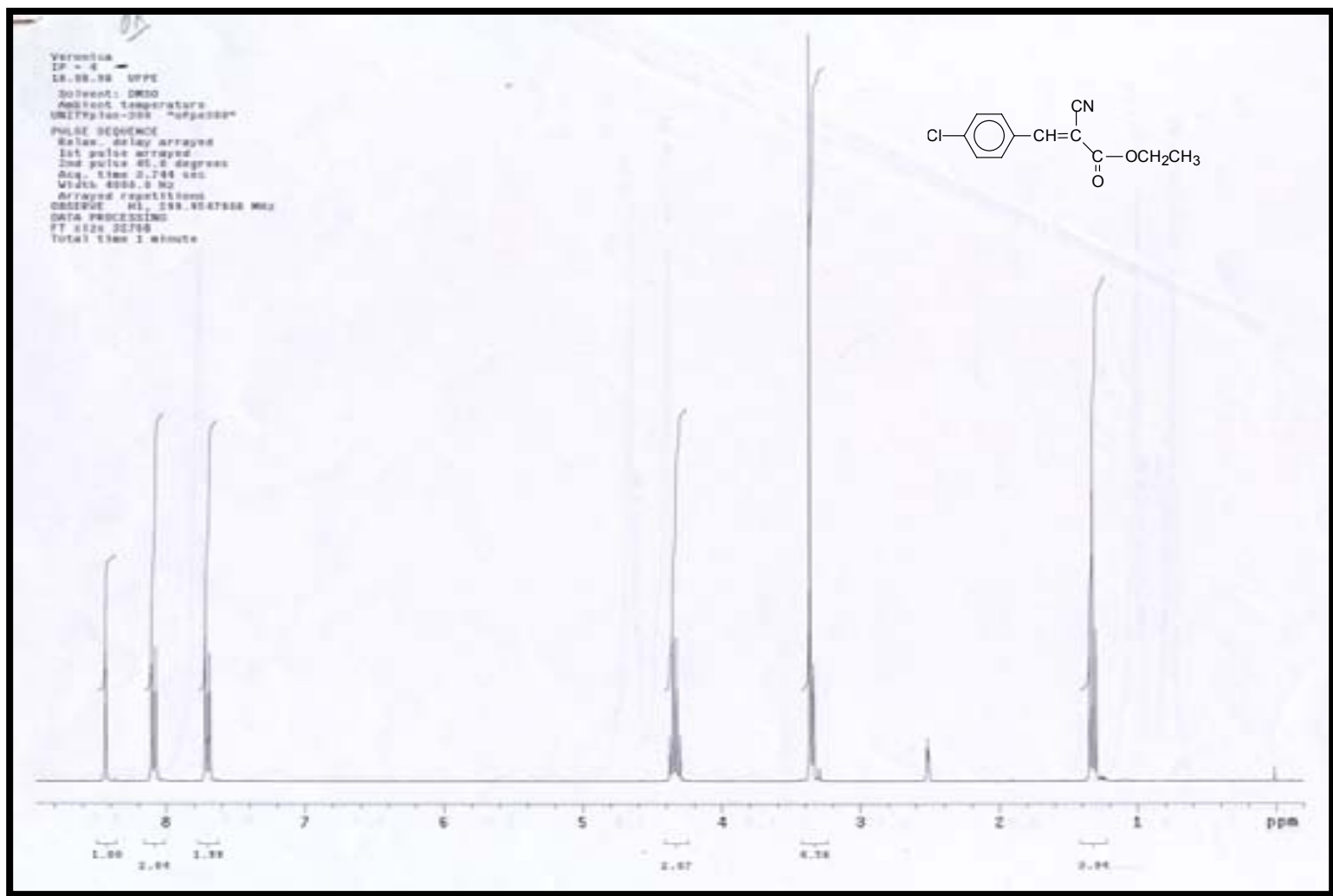
Anexo 10 - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **10c**



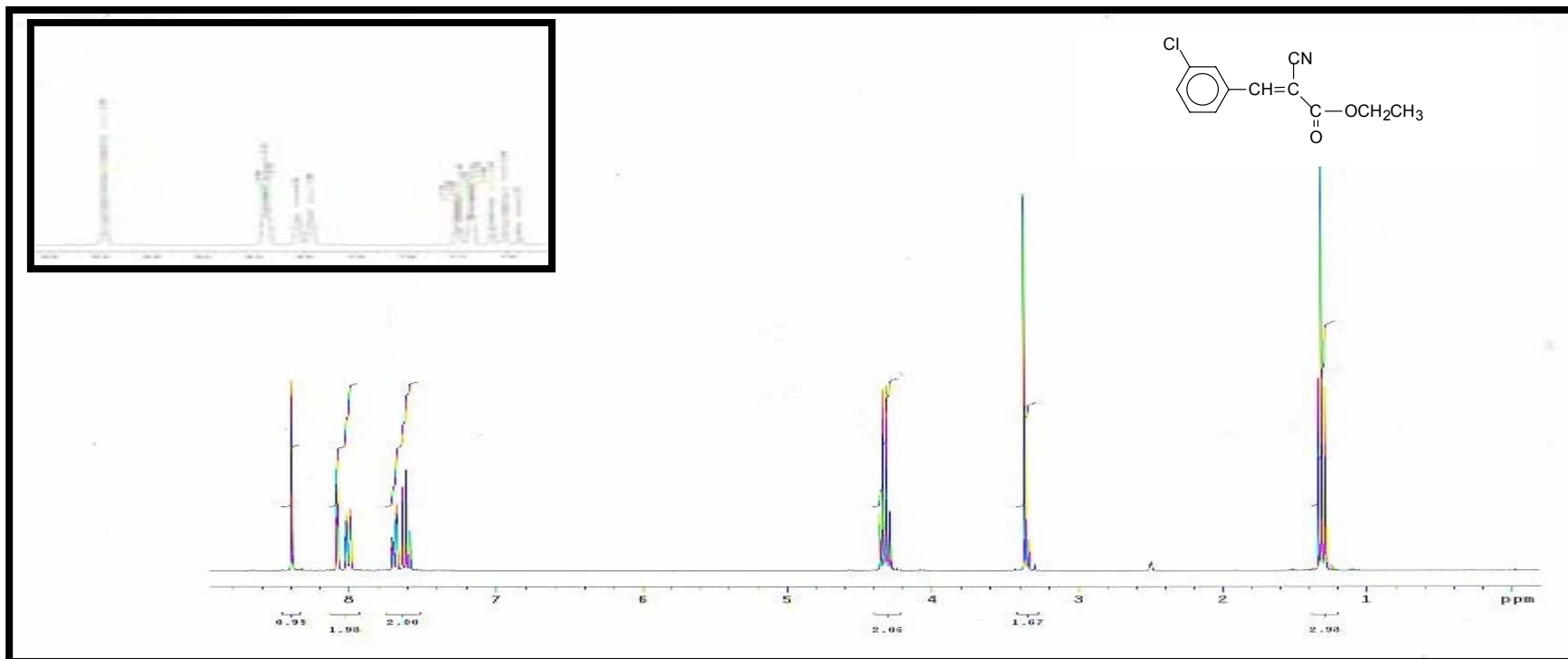
Anexo 11 - 5-(5-Bromo -2-metóxi -benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10d**



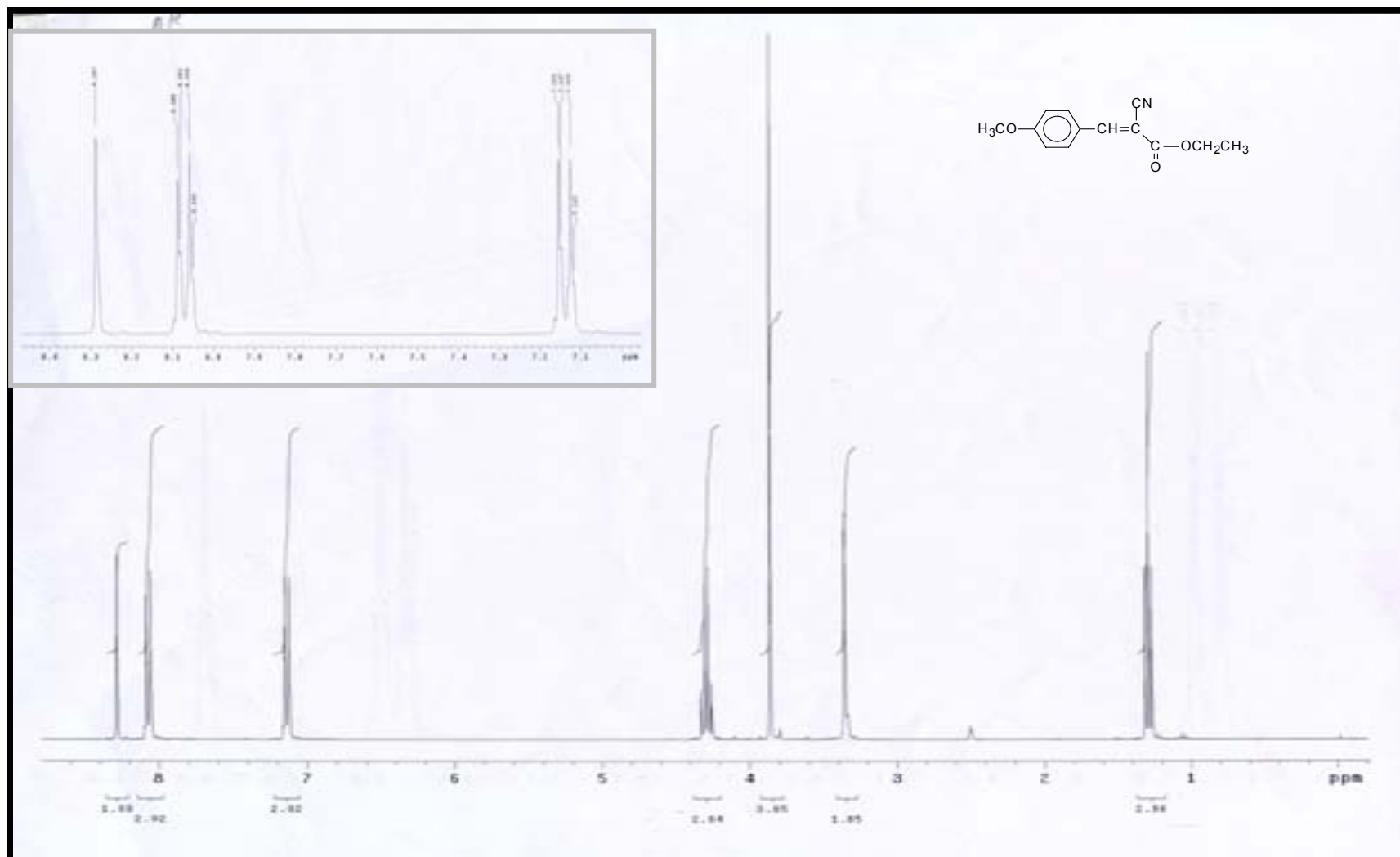
Anexo 12 - 5-(5-bromo- 2-metóxi -benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12d**



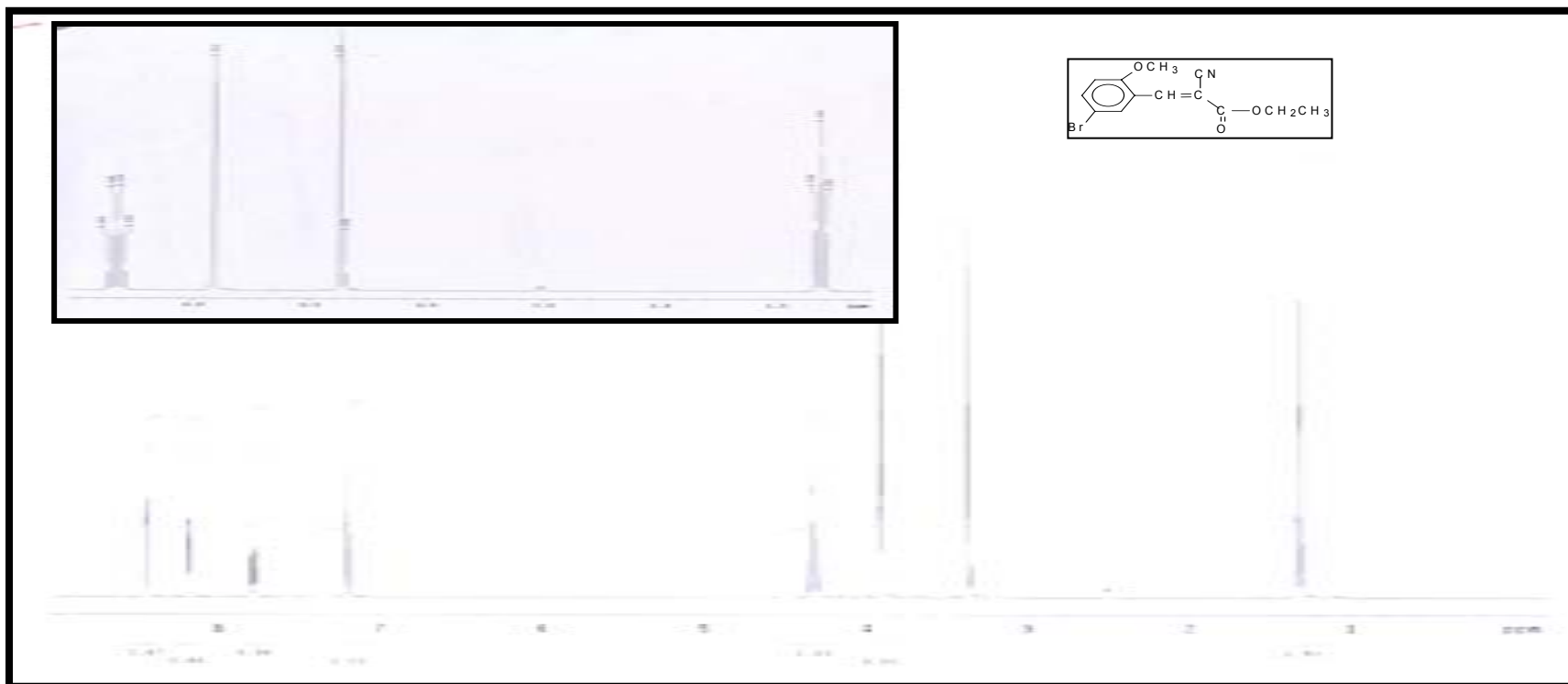
Anexo 13 - 2-Ciano-3-(4-cloro-fenil)-acrilato de etila **6a**



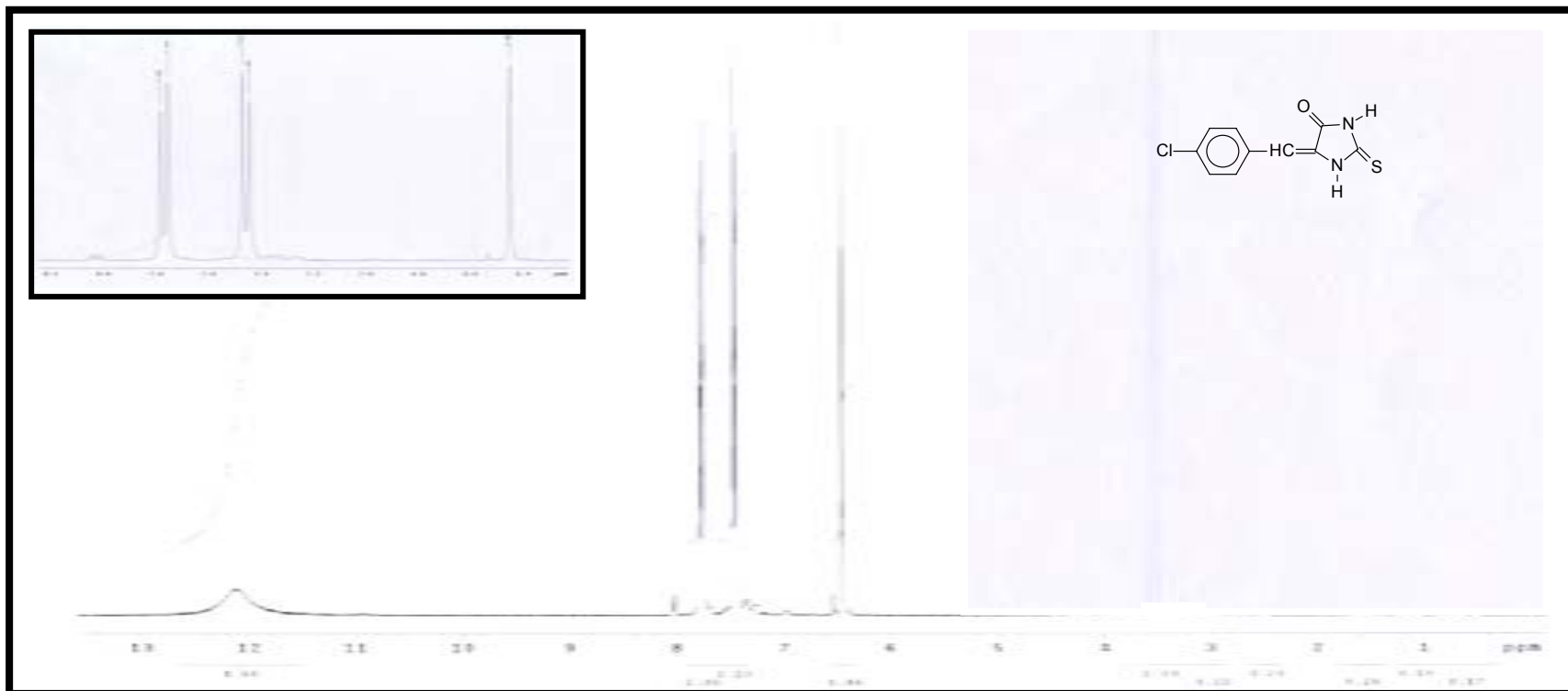
Anexo 14 - 2-Ciano-3-(3-cloro-fenil)-acrilato de etila **6b**



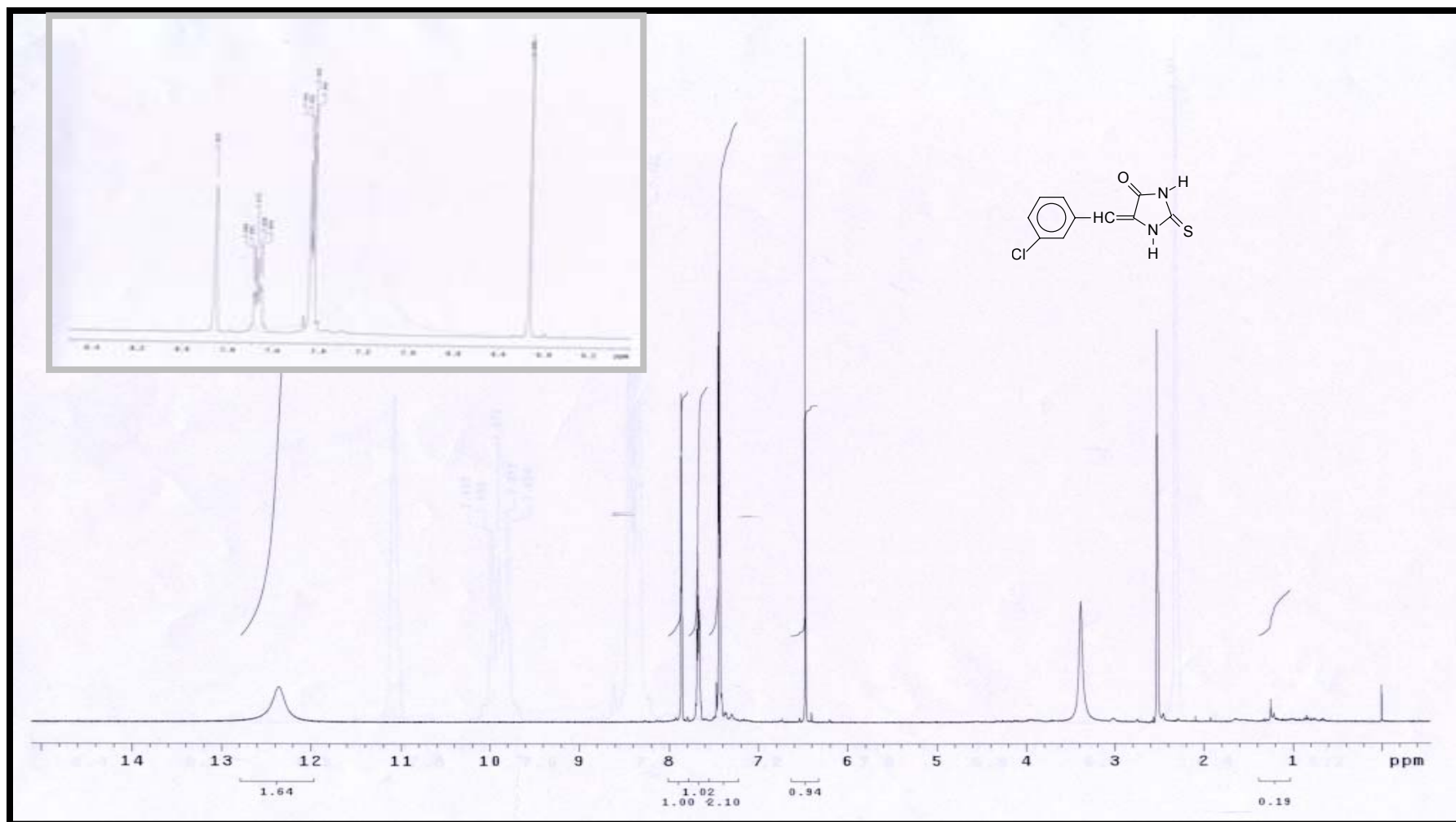
Aexo 15 - 2-Ciano-3-(4-metóxi-fenil)-acrilato de etila **6c**



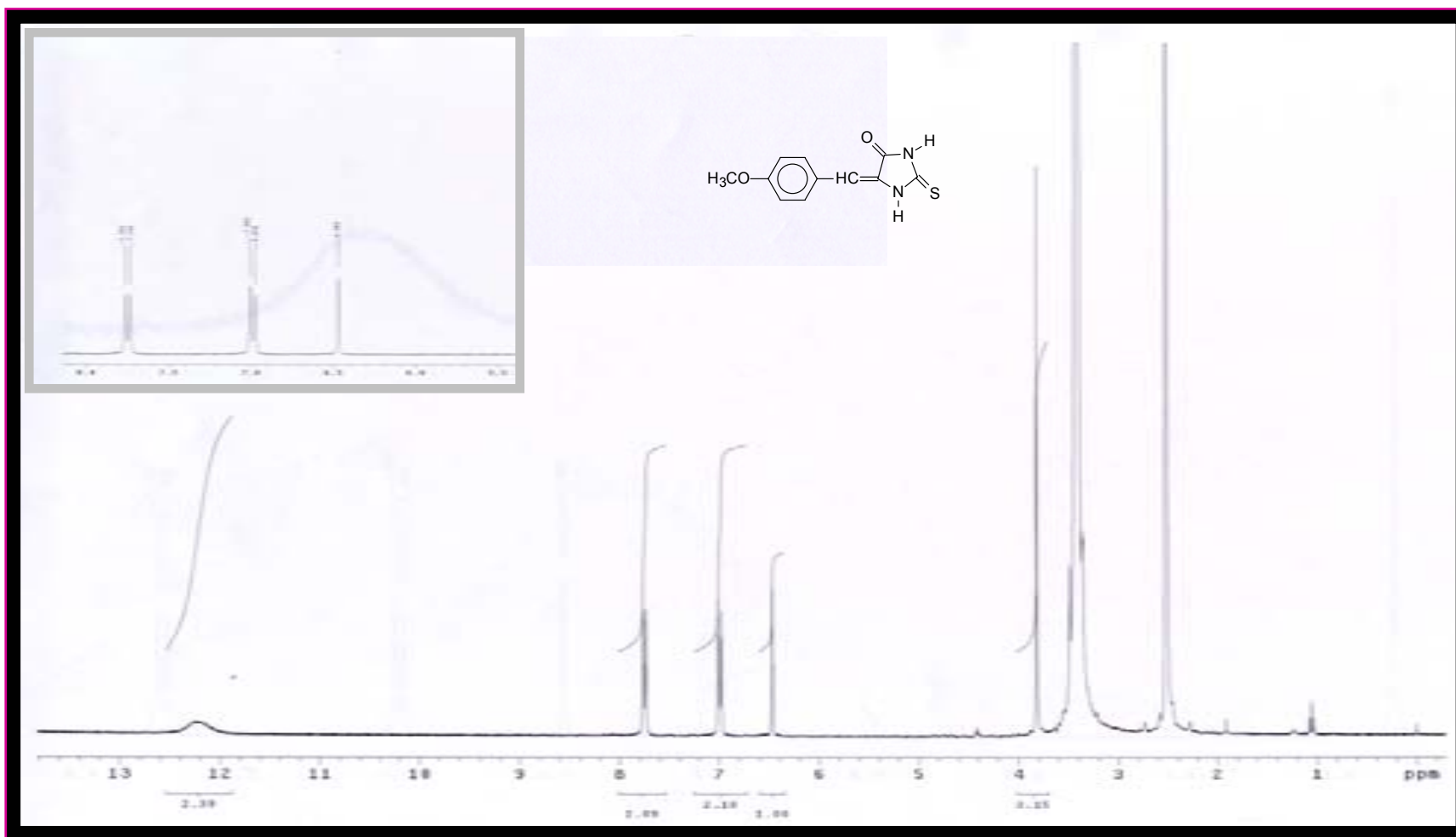
Anexo 16 - 2-Ciano-3-(5-bromo 2-metóxi- -fenil)-acrilato de etila **6d**



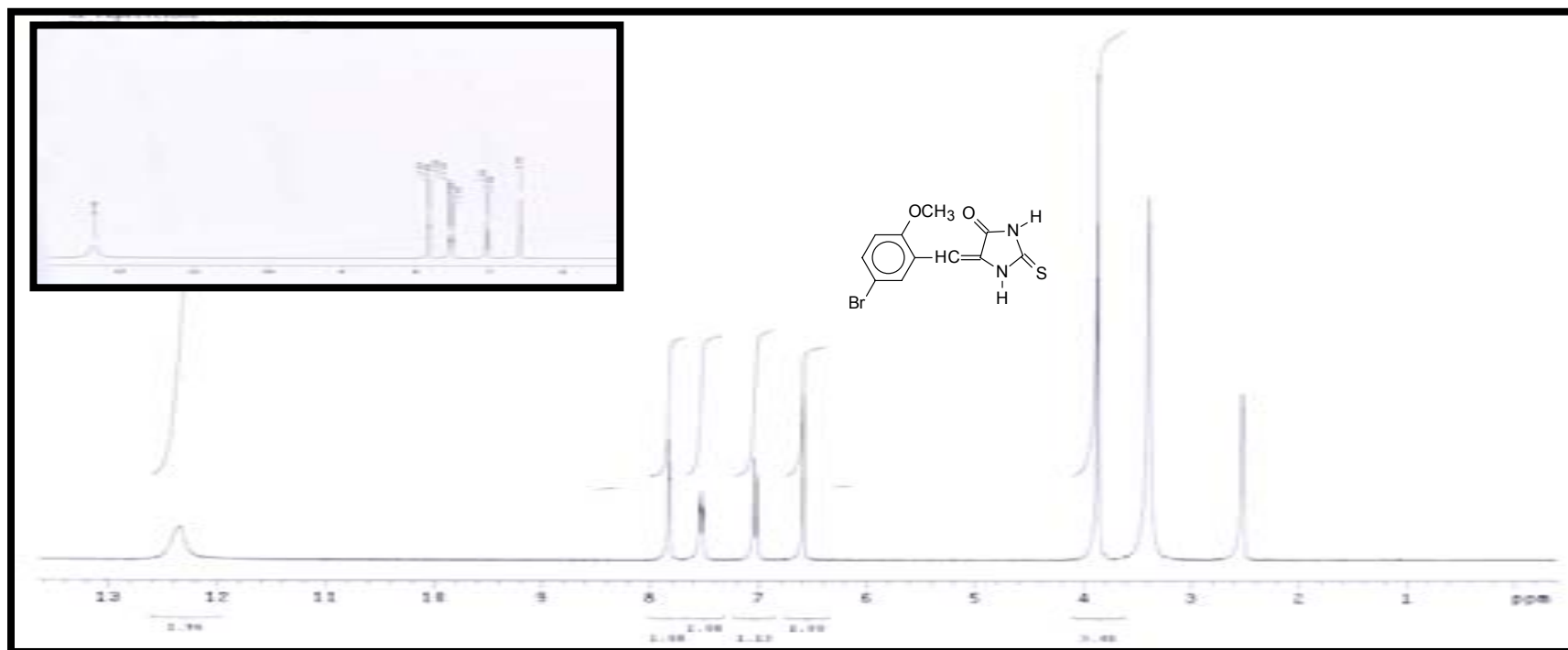
Anexo 17 - 5-(4-Cloro-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **8a**



Anexo 18 - 5-(3-Cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8b**



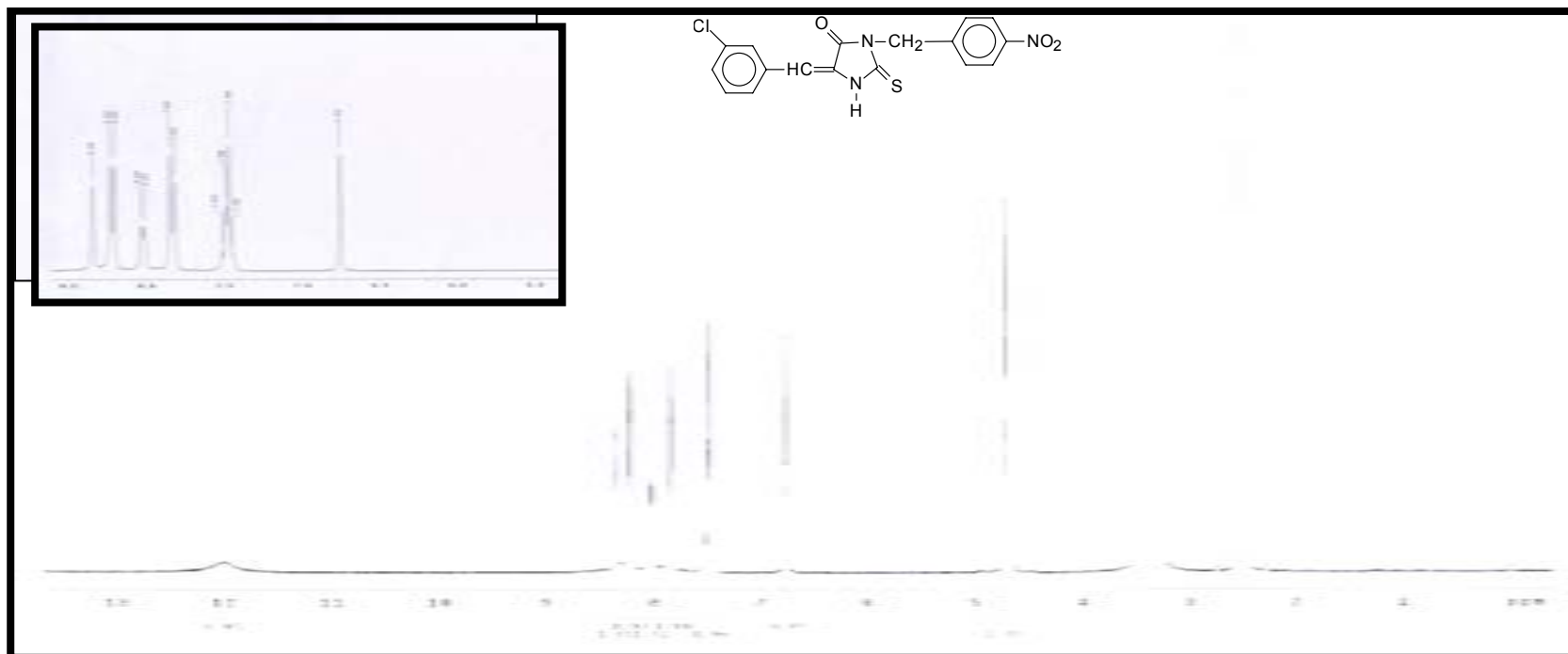
Anexo 19 - 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **8c**



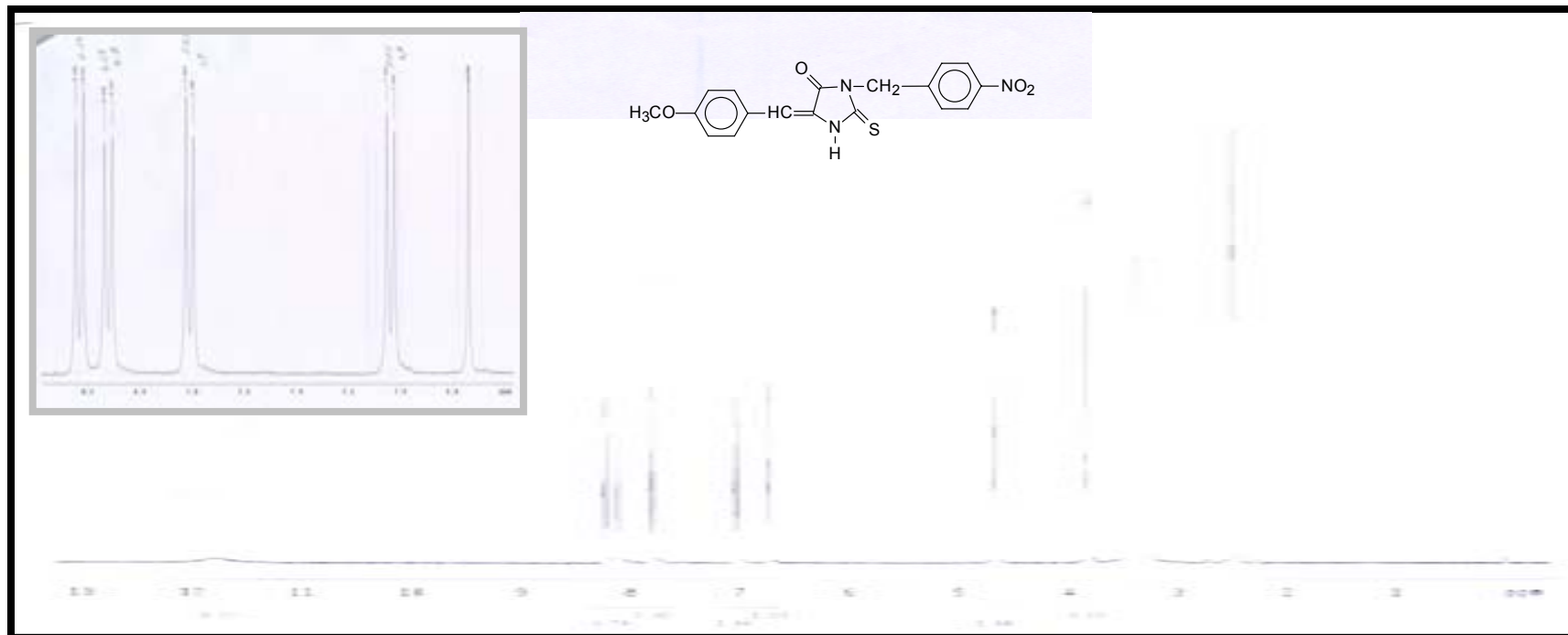
Anexo 20 - 5-(5-bromo 2-metóxi -benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8d**



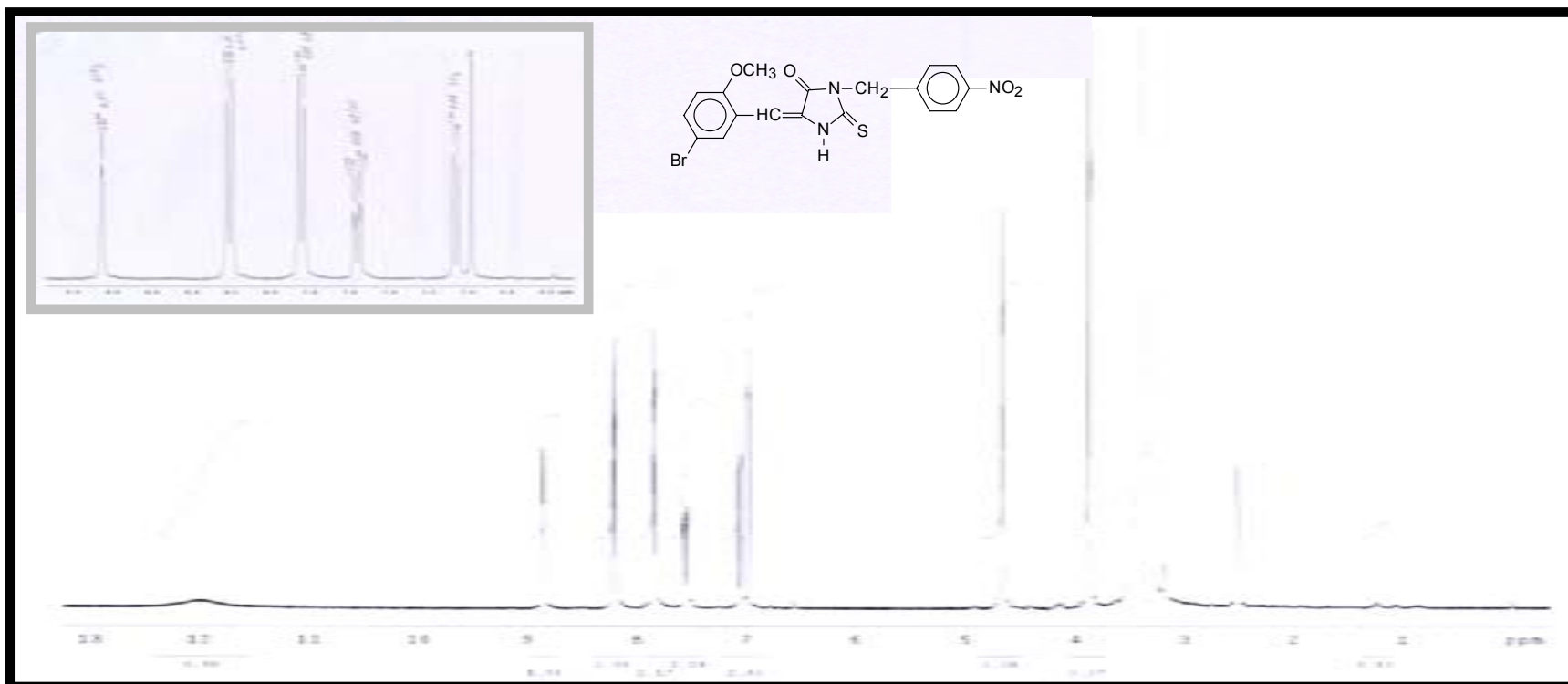
Anexo 21 - 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10a**



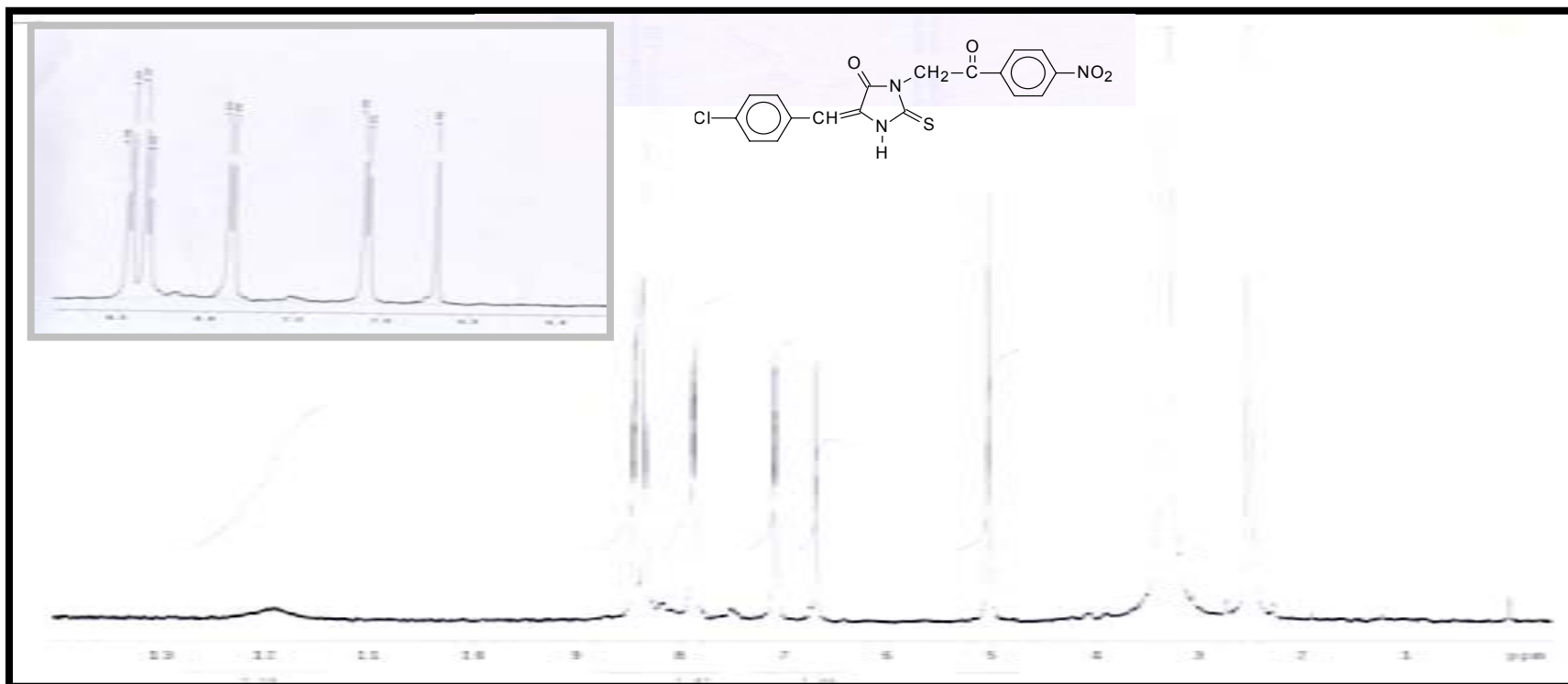
Anexo 22 - 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10b**



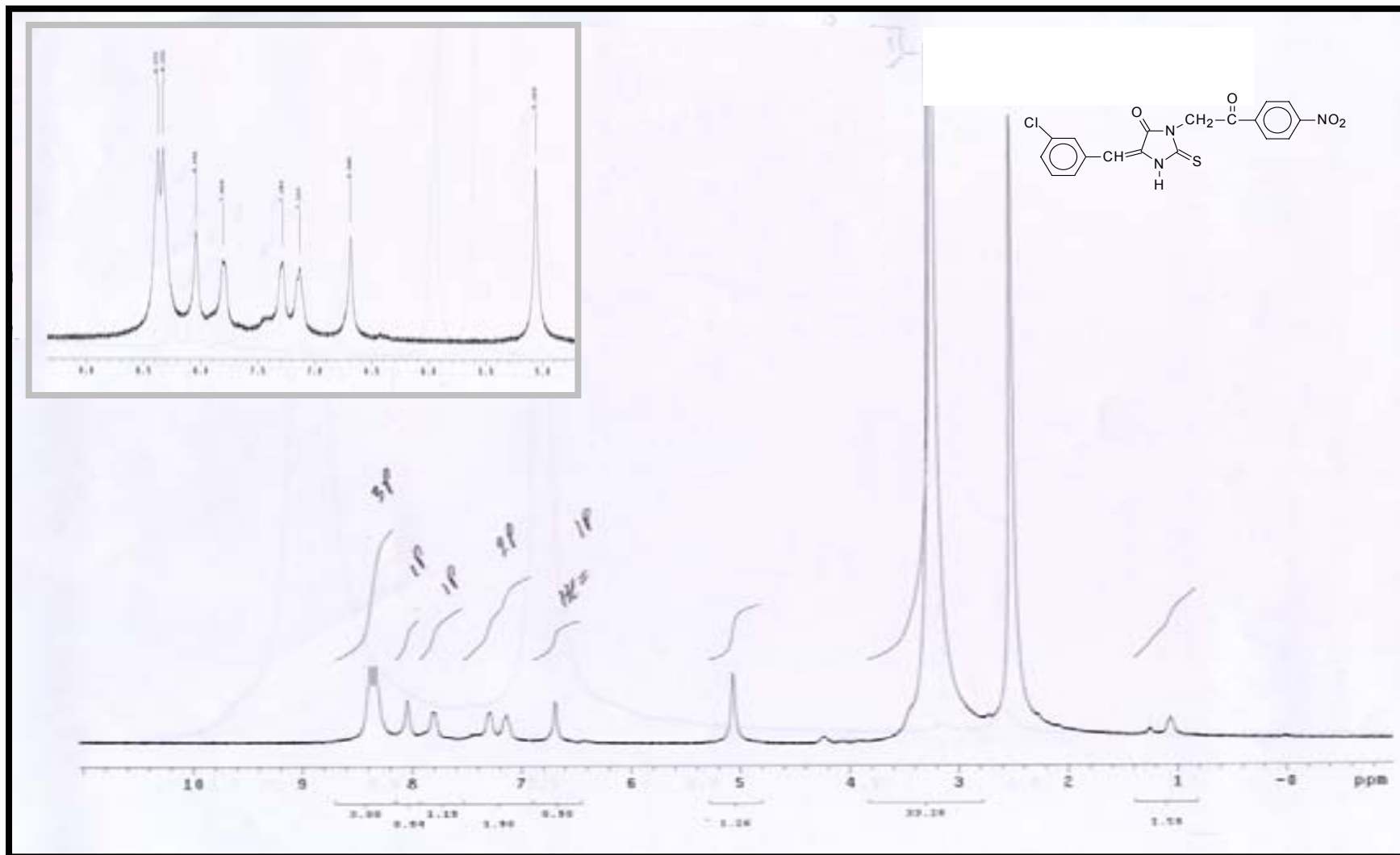
Anexo 23 - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10c**



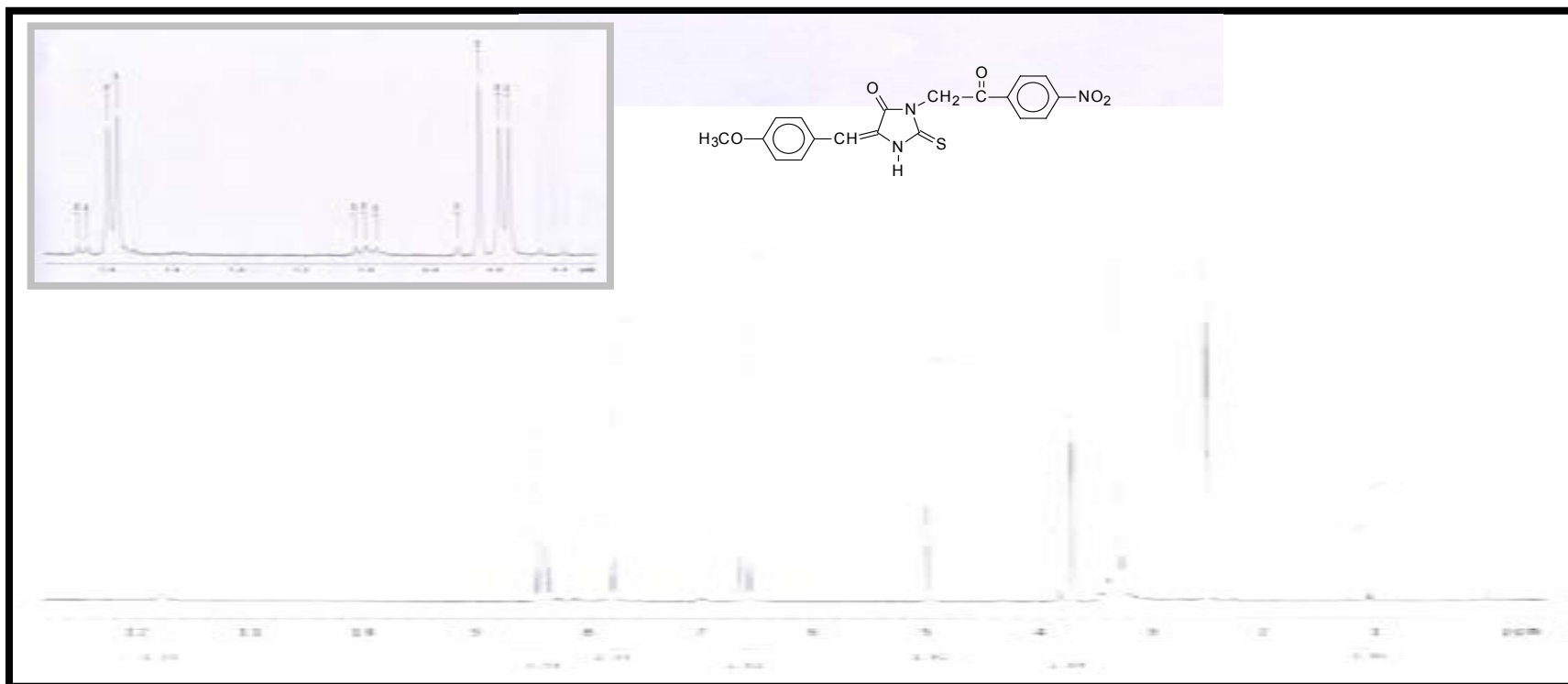
Anexo 24 - 5-(5-bromo 2-metóxi -benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **10d**



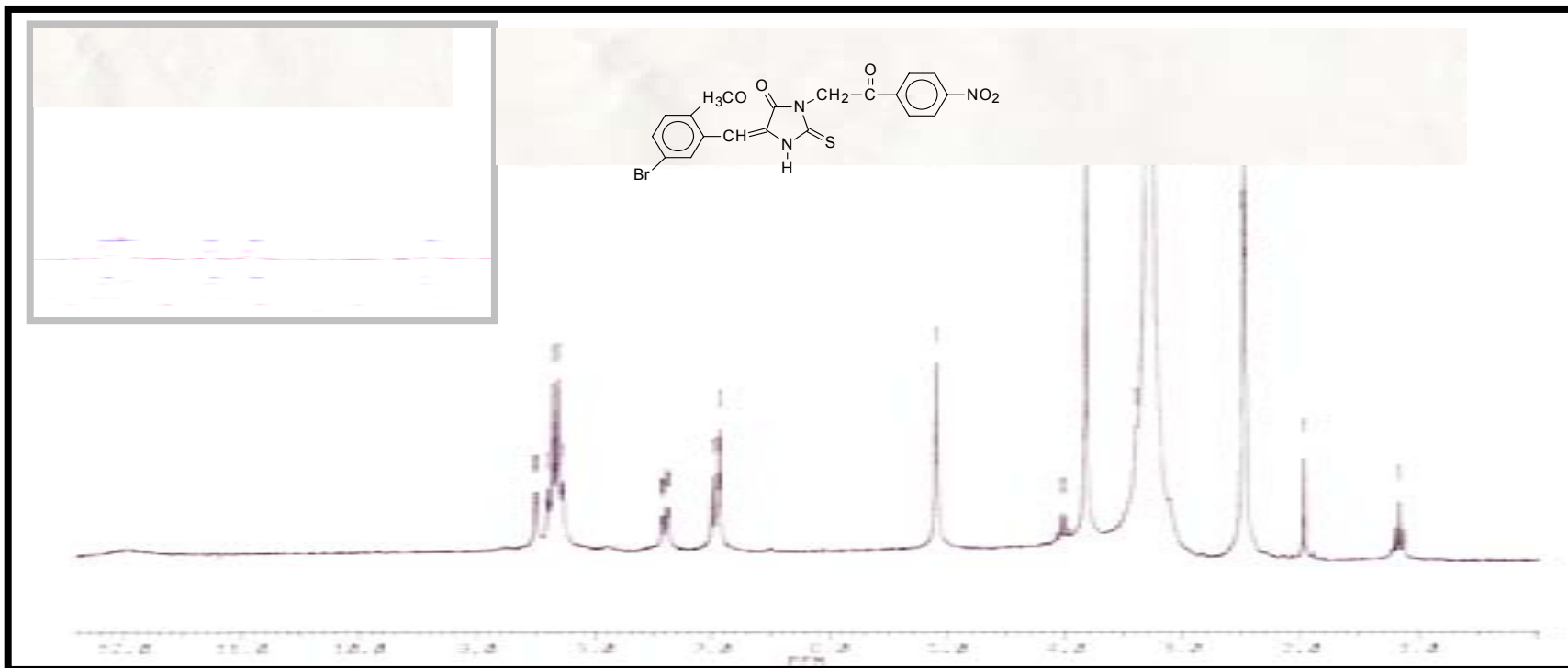
Anexo 25 - 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-et il]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a**



Anexo 26 - 5-(3-Cloro-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12b**



Anexo 27 - 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12c**



Anexo 28 - 5-(5-bromo 2-metóxi -benzilideno)-3-[2-oxo-(4-nitro-2-fenil)-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12d**