



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0305000-9 A**

(22) Data de Depósito: 02/10/2003
(43) Data de Publicação: 28/06/2005
(RPI 1799)



(51) Int. Cl⁷.:
C07D 233/96
A61K 31/4166

(54) Título: **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS
COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**

(71) Depositante(s): Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico - CNPq (BR/DF)

(72) Inventor(es): Ivan da Rocha Pitta, Maria do Carmo Alves de
Lima, Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque, Suely Lins
Galdino

(74) Procurador: Eury Pereira Luna Filho

(57) Resumo: "NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM
ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA". Novos compostos hidrazono-
imidazolidínicos e anilideno-imidazolidínicos representando substâncias de
efeitos farmacológicos ativos, com atividade esquistossomicida, e seu uso
terapêutico como drogas dotadas de ação contra o *Schistosoma mansoni*.

NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA

OBJETO DA INVENÇÃO

A presente invenção é relativa a compostos hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos com ação esquistossomicida e o seu uso terapêutico enquanto fármaco dotado de efeitos contra o *Schistosoma mansoni*.

ÁREA DE ESTUDOS E DE APLICAÇÃO DA INVENÇÃO

A esquistossomose é uma doença grave que acomete a espécie humana desde remota Antigüidade, cujo parasita causador foi descoberto em 1852, por Bilharz, e que, posteriormente, teve atribuído o nome de Schistosoma.

No Brasil, a esquistossomose, conhecida também pelos nomes de xistose, mal do caramujo, barriga d'água, xistosomose e bilharziose, apresenta ampla distribuição, atingindo Estados do Norte, todo o Nordeste, a região Sudeste, assim como as regiões Sul e Centro-oeste.

Os vermes adultos do *S. mansoni* vivem no sistema porta intra-hepático do hospedeiro, quando acasalam migram contra a corrente sanguínea para ovipor dentro dos ramos terminais da veia mesentérica inferior. Os hospedeiros intermediários são moluscos de água doce pertencentes ao gênero Biomphalaria, popularmente chamados caramujos. Põem ovos, dos quais, depois de alguns dias, nascem novos caramujos.

Existem cinco espécies de parasitas do gênero Schistosoma que causam doença no homem: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*, entre os quais, apenas a primeira, causadora da esquistossomose mansônica e associada à existência de caramujos planorbídeos, acomete o povo brasileiro.

A DOENÇA E SUA MORBICIDADE

A esquistossomose mansônica é uma doença transmissível causada por um verme trematódeo, denominado *Schistosoma mansoni* que, tendo caramujos como hospedeiros intermediários, tem a água como meio de transmissão e, ao atingir a fase adulta, habita os vasos sanguíneos do sistema porta do homem.

O ciclo evolutivo do *S. mansoni* é do tipo heteroxênico desenvolve-se em duas fases: uma no interior do molusco e outra no organismo do homem. Este, quando doente, elimina ovos do verme juntamente com as fezes. Em contato com a água, os ovos rompem-se e libertam os miracídios que são

5 larvas ciliadas, que nadam ativamente e penetram nos caramujos. No caramujo, realiza-se um processo de desenvolvimento e, ao final de vinte a trinta dias, é alcançada a última fase larvária que são as cercárias, iniciando-se a sua eliminação. As cercárias libertam-se, nadam ativamente, podendo permanecer vivas por algumas horas, dependendo das condições

10 ambientais. Ao penetrar na pele de pessoas, iniciam nova fase de seu ciclo. No homem, as cercárias alcançam a corrente sanguínea, passando pelos pulmões, coração até chegar ao fígado. Este processo acontece em torno de dez dias. No vigésimo sétimo dia, já se encontram vermes acasalados e a postura de ovos pode começar no trigésimo dia. A partir do quadragésimo

15 dia, ovos podem ser encontrados nas fezes.

ESTADO DA TÉCNICA

A eliminação do parasita do hospedeiro definitivo é alcançada pela quimioterapia a qual representa a principal ferramenta para controle da esquistossomose. O praziquantel, 2-(ciclo-hexil-carbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexa-

20 hidro-4H-pyrazino[2,1-a]-isoquinolin-4-ona, é considerado droga de escolha. Ainda hoje no mundo, das 200 milhões de pessoas infectadas, 120 milhões são sintomáticas e 20 milhões desenvolvem a forma grave da doença.

Além do praziquantel, outras duas alternativas disponíveis na quimioterapia da esquistossomose e recomendadas pela WHO (*World Health Organization*)

25 são a oxamniquina: 1,2,3,4-tetra-hidro-2-[[1-(1-metil-etil)amino]metil]-7-nitro-6-quinolina-metanol e o metrifonato: ácido dimetil-éster (2,2,2-tricloro-1-hidróxi-etil)fosfônico.

Estas três drogas, entre outras ainda utilizadas em alguns países, além dos efeitos secundários indesejáveis apresentados, não atendem às expectativas

30 quando se almeja o controle da esquistossomose a nível de populações. Atualmente observa-se a existência de cepas de *Schistosoma* praziquantel-resistentes e oxamniquina-resistentes.

O niridazol, heterociclo pentagonal quimicamente denominado 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona, foi introduzido na terapia da esquistossomose em 1964 pela Ciba-Geigy, sob o nome de Ambilhar® (LAMBERT, 1964; LAMBERT C.R. *et al.*, CIBA 32,644-Ba, Ann. Trop. Med. Parasitol. 1964, v. 58, p. 292-303. Apesar de apresentar atividade nas três mais importantes espécies causadoras da esquistossomose (*S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. hematobium*), o niridazol apresenta vários inconvenientes, tais como a necessidade de administração de múltiplas doses e a ocorrência de efeitos colaterais, como toxicidade no rim e Sistema Nervoso Central, mutagenicidade, carcinogenicidade, embriotoxicidade e imunossupressão. A presença do anel imidazolidinônico ao niridazol confere, além da atividade anti-helmítica já descrita, propriedades antiprotozoária e antiparasitária (Gringauz A., 1997, How Drugs Act and Why, Wiley-VCH). A avaliação da atividade esquistossomicida de novos heterociclos pentagonais hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos permitiu o desenvolvimento de novas drogas contra esse parasito humano.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

As substâncias obtidas conforme esta invenção compõem novas séries de derivados: a) hidrazono-imidazolidínicos, 1-benzil-4-(fenil-hidrazono)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona substituído ou não nos anéis aromáticos situados nas posições 1,4 e b) arilideno-imidazolidínicos, 5-(Z)-benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona substituído ou não no anel aromático situado em posição 5; 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona substituído ou não no anel aromático situado em posição 5; 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona substituído ou não no anel aromático situado em posição 3 e substituído no anel aromático situado em posição 5; 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona substituído ou não nos anéis aromáticos situados nas posições 3 e 5; 5-(Z)-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona substituído nos anéis aromáticos situados nas posições 3,5; todos com uso quimioterapêutico e efeito esquistossomicida. Trata-se, portanto, da identificação e do uso de novas séries de agentes bioativos contra o parasita causador da esquistossomose: o *Schistosoma*

mansoni.

O objeto da invenção poderá ser melhor compreendido através da descrição detalhada da estrutura dos compostos utilizados na avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni*, de acordo com as figuras em anexo.

A Fig. 1 representa a fórmula geral dos compostos 1-benzil-4-(fenil-hidrazono)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona, que se encontra em equilíbrio tautomérico, onde o radical R corresponde ao substituinte cloro e R1 ao átomo de hidrogênio (PT-5); R correspondendo a flúor e R1 hidrogênio (PT-9); R e R1 correspondendo a cloro (PT-10). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

1-*Benzil-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona* (PT-5), C₁₆H₁₃ClN₄O₂S, F₂₃₃₋₂₃₄°C.

1-*Benzil-4-[(4-flúor-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona* (PT-9), C₁₆H₁₃FN₄O₂S, F₂₁₄₋₂₁₅°C.

1-(4-Cloro-benzil)-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-10), C₁₆H₁₂Cl₂N₄O₂S, F₂₁₄₋₂₁₅°C.

A Fig. 2 representa a fórmula geral dos compostos 5-(*Z*)-benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona, onde o radical R corresponde ao átomo de hidrogênio (FZ-2), ao substituinte cloro (FZ-3), ao nitro (FZ-4), ao bromo (FZ-6) e ao flúor (FZ-7). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

5-(*Z*)-*Benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona* (FZ-2), C₁₇H₁₃ClN₂O₂, F₂₁₈₋₂₁₉°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-((*Z*)-4-cloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-3), C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₂, F₂₄₃₋₂₄₄°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-((*Z*)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-4), C₁₇H₁₂ClN₃O₄, F₂₂₄₋₂₂₆°C.

5-((*Z*)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-6), C₁₇H₁₂BrClN₂O₂, F₂₅₄°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-7), C₁₇H₁₂ClFN₂O₂, F223-224°C.

A Fig. 3 representa a fórmula geral dos compostos 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona, onde o radical R corresponde ao átomo de hidrogênio (NE-1), ao radical nitro em posição *para* (NE-3) e flúor em posição *orto* (NE-4). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

3-Benzil-5-(Z)-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (NE-1),
 10 C₁₇H₁₄N₂O₂, F239-240°C.

3-Benzil-5-((Z)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (NE-3), C₁₇H₁₃N₃O₄, F242-243°C.

3-Benzil-5-((Z)-2-flúor-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (NE-4), C₁₇H₁₃FN₂O₂, F215°C.

A Fig. 4 representa a fórmula geral dos compostos 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, onde o radical R corresponde ao substituinte cloro em posição *meta* e o radical R1 corresponde ao flúor (JT-16), R correspondendo cloro em posição *meta* e R1 ao radical fenila (JT-17), R correspondendo a cloro nas posições *orto* e *para* e R1 ao radical fenila (JT-27), R correspondendo a cloro nas posições *meta* e *para* e R1 ao radical fenila (JT-32), R correspondendo a bromo na posição *meta* e R1 ao átomo de hidrogênio (JT-38), R e R1 correspondendo a bromo em posição *para* (JT-45), R correspondendo a bromo em posição *para* e R1 flúor (JT-46), R correspondendo a flúor em posição *meta* e R1 ao radical fenila (JT-57), R correspondendo a flúor em posição *para* e R1 ao átomo de hidrogênio (JT-58), R correspondendo a flúor em posição *para* e R1 ao átomo de cloro (JT-59), R correspondendo a flúor em posição *para* e R1 ao átomo de bromo (JT-60), R correspondendo ao radical metila em posição *para* e R1 ao radical fenila (JT-67). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

5-((Z)-3-Cloro-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-

imidazolidin-4-ona (JT-16), C₁₈H₁₄ClFN₂OS, F150°C.

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-cloro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-17), C₂₄H₁₉ClN₂OS, F158-160°C.

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-2,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-
5 tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-27), C₂₄H₁₈Cl₂N₂OS, F207-208°C

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-32), C₂₄H₁₈Cl₂N₂OS, F159-160°C.

3-Benzil-5-((Z)-3-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-38), C₁₈H₁₅BrN₂OS, F153-155°C.

10 3-(4-Bromo-benzil)-5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-45), C₁₈H₁₄Br₂N₂OS, F223-224°C.

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-46), C₁₈H₁₄BrFN₂OS, F178-180°C.

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
15 imidazolidin-4-ona (JT-57), C₂₄H₁₉FN₂OS, F158-160°C.

3-Benzil-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-58), C₁₈H₁₅FN₂OS, F220-222°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-59), C₁₈H₁₄ClFN₂OS, F218-220°C.

20 3-(4-Bromo-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-60), C₁₈H₁₄BrFN₂OS, F215-217°C.

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-4-metil-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-67), C₂₅H₂₂N₂OS, F182-184°C.

A Fig. 5 representa a fórmula geral dos compostos 3-benzil-5-((Z)-benzilideno-
25 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, onde o radical R corresponde ao átomo de bromo
e R1 ao radical nitro (NN-139), R correspondendo a bromo e R1 ao átomo de
cloro (NN-140). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do
composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados
a seguir:

30 5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (NN-139), C₁₇H₁₂BrN₃O₃S, F201-203°C.

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-

imidazolidin-4-ona (NN-140), C₁₇H₁₂BrClN₂O₂S, F216-218°C.

A Fig. 6 representa a fórmula geral dos compostos 5-(Z)-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona, onde o radical R corresponde ao átomo de bromo e R1 ao átomo de cloro (NN-129), R correspondendo a bromo e R1 ao radical nitro (NN-142). A nomenclatura IUPAC do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (NN-129), C₁₈H₁₂BrClN₂O₂S, F208-211°C.

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (NN-142), C₁₈H₁₂BrN₃O₄S, F220-221°C.

A rota sintética utilizada para obtenção dos derivados hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos, e suas características físico-químicas encontram-se descritas pelos autores na literatura: PT-5 e PT-9 (BRANDÃO S.S.F. *et al.*, Ann. Pharm. Françaises 1997, v. 55, n. 5, p. 206-211); FZ-2, FZ-3 e FZ-6 (GOES A.J.S. *et al.*, Ann. Pharm. Françaises 1991, v. 49, n. 2, p. 92-98); FZ-7 (COSTA D.L.B. *et al.*, J. Pharm. Belg. 1995, v. 50, n. 1, p. 5-10); NE-1 e NE-3 (GOES A.J.S., J. Pharm. Belg. 1991, v. 46, n. 4, p. 236-240); NE-4 (LIMA M.C.A. *et al.*, Pharmazie 1992, v. 47, n. 6, p. 457-458); JT-27, JT-32 e JT-38 (ANDRADE A.M.C. *et al.*, Boll. Chim. Farmac. 2002, v. 141, n. 6, p. 428-433); JT-45 (SILVA T.G. *et al.*, Heter. Communications 2001, v. 7, n. 6, p. 523-528).

Os compostos PT-10, JT-16, JT-17, JT-46, JT-57, JT-58, JT-59, JT-60, JT-67, NN-129, NN-139, NN-140 e NN-142 foram preparados utilizando-se os procedimentos experimentais descritos a seguir:

5-Arilideno-2-tioxi-imidazolidin-4-onas

Uma solução de 2-tioxi-imidazolidin-4-ona, 3-aril-2-ciano-acrilato de etila e piperidina em etanol foi aquecida a 80-90°C por 6-8h. Após resfriamento, o produto precipitado foi lavado com *n*-hexano e água. Os compostos formados foram purificados por recristalização em etanol / água ou ácido acético.

3-Aril-2-ciano-acrilatos de etila

Uma mistura equimolar de aldeído e ciano-acrilato de etila dissolvida em benzeno na presença de piperidina como catalisador foi aquecida à 110-120°C por 8-10h. Após resfriamento o produto precipitado foi recristalizado em etanol / água.

5 5-Arilideno-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-onas

Uma mistura de 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, benzaldeído e acetato de sódio em ácido acético foi aquecida a refluxo por 3h. Após resfriamento o produto precipitado foi lavado em ácido acético e água.

10 5-Arilideno-3-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-onas e 5-arilideno-3-benzil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-onas

Uma solução de 5-arilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona ou 5-arilideno-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, carbonato de cesio ou potássio em etanol foi agitada a temperatura ambiente por 1h. Em seguida o halogeneto de benzila ou fenacila foi adicionado e a mistura reacional agitada por 18 a 24 horas.

15 Após resfriamento em banho de gelo o produto precipitado foi filtrado e lavado com *n*-hexano, tolueno e água.

3-(4-Cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona

Em um balão coloca-se a imidazolidina-2,4-diona com o metanol e adiciona-se uma solução de KOH em metanol. A mistura reacional é mantida sob agitação a temperatura ambiente e em seguida adiciona-se cloreto de 4-cloro-benzila. A mistura reacional é mantida sob refluxo à temperatura de 65°C. Acompanha-se a reação através de cromatografia (CCM). Após resfriamento o produto precipitado é purificado por recristalização em etanol absoluto. O seu ponto de fusão foi de 59°C.

25 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona

Em um balão adiciona-se 3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona, pentassulfeto de fósforo em dioxano seco. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura 110°C, em atmosfera inerte. Após 6 horas, a mistura reacional tem seu volume reduzido a metade, havendo a precipitação do derivado 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona após adição de gelo triturado. O produto isolado é purificado por cromatografia em coluna e apresenta seu ponto de fusão a 173°C.

1-(4-Cloro-benzil)-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-10)

Em um balão, adiciona-se anilina substituída e água destilada sob agitação, por 5 minutos. Adiciona-se à temperatura de 0°C uma solução ácido clorídrico a 50% e uma solução aquosa nitrito de sódio a 5%. O sal de diazonio formado é adicionado ao 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona dissolvido em uma solução de NaOH 5%. A mistura reacional é mantida sob agitação por duas horas. O precipitado formado é purificado por cristalização ou cromatografia em coluna.

10 Comprovação estrutural

A comprovação das estruturas dos compostos sintetizados foi realizada pelos espectros de infravermelho registrados em aparelho IFS 66 Bruker, em pastilha de KBr, pelos espectros de ressonância magnética nuclear protônica efetuados em um aparelho espectrofotômetro Bruker AC 300 P, utilizado o DMSO d₆ como solvente e pelos espectros de massas, sobre impacto eletrônico a 70eV registrados em um aparelho HP 5987. As características espectroscópicas no infravermelho e ressonância magnética nuclear de prótons dos derivados hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos preparados estão de acordo com as estruturas propostas. Na espectrometria de massas as fragmentações observadas e a intensidade dos picos dos isótopos após impacto eletrônico estão em acordo com as estruturas propostas.

AValiação da Atividade Esquistossomícida:

Na avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni* frente a derivados hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos utilizou-se o procedimento experimental de acordo com os trabalhos desenvolvidos por BADR S.G.E. *et al.*, Parasitology Research 1999, v. 85, p. 421-423 e BARTH L.R. *et al.*, Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 1996, v. 92, p. 427-429, seguindo-se as seguintes etapas: 1. infecção de camundongos com cercárias de *Schistosoma mansoni*, cepa BH (Belo Horizonte); 2. obtenção de vermes adultos de *S. mansoni* através da perfusão do sistema porta-hepático dos camundongos após 45-50 dias da infecção (Duvall R.H. e

Dewitt W.B., The Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1967, v. 16, p. 483-486. Os vermes são expulsos e coletados em placas de Petri contendo meio de cultura RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute); 3. preparo do meio e soluções para o cultivo de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*
 5 contendo HEPES - sal sódico do ácido N-(2-hidroxietil)-piperazina-N'-(2-etanosulfônico) na concentração de 20mM, penicilina 100UI/mL e estreptomomicina na concentração de 100µg/mL.

Avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni*: após remoção dos vermes do hospedeiro definitivo (camundongo), os mesmos são lavados
 10 em meio RPMI-1640 acrescido de HEPES 20mM pH = 7,5 e suplementado com penicilina (100UI/mL), estreptomomicina (100µg/mL) e soro fetal bovino a 10%. Em seguida, duplas de vermes adultos são transferidos para placas de cultura de tecidos contendo 2mL de meio. Cada poço recebe dois vermes, e em seguida, são incubados a 37°C em atmosfera úmida contendo 5% de
 15 CO₂. Após um período de 2 horas de adaptação ao meio, os derivados hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos são adicionados em concentrações que variam de 10 a 240µg/mL. São realizadas duplicatas para cada concentração utilizada. Os parasitos são mantidos durante 15 dias sendo monitorados a cada 24 horas para avaliação do seu estado geral:
 20 atividade motora, alterações no tegumento, taxa de mortalidade e pareamento. O número de ovos contidos nas placas é determinado por contagem em microscópio invertido (60X). Nas mesmas condições de ensaio, os vermes controle serão tratados com igual volume de solvente utilizado para dissolução das substâncias a serem estudadas.

25 Compostos avaliados *in vitro* frente ao *Schistosoma nansoni*:

1-Benzil-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-5)

1-Benzil-4-[(4-flúor-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona PT-9)

30 1-(4-Cloro-benzil)-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-10)

5-(Z)-Benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona

(FZ-2)

3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-cloro-benzilideno)-imidazolidina-
2,4-diona (FZ-3)

5 3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-
2,4-diona (FZ-4)

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-
2,4-diona (FZ-6)

3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-imidazolidina-
2,4-diona (FZ-7)

10 3-Benzil-5-(Z)-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (NE-1)

3-Benzil-5-((Z)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona
(NE-3)

3-Benzil-5-((Z)-2-flúor-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona
(NE-4)

15 5-((Z)-3-Cloro-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-16)

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-cloro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-17)

20 3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-2,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-27)

3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-32)

3-Benzil-5-((Z)-3-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-38)

25 3-(4-Bromo-benzil)-5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-45)

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-46)

30 3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-57)

3-Benzil-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-58)

3-(4-Cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-59)

3-(4-Bromo-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-60)

5 3-(Bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-4-metil-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (JT-67)

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (NN-139)

10 5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-
imidazolidin-4-ona (NN-140)

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-129)

5-((Z)-4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-142).

15 Os testes de avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni*
frente aos derivados arilideno-imidazolidínicos e hidrazono-imidazolidínicos
mostraram os efeitos causados sobre a integridade do tegumento e
viabilidade de vermes adultos de *S. mansoni*, assim como a interrupção da
oviposição pelo oograma mostrando ausência de um dos estádios evolutivos.

20 As alterações ultraestruturais observadas no tegumento dos vermes adultos
de *Schistosoma mansoni*, após tratamento com os novos agentes
esquistossomicidas foram consideravelmente deletérias, consistindo
principalmente de erosão e descamação, enrugamento no corpo, danos na
ventosa oral, diminuição no tamanho e desorganização dos tubérculos, além
25 de descamação e formação de vesículas.

Foi avaliada a susceptibilidade dos vermes adultos em diferentes
concentrações variando de 60 a 240µg/mL para os derivados arilideno-
imidazolidínicos e variando de 10 a 80µg/mL para os derivados hidrazono-
imidazolidínicos, as quais provocaram consideráveis efeitos sobre a
30 mortalidade, pareamento e atividade motora.

As dosagens adequadas para administração dos compostos inventados a
pacientes que apresentem a patologia da esquistossomose serão

determinadas de acordo com as melhores práticas laboratoriais e variarão em função de cada um dos compostos utilizados, a forma e meio de sua administração, a potência em que estejam formulados e as condições e severidade da patologia apresentadas pelo pacientes.

- 5 Além disso, fatores associados às condições particulares do paciente, incluindo idade, peso, dieta e tempo de duração previsto para o tratamento, e terapias anteriores, também serão levados em consideração para o estabelecimento das dosagens individuais dos compostos inventados.

10 Compreende-se nos limites da presente invenção a utilização dos compostos imidazolidínicos descritos também sob a forma de sais, a exemplo o cloridrato, possibilitando obter mais solubilidade e consequentes ganhos nas propriedades farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos produtos finais.

15 Para a preparação de composições farmacêuticas, com os compostos inventados, serão utilizados veículos apropriados de acordo com as técnicas farmacológicas convencionais, sendo sua administração por via oral.

20 As preparações, sob forma de suspensões, incluirão veículos como água, glicoses, álcoois, óleo, flavorizantes, preservantes; as preparações em forma sólida também para administração oral, incluirão pós, cápsulas, tabletes, e aditivos como agregantes, açúcares, amido, e outros conhecidos. As composições farmacêuticas dessas preparações, para os fins terapêuticos determinados, poderão conter as substâncias farmacologicamente ativas em quantidades variando entre 5 a 80 mg/Kg dos compostos inventados.

REIVINDICAÇÕES

- 1- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 1-benzil-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-5).
- 5 2- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA** caracterizados pelo composto de fórmula 1-benzil-4-[(4-flúor-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-9).
- 3- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 1-(4-
10 cloro-benzil)-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-10).
- 4- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(Z)-benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-2).
- 5- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-
15 cloro-benzil)-5-((Z)-4-cloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-3).
- 6- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-
cloro-benzil)-5-((Z)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-4).
- 20 7- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-6).
- 8- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-
25 cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ-7).
- 9- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-benzil-5-(Z)-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (NE-1).
- 10- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-benzil-
30 5-((Z)-4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (NE-3).
- 11- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE**

ESQUISTOSSOMICIDA, caracterizados pelo composto de fórmula 3-benzil-5-((Z)-2-flúor-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (NE-4).

12- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-3-cloro-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-16).

13- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-cloro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-17).

14- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-2,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-27).

15- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3,4-dicloro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-32).

16- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-benzil-5-((Z)-3-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-38).

17- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-bromo-benzil)-5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-45).

18- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-46).

19- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-3-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-57).

20- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE**

ESQUISTOSSOMICIDA, caracterizados pelo composto de fórmula 3-benzil-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-58).

21- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-cloro-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-59).

22- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-bromo-benzil)-5-((Z)-4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-60).

23- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(bifenil-4-ilmetil)-5-((Z)-4-metil-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT-67).

24- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-139).

25- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-140).

26- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-129).

27- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-((Z)-4-bromo-benzilideno)-3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-142).

28- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, como descritos nas reivindicações anteriores, caracterizados por constituírem substâncias farmacologicamente ativas com atividade esquistossomicida.

29- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, como descritos nas reivindicações anteriores, caracterizados por sua utilização e administração desses compostos, livres ou na forma de sais, a pacientes que apresentem a patologia da esquistossomose em quantidades e meio terapêuticamente eficazes.

30- **NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**, conforme a reivindicação 29, acima, caracterizados por as formulações e composições incluírem os compostos em dosagem terapêutica variando entre 5 e 80 mg por quilograma de peso, associados a excipientes e veículos apropriados.

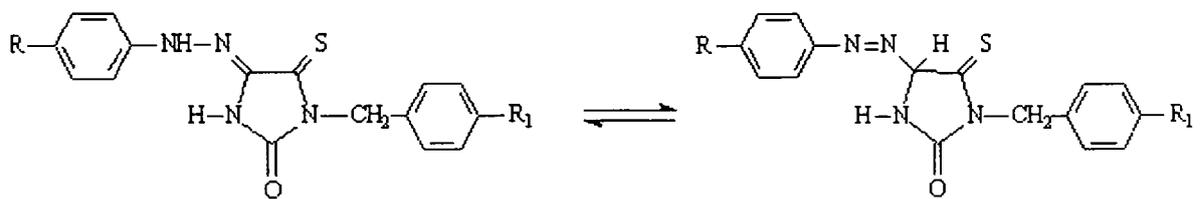


Figura 1

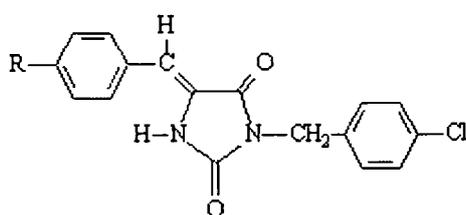


Figura 2

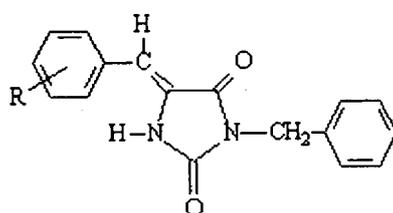


Figura 3

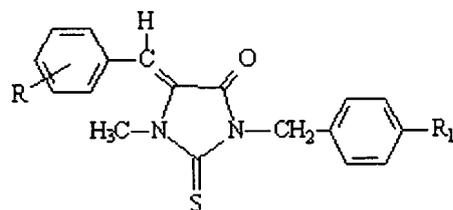


Figura 4

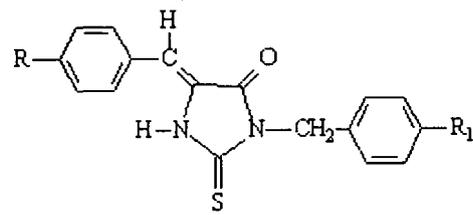


Figura 5

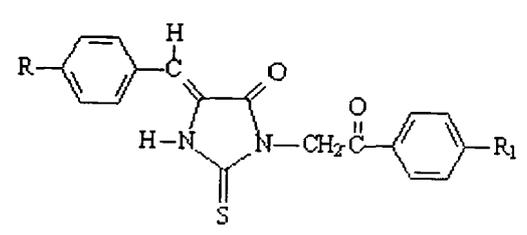


Figura 6

RESUMO**NOVOS COMPOSTOS IMIDAZOLIDÍNICOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA**

5 Novos compostos hidrazono-imidazolidínicos e arilideno-imidazolidínicos representando substâncias de efeitos farmacológicos ativos, com atividade esquistossomicida, e seu uso terapêutico como drogas dotadas de ação contra o *Schistosoma mansoni*.