

A Resposta do *Schistosoma mansoni* Mantido *In Vitro* frente a Derivados Imidazolidinônicos

Silvânia M. OLIVEIRA ¹, Mônica C.P.A. ALBUQUERQUE ², Maira G.R. PITTA ³,
Elisabeth MALAGUEÑO ^{3,4}, José V. SANTANA ^{3,5}, Maria do Carmo A. LIMA ¹,
Ivan R. PITTA ¹ & Suely L. GALDINO ^{1*}

¹ Departamento de Antibióticos, ² Departamento de Medicina Tropical,

³ Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, ⁴ Departamento de Ciências Farmacêuticas,

⁵ Departamento de Biofísica. Universidade Federal de Pernambuco. 50670-901. Recife, PE

RESUMO. Doenças tropicais afetam centenas de milhões de pessoas impedindo o desenvolvimento social e econômico nos países mais pobres. Ferramentas (por exemplo drogas, vacinas, diagnósticos) e estratégias para controlar as doenças tropicais frequentemente não surtem efeitos devido a dificuldades na implementação ou esbarram no desenvolvimento de resistência de droga. Na procura de novos compostos esquistossomicidas, o trabalho presente descreve a síntese, estrutura e atividade esquistossomicida dos quimioterápicos (Z)-3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas, (Z)-3-benzil-5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-onas e (Z)-5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas apresentando substituintes diferentes em posição para dos anéis aromáticos. Este estudo mostrou que entre os derivados testados o composto (Z)-3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona, apresentando um substituinte nitro no radical benzilideno, foi o que apresentou melhor atividade esquistossomicida *in vitro*.

SUMMARY. "Behavior of *Schistosoma mansoni* Adult Worms maintained *in vitro* against Imidazolidinone Derivatives". Tropical diseases affect hundreds of millions people, most of whom are poor. They impede social and economic development in the poorest countries, and cause untold suffering to those affected. Tools (e.g. drugs, vaccines, diagnostics) and strategies to control tropical diseases often fail due to difficulties in implementation or development of drug resistance, for example. Research is needed to generate new knowledge, and to develop new and improved tools, methods and strategies for disease control. In the search for compounds with schistosomicidal activity, the present work describes the synthesis, structural and chemotherapeutic investigations of (Z)-3-benzyl-5-benzylidene-imidazolidine-2,4-dione or (Z)-3-benzyl-5-benzylidene-2-thioxo-imidazolidin-4-one or (Z)-5-benzylidene-3-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one derivatives with different substituents in position para of the phenyl rings. This study clearly showed that among the tested compounds the (Z)-3-(4-chloro-benzyl)-5-(4-nitro-benzylidene)-imidazolidine-2,4-dione, a nitro derivative on benzylidene, was more active than chloro, bromo and unsubstituted compounds in producing mortality of *Schistosoma mansoni* adult worms maintained *in vitro*.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma infecção parasitária causada por espécies de vermes trematódeos, cujo hospedeiro definitivo é o homem. A doença acomete cerca de 200 milhões de pessoas das regiões tropicais e subtropicais da Terra. Sua distribuição é determinada pela espécie, as quais provocam diferentes formas clínicas da doença. A esquistossomose intestinal, geralmente causada pelo *S. mansoni*, é endêmica em várias partes da África, América do Sul e Mediterrâneo oriental. Os vermes adultos, os quais não se multiplicam no corpo humano, desenvolvem-se nas veias mesentéricas e portais. As sequelas da doença são causadas predominante-

mente pelos ovos, muitos dos quais são excretados nas fezes, mas uma boa quantidade penetra no fígado e no intestino grosso, induzindo a formação de granulomas e reações fibróticas. A infecção severa crônica pode resultar em hipertensão portal caracterizada por hepato-esplenomegalia, varizes esofágicas e ascite. Pela inexistência de vacinas e de ações eficazes em saúde pública, as drogas são as principais ferramentas no controle da esquistossomose.

A quimioterapia "moderna" contra esquistossomose iniciou-se em 1918, quando acidentalmente, constatou-se o primeiro tratamento com êxito da doença utilizando tartarato de antimônio e potássio ¹. Esta droga foi usada até a Se-

PALAVRAS CHAVES: Imidazolidinonas, *Schistosoma mansoni*, Susceptibilidade *in vitro*.

KEY WORDS: Imidazolidinones, *Schistosoma mansoni*, Schistosomicidal activity *in vitro*.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada: E-mail: suelygaldino@aol.com

gunda Guerra Mundial, época em que a lucantona foi introduzida na clínica. Um período de intenso progresso ocorreu na década de 1960 com a introdução da emetina, niridazol, hincantona, oxamniquina e metrifonato. Este período culminou em 1977, com a síntese do praziquantel, atualmente droga de escolha no tratamento da esquistossomose. Apesar do importante passo dado há mais de duas décadas no tratamento clínico da esquistossomose, na ocasião da introdução na terapêutica do praziquantel, ainda hoje no mundo, das 200 milhões de pessoas infectadas, 120 milhões são sintomáticas e 20 milhões desenvolvem a forma grave da doença, ressaltando as 600 milhões que se encontram em situação de risco ². Além do praziquantel, a outra alternativa disponível na quimioterapia da esquistossomose e recomendada pela WHO é a oxamniquina ³. Infelizmente, como anteriormente relatado, estas duas drogas, entre outras ainda utilizadas em alguns países, além dos efeitos secundários indesejáveis apresentados, não atendem às expectativas quando se almeja o controle da esquistossomose a nível de populações.

Pela comprovada eficácia do praziquantel, como consequência da sua utilização indiscriminada e praticamente exclusiva na maioria das áreas endêmicas, dois potenciais perigos têm surgido: primeiro, a possibilidade de que pesquisas envolvendo novas drogas sejam interrompidas ou nem mesmo iniciadas, provocando inclusive o desinteresse de centros de pesquisas e das companhias farmacêuticas em desenvolverem novos medicamentos. O segundo, após o pioneiro relato de resistência a uma droga esquistossomocida apresentado por Rogers e Bueding em 1971 ⁴, a possibilidade de ocorrer a emergência de cepas de *Schistosoma* praziquantel- e oxamniquina-resistentes ⁵⁻⁹.

A quimioterapia representa hoje o único recurso imediato para minimizar a prevalência e a incidência da esquistossomose no mundo ¹⁰. Em busca de novos agentes ativos na esquistossomose, o niridazol, ainda utilizado em vários países no tratamento da doença causada pelo *S. hematobium*, apresenta-se como protótipo pela presença do anel imidazolidinônico, o qual confere, além da atividade anti-helmíntica, outras propriedades biológicas. A atividade esquistossomocida demonstrada pelas imidazolidinonas e de análogos estruturais norteiam as investigações na busca de novas drogas que apresentem maior seletividade pelos alvos celulares do *S. mansoni*. A preparação e avaliação da atividade esquistossomocida de novos heterociclos pentagonais imidazolidinônicos certamente con-

tribuirá no desenvolvimento de novas drogas contra esse parasito humano.

MATERIAL E MÉTODOS

Parte Química

Os compostos imidazolidinônicos estudados foram sintetizados mediante a utilização de duas diferentes vias de síntese. Os derivados **3-5**, foram preparados pela alquilação do anel imidazolidinônico utilizando-se o cloreto de 4-clorobenzila ¹¹, seguido da condensação tipo Knoevenagel com benzaldeídos clorado e nitrado ¹². As tioxo-imidazolidinonas **15-21** foram obtidas através de uma reação de adição nucleofílica tipo Michael, utilizando-se ésteres 2-ciano-3-fenilacrilatos de etila, seguido da alquilação com os cloro-metil-benzeno ou os 2-cloro-1-fenil-etanonas correspondentes (Figura 1, Tabela 1).

Teoricamente as imidazolidinonas em estudo podem existir sob duas formas diastereoisoméricas, porém as moléculas isoladas apresentaram-se isomericamente puras. Adicionalmente, a configuração Z foi comprovada através de estudos cristalográficos realizados com análogos estruturais ¹³⁻¹⁴. Estudos usando espectrometria acoplada de RMN ¹³C-H, através da determinação da constante de acoplamento ³J_{CH} entre o próton etilênico e o átomo de carbono localizado em posição α da dupla ligação exocíclica também sugere a configuração Z como a mais estável ¹⁵.

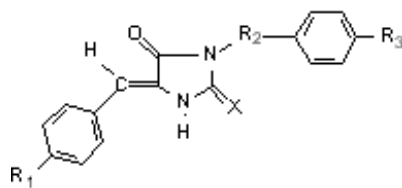
Os pontos de fusão foram determinados em tubo capilar em aparelho Buchi (ou Quimis). As cromatografias em camada delgada foram realizadas em placas de sílica gel Merck 60 F254. Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr a 1% no aparelho FTIR Bruker modelo IFS66. As análises de RMN ¹H foram realizadas nos aparelhos Bruker AC 300 P para os compostos **7,11,14,18**; Bruker AC 200 FT para **19-21** e Varian Mercury de 200 MHz para **15-17**, todos utilizando o DMSO-d₆ como solvente.

Os espectros de massas foram registrados sobre impacto eletrônico a 70 eV em espectrômetro Delsi-Nermag R 1010 C para os compostos **14,19-21**, ou ainda no espectrômetro HP G1019A para **7,11,15-17**. A intensidade dos picos moleculares estão em relação com o pico mais intenso M⁺(%). Os fragmentos observados e os picos dos isótopos estão de acordo com as estruturas propostas.

As características químicas e físico-químicas dos derivados **2-5** ¹², **8-10** ¹⁵ e **12,13** ¹⁷ não são mencionadas neste trabalho.

3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-acrilato de etila **7**

Uma mistura equimolar (23 mMol) de aldeí-



Composto	R ₁	X	R ₂	R ₃
3	H	O	CH ₂	Cl
4	Cl	O	CH ₂	Cl
5	NO ₂	O	CH ₂	Cl
15	Br	S	CH ₂	NO ₂
16	Br	S	CH ₂	Cl
17	Br	S	CH ₂ CO	NO ₂
18	Br	S	CH ₂ CO	Cl

Tabela 1. Estrutura dos derivados imidazolidinônicos.

do e cianacetato de etila dissolvida em benzeno (20 mL) na presença de piperidina (3 gotas) foi aquecida à 110-120°C por 4-7 h. Após resfriamento o produto precipitado foi recristalizado no etanol.

C₁₂H₁₀BrNO₂. Rendimento, 96%. F, 77-79 °C. TLC, C₆H₆: AcOEt (80:20) R_f 0.74. IR cm⁻¹ (KBr): ν 2988, 2222, 1724, 1611, 1582, 1269, 1203, 1068, 1010, 828. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 1.30 (t, 3H CH₃, J = 7.2Hz), 4.32 (q, CH₂, J=7.2Hz), 7.81 (d, 2H Ar, J=9Hz), 7.97 (d, 2H Ar, J=8.7Hz), 8.37 (s, CH etilênico). MS m/z(%): 279(M⁺ 100), 281(82.1), 236(4.9), 200(15.2), 127(4.7).

5-Arilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-onas.

Procedimento geral

Uma mistura equimolar (4,3 mMol) de 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, **6** (0,5g) e 3-aryl-2-ciano-acrilato de etila **7,10** dissolvida em etanol (10 mL) na presença de piperidina (250 µL) foi aquecida a 80-90 °C por 6-8 h. Após resfriamento, o produto precipitado foi recristalizado no etanol.

5-(4-bromo-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **11**

C₁₀H₇BrN₂OS. Rendimento, 96%. F, 288-289 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (80:20) R_f 0,58. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3274, 1730, 1649, 1501, 1477, 1352, 1190, 1089, 815, 669. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 6.46 (s, CH etilênico), 7.61 (d, 2H benzilideno, J=8.7Hz), 7.7 (d, 2H benzilideno, J=8.7Hz), 12.23, 12.41 (sl, 2H NH). MS m/z (%): 282 (M⁺ 100), 284(91), 195(37.2), 197(50), 117(28.9), 90(28.3).

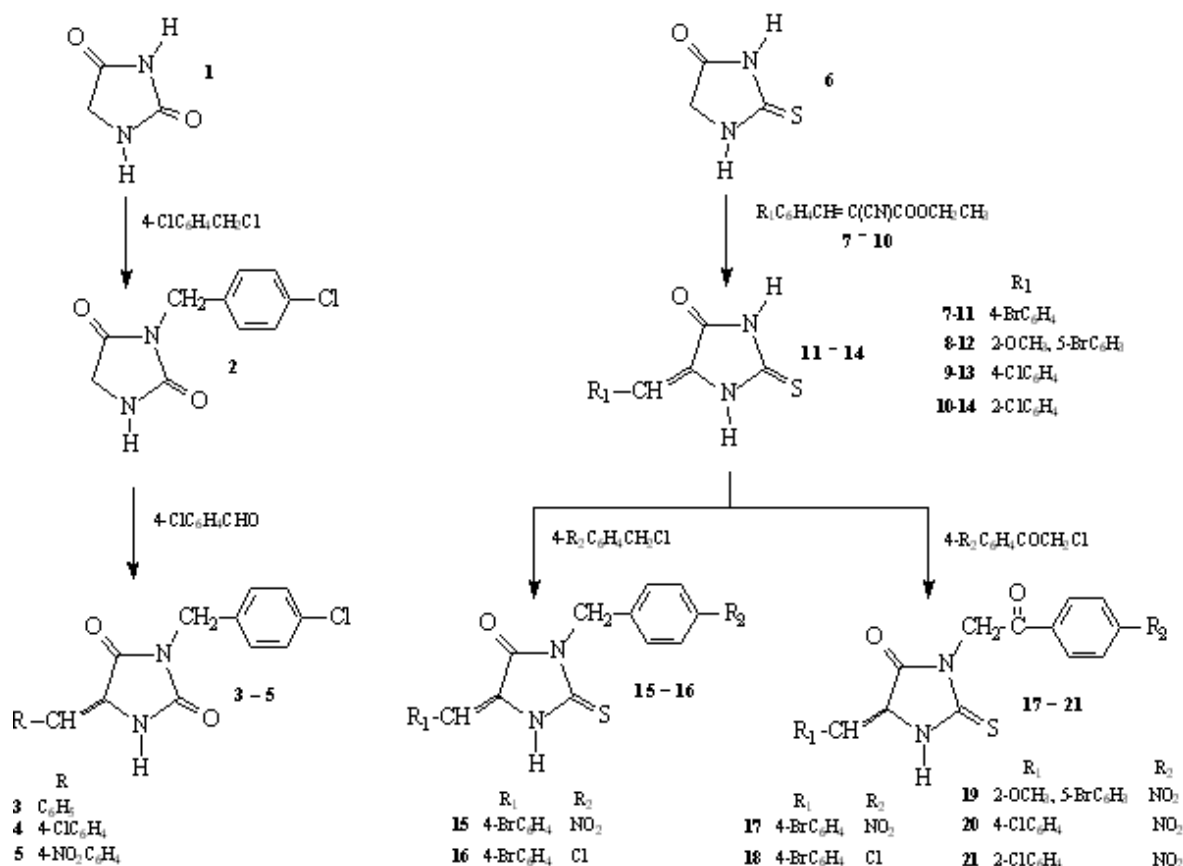


Figura 1. Esquema reacional.

5-(2-cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **14**

C₁₀H₇ClN₂OS. Rendimento, 57%. F, 230-232 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (70:30) R_f 0,57. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3140, 1729, 1666, 1522, 1381, 1195, 1051, 739. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 6.58 (s, CH etilênico), 7.37-7.43 (m, 2H benzilideno), 7.52-7.56 (m, 1H benzilideno), 7.8-7.83 (m, 1H benzilideno), 12.3, 12.48 (sl, 2H NH). MS m/z(%): 238(M⁺ 44.2), 203(97.3), 151(17.9), 115(100), 107(20.3), 89(37.7).

5-Arilideno-3-(4-benzil ou fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas. Procedimento geral

Uma solução do derivado 5-benzilideno 2-tioxo-imidazolidin-4-ona **11-14**, (0,4 mMol), carbonato de potássio (0,48 mMol) em etanol (2 mL) foi agitada por 1h na temperatura ambiente. Adiciona-se o cloreto de benzila ou fenacila (0,4 mMol) e mantém-se a agitação por 18-24 h. Após resfriamento em banho de gelo, o produto precipitado foi lavado com *n*-hexano, tolueno e água.

5-(4-bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **15**

C₁₇H₁₂BrN₃O₃S. Rendimento, 89%. F, 201-203 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (70:30) R_f 0,45. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3077, 1717, 1632, 1582, 1516, 1347, 1172, 886, 713 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 4.66 (s, 2H NCH₂), 6.68 (s, CH etilênico), 7.78 (d, 2H benzyl, J=8.8Hz), 8.22 (d, 2H benzyl, J=8.8Hz), 7.65 (d, 2H benzilideno, J=8.6Hz), 8.07 (d, 2H benzilideno, J=8.6 Hz), (1H NH) não detectado. MS m/z(%): 417(M⁺ 62.5), 419(63.3), 305(26.1), 195(21.2), 161(100), 115(25.6), 89(47.9).

5-(4-bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **16**

C₁₇H₁₂BrClN₂OS. Rendimento, 76%. F, 216-218 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (70:30) R_f 0,62. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3076, 1716, 1684, 1632, 1582, 1502, 1410, 1170, 813 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 4.54 (s, 2H NCH₂), 6.72 (s, CH etilênico), 7.41 (d, 2H benzyl, J=8.4Hz), 7.53 (d, 2H benzyl, J=8.4 Hz), 7.65 (d, 2H benzilideno, J=8.6Hz), 8.11 (d, 2H benzilideno, J=8.6Hz), (1H NH) não detectado. MS m/z(%): 406(M⁺ 13.6), 408(16.7), 282(5), 284(5.2), 161(8.5), 127(31.2), 125(100), 89(13.4).

5-(4-bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **17**

C₁₈H₁₂BrN₃O₄S. Rendimento, 76%. F, 220-221 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (50:50) R_f 0,64. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3081, 1701, 1629, 1495, 1407, 1381, 1346, 1185, 823 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 5.0 (s, 2H NCH₂), 7.56 (s, CH etilênico), 8.32 (d, 2H fenacil, J=8.6Hz), 8.43 (d, 2H fenacil, J=8.8Hz), 7.17 (d, 2H benzilideno, J=8.6 Hz), 7.75 (d, 2H benzilideno, J=8.4Hz), (1H NH) não detectado. MS m/z(%): 445(M⁺ 0.2), 282(37.1), 284(35.7), 266(30.4), 268(29.1), 197(37.5), 196(100), 150(37.3), 116(38.7), 89(56.3).

5-(4-bromo-benzilideno)-3-(4-cloro-fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **18**

C₁₈H₁₂BrClN₂O₂S. Rendimento, 46%. F, 208-211 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (70:30) R_f 0,24. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3088, 1713, 1691, 1634, 1506, 1180, 821 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 4.92 (s, 2H NCH₂), 6.64 (s, CH etilênico), 7.72 (d, 2H fenacil, J=8.7Hz), 8.15 (d, 2H fenacil, J=8.4Hz), 7.18 (d, 2H benzilideno, J=8.4Hz), 7.75 (d, 2H benzilideno, J=8.4Hz), (1H NH) não detectado. MS m/z (%): 434 (M⁺ 1.1), 139 (42,1), 111 (16,4), 93 (28,5), 91 (25), 67 (18,2), 51 (47,5), 41 (60,6), 39 (100).

5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **19**

C₁₉H₁₄BrN₃O₅S. Rendimento, 63%. F, 200-202 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (80:20) R_f 0,5. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3064, 1718, 1696, 1630, 1505, 1345, 1279, 1249, 1180, 1025, 846 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 5.1 (s, 2H NCH₂), 6.93 (s, CH etilênico), 8.29 (d, 2H fenacil, J=8.7Hz), 8.37 (d, 2H fenacil, J=8.8Hz), 6.97 (d, 1H benzilideno, J=9.1Hz), 7.4 (dd, 1H benzilideno, J=8.9, 2.4Hz), 8.5 (d, 1H benzilideno, J=2.3Hz), 11.95 (sl, 1H NH). MS m/z (%): 475 (M⁺ 20), 313 (72.2), 311 (67.7), 257 (41.9), 255 (100), 223(28.4), 150 (41.3), 120 (32.2), 103 (48.4).

5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **20**

C₁₈H₁₂ClN₃O₄S. Rendimento, 15%. F, 158-160 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (50:50) R_f 0,63. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3345, 3105, 1718, 1631, 1506, 1347, 1172, 1085, 847 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 5.02 (s, 2H NCH₂), 6.69 (s, CH etilênico), 8.33 (d, 2H fenacil, J=8.4Hz), 8.43 (d, 2H fenacil, J=8.4Hz), 7.08 (d, 2H benzilideno, J=8.1Hz), 7.86 (d, 2H benzilideno, J=8.1Hz), 11.92 (sl, 1H NH). MS m/z(%): 401(M⁺ 6), 369(4.9), 151(42.1), 150(95.9), 104(56.5), 76(65.6), 64(100).

5-(2-cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-fenacil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **21**

C₁₈H₁₂ClN₃O₄S. Rendimento, 54%. F, 171-173 °C. TLC, *n*-hex.: AcOEt (60:40) R_f 0,66. IR cm⁻¹ (KBr): ν 3061, 1708, 1696, 1623, 1522, 1428, 1345, 1288, 1181, 844, 776 cm⁻¹. RMN ¹H (δ ppm DMSO d₆): 5.01 (s, 2H NCH₂), 6.91 (s, CH etilênico), 8.3 (d, 2H fenacil, J=8.6Hz), 8.39 (d, 2H fenacil, J=8.8Hz), 6.7-6.77 (m, 1H benzilideno), 7.18-7.26 (m, 1H benzilideno), 7.43 (d, 1H benzilideno, J=7.8 Hz), 8.27 (d, 1H benzilideno, J=6.5Hz), 12.03 (sl, 1H NH). MS m/z(%): 401(M⁺ 0.4), 334(3.4), 150(39.2), 104(43.8), 89(35.8), 76(68.4), 64(100).

Parte Biológica

Susceptibilidade *in vivo* do *S. mansoni* frente à 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona **5**

Nos ensaios *in vivo* para avaliação da atividade esquistossomicida de drogas utiliza-se camundongos infectados com *S. mansoni* (cepa

BH-Belo Horizonte, Brasil) e verifica-se a alteração do oograma, estudo que avalia o desenvolvimento dos ovos de *S. mansoni* encontrados na parede intestinal distal do hospedeiro, sob a ação dessas drogas. A susceptibilidade do *S. mansoni* é então avaliada pela presença de animais com alteração de oograma: é considerado alterado quando estiverem ausentes um ou mais dos estádios correspondentes a ovos imaturos¹⁸⁻²⁰.

Susceptibilidade in vitro do S. mansoni frente a derivados imidazolidinônicos

A susceptibilidade de vermes adultos de *S. mansoni*, mantidos *in vitro* em meio de cultura RPMI 1640 enriquecido, frente à drogas é avaliada quanto a sua atividade motora, alterações no tegumento e taxa de mortalidade^{21,22}. Após remoção dos vermes adultos de camundongos, os mesmos são lavados no meio e, em seguida, em duplas, são transferidos para placas estéreis de 35 mm de diâmetro contendo 2mL de meio e incubados a 37 °C, em atmosfera úmida contendo 5% de CO₂. Após um período de 2 h de adaptação, adicionam-se as drogas em concentrações variadas. São realizadas triplicatas para cada concentração utilizada. Os parasitos são mantidos durante 15 dias sendo monitorados a cada 24 h para avaliação do seu estado geral.

RESULTADOS

Na avaliação da susceptibilidade *in vivo* do *S. mansoni* frente à 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona **5** foram utilizadas concentrações de 50 mg/kg, administrada em dose única, pelas vias oral (VO) e intraperitoneal (IP), e de 10 mg/kg de peso corporal, administrada cinco vezes a cada 24 h, pelas mesmas vias. Os resultados obtidos, expressos em percentagem de ovos inviáveis contidos em 1 g de fragmento intestinal de camundongos fêmeas, após 15 dias de tratamento com este derivado **5**, encontram-se na Tabela 2.

Os resultados relativos à viabilidade de ovos de *S. mansoni* analisados em fragmento da porção distal do intestino grosso de camundon-

gos fêmeas demonstraram, nos grupos controles, que a percentagem de ovos viáveis foi maior do que a de ovos inviáveis, indicando uma predominância das formas imaturas e maduras viáveis e, portanto, capazes de manter a evolução parasitária. Quando submetidos ao tratamento com **5** os resultados mostraram-se inversos. A inviabilidade dos ovos, somada a ausência de uma das fases evolutivas dos estádios imaturos viáveis, demonstrou o efeito biológico do composto testado. O grupo tratado por via IP, em cinco doses consecutivas de 10 mg/Kg, teve um acréscimo de 69% de ovos inviáveis. Quando a mesma via foi empregada com a dose única de 50 mg/Kg, observou-se um aumento de apenas de 4%, quando comparado ao controle. O tratamento por VO apresentou um aumento de inviabilidade de 56 e de 30%, respectivamente para as dose de 5x10 e de 50 mg/Kg. O esquema terapêutico em 5 doses diárias de 10 mg/Kg evidenciou ser mais efetivo em inviabilizar os ovos de *S. mansoni*.

A susceptibilidade do *S. mansoni* mantidos *in vitro* frente a derivados imidazolidinônicos, na dose de 120 µg/mL, foi observada a cada 24 h durante 15 dias. Os vermes controles foram mantidos em meio de cultura acrescido de DM-SO (1,5%), solvente utilizado para dissolução das drogas. As percentagens de mortalidade de vermes adultos ao final de 15 dias são mostrados na Tabela 3.

O composto **5**, nitro substituído no anel benzilidênico, mostrou-se o mais ativo entre os compostos ensaiados, causando o efeito máximo em 12 dias. Enquanto que o derivado **3** não substituído neste mesmo anel, não causou efeitos deletérios nos vermes adultos de *S. mansoni*, embora tenha provocado acentuada redução na motilidade. A substituição do grupo nitro do composto **5** pelo átomo de cloro provocou uma diminuição da susceptibilidade, ocasionando uma mortalidade de 24,32% em **4**.

Os ensaios realizados com a série substituída no nitrogênio em posição 3 do anel 2-tioxi-imidazolidin-4-ona por radicais benzila ou fenacila

	IP		IP		VO		VO	
	Controle		5x10	50	Controle		5x10	50
Percentagem de ovos não viáveis por grama de fragmento intestinal	18	41	87	45	23	36	79	66

Tabela 2. Percentagem de ovos em 1g de fragmento intestinal de camundongos fêmeas sob ação da imidazolidina **5**, na dose única de 50 mg/Kg e na dose de 10 mg/Kg, a cada 24 horas durante cinco dias e administrada pelas vias oral (VO) e intraperitoneal (IP).

Composto	% Mortalidade
3	0
4	24,32
5	100
15	0
16	82,50
17	31,11
18	0

Tabela 3. Susceptibilidade de vermes adultos de *S. mansoni* mantidos *in vitro* frente a derivados imidazolidinônicos na dose de 120 µg/mL, durante 15 dias.

e em posição 5 por um radical *para*-bromo-benzilideno, demonstraram que o tratamento com o derivado **16** provocou a mortalidade de 82,50% dos vermes. Neste composto, quando comparado ao **15**, inversamente ao que aconteceu com a série 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas, a substituição do átomo de cloro pelo grupo nitro anulou a atividade do composto **15** frente ao *S. mansoni*. Por sua vez, 31,11% dos vermes mostraram-se sensíveis ao composto **17**, derivado *para*-nitro substituído. O derivado **18** não apresentou atividade frente a *S. mansoni* mantidos *in vitro*. O grupo controle permaneceu viável durante os 15 dias de ensaio. Exame em microscópico invertido (60x) mostrou que todas as drogas causaram danos na superfície nos vermes, observando-se a presença de vesículas no tegumento semelhantes às citadas por Shaw e Erasmus²³. Este efeito foi dependente do tempo de exposição.

CONCLUSÕES

O grupo nitro é considerado parasitofórico devido a sua indispensável, ou no mínimo favorável, contribuição para a atividade antiparasitária de um grande número de nitro-derivados, notadamente furanos, tiofenos, tiazóis e imidazóis. A presença deste grupo em derivados imidazolidina-2,4-dionas conferiu melhor atividade esquistossomicida, como observado no composto **5**. Os parasitas mostraram-se menos sensíveis aos derivados 2-tioxo-imidazolidinonas, nos quais procedeu-se a substituição do carbonila em posição 2 do anel heterocíclico pelo grupo tioxo. Os efeitos causados pelos derivados imidazolidinônicos *in vitro* 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, estimulam as pesquisas para síntese e avaliação biológica de novas moléculas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christopherson, J.B. (1918) *Lancet* **2**: 325-7.
2. Capron, A. (1998) *Parasitology Today* **14**: 379-84.
3. WHO Drug Information, Model List of Essential Drugs (EDL), 11th edition (1999) **13**: 249-62.
4. Rogers, S.H. & E. Bueding (1971) *Science* **172**: 1057-8.
5. Danso-Appiah, A. & S.J. De Vlas (2002) *Trends Parasitol.* **18**: 125-9.
6. Cioli, D. (2000) *Curr. Opin. Infect. Dis.* **13**: 659-63.
7. Coles, G.C., Y.S. Liang & M.J. Doenhoff (2001) *Emerg. Infect. Dis.* **7**: 1069-70.
8. Grover, J.K., V.Vats, G. Uppal & S. Yadav (2001) *Trop. Gastroenterol.* **22**: 180-9.
9. Morgan, J.A., R.J. Dejong, S.D. Snyder, G.M. Mkoji & E.S. Loker (2001) *Parasitology* **123** Suppl:S: 211-2.
10. Cioli, D., L. Pica-Mattoccia & S. Archer (1995) *Pharmac. Ther.* **68**: 35-85.
11. Finkbeiner H. (1965) *J. Org. Chem.* **30**: 3414-9.
12. Goes, A.J.S., M.C.A. Lima, S.L. Galdino, I.R. Pitta & C. Luu-Duc (1991) *Ann. Pharm. Fr.* **49**: 92-8.
13. De Simone, C.A., J. Zukerman-Schpector, C. Luu-Duc, I.R. Pitta, S.L. Galdino & E.L.C. Amorim (1995) *Acta Cryst.* **C51**: 2620-1.
14. De Simone, C.A., M.A. Pereira, C. Luu-Duc, I.R. Pitta, S.L. Galdino, E.H.C. Menezes & J. Zukerman-Schpector (1996) *Acta Cryst.* **C52**: 2771-2.
15. Silva T.G., F.S.V. Barbosa, S.S.F. Brandão, M.C.A. Lima, L.F.C.C. Leite, Galdino S.L., I.R. Pitta & J. Barbe (2001) *Heterocyclic Communications* **7**: 523-8.
16. Pellegrino, J. & J. Faria (1965) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **14**: 363-9.
17. S.S.F. Brandao, A.M.C.Andrade, D.T.M.Pereira, J.M.Barbosa Filho, M.C.A.Lima, S.L.Galdino, I.R.Pitta & J. Barbe *Org. Prep. Proced. Int.* (in presse)
18. Katz, N., J. Pellegrino & J.M. Pompeu-Memória (1966) *J. Parasitol.* **52**: 917-9.
19. Katz, N. & J. Pellegrino (1973) *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **16**: 245-52.
20. Coelho, P.M.Z. & L.H. Pereira (1991) *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **33**: 50-7.
21. Badr, S.G.E., L. Pica-Mattoccia, R. Moroni, M. Angelico & D. Cioli (1999) *Parasitol. Res.* **85**: 421-3.
22. Barth, L.R., A.P.M. Fernandes, J.T. Ribeiro-Paes & V. Rodrigues (1996) *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **92**: 427-9.
23. Shaw, M.K. & D.A. Erasmus (1977) *Parasitology* **75**: 101-9.