



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1101273-0 B1



(22) Data do Depósito: 10/03/2011

(45) Data de Concessão: 19/07/2022

(54) Título: MOLÉCULAS IMIDAZOLIDÍNICAS E TIAZOLIDÍNICAS COM ATIVIDADES ANTI-T.CRUI

(51) Int.Cl.: A61K 31/475; A61K 31/427; A61K 31/426; A61K 31/473; A61K 31/4166; (...).

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) Inventor(es): SUELY LINS GALDINO; THIAGO LUIZ DE BARROS MOREIRA; TECIA MARIA ULISSES DE CARVALHO; WANDERLEY DE SOUZA; CRISTINA HENRIQUES; MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA; MARCELO ZALDINI HERNANDES; VALÉRIA RÊGO ALVES PEREIRA; IVAN DA ROCHA PITTA.

(57) Resumo: MOLÉCULAS IMIDAZOLIDÍNICAS E TIAZOLIDINICAS COM ATIVIDADE ANTI-T.CRUI A presente invenção refere-se à síntese e identificação estrutural de novos compostos tiazolidínicos e imidazolidínicos com atividade TRIPANOCIDA e seu uso terapêutico como drogas anti-chagásicas.

MOLÉCULAS IMIDAZOLIDÍNICAS E TIAZOLIDÍNICAS

COM ATIVIDADE ANTI-T.CRUIZI

OBJETO DA INVENÇÃO

A presente invenção é relativa a compostos derivados de Imidazolidinas e Tiazolidinas preparados por processos de síntese química, que tiveram identificada ação tripanocida, bem como o seu uso terapêutico enquanto fármaco dotado de efeitos anti-*Trypanosoma cruzi*.

ESTADO DA TÉCNICA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 16 a 18 milhões de pessoas estão infectadas com *T. cruzi*, 2 a 3 milhões de indivíduos têm sintomas clínicos da fase crônica da doença de Chagas, cerca de 21.000 pessoas morrem da doença e 300.000 novos casos são reportados a cada ano [World Health Organization, http://www.who.int/topics/chagas_disease; <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas> ; 2008]. Além disso, existem cerca de 120 milhões de pessoas sob o risco de contrair a doença. A doença de Chagas é transmitida não apenas por insetos triatomídeos, mas também por transfusão de sangue, sendo esta responsável pela ocorrência de doença de Chagas em regiões aonde a doença não é endêmica [H. J. McKerrow, *Int. J. Parasitol.* 1999, 29, 833–837]. Atualmente, esta patologia é tratada com quimioterápicos nitroheterocíclicos como o Nifurtimox (NFX) e o Benznidazol (BZD) [Coura, J. R.; Castro, S. L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2000, 97, 3–21]. Estes dois fármacos agem contra a forma circulante do parasita (trypomastigotas) e são efetivos quando administrados durante a fase aguda da doença, mas não durante a fase crônica. Adicionalmente, estas drogas podem causar vários efeitos colaterais devido às suas elevadas toxicidades.

Deste modo, há uma necessidade do desenvolvimento de novos fármacos seletivos, com diferentes mecanismos de ação para o tratamento da doença de Chagas. Como perspectivas para o tratamento experimental da doença de Chagas, vários alvos estão sendo abertos através de estudos metabólicos e bioquímicos do *T. cruzi*, entre os quais a síntese de esteróis e enzimas essenciais ao desenvolvimento e multiplicação desse parasito. O posaconazol CAS 171228-49-2 [M. L. Ferraz; R. T. Gazzinelli; R. O. Alves; J. A. Urbina; A. J. Romanha; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, p. 1359-1364, Vol. 51], fármaco utilizado inicialmente para micose, está sendo testado para a doença de Chagas, por atingir os tecidos profundos e permitir que a célula infectada se regenere com tratamento de apenas 20 dias, e com reduzidos efeitos colaterais.

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário, agente etiológico responsável pela doença de Chagas. A doença é geralmente transmitida através de seu vetor, um inseto hematófago conhecido como “barbeiro”, o qual, após a sua picada, é capaz de inocular o *T. cruzi* no sangue de hospedeiros. A doença pode ainda ser contraída através de transfusões de sangue contaminado.

Alguns dos derivados citados como portadores de atividade tripanocida apresentam suas estruturas químicas descritas em PITTA I.R. et al. PCT Int. Appl. WO 2004/024058, PITTA I.R. et al. PCT Int. Appl. WO 2007/109871, PITTA I.R. et al. Braz 2006 BR-0601826-2, PITTA et al. Braz PI (2005) BR 2003005000, visto apresentarem propriedades biológicas em outras aplicações.

5 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

As substâncias obtidas conforme esta invenção compõem um grupo de derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos pertencentes as séries químicas: 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona, 3-benzil-imidazolidina-4-ona, 1-benzil-imidazolidina-2-ona substituídos ou não no anel aromático situado em posição 3 e/ou 5; 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona, 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona substituídos ou não no anel aromático situado em posição 3 e/ou 5 todos com usos farmacológicos e efeito tripanocida.

A rota sintética utilizada para obtenção dos compostos com ação tripanocida encontra-se descrita obedecendo as metodologias específicas para cada etapa de síntese.

15 Realiza-se a síntese da parte tiazolidínica da molécula por meio da benzilação ou da fenacilação da tiazolidina-2,4-diona seguida ou não da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo.

A preparação da parte imidazolidínica da molécula foi obtida pela benzilação da imidazolina-2,4-diona seguida da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo.

20 Os derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos condensados com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em presença de piperidina conduzem as tiazacridinas e imidazacridinas.

Do ponto de vista da estrutura química dos derivados citados a presente patente poderá ser melhor compreendida através da seguinte descrição detalhada, de acordo com as figuras em anexo, onde:

25 A Figura 1 representa a fórmula do composto (AC 127). A nomenclatura IUPAC, o código do composto, a configuração do produto isolado, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados a seguir:

5-Acridin-9-ilmetileno-3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (AC 127), (Z),
C₁₇H₁₁N₃O₂S, F 270°C dec.

30 A Figura 2 representa a fórmula geral de compostos tiazacridínicos e imidazacridínicos das séries AC: 5-acridin-9-ilmetileno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona, 4-acridin-9-ilmetileno-1-benzil-5-tioxo-imidazolidin-2-ona, 5-acridin-9-ilmetileno-3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona.

O radical X corresponde aos átomos de oxigênio ou enxofre; Y corresponde aos substituintes enxofre ou NH; e R representa hidrogênio, nitro, cloro ou flúor. A nomenclatura IUPAC, o

código do composto, a configuração do produto isolado, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-Acridin-9-ilmetileno-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (AC 10), (Z),
C₂₄H₁₅ClN₂O₂S, F 190-192°C.

5 4-Acridin-9-ilmetileno-1-benzil-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (AC 28), (Z),
C₂₄H₁₇N₃O₂S, F 225-226°C.

4-Acridin-9-ilmetileno-1-(4-fluoro-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (AC
124), (Z), C₂₄H₁₆FN₃O₂S, F 270-272°C.

10 4-Acridin-9-ilmetileno-1-(2-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (AC
128), (Z), C₂₄H₁₆N₄O₃S, F 290°C.

5-Acridin-9-ilmetileno-3-(3-cloro-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (AC 129),
(Z), C₂₄H₁₅ClN₂O₂S, F 171-172°C.

A Figura 3 representa a fórmula geral de compostos imidazolidínicos das séries 5-
benzilideno-3-benzil-imidazolidina-2,4-diona, 3-benzil-5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-
15 ona, 3-benzil-5-benzilideno-4-tioxo-imidazolidin-2-ona e 3-benzil-5-benzilideno-1-metil-2-
tioxo-imidazolidin-4-ona. Os radicais Z e X correspondem aos substituintes oxigênio e
enxofre; o radical R1 corresponde a hidrogênio, cloro, flúor, bromo, nitro, fenila e metila; e o
radical R2 corresponde aos substituintes indol ou fenila substituído por cloro, bromo, flúor,
nitro, metóxi e metila. A nomenclatura IUPAC, a configuração do produto isolado, o código
20 do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-Benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 2B), (Z),
C₁₇H₁₃ClN₂O₂, F 218-219°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-cloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 3),
(Z), C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₂, F 243-244°C.

25 3-(4-Cloro-benzil)-5-(2-fluoro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 5),
(Z), C₁₇H₁₂ClFN₂O₂, F 219-220°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-fluoro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 7),
(Z), C₁₇H₁₂ClFN₂O₂, F 223-224°C.

30 3-(4-Cloro-benzil)-5-(2,4-dicloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 8),
(Z), C₁₇H₁₁Cl₃N₂O₂, F 267°C.

3-Benzil-5-(3-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT 38),
(Z), C₁₈H₁₅BrN₂O₂S, F 153-155°C.

3-Benzil-5-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT 53),
(Z), C₁₈H₁₅FN₂O₂S, F 183-184°C.

3-Bifenil-4-ilmetil-5-(4-fluoro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT 62), (Z), C₂₄H₁₉FN₂O₂S, F 181-183°C.

3-Benzil-1-metil-5-(4-metil-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT 63), (Z), C₁₉H₁₈N₂O₂S, F 187-189°C.

5 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (JT 69), (Z), C₁₉H₁₇ClN₂O₂S, F 217-219°C.

3-Bifenil-4-ilmetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 72), (Z), C₂₅H₂₂N₂O₂S, F 157-159°C.

10 3-(4-Metil-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (MS 1), (Z), C₁₉H₁₈N₂O₃, F 169-170°C.

5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 2), (Z), C₁₈H₁₅ClN₂O₂, F 221-222°C.

5-(3-Bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 4), (Z), C₁₈H₁₅BrN₂O₂, F 159-160°C.

15 5-(4-Fluoro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 5), (Z), C₁₈H₁₅FN₂O₂, F 181-183°C.

3-(4-Metil-benzil)-5-(4-metil-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (MS 6), (Z), C₁₉H₁₈N₂O₂, F 174-175°C.

20 3-(4-Cloro-benzil)-5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 19B), (Z), C₁₉H₁₄ClN₃O₂S, F 179-181°C.

3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 20A), (Z), C₁₇H₁₂ClN₃O₃S, F 241-242°C.

3-(4-Bromo-benzil)-5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 52), (Z), C₁₉H₁₄BrN₃O₂S, F 217-219°C.

25 3-(4-Bromo-benzil)-5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-79), (Z), C₁₈H₁₄Br₂N₂O₂S, F 250-252°C.

3-(4-Nitro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 97), (Z), C₁₇H₁₂N₄O₅S, F 213-214°C.

30 5-(1*H*-Indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 100), (Z), C₁₉H₁₄N₄O₃S, F 228-230°C.

3-(2,4-Dicloro-benzil)-5-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 295), (Z), C₁₇H₁₀Cl₄N₂O₂S, F 204-205°C.

1-(4-Bromo-benzil)-4-(3-bromo-benzilideno)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (RN 7), (Z), C₁₇H₁₂Br₂N₂O₂S, F 209-210°C.

4-(4-Cloro-benzilideno)-1-(4-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (RZS 2), (Z), C₁₇H₁₂ClN₃O₃S, F 235-236°C.

5 4-(4-Fluoro-benzilideno)-1-(4-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (RZS 5), (Z), C₁₇H₁₂FN₃O₃S, F 229-230°C

A Figura 4 representa a fórmula geral de compostos tiazolidínicos da série 3-benzil-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona. O radical R1 corresponde aos substituintes nitro, fluor ou cloro e o radical R2 corresponde aos substituintes fluoreno, indol e fenila apresentando os substituintes metila, nitro, metóxi, cloro, bromo, metanosulfonila, e dimetilamino. A nomenclatura IUPAC, o código do composto, a configuração do produto isolado, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

3-(3-Fluoro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 64), (Z), C₂₀H₁₈FNO₅S, F 108-112°C.

15 3-(2,4-Dicloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilidene)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 109), (Z), C₁₇H₁₀Cl₂N₂O₄S, F 161-163°C.

3-(3,4-Dicloro-benzil)-5-(4-metanosulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 143), (Z), C₁₈H₁₃Cl₂NO₄S₂, F 155-157°C.

20 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 3), (Z), C₁₇H₁₁ClN₂O₄S, F 199-200°C.

5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 5), (Z), C₁₈H₁₄N₂O₅S, F 196-197°C.

5-(1*H*-Indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 10), (Z), C₁₉H₁₃N₃O₄S, F 247-250°C.

25 5-(3-Bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 15), (Z), C₁₈H₁₃BrN₂O₅S, F 210-212°C.

3-(4-Nitro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (SF 17), (Z), C₂₀H₁₈N₂O₇S, F 172-173°C.

30 5-(4-Metil-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 20), (Z), C₁₈H₁₄N₂O₄S, F 199-200°C.

3-(4-Nitro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (SF 22), (Z), C₁₇H₁₁N₃O₆S, F 228-229°C.

5-(9*H*-Fluoren-2-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 25), (Z), C₂₄H₁₆N₂O₄S, F 209-210°C.

5-(4-Dimetilamino-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 27), (Z), C₁₉H₁₇N₃O₄S, F 222°C.

5 5-(3,4-Dicloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 29), (Z), C₁₇H₁₀Cl₂N₂O₄S, F 158-160°C.

5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-cloro-3-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (TM 2), (Z), C₁₇H₁₀Cl₂N₂O₄S, F 169-170°C.

10 3-(4-Cloro-3-nitro-benzil)-5-(4-metanosulfonyl-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (TM 26), (Z), C₁₈H₁₃ClN₂O₆S₂, F 228-229°C.

A Figura 5 representa a fórmula geral de compostos imidazolidínicos da série 5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona. O radical R1 corresponde aos substituintes cloro e fenila; e o radical R2 corresponde aos substituintes dimetilamina, bromo e metóxi. A nomenclatura IUPAC, o código do composto, a configuração do produto isolado, sua fórmula
15 bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

3-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etil)-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 44), (Z), C₂₆H₂₃N₃O₂S, F 219-220°C.

5-(5-Bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 89), (Z), C₁₉H₁₄BrClN₂O₃S, F 190-192°C.

20 5-(4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN 129), (Z), C₁₈H₁₂BrClN₂O₂S, F 208-211°C.

A Figura 6 representa o composto codificado (NN 237). A nomenclatura IUPAC, o código do composto, a configuração do produto isolado, sua formula bruta e os pontos de fusão encontram-se especificados abaixo:

25 5-(9*H*-Fluoren-2-ilmetileno)-2-(4-nitro-fenilsulfanil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (NN 237), (Z), C₂₃H₁₅N₃O₃S, F 289-290°C.

A Figura 7 representa compostos da série 1-benzil-4-(fenil-hidrazono)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona, onde o substituinte R1 corresponde a cloro ou flúor. A nomenclatura IUPAC, o código do composto, a configuração do produto isolado, sua formula bruta e os pontos de fusão
30 encontram-se especificados abaixo:

1-Benzil-4-[(4-cloro-fenil)-hidrazono]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT 5), (Z), C₁₆H₁₃ClN₄O₂S, F 233-234°C.

1-Benzil-4-[(4-fluoro-fenil)-hidrazona]-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT 9), (Z), C₁₆H₁₃FN₄O₂S, F 214-215°C.

Como apresentado nas Figuras 1 a 7 aqui referidas, as acridinas, imidazolidinas e tiazolidinas foram sintetizadas obedecendo aos procedimentos experimentais descritos abaixo.

A. Síntese dos Compostos

Procedimento geral de preparação das tiazacridinas e imidazacridinas

- 5 A rota sintética utilizada para obter os compostos acridínicos representados na Fig.2 inicia-se com a oxidação da 9-metil-acridina, preparada a partir da difenil-amina, em acridina-9-carboxaldeído, seguindo-se uma condensação em meio alcalino com o cianoacetato de etila para obtenção do composto ciano-acridina-9-il-acrilato de etila. Realiza-se a síntese da parte tiazolidínica da molécula por meio da benzilação da tiazolidina-2,4-diona seguida ou não da
- 10 tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo. A preparação da parte imidazolidínica da molécula foi obtida pela benzilação da imidazolina-2,4-diona seguida igualmente da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo. Os derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos condensados com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em presença de piperidina conduzem as tiazacridinas e imidazacridinas.

15 Procedimento geral de preparação das tiazolidinas e imidazolidinas

- O composto 5-acridin-9-ilmetileno-3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (AC 127), (Z), foi sintetizado pelo aquecimento da 3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (0,2 g -0,0009 mols), dissolvida em etanol anidro (8 mL), com o 2-ciano-acridin-9-il-acrilato de etila a uma temperatura de 80°C por 4 horas, observou-se a precipitação da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona, que foi filtrada e purificada através de lavagens com água
- 20 destilada.

- Na preparação do derivado 5-(9*H*-fluoren-2-ilmetileno)-2-(4-nitro-fenilsulfanil)-3,5-dihidroimidazol-4-ona (NN 237) uma mistura equimolar de 2-tioxo-imidazolidin-4-ona e 2-ciano-3-(9*H*-fluoreno-3-il-metileno)-acrilato de etila foi dissolvida em etanol, na presença de
- 25 piperidina como catalisador e aquecida a 80-90°C durante 4h. Após resfriamento o precipitado obtido foi filtrado e recristalizado em metanol. Numa segunda etapa uma mistura da 2-tioxo-imidazolidina substituída em posição 5 e carbonato de potássio em metanol foi agitada à temperatura ambiente durante 1h. em seguida, foi adicionado o cloreto de 4-nitro-benzil e a agitação foi mantida por 18h. O composto foi filtrado e lavado com etanol.

- 30 Para os compostos hidrazono-imidazolidínicos, arilideno-imidazolidínicos e arilideno-tiazolidínicos as rotas sintéticas e metodologias utilizadas na preparação encontram-se descritas pelos autores na literatura: PITTA I.R. et al. Braz. 2003 PI 0305000-9, GOES A.J.S. et al. Ann. Pharm. Françaises 1991 (49) 92-98, COSTA D.L.B. et al. J. Pharm. Belg. 1995 (50) 5-10, ANDRADE A.M.C. et al. Boll. Chim. Farmac. 2002 (141) 428-433, PITTA
- 35 M.G.R. et al. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2006, (101) 313-316, MENEZES E.H.C. et al. Pharmazie 1992, (47) 457-458, BRANDÃO S.S.F. et al. Heterocyclic Communications 2004 (10) 9-14, SILVA T.G. et al. Heterocyclic Communications 2001, (7) 523-528, série PT

Fig. 7 BRANDÃO S.S.F. et al. Ann. Pharm. Françaises 1997 (55) 206-211, OLIVEIRA S.M. Acta Farmaceutica Bonaerense 2004 (23) 343-348.

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, utilizando o DMSO_d₆ como solvente e pelos espectros de massa, sobre impacto eletrônico a 70eV registrados em um aparelho HP 5987. As características espectroscópicas no infravermelho e ressonância magnética nuclear de prótons dos derivados preparados estão de acordo com as estruturas. Na espectrometria de massa as fragmentações observadas e a intensidade dos picos dos isótopos após impacto eletrônico encontram-se igualmente em acordo com as estruturas propostas.

Compostos Sintetizados

- 5-Acridin-9-ilmetileno-3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (AC 127)
- 15 5-Acridina-9-ilmetileno-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (AC 10)
- 4-Acridina-9-ilmetileno-1-benzil-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (AC 28)
- 4-Acridina-9-ilmetileno-1-(4-fluoro-benzil)-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (AC 124)
- 4-Acridina-9-ilmetileno-1-(2-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (AC 128)
- 5-Acridina-9-ilmetileno-3-(3-cloro-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2-ona (AC 129)
- 20 5-Benzilideno-3-(4-cloro-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 2B)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-cloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 3)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(2-fluoro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 5)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-fluoro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 7)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(2,4-dicloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 8)
- 25 3-Benzil-5-(3-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 38)
- 3-Benzil-5-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 53)
- 3-Bifenil-4-ilmetil-5-(4-fluoro-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 62)
- 3-Benzil-1-metil-5-(4-metil-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 63)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 69)

- 3-Bifenil-4-ilmetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (JT 72)
- 3-(4-Metil-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (MS 1)
- 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 2)
- 5-(3-Bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 4)
- 5 5-(4-Fluoro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 5)
- 3-(4-Metil-benzil)-5-(4-metil-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (MS 6)
- 3-(4-Chloro-benzil)-5-(1H-indol-3-ylmethylene)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (NN 19B)
- 3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 20A)
- 3-(4-Bromo-benzil)-5-(1H-indol-3-ilmetileno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 52)
- 10 3-(4-Bromo-benzil)-5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-79)
- 3-(4-Nitro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 97)
- 5-(1H-Indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 100)
- 3-(2,4-Dicloro-benzil)-5-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 295)
- 1-(4-Bromo-benzil)-4-(3-bromo-benzilideno)-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (RN 7)
- 15 4-(4-Cloro-benzilideno)-1-(4-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (RZS 2)
- 4-(4-Fluoro-benzilideno)-1-(4-nitro-benzil)-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (RZS 5)
- 3-(3-Fluoro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 64)
- 3-(2,4-Dicloro-benzil)-5-(4-nitro-benzilidene)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 109)
- 3-(3,4-Dicloro-benzil)-5-(4-metanosulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 143)
- 20 5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 3)
- 5-(4-Metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 5)
- 5-(1H-Indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 10)
- 5-(3-Bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 15)
- 3-(4-Nitro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (SF 17)
- 25 5-(4-Metil-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 20)
- 3-(4-Nitro-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (SF 22)

5-(9*H*-Fluoren-2-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 25)

5-(4-Dimetilamino-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 27)

5-(3,4-Dicloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 29)

5-(4-Cloro-benzilideno)-3-(4-cloro-3-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (TM 2)

5 3-(4-Cloro-3-nitro-benzil)-5-(4-metanosulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (TM 26)

3-(2-Bifenil-4-il-2-oxo-etil)-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 44)

5-(5-Bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 89)

10 5-(4-Bromo-benzilideno)-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (NN 129)

5-(9*H*-Fluoren-2-ilmetileno)-2-(4-nitro-fenilsulfanil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (NN 237)

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

1-Benzil-4-[(4-fluoro-fenil)-hidrazona]-5-tioxo-imidazolidina-2-ona (PT 9)

15 **Avaliação da Atividade Antichagásica**

Teste de citotoxicidade

Células esplênicas (6×10^5 células/poço) de camundongos BALB/c foram cultivadas em placas de 96 poços de fundo plano, contendo meio de cultura RPMI 1640. Para o ensaio de citotoxicidade, as células foram incubadas com os compostos especificados na Tabela 1 em seis diferentes concentrações (100, 50, 25, 10, 5 e 1 $\mu\text{g/ml}$) e com timidina tritiada (1 $\mu\text{Ci/poço}$) durante 24 h em estufa de CO_2 a 37°C . Para o controle foram utilizadas células tratadas com saponina (0,05%) e sem tratamento, todos com timidina tritiada (1 $\mu\text{Ci/poço}$) associada em paralelo. Cada droga foi testada em triplicata. Após 24 h de incubação, as células foram coletadas em papel de fibra de vidro e, posteriormente, a captação de timidina tritiada determinada através do contador beta de cintilação. O percentual de citotoxicidade foi determinado comparando-se a percentagem de incorporação de timidina tritiada nos poços com as drogas em relação aos poços não tratados. As células esplênicas de camundongos foram incubadas com os compostos NN237, AC28, AC128, AC124 e RZS-5 em sete diferentes concentrações (100, 50, 25, 12,5, 10, 5, 2,5 e 1,25 $\mu\text{g/ml}$) e com timidina tritiada (1 $\mu\text{Ci/poço}$) durante 24 h em estufa de CO_2 a 37°C .

BALB/c = as concentrações atóxicas foram definidas como aquelas que causaram uma redução na incorporação com timidina tritiada abaixo de 30% em relação ao controle sem tratamento (células esplênicas sem as substâncias testadas).

Tabela 1

Composto	Concentração (µg/ml) (a)	% de inibição (b)	Composto	Concentração (µg/ml) (a)	% de inibição (b)
AC 10	> 50	19.98	AC 28	25	29.85
AC 124	12.5	16.58	AC 127	1	0
AC 128	12.5	6.50	AC 129	1	8.08
GQ 109	1	4.13	NN 20A	< 1	-
NN 52	5	23.58	NN 79	>100	-
NN 89	10	0	NN 97	> 1	29.0
NN 100	1	0.49	NN 237	1.25	25.91
NN 295	10	26.95	PT 5	> 5	-
PT 9	< 1	-	RN 7	> 25	15.45
RZS 2	> 1	20.94	RZS 5	1.25	26.92
SF 17	50	16.58	SF 22	10	14.83
SF 25	25	0	SF 27	1	20.59
SF 29	25	29.20	Nifurtimox	1	26.52
Benznidazol	25	25.38	Saponina	0,05	94.57

Efeito da citotoxicidade (Tabela 2) em células esplênicas de camundongos BALB/c.

Tabela 2

Composto	Citotoxicidade (µg/ml)	Composto	Citotoxicidade (µg/ml)
JT 38	1	JT 62	1
JT 63	1	JT 69	1
JT 72	1	MS 2	1
MS 5	1	NN 44	1
NN 129	5	SF 3	1
SF 5	5	SF 15	5
SF 20	25	TM 2	1
TM 26	25		

Atividade anti-parasitária pelo método do MTT

- 5 Para determinar o efeito anti-proliferativo para *T. cruzi*, formas epimastigotas (10^6 /ml) crescidos em culturas axênicas, na fase log de crescimento, foram colocadas em placas de 96 poços no volume de 100 µl, sob condições de cultura adequadas (26°C). O crescimento das formas epimastigotas foi realizado na ausência e na presença de diferentes concentrações dos compostos. Após 24 horas de cultura, adicionou-se o reagente MTT (5 mg/ml) a cada poço e
- 10 as placas foram incubadas por 2 h. A reação foi bloqueada com a adição de 100 µl de isopropanol 50% e duodecil sulfato de sódio (SDS) 10% e a leitura realizada no espectrofotômetro (BIORAD 3550) a 595 nm. Os testes foram conduzidos tendo como controles a anfotericina B (25 µg/ml), benznidazol, nifurtimox e culturas de parasitos sem tratamento. O percentual de atividade contra o parasita foi determinado comparando-se os

valores das absorbâncias dos poços incubados com os compostos e os valores do controle sem tratamento.

Na Tabela 3 encontra-se a avaliação em percentual (%) da atividade anti-parasitária em formas epimastigotas de *T. cruzi* através do ensaio de MTT após 24 horas na presença de diferentes compostos. A anfotericina B, utilizada como controle, inibiu 50.32%

Tabela 3

Compostos	[] $\mu\text{g/ml}$	% inibição
AC 28	10	21.19
AC 124	100	24.39
AC 128	100	42.76
NN 237	10	13.5
RZS 5	10	1.36
Benznidazol	30	44.48
Nifurtimox	30	55.73

Na Tabela 4 encontra-se o screening das tiazolidinas e imidazolidinas (tratamento de epimastigotas com $5\mu\text{M}$ por 72 h).

10 Tabela 4

Composto	% de inibição	Composto	% de inibição
Ctl DMSO 0,25%	0,64	Ctl DMSO 0,25%	0
FZ 2B	1	FZ 3	5,28
FZ 5	17,82	FZ 7	9,57
FZ 8	3,3	GQ 64	2,5
GQ 143	8,57	MS 1	5,8
MS 4	1	MS 6	0,64
NN 19B	5,48	PT 5	5,71
PT 9	5,71	SF 10	10,32
SF 29	25,48		

O derivado SF 29 se destacou entre todos os compostos testados com epimastigostas.

Atividade anti-parasitária: IC_{50}

15 Formas epimastigotas e tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi* foram incubadas durante 7/11/13 dias e 24 horas, respectivamente, na presença de diferentes concentrações dos compostos, procedendo-se em seguida a contagem de parasitas viáveis. O cálculo da $\text{IC}_{50\%}$ foi determinada por meio de uma regressão linear simples utilizando o software Prisma 4 Graphpad.

Na Tabela 5 encontra-se a determinação da IC₅₀ de derivados imidazolidínicos em formas epimastigotas (7, 11 e 13 dias) e tripomastigotas (24 hs) da cepa Y de *T. cruzi*, ND corresponde a não determinado.

Tabela 5

IC ₅₀ – cepa Y	PM g/mol	(mg/L)	(mg/L)	(mg/L)	(mg/L)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)
		Trypo24h	epi7d	epi11d	Epi13d	trypo24h	epi7d	epi11d	epi13d
NN 237	427,48	8,84	ND	5,95	22,36	20,69	ND	13,92	52,31
AC 28	395,48	ND	ND	5,89	30,02	ND	ND	14,88	75,91
AC 128	440,48	2,73	11,66	12,51	24,22	6,19	26,47	28,40	54,99
AC 124	413,47	8,27	11,29	16,59	47,72	20,00	27,31	40,12	115,41
RZS 5	357,36	6,07	7,14	5,21	4,84	16,97	19,99	14,58	13,55
BZ	260,20	3,95	6,37	4,77	6,37	15,20	24,49	18,35	24,49
NF	287,06	4,48	3,00	3,62	3,00	15,62	10,44	12,61	10,44

- 5 A Tabela 6 corresponde a determinação da IC₅₀ em formas epimastigotas (onze dias) e tripomastigotas (24 hs) da cepa Y de *T. cruzi*. A indicação ND corresponde a não determinado.

Tabela 6

Composto	IC ₅₀ (epimastigota) μg/ml	IC ₅₀ (tripomastigota) μg/ml	Citotoxicidade μg/ml
AC 10	1,11	20,2	>50
AC 28	5,89	ND	>25
AC 124	16,59	8,27	>12
AC 127	1,22	ND	<1
AC 128	12,51	2,73	>12
AC 129	3,53	ND	<1
GQ 109	2,9	ND	1
JT 38	48,38	ND	1
JT 53	1,88	ND	1
JT 62	12,1	ND	1
JT 63	8,11	ND	1
JT 69	9,19	ND	1
JT 72	23,53	ND	1
MS 2	13,33	10,98	1
NN 20 ^a	21,38	33,50	< 1
NN 44	26,89	ND	1
NN 52	10,7	3,0	>1
NN 79	36,31	7,10	>100
NN 89	13,29	ND	5
NN 97	10,20	5,85	>1
NN 100	12,80	14,44	1
NN 129	0,92	ND	5
NN 237	5,95	8,84	>1
NN 295	29,88	ND	10

MS 5	ND	9,2	1
PT 5	4,51	1,01	>5
PT 9	15,66	ND	<1
RN 7	ND	6,20	>10
RZS 2	1,14	3,62	>1
RZS 5	5,21	6,07	>1
SF 3	ND	7,29	1
SF 5	19,22	ND	5
SF 15	ND	8,17	5
SF 17	ND	28	50
SF 20	ND	34	25
SF 22	ND	10,11	10
SF 25	ND	16,83	25
SF 27	ND	24,36	1
SF 29	1,29	4,11	25
TM 2	ND	33	1
TM 26	ND	14,09	25
Benznidazol	1,73	1,63	>100
Nifurtimox	0,54	0,79	>5

Modelagem molecular

Foi eleita como alvo biológico para o estudo da atividade anti-T.cruzi a enzima Cruzaína de *Trypanosoma cruzi* (TCC) [Choe Y, Brinen LS, Price MS, Engel JC, Lange M, Grisostomi C, Weston SG, Pallai PV, Cheng H, Hardy LW, Hartsough DS, McMakin M, Tilton RF, Baldino CM, Craik CS.; Bioorg. Med. Chem.; 2005; 13(6); 2141-2156], pois trata-se de uma cisteína protease abundante neste parasita, que está relacionada com todos os estágios do seu ciclo de vida [C. X. Du, C. Guo, E. Hansell, P. S. Doyle, C. R. Caffrey, T. P. Holler, J. H. McKerrow, F. E. Cohen, J. Med. Chem. 2002, 45, 2695–2707].

Em relação à metodologia utilizada nos estudos de Modelagem Molecular, a otimização estrutural dos ligantes (AC 128, NN 52, NN 79, NN 97, PT 5, RN 7 e RZS2) foi inicialmente obtida através da utilização do método semi-empírico AM1 [Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, 107, 3902-3909], usando valores padrão de critérios de convergência para a geometria. A afinidade potencial destes ligantes em relação à estrutura da enzima TCC foi calculada através de estudos de docking usando a estrutura cristalográfica da TCC, obtida à partir do banco de dados RCSB - Protein Data Bank, sob o código "1U9Q". Os resultados de Docking podem ser vistos na Tabela 7.

Tabela 7

#	código	IC50 tripomastigota (24h)	pIC50 = -log(IC50)	Docking score
---	--------	---------------------------	--------------------	---------------

		$\mu\text{g/ml}$	IC50 em g/ml	KJ.mol^{-1}
1	AC 128	2,7	5,6	-15,96
2	NN 52	3,0	5,5	-11,99
3	NN 79	7,1	5,1	-13,03
4	NN 97	5,9	5,2	-11,03
5	PT 5	1,0	6,0	-13,72
6	RN 7	6,2	5,2	-12,25
7	RZS 2	3,6	5,4	-11,64
8	BZD	1,6	5,8	-14,18

No intuito de tentar estabelecer as bases moleculares para explicar a maior potência biológica frente à ação anti-T.cruzi, foram graficados (ver Figura 8) os resultados obtidos *in silico* através dos estudos de docking em relação aos resultados biológicos obtidos na forma de pIC50, que por sua vez, é calculado como $-\log(\text{IC}_{50})$.

5 Na Figura 8 encontra-se a tendência entre os resultados obtidos *in silico* através dos estudos de docking e os resultados biológicos obtidos na forma de pIC50. Neste gráfico é possível observar que há uma clara tendência entre os resultados de docking e os resultados de potência biológica. Pode-se observar que as moléculas que possuem maiores valores de pIC50 (ou menores valores de IC50), portanto mais potentes, são aquelas que mostraram uma interação mais estável (Docking score mais negativo) frente à enzima TCC. Por outro lado, as moléculas menos potentes (menores valores de pIC50) também mostraram-se como ligantes com menor afinidade (valores de Docking score menos negativos) frente ao alvo biológico, a enzima TCC. De uma maneira geral, pode-se observar que os antagonistas mais potentes da TCC, pelo menos do ponto de vista dos estudos de docking, também mostraram-se como os ligantes de maior potência frente à atividade anti-T.cruzi.

15 O melhor resultado, obtido para a molécula PT5, pode ser visualizado em detalhes na Figura 9: Estrutura cristalográfica do alvo biológico, a enzima TCC, junto com a solução mais estável de docking para a molécula PT5, que apresentou-se como a mais potente frente à atividade anti-T.cruzi. Pode-se concluir, portanto, que o modelo de docking utilizado mostrou-se bastante eficaz para a elucidação das razões moleculares que estão por trás da maior potência biológica das moléculas que apresentaram altos valores de pIC50 ou baixos valores de IC50. Deve-se também salientar que os valores de IC50 obtidos para toda a série são da mesma ordem de grandeza do valor de IC50 do Benznidazol (BZD), que é reconhecido como a principal droga de referência contra T. cruzi, uma vez que é recomendado pela própria organização mundial da saúde (OMS) para a quimioterapia anti-chagásica.

Resultados das avaliações realizadas com o composto SF 29

Na Figura 10 observa-se os resultados para Epimastigotas tratadas com SF 29 em 24, 48 e 72 horas. A Figura 11 explicita a avaliação sobre um possível efeito reversível do composto após a interrupção do tratamento com 48 horas, depois da realização de três experimentos independentes, conclui-se que a ação do composto parece ser reversível. Na Figura 12 observa-se o percentual de sobrevivência de epimastigotas tratados com SF 29 por 72 horas (MTS/PMS – 4 horas de incubação) em diferentes concentrações. Estudos preliminares mostraram que tripomastigotas isolados de culturas de células LLC-MK2 tratados com SF 29 em diferentes concentrações, por 24 horas, causou progressivo aumento no percentual de lise do parasito com o aumento da concentração de droga (Figura 13). O SF 29 não apresentou atividade nas primeiras 72 hs de tratamento, observou-se atividade apenas após 96 h de tratamento, os experimentos foram realizados em duplicata.

Na figura 15 observa-se o efeito do SF 29 em amastigotas intracelulares de *T. cruzi* com 24, 48, 72 e 96 horas de tratamento.

REIVINDICAÇÕES

- 1) Uso de moléculas imidazolidínicas e tiazolidínicas, pertencentes às séries químicas: 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona, 3-benzil-imidazolidina-4-ona, 1-benzil-imidazolidina-2-ona, 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona, 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona, substituídos, ou não, no anel aromático, situado em posição 3 e/ou 5, para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 2) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 5-acridin-9-il-metileno-3-amino-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (AC 127), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 3) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-cloro-benzil)-5-(2-fluoro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 5), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 4) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-cloro-benzil)-5-(2,4-dicloro-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona (FZ 8), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 5) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(3-fluoro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 64), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 6) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(3,4-dicloro-benzil)-5-(4-metanosulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (GQ 143), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.
- 7) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-metil-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-imidazolidina-2,4-

diona (MS 1), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

8) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 5-(3-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (MS 4), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

9) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-cloro-benzil)-5-(1H-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-19B), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

10) Uso de moléculas imidazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-bromo-benzil)-5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (NN-79), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

11) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 5-(1H-indol-3-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 10), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

12) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 15), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

13) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 3-(4-nitro-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (SF 17), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

14) Uso de moléculas tiazolidínicas, representado pelo composto de fórmula 5-(3,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SF 29), para preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Chagas.

REPRESENTAÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1

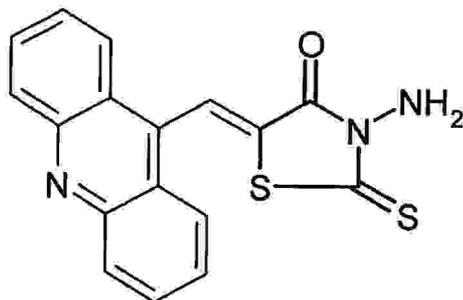


Figura 2

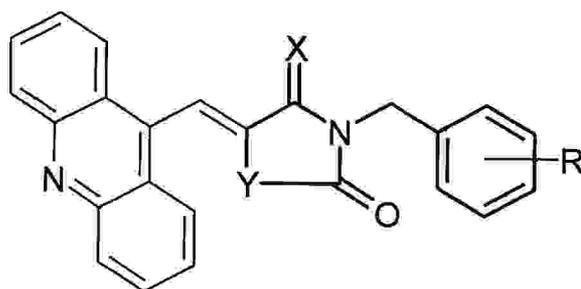


Figura 3

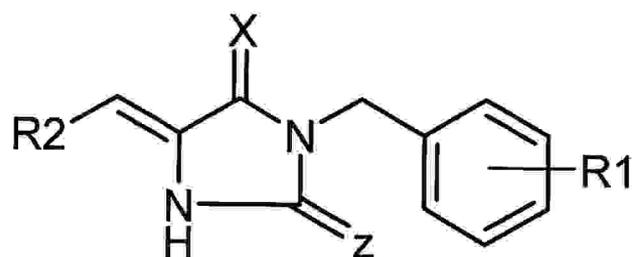


Figura 4

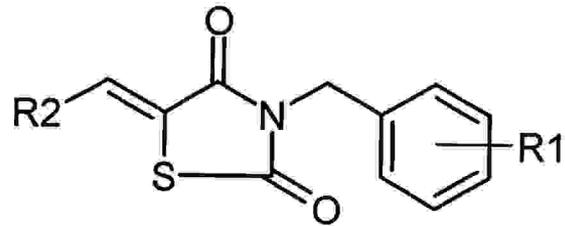


Figura 5

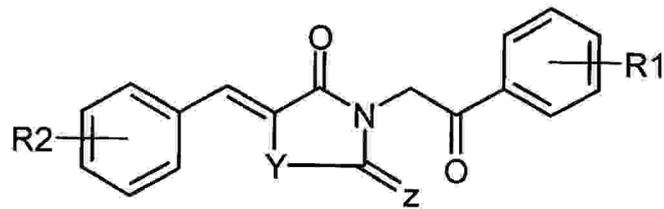


Figura 6

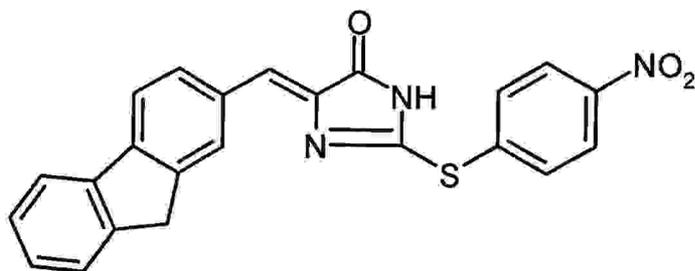


Figura 7

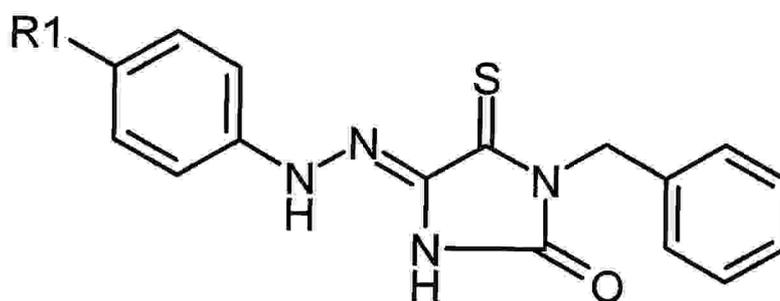


Figura 8

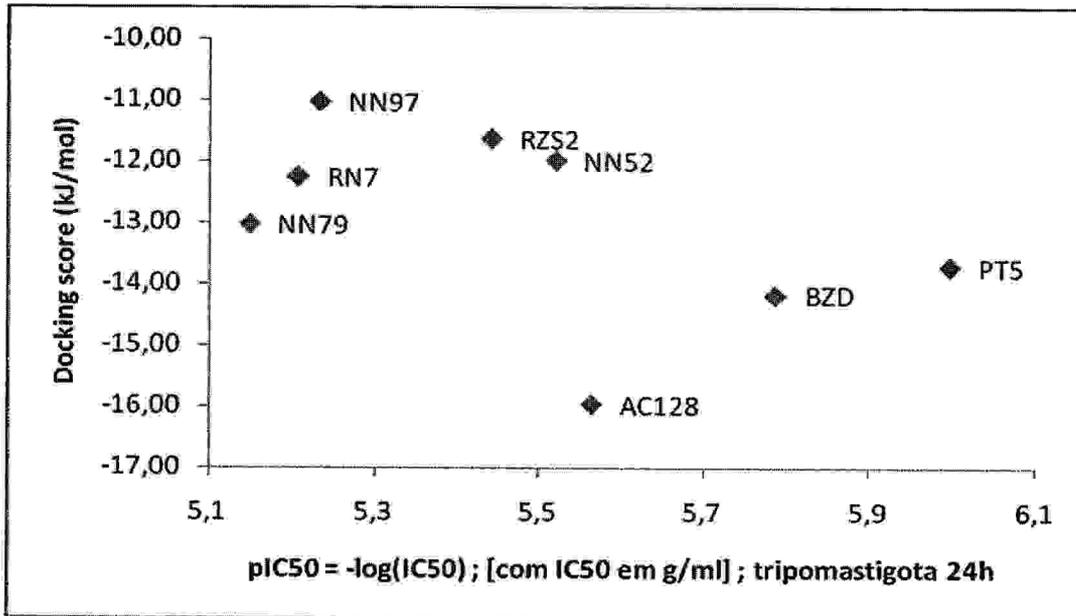


Figura 9

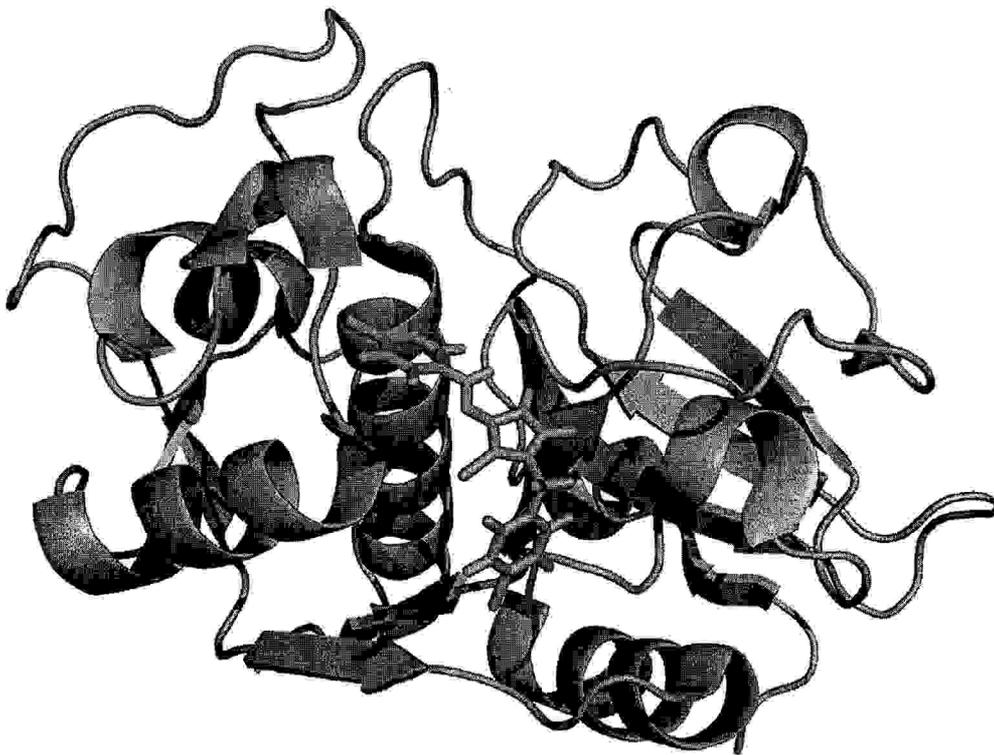
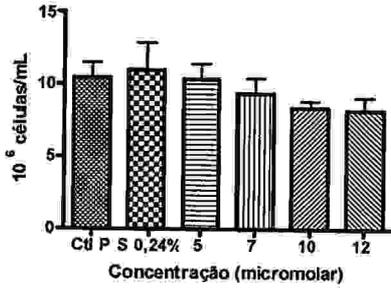
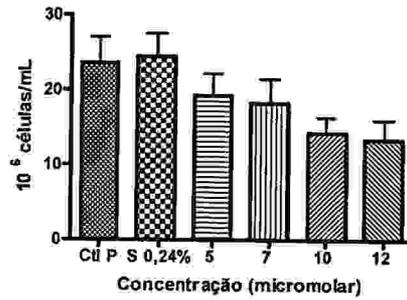


Figura 10

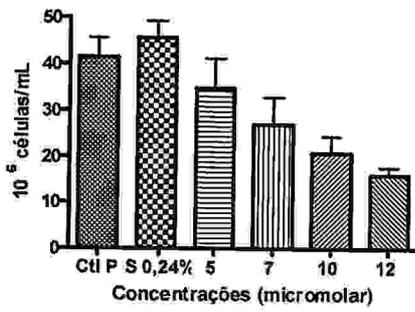
Epimastigotas tratados com LPSF/SF 29 por 24 horas



Epimastigotas tratados com LPSF/SF 29 por 48 horas



Epimastigotas tratados com LPSF/SF 29 por 72 horas



Tempo de tratamento (horas)	IC50 (μM)
24 horas	> 12 μM
48 horas	> 12 μM
72 horas	8,726 μM

Figura 11

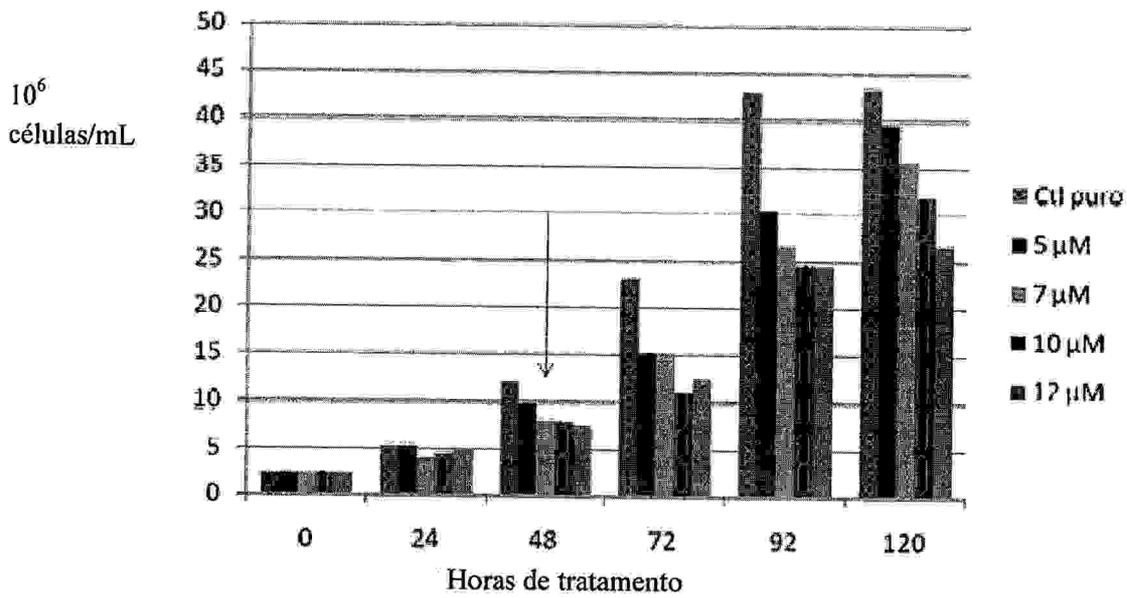


Figura 12

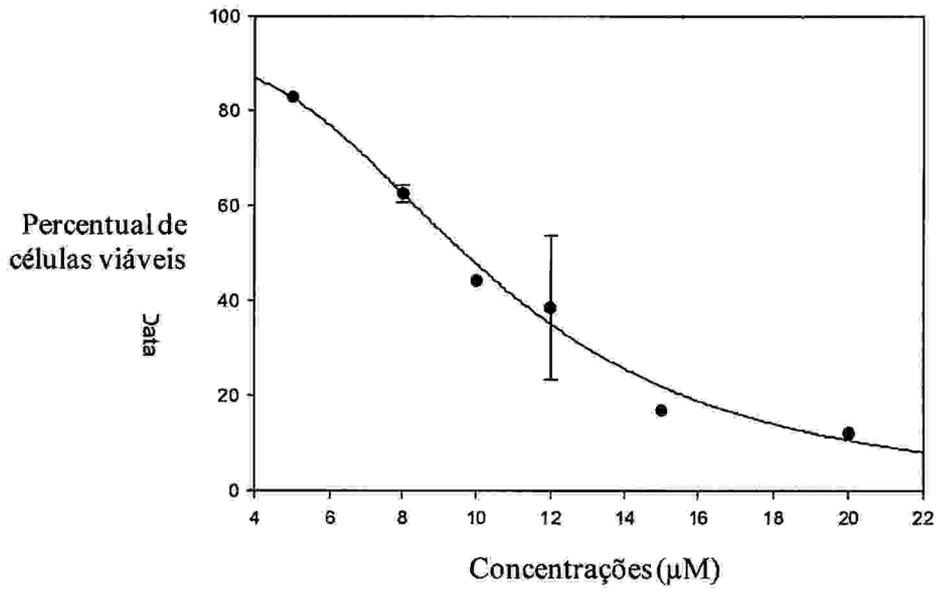


Figura 13

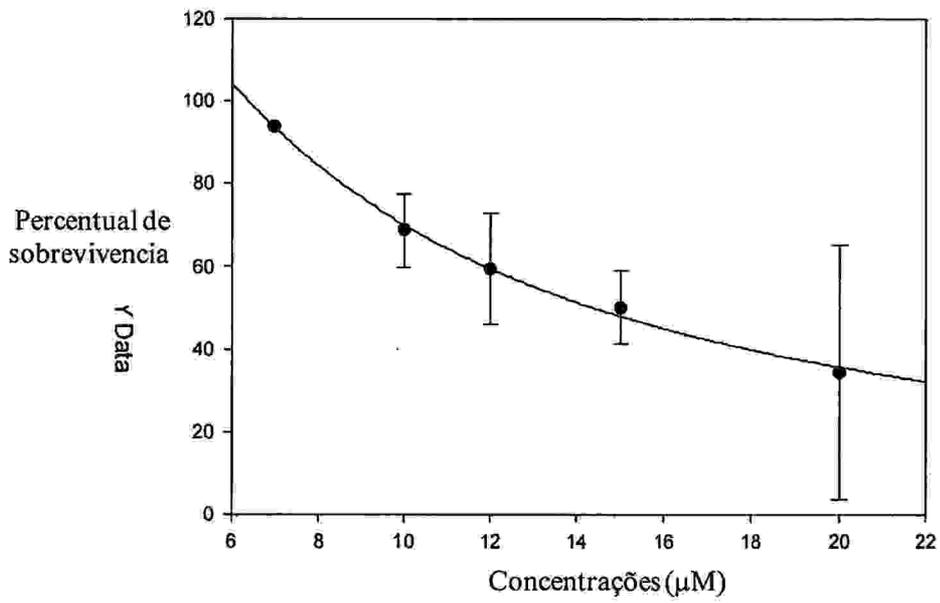


Figura 14

Viabilidade de Mo tratados com SF 29 por 72 h

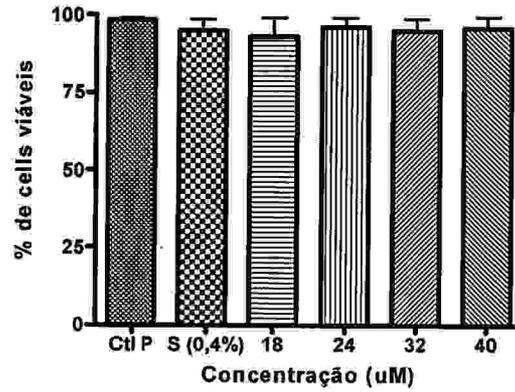
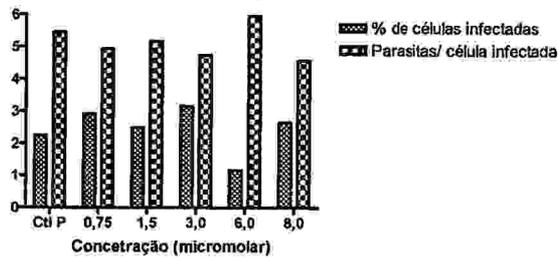
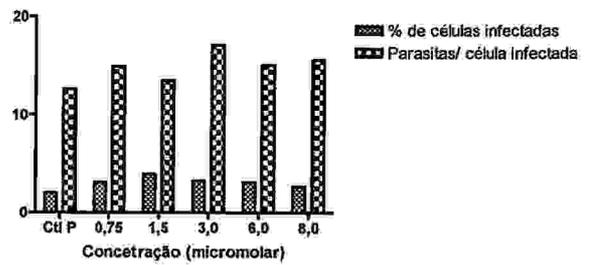
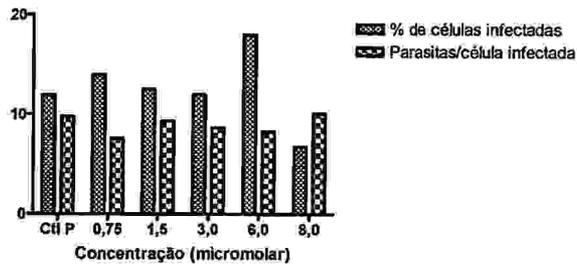


Figura 15

Efeito de LPSF/SF 29 em amastigotas de *T. cruzi*
(24 h de tratamento)Efeito de LPSF/SF 29 em amastigotas de *T. cruzi*
(48 h de tratamento)Efeito de LPSF/SF 29 em amastigotas de *T. cruzi*
(72 h de tratamento)Efeito de LPSF/SF 29 em amastigotas de *T. cruzi*
(96 h de tratamento)