



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 005445 4

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 3

Nome ou Razão Social: Universidade Federal de Pernambuco

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24134488000108

Nacionalidade: Brasileira

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 50670-901

País: Brasil

Telefone: (81)2126 8959

Fax: (81)2126 8959

Email: patentes_dine.propesq@ufpe.br

Depositante 2 de 3

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 11022597000191

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Agamenon Magalhães, S/N, Santo Amaro

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 50100-010

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Depositante 3 de 3

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 05440725000114

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. José de Sá Maniçoba, S/N, Centro

Cidade: Petrolina

Estado: PE

CEP: 56304-205

País: BRASIL

Telefone: (87) 210 16836

Fax: (87) 210 16836

Email:

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

Resumo: A presente invenção caracteriza-se pela obtenção de compostos indólicos-tiossemicarbazonas, testados em modelos experimentais in vitro frente a *Leishmania infantum*, que permitiram observar que houve uma inibição após 24h, de 100% das formas promastigotas nas concentrações 12,5 e 25 µg/mL. Esses resultados obtidos em modelos in vitro colocam os derivados indólicos-tiossemicarbazonas e seus sais como candidatos a novos agentes leishmanicidas.

Figura a publicar: 01

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 10

Nome: MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA

CPF: 28081951415

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Beta, nº 55, Vila Dois Carneiros

Cidade: Jaboatão dos Guararapes

Estado: PE

CEP: 54280-550

País: BRASIL

Telefone: (81) 997 622547

Fax:

Email: nenalima.mariadocarmo@gmail.com

Inventor 2 de 10

Nome: ANEKÉCIA LAURO DA SILVA

CPF: 05901605403

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Eurico Valois, nº 1319, Maués

Cidade: Vitória de Santo Antão

Estado: PE

CEP: 55604-010

País: BRASIL

Telefone: (81) 996 494712

Fax:

Email: anekecia@gmail.com

Inventor 3 de 10

Nome: LUIZ CARLOS ALVES

CPF: 47968290406

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Oito, nº 20, 5ª etapa, Rio Doce

Cidade: Olinda

Estado: PE

CEP: 53090-290

País: BRASIL

Telefone: (81) 991 687915

Fax:

Email: lcalves@cpqam.fiocruz.br

Inventor 4 de 10

Nome: FÁBIO ANDRÉ BRAYNER DOS SANTOS

CPF: 65963920400

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Oito, nº 20, 5ª etapa, Rio Doce

Cidade: Olinda

Estado: PE

CEP: 53090-290

País: BRASIL

Telefone: (81) 991 687915

Fax:

Email: brayner.santos@gmail.com

Inventor 5 de 10

Nome: SINARA MÔNICA VITALINO DE ALMEIDA

CPF: 06888866475

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Belminio Correia, 5554, apto. 202

Cidade: São Lourenço da Mata

Estado: PE

CEP: 54740-000

País: BRASIL

Telefone: (87) 981 119680

Fax:

Email: sinara.monica@gmail.com

Inventor 6 de 10

Nome: JAMERSON FERREIRA DE OLIVEIRA

CPF: 08394700454

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Limoeiro, nº 21, Peixinhos

Cidade: Olinda

Estado: PE

CEP: 53260-490

País: BRASIL

Telefone: (81) 999 195014

Fax:

Email: jamerson_lpe@hotmail.com

Inventor 7 de 10

Nome: PAULA ROBERTA DA SILVA

CPF: 09724399435

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Um, nº 284, Cajueiro Seco

Cidade: Jaboatão dos Guararapes

Estado: PE

CEP: 54330-040

País: BRASIL

Telefone: (81) 988 920609

Fax:

Email: paula.r.silva@hotmail.com.br

Inventor 8 de 10

Nome: KARLA RAÍZA CARDOSO RIBEIRO

CPF: 04786714585

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Professor Antônio Coelho, nº 276, apto. 102, Cidade
Universitária

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 50740-020

País: BRASIL

Telefone: (81) 995 888842

Fax:

Email: rcrkarla@yahoo.com.br

Inventor 9 de 10

Nome: DIOGO CHAVES GAMA AIRES

CPF: 07499349489

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua da Lavadeira, nº 15, Rio Doce (3ª etapa)

Cidade: Olinda

Estado: PE

CEP: 53080-310

País: BRASIL

Telefone: (81) 992 258499

Fax:

Email: diogoaires1@hotmail.com

Inventor 10 de 10

Nome: DOUGLAS DA CONCEIÇÃO ALVES DE LIMA

CPF: 10339362430

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Beta, nº 55, Vila Dois Carneiros

Cidade: Jaboatão dos Guararapes

Estado: PE

CEP: 54280-550

País: BRASIL

Telefone: (81) 996 040147

Fax:

Email: dcalveslima@hotmail.com

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU e Comp - COA 158.pdf
Procuração	Procuração UPE - COA 158.pdf
Procuração	Procuração UNIVASF - COA 158.pdf
Relatório Descritivo	RD - COA 158.pdf
Reivindicação	REIV - COA 158.pdf
Desenho	FIG - COA 158.pdf
Resumo	RES - COA 158.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

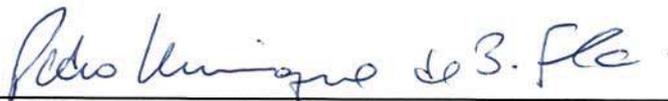
PROCURAÇÃO - TERMO DE OUTORGA

OUTORGANTE: UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, autarquia educacional vinculada a Secretaria de Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco, com sede na Av. Agamenon Magalhães, S/N, Bairro de Santo Amaro, Recife – PE, CEP: 50.100-010, inscrita no CNPJ sob o nº 11.022.597/0001-91, neste ato representado por seu Magnífico Reitor **Pedro Henrique de Barros Falcão**, brasileiro, casado, professor universitário, portador da RG nº 328.621-5 SSP/PE e inscrito no CPF/MF sob o nº 356.33.364-53, residente na Rua Isaac Salazar, Nº 189, apto. 402, Tamarineira, Recife, Pernambuco; nomeado pela Portaria de nº140 de 06/01/2016, publicada no D.O.U. do Governo do Estado de Pernambuco, Poder Executivo, de 07/01/2015, no exercício da sua competência que lhe foi delegada; e a Coordenadora do Núcleo de Inovação Tecnológica da Universidade de Pernambuco **Marleny Elizabeth Márquez de Martínez Gerbi**, brasileira, casada, professora associada da Universidade de Pernambuco, residente e domiciliada em Jaboatão dos Guararapes, grande Recife, portadora do CPF 665.730.414-53, cujos poderes lhe foram outorgados pelo referido Magnífico Reitor no exercício da competência que lhe foi delegada pela Portaria nº 0592 de 06 de janeiro de 2015.

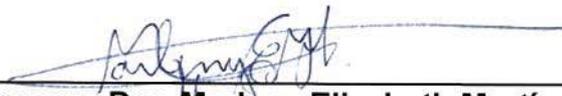
OUTORGADO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação, por meio do Decreto Lei Nº 9.388, de 20/06/45 (Decreto nº 62493, de 01/04/68 e Decretos nº. 53, de 18/11/66 e 252 de 28/02/67), inscrita no CNPJ/MF sob o nº 24.134.488/0001-08, com sede na Avenida Professor Moraes Rego nº 1.235, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, representada por seu Magnífico Reitor **Anísio Brasileiro de Freitas Dourado**, brasileiro, casado, professor universitário, portador da RG nº 1.065.220 SSP/PE e inscrito no CPF/MF sob o nº 127.044.234-15, nomeado pelo Decreto Presidencial de 04 de Outubro de 2011, publicado no D.O.U. de 2.10.2011, Seção 2, pág. 01, reconduzido pelo Decreto Presidencial de 08 de Outubro de 2015, publicado no D.O.U. de 9.10.2015, Seção 2, pág. 01, e a Diretora de Inovação Tecnológica do Gabinete do Reitor **Solange Galvão Coutinho**, brasileira, solteira, professora universitária, residente e domiciliada em Recife, portadora do C.P.F. 166.551.174-53, cujos poderes lhe foram outorgados pelo referido Magnífico Reitor no exercício da competência que lhe foi delegada pela Portaria nº 3660 de 14 de outubro de 2015.

PODERES: por este instrumento particular de mandato ficam outorgados poderes especiais para o Outorgado representar o Outorgante no país e em terceiros países, perante a União, os Estados, os Territórios, o Distrito Federal e seus órgãos de administração direta e indireta, inclusive o Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI e perante o poder Judiciário, para o fim de obter a proteção de direitos relativos à Propriedade industrial e/ou Intelectual e agir na defesa ativa e passiva dos interesses do Outorgante e Outorgados, especificamente para o pedido de patente de invenção de cotitularidade da UPE, UNIVASF, e UFPE, “DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE”, podendo, para tais efeitos, depositar pedido de patente de invenção ou de modelo de utilidade, pagar as retribuições e anuidades devidas, requerer as prorrogações ou renovações cabíveis; apresentar protestos, oposições, petições, recursos, réplicas e defesas, escritas ou orais; requerer licenças compulsórias, caducidade, e instauração de processos administrativos ou de nulidade, bem como praticar todo e qualquer outro ato que se faça necessário ao bom e fiel cumprimento desta procuração.

Recife, 06 de outubro de 2016.



Professor Dr. Pedro Henrique Saraiva Falcão
Reitor da Universidade de Pernambuco – UPE



Professora Dra. Marleny Elizabeth Martínez Gerbi
Coordenadora do NIT-UPE
Universidade de Pernambuco - UPE



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
GABINETE DA REITORIA
Avenida José de Sá Maniçoba, s/nº. – Centro – Petrolina / PE – CEP: 56.304-917
Tel/ fax: (87) 2101-6836 – www.univasf.edu.br
CNPJ: 05.440725/0001-14

PROCURAÇÃO

OUTORGANTE: A UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO, com sede na cidade de Petrolina à Av. José de Sá Maniçoba, S/N – Centro, CEP 56.304-205, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 05.440.725/0001-14, neste ato representado por seu Reitor Prof. Dr. **Julianeli Tolentino de Lima**, Brasileiro, casado, professor universitário, residente na Rua Renbrand nº 20, Cond. Portal das águas – Pedra do Bode, Petrolina – PE, CEP 56.332-435, portado da cédula de identidade nº 1.789.035 SSP/PB, inscrito no CF sob o número 965.575.594-00, em inteira submissão às disposições do Decreto nº 93.872, de 23 de Dezembro de 1986, da Lei nº 8.666, de 21 de Junho de 1993, no exercício da competência que lhe foi delegada pelo Decreto Presidencial de 24 de Janeiro de 2012, publicado no D.O.U de 24 de Janeiro de 2012, seção 2, Edição Extra, pág. 1.

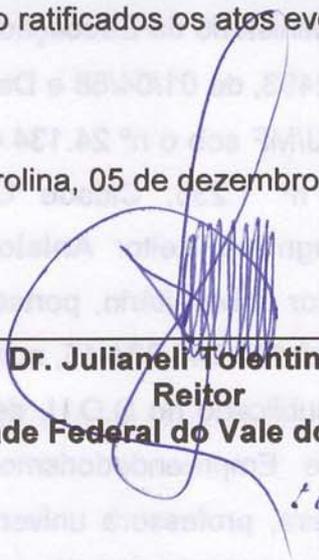
OUTORGADO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação, por meio do Decreto Lei Nº 9.388, de 20/06/45 (Decreto nº 62493, de 01/04/68 e Decretos nº. 53, de 18/11/66 e 252 de 28/02/67), inscrita no CNPJ/MF sob o nº 24.134.488/0001-08, com sede na Avenida Professor Moraes Rego nº 1.235, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, representada por seu Magnífico Reitor **Anísio Brasileiro de Freitas Dourado**, brasileiro, casado, professor universitário, portador da RG nº 1.065.220 SSP/PE e inscrito no CPF/MF sob o nº 127.044.234-15, nomeado pelo Decreto Presidencial de 04 de Outubro de 2011, publicado no D.O.U. de 2.10.2011, Seção 2, pág. 01, e a Diretora de Inovação e Empreendedorismo (DINE-UFPE), **Solange Galvão Coutinho**, brasileira, solteira, professora universitária, residente e domiciliada em Recife, portadora do C.P.F. 166.551.174-53, cujos poderes lhe foram outorgados pelo referido Magnífico Reitor no exercício da competência que lhe foi delegada pela Portaria nº 3660 de 14 de outubro de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
GABINETE DA REITORIA
Avenida José de Sá Maniçoba, s/nº. – Centro – Petrolina / PE – CEP: 56.304-917
Tel/ fax: (87) 2101-6836 – www.univasf.edu.br
CNPJ: 05.440725/0001-14

PODERES: por este instrumento particular de mandato ficam outorgados poderes especiais para o Outorgado representar o Outorgante no país e em terceiros países, perante a União, os Estados, os Territórios, o Distrito Federal e seus órgãos de administração direta e indireta, inclusive o Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI e perante o poder Judiciário, para o fim de obter proteção de direitos relativos à Propriedade industrial e/ou Intelectual e agir na defesa ativa e passiva dos interesses do Outorgante especificamente para o pedido de patente de invenção de co-titularidade da UNIVASF, UPE e UFPE, “**DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE**”, podendo, para tais efeitos, depositar pedido de patente de invenção ou de modelo de utilidade, pagar as retribuições e anuidades devidas, requerer as prorrogações ou renovações cabíveis; apresentar protestos, oposições, petições, recursos, réplicas e defesas, escritas ou orais; requerer licenças compulsórias, caducidade, e instauração de processos administrativos ou de nulidade, retirada de certificado, bem como praticar todo e qualquer outro ato que se faça necessário ao bom e fiel cumprimento desta procuração, podendo ainda agir em separado, independente da ordem de nomeação, ficando ratificados os atos eventualmente já praticados.

Petrolina, 05 de dezembro de 2016.



Prof. Dr. Julianeli Tolentino de Lima
Reitor
Universidade Federal do Vale do São Francisco

DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

01. A presente invenção se refere a moléculas ativas sobre *Leishmania infantum*. Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazonas úteis no tratamento da leishmaniose ou de outras manifestações clínicas que requeiram o uso antiparasitário.

02. A leishmaniose é uma parasitose presente principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, com diversas manifestações clínicas causadas por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Esta parasitose pode ser observada de três formas: visceral (conhecida como calazar, sendo considerada a forma mais grave da doença), a cutânea (mais comum) e a muco cutânea (Geneva, 2010; WHO, 2016).

03. É estimado que 900.000-1.3 milhões de novos casos e 20.000-30.000 mortes ocorram anualmente devido aos tipos de leishmaniose (WHO, 2016). A forma de tratamento para esta parasitose se baseia na quimioterapia, onde o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio são considerados os fármacos de escolha. No entanto, esta farmacoterapia apresenta algumas limitações como elevada toxicidade, baixa tolerabilidade devido à administração parenteral e ineficácia contra espécies resistentes (Boer et al., 2011; Minodier & Parola, 2007). Alguns outros fármacos atuam de maneira coadjuvante no tratamento da leishmaniose como pentamidina, anfotericina B, cetoconazol, itraconazol, fluconazol e miltefosina (Geneva, 2010).

04. Sendo assim, a busca por novas terapias que sejam mais acessíveis, mais seguras, de mais fácil administração, ao passo que mais eficaz em doses baixas com tratamentos a curto prazo e a um custo razoável se torna um grande desafio (Duque-Benítez et al., 2016). Nesse contexto, as tiossemicarbazonas (TSC) e os derivados indólicos ganham destaque como grupos privilegiados no desenvolvimento de moléculas promissoras para o tratamento de parasitoses (Cardoso et al., 2015; Oliveira-Filho et al., 2015; Melos et al., 2015).

05. As tiossemicarbazonas são compostos orgânicos nitrogenados que possuem diversas atividades biológicas como antidiabética (Kadowaki et al., 2013), antibacteriana, anti-fúngica (Beraldo & Gambino, 2004; Bharti et al., 2010) antimalárica (Adams et al., 2013), antineoplásica (Stariat et al., 2013; Chellan et al., 2012), antiparasitárias (Arancibia et al., 2014; Moreira et al., 2014), anti-HIV (Patel et al., 2013) anticonvulsivante e antidepressiva (Kang et al., 2011). Logo, esse grupo de moléculas surgem como perspectivas de novos fármacos podendo, assim, contribuir nos estudos para a descoberta de compostos potencialmente bioativos.

06. Melos et al. (2015) em seu estudo recente demonstraram a atividade de derivados tiossemicarbazonas frente formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* além de um maior índice de seletividade dos compostos testados quando comparados com a pentamidina.

07. Ainda, é possível observar um provável mecanismo de ação das TSC frente a enzima NO sintase, no qual as TSC são capazes de causar a inibição enzimática. Estudos sobre a morfologia e vias metabólicas neste parasito têm contribuído para a elucidação de alvos na ação de novos agentes terapêuticos (Rodrigues & Souza, 2008).

08. A mitocôndria em parasitos tripanossomatídeos é um alvo quimioterapêutico bastante atrativo devido suas características em relação a função e estrutura que são diferentes das células de mamíferos. A manutenção do potencial transmembrana mitocondrial é essencial para a sobrevivência dos parasitos através da redução do estresse oxidativo (Van Hellemond et al., 2005). Britta et al. (2012) revelaram que esses derivados foram capazes de causar alterações ultraestruturais em promastigotas de *L. amazonensis* especialmente na mitocôndria, onde foi capaz de ser evidenciado um processo autofágico e vacuolização do citoplasma. Além disso, ocorreu a despolarização do potencial de membrana mitocondrial (PMM), sugerindo que a geração de espécies reativas do oxigênio afeta a função mitocondrial do parasito.

09. O processo de obtenção de novos derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazonas através da hibridação equimolar do núcleo indólico e do grupo tiossemicarbazida não substituído ou polissubstituídos por bromo, metil, etil, metóxi, nitro nas posições R1, R2 e/ou R3, na presença de um ácido (ácido acético e/ou ácido clorídrico) e solventes tais como metanol, etanol, tetraidrofurano, benzeno, tolueno ou

dimetilformamida, em uma temperatura ambiente ou superior ao ponto de fusão dos reagentes. Purificados através de cristalizações sucessivas em metanol, etanol, tolueno, dioxano ou tetraidrofurano (Figura 1).

FIGURA 1

10. Esse procedimento permite obter os compostos reivindicados, através de reações de condensação do grupo tiossemicarbazida não substituído ou polissubstituídos com os derivados indólicos. Estes derivados são quimicamente denominados: 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-feniltiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-tolil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-tolil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-nitro-fenil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-nitro-fenil)tiossemicarbazona.

11. Alguns exemplos da elucidação estrutural dos novos derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazonas:

2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-feniltiossemicarbazona-(**LQIT-01**)

C₁₇H₁₅N₄SBr. M. M.: 387,2962 g/mol. RMN¹H (DMSO, d₆, 400MHz) δ: 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.18 (t, 1H, J= 7.2Hz, benzil), 7.27 (s, 1H, indol), 7.37 (t, 2H, J+8Hz, benzil), 7.69 (d, 2H, J=7.2Hz, benzil), 7.96 (d, 1H, J=2.8Hz, indol), 7.97 (s, 1H, indol), 8.38 (s, 1H, =CH-), 9.69 (s, 1H, NH), 11.64 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d₆, 100MHz) δ: 20.85, 104.02, 111.60, 120.72, 124.55, 124.55, 124.78, 125.98, 126.42, 128.13, 128.13, 131.40, 131.78, 133.69, 139.25, 140.43, 174.46. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1089), C=N (1595), N-H (3326.4).

2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazona-(**LQIT-02**)

C₁₇H₁₅N₄SBr. M. M.: 387,2962 g/mol. RMN¹H (DMSO, d₆, 400MHz) δ: 2.48 (s, 3H,

CH₃), 7.17 (s, 1H, benzil), 7.19 (s, 1H, indol), 7.37 (t, 2H, J=8Hz, benzil), 7.71 (d, 2H, J=8Hz, benzil), 7.98 (s, 1H, indol), 8.17 (s, 1H, indol), 8.38 (s, 1H, =CH-), 9.73 (s, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH), 11.80 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d₆, 100MHz) δ: 16.35, 110.99, 113.38, 121.25, 123.76,, 124.22, 124.72, 125.34, 125.48, 128.18, 128.18, 131.88, 135.33, 139.28, 140.50, 174.37. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1080), C=N (1595.6), N-H (3309.4), N-H (3410.7).

2-((7-bromo-5-metil-1H-indol-3-il)metileno)-N-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona-
(LQIT-03)

C₁₈H₁₇N₄SBrO. M. M.: 417,3221 g/mol. RMN¹H (DMSO, d₆, 400MHz) δ: 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.93 (d, 2H, J= 8.8 Hz, benzil), 7.26 (s, 1H, indol), 7.51 (d, 2H, J= 8.8 Hz, benzil), 7.94 (d, 1H, J= 2.8 Hz, indol), 7.97 (s, 1H, indol), 8.37 (s, 1H, =CH-), 9.56 (s, 1H, NH), 11.53 (s, 1H, NH), 11.77 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d₆, 100MHz) δ: 20.87, 55.23, 104.01, 111.68, 113.32, 120.74, 126.00, 126.41, 126.77, 126.77, 131.38, 131.62, 132.22, 133.69, 140.23, 156.70, 156.70, 174.99. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1080), C=N (1598.9), N-H (3149.1), N-H (3300.6), N-H (3439.2).

2-((5-bromo-7-metil-1H-indol-3-il)metileno)-N-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona-
(LQIT-04)

C₁₈H₁₇N₄SBrO. M. M.: 417,3221 g/mol. RMN¹H (DMSO, d₆, 400MHz) δ: 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, 2H, J= 8.4 Hz, benzil), 7.16 (s, 1H, indol), 7.52 (d, 2H, J= 8.8 Hz, benzil), 7.96 (s, 1H, indol), 8.16 (s, 1H, indol), 8.37 (s, 1H, =CH-), 9.60 (s, 1H, NH), 11.51 (s, 1H, NH), 11.86 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d₆, 100MHz) δ: 16.40, 55.26, 111.08, 113.38, 121.28, 123.74, 125.37, 125.37, 125.51, 126.55, 131.76, 132.26, 135.35, 140.37, 156.68, 156.68, 174.91. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1040), C=N (1599.2), N-H (3150), N-H (3311.5).

2-((5-bromo-7-metil-1H-indol-3-il)metileno)-N-(p-tolil)tiossemicarbazona-**(LQIT-05)**

C₁₈H₁₇N₄SBr. M. M.: 401,3227 g/mol. RMN¹H (DMSO, d₆, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s, 3H, CH₃), 7.17 (d, 2H, J= 8.4 Hz, benzil), 7.23 (s, 1H, indol), 7.57 (d, 2H, J= 8.4 Hz, benzil), 8.05 (s, 1H, indol), 8.06 (s, 1H, indol), 8.34 (s, 1H, =CH-), 9.93

(s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 12.35 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d6, 100MHz) δ : 16.33, 20.51, 113.35, 117.79, 120.40, 121.23, 124.31, 124.47, 125.35, 126.30, 128.64, 135.33, 136.71, 138.77, 140.35, 174.45, 174.45, 185.11. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1040), C=N (1589.7), N-H (3107.3), N-H (3171.7).

2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-tolil)tiossemicarbazona-(**LQIT-06**) C₁₈H₁₇N₄SBr. M. M.: 401,3227 g/mol. RMN¹H (DMSO, d6, 400MHz) δ : 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.36 (s, 3H, CH₃), 7.16 (d, 2H, J= 8 Hz, benzil), 7.32 (s, 1H, indol), 7.54 (d, 2H, J= 8 Hz, benzil), 7.90 (s, 1H, indol), 8.28 (s, 1H, indol), 8.29 (s, 1H, =CH-), 9.93 (s, 1H, NH), 11.59 (s, 1H, NH), 12.26 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d6, 100MHz) δ : 20.85, 40.12, 104.32, 111.65, 118.51, 120.05, 124.62, 125.89, 125.99, 126.40, 127.24, 128.60, 131.38, 133.20, 133.79, 136.69, 139.11, 185.28. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1076.6), C=N (1532.0), N-H (3105.8), N-H (3500.0).

2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona-(**LQIT-07**) C₁₉H₁₉N₄SBr. M. M.: 415,3492 g/mol. RMN¹H (DMSO, d6, 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.61 (q, 2H, J= 7.2 Hz, CH₂), 7.17 (s, 1H, indol), 7.21 (d, 2H, J= 8 Hz, benzil), 7.59 (d, 2H, J= 8 Hz, benzil), 7.98 (s, 1H, indol), 8.17 (s, 1H, indol), 8.38 (s, 1H, =CH-), 9.65 (s, 1H, NH), 11.60 (s, 1H, NH), 11.86 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d6, 100MHz) δ : 15.69, 16.37, 27.68, 111.02, 113.37, 121.25, 123.76, 124.37, 125.34, 125.47, 125.47, 127.46, 127.46, 131.83, 135.34, 136.90, 140.33, 140.38, 174.42. IV (KBr, cm⁻¹): C=S (1080.6), C=N (1593.4), N-H (3258.7), N-H (3400.0), N-H (3623).

2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona-(**LQIT-08**) C₁₉H₁₉N₄SBr. M. M.: 415,3492 g/mol. RMN¹H (DMSO, d6, 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H, J= 7.6 Hz, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.61 (q, 2H, J= 7.6 Hz, CH₂), 7.20 (d, 2H, J= 8.4 Hz, benzil), 7.27 (s, 1H, indol), 7.57 (d, 2H, J= 8 Hz, benzil), 7.95 (s, 1H, indol), 7.97 (s, 1H, indol), 8.38 (s, 1H, =CH-), 9.62 (s, 1H, NH), 11.60 (s, 1H, NH), 11.78 (s, 1H, NH). RMN 13C (DMSO, d6, 100MHz) δ : 15.69, 20.85, 27.68, 104.03, 111.64,

120.72, 124.67, 125.97, 126.40, 127.41, 131.38, 131.38, 131.73, 133.70, 136.88, 140.29, 140.29, 140.37, 174.53. IV (KBr, cm^{-1}): C=S (1080.6), C=N (1592.1), N-H (3170), N-H (3294.2).

12. Formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LTB 0016), foram mantidas em meio Schneider (Sigma) suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de estreptomicina em temperatura de 26° C. Sendo realizado repique dos parasitos a cada três dias.

13. Na avaliação da citotoxicidade dos compostos, as células macrofágicas (J774), foram cultivadas em garrafa de culturas, contendo meio RPMI (Sigma-Aldrich) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab), conservadas na estufa a 37°C. Sendo o meio de cultura trocado duas vezes por semana. O teste de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-dieniltetrazolium-Sigma -Aldrich) é baseado na redução dos sais amarelos de tetrazólio por redutases mitocondriais de células metabolicamente ativas os quais formam cristais azuis, intracelularmente, que são solubilizados e posteriormente analisados por espectrofotometria UV/visível. Dessa forma, quanto menor for a viabilidade celular, menor será a redução do MTT e menor o sinal espectrofotométrico.

14. Células macrofágicas foram semeadas em placas de 96 poços na concentração de 6×10^5 células/poço e incubados uma atmosfera de 5% de CO_2 a 37°C. Após 24 horas, o meio de cultura foi removido e as células foram incubadas na presença de várias concentrações dos compostos (15; 7,5; 3,75; 1,88; e 0,94 $\mu\text{g/mL}$) por 48 h. Após este período, o meio foi novamente retirado e adicionado a mesma quantidade de meio RPMI sem vermelho de fenol mais 10 μL de MTT, a uma concentração de 5mg/mL diluído em PBS, as células foram incubadas por mais 3 horas nas mesmas condições de cultivo. Após incubação, o MTT foi retirado cuidadosamente e adicionado 100 μL de DMSO por poço para a solubilização dos cristais derivados da redução do MTT, seguido de agitação da placa durante 15 minutos. A leitura da absorbância dos cristais de formazan solubilizados foi realizada utilizando o leitor de ELISA Benchmark Plus (Bio-Rad) com comprimento de onda de 490 nm, por 15 segundos. A porcentagem de células viáveis em relação às células controle foi estimada. A concentração capaz de causar a perda de viabilidade em 50% (CC_{50}) das células foi determinada por análise de regressão logarítmica dos dados obtidos pelo software SPSS 8.0 para Windows.

15. Para realização dos testes *in vitro* dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas, as formas promastigotas *Leishmania infantum*, foram coletadas, contadas e diluídas em meio Schneider (Sigma-aldrich) suplementado com 10% de SFB (Cultilab), em uma concentração de 1×10^6 células/mL. Em seguida as células foram encubadas em diferentes concentrações dos compostos (25; 12,5; 6,25; 3,12 e 1,56 $\mu\text{g/ml}$), por 72 horas. No controle, foram incubadas as células apenas com o meio Schneider. O crescimento da cultura foi acompanhado a cada 24 horas, através de contagens utilizando a câmara Neubauer. A concentração que inibe 50% do crescimento dos parasitos- IC_{50} foi o parâmetro utilizado para estimar a inibição do crescimento. A IC_{50} foi determinada após 72 horas de cultivo por análise de regressão linear. Cada teste foi feito em 03 experimentos independentes em triplicata. O índice de seletividade (IS) foi determinado como a razão entre os valores de CC_{50} e IC_{50} obtidos para cada composto. Cada experimento foi realizado em dois experimentos distintos em quadruplicata.

16. A literatura mostra que as tiossemicarbazonas apresentam atividade leishmanicida (Schöder et al., 2013). No presente trabalho realizamos uma triagem da atividade biológica de 10 produtos sintéticos, derivados da estrutura da tiossemicarbazona sobre macrófagos e sobre as formas evolutivas de *L. infantum*.

17. O potencial citotóxico dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas foi avaliado pela técnica do MTT a realização desse teste é um dos principais parâmetros que deve ser levado em consideração no desenvolvimento de uma nova molécula com atividade biológica, pois a molécula deve ser mais seletiva ao parasito do que as células do hospedeiro (Liñares et al., 2006).

18. Os derivados foram capazes de induzir alguma citotoxicidade nos macrófagos, sendo o grau de citotoxicidade variável entre os compostos testados. O composto LQIT/PR-10 foi o mais citotóxico com a CC_{50} de 17,06 μM e o composto menos tóxico foi o LQIT/PR-05 com CC_{50} de 59,90 μM . Os demais compostos apresentaram CC_{50} entre 17,33 à 46,38. A anfotericina B, foi o fármaco padrão utilizado e apresentou CC_{50} de 97,63 μM .

19. Os novos derivados indólicos-tiossemicarbazonas, foram utilizados para realizar o ensaio *in vitro*, com o objetivo de identificar os compostos mais promissores.

Teste com modelos animais são de fundamental importância na investigação para o desenvolvimento de medicamentos eficazes, mas novos compostos candidatos a fármacos necessitam de uma seleção prévia através de ensaios *in vitro* (Druilhe et al., 2002).

20. Analisando os resultados do crescimento das formas promastigotas em 50% (IC₅₀) os compostos LQIT/PR foram capazes de inibir as formas promastigotas, com valores de IC₅₀ que variam de 4,36 a 23,25 µM, sendo os resultados mais significativos contra as formas promastigotas com valores de IC₅₀ de 5,60 µM e 4,36 µM, evidenciado pelas moléculas LQIT/PR-02 e LQIT/PR-09, respectivamente (Tabela 1). Foi observado que composto LQIT/PR02 inibiu 100% das formas promastigotas na concentração de 25 µg/mL em 24 horas e 25 e 12 µg/mL em 48 e 72 horas. O derivado LQIT/PR-09 obteve uma inibição de 100% das formas promastigotas nas concentrações de 25, 12 e 6,3 µg/mL após 48 e 72 horas.

21. Na avaliação leishmanicida foi verificado a eficácia dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas sobre as formas promastigotas de *L. infantum* calculando o IC₅₀, juntamente com os resultados do CC₅₀ foi possível determinar o índice de seletividade (IS) (Tabela 1) dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas, através da razão entre a CC₅₀ e a IC₅₀ da forma promastigota, os compostos que apresentaram ser mais seletivos ao parasito do que as células de mamíferos, foram as mesmas que apresentaram a melhor IC₅₀, os derivados LQIT/PR-02 e LQIT/PR-09 apresentando IS de 4,91 e 3,98 respectivamente.

Tabela 1: Análise do Índice de seletividade dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas.

Composto	µM		
	IC ₅₀	CC ₅₀	IS
LQIT/PR-01	6,12	18,84	3,08
LQIT/PR-02	5,60	27,52	4,91
LQIT/PR-03	8,43	27,86	3,30
LQIT/PR-04	8,93	21,44	2,40
LQIT/PR-05	23,35	59,90	2,56
LQIT/PR-06	11,46	26,04	2,27
LQIT/PR-07	16,70	31,42	1,88

LQIT/PR-08	13,51	46,38	3,43
LQIT/PR-09	4,36	17,33	3,98
LQIT/PR-10	11,97	17,06	1,43
Anfotericina B	0,05	105.7	2114

Legenda: IC₅₀ – concentração que inibe 50% do crescimento das formas promastigotas de *L. infantum*

CC₅₀ – concentração capaz de causar a perda da viabilidade em 50% das células Vero

IS (Índice de seletividade) – CC₅₀ Vero/IC₅₀ Promastigotas

22. Os compostos avaliados neste estudo possuem como diferença estrutural a presença do núcleo indólico substituído (5-CH₃/7-Br; 5-Br/7-CH₃) e à substituição presente no N⁴ da tiossemicarbazona. Foi possível observar que a ordem do posicionamento dos grupos metil e bromo ligados ao grupamento indólico não repercutem diretamente na atividade leishmanicida como observado na tabela 1, sendo o efeito da atividade biológica atribuída ao substituinte do N⁴.

23. Em relação ao R₁, a presença dos substituintes fenil (LQIT/PR-01 e LQIT/PR-02), metóxi-fenil (LQIT/PR-03 e LQIT/PR-04) e etil-fenil (LQIT/PR-09) ligados ao N⁴ da tiossemicarbazona demonstram a importância desses grupos químicos para o aumento da atividade leishmanicidas. Mellos et al. (2015) demonstrou em seu trabalho que tiossemicarbazonas não substituídas no N⁴ (NH₂) não obtiveram bons resultados na atividade leishmanicida ressaltando assim a importância da substituição com grupo aromático nessa porção da molécula, assim como evidenciado em nosso estudo, onde os compostos LQIT/PR-07 e LQIT/PR-08 foram fracamente ativos contra formas promastigotas de *L. infantum*. Estudos de Manzano et al. (2016), demonstram também que tiossemicarbazona substituídas com compostos aromáticos são mais ativas nas atividades biológicas.

24. Segue exemplos de microscopia eletrônica de varredura com o objetivo de avaliar ação do composto sobre a morfologia e membrana das formas promastigotas de *L. infantum*. As moléculas abaixo foram incubadas em presença dos compostos nas concentrações correspondentes a 1 e 2x IC₅₀/72 horas e então processadas como de rotina para microscopia eletrônica de varredura. O controle negativo da microscopia foi observado a forma promastigota com forma e tamanho característicos (corpo celular alongado e flagelo grande). A anfotericina B foi capaz de causar destruição maciça de todas as formas promastigotas. Para os compostos de interesse deste estudo, foi evidenciado que em ambas as concentrações adotadas para esse experimento, os

compostos foram capazes de causar danos à membrana das formas evolutivas promastigotas de *L. infantum*. O LQIT/PR-09 causou perda e /ou diminuição do flagelo além de causar arredondamento do corpo celular. Já o LQIT/PR-02, além dos danos causados pelo LQIT/PR-09, este também foi capaz de causar destruição do corpo celular das formas promastigotas de *L. infantum*. (Figura 15).

25. Na figura 2 demonstra-se através da microscopia eletrônica de varredura de formas promastigotas de *L. infantum*. Onde se indica A- Controle; B- parasito tratado com 1x IC₅₀ do composto LQIT/PR-09; C- parasito tratado com 1x IC₅₀ do composto LQIT/PR-02; D- Controle tratado com a Anfotericina B (fármaco padrão). Alterações morfológicas no parasito também foram evidenciadas no trabalho de Britta et al. (2015), onde as formas promastigotas tratadas com derivados tiossemicarbazonas mostram alterações na forma, tamanho e desintegração celular em parasitos, assim como foi observado nesse trabalho.

26. Nas legendas C e D, onde C representa a ação do LQIT/PR09 semelhantes as alterações com formações semelhantes a “bolhas” observadas no fármaco padrão D.

27. Nas legendas E e F se visualiza imagens ampliadas onde invaginações foram causadas após o tratamento com os derivados em estudo.

28. Referências

29. Geneva: World Health Organization; 2010. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis. World Health Organization Technical Report Series 949; pp. xii–xiii.

30. WHO. World Health Organization; 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>

31. Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5:150–8.

32. Den Boer, M.; Argaw, D.; Jannin, J.; Alvar, J. Leishmaniasis impact and treatment access. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011, 17, 1471–1477.

33. Duque-Benítez SM, Ríos-Vásquez LA, Ocampo-Cardona R, Cedeño DL,

Jones MA, Vélez ID, Robledo SM. Synthesis of Novel Quaternary Ammonium Salts and Their in Vitro Antileishmanial Activity and U-937 Cell Cytotoxicity. *Molecules*. 2016 Mar 29;21(4).

34. Oliveira-Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Espíndola JW, Ferreira LF, de Simone CA, Ferreira RS, Coelho PL, Meira CS, Magalhaes Moreira DR, Soares MB, Lima Leite AC. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg Med Chem*. 2015 Dec 1;23(23):7478-86

35. Melos JL, Torres-Santos EC, Faiões Vdos S, Del Cistia Cde N, Sant'Anna CM, Rodrigues-Santos CE, Echevarria A. Novel 3,4-methylenedioxyde-6-X-benzaldehyde-thiosemicarbazones: Synthesis and antileishmanial effects against *Leishmania amazonensis*. *Eur J Med Chem*. 2015 Oct 20;103:409-17

36. Cardoso MV, de Siqueira LR, da Silva EB, Costa LB, Hernandez MZ, Rabello MM, Ferreira RS, da Cruz LF, Moreira DR, Pereira VR, de Castro MC, Bernhardt PV, Leite AC. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-*Trypanosoma cruzi* agents: structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur J Med Chem*. 2014 Oct 30;86:48-59

37. Rodrigues JCF, de Souza W (2008) Ultrastructural alterations in organelles of parasitic protozoa induced by different classes of metabolic inhibitors. *Curr Pharm Des* 14: 925–938.

38. Van Hellemond JJ, Opperdoes FR, Tielens AGM (2005) The extraordinary mitochondrion and unusual citric acid cycle in *Trypanosoma brucei*. *Biochem Soc* 33: 967–971.

39. Britta EA, Barbosa Silva AP, Ueda-Nakamura T, Dias-Filho BP, Silva CC, et al. (2012) Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derived from Limonene Complexed with Copper Induced Mitochondrial Dysfunction in *Leishmania amazonensis*. *PLoS ONE* 7(8): e41440. doi:10.1371/journal.pone.0041440.

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE, caracterizada por conter a síntese de dez derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazonas, como insumos farmacêuticos ativos; estes derivados são quimicamente denominados: 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-feniltiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-fenil-tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-metoxi-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-tolil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-tolil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)tiossemicarbazona; 2-((5-bromo-7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-nitro-fenil)tiossemicarbazona; 2-((7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(4-nitro-fenil)tiossemicarbazona.

2. DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter compostos indólicos-tiossemicarbazonas, testados em modelos experimentais *in vitro* frente a *Leishmania infantum*, que permitiram observar que houve uma inibição após 24h, de 100% das formas promastigotas nas concentrações 12,5 e 25 µg/mL.

3. DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE, de acordo com a reivindicações 1 e 2, caracterizada pelos compostos indólicos-tiossemicarbazonas serem utilizados individualmente ou em combinação com outros agentes uso antiparasitário para fins de tratamento da leishmaniose em humano e /ou animais.

4. DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE, de acordo com a reivindicações 1 a 3, caracterizada para produção de preparações farmacêuticas e/ou veterinárias sob a forma de: pós, grânulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, soluções orais e/ou injetáveis, pomadas, cremes, elixires, xarope, emulsões, suspensões, loções, emplastos, géis, sistemas de liberação controlada como micro e nanocápsulas, micro e nanopartículas, complexos de inclusão, micro e nanoemulsões, lipossomas e hidrogéis, juntamente com um ou mais adjuvantes e/ou veículos.

FIGURA 1

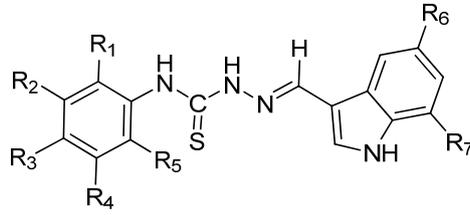
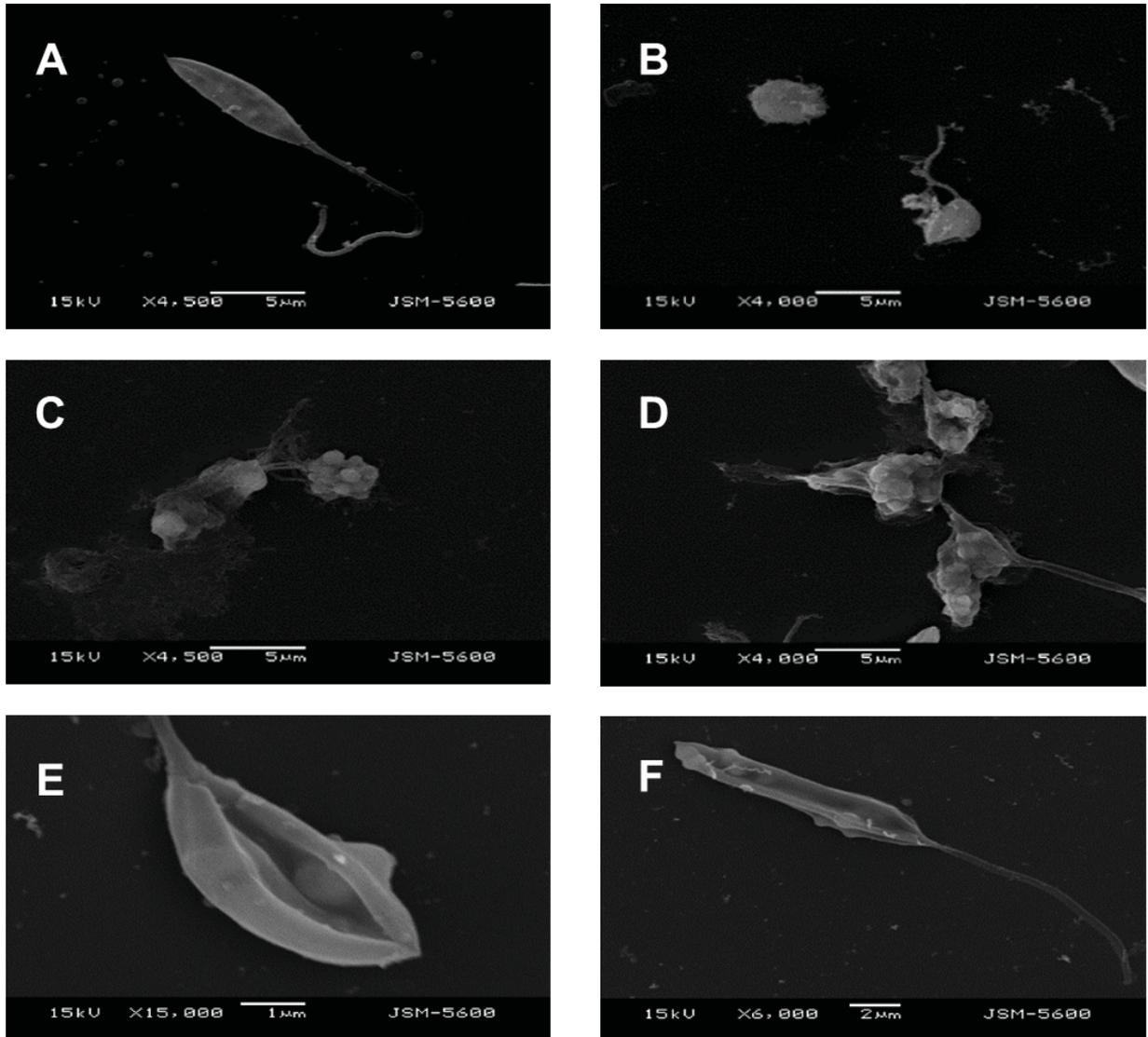


FIGURA 2



RESUMO

DERIVADOS INDÓLICOS-TIOSSEMICARBAZONAS ÚTEIS AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

A presente invenção caracteriza-se pela obtenção de compostos indólicos-tiossemicarbazonas, testados em modelos experimentais *in vitro* frente a *Leishmania infantum*, que permitiram observar que houve uma inibição após 24h, de 100% das formas promastigotas nas concentrações 12,5 e 25 µg/mL. Esses resultados obtidos em modelos *in vitro* colocam os derivados indólicos-tiossemicarbazonas e seus sais como candidatos a novos agentes leishmanicidas.