



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 013082 7

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

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

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: Avenida Agamenon Magalhães, S/N, Santo Amaro

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 50100-010

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS

Resumo: A presente invenção se refere a moléculas ativas sobre processos inflamatórios. Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados N-((1H-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas, os quais através de análise por cristalografia de raios-X podemos confirma a maior estabilidade dos derivados formados que apresentam diastereoisomeria E. Os testes em modelos experimentais inflamatórios in vitro e in vivo permitiram observar que houve uma inibição 1h de administração - 74,34 % de inibição e 6hs - 92,53 % de inibição nas doses testadas nas concentrações 30 e 60 mg/Kg. Esses resultados obtidos em modelos in vitro e in vivo colocam os derivados N-((1H-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas e seus sais como candidatos a novos agentes anti-inflamatórios e analgésicos.

Figura a publicar: 4

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 6

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) 212 68347

Fax:

Email: nenalima.mariadocarmo@gmail.com

Inventor 2 de 6

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 3 de 6

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 4 de 6

Nome: ANA DAURA TRAVASSOS DE OLIVEIRA MORAES

CPF: 01469818477

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação

Endereço: Rua do Bom Pastor. nº 1505. Apto. 301, Bloco A. Iputinga

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 50670-260

País: BRASIL

Telefone: (81) 996 525212

Fax:

Email: daura.travassos@yahoo.com.br

Inventor 5 de 6

Nome: ALICE DA CONCEIÇÃO ALVES DE LIMA

CPF: 10339360496

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) 997 585631

Fax:

Email: alicealvesdelima@gmail.com

Inventor 6 de 6

Nome: JOSÉ CLEBERSON SANTOS SOARES

CPF: 10298069423

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua B, nº25, Vila Dois Carneiros

Cidade: Jaboatão dos Guararapes

Estado: PE

CEP: 54290-260

País: BRASIL

Telefone: (81) 986 962879

Fax:

Email: jcleberon@outlook.com

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU e Comp - COA 188.pdf
Procuração	Procuração patente UPE.pdf
Relatório Descritivo	RD - COA 188.pdf
Reivindicação	REIV - COA 188.pdf
Desenho	FIG - COA 188.pdf
Resumo	RES - COA 188.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.



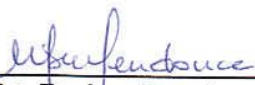
PROCURAÇÃO - TERMO DE OUTORGA

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.

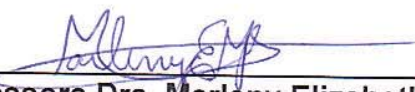
OUTORGADO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação, por meio do Decreto Lei Nº 9.388, de 20/06/45 (Decreto nº 62493, de 01/04/68 e Decretos nº. 53, de 18/11/66 e 252 de 28/02/67), inscrita no CNPJ/MF sob o nº 24.134.488/0001-08, com sede na Avenida 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, e UFPE, “**DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS**”, 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 maio de 2017.


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

Prof.^a Maria do Socorro de Mendonça Cavalcanti
VICE-REITORA


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

DERIVADOS INDÓLICOS-*N*-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS

01. A presente invenção se refere a moléculas ativas sobre processos inflamatórios e algésicos. Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados *N*-((1H-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas úteis no tratamento de processos inflamatórios ou de outras manifestações clínicas que requeiram o uso de anti-inflamatórios e analgésicos.

02. A inflamação é conhecida como uma resposta defensiva à um trauma mecânico ou outros estímulos nocivos. Prolongada e persistente, a inflamação pode levar à destruição dos tecidos e doenças crônicas. A busca de novas moléculas que conduzam a novos prótipos de fármacos anti-inflamatórios estimulam a comunidade científica. Derivados *N*-acil-hidrazina são relatados na literatura por sua potencialidade anti-inflamatória. Hernandez et al. (2012 e 2013) relataram a potencialidade analgésica e anti-inflamatória de derivados Fluroxanil-*N*-acil-hidrazonas. Rajitha et al. (2011) avaliaram o efeito anti-inflamatório de algumas hidrazonas de derivados aromáticos (58). Moldovan et al. (2011) sintetizaram vários derivados de hidrazona e observaram efeitos em testes *in vivo* anti-inflamatórios. El-Sayed et al. (2011) sintetizaram derivados de *N*-acil-hidrazona (62) com atividade inibitória da COX-2. O composto mais promissor apresentou uma resposta com valor de ED50 de 0,2 µmol/Kg.

03. As *N*-acil-hidrazonas são compostos orgânicos nitrogenados e carboxilados com elevado poder eletrônico caracterizando uma estrutura química que atua como substratos adequados para reações de condensações, aza-ciclizações de Diels-Alder, tiazolidinona e tiazolidina (Figura 1).

FIGURA 1

04. Segundo Kenyon et al. (1996) as *N*-acil-hidrazonas são extremamente estáveis e mimetizam porções de peptídeos, que são facilmente reconhecidas pelos sistemas biológicos. Fato que confere aos derivados *N*-acil-hidrazonas diversas

atividades biológicas como tuberculostática (Leite et al., 2010; Sriram, Yogeeswari and Madhu,, 2005), antiviral (Badria et al., 2011; Ishima et al., 2011), analgésico e anti-inflamatório (Fraga et al., 2009; Guimarães et al., 2010; Saini et al., 2014, Barreiro et al., 2015), anticonvulsivante (Kulandasamy, Adhikari and Adhikari, 2009; Kulandasamy, Adhikari and Stables, 2009), tripanocida (Leite et al., 2009; Soares et al., 2012), antipsicótico (Osnowski et al., 2012; Hooda et al., 2012) e vasodilatadora (Barreiro et al., 2009). Logo, esse grupo de moléculas surgem como perspectivas de novos fármacos podendo, assim, contribuir nos estudos para a descoberta de compostos potencialmente bioativos.

05. O processo de obtenção de novos derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-acilhidrazonas ocorreu através da reação de condensação com quantidades equimolares do núcleo indólico não substituído ou substituídos (onde X pode ser carbono, nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre) por cloro, bromo, fluoro, metil, etil, metóxi, nitro, ciano e benzo[g] nas posições R₃, R₄, R₅ e/ou R₆ e do grupo 2-ciano-acetohidrazida 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 2).

FIGURA 2

06. Foram realizadas etapas de síntese, purificação e elucidação estrutural de novos compostos ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-acilhidrazonas substituídos, acompanhados por ensaios *in vitro* e *in vivo* visando à avaliação de suas potenciais atividades anti-inflamatória.

07. Esses compostos, seus sais, complexos de inclusão e/ou formas farmacêuticas (sólidas, semi-sólidas, soluções, emulsões, suspensões e/ou injetáveis) podem ser administrados por qualquer via de administração, incluindo: via oral,

intravenosa, intra-arterial, intracraniano, intratorácica, intraperitoneal, parenteral, ocular, retal, cutânea, sub-cutânea, intradérmica, dérmica, inalatória ou intramuscular.

08. Esse procedimento permite obter os compostos reivindicados, através de reações de condensação do grupo *N*-acil-hidrazona com os derivados indólicos não substituído ou substituídos. Estes derivados são quimicamente denominados: *N'*-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT01); *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02); 2-ciano-*N'*-((5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT03); 2-ciano-*N'*-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT04); 2-ciano-*N'*-((5-metoxi-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT05); *N'*-((1*H*-benzo[*g*]indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT06); 2-ciano-*N'*-((7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT07); 2-ciano-*N'*-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT08); *N'*-((1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT09) e 2-ciano-*N'*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT10).

09. Alguns exemplos da elucidação estrutural dos novos derivados *N'*-(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT):

N'-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT01)

C₁₂H₉N₄OBr; M. M. 304,00 g/mol. IV (KBr): 1233.0 (NH, Ar), 1619.6 (C=N), 1673.6 (HN-C=O), 2275.7 (C≡N), 3286.8 (NH) cm⁻¹. RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.21 (s, 2H, CH₂), 7.32 (d, 1H, *J* 8.7 Hz, ArH), 7.42 (d, 1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, N=CH), 8.23 (s, 1H, ArNCH), 11.5 (s, 1H, ArNH), 11.7 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.75 (CH₂), 111.09 (C, Ar), 113.6 (C-Br, Ar), 114.33 (CH, Ar), 116.62 (C≡N), 124.25 (CH, Ar), 126 (C, Ar), 132.56 (HC-N), 136.18 (C-N, Ar), 141.86 (HC=N), 164.16 (C=O).

N'-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02)

$C_{12}H_{10}N_4O$. M.M. 226,09 g/mol. IV (KBr): 1246.5 (NH, Ar), 1620.2 (C=N), 1670.5 (HN-C=O), 2275.7 (C≡N), 3300.8 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.15 (t, 1H, *J* 7.35 Hz, ArH), 7.2 (t, 1H, *J* 7.35 Hz, ArH), 7.44 (d, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 7.81 (s, 1H, ArNCH), 8.12 (d, 1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 8.19 (s, 1H, N=CH), 11.46 (s, 1H, NH), 11.58 (s, 1H, ArNH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.44 (CH₂), 111.83 (CH, Ar), 111.13 (C, Ar), 116.32 (C≡N), 120.64 (CH, Ar), 121.86 (CH, Ar), 122.67 (CH, Ar), 123.94 (C, Ar), 130.93 (HC-N), 137.08 (C-N, Ar), 141.95 (HC=N), 163.78 (C=O).

2-ciano-*N'*-((5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT03)

$C_{13}H_{12}N_4O$. M. M. 224,10 g/mol. IV (KBr): 1245.5 (NH, Ar), 1614.5 (C=N), 1677.1 (HN-C=O), 2269.3 (C≡N), 3345.7 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.21 (s, 2H, CH₂), 7.02 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.75 (s, 1H, ArNCH), 7.9 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, N=CH), 11.43 (s, 1H, ArNH), 11.46 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.37 (CH₃), 24.42 (CH₂), 110.66 (C, Ar), 111.52 (CH, Ar), 116.36 (C≡N), 121.51 (CH, Ar), 124.16 (CH, Ar), 124.21 (C, Ar), 129.16 (C-CH₃, Ar), 130.92 (HC-N), 135.4 (C-N, Ar), 142.13 (HC=N), 163.69 (C=O).

2-ciano-*N'*-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT04)

$C_{12}H_9N_5O_3$. M.M. 271,07 g/mol. IV (KBr): 1280.9 (NH, Ar), 1588.9 (C=N), 1675.6 (HN-C=O), 2259.6 (C≡N), 3268.4 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.1 (s, 2H, CH₂), 7.3 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, ArH), 7.4 (d, 1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 7.87 (t, 1H, *J* 7.95 Hz, ArH), 8.2 (s, 1H, ArNCH), 8.38 (s, 1H, N=CH), 11.6 (s, 1H, ArNH), 12.48 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 23.88 (CH₂), 109.79 (C, Ar), 116.18 (C≡N), 117.12 (C, Ar), 117.77 (CH, Ar), 118.66 (CH, Ar), 121.36 (CH, Ar), 132.23 (HC-N), 139.08 (C-N, Ar), 140.99 (HC=N), 142.1 (C-NO₂, Ar), 163.92 (C=O).

2-ciano-*N'*-((5-metoxi-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT05)

$C_{13}H_{12}N_4O_2$. M.M. 256,10 g/mol. IV (KBr): 1254.6 (NH, Ar), 1620.2 (C=N), 1672.9 (HN-C=O), 2269.3 (C \equiv N), 3332.5 (NH) cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.82 (s, 3H, CH $_3$), 4.21 (s, 2H, CH $_2$), 6.83 (d, 1H, J 8.7 Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, J 8.7 Hz, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArNCH), 8.17 (s, 1H, N=CH), 11.46 (s, 2H, ArNH e NH). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.78 (CH $_2$), 55.53 (CH $_3$), 103.81 (CH, Ar), 111.33 (C, Ar), 113.11 (CH, Ar), 116.76 (C \equiv N), 124.91 (C, Ar), 131.63 (HC-N, Ar), 132.31 (C-N, Ar), 142.46 (HC=N), 154.92 (C-OCH $_3$, Ar), 164.07 (C=O).

N'-((1*H*-benzo[*g*]indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT06)

$C_{16}H_{12}N_4O$. M. M. 276,10 g/mol. IV (KBr): 1221.2 (NH, Ar), 1621.4 (C=N), 1671.5 (HN-C=O), 2262.8 (C \equiv N), 3316.0 (NH) cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4.28 (s, 2H, CH $_2$), 7.48 (d, 1H, J 8.1 Hz, ArH), 7.59 (t, 2H, J 8.85 Hz, ArH), 7.91 (s, 1H, ArNCH), 7.97 (d, 1H, J 8.1 Hz, ArH), 8.25 (d, 1H, J 9.0 Hz, ArH), 8.27 (s, 1H, N=CH), 8.40 (d, 1H, J 8.7 Hz, ArH), 11.54 (s, 1H, ArNH), 12.49 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.51 (CH $_2$), 112.76 (C, Ar), 116.35 (C \equiv N), 120.03 (C, Ar), 120.79 (CH, Ar), 121.47 (CH, Ar), 121.73 (C, Ar), 124.30 (CH, Ar), 125.65 (HC-N, Ar), 128.65 (CH, Ar), 128.59 (CH, Ar), 128.39 (CH, Ar), 131.86 (C-N, Ar), 141,96 (HC=N), 163.89 (C=O).

2-ciano-*N'*-((7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT07)

$C_{13}H_{12}N_4O$. M. M. 240,10 g/mol. IV (KBr): 1236.9 (NH, Ar), 1618.7 (C=N), 1674.0 (HN-C=O), 2275.7 (C \equiv N), 3324.3 (NH) cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H, CH $_3$), 4.23 (s, 2H, CH $_2$), 7.02 (d, 1H, J 7.2 Hz, ArH), 7.08 (t, 1H, J 7.35 Hz, ArH), 7.83 (s, 1H, ArNCH), 7.98 (d, 1H, J 7.5 Hz, ArH), 8.22 (s, 1H, N=CH), 11.48 (s, 1H, ArNH), 11.58 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 17.14 (CH $_3$), 24.84 (CH $_2$), 111.99 (C, Ar), 116.73 (C \equiv N), 119.86 (CH, Ar), 121.27 (CH, Ar), 121.42 (C-CH $_3$, Ar), 123.66 (CH, Ar), 124.15 (C, Ar), 131.09 (HC-N, Ar), 136.99 (C-N, Ar), 142,48 (HC=N), 164.18 (C=O).

2-ciano-*N'*-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT08)

$C_{13}H_9N_5O$. M. M. 251,08 g/mol. IV (KBr): 1247.6 (NH, Ar), 1621.8 (C=N), 1677.3 (HN-C=O), 2223.8 (C \equiv N), 3295.8 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.30 (s, 2H, CH₂), 7.55 (d, 1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.61 (d, 1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 8.02 (s, 1H, ArNCH), 8.19 (s, 1H, ArH), 8.51 (s, 1H, N=CH), 11.56 (s, 1H, ArNH), 12.08 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25,00 (CH₂), 103.28 (C-C \equiv N, Ar), 112.26 (C, Ar), 113.68 (CH, Ar), 116.81 (C \equiv N), 120.92 (C \equiv N), 124.03 (C, Ar), 126.07 (CH, Ar), 127.40 (CH, Ar), 133.45 (HC-N), 139.26 (C-N, Ar), 141.39 (HC=N), 164.49 (C=O).

N'-((1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT09)

$C_{11}H_9N_5O$. M. M. 227,08 g/mol. IV (KBr): 1260.1 (NH, Ar), 1580.4 (C=N), 1667.5 (HN-C=O), 2259.6 (C \equiv N), 3145.3 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.25 (s, 2H, CH₂), 7.21 (t, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 7.96 (s, 1H, ArNCH), 8.16 (s, 1H, N=CH), 8.31 (d, 1H, *J* 6.9 Hz, ArH), 8.47 (d, 1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 11.58 (s, 1H, ArNH), 12.07 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.92 (CH₂), 110.42 (C, Ar), 110.47 (C, Ar), 116.73 (C \equiv N), 117.38 (CH, Ar), 129.29 (HC-N, Ar), 131.42 (CH, Ar), 141.83 (CH, Ar), 144,44 (HC=N), 149.74 (C-N, Ar), 164.41 (C=O).

2-ciano-*N'*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT10)

$C_{12}H_9N_4OCl$. M. M. 260,05 g/mol. IV (KBr): 1231.8 (NH, Ar), 1618.3 (C=N), 1684.5 (HN-C=O), 2279.1 (C \equiv N), 3302.0 (NH) cm^{-1} . RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.21 (d, 1H, *J* 8.7 Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, *J* 8.7 Hz, ArH), 7.90 (s, 1H, ArNCH), 8.07 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, N=CH), 11.5 (s, 1H, ArNH), 11.76 (s, 1H, NH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.36 (CH₂), 110.78 (C, Ar), 113.46 (CH, Ar), 116.23 (C \equiv N), 120.80 (CH, Ar), 122.68 (CH, Ar), 124.0 (C, Ar), 125.21 (C-Cl, Ar), 132.36 (HC-N, Ar), 135.51 (C-N, Ar), 141.44 (HC=N), 163.76 (C=O).

10. Foi possível observar para toda a série de 10 moléculas a provável formação dos diastereoisômeros *Z* e *E*. A ocorrência desses dois isômeros em diferentes proporções foi confirmada através da análise dos espectros de RMN H¹, RMN C¹³, COSY e HMBC. O isômero na configuração *E* apresentou-se em maior proporção para as moléculas estudadas, provavelmente devido a sua maior estabilidade espacial.

11. A análise por cristalografia de raios-X de um cristal obtido da *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) confirma a maior estabilidade desse diastereoisômero *E*. A possível visualizar o átomo de C (2) na posição antiperiplanar ao átomo N (3), portanto, o derivado *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) possui uma geometria *E*. Este resultado corrobora os dados de Moreira *et al.* (2014), em que uma série de 24 moléculas, também da classe das iminas apresentou a configuração *E* como a mais estável espacialmente (Figura 3).

FIGURA 3

12. Todos os ensaios *in vivos* realizados estão de acordo com os protocolos apresentados ao comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco (Processo: 23076.019618/2016-31). No ensaio de citotoxicidade foram utilizados macrófagos murino da linhagem J774 que foram incubados em placa de 96 poços (1×10^4 células/poço) em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Life Technologies, GIBCO-BRL, Gaithersburg, MD), suplementado com 10% de soro bovino fetal (Cultilab, Campinas, SP, Brasil) e 50 µg/mL de gentamicina (Novafarma, Anápolis, GO, Brasil) e mantidos por 24 h em estufa a 37°C e 5% de CO₂. Os compostos foram testados em séries de sete concentrações, em triplicatas, incubados por 72 horas. Posteriormente, foi adicionado 20 µL/poço de AlamarBlue (Invitrogen, Carlsbad, CA) durante 10 h. A leitura no espectrofotômetro foi realizada a 570 e 600 nm. Os valores de CC₅₀ foram calculados utilizando leituras obtidas em três experimentos independentes. Como controle positivo foi utilizado à violeta de genciana (Synth, São Paulo, SP, Brasil).

13. Para os ensaios de linfoproliferação foram utilizados esplenócitos de camundongos BALB/c (1×10^6 células/poço, em 200 µL) que foram cultivados em meio DMEM e em placa de 96 poços, em triplicatas, na presença ou não de concanavalina A (2 µg/mL) ou anti-CD3/anti-CD28 e também em presença ou não das substâncias analisadas em diferentes concentrações (12 – 0.049 µM). Após 48 horas de incubação em estufa a 37° C e 5% de CO₂, foi adicionado às culturas 1 µCi de ³H-timidina dando

início a um novo período de 18 horas de incubação em estufa. Após esse período, as células foram coletadas para quantificação da proliferação, através da determinação da incorporação de timidina. O percentual de inibição foi determinado relacionando a incorporação de timidina das culturas tratadas com as substâncias avaliadas e a incorporação das culturas controle, não tratadas. As diferentes concentrações dos compostos foram avaliadas com o objetivo de determinar a concentração que inibe em 50% a proliferação dos linfócitos (IC₅₀). O valor da CI₅₀ foi determinado com base na porcentagem de inibição da proliferação de linfócitos e seu cálculo foi efetuado, utilizando-se regressão não-linear no programa Graph Pad Prism versão 5.01 (Graph Pad Software, San Diego, CA). Como controle positivo do experimento foi utilizado a dexametasona (Medley – Brasil) nas mesmas concentrações dos compostos em teste. Por conta da analogia estrutural com os compostos, a indometacina (Medley – Brasil) foi testada em paralelo.

14. A dosagem de óxido nítrico foi avaliada a partir da produção de óxido nítrico no sobrenadante de macrófagos J774. Este foi determinada através de seu produto oxidativo, o nitrito, pelo método de Griess (Green et al., 1982). A absorbância foi determinada em leitor de ELISA (Spectramax), com filtro de 570 nm. As análises foram realizadas no Software Softmax 4.3.1. Os resultados foram expressos em μM de nitrito, tendo por base uma curva padrão de nitrito de sódio com concentração inicial de 400 μM .

15. Nos ensaios de toxicidade aguda foram utilizados camundongos machos adultos albinos swiss (*Mus musculus*), pesando entre 30 e 35g. Os animais foram acondicionados em gaiolas de polietileno com grades de aço inoxidável e maravalha como cobertura, tendo acesso livre à água e ração balanceada, mantidos num ambiente com temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e luminosidade controlada, proporcionando um ciclo claro-escuro de 12 horas. Todos os animais foram submetidos a jejum, com a retirada da ração cerca de 4 horas antes do início do experimento.

16. A avaliação da toxicidade foi realizada segundo o protocolo recomendado pela *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD, 2001). De

acordo com a metodologia foram administrados a dose de 2000 mg / kg dos derivados *N'*-(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT). Foram utilizados 3 grupos cada um contendo 3 animais (fêmeas), totalizando 9 animais, sendo o experimento realizado em triplicata. Os derivados *N'*-(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT) foram solubilizados em uma mistura de solução salina e tween a 5% e o terceiro grupo recebeu apenas o veículo (controle). Após a administração os animais foram observados continuamente nas primeiras duas horas e depois a cada 24 h durante 14 dias para verificação de qualquer alteração comportamental, nas atividades fisiológicas ou mortalidade. Os parâmetros comportamentais observados foram: agitação, atividade motora, locomoção, resposta ao toque, piloereção, ptose, cianose, movimentos estereotipados, sonolência, frêmito vocal, ataxia, contorções, agressividade, convulsões, micção, defecação, diarreia. Também foram observados o consumo de água e ração. No 15º dia de observação os animais foram anestesiados com tiopental (5 mg/kg Cristália - SP - Brasil) para coleta de sangue por punção cardíaca para avaliação hematológica e em seguida eutanasiados para coleta dos órgãos para avaliação (fígado, rins, baço e estômago) para observação macroscópica das lesões e cálculo do índice dos órgãos.

17. Foram utilizados camundongos albinos *swiss* machos (n=5) nos testes de edema de pata induzido por carragenina. Os derivados *N'*-(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT) foram diluídos em solução salina com tween e foram administrado via oral nas dose de 15 mg/Kg, 30 mg/Kg e 60 mg/Kg, indometacina na dose de 10 mg/kg e veículo 1 h antes da injeção da carragenina. O edema foi induzido pela injeção de 0,05 mL de carragenina a 1% (w/v) na região subplantar da pata posterior direita (Winter, 1962). O volume da pata foi medido antes e nos intervalos de 1, 2, 3, 4 h após a injeção de carragenina pelo pletismômetro (Ugo Basile). Os resultados foram expressos como a diferença entre o volume final da pata a cada tempo (V_f) e o volume inicial (V_i).

18. Na análise estatística foi utilizada regressão não linear para calcular os valores de CC_{50} e IC_{50} . O one-way ANOVA seguido pelo pós-teste de comparações

múltiplas de Newman foram usadas para determinar a significância estatística das comparações entre os grupos nos estudos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de $P < 0.05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa Graph Pad Prism versão 5.01.

19. Inicialmente, macrófagos da linhagem J774 foram utilizados para a determinação do CC_{50} (concentração citotóxica de 50 %). Comparado com a violeta de genciana ($CC_{50} = 4.2 \pm 0.6$), uma molécula citotóxica de referência, os compostos testados apresentaram baixa citotoxicidade, com valores de CC_{50} superiores a 25 μM (Tabela 1). Por conseguinte, concentrações acima de 25 μM foram usadas nos experimentos subsequentes.

Tabela 1: Efeito citotóxico dos derivados N' -(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT) sobre macrófagos J774

Compostos	Concentração citotóxica para 50 % Células J774 (CC_{50}) $\mu\text{M} \pm \text{E.P.M.}$
LQIT/DT01	144.7 \pm 63
LQIT/DT02	150.1 \pm 40
LQIT/DT03	200 \pm 22
LQIT/DT04	66 \pm 7.0
LQIT/DT05	101 \pm 14
LQIT/DT06	78.5 \pm 11
LQIT/DT07	145.5 \pm 23
LQIT/DT08	69.4 \pm 17
LQIT/DT09	107 \pm 21
LQIT/DT10	76.9 \pm 10

Violeta de genciana	4.2±0.6
---------------------	---------

Legenda: CC₅₀ – concentração capaz de causar a perda da viabilidade em 50% dos macrófagos

20. O ensaio de linfoproliferação permite indicar o percentual da inibição da proliferação de linfócitos ativados por concanavalina A, ou seja, quanto maior o percentual de inibição, maior a atividade anti-inflamatória através de uma ação imunossupressora. A tabela 2 apresenta os resultados do % de inibição da linfoproliferação a 50 µM. É possível destacar os derivados LQTI/DT01, LQIT/DT02, LQIT/DT07 e LQIT/DT09 que apresentaram valores de 62.7% (± 3.5), 50.7% (± 2), 52.2% (± 1.8) e 52.4% (± 19.1) de inibição, respectivamente, quando comparados à dexametasona como controle positivo (Medley - Brasil), que apresentou 74.6% (± 2.4) de inibição.

Tabela 2: Atividade inibitória dos novos derivados *N'*-(1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT) testados em ensaio de linfoproliferação

Composto	% inibição linfoproliferação ±E.P.M. (50µM)
LQIT/DT01	62.7 (± 3.5)
LQIT/DT02	50.7 (± 2)
LQIT/DT03	15.4 (± 0.3)
LQIT/DT04	31 (± 1.8)
LQIT/DT05	43.7 (± 0.8)
LQIT/DT06	1.2 (± 0.2)
LQIT/DT07	52.2 (± 1.8)
LQIT/DT08	25.7 (± 5.4)

LQIT/DT09	52.4 (± 19.1)
LQIT/DT10	1.8 (± 0.2)
DEXA	74.6 (± 2.4)

Os valores foram calculados utilizando concentrações em triplicado e foram realizadas três experiências independentes. DEXA = Dexametasona.

21. Para a avaliação *in vivo* foram utilizado o modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina. A inflamação induzida por carragenina é um processo bifásico. A fase inicial, até 2hs após a injeção do agente flogístico, é determinada por uma vasodilatação mediada pela liberação de mediadores como serotonina e histamina. A fase tardia, até 6hs após a injeção da carragenina, é mediada primariamente por cininas, óxido nítrico e prostaglandinas derivadas do recrutamento de neutrófilos. Como exemplo observamos que o derivado *N'*-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT01) apresentou uma atividade anti-inflamatória moderada nas doses de 30 e 60 mg/Kg, onde este foi capaz de suprimir o edema em 61,82 e 66,32 %, respectivamente após 6h de inoculação da carragenina.

22. Já a dose de 15 mg/Kg não causou inibição significativa do edema em nenhum dos tempos avaliados. Outro exemplo seria o derivado *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) que apresentou valores significativos de inibição do edema na pata dos camundongos, nas doses de 30 e 60 mg/Kg em todos os tempos avaliados. Após 1h, o *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) foi capaz de causar 88,87 % de inibição e após 5hs, 100%, na dose de 30 mg/Kg. Já para a dose de de 60 mg/Kg, os melhores resultados foram encontrados após 1h de administração (74,34 % de inibição) e 6hs (92,53 % de inibição). A dose de 15 mg/Kg apresentou melhor resultado após 6hs de inoculação do agente flogístico (66,97 % de inibição). A indometacina, fármaco padrão utilizado no experimento, também apresentou resultados significativos em todos os tempos avaliados, destacando o tempo 2hs (72,43 % de inibição) e 6hs (84,07 % de inibição). No entanto, o *N'*-((1*H*-indol-3-

il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) se apresentou com maior atividade quando comparados ao controle positivo (Figura 4).

FIGURA 4

23. Na tabela 3 esses resultados indicam uma possível ação do *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) tanto na inibição de aminas vasoativas, impedindo a degranulação de mastócitos, quanto na fase celular inibindo a migração leucocitária, dados que corroboram com os resultados encontrados no ensaio de linfoproliferação.

Tabela 3. Percentual de inibição do edema na pata de camundongos após a indução pelo agente flogístico carragenina e tratamento com os derivados *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT). Os dados foram expressos como a média ± SE de 5 animais por grupo.

Tempo	LQIT/DT01			LQIT/DT02			Indometacina 10 mg/Kg
	15 mg/Kg	30 mg/Kg	60 mg/Kg	15 mg/Kg	30 mg/Kg	60 mg/Kg	
1 h	-	15,82	18,62	57,90***	88,87***	74,34***	67,91***
2 h	13,81	19,23	14,15	50,22***	86,08***	64,34***	72,43***
3 h	-	3,56	-	32,19	91,65***	58,24*	60,04**
4 h	14,40	40,52*	39,98	15,02	94,78***	55,74***	49,92**
5 h	22,03	52,27**	55,43***	67,63	100***	84,62***	75,83***
6 h	37,22	61,82***	66,32***	66,97***	100***	92,53***	84,07***

Os resultados foram considerados significativos quando * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$, determinados pela análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de Bonferroni.

24. Na figura 3 (A) Representações dos diastereoisômeros *E* do derivado *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02). (B) Representados os Diagramas do tipo ORTEP-3 apresentando a numeração dos átomos do derivado *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02) e seu empacotamento.

Referências:

25. R. L. Xiaowu, C. B. Gong, P. M. Selzer, Z. Li, E. Davidson, G. Kurzban, R. E. Miller, E. O. Nuzum, J. H. McKerrow, R. J. Fletterick, S. A. Gillmor, C. S. Craik, I. D. Kuntz, F. E. Cohen and G. L. Kenyon. Structure-Based Design of Parasitic Protease Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 1421-1427.
26. F. R. Pavan, P. I. S. Maia, S. R. A. Leite, V. M. Deflon, A. A. Batista, D. N. Sato, S. G. Franzblau and C. Q. F. Leite. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1898-1905.
27. D. Sriram, P. Yogeewari and K. Madhu. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 4502.
28. K. M. Dawood, H. Abdel-Gawad, H. A. Mohamed, F. A. Badria. Synthesis, anti-HSV-1, and cytotoxic activities of some new pyrazole- and isoxazole-based heterocycles. *Med. Chem. Res.*, 2011, 20(7), 912- 919.
29. Q. Gong, L. Menon, T. Ilina, L. G. Miller, J. Ahn, M. A. Parniak and R. Ishima. Interaction of HIV-1 Reverse Transcriptase Ribonuclease H with an Acylhydrazone Inhibitor. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 2011, 77, 39.
30. R. C. Maia, L. L. Silva, E. F. Mazzeu, M. M. Fumian, C. M., Rezende, A. C. Doriguetto, R. S. Correa, A. L. P. Miranda, E. J. Barreiro and C. A. M. Fraga. Synthesis and analgesic profile of conformationally constrained *N*-acylhydrazone analogues: Discovery of novel *N*-arylideneamino quinazolin-4(3H)-one compounds derived from natural safrole. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 6517-6525.
31. J. L. M. Tributino, M. L. H. Santos, C. M. Mesquita, C. K. F. Lima, L. L. Silva, R. C. Maia, C. D. Duarte, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, N. G. Castro, A. L. P. Miranda and M.Z. P. Guimarães. LASSBio-881: an *N*-acylhydrazone transient receptor potential vanilloid subfamily type 1 antagonist orally effective against the

hypernociception induced by capsaicin or partial sciatic ligationbph. *Br. J. Pharmacol.* 2010, 159, 1716-1723.

32. A. Kajal, S. Bala, N. Sharma, S. Kamboj, and V. Saini. Therapeutic Potential of Hydrazones as Anti-Inflammatory Agents. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 1-11.

33. T. F. Silva, W. Bispo Júnior, M. S. Alexandre-Moreira, F. N. Costa, C. E. S. Monteiro, F. F. Ferreira, R. C. R. Barroso, F. Noël, R. T. Sudo, G. Zapata-Sudo, L. M. Lima, E. J. Barreiro. Novel Orally Active Analgesic and Anti-Inflammatory Cyclohexyl-N-Acylhydrazone Derivatives. *Molecules*, 2015, 20, 3067-3088.

34. R. Kulandasamy, A. V. Adhikari and J. P. Adhikari. Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3,4-dipropyloxythiophene. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3672-3679.

35. R. Kulandasamy, A. V. Adhikari and J. P. Stables. A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4-dialkyloxy thiophene bishydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 4376-4384.

36. J. M. dos Santos Filho, A. C. L. Leite, B. G. de Oliveira, D. R. M. Moreira, M. S. Lima, M. B. P. Soares and L. F. C. C. Leite. Design, synthesis and cruzain docking of 3-(4-substituted-aryl)-1,2,4-oxadiazole-N-acylhydrazones as anti-Trypanosoma cruzi agentes. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 6682 - 6691.

37. J. M. dos Santos Filho, D. R. M. Moreira, C. A. de Simone, R. S. Ferreira, J. H. McKerrow, C. S. Meira, E. T. Guimaraes and M. B. P. Soares. Optimization of anti-Trypanosoma cruzi oxadiazoles leads to identification of compounds with efficacy in infected mice. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 6423-6433.

38. Md. Rahmat Ali, A. Marella, Md. Tauquir Alam, R. Naz, M. Akhter, Md. Shaquiquzzaman, R. Saha, O. Tanwar, Md. M. Alam, J. Hooda. Review of biological activities of hydrazones. *Indonesian J. Pharm.* 2012, Vol. 23 No. 4: 193 – 202

39. A. E. Kummerle, J. M. Raimundo, C. M. Leal, G. S. da Silva, T. L. Balliano, M. A. Pereira, C. A. de Simone, R. T. Sudo, G. Zapata-Sudo, C. A. M. Fraga and E. J. Barreiro. Studies towards the identification of putative bioactive conformation of potent vasodilator arylidene N-acylhydrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 4004-4009.
40. P. Hernandez, M. Cabrera, M.L. Lavaggi, L. Celano, I. Tiscornia, T.R. Costa, L. Thomson, M. Bollati-Fogolin, A.L.P. Miranda, L.M. Lima, E.J. Barreiro, M. Gonzalez and H. Cerecetto. Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 2158-2171.
41. P. Hernández; R. Rojas; R. H. Gilman; M. Sauvain; L. M. Lima; E. J. Barreiro; M. González; H. Cerecetto. Hybrid furoxanyl N-acyl-hydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 7, n. 59C, p. 64-74. 2013
42. G. Rajitha, N. Saideepa, P. Praneetha. Synthesis and evaluation of N-(α -benzamidocinnamoyl)aryl hydrazone derivative for anti-inflammatory and antioxidant activities, *Ind. J. Chem.*, 2011, 50B, 729-733.
43. C.M. Moldovan, O. Oniga, A. Parvu, B. Tipericiuc, P. Verite, A. Pirnau, O.C. M. Bojit And R. Pop. Synthesis and antiinflammatory evaluation of some new acylhydrazones bearing 2-aryl-thiazole, *Eur. J. Med. Chem.*, . 2011, 46, 526-534.
44. M. A.A. El-Sayed, N. I. Abdel-Aziz, N. A.M. Abdel-Aziz, A. S. El-Azab., Y. A. Asiri and K. E. H. E. Tahir. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted hydrazone and pyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors, molecular docking study, *Bioorg. Med. Chem.* 2011,19, 3416-3424.
45. R. F. Green, D. H. Ferguson, J. Liebert, and M. Schmidt. Cataclysmic variable candidates from the palomar green survey. *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*.1982, V. 94, 560-564.

46. C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss, Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, V. 111, 544 - 547.

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS, caracterizada por conter a síntese de dez derivados ((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-acilhidrazonas, como insumos farmacêuticos ativos; estes derivados são quimicamente denominados: *N'*-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT01); *N'*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT02); 2-ciano-*N'*-((5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT03); 2-ciano-*N'*-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT04); 2-ciano-*N'*-((5-metoxi-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT05); *N'*-((1*H*-benzo[*g*]indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT06); 2-ciano-*N'*-((7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT07); 2-ciano-*N'*-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT08); *N'*-((1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazona (LQIT/DT09) e 2-ciano-*N'*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metileno)-acetohidrazona (LQIT/DT10).

2. DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter compostos *N*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas, denominados através de análise por cristalografia de raios-X de conformação diastereoisomérica *E*, testados em modelos experimentais inflamatórios *in vitro* e *in vivo* que permitiram observar que houve uma inibição 1h de administração - 74,34 % de inibição e 6hs - 92,53 % de inibição nas doses testadas nas concentrações 30 e 60 mg/Kg.

3. DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS, de acordo com a reivindicações 1 e 2, caracterizada pelos compostos *N*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas serem utilizados individualmente ou em combinação com outros agentes uso analgésicos, anti-inflamatórios para fins de tratamento de processos inflamatórios em humano e /ou animais.

4. DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS, 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.

FIGURAS

Figura 1

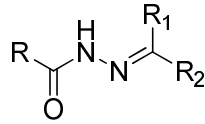


Figura 2

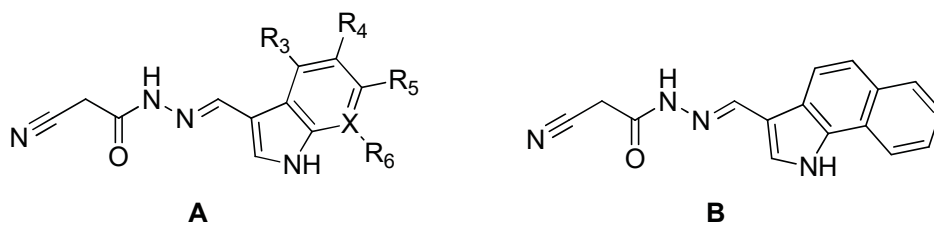
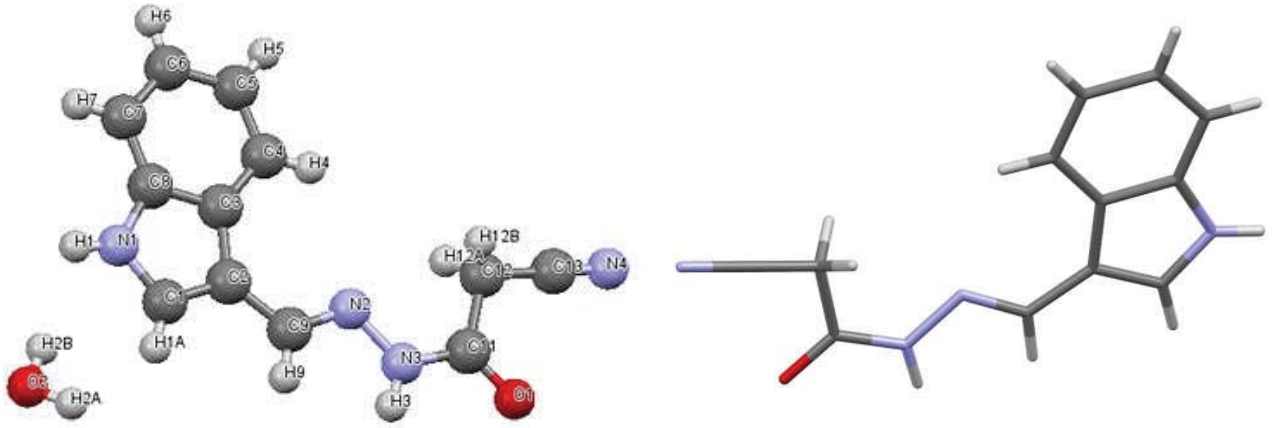
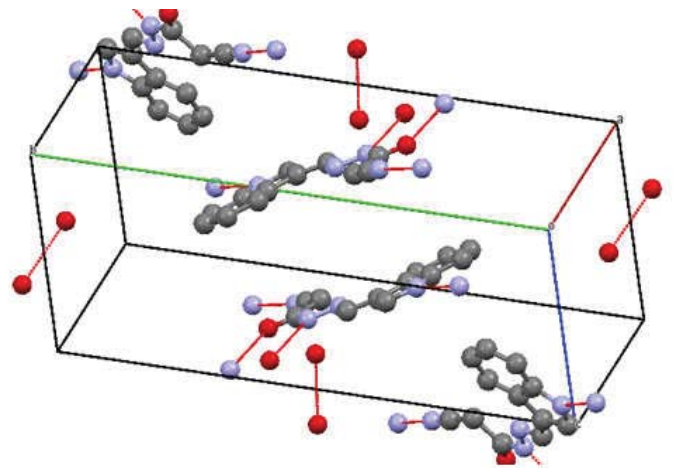
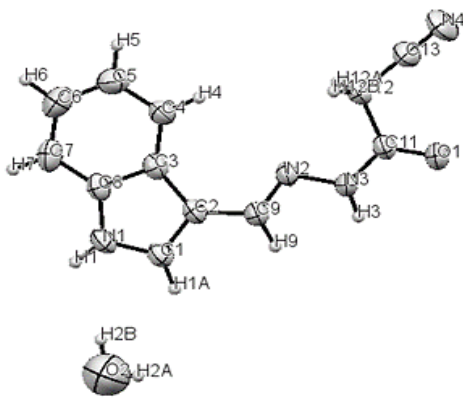


Figura 3

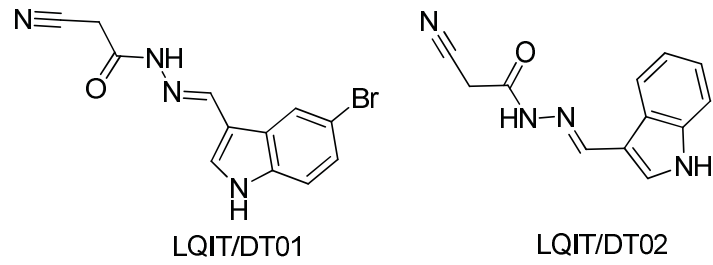


A



B

Figura 4



RESUMO**DERIVADOS INDÓLICOS-N-ACIL-HIDRAZONAS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS**

A presente invenção se refere a moléculas ativas sobre processos inflamatórios. Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados *N*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas, os quais através de análise por cristalografia de raios-X podemos confirma a maior estabilidade dos derivados formados que apresentam diastereoisomeria *E*. Os testes em modelos experimentais inflamatórios *in vitro* e *in vivo* permitiram observar que houve uma inibição 1h de administração - 74,34 % de inibição e 6hs - 92,53 % de inibição nas doses testadas nas concentrações 30 e 60 mg/Kg. Esses resultados obtidos em modelos *in vitro* e *in vivo* colocam os derivados *N*-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-cianoacetohidrazonas e seus sais como candidatos a novos agentes anti-inflamatórios e analgésicos.