

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

Número do Processo: BR 10 2024 025762 6

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - FUNECE

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 07885809000197

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60714-903

País: Brasil

Telefone: (85) 3101 9667

Fax: (85) 3101 9667

Email: agin@uece.br

Depositante 2 de 2

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE ESTADUAL VALE DO ACARAÚ

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 07821622000120

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Padre Francisco Sadoc de Araújo, no 850, Bairro Alto da Brasília

Cidade: Sobral

Estado: CE

CEP: 62040-370

País: BRASIL

Telefone: (88) 367 74229

Fax:

Email: reitoria@uvanet.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Método de síntese de chalconas sintéticas (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH3) com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes

Resumo: A presente inovação se concentra em sintetizar as hidroxí chalconas, investigar suas propriedades estruturais, espectroscópicas, vibracionais, realizar estudos in sílico, além de avaliar as atividades ansiolítica e anticonvulsionante utilizando Zebrafish. As chalconas sintetizadas apresentaram efeitos ansiolíticos e anticonvulsivante, atenuando as convulsões induzidas pelo PTZ após o pré-tratamento. As atividades observadas envolveram os receptores 5-HT (5-HTRs) e GABAA. A ausência de toxicidade e a ação desses compostos no Sistema Nervoso Central (SNC) destacam o potencial farmacológico dessas chalconas, sugerindo novas abordagens terapêuticas a serem investigadas e proporcionando oportunidades para entender melhor o mecanismo de ação dessas drogas no futuro.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 8

Nome: JANE EIRE SILVA ALENCAR DE MENEZES

CPF: 31580807372

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Tenente Marques, 395 - Casa 30 – Bairro Presidente Kennedy

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60356-150

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: jane.menezes@uece.br

Inventor 2 de 8

Nome: MARIA KUEIRISLENE AMÂNCIO FERREIRA

CPF: 02612032312

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Alameda Verde, 100 – Coaçu

Cidade: Eusébio

Estado: CE

CEP: 61760-000

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: kueirislene@hotmail.com

Inventor 3 de 8

Nome: JESYKA MACÊDO GUEDES

CPF: 09208630439

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Av. Sargento Hermínio Sampaio, nº 2755, Bairro São Gerardo

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60320-504

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: jesyka.mg@gmail.com

Inventor 4 de 8

Nome: MÁRCIA MACHADO MARINHO

CPF: 56767919349

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Antonio Augusto, 2933 – Bairro Joaquim Távora

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60110-371

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: marinho.marcia@gmail.com

Inventor 5 de 8

Nome: EMMANUEL SILVA MARINHO

CPF: 38333090320

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Antonio Augusto, 2933 – Bairro Joaquim Távora

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60110-371

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: emmanuel.marinho@uece.br

Inventor 6 de 8

Nome: HÉLCIO SILVA DOS SANTOS

CPF: 77045050330

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rodovia CE 040, nº 700, Coaçu

Cidade: Eusébio

Estado: CE

CEP: 61760-908

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: helciodossantos@gmail.com

Inventor 7 de 8

Nome: ANTONIO WLISSSES DA SILVA

CPF: 05185570300

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Francisco José de Queiroz, 135 – Croatá 2

Cidade: Pacajus

Estado: CE

CEP: 62870-000

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: wlissessedasilva@hotmail.com

Inventor 8 de 8

Nome: MARIA GEYSILLENE CASTRO MATOS

CPF: 07199472358

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Físico, químico, meteorologista, geólogo, oceanógrafo e afins

Endereço: Rua Desembargador Lauro Nogueira, nº 1944, Apt. alto, Bairro Papicu

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60175-055

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: geysillene@live.com

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	Comprovante de pagamento.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854233.620118.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854236.07286.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854237.2532.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854239.777705.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854242.850072.pdf
Documento de Cessão	ca80668e-9ac0-422c-92f5- b07b8415e4c61726854952.023525.pdf
Resumo	RESUMO.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÕES.pdf
Desenho	Figuras - ajustado.pdf
Relatório Descritivo	Relatorio descritivo ajustado.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.

30/09/2024 - BANCO DO BRASIL - 08:37:30
000800008 0001

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE TITULOS

CLIENTE: IEPRO FUNECE-CURSOS
AGENCIA: 0008-6 CONTA: 24.004-4

=====

BANCO DO BRASIL

00190000090294091623826741745173898770000007000

BENEFICIARIO:
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIED
NOME FANTASIA:
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE I
CNPJ: 42.521.088/0001-37

PAGADOR:
FUNDACAO UNIVERSIDADE ESTADUAL DO C
CNPJ: 07.885.809/0001-97

NR. DOCUMENTO	92.703
NOSSO NUMERO	29409162326741745
CONVENIO	02940916
DATA DE VENCIMENTO	22/10/2024
DATA DO PAGAMENTO	27/09/2024
VALOR DO DOCUMENTO	70,00
VALOR COBRADO	70,00

=====

NR.AUTENTICACAO 2.8DB.74A.BF9.838.6F9
=====

Central de Atendimento BB
4004 0001 Capitais e regioes metropolitanas
0800 729 0001 Demais localidades.
Consultas, informacoes e servicos transacionais.

SAC BB
0800 729 0722
Informacoes, reclamacoes, cancelamento de
produtos e servicos.

Ouvidoria
0800 729 5678
Reclamacoes nao solucionadas nos canais
habituais agencia, SAC e demais canais de
atendimento.

Atendimento a Deficientes Auditivos ou de Fala
0800 729 0088
Informacoes, reclamacoes, cancelamento de cartao,
outros produtos e servicos de Ouvidoria.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Jane Eire Silva Alencar de Menezes, brasileira, Professora/Pesquisadora, nascida em 18/04/1965, Casada, RG: 91025026317, CPF 315.808.073-72, domicílio, Rua Tenente Marques, 395 - Casa 30 – Presidente Kennedy, Fortaleza, Ceará; CEP: 60356-150, e-mail: jane.menezes@uece.br, doravante denominado INVENTOR.

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de síntese de chalconas sintéticas (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH3) com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes” tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o no. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretroatável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: Jane Eire Silva Alencar de Menezes
Jane Eire Silva Alencar de Menezes

Cessionária: _____
Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Testemunhas:

Nome: _____
CPF: _____

Nome: _____
CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021. Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código CF5D-9B51-7AF1-2668.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Maria Kueirislene Amâncio Ferreira, brasileira, Graduada em Química, Pesquisadora, nascida em 13/01/1990, Solteira, RG: 2002097036517, CPF 026.120.323-12, domicílio, Rua Alameda Verde, 100 – Coaçu, Eusébio, Ceará; CEP: 61760000, e-mail: kueirislene@hotmail.com, doravante denominado INVENTOR.

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de síntese de chalconas sintéticas (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH3) com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes” tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o no. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretroatável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: Maria Kueirislene Amâncio Ferreira
Maria Kueirislene Amâncio Ferreira

Cessionária: _____
Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Universidade Estadual do Ceará – Uece

Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Testemunhas:

Nome: _____
CPF: _____

Nome: _____
CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDELEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021.

Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código 415A-96E1-E34D-162D.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Jesyka Macêdo Guedes, mestre e doutora em Ciências Naturais, Pesquisadora, nascida em 09/09/1992, casada, RG: 2868531, CPF: 092.086.304-39, domicílio: Av. Sargento Hermínio Sampaio, 2755, CEP: 60.320.504, e-mail: jesyka.mg@gmail.com doravante denominado INVENTOR.

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de Síntese de Chalconas Sintéticas (CC-2-F, CC-4-Br, CC-4-Cl, CC-4-OCH3) com Propriedades Ansiolíticas e Anticonvulsivantes” tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o no. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretratável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: _____


Jesyka Macêdo Guedes

Cessionária: _____

Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Universidade Estadual do Ceará – Uece

Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Testemunhas:

Nome: _____
CPF: _____

Nome: _____
CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDELEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021. Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código 0599-A8E3-C924-ZD64.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Emmanuel Silva Marinho, brasileiro, Graduado em Química, Pesquisador, nascido em 20/12/1972, Casado, RG: 94002317174, CPF 383.330.903-20, domicílio, Rua Antonio Augusto, 2933 – Joaquim Távora, Fortaleza, Ceará; CEP: 60110371, e-mail: emmanuel.marinho@uece.br, doravante denominado INVENTOR.

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de síntese de chalconas sintéticas (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH3) com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes” tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o no. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretroatável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: _____


Emmanuel Silva Marinho

Cessionária: _____

Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Universidade Estadual do Ceará – Uece

Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Testemunhas:

Nome: _____
CPF: _____

Nome: _____
CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021. Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código 478C-D5AB-300C-89C4.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Maria Geysillene Castro Matos, brasileira, professora, solteira nascida em 14/04/1997, solteira, RG 2008475922-9, CPF 071.994.423-58, residente na Rua Desembargador Lauro Nogueira, nº 1944, Apt. alto, Bairro papicu, CEP 60175-055, e-mail: geysillene@live.com, doravante denominada INVENTOR(A).

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de síntese de chalconas sintéticas (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH3) com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes”, tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o nº. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretroatável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: 

Cessionária: _____
Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Universidade Estadual do Ceará - Uece

Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Testemunhas:

Nome: _____
CPF: _____

Nome: _____
CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDELEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021. Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código 4EB6-9797-2598-D170.

TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Antonio Wlisses da Silva, brasileiro, Graduado em Ciências Biológicas, Pesquisador, nascido em 08/05/1992, Solteiro, RG: 2003015123974, CPF 051.855.703-00, domicílio, Rua Francisco José de Queiroz, 135 – Croatá 2, Pacajus, Ceará; CEP: 62.870-000, e-mail: wlissesda Silva@hotmail.com, doravante denominada INVENTOR(A).

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Método de Síntese de Chalconas Sintéticas (CC-2-F, CC-4-Br, CC-4-Cl, CC-4-OCH3) com Propriedades Ansiolíticas e Anticonvulsivantes” tem conhecimento do pedido de patente e do ajuste de propriedade intelectual envolvendo a invenção supracitada, e para a qual um pedido será depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, cede e transfere à Fundação Universidade Estadual do Ceará (FUNECE), estabelecida na Avenida Doutor Silas Munguba, nº 1700, Bairro Itaperi, Fortaleza-Ceará, CEP: 60.714-903, inscrita no CNPJ sob o nº. 07.885.809/0001-97, doravante denominada CESSIONÁRIA, neste ato representado pelo seu Presidente, Sr. Hidelbrando dos Santos Soares, todos os direitos à referida invenção e dá pleno consentimento para que a referida cessionária deposite qualquer pedido correspondente em repartição competente, reivindicando a prioridade do referido pedido de acordo com os Tratados e Convenções Internacionais.

Este Instrumento é assinado em condição irrevogável e irretroatável pelo prazo de vigência da Patente supracitada.

O INVENTOR declara, sob as penas da lei, que todas as informações fornecidas são verdadeiras.

Fortaleza - CE, 19 de setembro de 2024.

Cedente: Antonio Wlisses da Silva

Cessionária: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece

Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Hidelbrando dos Santos Soares
Fundação Universidade Estadual do Ceará

Testemunhas:

Nome: _____

CPF: _____

Nome: _____

CPF: _____

Universidade Estadual do Ceará – Uece
Agência de Inovação da UECE - AGIN

Avenida Silas Munguba, 1700 Campus Itaperi – CEP: 60.714.903

Fortaleza-CE • Telefone: (85) 3101.9970 | (85) 3101.9973 • E-mail: agin@uece.br

Documento assinado eletronicamente por: HIDELBRANDO DOS SANTOS SOARES em 24/09/2024, às 11:42 JERFFESON TEIXEIRA DE SOUZA em 20/09/2024, às 17:35 e outros; (horário local do Estado do Ceará), conforme disposto no Decreto Estadual nº 34.097, de 8 de junho de 2021. Para conferir, acesse o site <https://suite.ce.gov.br/validar-documento> e informe o código C95D-4965-AC12-7F60.

RESUMO**Método de Síntese de Chalconas Sintéticas (CC-2-F, CC-4-Br, CC-4-Cl, CC-4-OCH₃) com Propriedades Ansiolíticas e Anticonvulsivantes**

A presente inovação se concentra em sintetizar as hidróxi chalconas, investigar suas propriedades estruturais, espectroscópicas, vibracionais, realizar estudos *in silico*, além de avaliar as atividades ansiolítica e anticonvulsivante utilizando Zebrafish. As chalconas sintetizadas apresentaram efeitos ansiolíticos e anticonvulsivante, atenuando as convulsões induzidas pelo PTZ após o pré-tratamento. As atividades observadas envolveram os receptores 5-HT (5-HTRs) e GABAA. A ausência de toxicidade e a ação desses compostos no Sistema Nervoso Central (SNC) destacam o potencial farmacológico dessas chalconas, sugerindo novas abordagens terapêuticas a serem investigadas e proporcionando oportunidades para entender melhor o mecanismo de ação dessas drogas no futuro.

REIVINDICAÇÕES

1. Caracterizado por chalconas e seus derivados ser facilmente sintetizados em laboratório através de reações de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, que ocorre entre uma acetofenona e um benzaldeído, com um promissor rendimento.
2. Caracterizado pela formulação do medicamento, de acordo com os testes realizados, caracterizada pelo fato de que a substância deve ser injetada a uma concentração máxima de 400 mg/kg ou 10 mg/mL para ter o efeito ansiolítico e anticonvulsivo desejado.

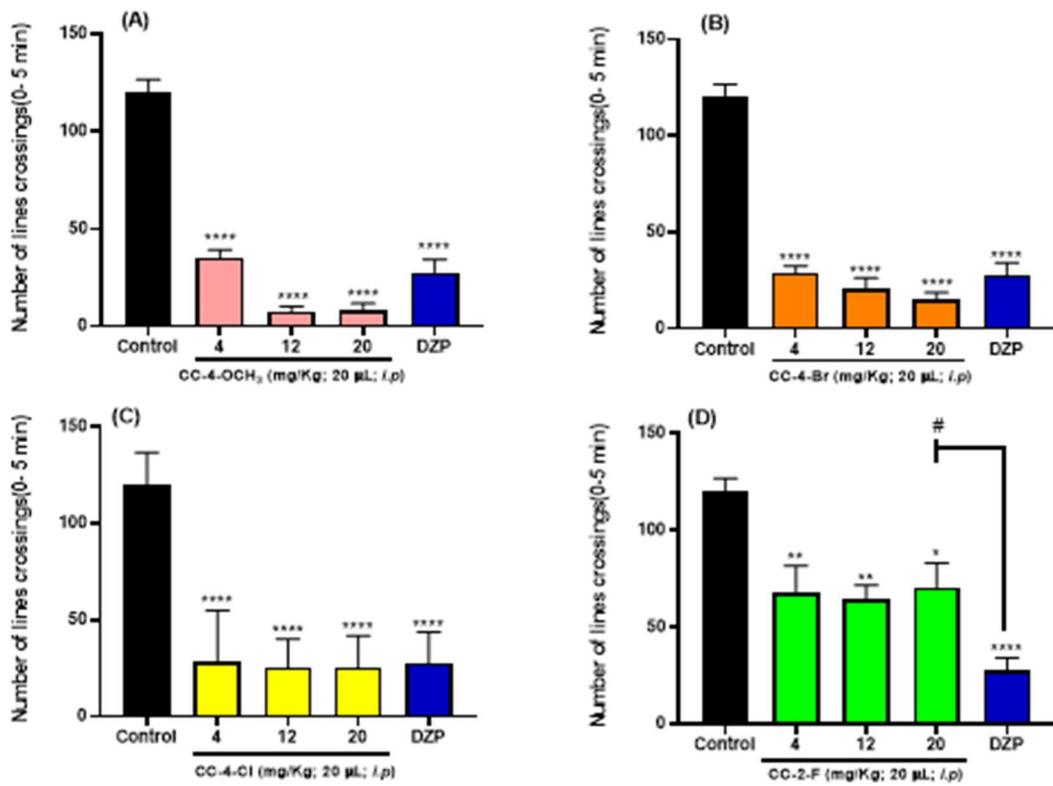
FIGURAS

Figura 1

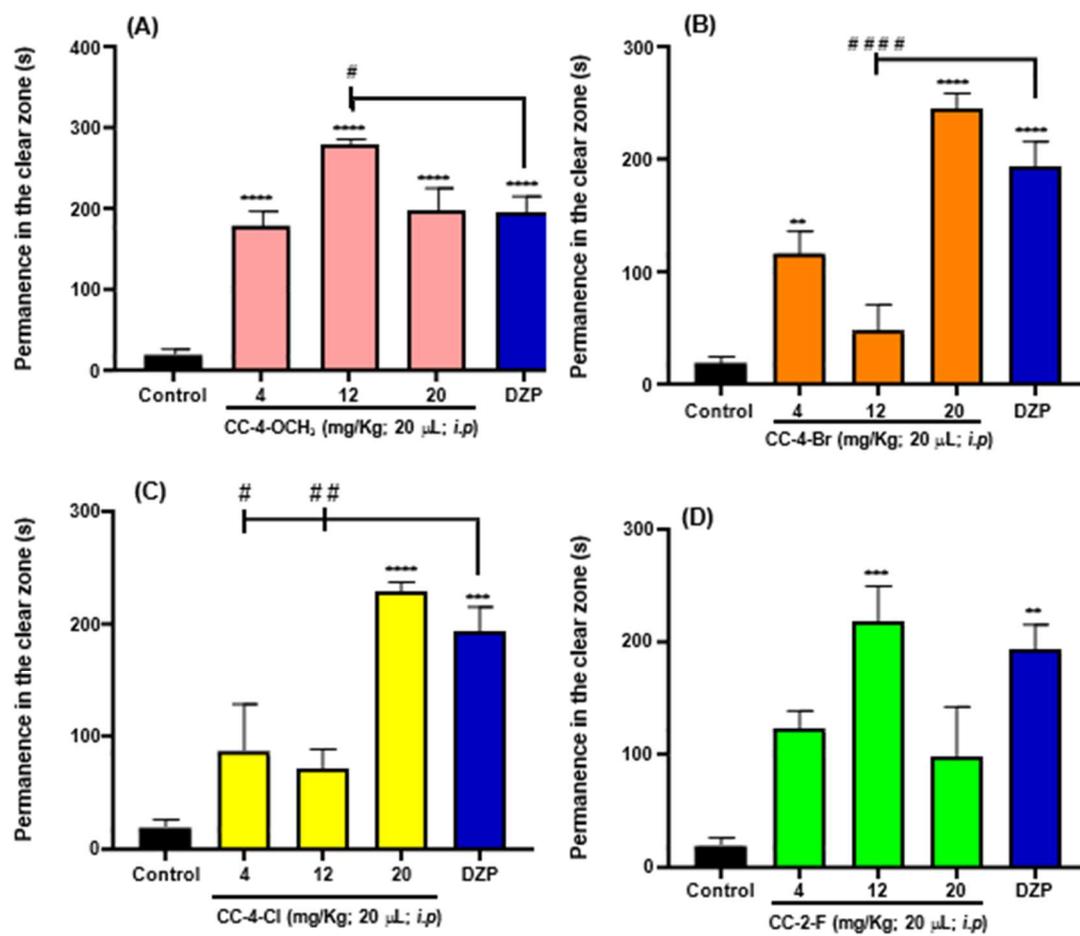


Figura 2

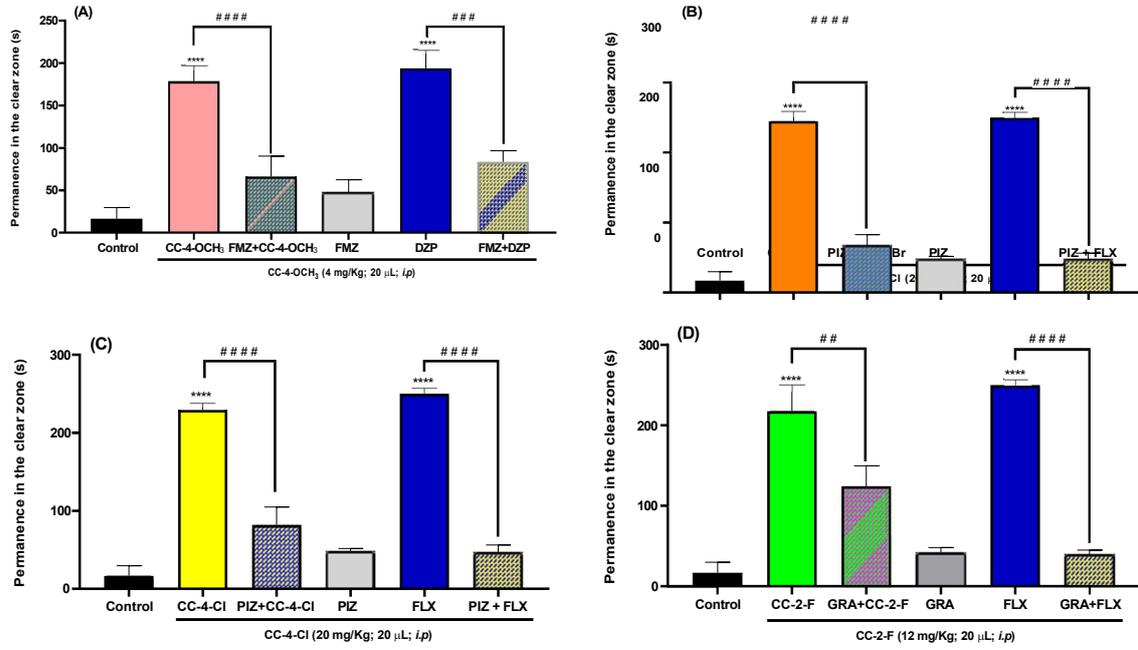


Figura 3

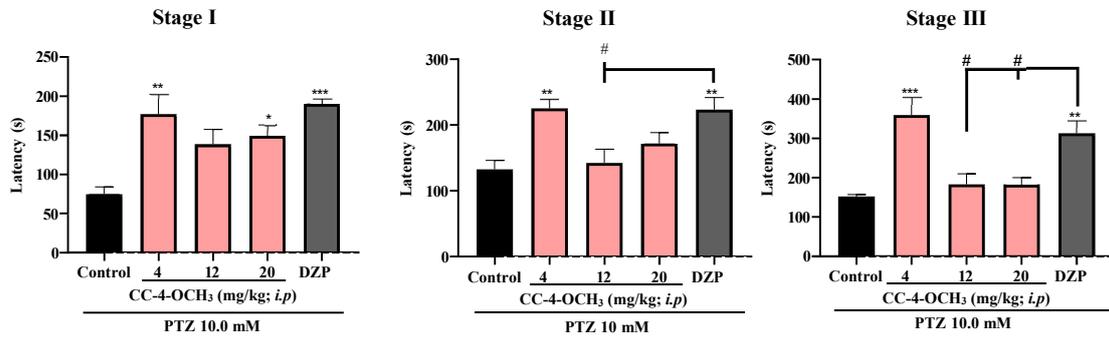


Figura 4

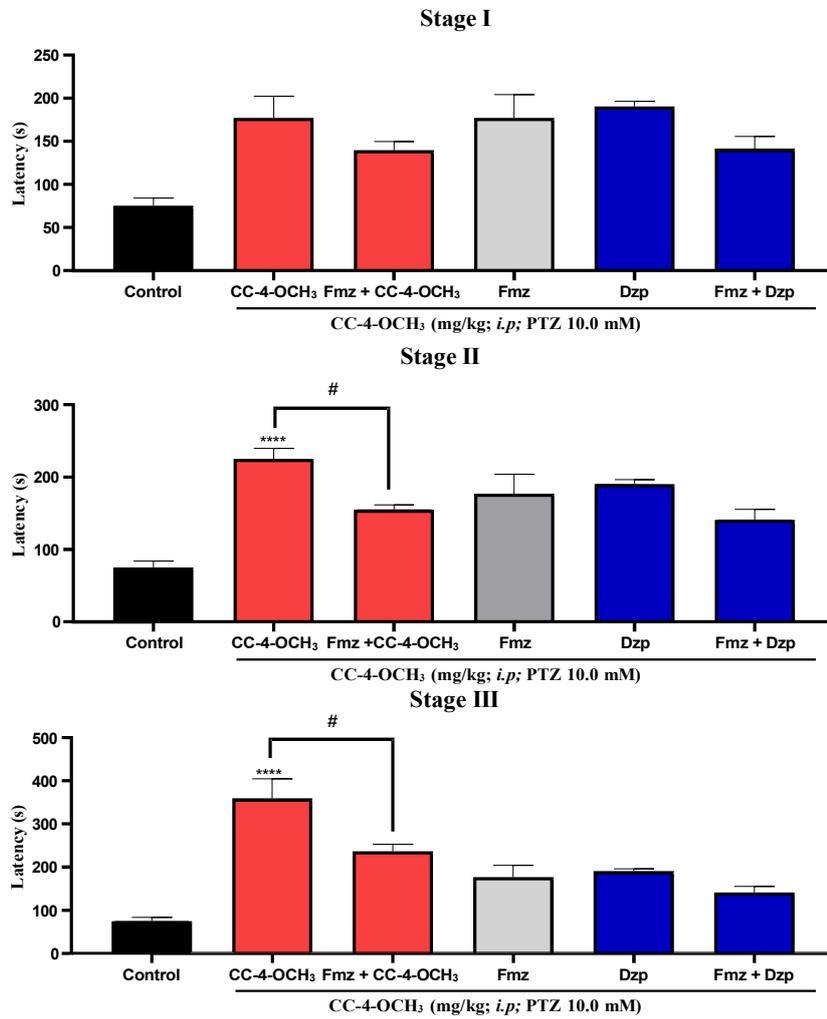


Figura 5

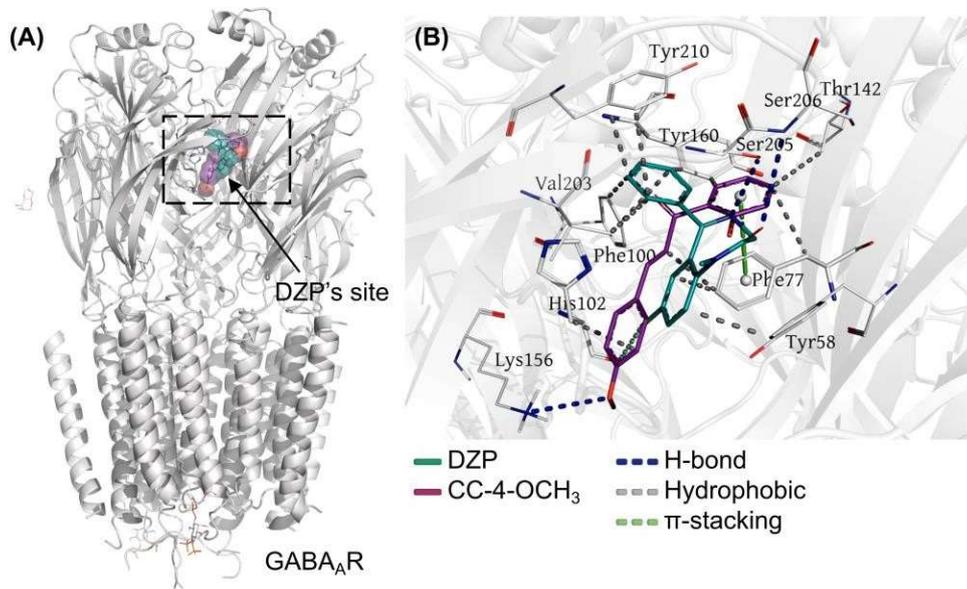


Figura 6

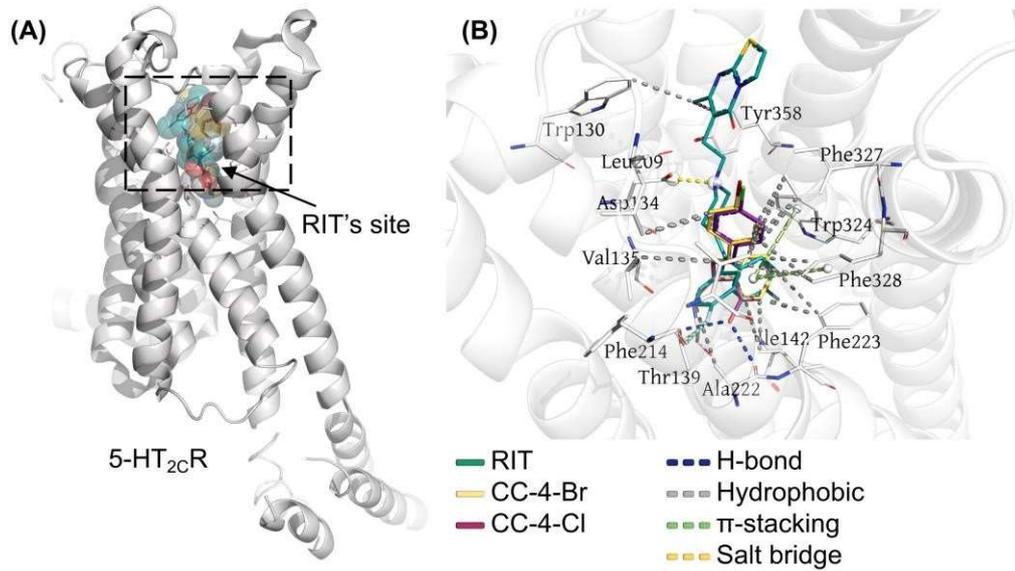


Figura 7

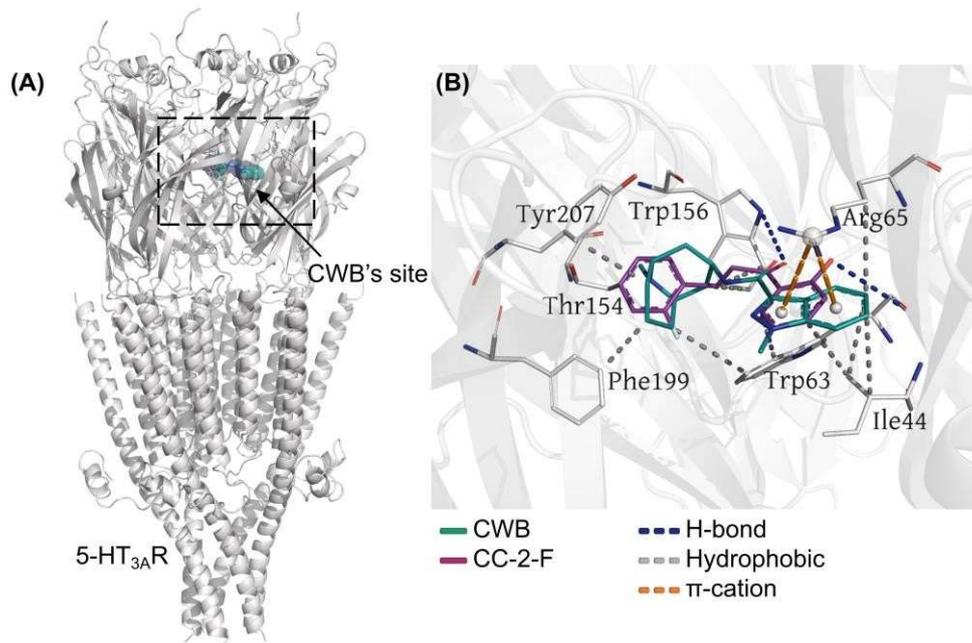


Figura 8

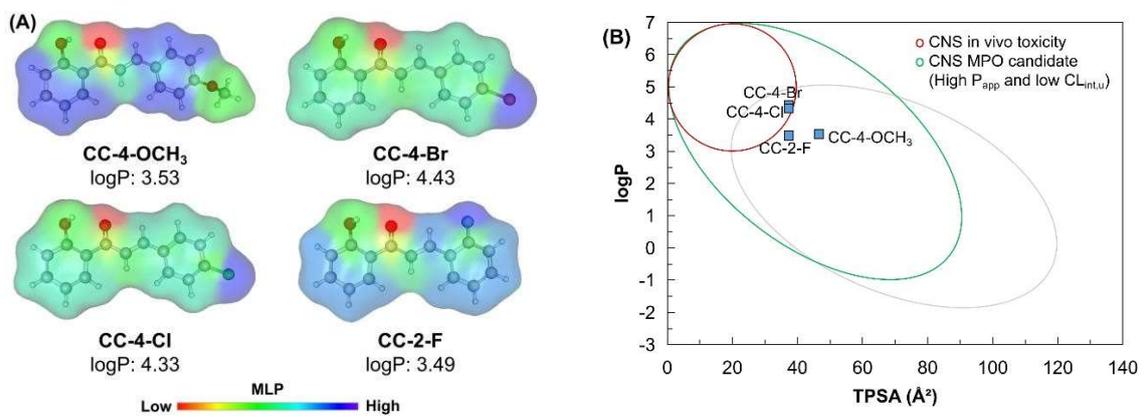


Figura 9

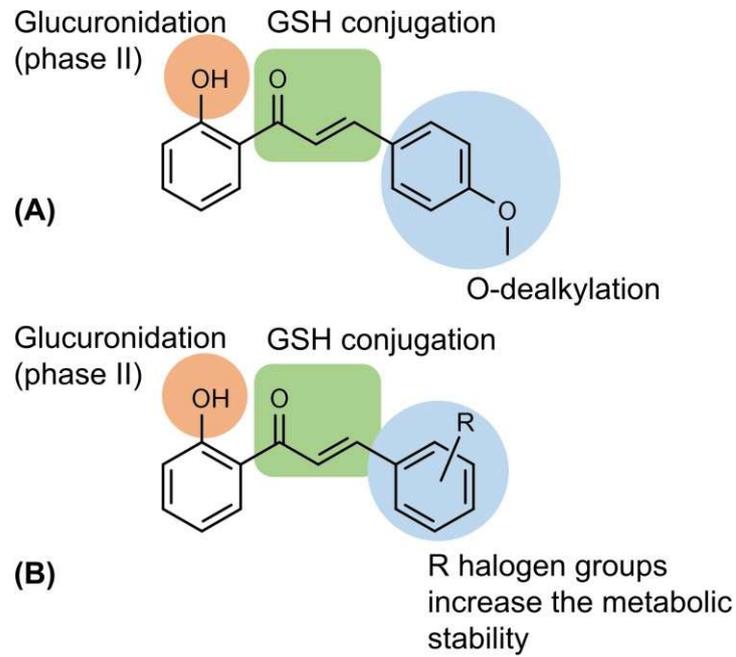


Figura 10

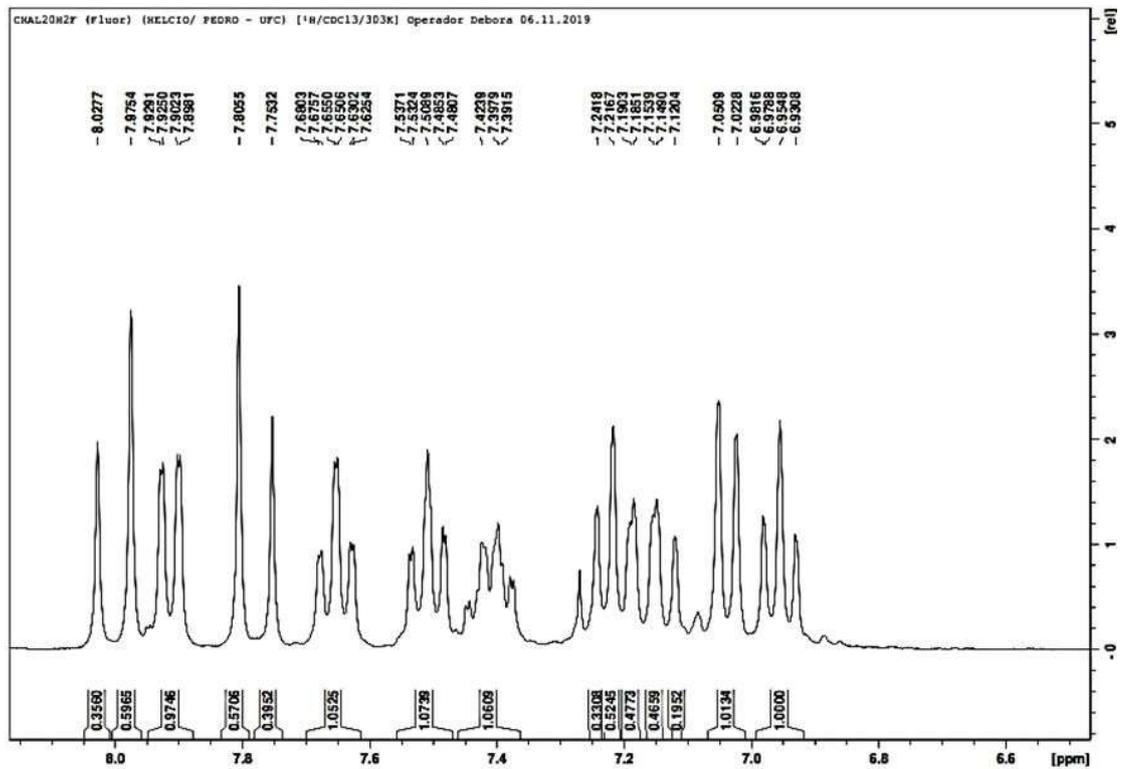


Figura 11

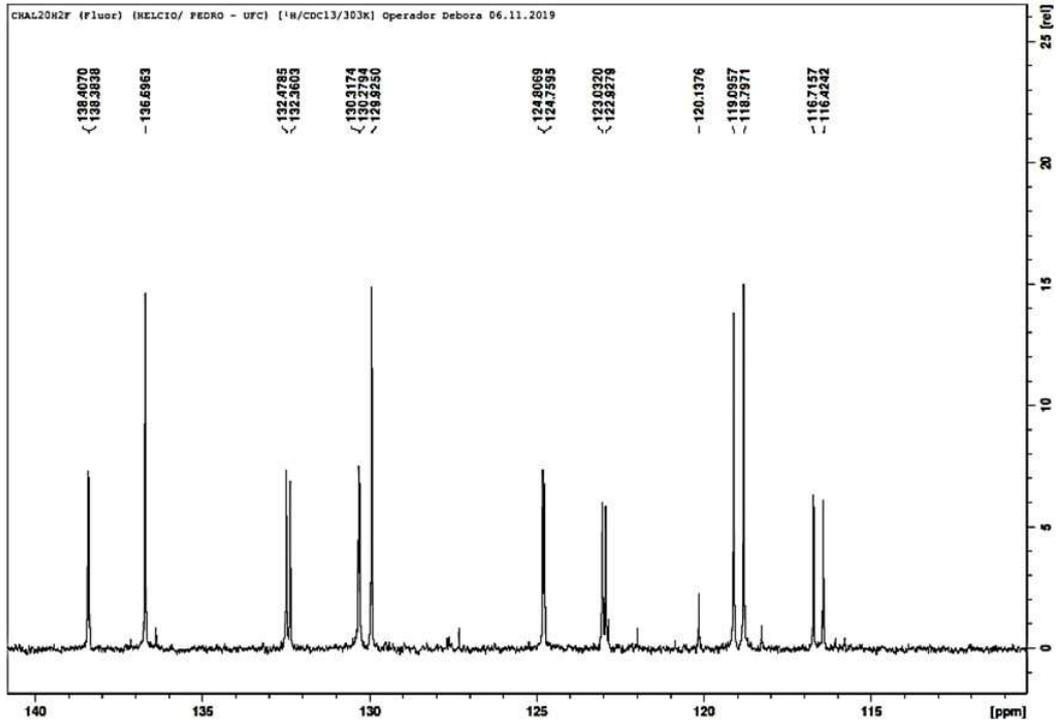


Figura 12

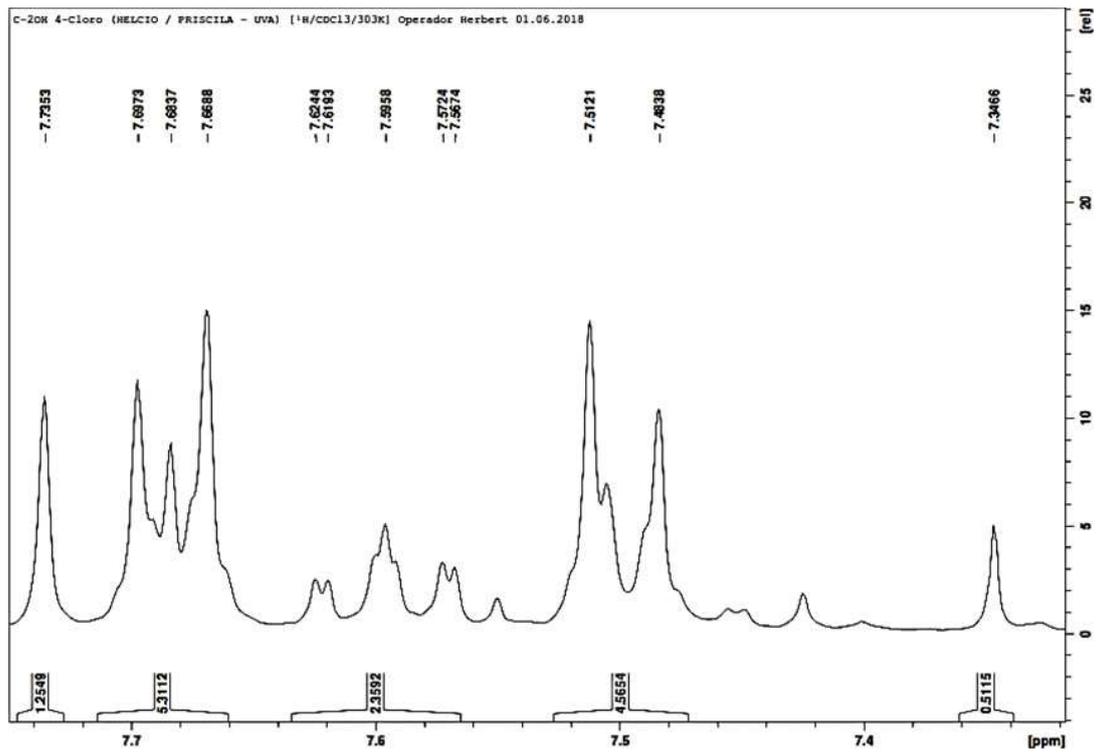


Figura 13

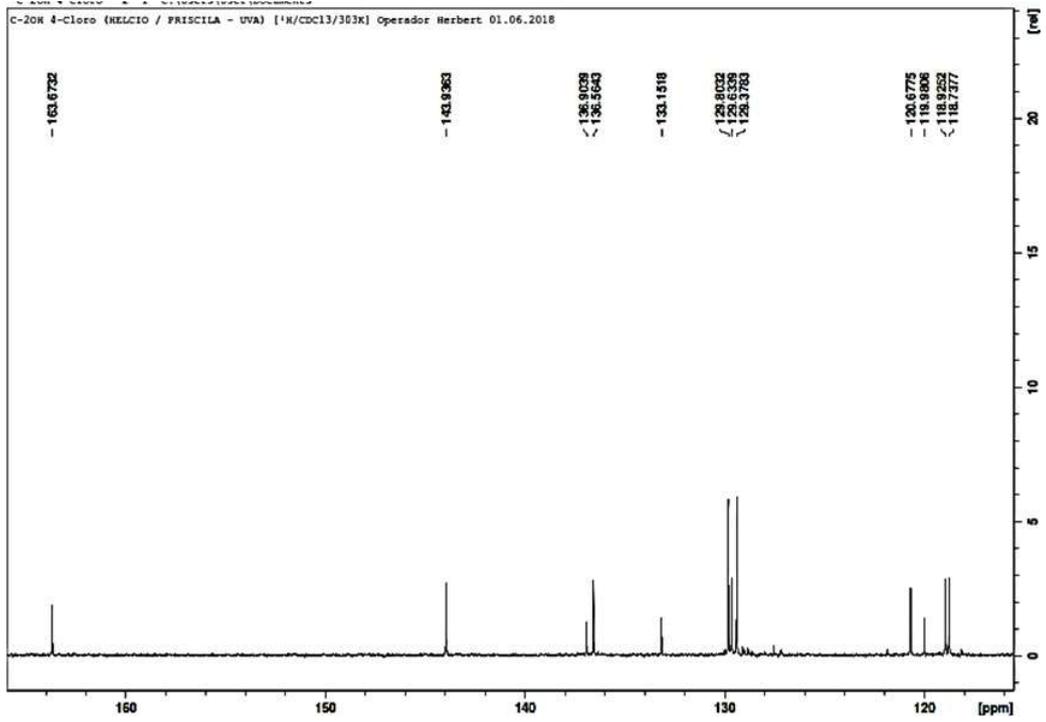


Figura 14

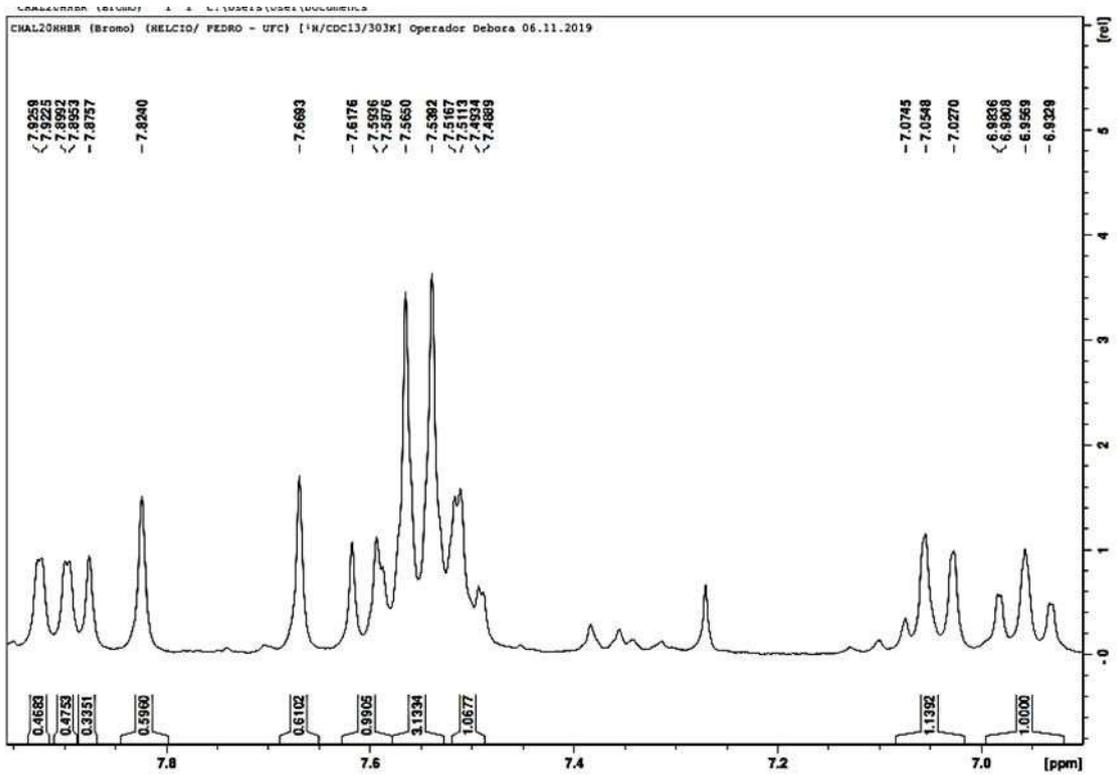


Figura 15

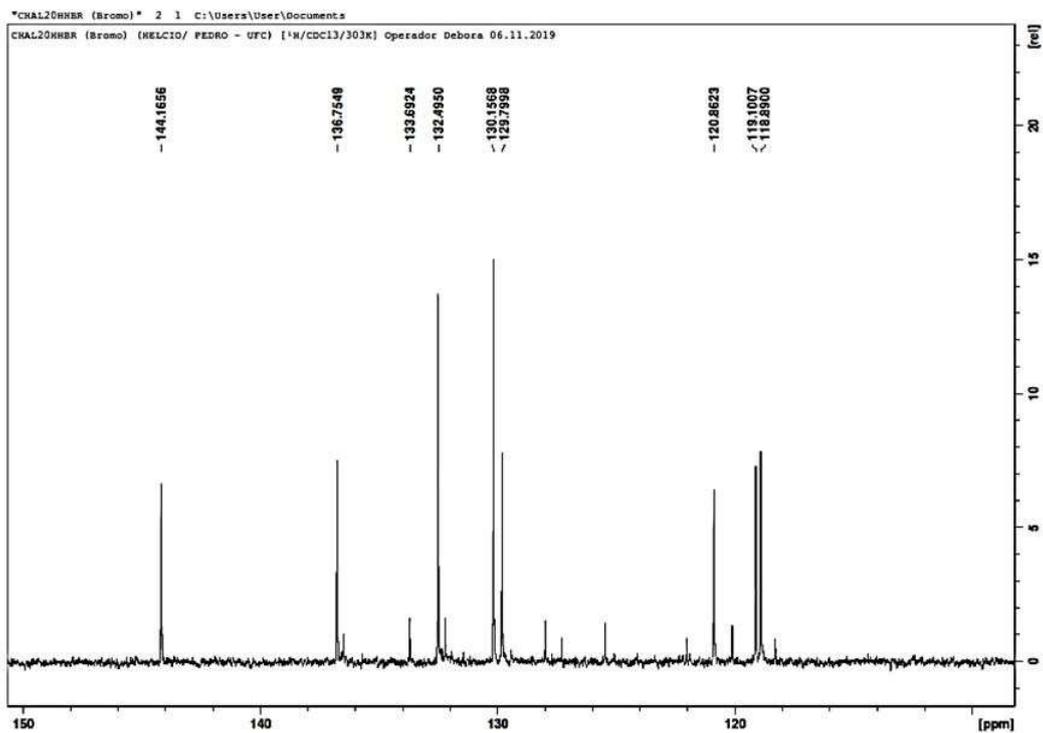


Figura 16

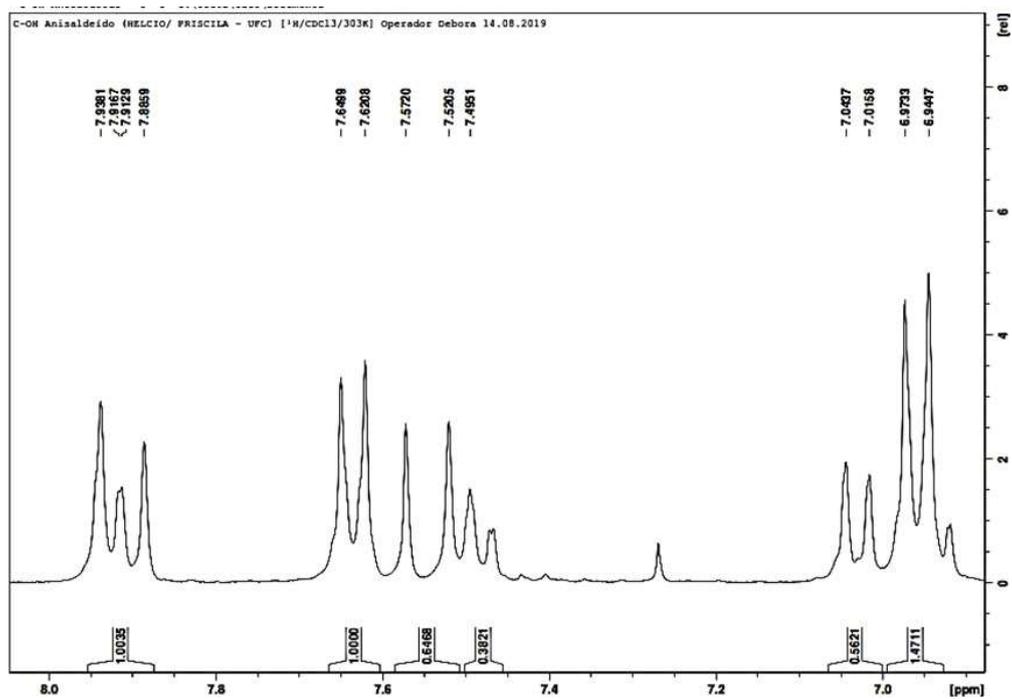


Figura 17

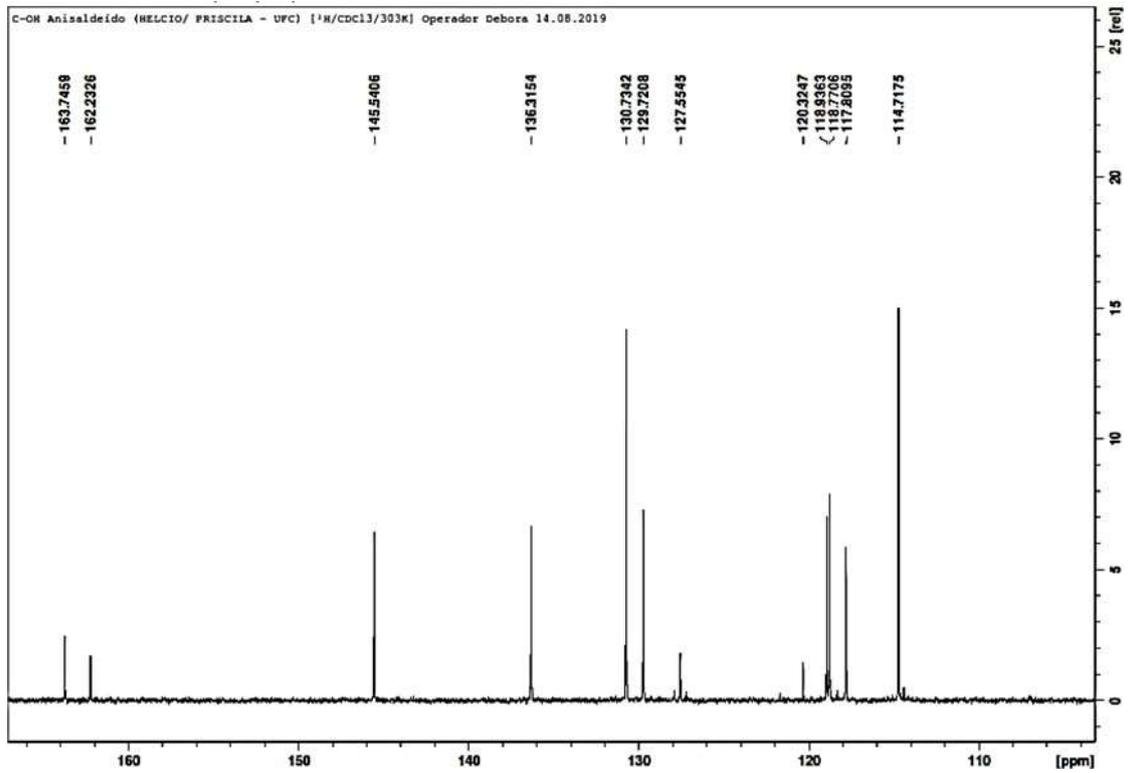


Figura 18

MÉTODO DE SÍNTESE DE CHALCONAS SINTÉTICAS (CC-2-F, CC-4-BR, CC-4-CL, CC-4-OCH₃) COM PROPRIEDADES ANSIOLÍTICAS E ANTICONVULSIVANTES

Campo da invenção

[01] Esta invenção se insere no campo da química orgânica e farmacologia, focando na síntese de chalconas sintéticas. Chalconas são uma subclasse de flavonoides com estrutura de 1,3-difenil-2-propen-1-ona, conhecidas por suas diversas atividades biológicas. Esta invenção envolve especificamente a síntese de chalconas substituídas, como (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-2-F), (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Br), (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Cl), e (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-OCH₃). Esta invenção foca na síntese de chalconas substituídas que exibem propriedades farmacológicas relevantes, como efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes.

[02] As chalconas (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-OCH₃), (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Br), (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Cl) e (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-2-F) foram sintetizadas por uma reação de condensação Claisen-Schmidt em meio básico. Inicialmente, uma solução de etanol de 2-hidroxiacetofenona foi preparada e adicionada a uma solução de benzaldeído (2 mmol). Em seguida, foram adicionadas 10 gotas de hidróxido de sódio a 50% (aq.), e a mistura foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado, lavado com água fria e, após secagem, foi pesado para calcular o rendimento.

[03] O processo descrito acima oferece uma metodologia eficaz e replicável para a síntese de chalconas específicas com substituintes funcionais variáveis. A escolha do método de condensação Claisen-Schmidt em meio básico é vantajosa devido à sua simplicidade operacional e alta eficiência na formação da estrutura característica das chalconas.

Fundamentos da invenção

[04] Apesar da disponibilidade de medicamentos ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos, há uma necessidade evidente de desenvolver tratamentos farmacológicos mais eficazes e com menos efeitos colaterais em comparação com os medicamentos

atuais, como os benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos, amplamente utilizados no tratamento da ansiedade devido às suas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e hipnóticas, são uma das classes de medicamentos mais utilizadas globalmente. No entanto, o uso prolongado e inadequado desses medicamentos pode levar à dependência, configurando um problema significativo de saúde pública.

[05] As chalconas são compostos químicos de grande interesse devido às suas diversas atividades biológicas, incluindo efeitos anticancerígenos, anti-inflamatórios, antioxidantes, ansiolíticos, antituberculosos, anti-HIV, antimaláricos, antiparasitários, antifúngicos, antibacterianos e antileishmaniose, entre outros. Sua estrutura química relativamente simples, com vários hidrogênios substituíveis, permite uma ampla gama de modificações estruturais, conferindo-lhes uma rica diversidade de atividades biológicas e farmacológicas. Essas características tornam as chalconas um modelo químico excepcional no campo químico-farmacológico.

[06] A versatilidade das chalconas é demonstrada pela aplicação de sequências de reações que, ao introduzir diferentes grupos substituintes, geram uma diversidade estrutural significativa. Esta abordagem tem sido eficaz na avaliação de atividades analgésicas, antimicrobianas e antiparasitárias, destacando a importância das chalconas no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

[07] As chalconas podem existir em formas isoméricas *cis* e *trans*, sendo a forma *trans* a mais estável termodinamicamente. Quimicamente conhecidas como 1,3-difenil-2-propen-1-onas, elas são flavonoides que possuem dois anéis aromáticos (A e B) ligados por uma cadeia de três carbonos insaturados. Encontradas em frutas e vegetais, as chalconas são precursores importantes na biossíntese de flavonoides, facilitando a formação de um anel heterocíclico central característico dessas substâncias.

[08] Os anéis aromáticos das chalconas têm uma numeração específica, com o anel A numerado no sentido anti-horário e o anel B no sentido horário. Presentes em diversas partes das plantas, as chalconas são responsáveis pela pigmentação amarela e vermelha e têm sido utilizadas na medicina tradicional. Exemplos incluem o alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), usado para tratar úlceras e intoxicação alimentar; kava-kava (*Pipermethysticum*), conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes; gengibre chinês (*Boesenbergia rotunda*); e azobé (*Lophira alata*), utilizada para tratar dor de dente, infecções hepáticas e febres.

[09] A reação de Claisen-Schmidt (Esquema 1) é uma metodologia clássica na química orgânica para a síntese de chalconas, envolvendo a condensação de um benzaldeído e

uma metil cetona na presença de catalisadores, que podem ser bases fortes ou ácidos. Esse processo é amplamente utilizado devido à sua simplicidade e eficiência na formação de uma ligação dupla carbono-carbono.

[10] Em síntese, a reação de Claisen-Schmidt é essencial na síntese de chalconas devido à sua capacidade de gerar uma grande diversidade de compostos com estruturas variadas, que introduzem novas propriedades químicas e físicas aos compostos. A presença de grupos hidroxila, metoxi, bromo, cloro e fluoro nos anéis fenílicos das chalconas alvo confere propriedades únicas que podem ser exploradas em diversas aplicações.

[11] (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-OCH₃):

Este composto apresenta uma combinação funcional inédita de grupos hidroxila e metoxi, que proporciona novas possibilidades de interação intermolecular e reatividade química.

[12] (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Br):

A introdução do átomo de bromo confere a este composto uma reatividade aumentada em reações de substituição e uma potencial atividade biológica antimicrobiana e anticancerígena.

[13] (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Cl):

Este composto, contendo um átomo de cloro, oferece novas características de solubilidade e estabilidade química, além de potencial atividade biológica distinta.

[14] (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-2-F):

A presença do flúor na posição 2 do anel aromático proporciona propriedades físicas únicas, como maior lipofilicidade e estabilidade térmica, além de potencial bioatividade melhorada.

[15] Após pesquisa, não foram encontrados registros de patentes sobre a síntese das chalconas mencionadas (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (CC-4-OCH₃), (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (CC-4-Br), (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (CC-4-Cl) e (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (CC-2-F), assim como de outras patentes que investiguem seu potencial efeito ansiolítico e anticonvulsivante.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1. Efeito da chalcona CC-4-OCH₃ (A), CC-4-Br (B), CC-4-Cl (C) e CC-2-F (D) no comportamento locomotor do peixe-zebra (*Danio rerio*) durante o Teste de Campo Aberto (0-5 min). Dzp – diazepam (40 mg/kg; 20 µL; i.p.). Controle (DMSO 3%) (20 µL;

i.p.). Os valores representam a média \pm erro padrão da média para 6 animais/grupo; ANOVA seguida por teste de Turkey (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$ vs. Controle; # $p < 0,05$ vs. DZP).

A Figura 2. Efeito ansiolítico da chalcona CC-4-OCH₃ (A), CC-4-Br (B), CC-4-Cl (C) e CC-2-F (D) em zebrafish adulto no teste claro e escuro (0-5 min). Dzp – diazepam (40 mg/kg; 20 μ L; i.p.). Controle (DMSO 3%) (20 μ L; i.p.) Os valores representam a média \pm erro padrão da média para 6 animais/grupo; ANOVA seguida de Tukey (** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ vs. Controle; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ vs. DZP).

A Figura 3. Efeito do flumazenil (A), pizotifeno (B e C) e granisetron (D) sob o efeito ansiolítico das chalconas CC-4-OCH₃ (A), CC-4-Br (B), CC-4-Cl (C) e CC-2-F (D) no Teste Claro e Escuro. Os resultados são expressos como valores médios \pm S.E.M. (n $\frac{1}{4}$ 6/grupo). ANOVA seguido do teste de Turkey **** $p < 0,0001$ vs. controle; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ vs. CC-4-OCH₃ ou CC-4-Br ou CC-4-Cl ou CC-2-F ou Flx). GRA- Granisetron; PIZ-pizotifeno; FLX- fluoxetina; DZP – diazepam (40 mg/kg; 20 μ L; i.p.). FMZ – flumazenil (4 mg/kg; 20 μ L; i.p.).

A Figura 4. Efeito da chalcona CC-4-OCH₃ na convulsão induzida por pentilenotetrazol (3 estágios) em peixe-zebra adulto. Estágio I (A), Estágio II (B), Estágio III (C). Os valores representam a média \pm erro padrão da média para 6 animais/grupo; ANOVA seguida de teste de Tukey (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ vs Naive ou veículo).

A Figura 5. Efeito do flumazenil (Fmz) na ação anticonvulsivante da chalcona CC-4-OCH₃ no teste de convulsão induzida por pentilenotetrazol em peixe-zebra adulto. Estágio I (A), Estágio II (B), Estágio III (C). Os valores representam a média \pm erro padrão da média para 6 animais/grupo; (ANOVA unidirecional) e (ANOVA bidirecional em experimentos com antagonistas) seguido pelo teste de Tukey (**** $p < 0,0001$ vs. Controle; # $p < 0,05$ vs. Fmz + CC-4-OCH₃).

A Figura 6. (a) Representação tridimensional da pose de acoplamento da chalcona CC-4-OCH₃ no receptor GABAAR em relação ao sítio de ligação do inibidor DZP e (b) visualização tridimensional das interações ligante-receptor entre CC-4-OCH₃ OCH₃ (magenta) e os resíduos do sítio de ligação DZP (verde).

A Figura 7. (a) Representação tridimensional da pose de acoplamento dos derivados de chalcona CC-4-Br e CC-4-Cl no receptor 5-HT₂CR em relação ao sítio de ligação do agonista inverso RIT e (b) visualização tridimensional de as interações ligante-receptor entre CC-4-Br (amarelo) e CC-4-Cl (magenta) e os resíduos do sítio de ligação RIT (verde).

A Figura 8. (a) Representação tridimensional da pose de acoplamento do derivado de chalcona CC-2-F no receptor 5-HT3AR em relação ao sítio de ligação do agonista de inibição CWB e (b) visualização tridimensional das interações ligante-receptor entre CC-2-F (magenta) e os resíduos do sítio de ligação CWB (verde).

A Figura 9. (a) mapa do potencial de lipofilicidade molecular (MLP) de derivados de hidroxichalcona (b) alinhamento entre lipofilicidade e polaridade (logP vs TPSA) para estimar o espaço físico-químico do MPO do SNC.

A Figura 10. Predição do local de metabolismo dos derivados de hidroxichalcona (a) CC-4-OCH₃ e (b) derivados halogenados para prever a estabilidade metabólica.

A Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (CH₃OH, 300 MHz, δ ppm) da chalcona (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CH₃OH, δ ppm) da chalcona (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (CH₃OH, 300 MHz, δ ppm) da chalcona (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2- hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CH₃OH, δ ppm) da chalcona (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2- hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 15. Espectro de RMN de ¹H (CH₃OH, 300 MHz, δ ppm) da chalcona (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2- hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 16. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CH₃OH, δ ppm) da chalcona (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2- hidroxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 17. Espectro de RMN de ¹H (CH₃OH, 300 MHz, δ ppm) da chalcona (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

A Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CH₃OH, δ ppm) da chalcona (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

Descrição da invenção

[16] As chalconas (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-OCH₃), (E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Br), (E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-4-Cl) e (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-one (CC-2-F) foram sintetizadas por uma reação de condensação Claisen-Schmidt em meio básico. Inicialmente, uma solução de etanol de 2-hidroxiacetofenona foi preparada e adicionada a uma solução de benzaldeído (2 mmol). Em seguida, foram adicionadas 10 gotas de hidróxido de sódio a 50% (aq.), e a mistura foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado, lavado com água fria e, após

secagem, foi pesado para calcular o rendimento.

[17] foi realizado o teste do campo aberto, seguindo as metodologias propostas por (Magalhães et al. 2017). Os ZFa (n=6/grupo) foram tratados com chalconas via intraperitoneal (i.p.) em doses de 4; 12 e 20 mg/kg. Um grupo veículo (DMSO 3%) e diazepam (DZP; 4 mg/kg) também foram incluídos na análise. Trinta minutos após os tratamentos, os animais foram colocados em placas de Petri contendo água do aquário, que foram marcadas com quadrantes, e a atividade locomotora foi registrada contando-se o número de cruzamentos de linhas durante 5 minutos. Os animais que não receberam tratamentos (Naive) foram usados como referência (100% de atividade locomotora), e o percentual de atividade locomotora (%AL) foi calculado.

[18] O efeito do tipo ansiolítico das amostras foi investigado através do teste claro e escuro (Gebauer et al. 2011). Os animais (n = 6 / grupo) foram tratados, via intraperitoneal (i.p.), com 20 µL das chalconas nas doses: 4; 12 e 20 mg/kg. O grupo veículo (DMSO 3%) e diazepam (DZP; 4 mg/kg) também foram analisados. Após 30 min dos tratamentos, os animais foram adicionados à zona clara do aquário de vidro (30 × 15 × 20 cm), que foi dividida em zonas claras e escuras, com água livre de drogas. O efeito do tipo ansiolítico foi caracterizado pela presença dos animais na zona clara, durante 5 min de análise.

[19] Avaliação da neuromodulação GABAérgica e serotoninérgica foi conduzida para investigar os mecanismos relacionados ao efeito ansiolítico da chalcona. Isso incluiu o pré-tratamento com flumazenil (um modulador neutralizante de moduladores positivos do GABA) e antagonistas serotoninérgicos pizotifeno (antagonista 5-HTR1 e 5-HTR2A/2C) e granisetron (antagonista 5-HTR3A/3B) antes do teste claro/escuro. Os peixes-zebra (n = 6/grupo) foram pré-tratados com flumazenil (4 mg/kg; 20 µL; via oral), pizotifeno (32 mg/kg; 20 µL; via oral) ou granisetron (20 mg/kg; 20 µL; via oral). Após 15 minutos, foi administrada a menor dose eficaz de chalcona encontrada no teste piloto, o DMSO a 3% (veículo; 20 µL; via oral) foi usado como controle negativo. O diazepam (10 mg/kg, 20 µL; via oral) e a fluoxetina (0,05 mg/kg; via intraperitoneal) foram usados como agonistas do GABAA e 5-HT, respectivamente. Após 1 hora de tratamento, os animais foram submetidos ao teste claro/escuro.

[20] O comportamento relacionado às convulsões foi analisado em três etapas (Siebel et al. 2015). O Estágio I envolveu um aumento dramático na atividade de natação; O Estágio II incluiu comportamento giratório; O estágio III compreendeu convulsões clônicas seguidas de perda de postura quando o animal caiu de lado e permaneceu

imóvel por 1 a 3 segundos. As mesmas doses de chalconas testadas no teste de ansiedade também foram submetidas ao teste anticonvulsivante. Diazepam (40 mg/kg; 20 µL; ip) e veículo (3% DMSO; 20 µL; ip) foram incluídos. Após 30 min, os animais foram expostos ao PTZ na concentração de 10,0 mM e o comportamento semelhante a convulsão foi avaliado em três etapas. O mecanismo anticonvulsivante foi avaliado na dose eficaz para todos os três estágios. Os animais (n = 6/grupo) receberam Fmz (4,0 mg/kg; 20 µL; ip) e foram então tratados com as doses eficazes mais baixas para cada estágio de convulsão após 15 min. Grupos tratados com Dzp (40 mg/kg; 20 µL; ip) e veículo (3% DMSO; 20 µL; ip) foram incluídos na análise estatística dos dados.

[21] Todas as amostras foram submetidas a simulação de docagem molecular, para observação de interações molecular das estruturas químicas e os receptores.

[22] Todas as amostras foram submetidas à Ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, a fim de identificar as possíveis frequências e intensidades de vibração.

Exemplos de concretizações da invenção

[23] As chalconas CC-4-OCH₃ (Fig. 1A), CC-4-Br (Fig. 1B) e CC-4-Cl (Fig. 1C) reduziram significativamente o número de cruzamentos de linha dos animais (**** p < 0,0001). Além disso, todas as doses da chalcona CC-2-F (Fig. 1D) também resultaram em uma redução no número de cruzamentos (* p < 0,5; ** p < 0,01).

[24] Todas as doses de chalcona CC-4-OCH₃ aumentaram significativamente o tempo que os animais passaram na área clara do aquário (****p < 0,0001; Fig. 2A). No entanto, apenas as doses de 4 e 20 mg/kg da chalcona CC-4-Br mostraram efeito ansiolítico (**p < 0,01; ****p < 0,0001; Fig. 2B) no teste claro e escuro. Por outro lado, somente a dose mais alta da chalcona CC-4-Cl apresentou um efeito ansiolítico estatisticamente significativo, resultando em uma permanência prolongada dos animais na zona clara do aquário (****p < 0,0001; Fig. 2C). Apenas a dose de 12 mg/kg da chalcona CC-2-F exibiu um efeito ansiolítico nos peixes (***p < 0,001; Fig. 2D). Esses resultados foram comparáveis (p > 0,05) ao controle positivo Dzp (**p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001; 40 mg/kg) e significativamente diferentes do controle negativo.

[25] O mecanismo de ação ansiolítica das chalconas envolve os sistemas GABAérgico e serotoninérgico.

[26] A dose de 4 mg/kg de chalcona CC-4-OCH₃ atrasou o início dos estágios convulsivos nos animais (**p < 0,01, ***p < 0,001 vs. controle) (Fig. 4). Os resultados foram semelhantes ao Dzp (40 mg/kg; 20 µL; ip; ****p < 0,0001 vs. controle). O efeito

anticonvulsivante das doses efetivas mais baixas nos 3 estágios da chalcona CC-4-OCH₃ (4 mg/kg; 20 µL; i.p.) e Dzp (40 mg/kg; 20 µL; i.p.) foi reduzido (#p < 0,05) por Fmz nas duas últimas fases (Fig. 5).

[27] Ao fim do ciclo de simulações de docking molecular realizadas com o receptor GABAAR, foi possível observar que a chalcona CC-4-OCH₃ se complexou na mesma cavidade proteica do inibidor DZP (Fig. 6a).

[28] Ao avaliar o mecanismo de ação teórico dos derivados de chalcona CC-4-Br e CC-4-Cl no sistema 5-HT₂CR, foi possível observar que os compostos se complexaram ao mesmo sítio de ligação do agonista inverso RIT (Fig. 7a).

[29] Quando analisada a ligação da chalcona CC-2-F no receptor 5-HT₃AR, foi possível observar que o composto interagiu com a cavidade hidrofóbica de ligação do inibidor CWB (Fig. 8).

[30] Em uma análise do potencial de lipofilicidade molecular (MLP) é possível observar de que forma as contribuições estruturas das chalconas afetam suas propriedades de lipofilicidade e polaridade. (Fig. 9).

[31] A predição dos sítios de metabolismo de fase I possibilitou a estimativa dos metabólitos secundários formados nos microsomas hepáticos humanos (HLM), o que é fundamental para definir o perfil metabólico de candidatos a fármacos e avaliar os possíveis efeitos tóxicos desses processos (Fig. 10).

[32] No espectro de ¹H RMN (Figura 11) pode-se observar os sinais em 7,77 (d, J = 15,6) e 8,00 (d, J = 15,6) são atribuídos a dois dubletos referentes aos hidrogênios α,β insaturados, cuja constante de acoplamento (J) confirma a estereoquímica E da dupla ligação. Os sinais em 7,91 (d, J = 8,0 Hz, H6'), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, H3') e 7,49 (t, J = 7,1 Hz, H4') e 6,96 (t, J = 8,0 Hz, H5') referem-se aos hidrogênios aromáticos do anel A. Enquanto os sinais em 7,62-7,68 (m, H3), 7,39-7,42 (m, H4), 7,21-7,24 (m, H5) e 7,15-7,18 (m, H6) são referentes aos hidrogênios aromáticos do anel B. No espectro de RMN ¹³ C (Figura 12) tem-se o sinal referente a carbonila α,β insaturada em 193,9. A cetona absorve em 203,8, porém, a presença da insaturação α,β causa um deslocamento para campo alto e a causa provável é a deslocalização de carga pelo anel benzênico ou pela ligação dupla que torna o carbono da carbonila menos deficiente de elétrons. Os carbonos olefínicos α e β são observados em 124,8 e 138,4, respectivamente. Em 163,8 (C-2'), 136,7 (C-4'), 129,9 (C-6'), 120,1 (C-1'), 118,8 (C-3') e 119,1 (C-5') tem-se os sinais referentes aos carbonos presentes no anel A. Enquanto os sinais em 130,3 (C-4), 123,0 (C-1), 160,3 (C-2), 130,3 (C-6), 116,4 (C-3) e 124,7 (C-5) são referentes aos

carbonos do anel B.

[33] No espectro de ^1H RMN (Figura 13) pode-se observar os sinais em 7,59 ($J= 15,5$) e 7,95 ($J= 15,6$) são atribuídos a dois dubletos referentes aos hidrogênios α , β insaturados, cuja constante de acoplamento (J) confirma a estereoquímica *E* da dupla ligação. Os sinais em 8,00 (d, $J = 11,2$ Hz, H6'), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, H3') e 7,66-7,73 (m, H4') e 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, H5') referem-se aos hidrogênios aromáticos do anel A. Enquanto os sinais em 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, H3/5) e 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, H2/6) são referentes aos hidrogênios aromáticos do anel B. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 14) tem-se o sinal referente a carbonila α , β insaturada em 193,5. A cetona absorve em 203,8, porém, a presença da insaturação α , β causa um deslocamento para campo alto e a causa provável é a deslocalização de carga pelo anel benzênico ou pela ligação dupla que torna o carbono da carbonila menos deficiente de elétrons. Os carbonos olefínicos α e β são observados em 143,9 e 118,9, respectivamente. Em 163,6 (C-2'), 136,5 (C-4'), 129,6 (C-6'), 120,6 (C-1'), 119,9 (C-3') e 118,7 (C-5') tem-se os sinais referentes aos carbonos presentes no anel A. Enquanto os sinais em 136,9 (C-4), 133,2 (C-1), 129,4 (C-2/6) e 129,8 (C-3/5) são referentes aos carbonos do anel B.

[34] No espectro de ^1H RMN (Figura 15) pode-se observar os sinais em 7,51 ($J= 15,0$) e 7,90 ($J= 15,0$) são atribuídos a dois dubletos referentes aos hidrogênios α , β insaturados, cuja constante de acoplamento (J) confirma a estereoquímica *E* da dupla ligação. Os sinais em 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, H6'), 7,4 (d, $J = 8,3$ Hz, H3') e 7,55 (d, $J = 7,7$ Hz, H4') e 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, H5') referem-se aos hidrogênios aromáticos do anel A. Enquanto os sinais em 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, H3/5) e 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, H2/6) são referentes aos hidrogênios aromáticos do anel B. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) tem-se o sinal referente a carbonila α , β insaturada em 193,6. A cetona absorve em 203,8, porém, a presença da insaturação α , β causa um deslocamento para campo alto e a causa provável é a deslocalização de carga pelo anel benzênico ou pela ligação dupla que torna o carbono da carbonila menos deficiente de elétrons. Os carbonos olefínicos α e β são observados em 118,9 e 144,2, respectivamente. Em 163,8 (C-2'), 136,7 (C-4'), 129,8 (C-6'), 120,9 (C-1'), 119,1 (C-3') e 119,1 (C-5') tem-se os sinais referentes aos carbonos presentes no anel A. Enquanto os sinais em 122,0 (C-4), 133,7 (C-1), 130,2 (C-2/6) e 132,5 (C-3/5) são referentes aos carbonos do anel B.

[35] No espectro de ^1H RMN (Figura 17) pode-se observar os sinais em 7,54 ($J= 15,5$) e 7,91 ($J= 15,6$) são atribuídos a dois dubletos referentes aos hidrogênios α , β insaturados, cuja constante de acoplamento (J) confirma a estereoquímica *E* da dupla

ligação. Os sinais em 7,88-7,93 (m, H6'), 6,94-7,04 (m, H5'), 7,49-7,57 (m, H4') e 7,02 (d, $J = 8,3$ H3') referem-se aos hidrogênios aromáticos do anel A. Enquanto os sinais em 7,64 (d, $J = 8,7$, H2/6) e 6,95 (d, $J = 8,5$, H3/5) são referentes aos hidrogênios aromáticos do anel B. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo metoxila podem ser observados em 3,87 (s). No espectro de RMN ^{13}C (Figura 18) tem-se o sinal referente a carbonila α , β insaturada em 193,8. A cetona absorve em 203,8, porém, a presença da insaturação α , β causa um deslocamento para campo alto e a causa provável é a deslocalização de carga pelo anel benzênico ou pela ligação dupla que torna o carbono da carbonila menos deficiente de elétrons. Os carbonos olefínicos α e β são observados em 145,5 e 118,9, respectivamente. Em 163,7 (C-2'), 136,3 (C-4'), 130,7 (C-6'), 120,3 (C-1'), 117,8 (C-3') e 118,7 (C-5') tem-se os sinais referentes aos carbonos presentes no anel A. Enquanto os sinais em 162,2 (C-4), 129,7 (C-1), 127,5 (C-2/6) e 114,7 (C-3/5) são referentes aos carbonos do anel B.