

Pedido nacional de invenção; Pedido nacional de modelo de utilidade; Pedido nacional de certificado de adição de invenção; e Entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2025 023502 1

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

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

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60714-903

País: Brasil

Telefone:

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

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish

Resumo: Os transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória são condições que impactam negativamente a qualidade de vida, frequentemente associados a tratamentos que apresentam limitações como sedação, dependência e prejuízo cognitivo. Neste estudo, investigou-se o efeito ansiolítico, anticonvulsivante e de preservação da memória de duas chalconas sintéticas, (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi) e (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor), avaliando sua atuação na modulação do sistema GABAérgico em um modelo experimental de zebrafish adulto. A toxicidade aguda foi analisada ao longo de 96 horas, e os efeitos comportamentais foram avaliados por meio dos testes de campo aberto, claro/escuro, modelo de convulsão induzida por PTZ e esquiva inibitória (n = 6 por grupo). As chalconas não apresentaram toxicidade no período avaliado e demonstraram efeito ansiolítico significativo, além de ação anticonvulsivante, mais significativo para a chalcona P-Flúor, e preservação da memória de curto prazo. Os resultados indicaram que esses efeitos estão associados, em parte, à modulação do receptor GABAA, conforme demonstrado pelo bloqueio parcial da atividade após o pré-tratamento com flumazenil. Esses achados reforçam o potencial terapêutico das chalconas desenvolvidas, oferecendo uma alternativa promissora e segura para o tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e disfunções cognitivas, sem os efeitos adversos típicos dos medicamentos atualmente disponíveis.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 7

Nome: ITALO MOURA BARBOSA

CPF: 61241421390

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Santa Júlia, Nº 99 - Parangaba

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60720-380

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: itaalomb@gmail.com

Inventor 2 de 7

Nome: HÉLCIO SILVA DOS SANTOS

CPF: 77045050330

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rodovia CE 040, nº 700 – Coaçu

Cidade: Eusébio

Estado: CE

CEP: 61760-908

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: helciodossantos@gmail.com

Inventor 3 de 7

Nome: JANE EIRE SILVA ALENCAR DE MENEZES

CPF: 31580807372

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

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

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60356-150

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: jane.menezes@uece.br

Inventor 4 de 7

Nome: EMMANUEL SILVA MARINHO

CPF: 38333090320

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Antonio Augusto, 2933 – Joaquim Távora

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60110-371

País: BRASIL

Telefone: (85) 310 19978

Fax:

Email: emmanuel.marinho@uece.br

Inventor 5 de 7

Nome: MÁRCIA MACHADO MARINHO

CPF: 56767919349

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Rua Antonio Augusto, 2933 – Joaquim Távora

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60110-371

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: marinho.marcia@gmail.com

Inventor 6 de 7

Nome: JESYKA MACÊDO GUEDES

CPF: 09208630439

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Pesquisador

Endereço: Av. Sargento Hermínio Sampaio, 2755, Bairro São Gerardo

Cidade: Fortaleza

Estado: CE

CEP: 60320-504

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: jesyka.mg@gmail.com

Inventor 7 de 7

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

Documentos anexados

| Tipo Anexo | Nome |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Comprovante de pagamento de GRU 200 | Comprovante de pagamento Jessyka.pdf |
| Documento de Cessão | Termos de cessão.pdf |
| Desenho | FIGURAS.pdf |
| Resumo | RESUMO.pdf |
| Reivindicação | REIVINDICACOES ajustado.docx.pdf |
| Relatório Descritivo | Relatorio_Descritivo.docx.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.

12/09/2025 - BANCO DO BRASIL - 08.49.56
COMPROVANTE
PAG DIVERS TIT.BANCO

=====
PAGADOR: INSTITUTO DE ESTUDOS PESQUISAS E PROJETO
AGENCIA: 0008 CONTA: 24.004-4
NR. DOCUMENTO: 0

BANCO DO BRASIL S.A.

00190000090294091623844016631176112240000013000

BENEFICIARIO ORIGINAL:

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

NOME FANTASIA:

INPI

CPF/CNPJ BENEFICIÁRIO ORIGINAL:

42.521.088/0001-37

PAGADOR BOLETO:

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - FUNECE

CPF/CNPJ PAGADOR: 07.885.809/0001-97

DATA DE VENCIMENTO 04/10/2025

DATA DO PAGAMENTO 12/09/2025

VALOR DO DOCUMENTO 130,00

VALOR COBRADO 130,00

NR. AUTENTICACAO: E.CAE.E0A.3FB.8FC.8F3

=====
|Central de Atendimento BB

4004 0001 Capitais e regiões metropolitanas

0800 729 0001 Demais localidades

Consultas, informações e serviços transacionais.

|SAC BB

0800 729 0722

Informações, reclamações, cancelamentos de

produtos e serviços.

|Ouvidoria

0800 729 5678

Reclamações não solucionadas na agência, SAC

e demais canais de atendimento.

|Atendimento a Deficientes Auditivos ou de Fala

0800 729 0088

Informações, reclamações, cancelamento de

cartão, outros produtos e serviços e Ouvidoria.



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 “Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish” 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, 23 de junho de 2025.

Cedente: _____
Emmanuel Silva Marinho

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

Testemunhas:

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



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 03/09/2025, às 09:47 EMMANUEL SILVA MARINHO em 23/06/2025, às 10:21 (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 695C-5190-CE81-49D2.





TERMO DE CESSÃO

Por este instrumento, Italo Moura Barbosa, brasileiro, Licenciado em Química, Mestre em Ciências Naturais, Pesquisador, nascido em 15/10/1998, solteiro, RG: 2008370945-7, CPF: 612.414.213-90, domicílio, Rua Santa Júlia, Nº 99; CEP:60720-380, e-mail: itaalomb@gmail.com, doravante denominado INVENTOR.

Sendo um dos Inventores da invenção intitulada “Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish” 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, 23 de junho de 2025.

Cedente: _____
Italo Moura Barbosa

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 03/09/2025, às 09:47 ITALO MOURA BARBOSA em 23/06/2025, às 11:33 (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 D3E2-05AC-130A-C7C9.





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 “Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish” 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, 23 de junho de 2025.

Cedente: _____
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 03/09/2025, às 09:47 - JANE EIRE SILVA ALENCAR DE MENEZES em 24/06/2025, às 10:07 (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 D73F-7BA7-3985-F1E2.





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 “Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish” 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, n° 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, 23 de junho de 2025.

Cedente: _____
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: HIDEBRANDO DOS SANTOS SOARES em 03/09/2025, às 09:47 MARIA KUEIRISLENE AMANCIO FERREIRA em 23/06/2025, às 15:20 (horário oficial 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 F862-011F-0818-C5CB.



DESENHOS

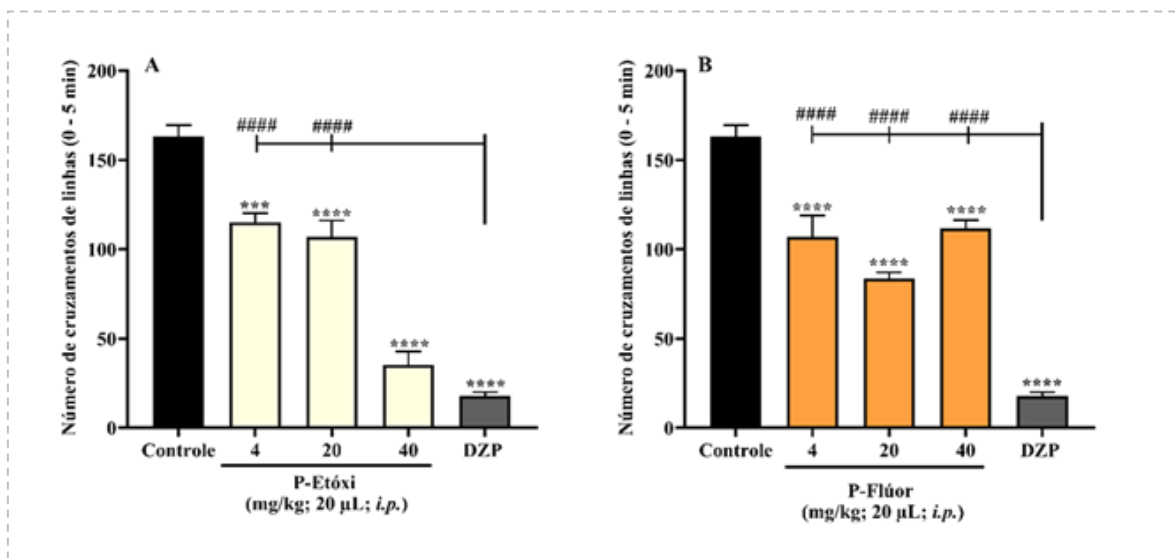


Figura 1

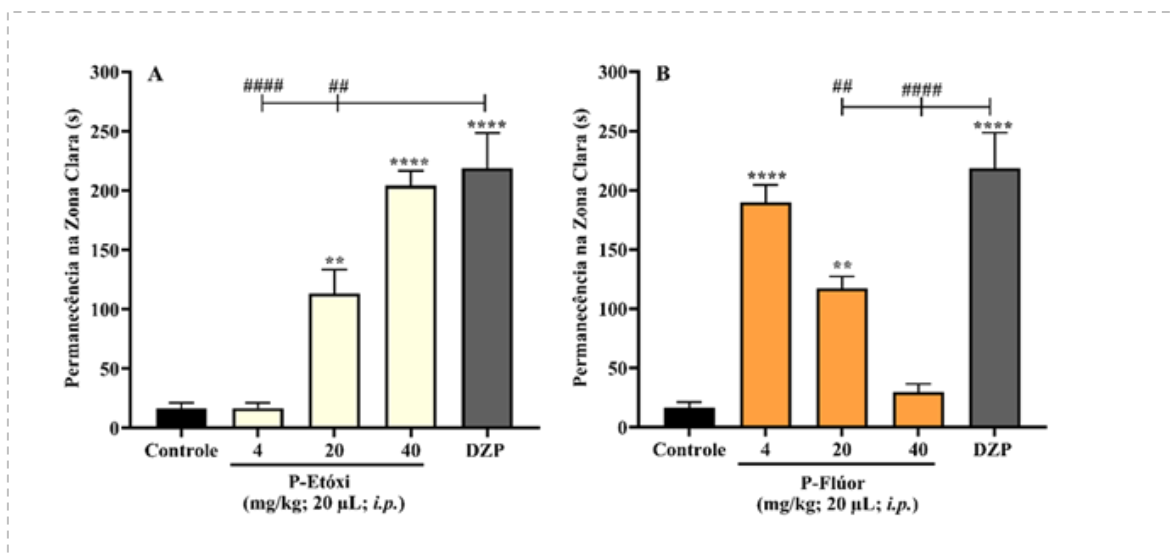


Figura 2

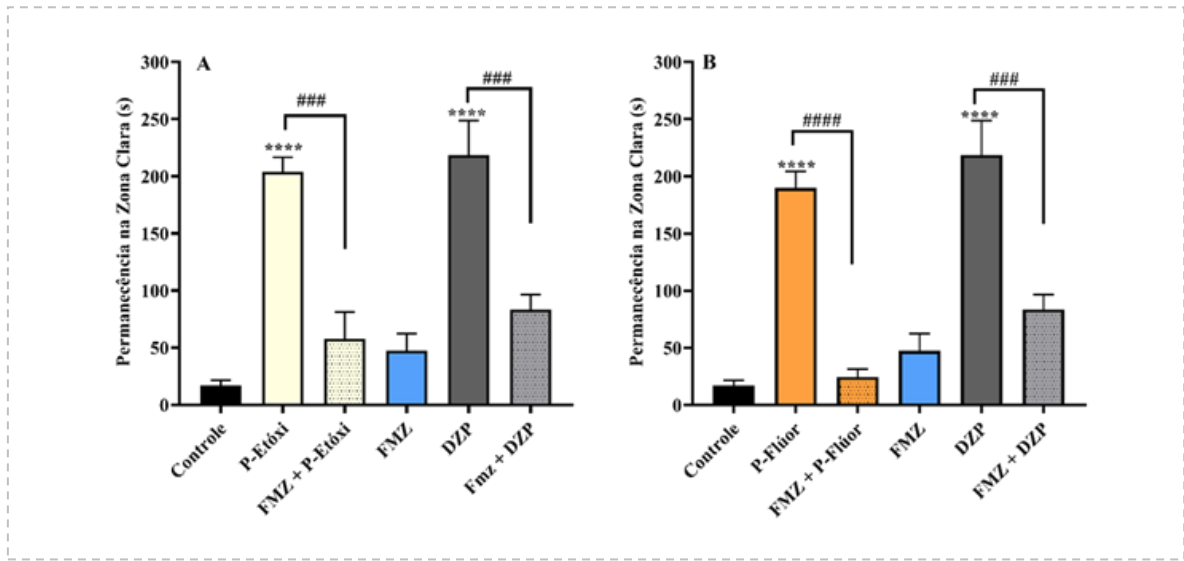


Figura 3

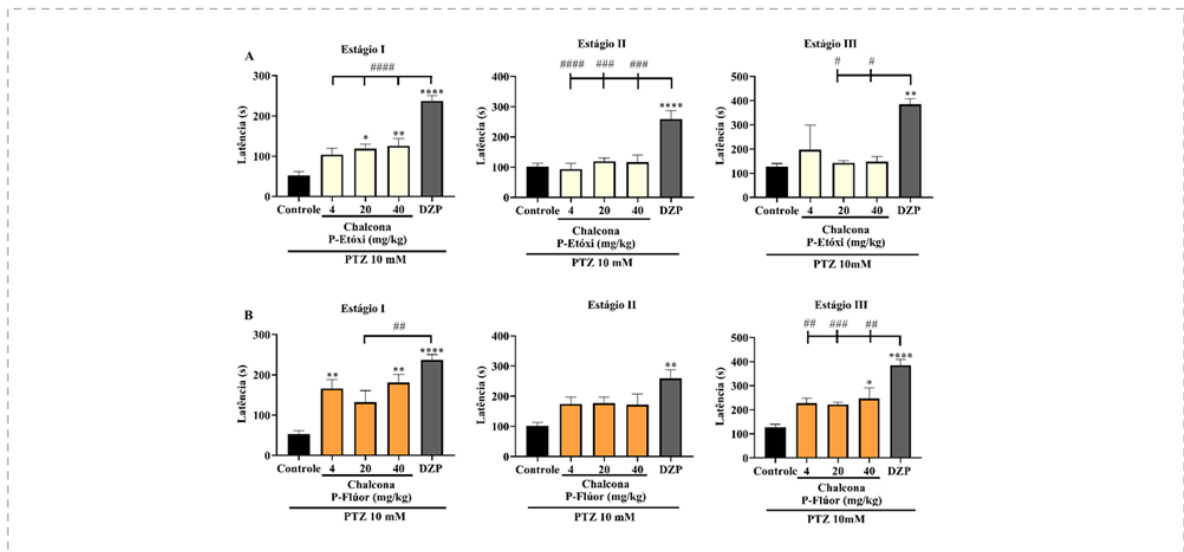


Figura 4

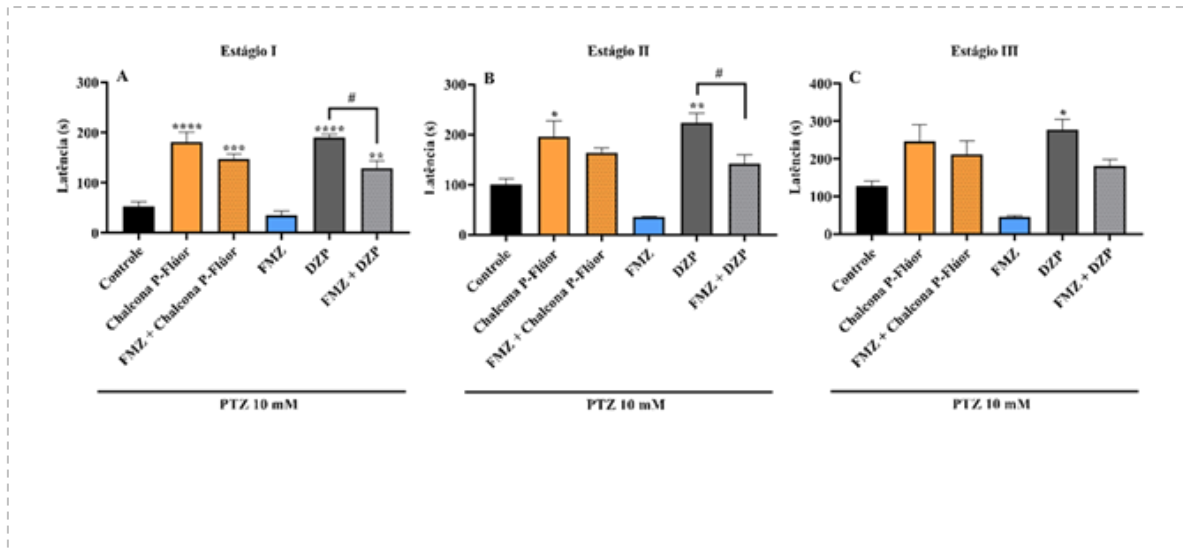


Figura 5

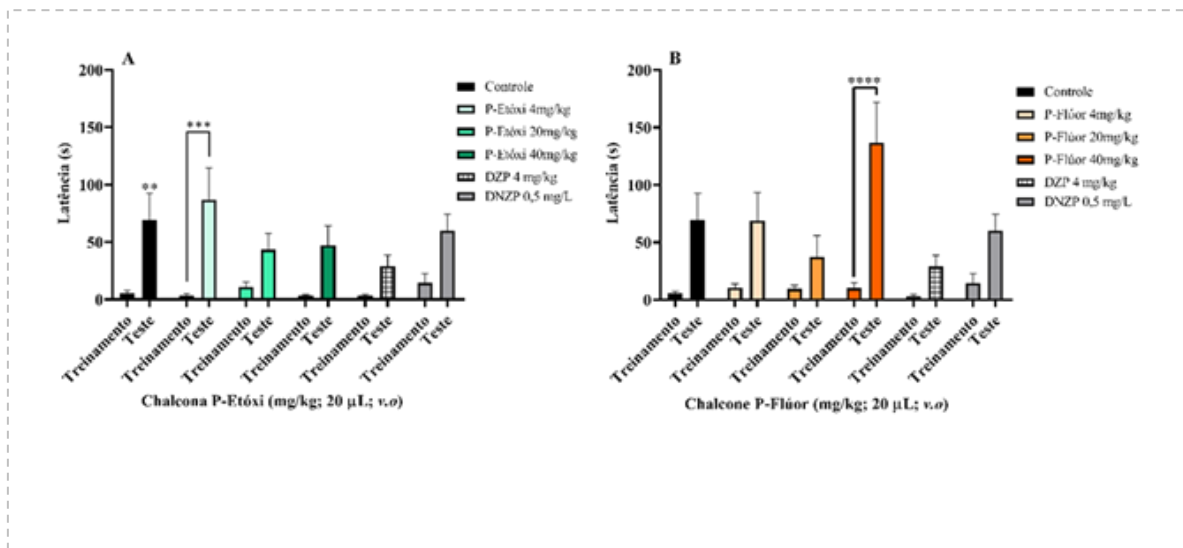


Figura 6

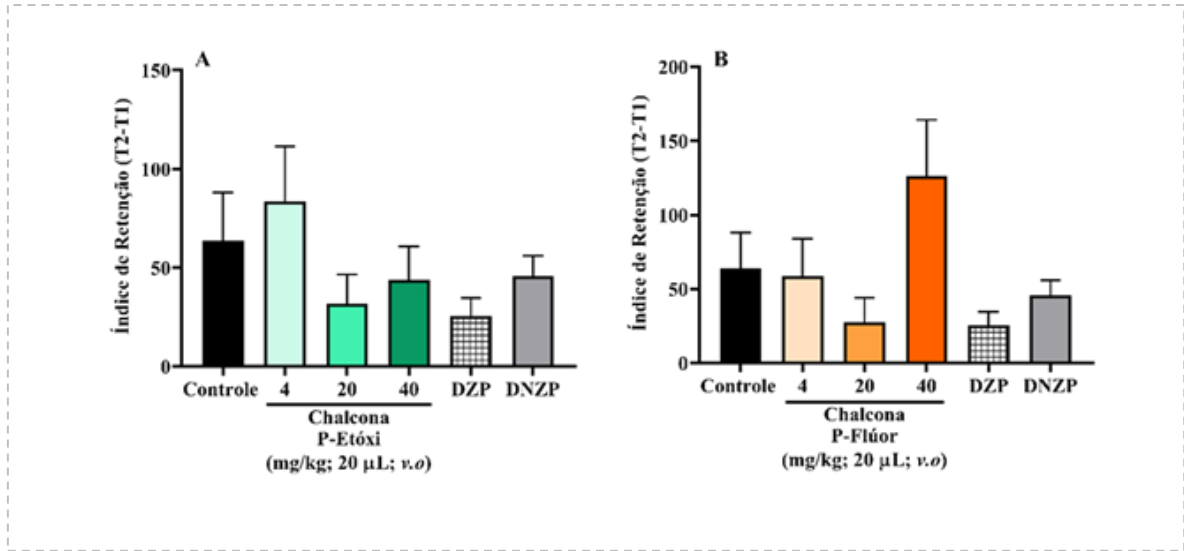


Figura 7

RESUMO

Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish

Os transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória são condições que impactam negativamente a qualidade de vida, frequentemente associados a tratamentos que apresentam limitações como sedação, dependência e prejuízo cognitivo. Neste estudo, investigou-se o efeito ansiolítico, anticonvulsivante e de preservação da memória de duas chalconas sintéticas, (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi) e (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor), avaliando sua atuação na modulação do sistema GABAérgico em um modelo experimental de zebrafish adulto. A toxicidade aguda foi analisada ao longo de 96 horas, e os efeitos comportamentais foram avaliados por meio dos testes de campo aberto, claro/escuro, modelo de convulsão induzida por PTZ e esQUIVA inibitória (n = 6 por grupo). As chalconas não apresentaram toxicidade no período avaliado e demonstraram efeito ansiolítico significativo, além de ação anticonvulsivante, mais significativo para a chalcona P-Flúor, e preservação da memória de curto prazo. Os resultados indicaram que esses efeitos estão associados, em parte, à modulação do receptor GABAA, conforme demonstrado pelo bloqueio parcial da atividade após o pré-tratamento com flumazenil. Esses achados reforçam o potencial terapêutico das chalconas desenvolvidas, oferecendo uma alternativa promissora e segura para o tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e disfunções cognitivas, sem os efeitos adversos típicos dos medicamentos atualmente disponíveis.

REIVINDICAÇÕES

1. Estrutura química da chalcona sintética (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi), **caracterizada por** apresentar grupo hidroxila no anel aromático A e grupo etóxi na posição para do anel aromático B, conferindo atividade ansiolítica, anticonvulsivante e de preservação da memória.
2. Estrutura química da chalcona sintética (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor), **caracterizada por** apresentar grupo hidroxila no anel aromático A e átomo de flúor na posição para do anel aromático B, conferindo atividade ansiolítica, anticonvulsivante e de preservação da memória.
3. Uso da chalcona (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona, **caracterizado por** atuar no tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória, sem provocar sedação ou prejuízo cognitivo.
4. Uso da chalcona (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona, **caracterizado por** promover efeito ansiolítico, anticonvulsivante e neuroprotetor no tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória.
5. Composição farmacêutica contendo uma ou ambas as chalconas descritas, **caracterizada por** estar associada a excipientes farmacologicamente aceitáveis, destinada à administração oral, injetável, tópica ou transdérmica, garantindo estabilidade e biodisponibilidade adequadas.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

Compostos de chalcona substituídos com etóxi e flúor para uso terapêutico no sistema nervoso central em modelo zebrafish

Campo da invenção

[001] A presente invenção pertence ao campo da farmacologia e das neurociências, mais especificamente ao desenvolvimento de compostos bioativos sintéticos com potencial terapêutico para o tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória. A invenção descreve duas chalconas sintéticas, (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi) e (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor), e sua aplicabilidade na modulação da atividade ansiolítica, anticonvulsivante e neuroprotetora, por meio da interação com o sistema GABAérgico.

[002] A presente invenção foi validada por meio de estudos comportamentais utilizando o modelo experimental de *Danio rerio* (zebrafish) adulto, demonstrando um perfil farmacológico seguro, com eficácia na redução de comportamentos ansiosos, controle de convulsões e preservação da memória de curto prazo. Os compostos desenvolvidos oferecem vantagens frente aos tratamentos convencionais, como benzodiazepínicos e anticonvulsivantes clássicos, ao não induzirem sedação, prejuízos motores ou toxicidade. Esta invenção contribui para o avanço no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para transtornos neurológicos e psiquiátricos, com alta aplicabilidade na indústria farmacêutica e biotecnológica.

Fundamentos da invenção

[003] Os transtornos de ansiedade, epilepsia e comprometimento da memória representam desafios globais à saúde pública, afetando milhões de pessoas e impactando diretamente a qualidade de vida. As opções terapêuticas atualmente disponíveis, como benzodiazepínicos (BDZs) e anticonvulsivantes clássicos, apresentam importantes limitações, incluindo sedação, prejuízo cognitivo, dependência química, desenvolvimento de tolerância e início tardio da ação terapêutica. Dessa forma, existe uma necessidade urgente de desenvolvimento de alternativas farmacológicas mais seguras, eficazes e que ofereçam melhor perfil terapêutico.

[004] As chalconas são compostos orgânicos pertencentes à classe dos flavonoides, caracterizados pela presença de dois anéis aromáticos (A e B) conectados por uma cadeia α,β -insaturada carbonílica ($C=C-C=O$). Essa estrutura confere grande versatilidade química e farmacológica, sendo amplamente reconhecida na literatura por apresentar atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, anticâncer e, mais recentemente, efeitos moduladores no sistema nervoso central, com ação ansiolítica, anticonvulsivante e neuroprotetora.

[005] A presente invenção teve como base a síntese de duas chalconas sintéticas: (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi) e (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor). A escolha dos grupos funcionais etóxi e flúor foi fundamentada em evidências da literatura que indicam que esses substituintes aumentam a lipofilicidade, favorecem a interação com alvos biológicos e melhoram a atividade farmacológica no sistema nervoso central.

[006] A síntese das chalconas foi realizada pela reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, em meio básico. Para isso, uma solução etanólica de 2-hidroxiacetofenona (2 mmol) foi adicionada a uma solução de p-etoxibenzaldeído ou p-fluorobenzaldeído (2 mmol). Em seguida, foram acrescentadas 10 gotas de solução aquosa de NaOH a 50% (p/v), mantendo-se a mistura sob agitação magnética por 48 horas à temperatura ambiente (aproximadamente 25-32°C). Ao final da reação, procedeu-se a purificação e caracterização dos compostos obtidos, utilizando-se espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C .

[007] O modelo experimental utilizando Danio rerio (zebrafish) adulto foi empregado para validação dos efeitos farmacológicos das chalconas, devido à sua ampla aceitação na neurociência e farmacologia comportamental, apresentando de 60% a 80% de similaridade genética com humanos e compartilhando os principais sistemas neurotransmissores, como o GABAérgico e o serotoninérgico. Este modelo permite avaliação eficiente de comportamentos ansiosos, atividade anticonvulsivante e desempenho em testes de memória, de forma ética, rápida e com alta reprodutibilidade.

[008] Os resultados obtidos demonstraram que ambas as chalconas promovem efeito ansiolítico significativo, comparável ao diazepam, porém sem causar sedação ou prejuízo locomotor. Além disso, a chalcona P-Flúor apresentou efeito anticonvulsivante significativo, enquanto P-Etóxi foi eficaz na fase inicial das crises convulsivas. Ambas

também preservaram a memória de curto prazo dos animais, ao contrário do grupo tratado com diazepam, que apresentou prejuízo cognitivo.

[009] A presente invenção oferece, portanto, uma alternativa inovadora e promissora para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos destinados ao tratamento de transtornos de ansiedade, epilepsia e distúrbios de memória, destacando-se pelo perfil de segurança, pela ausência de efeitos sedativos e pela simplicidade no processo de síntese dos compostos.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1. Demonstra o efeito das chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B) na atividade locomotora de zebrafish adulto no teste de campo aberto. Os resultados indicam que nenhuma das doses testadas alterou significativamente a locomoção dos animais, evidenciando a ausência de efeito sedativo.

A Figura 2. Apresenta o efeito ansiolítico das chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B) no zebrafish adulto, avaliado pelo teste de claro/escuro. Observa-se aumento significativo no tempo de permanência na zona clara, indicando efeito ansiolítico.

A Figura 3. Ilustra a influência do antagonista GABAA flumazenil sobre o efeito ansiolítico das chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B), também no teste de claro/escuro. A redução do efeito ansiolítico após o pré-tratamento com flumazenil sugere participação do sistema GABAérgico.

A Figura 4. Mostra os efeitos anticonvulsivantes das chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B) no modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ) em zebrafish adulto. A chalcona P-Flúor apresentou efeito anticonvulsivante robusto em dois dos três estágios avaliados, enquanto P-Etóxi foi eficaz no estágio inicial.

A Figura 5. Demonstra o efeito do pré-tratamento com flumazenil sobre a atividade anticonvulsivante da chalcona P-Flúor, indicando que parte do efeito está associado à modulação do receptor GABAA.

A Figura 6. Apresenta os resultados do teste de esquiva inibitória, demonstrando que as chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B) foram capazes de preservar a memória de curto prazo dos zebrafish, diferentemente do grupo tratado com diazepam, que apresentou prejuízo na retenção da memória.

A Figura 7. Mostra o índice de retenção de memória dos grupos tratados com as chalconas P-Etóxi (A) e P-Flúor (B) no teste de esquiva inibitória, confirmando que, nas

doses testadas, os compostos favorecem a preservação da memória, sem apresentar efeitos deletérios cognitivos.

Descrição da invenção

[0010] As chalconas (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Etóxi) e (E)- 3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (P-Flúor) foram sintetizadas por meio da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, seguida de uma etapa de acetilação. A confirmação estrutural foi realizada por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H) e Carbono (^{13}C), garantindo a correta formação dos compostos.

[0011] A toxicidade aguda foi avaliada em zebrafish adultos por um período de 96 horas, seguindo as diretrizes da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Os animais foram distribuídos em grupos (n = 6 por grupo) e tratados com doses de 4, 20 e 40 mg/kg das chalconas, administradas por via intraperitoneal (20 μL). A toxicidade foi monitorada através da taxa de mortalidade e de sinais comportamentais ou anatômicos visíveis. Não foi observada mortalidade ou sinais de toxicidade nas doses testadas, indicando um perfil seguro ($\text{DL}_{50} > 40 \text{ mg/kg}$).

[0012] Para avaliar possíveis efeitos sedativos ou alterações motoras, foi aplicado o teste do campo aberto. Os peixes foram posicionados individualmente em placas de Petri demarcadas com quadrantes e filmados por 5 minutos. O número de cruzamentos entre os quadrantes foi registrado. As chalconas P-Etóxi e P-Flúor não apresentaram qualquer alteração na atividade locomotora dos zebrafish nas doses testadas, demonstrando ausência de efeito sedativo ou comprometimento motor.

[0013] O teste claro/escuro foi utilizado para a avaliação do efeito ansiolítico. Os animais foram colocados em um aquário dividido em duas zonas, uma clara e uma escura, e observados por 5 minutos. O aumento do tempo de permanência na zona clara foi interpretado como um indicativo de efeito ansiolítico. Ambas as chalconas, nas doses mais eficazes (P-Etóxi: 20 e 40 mg/kg; P-Flúor: 4 e 20 mg/kg), promoveram um aumento significativo do tempo na zona clara em comparação ao grupo controle, com efeito comparável ao do diazepam, porém sem os efeitos sedativos associados.

[0014] Para investigar o mecanismo de ação ansiolítico, os animais foram pré-tratados com flumazenil (4 mg/kg, i.p.), um antagonista dos receptores GABAA. Após 15 minutos, os animais receberam as melhores doses das chalconas e foram novamente submetidos

ao teste claro/escuro. Observou-se que o pré-tratamento com flumazenil reduziu significativamente o efeito ansiolítico de ambas as chalconas, sugerindo que sua atividade está associada, ao menos em parte, à modulação do sistema GABAérgico.

[0015] O efeito anticonvulsivante foi avaliado no modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ). As chalconas foram administradas nas doses de 4, 20 e 40 mg/kg por via oral. Após uma hora, os animais foram expostos ao PTZ 10 mM. A chalcona P-Flúor apresentou efeito anticonvulsivante robusto, reduzindo significativamente os comportamentos convulsivos nos estágios I e III, enquanto a chalcona P-Etóxi demonstrou efeito restrito ao estágio inicial (estágio I). Estes resultados indicam que P-Flúor possui maior potencial anticonvulsivante.

[0016] Para confirmar o envolvimento do sistema GABAérgico na atividade anticonvulsivante, os animais foram pré-tratados com flumazenil (10 mg/kg) antes da administração da chalcona P-Flúor. O pré-tratamento reverteu parcialmente o efeito anticonvulsivante, reforçando que a atividade está associada à modulação dos receptores GABAA.

[0017] O efeito das chalconas na memória foi avaliado por meio do teste de esQUIVA inibitória, utilizado para verificar retenção de memória de curto prazo. Ambas as chalconas (P-Etóxi 4 mg/kg e P-Flúor 40 mg/kg) preservaram a memória dos animais, evidenciado por aumento na latência para entrada no compartimento escuro na sessão de teste, 24 horas após o treinamento. Por outro lado, o grupo tratado com diazepam apresentou prejuízo na retenção da memória, reforçando a vantagem das chalconas sobre ansiolíticos tradicionais.

[0018] Dessa forma, a presente invenção compreende a obtenção e aplicação de chalconas sintéticas com efeito ansiolítico, anticonvulsivante e de preservação da memória, sem apresentar efeitos sedativos ou toxicidade nas doses testadas. As chalconas oferecem um avanço significativo em relação às terapias atualmente disponíveis, representando uma alternativa promissora no desenvolvimento de novos fármacos para distúrbios neuropsiquiátricos.

Exemplos de concretizações da invenção

[0019] As chalconas P-Etóxi e P-Flúor não apresentaram toxicidade em zebrafish até 96 horas de análise nas doses de até 40 mg/kg, indicando um perfil de segurança adequado para seu uso.

[0020] Nenhuma das chalconas alterou significativamente a atividade locomotora dos peixes no teste do campo aberto, demonstrando que não possuem efeito sedativo ou depressor do sistema nervoso central, mesmo nas doses mais altas testadas.

[0021] O tratamento com as chalconas aumentou significativamente o tempo de permanência dos zebrafish na zona clara no teste claro/escuro, indicando um efeito ansiolítico robusto e comparável ao diazepam, porém sem induzir sedação.

[0022] O tratamento com as chalconas aumentou significativamente o tempo de permanência dos zebrafish na zona clara no teste claro/escuro, indicando um efeito ansiolítico robusto e comparável ao diazepam, porém sem induzir sedação.

[0023] A reversão parcial do efeito ansiolítico pelo antagonista GABAA flumazenil confirmou a participação dos receptores GABAA na atividade das chalconas, especialmente da P-Flúor, sugerindo que a modulação desse sistema está envolvida em seus efeitos ansiolíticos.

[0024] A chalcona P-Flúor demonstrou efeito anticonvulsivante expressivo no modelo de convulsão induzida por PTZ, reduzindo significativamente os comportamentos convulsivos nos estágios I e III. A chalcona P-Etóxi apresentou efeito anticonvulsivante restrito ao estágio inicial da crise (estágio I).

[0025] O pré-tratamento com flumazenil reduziu significativamente o efeito anticonvulsivante da chalcona P-Flúor, reforçando que sua ação está associada à modulação do sistema GABAérgico.

[0026] No teste de esquiva inibitória, as chalconas P-Etóxi (4 mg/kg) e P-Flúor (40 mg/kg) preservaram a memória de curto prazo dos zebrafish, ao contrário do diazepam, que comprometeu significativamente a retenção da memória.

[0027] A análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C confirmou as estruturas químicas das chalconas sintetizadas. Foram observados deslocamentos químicos característicos do sistema α,β -insaturado e dos grupos funcionais etóxi ou flúor, além de sinais compatíveis com a presença dos grupos hidroxila e dos anéis aromáticos.