



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014029028-1 A2

(22) Data do Depósito: 21/11/2014

(43) Data da Publicação: 05/07/2016



(54) Título: NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO) -N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS

(51) Int. Cl.: C07D 209/04; C07D 219/00; C07D 277/14; A61P 35/00

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA - UEPB

(72) Inventor(es): MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA, RICARDO OLÍMPIO DE MOURA, FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR, LUIZ BEZERRA DE CARVALHO JUNIOR, SINARA MÔNICA VITALINO DE ALMEIDA, ANAKÉCIA LAURO DA SILVA, ELIZABETH ALMEIDA LAFAYETTE, TALITHA SANTOS LIMA, JAMERSON FERREIRA DE OLIVEIRA, CEZAR AUGUSTO DA CRUZ AMORIM

(57) Resumo: , . \ \ . RESUMO I \ \ NOVOS DERIVADOS 2-(IH-INDOL3-IL:-METILENO)-N-FENIL- I 'HID}RA_ZINA-CARBOTIQAMIDAS ANTITU-MORAIS I \ . . \ . Y » _ ' A preséntelpatentedehinvenção _refere-Se £1 síntese, cara; _teriza;5o-estmtural e atividade an?tumoral, se1etividad\$ e S\O1l|bilid\8.d'i,d n6v0\$ c0h3£)9\$ts 2-(1li?-ind0lf3-kl-niévtlenb} N-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituíglos e Z19 delfivado 2¥(acfidin-9\$il-me\$ile1)0)¥ N-fenil-hidrazinei-¢arbdfi0amida. Taisrderivac1o\$fs?o _ObtidQs\ em menbr n? mero de ' - -I , -' - 1' -k» , - ./Y etapasA reac10n_a1s que a 21Cl1dIII'8. L'Llt11'1Z2\1d21 na cl1n1ca (amsacnna), e' com reagentes facilmente adquirid(>s. Nésfe traibalho, Os.1iL'1cle0's indélicos 'e iacridinics» f0ram utilizados» c0m0.reagente_ 'de partidav paga m0di?ca;6es- éstruturais pela adigéo de diferentes tiossemicarbazidas substituídas. \Essas modi?cagz?es s50 pfeditivas dp formagio de comlexo entre~DI\I>A'e'_deriV ados; Assim, n0v0s.derivad\$s obtidos forani . 1 . _ ' , . . sihtftigados e" av_a-1-iados quahto a 1s's uasé propriedades ~inter_caladoras a ()DNA e ati-vidadas af1tipoli(...)

NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS

01. A presente patente de invenção refere-se à síntese, caracterização estrutural e atividade antitumoral, seletividade e solubilidade de novos compostos 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis que venham a ser utilizados na saúde humana e/ou animal com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico para o câncer. Exemplos específicos de tipos de tumores que os compostos podem ser utilizados para tratamento incluem leucemias e linfomas, e tumores sólidos.

02. A quimioterapia é frequentemente o tratamento escolhido para muitos tipos de câncer e por este motivo, a pesquisa por novos agentes quimioterápicos constitui um dos alicerces na luta contra o câncer. Os intercaladores orgânicos são compostos poliaromáticos que podem se inserir entre pares de bases adjacentes da dupla fita de DNA e inibir a síntese de ácido nucléico *in vivo*. Essa propriedade é comumente observada em fármacos antitumorais usadas na terapia clínica. Por isso, a descoberta de novos intercaladores do DNA tem sido considerada uma abordagem prática e um número expressivo de moléculas tem sido avaliado quanto às suas propriedades intercaladoras.

03. Na presente patente de invenção, o núcleo indólico e acridínico foi utilizado como reagente de partida para modificações estruturais pela adição de diferentes tiossemicarbazidas substituídas. Novos compostos da série 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e o derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida foram sintetizados e avaliados quanto às suas propriedades intercaladoras ao DNA e atividades antiproliferativas contra linhagens de células tumorais humanas.

04. O Indol é um núcleo heterocíclico aromático de estrutura bicíclica, também denominado de benzopirrol, sintetizado em 1866. Pode ser encontrado em alguns produtos naturais, tais como os alcalóides da vinca, como substrato da enzima indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO) e metabólitos de fungos. Constitui uma classe de

compostos biologicamente ativos que são encontrados em produtos farmacêuticos, agrotóxicos e alcalóides utilizados na clínica.

05. A ideia de hibridação dos núcleos indólicos e acridínicos com adição de diferentes tiossemicarbazidas substituídas surgiu devido à potencialidade biológica também documentada na literatura de tais derivados como: leishmanicida, antiplaquetária, anti-inflamatória, antimitótica, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antimalária, entre outras.

06. Estes derivados foram planejados a partir da modificação no anel aromático, possibilitando a obtenção de derivados indólicos e acridínicos bioativos. Desta forma, acredita-se que moléculas híbridas que apresentem o anel indólico e/ou acridínico com tiossemicarbazidas são promissoras, pois trabalhos preliminares apresentaram uma atividade antitumoral igual à amsacrina com uma citotoxicidade menor.

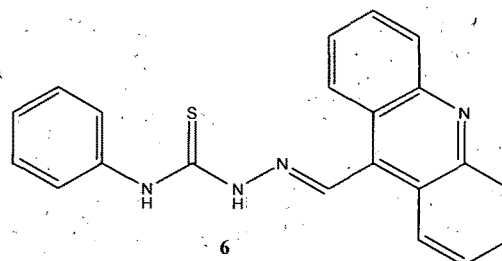
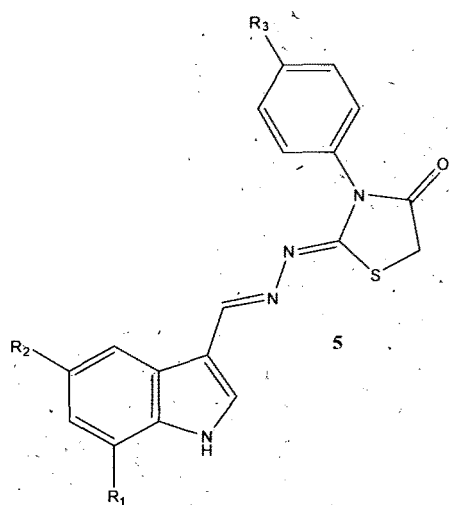
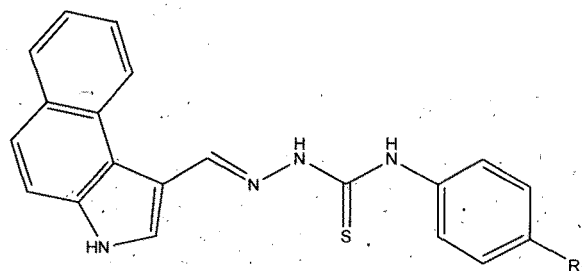
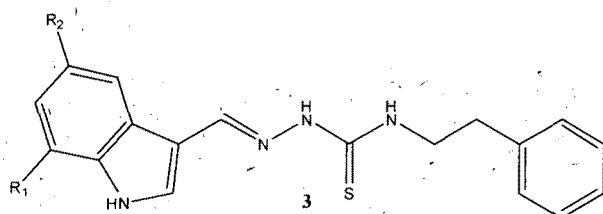
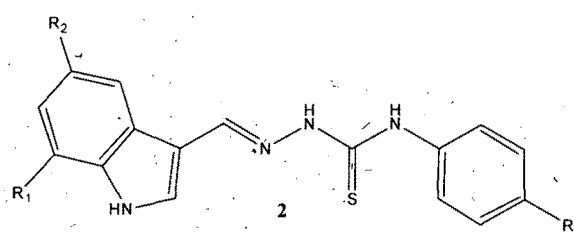
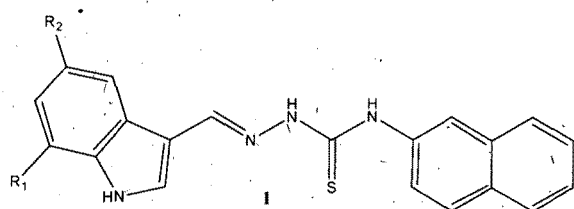
07. Foram realizadas etapas de síntese, purificação e elucidação estrutural de novos compostos 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas e do composto 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida híbridos, acompanhados por ensaios *in vitro* visando à avaliação de suas potenciais atividades antitumorais.

08. Esses compostos podem ser administrados por qualquer via de administração, incluindo: via oral, intravenosa, intra-arterial, intracraniano, intratorácica, intraperitoneal, parenteral, ocular, retal, cutânea, subcutânea, intradérmica, dérmica, inalatória ou intramuscular.

09. A presente patente de invenção refere-se às séries químicas de novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos de fórmulas químicas gerais 1-5. E apenas o derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida de fórmula geral 6.

10. Em seu primeiro aspecto, a presente patente de invenção se refere à descrição do processo de obtenção de novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) através da hibridização equimolar dos núcleos indol (não substituído ou polissubstituídos por bromo, cloro, flúor, metil, propil, etil, metóxi, etóxi, fenil, nitro nas posições R₁ e/ou R₂) ou acridínico com o grupamento tiossemicarbazida não substituído ou polissubstituídos por bromo, cloro, flúor, metil, propil, etil, terc-butil,

metóxi, etóxi, fenil, nitro na posição R₃, na presença de um ácido (ácido clorídrico, ácido fosfórico ou ácido acético) e solventes tais como metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, tetrahydrofurano ou dimetilformamida, em uma temperatura que varia entre ambiente até 70°C. Purificados através de cristalizações sucessivas em metanol, etanol, tolueno, dioxano ou tetrahydrofurano. Em etapas subsequentes, os compostos obtidos foram ciclizados a partir da reação equimolar com ácido monocloroacético (CAS 79-11-8), na presença de uma base (dietilamina, trietilamina, piperidina, morfolina, acetato de sódio, hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio como catalisador), e em solventes tais como metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, tetrahydrofurano ou dimetilformamida, a uma temperatura que varia entre ambiente até 70°C durante 5 - 20 horas. Os derivados obtidos foram purificados através de cristalizações em metanol, etanol, diformamida, dioxano, e/ou tetrahydrofurano.



11. Foram obtidos e caracterizados estruturalmente os seguintes novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-ilmetileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6):

- 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1a)
 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1b)
 2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1c)
 2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1d)
 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1e)
N-(naftalen-2-il)-2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (1f)
 2-((7-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1g)
 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2a)
 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2b)
 2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2c)
 2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2d)
 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2e)
 2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2f)
 2-((7-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2g)
 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2h)
 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2i)
 2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2j)
 2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2k)
 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2l)
 2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2m)
 2-((7-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(*p*-toluil)-hidrazinacarbotioamida (2n)
 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3a)
 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3b)
N-(4-etil-fenil)-2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3c)
N-(4-etil-fenil)-2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3d)
 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3e)
N-(4-etil-fenil)-2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3f)
N-(4-etil-fenil)-2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3g)
 2-((3*H*-benzo[*f*]indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotioamida (4a)
 2-((3*H*-benzo[*f*]indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (4b)

- 2((3*H*-benzo[f]indol-3-il)metileno)-*N*-(4-etil-fenil)hidrazinacarbotoamida (4c)
 2((3*H*-benzo[f]indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (4d)
 2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(naftalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5a)
 2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(naftalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5b)
 2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5c)
 2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5d)
 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6)

12. Alguns exemplos da elucidação estrutural dos novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida:

2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotoamida (1a)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7.18-7.08 (m, 2H, indol), 7.92 (m, 2H, indol), 8.35 (s, 1H, indol), 7.92-7.56 (m, 7H, naftil), 8.47 (s, 1H, =CH-), 9.84 (s, 1H, NH), 11.67 (s, 1H, NH), 77.67 (s, 1H, NH). IR (KBr, cm⁻¹): 3319.51 (NH), 3158.5 (NH), 773.75 (CS).

2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotoamida (1b)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7.33 (m, 1H, indol), 7.41 (s, 1H, indol), 8.46 (s, 2H, indol), 8.00 (s, 1H, =CH-), 8.00-7.43 (m, 7H, naftil), 9.99 (s, 1H, NH), 11.69 (s, 1H, NH), 11.88 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO, 75MHz) δ: 110.73, 113.38, 113.86, 122.69, 123.88, 125.31, 125.31, 125.68, 125.68, 125.99, 126.26, 126.42, 128.09, 130.13, 132.53, 133.65, 135.42, 135.80, 140.98, 176.21 (CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3320.50 (NH), 3200.00 (NH), 3164.90 (NH), 750.00 (CS).

2((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2h)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 3.43 (s, 3H, CH₃), 7.17 (d, 2H, J= 8.1Hz, fenil), 7.48 (d, 2H, J= 8.4Hz, fenil), 7.23-7.11 (m, 2H, indol), 7.44 (d, 1H, J= 7.5Hz, indol), 7.88 (d, 1H, J= 2.7Hz, indol), 8.20 (d, 1H, J= 7.5Hz, indol), 8.39 (s, 1H, =CH-), 9.50 (s, 1H, NH), 11.49 (s, 1H, NH), 11.66 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO, 75MHz) δ: 20.64, 111.03, 111.98, 120.79, 121.83, 122.77, 124.13, 125.19, 125.19, 128.70, 128.70, 131.29, 134.26, 136.74, 137.11, 141.23, 174.62 (CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3409.4 (NH), 3314.1 (NH), 3164.9 (NH), 744.1 (CS).

2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3a)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2.95 (t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$, CH₂), 3.85 (quart., 2H, $J = 7.2\text{Hz}$, CH₂), 7.15-7.10 (m, 1H, indol), 7.42 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$, indol), 7.79 (d, 1H, $J = 2.7\text{Hz}$, indol), 7.83 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$, indol), 7.79 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$, indol), 7.39-7.18 (m, 5H, fenil), 7.32 (s, 1H, =CH-), 8.28 (s, 1H, NH), 11.22 (s, 1H, NH), 11.60 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 34.88, 44.71, 111.03, 111.76, 120.57, 121.83, 122.60, 123.82, 126.20, 128.47, 128.47, 128.57, 128.57, 131.06, 137.04, 139.27, 140.68, 175.84 (CS). IR (KBr, cm^{-1}): 3365.00 (NH), 3256.37 (NH), 3200.00 (NH), 746.08 (CS).

2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3b)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2.38 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$, CH₂), 3.82 (m, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$, CH₂), 7.21-7.17 (m, 1H, indol), 7.43-7.40 (m, 1H, indol), 7.98 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$, indol), 8.27 (d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$, indol), 7.35-7.21 (m, 5H, fenil), 7.87 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$, NH), 8.25 (s, 1H, =CH-), 11.25 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$, NH), 11.81 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 34.82, 44.98, 110.75, 113.34, 113.89, 123.67, 125.31, 125.57, 126.18, 128.44, 128.44, 128.56, 128.56, 132.07, 135.76, 139.26, 140.13, 176.09 (CS). IR (KBr, cm^{-1}): 3420.25 (NH), 3365.13 (NH), 3200.00 (NH), 1737.84 (CS).

2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(naftalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5a)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 4.41-4.33 (m, 2H, CH₂), 7.32 (m, 1H, indol), 7.35 (m, 1H, indol), 8.24 (m, 1H, indol), 8.40 (m, 1H, indol), 7.42 (m, 1H, naftil), 7.76-7.57 (m, 5H, naftil), 8.07 (m, 1H, naftil), 8.07 (s, 1H, =CH-), 11.79 (s, 1H, NH). IR (KBr, cm^{-1}): 3345.77 (NH), 3053.8 (NH), 2977.5 (NH), 1707.48 (CO).

2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(naftalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5b)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 4.35 (d, 1H, $J = 17.1\text{Hz}$, CH₂), 4.19 (d, 1H, $J = 16.2\text{Hz}$, CH₂), 7.20 (m, 2H, indol), 8.08 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$, indol), 8.23 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$, indol), 7.44 (m, 1H, naftil), 7.69-7.58 (m, 5H, naftil), 7.79-7.76 (m, 1H, naftil), 8.27 (s, 1H, =CH-), 11.62 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 32.40, 111.75, 111.98, 120.79, 121.95, 122.46, 122.69, 124.42, 125.83, 126.52, 127.13, 127.13, 128.34, 129.37, 129.37, 132.01, 132.01, 133.91, 137.10, 153.89, 161.51, 172.32 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3394.93 (NH), 1613.64 (CO).

2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5c)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂), 7.28 (d, 2H, J= 8.7Hz, fenil), 7.43 (d, 2H, J= 8.7Hz, fenil), 7.35-7.24 (d, 2H, indol), 8.40 (m, 2H, indol), 7.82 (s, 1H, =CH-), 11.83 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 111.42, 113.45, 114.01, 125.17, 127.93, 127.93, 127.93, 127.93, 129.49, 129.49, 129.49, 129.49, 132.58, 133.10, 135.78, 135.78, 138.05, 153.22, 171.98 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3255.75 (NH), 1608.29 (CO).

2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5d)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂), 7.25 (d, 2H, J= 8.4Hz, fenil), 7.32 (d, 2H, J= 8.4Hz, fenil), 7.21-7.14 (m, 1H, indol), 7.45 (d, 1H, J= 6.6Hz, indol), 7.77 (d, 1H, J= 2.4Hz, indol), 8.22 (d, 1H, J= 6.6Hz, indol), 8.42 (s, 1H, =CH-), 11.64 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 32.14, 120.77, 122.69, 124.47, 127.96, 127.96, 127.96, 127.96, 129.49, 129.49, 129.49, 129.49, 132.01, 132.64, 137.11, 138.02, 153.70, 154.49, 172.00 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3405.71 (NH), 1722.24 (CO).

2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7.40 (d, 2H, acridina, J= 6.8Hz), 7.63 (d, 2H, acridina, J= 7.6Hz), 7.72 (t, 2H, acridina, J= 7.2Hz), 7.89 (t, 2H, acridina, J= 7.2Hz), 8.21 (d, 1H, fenil, J= 9.2Hz), 8.59 (d, 1H, fenil, J= 8.4Hz), 9.39 (s, 1H, =CH), 10.23 (s, 1H, NH), 12.27 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) δ : 123.3, 123.9, 124.9, 125.1, 126.9, 127.9, 128.4, 129.5, 130.8, 130.2, 134.6, 138.8, 139.8, 148.1, 176.3. IR (cm^{-1}): 3114 (C-H), 3500 (NH), 1202 (C=S).

13. Para avaliação do potencial antitumoral dos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6), foram realizados ensaios de citotoxicidade em linhagens celulares neoplásicas e em uma não neoplásica.

14. Para os ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro*, foram utilizadas 9 linhagens de células tumorais humanas: MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), UACC-62 (melanoma), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT29 (cólon), OVCAR-03 (ovário), 786-0 (rim) e K562

(leucemia). Estas linhagens foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI/EUA), cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 5% de soro fetal bovino inativado (SFB), em atmosfera de 5% de CO₂ a 37 °C e ambiente úmido. Uma mistura de penicilina e estreptomicina (1 µg mL⁻¹:1 UI mL⁻¹) foi adicionada às culturas experimentais. Células tumorais humanas (100 µL de suspensão celular por compartimento, densidade de inoculação entre 3 x 10⁴ e 6,5 x 10⁴ cel mL⁻¹) foram expostas a diferentes concentrações dos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) em DMSO/RPMI/SFB 5% (0,25 - 250 µg mL⁻¹) e incubadas a 37°C e 5% de CO₂, em ambiente úmido, por 48 h. Após esse período, as células foram fixadas com ácido tricloroacético a 30-50% (p/v). O conteúdo protéico celular foi determinado através da quantificação por espectrofotometria medida a 540 nm, usando-se o teste de sulforodamina B. A partir da curva de proliferação celular em função da concentração dos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6), calculou-se a concentração efetiva ITC (concentração que produz inibição total do crescimento) e IC₅₀ (concentração que produz inibição de 50% do crescimento celular) através de regressão não linear usando o software Origin 7.5[®] (OriginLab Corporation) (MONKS et al.).

15. A seguir na tabela 1 descreveremos alguns resultados da atividade antitumoral obtidos com os derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e na figura 1 os resultados do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida.

Tabela 1. Alguns valores de IC₅₀ (µM) e ITC (µM) para os novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos, do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida e dos padrões comerciais Asulacrina e *m*-AMSA.

Linhagens celulares	1a		1b		2h		Asulacrina ^b		m-AMSA ^c	
	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI
U251	0.92	11.57	7.32	17.11	8.11	46.38	0.37	1.84	0.26	2.81
MCF-7	<0.726	11.11	0.95	7.58	2.52	>811	0.13	8.02	0.23	6.96
NCI/ADR-RES	6.48	3.95	6.18	26.09	1.46	67.24	1.53	11.99	2.01	11.94
786-0	<0.726	3.38	6.56	64.03	3.99	55.96	0.68	17.73	0.52	3.14
NCI-H460	<0.726	7.89	6.99	23.03	11.72	>811	0.23	2.20	0.47	2.58
OVCAR-3	<0.726	6.59	1.6	66.76	3.88	>811	1.41	9.49	0.87	4.26
HT-29	<0.726	0.72	6.56	28.19	1.45	92.33	0.54	3.99	0.64	4.66
K-562	<0.726	>726	5.29	588.37	<0.811	>811	2.57	>700	0.18	1.82

*Linhagens celulares tumorais humanas: 2 (U251, glioma). M. (MCF-7, mama). A (NCI/ADR-res. ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos). 7 (786-0, rim). 4 (NCI-H460, pulmão). O (OVCAR-3, ovário). H (HT-29, cólon). K (K-562, leucemia).). ^bAsulacrina. ^cm-Amsacrina

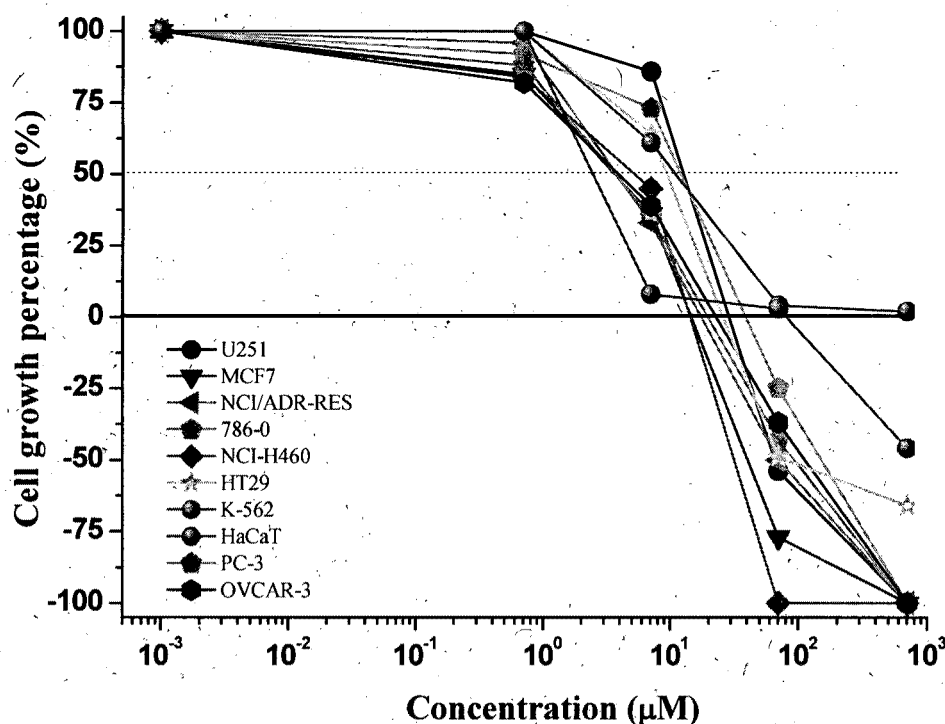


Figure 1: Atividade antitumoral do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) na concentração de 0.7, 7.0, 70 e 702 μM . Nas linhagens celulares tumorais humanas: 2 (U251, glioma), M (MCF-7, mama), A (NCI/ADR-res, ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 7 (786-0, rim), 4 (NCI-H460, pulmão), O (OVCAR-3, ovário), H (HT-29, cólon), K (K-562, leucemia) e queratinócitos humanos (HaCaT).

16. Os resultados da atividade antiproliferativa dos novos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida pelo método da sulforrodamina B estão descritos na Tabela 1 por meio dos valores da concentração efetiva que produziu inibição total do crescimento celular (ITC) e concentrações que inibiram 50% do crescimento celular (IC_{50}) para os novos derivados e padrões Asulacrina e *m*-AMSA. O derivado 1a apresentou como pode ser observado pelos valores de IC_{50} de 0.92 μM para glioma e valores menores que 0.726 μM para todas as outras linhagens celulares, exceto ovário (6.48 μM). Os valores de ITC revelam que a presença do grupamento naftil em 1a resultou em um composto mais ativo que o padrão *m*-AMSA contra a linhagem de cólon (ITC 0.72 e 4.66 μM , respectivamente). Contra a linhagem de mama

utilizada (adenocarcinoma), tanto os derivados 1a quanto 1b mostraram-se promissores, pois os valores de ITC foram similares aos dos controles (1a, 11.11 μM ; 1b, 7.58 μM ; asulacrina, 8.02 μM ; e *m*-AMSA 6.96 μM). A presença de substituinte elétron retirador no grupamento indólico 1b tanto como no derivado 1a, produzem aumento dos valores de IC50 e ITC cerca de 2 a 10 vezes maior, no entanto, promoveu redução dos mesmos valores para a linhagem de mama e certa seletividade de ação contra este tipo de célula tumoral. A presença do grupamento CH_2CH_2 aumentando a distância entre indol-C=N-N-C-(S)-N e o grupamento fenila (entre outros grupos volumosos), conferem uma maior liberdade rotacional aos derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos (1-5) e do derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) que conduziu a valores de IC50 e ITC maiores. Estes resultados indicam que a diminuição de um anel no núcleo acridínico no derivado (acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) manteve a resposta biológica. Desta forma, o núcleo indólico apresenta-se um promissor antitumoral. Outro fato importante foi o volume dos substituintes ligados ao nitrogênio da porção tiossemicarbazona (indol-C=N-N-C-(S)-N e/ou acridin-C=N-N-C-(S)-N). Quanto mais volumoso melhor a intercalação e a resposta antitumoral *in vitro*.

REINVIDICAÇÕES

1. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, caracterizado por apresentar derivados 2-(1*H*-indol-3-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e apenas o derivado 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida como novas drogas antitumorais, equivalentes ao padrão comercial amsacrina.

2. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar menor citotoxicidade quando comparados ao padrão comercial amsacrina.

3. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por novas drogas antitumorais obtidas em menor número de etapas reacionais e de fácil purificação com rendimentos variando entre 80 - 99 %.

4. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por serem sintetizados com redução dos custos uma vez que são obtidos em menor número de etapas e são purificados apenas por cristalizações.

5. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado pelo composto 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1a) para uso humano e veterinário.

6. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, caracterizado pelo composto 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(naftalen-2-il)-hidrazinacarbotiamina (1b) para uso humano e veterinário.

7. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 e 6, caracterizado pelo composto 2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotiamina (1c) para uso humano e veterinário.

8. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, caracterizado pelo composto 2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotiamina (1d) para uso humano e veterinário.

9. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, caracterizado pelo composto 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotiamina (1e) para uso humano e veterinário.

10. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, caracterizado pelo *N*-(naftalen-2-il)-2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)metileno)-hidrazinacarbotiamina (1f) para uso humano e veterinário.

11. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10, caracterizado pelo composto 2-((7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotiamina (1g) para uso humano e veterinário.

12. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11, caracterizado pelo composto 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2a) para uso humano e veterinário.

13. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12, caracterizado pelo composto 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotioamida (2b) para uso humano e veterinário.

14. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, caracterizado pelo composto 2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotoamida (2c) para uso humano e veterinário.

15. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, caracterizado pelo composto 2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotoamida (2d) para uso humano e veterinário.

16. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15, caracterizado pelo composto 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotoamida (2e) para uso humano e veterinário.

17. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, caracterizado pelo composto 2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotoamida (2f) para uso humano e veterinário.

18. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17, caracterizado pelo composto 2-((7-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-fenetil-hidrazinacarbotoamida (2g) para uso humano e veterinário.

19. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18, caracterizado pelo composto 2((1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2h) para uso humano e veterinário.

20. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19,

caracterizado pelo composto 2((5-bromo-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2i) para uso humano e veterinário.

21. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 e 21, caracterizado pelo composto 2((5-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2j) para uso humano e veterinário.

22. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22, caracterizado pelo composto 2((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2k) para uso humano e veterinário.

23. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23, caracterizado pelo composto 2((5-ciano-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2l) para uso humano e veterinário.

24. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 e 24, caracterizado pelo composto 2((4-nitro-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2m) para uso humano e veterinário.

25. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 e 25, caracterizado pelo composto 2((7-metil-1*H*-indol-3-il)metileno)-*N*-(*p*-toluil)hidrazinacarbotoamida (2n) para uso humano e veterinário.

26. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 e 26, caracterizado pelo composto 2-((1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotoamina (3a) para uso humano e veterinário.

27. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 e 27, caracterizado pelo composto 2-((5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3b) para uso humano e veterinário.

28. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 e 28, caracterizado pelo composto *N*-(4-etil-fenil)-2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina(3c) para uso humano e veterinário.

29. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 e 29, caracterizado pelo composto *N*-(4-etil-fenil)-2-((5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3d) para uso humano e veterinário.

30. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 e 30, caracterizado pelo composto 2-((5-ciano-1*H*-indol-3-il)-metileno)-*N*-(4-etil-fenil)-hidrazinacarbotiamina (3e) para uso humano e veterinário.

31. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 e 31, caracterizado pelo composto *N*-(4-etil-fenil)-2-((4-nitro-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3f) para uso humano e veterinário.

32. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 e 32, caracterizado pelo composto *N*-(4-etil-fenil)-2-((5-metil-1*H*-indol-3-il)-metileno)-hidrazinacarbotiamina (3g) para uso humano e veterinário.

33. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 e 33, caracterizado pelo composto 2((3H-benzo[f]indol-3-il)metileno)-N-(naftalen-2-il)hidrazinacarbotoamida (4a) para uso humano e veterinário.

34. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 e 34, caracterizado pelo composto 2((3H-benzo[f]indol-3-il)metileno)-N-fenetil-hidrazinacarbotoamida (4b) para uso humano e veterinário.

35. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 e 35, caracterizado pelo composto 2((3H-benzo[f]indol-3-il)metileno)-N-(4-etil-fenil)hidrazinacarbotoamida (4c) para uso humano e veterinário.

36. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 e 36, caracterizado pelo composto 2((3H-benzo[f]indol-3-il)metileno)-N-(p-toluil)hidrazinacarbotoamida (4d) para uso humano e veterinário.

37. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36 e 37, caracterizado pelo composto 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(naftalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5a) para uso humano e veterinário.

38. NOVOS DERIVADOS 2-(1H-INDOL-3-IL-METILENO)-N-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as

reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 e 38, caracterizado pelo composto 2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(nafitalen-2-il)-tiazolidin-4-ona (5b) para uso humano e veterinário.

39. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 e 39, caracterizado pelo composto 2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5c) para uso humano e veterinário.

40. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 e 40, caracterizado pelo composto 2-(1*H*-indol-3-il)-metileno)hidrazono)-3-(*p*-toluil)-tiazolidin-4-ona (5d) para uso humano e veterinário.

41. NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 e 41, caracterizado pelo composto 2-(acridin-9-il-metileno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida (6) para uso humano e veterinário.

RESUMO**NOVOS DERIVADOS 2-(1*H*-INDOL-3-IL-METILENO)-*N*-FENIL-HIDRAZINA-CARBOTIOAMIDAS ANTITUMORAIS**

A presente patente de invenção refere-se à síntese, caracterização estrutural e atividade antitumoral, seletividade e solubilidade de novos compostos 2-(1*H*-indol-3-il-metíleno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamidas substituídos e do derivado 2-(acridin-9-il-metíleno)-*N*-fenil-hidrazina-carbotioamida. Tais derivados são obtidos em menor número de etapas reacionais que a acridina utilizada na clínica (amsacrina), e com reagentes facilmente adquiridos. Neste trabalho, os núcleos indólicos e acridínicos foram utilizados como reagente de partida para modificações estruturais pela adição de diferentes tiossemicarbazidas substituídas. Essas modificações são preditivas de formação de complexo entre DNA e derivados. Assim, novos derivados obtidos foram sintetizados e avaliados quanto às suas propriedades intercaladoras ao DNA e atividades antiproliferativas contra linhagens de células tumorais. Tais derivados indólicos e acridínicos são aplicadas para o uso humano e veterinário.