



MODIFICAÇÕES MOLECULARES EM PROTÓTIPOS CHALCONAS E AVALIAÇÃO DE POSSÍVEIS OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Merilyn Adrielly Lopes de Paulo, Fátima de Campos Buzzi.

Engenharias e Ciências Agrárias, Exatas e da Terra
Química - Química Orgânica

A química medicinal tem contribuído muito no desenvolvimento de novos fármacos através das valiosas informações das ferramentas tecnológicas modernas e da informação disseminada dos estudos com as mais diferentes classes químicas. Nesse contexto, a utilização de softwares na área de descobertas e identificação de novos protótipos a fármacos vem sendo amplamente utilizados, se tornando parte de um processo na descoberta de novos medicamentos tanto nas universidades quanto nas empresas farmacêuticas. Entre as classes de interesse neste trabalho estão as chalconas como protótipos para a síntese de heterociclos. Foi avaliado in silico uma série de pirazolinas derivadas de aminochalconas, as quais foram selecionadas a partir de resultados preliminares do grupo de pesquisa da Química Medicinal e realizadas as modificações moleculares na chalcona protótipo através do programa ACD/ChemSketch. Desta forma, em uma série, contendo nove moléculas foi realizada a predição de absorção e de permeabilidade de acordo com os parâmetros estipulados na Regra de Lipinski, e suas extensões, além da absorção intestinal (HIA), permeação da barreira hematoencefálica (BHE) através do site on-line SwissAdme e a predição toxicológica in silico através do programa Osiris. Todas as moléculas avaliadas atenderam aos parâmetros de Lipinski, que avalia: o peso molecular que deve ser menor ou igual a 500g/mol, e os resultados encontrados foram entre 269,3 e 348,23 g/mol; o número de grupos aceptores de ligação hidrogênio, que deve ser menor ou igual a 10, ficaram entre 2 e 4; o número de grupos doadores de ligação hidrogênio de todas as moléculas foi 1, devendo ser menor ou igual a 5 e, o consenso de Log P variou entre 1,54 e 3,37, sendo importante ficar abaixo de 5. As moléculas também cumpriram os parâmetros de Veber, pois a área de superfície polar (TPSA) ficou entre 58,69 e 104,51 Å² e o número de ligações rotáveis alternou entre 3 e 4. Ao se avaliar pelo modelo do Boiled-Egg as moléculas contendo o substituinte 4-nitro no anel benzênico e os anéis aromáticos furano e tiofeno mostraram a maior probabilidade de serem absorvidas pelo trato gastrointestinal, os demais compostos apresentam probabilidade de permearem a barreira hematoencefálica. Em relação a toxicidade, apenas a molécula com o substituinte dimetilamino possui risco de ser tumorigênica, as outras moléculas não apresentaram risco de mutagenicidade, tumorigenicidade, de serem irritantes e reprodução efetiva. Após os resultados in silico foram sintetizadas duas aminochalconas protótipos por uma mistura equimolar de aldeído, tiofenocarboxialdeído ou furfural, e 4-aminoacetofenona, dissolvida em etanol, na presença de hidróxido de sódio. A mistura foi mantida por agitação até a formação de precipitado e foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Os compostos apresentaram um bom rendimento e suas estruturas foram confirmadas espectroscopicamente. Em seguida, utilizando 0,001 mol das 4-aminochalconas furano/tiofeno para 0,004 mol de hidrato de hidrazina na presença de ácido acético, pelo método convencional de agitação e refluxo, bem como por meio da tecnologia de micro-ondas, foi realizada a síntese das pirazolinas. Sendo assim, os resultados sugerem que as moléculas da série proposta podem apresentar uma boa absorção no trato gastrointestinal, demonstrando uma biodisponibilidade oral apropriada a um fármaco.

Palavras-chave: Chalconas; Pirazolinas..

Programa de Bolsas de Pesquisa do Art. 171 /FUMDES / UNIEDU / Governo de Santa Catarina / UNIVALI