



PLANEJAMENTO E AVALIAÇÃO *IN SÍLICO* DE GUANIDIL-CHALCONAS COM ATIVIDADE OSTEOGÊNICA

Delano Toazza Chechi^{1*}, Karla S. Alferi², Fátima de Campos Buzzi¹, Valdir Cechinel Filho¹

¹Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Brasil. ²Universidade do Vale do Itajaí, Curso de Farmácia, Brasil. *delano@edu.univali.br

INTRODUÇÃO

As chalconas são flavonoides precursores de muitos compostos bioativos e têm demonstrado potencial na osteogênese, devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras de vias sinalizadoras relacionadas à diferenciação osteoblástica. A síntese de novas chalconas modificadas com uma porção guanidina com substituintes de Topliss podem gerar candidatos promissores para o tratamento de osteoporose e regeneração óssea.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram planejadas nove moléculas híbridas unindo uma estrutura chalcona a mais um anel aromático através de um grupo guanidino. Nas duas extremidades das moléculas foram incluídos os substituintes de Topliss para avaliar a influência eletrônica, lipofílica e estérica em ambas as posições extremas das moléculas. As moléculas planejadas foram desenhadas e otimizadas no programa ACDLABS/Chemsketch, analisadas no Scifinder® quanto ao seu caráter inédito e submetidas a avaliação *in silico*, utilizando as ferramentas SwissADME e OSIRIS para prever a absorção e a permeabilidade segundo os parâmetros da Regra de Lipinski, além de analisar a absorção intestinal (HIA) e a permeação da barreira hematoencefálica (BHE), a toxicidade, mutagenicidade e o perfil de *druglikeness* e *drugscore* das moléculas.

RESULTADOS

Foram planejadas e desenhadas nove estruturas químicas, sendo todas inéditas. Na análise *in silico*, todas as moléculas

apresentaram massa molar variando entre 341,41 e 410,30 g/mol sendo inferior a 500 g/mol. O valor da soma das ligações de doadores (3) e aceptores (2 a 3) de hidrogênio foram inferiores a 5 e 10 respectivamente e os valores de consenso de Log de P foram na sua maioria inferiores a 5 com exceção da molécula contendo o substituinte diclorofenil ligado a guanidina. Todas as moléculas apresentaram alta absorção gastrointestinal e nenhuma apresentou-se como substrato para a Glicoproteína P. Em relação a permeação na barreira hematoencefálica apenas a não substituída e com o substituinte metil em ambos os lados demonstrou permear a barreira. A maioria das moléculas não apresentou atividade mutagênica, tumorigênica e irritante, com exceção da molécula contendo o grupo metoxi ligado à chalcona que apresentou um potencial de irritação. Das nove moléculas cinco delas apresentaram valores positivos variando de 0,42 a 2,61 na análise do druglikeness, contendo assim fragmentos presentes em fármacos comerciais e o drugscore da série variou entre 0,25 e 0,46 com três moléculas apresentando os melhores resultados.

CONCLUSÃO

As novas chalconas modificadas com guanidina apresentam potencial como candidatos para o tratamento da osteoporose e regeneração óssea em especial as contendo substituintes cloro em ambas as extremidades mostram-se as mais promissoras sendo selecionadas para a síntese, caracterização e avaliação biológica.

AGRADECIMENTOS

UNIVALI; FAPESC e UG/Governo de SC