

Avaliação de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona sobre processo inflamatório induzido em células RAW 264.7

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}; Carlos Eduardo Vítor (PG)²; André Alexandre Vieira (IC)¹; Paulo César Leal (PG)¹; Ricardo José Nunes (PQ)¹; Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹; João Batista Calixto (PQ)². *louise_d_c@gmail.com

¹Depto de Química, CFM-UFSC; ²Depto de Farmacologia, CCB-UFSC, 88040-000, Florianópolis - SC.

Palavras Chave: chalconas, síntese, atividade antiinflamatória.

Introdução

Chalconas são compostos de grande interesse químico e farmacológico por apresentarem diversas atividades biológicas. Estruturas que atuem em alvos específicos, como enzimas ou mediadores químicos, podem ser candidatas a novos fármacos. Em processos inflamatórios, a inibição da produção de óxido nítrico (NO) e PGE₂ (prostaglandina E₂), principalmente em macrófagos, afetando a expressão das enzimas induzíveis envolvidas, pode ser uma importante estratégia para obtenção de agentes antiinflamatórios.^{1,2} Na busca por protótipos de novos fármacos desta classe, nosso objetivo é a avaliação de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona frente à sua ação inibidora da produção de NO.

Resultados e Discussão

Obteve-se as chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre a 2,4,6-trimetóxi-acetofenona e os aldeídos correspondentes, em meio básico (KOH 50%), utilizando metanol como solvente, sob agitação magnética por 24 horas a temperatura ambiente (Figura 1).

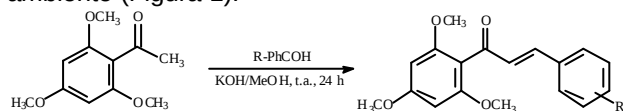


Figura 1. Síntese das chalconas.

As estruturas foram identificadas por IV, RMN de ¹H e de ¹³C, e os rendimentos obtidos variaram entre 43,0 e 97,0%. Os compostos foram testados *in vitro* sobre a produção de nitrito em macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7, e as porcentagens de inibição calculadas após incubação das células por 24 horas com 100 ng/ml de LPS (lipopolissacarídeo de bactéria gram negativa) na presença de 10 μM de cada chalcona, em triplicata. A viabilidade celular foi calculada em relação ao grupo tratado apenas com veículo e LPS (Tabela 1). Foram selecionadas quatro estruturas que apresentaram atividade sem alterar a viabilidade celular para a obtenção da DI₅₀ (Tabela 2), que foi calculada através da construção de curvas 'dose x resposta', em quatro experimentos independentes, em concentrações crescentes (0,1 a 30,0 μM), e comparadas com o composto 1400 W, um inibidor altamente seletivo da iNOS (Óxido Nítrico Sintetase induzida).³ A análise da estrutura-atividade

mostra que as chalconas com átomos que diminuam a densidade eletrônica no anel B, neste caso um átomo de cloro ou um grupo nitro nas posições 3 e/ou 4, apresentam grande atividade e seletividade na inibição da produção de nitrito, um indicador da produção de NO, além de baixa toxicidade para as células.

Tabela 1. Rendimento (%), inibição da produção de nitrito (%) e viabilidade celular (%) das chalconas.

R	Rend (%)	Inib (%)	Viab (%)
3-NO ₂ *	43,00	100,00	100
3,4-OCH ₂ O-	78,00	12,57	94
4-OCH ₃	84,00	55,56	96
2,6-Cl	63,00	65,48	95
2-naftil	88,00	0	90
1-naftil	97,00	25,13	92
4-NO ₂ *	79,20	76,06	98
4-N(CH ₃) ₂	52,80	35,71	99
4-Cl *	93,80	69,45	100
3-Cl	91,47	35	25,36
3,4-Cl *	89,50	89,95	115
4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	92,00	0	88
2-Cl	80,00	60,85	130
2-NO ₂	59,60	60,19	107

* compostos selecionados para cálculo da DI₅₀

Tabela 2. DI₅₀ das chalconas.

R	DI ₅₀ (μM)
3-NO ₂	2,12
4-NO ₂	2,90
4-Cl	5,32
3,4-Cl	3,77
1400 W	5,46

Conclusões

As chalconas selecionadas inibiram de maneira dose-dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de NO, apresentando valores de DI₅₀ menores que os obtidos para o 1400 W. Isto evidencia que estas estruturas sejam potencialmente ativas em processos inflamatórios.

Agradecimentos

CNPq e DQ - UFSC.

¹ Won, S. J.; *et al.* Eur. J. Med. Chem., 2005, 40, 103-112.

² Rojas, J.; *et al.* Eur. J. Med. Chem., **2002**, 37, 699-705.

³ Sakaguchi, Y.; *et al.* Life Sci. **2004**, 75, 2257-5567.