

Artigo

Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão**Ferreira, M. K. A.; Fontenelle, R. O. S.; Magalhães, F. E. A.; Bandeira, P. N.; S.; Menezes, J. E. S. A.; dos Santos, H.****Rev. Virtual Quim.*, 2018, 10 (5), 1455-1473. Data de publicação na Web: 5 de novembro de 2018<http://rvq.sbg.org.br>**Chalcones Pharmacological Potential: A Brief Review**

Abstract: Chalcones are naturally occurring aromatic ketones, consisting of an α , β -unsaturated carbonyl system linking two aromatic rings. It is a class of open chain flavonoids, abundantly found in plants of the families Leguminosae, Compositae and Moraceae, and present in fruits, vegetables, grains, roots, flowers, teas, wines, products regularly used for human consumption. Research that investigates the properties of chalcones has shown a broad spectrum of biological activity, which has been reinforcing since the isolation, synthesis, identification and investigation of biological effects. This study was carried out based on the scientific articles published on chalcones, emphasizing the following pharmacological activities: antioxidant, antinociceptive, anti-inflammatory, anxiolytic and anticonvulsant compared to the period of the last 10 years. It was verified that the reported activities prove that chalcones and their derivatives are substances of great chemical-pharmacological interest.

Keywords: Chalcones; biological activities; flavonoids.

Resumo

Chalconas são cetonas aromáticas de ocorrência natural, caracterizadas por um sistema carbonílico α , β -insaturado que une dois anéis aromáticos. Pertencentes a classe dos flavonoides de cadeia aberta, abundantemente encontradas em plantas das famílias Leguminosae, Compositae e Moraceae, estão presentes em frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, chás, vinhos, produtos regularmente utilizados para consumo humano. Estudos têm demonstrado o grande potencial farmacológico das chalconas. Esta revisão foi realizada com base nos artigos científicos publicados sobre chalconas, enfatizando as seguintes atividades farmacológicas: antioxidante, antinociceptiva, anti-inflamatória, ansiolítica e anticonvulsivante em relação ao período dos últimos dez anos. Foi verificado que as atividades relatadas comprovam que as chalconas e seus derivados são substâncias de grande interesse químico-farmacológico.

Palavras-chave: Chalconas; atividades biológicas; fármacos.

* Universidade Estadual Vale do Acaraú, Curso de Química, Laboratório de Química de Produtos Naturais, Síntese e Biocatálise de Compostos Orgânicos-LBPNSB, Campus Betania, CEP 62040-370, Sobral-CE, Brasil.

✉ helciodossantos@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20180099](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180099)

Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão

Maria K. A. Ferreira,^a Raquel O. S. Fontenelle,^b Francisco E. A. Magalhães,^c Paulo N. Bandeira,^d Jane E. Silva A. de Menezes,^a Hécio S. dos Santos^{d,*}

^a Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências e Tecnologia (CCT), Campus do Itaperi, Laboratório de Química de Produtos Naturais-LQPN-S, CEP 60741-000, Fortaleza-CE, Brasil.

^b Universidade Estadual Vale do Acaraú, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Microbiologia, Campus Betânia, CEP 62040-370, Sobral-CE, Brasil.

^c Universidade Estadual do Ceará, Departamento de Química, Laboratório de Bioprospecção de Produtos Naturais e Biotecnologia, Campus CECITEC, CEP 60660-000, Tauá-CE, Brasil.

^d Universidade Estadual Vale do Acaraú, Curso de Química, Laboratório de Química de Produtos Naturais, Síntese e Biocatálise de Compostos Orgânicos-LBPNSB, Campus Betania, CEP 62040370, Sobral-CE, Brasil.

* helciodossantos@gmail.com

Recebido em 18 de maio de 2018. Aceito para publicação em 22 de outubro de 2018

1. Introdução
2. Metodologia
3. Fontes Naturais e Sintéticas de Chalconas
4. Atividades Farmacológicas de Chalconas
 - 4.1. Atividade antioxidante
 - 4.2. Atividade antinociceptiva
 - 4.3. Atividade anti-inflamatória
 - 4.4. Atividade anticonvulsivante
 - 4.5. Atividade antiacetilcolinesterase
5. Considerações Finais

1. Introdução

Chalconas são bioprecursoras dos flavonoides e apresentam uma estrutura básica de [1,3-difenil-2-propen-1-ona] (Figura 1) sendo, portanto, cetonas aromáticas que

ocorrem naturalmente, consistindo de um sistema de carbonila α , β -insaturado que une dois anéis aromáticos. Constituem uma classe de flavonoides de cadeia aberta, abundantemente encontradas em plantas das famílias Leguminosae, Compositae e Moraceae, presente em frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, chás, vinhos, produtos

estes regularmente utilizados para consumo humano.² Nas flores, uma característica marcante é a sua capacidade de conferir pigmento amarelo às pétalas de algumas

plantas de uso medicinal, auxiliando também na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros.^{1,2}

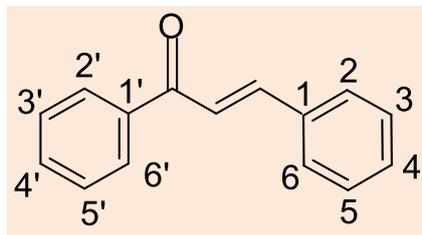


Figura 1. Estrutura básica das chalconas

Chalconas e seus derivados são substâncias de grande interesse químico-farmacológico e tem recebido uma grande atenção devido, sobretudo, a sua estrutura relativamente simples e a diversidade de atividades farmacológicas que apresentam, dentre as quais podemos citar: atividade antioxidante,³ antinociceptiva,⁴ anticonvulsivante,⁵ e anti-inflamatória.⁶

Os derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas obtidos através de plantas ou síntese orgânica têm sido amplamente explorados. Desta forma, muitas chalconas e seus análogos sintéticos têm demonstrado a capacidade de inibir a síntese de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas (PG), que são produtos das vias óxido nítrico sintetase (NOS) e cicloxigenase (COX), sendo as principais vias pró-inflamatórias. Assim, compostos que atuam nessas vias se constituem promissores

para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios e antinociceptivos.⁷

Contudo, a inflamação é um processo biológico complexo que ameaça a saúde humana, de forma prolongada podendo causar várias doenças, como artrite, e até mesmo câncer.¹ Portanto, os medicamentos mais utilizados no tratamento do processo inflamatório são os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que representam cerca de 35 % do mercado global de prescrição de medicamentos contra a dor.

Entretanto, os AINEs comuns, como aspirina (1) e indometacina(2) (Figura 2), podem inibir tanto a cicloxigenase-1 (COX-1) como a cicloxigenase-2 (COX-2) apresentando toxicidade significativa no trato gastrointestinal e renal. Por essa razão, justifica-se a necessidade de desenvolver novos fármacos anti-inflamatórios.

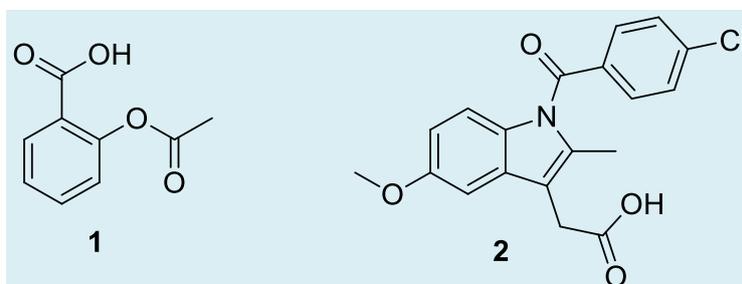


Figura 2. Representação estrutural da aspirina (1) e indometacina (2)

As chalconas de ocorrência natural, assim como seus análogos sintéticos, também

demonstraram outras importantes atividades biológicas e farmacológicas, incluindo

potencial antioxidante e anticonvulsivante. A atividade antioxidante das chalconas pode ser justificada pela forte reatividade com grupos tiol em organismos vivos, pela indução de uma série de reações com radicais hidroxílicos em células vivas, ou pela redução dos mecanismos antioxidantes, como o teor de glutatona. Com base na investigação do potencial de atividade anticonvulsivante, alguns trabalhos empregam o modelo do pentilentetrazol (PTZ), método mais utilizado para a busca de substâncias com potencial efeito anticonvulsivante, incluindo os extratos de plantas.⁸

Em vista das aplicações e propriedades das chalconas, assim como sua estrutura como ponto de partida para síntese de novos compostos derivados, esta revisão fornece um panorama geral da origem e as principais atividades biológicas com potencial farmacológico das chalconas.

2. Metodologia

A revisão foi realizada com base nos artigos científicos publicados sobre chalconas de origem natural e sintética, enfatizando as seguintes atividades farmacológicas: antioxidante, antinociceptiva, anti-inflamatória, ansiolítica, anticonvulsivante e antiacetilcolinesterase em relação ao período dos últimos dez anos. Dessa forma, os bancos de dados utilizados foram: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

3. Fontes Naturais e Sintéticas de Chalconas

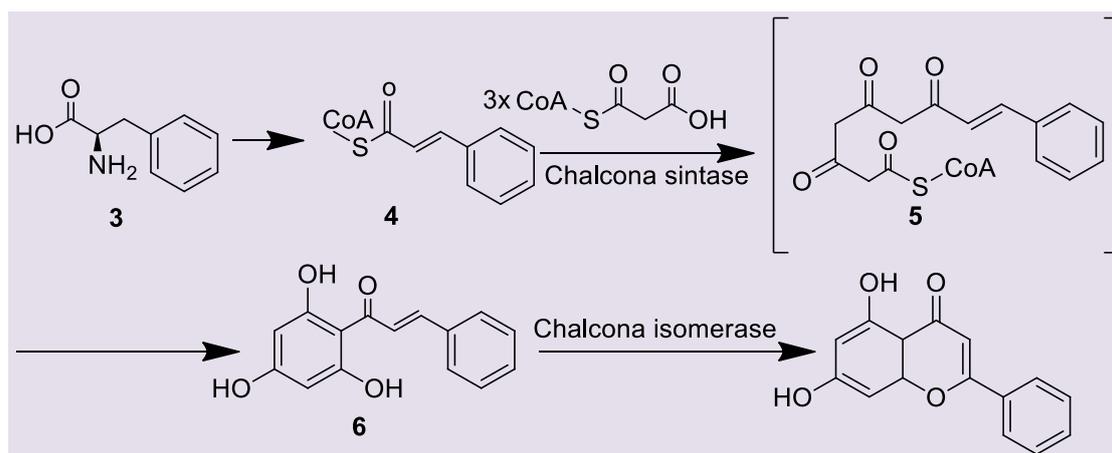
Flavonoides são compostos biossintéticos encontrados nas plantas, e possuem ação comprovada em pesquisas nas áreas da saúde, no combate a doenças.⁹⁻¹¹ Dessa forma, o estudo dos mecanismos de biossíntese de

compostos como os flavonoides torna-se indispensável para a obtenção de substâncias que possuam potencial terapêutico promissor. Portanto, na biossíntese de flavonoides, os isômeros chalcona (*cis* e *trans*), conhecidos como 1,3-difenil-2-propen-1-ona, são intermediários comuns, considerados precursores (Esquema 1) encontrados em plantas de uso medicinal.^{12,13}

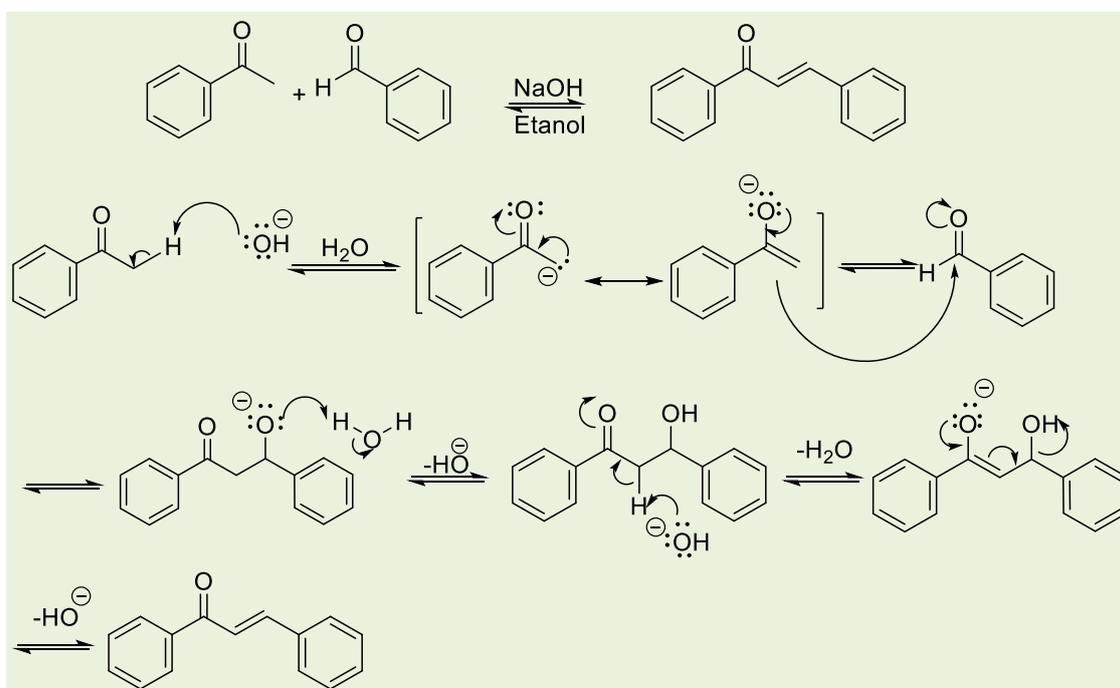
Dessa maneira, as primeiras estruturas chalcônicas foram sintetizadas em laboratório em meados de 1800, e seu isolamento de plantas ocorreu a partir de 1910.¹⁴ Além disso, estão presentes em várias plantas dicotiledôneas, algumas monocotiledôneas, pteridófitas e gimnospermas, mas são sintetizadas como componentes principais nas famílias Asteraceae, Moraceae, Fabaceae e Aristolochiaceae.¹⁵

O potencial biológico das chalconas vem sendo explorado desde a década de 40, mas somente na década de 70 pesquisadores tiveram maior interesse pelo fato das chalconas terem demonstrado atividades antitumoral e antiparasitária.¹² Assim, as chalconas sintéticas têm sido exploradas devido à flexibilidade na sua obtenção. Um grande número de rotas sintéticas foi relatado para a síntese de chalconas, sendo a mais clássica e geral a condensação de Claisen-Schmidt em meio básico (Esquema 2).¹⁶

Os membros do gênero *Bidens* e *Coreopsis* da família Asteraceae são conhecidos por conter alto teor de chalconas. Foram encontradas nas raízes aéreas de *Ficus microcarpa*, raízes, caules e folhas do gênero *Morus*, folhas e/ou frutos do gênero *Artocarpus* e membros do gênero *Dorstenia*, todos pertencentes à família Moraceae.¹⁸⁻²⁰ Na família Fabaceae, as chalconas estão presentes em *Desmodium renifolium*, *Psoralea corylifolia*, raízes do gênero *Sophora*, *Glycyrrhiza* e no gênero *Dalbergia*.²¹ As chalconas também estão presentes em espécies de plantas de outras famílias, às vezes, em concentrações muito altas, como na seiva amarela da *Angelica keiskei*²² ou em membros do gênero *Scutellaria*.¹⁷



Esquema 1. Via biossintética dos flavonoides. **3** = L-fenilalanina; **4** = Cinamoil-CoA; **5** = Malonil-CoA; **6** = Chalcona hidroxilada



Esquema 2. Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt

Os membros do gênero *Bidens* e *Coreopsis* da família Asteraceae são conhecidos por conter alto teor de chalconas. Foram encontradas nas raízes aéreas de *Ficus microcarpa*, raízes, caules e folhas do gênero *Morus*, folhas e/ou frutos do gênero *Artocarpus* e membros do gênero *Dorstenia*, todos pertencentes à família Moraceae.¹⁸⁻²⁰ Na família Fabaceae, as chalconas estão presentes em *Desmodium renifolium*, *Psoralea corylifolia*, raízes do gênero *Sophora*, *Glycyrrhiza* e no gênero *Dalbergia*.²¹ As

chalconas também estão presentes em espécies de plantas de outras famílias, às vezes, em concentrações muito altas, como na seiva amarela da *Angelica keiskei*²² ou em membros do gênero *Scutellaria*.¹⁷

4. Atividades Farmacológicas de Chalconas

4.1. Atividade antioxidante

Os flavonoides são conhecidos pela sua potente capacidade antioxidante, capaz de eliminar radicais livres. Alguns estudos demonstraram que estes possuem efeitos protetores contra muitas doenças infecciosas e degenerativas, assim como doenças bacterianas e virais, cardiovasculares, cânceres e outras doenças relacionadas à idade. Parte dessas atividades estão relacionadas, pelo menos parcialmente, com sua capacidade de eliminação de radicais livres.²³ Portanto, os radicais livres são gerados pelo nosso corpo por vários sistemas endógenos, quando expostos a diferentes condições físico-químicas ou estados patológicos, sendo um equilíbrio entre radicais livres e antioxidantes, condição necessária para uma função fisiológica adequada.²³

Nas chalconas, as propriedades antioxidantes são influenciadas pela presença de determinados substituintes na molécula. Assim, o substituinte hidroxila passa a ser um dos responsáveis pelo aumento considerável da atividade antioxidante da chalcona como resultado da sua conversão para os radicais fenoxi correspondentes através do mecanismo de transferência de átomos de hidrogênio.²⁴

Recentemente, Vanangamudi e colaboradores³ analisaram a atividade antioxidante de chalconas sintetizadas por condensação de Claisen-Schmidt. Caracterizadas por suas constantes físicas e dados espectrais, essas chalconas foram analisadas também quanto à atividade antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antiedante de insetos. As atividades antioxidantes de todas as chalconas sintetizadas foram avaliadas pelo efeito de eliminação do radical DPPH. Os resultados demonstraram que as chalconas (**7-8**) apresentaram promissora atividade antioxidante (Figura 3).

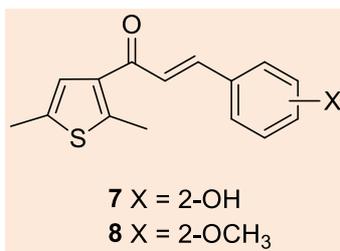


Figura 3. Estrutura das chalconas de 2,5-dimetil-3-tienil

Esta atividade foi justificada pela presença de grupos funcionais polares, fração hidrofóbica e a ausência de impedimento estérico perto do grupo aril, considerados fatores importantes para a presença de atividades biológicas de chalconas e seus derivados.

Cheng e colaboradores avaliaram o potencial antioxidante de brousochalcona A (BCA) isolada de *Broussonetiapapyrifera* Vent., e seus efeitos na produção de óxido

nítrico nos lipopolissacarídeos. Contudo, também exibiu eliminação de radicais livres, incluindo a inibição de superóxido e radicais hidroxila, o que pode contribuir para a sua peroxidação antilipídica em homogeneizados cerebrais de ratos. Em um sistema de ensaio de 2,2 difenil-1-picrilhidrazil, a atividade de eliminação de radicais do BCA mostrou-se mais potente do que a do α -tocoferol, apresentando concentração inibitória (IC) de $7,6 \pm 0,8 \mu\text{M}$. Dessa forma, estes resultados

indicaram que o BCA (**9**) (Figura 4) é um poderoso antioxidante com atividade versátil de eliminação de radicais livres.²⁵

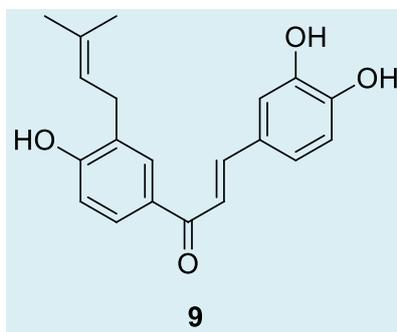


Figura 4. Estrutura da brousochalcona A

Shenvi e colaboradores sintetizaram uma série de 2,4,5-trimetoxi chalconas e observaram que, quando testadas contra três linhagens de células tumorais humanas (MCF-7, SW-982 e HeLa) utilizando o ensaio MTT, revelaram que chalconas com grupos doadores de elétrons na posição para do anel aromático A (ligado ao grupo carbonila) demonstraram melhor atividade inibitória.

Com relação à atividade antioxidante, o composto (*E*)-1-(2,5-dihidroxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (**10**) (Figura 5) mostrou atividade superior em relação a outras moléculas no ensaio de DPPH, indicando uma melhor capacidade de eliminação de radicais livres no ensaio de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH).²⁶

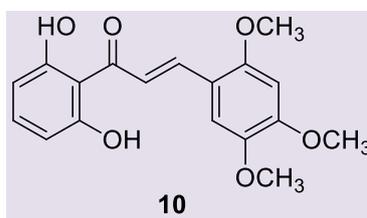


Figura 5. Representação estrutural da chalcona (*E*)-1-(2,5-dihidroxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

As propriedades antioxidantes das chalconas são bastante influenciadas pela presença de dois grupos arila e seus padrões de substituição, sendo o grupamento hidroxila um dos grupos-chave para aumentar a atividade antioxidante devido à sua fácil conversão ao radical fenoxi através do mecanismo de transferência de hidrogênio.²⁶

De acordo com estudos relatados sobre as propriedades antioxidantes das chalconas no contexto da inflamação, Prabhakar e colaboradores realizaram uma investigação

preliminar na busca de agentes anti-inflamatórios com boas propriedades antioxidantes. Eles utilizaram uma biblioteca de dez membros formados por nove derivados monossustituídos e uma chalcona não substituída. O procedimento metodológico ocorreu por meio de quatro ensaios *in vitro* bem estabelecidos, incluindo os ensaios de eliminação de radiação de peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e superóxido, além da redução do ensaio de potência. Contudo, foi verificado que todos os derivados, exceto a 4'-fenilchalcona, apresentaram perfis

antioxidantes em comparação com o composto original não substituído.²⁷

O ensaio de potência redutora, revelou que a 2'-hidroxichalcona (**11**) (Figura 6) apresentou promissora atividade antioxidante ($IC_{50} = 25 \mu\text{g ml}^{-1}$), quando comparado com o controle positivo ácido ascórbico. A atividade antioxidante *in vitro* dos derivados chalcônicos sintéticos ($20 \mu\text{g ml}^{-1}$) foram comparados com os resultados obtidos da

atividade anti-inflamatória (padrão ibuprofeno). Por conseguinte, foi observado que os compostos que se apresentaram com maiores ou menores ações anti-inflamatórias e antioxidantes revelaram-se idênticos em ambos os casos. No caso da 2-hidroxichalcona a presença do grupo hidroxila no anel A, contribuiu de maneira decisiva tanto para atividade antioxidante como para atividade anti-inflamatória.

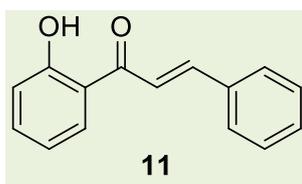


Figura 6. Estrutura da 2-hidroxichalcona

Lahsasni e colaboradores realizaram uma investigação acerca da atividade antioxidante de chalconas sintetizadas por meio da reação das mesmas com o ácido palmítico ou esteárico. Todos os compostos sintetizados foram avaliados com relação a sua capacidade antioxidante para reduzir a 2,2-difenil-1-

picrilhidrazil (DPPH). Em particular, o composto (*E*)-3-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilpalmitato (**12**) (Figura 7), o qual apresentou 68,58 % de inibição em $[C] = 2 \mu\text{g ml}^{-1}$. A atividade desses compostos foi muito próximo da atividade do ácido ascórbico, particularmente em baixas concentrações.²⁴

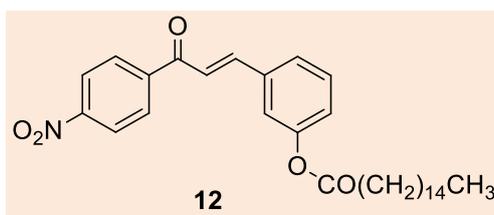


Figura 7. Estrutura da chalcona (*E*)-3-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil palmitato

4.2. Atividade antinociceptiva

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), nociceção é definido como "os processos neurais de codificação e processamento de estímulos nocivos", enquanto que a dor é relatada como sendo uma experiência desagradável sensorial e emocional associada a uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão.²⁸

Nociceptores são terminações nervosas livres, não especializadas, que respondem a estímulos nociceptivos, detectando, desse modo, lesão nos tecidos, onde os estímulos desencadeados podem ser mecânicos, térmicos ou químicos.²⁹ Assim, o potencial antinociceptivo de um produto natural ou sintético como chalconas, por exemplo, pode ser medido pelo seu poder de aumentar o limiar de excitação dessas terminações nervosas ao estímulo doloroso, ou então, fazer com que os nociceptores não percebam

ou não respondam ao estímulo doloroso promovido.²⁸

Verificou-se que um número de chalconas e seus derivados inibem a síntese de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas (PG), que são produtos das vias óxido nítrico sintetase (NOS) e cicloxigenase (COX). Essas vias perfazem as principais vias pró-inflamatórias e são direcionadas em muitas pesquisas para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios e antinociceptivos.³⁰

Estudos realizados por Mohamad e colaboradores examinaram a potencial

atividade antinociceptiva da 6'-hidroxi-2',4'-dimetoxichalcona (flavokawina B) (**13**) (Figura 8), uma chalcona extraída das raízes de *Piper methysticum*. Usando modelos de nocicepção química e térmica induzida em camundongos. Foi demonstrado que a flavokawina B (FKB, 0,3; 1; 3 ou 10 mg/Kg) administrada por via oral (*v.o*) e intraperitoneal (*i.p*) produziu inibição significativa e dose dependente nas contrações abdominais induzidas pelo ácido acético (*i.p*), produzindo uma antinocicepção de aproximadamente 7 vezes mais potente do que a *v.o*.⁴

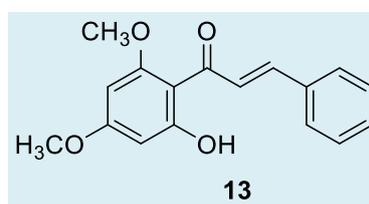


Figura 8: Representação estrutural da flavokawina B

Também foi demonstrado que o FKB produziu inibição significativa nas duas fases do teste de nocicepção (lamber a pata) induzida por formalina. O mesmo tratamento de flavokawina B (FKB) exibiu uma inibição significativa da nocicepção neurogênica induzida por injeções intraplantar de glutamato e capsaicina. Este composto também induziu um aumento significativo no período da resposta para estímulos térmicos, no teste da placa quente e seu efeito antinociceptivo não estava relacionado ao relaxante muscular ou ação sedativa. Além disso, o efeito antinociceptivo do FKB no teste de lamber a pata induzida por formalina e no teste de placa quente não foi afetado pelo pré-tratamento do antagonista não seletivo dos receptores opióides, a naloxona. Dessa forma, os resultados indicaram que FKB produziu um efeito antinociceptivo pronunciado contra modelos térmicos de dor em camundongos que exibiam atividade analgésica periférica e central.⁴

Ismail e colaboradores³¹ investigaram os efeitos antinociceptivos produzidos pela administração intraperitoneal de uma nova chalcona sintética (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(2,3-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (DMFP) (**14**) (Figura 9). A administração de DMFP (0,1; 0,5; 1,0 ou 5,0 mg/Kg) produziu uma atenuação significativa no teste de contorção abdominal induzido por ácido acético. Além disso, foi demonstrado que o DMFP exibiu uma inibição significativa da resposta nociceptiva neurogênica induzida por injeção intraplantar de capsaicina e glutamato. O efeito antinociceptivo do DMFP no teste de contusão abdominal induzido pelo ácido acético e no teste de placa quente não foi antagonizado por pré-tratamento com um antagonista de receptor opioide não seletivo, a naloxona. Finalmente, o DMFP não mostrou efeitos tóxicos e/ou mortalidade num estudo de toxicidade aguda e não interferiu com a coordenação motora durante o teste *rota-rod*.

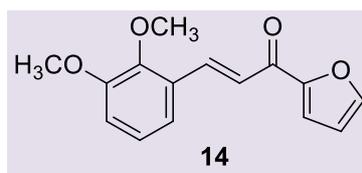


Figura 9. Fórmula estrutural da (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(2,3-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Os resultados demonstraram que o DMFP é responsável pela atividade antinociceptiva periférica, a qual está associada à produção atenuada e/ou liberação de NO e vários mediadores pró-inflamatórios, enquanto a atividade antinociceptiva central parece não estar relacionada ao sistema opioidérgico, mas pode envolver, pelo menos em parte, uma interação com a inibição de fibras sensíveis à capsaicina e o sistema glutamatérgico.³¹

Corrêa e colaboradores também avaliaram a atividade antinociceptiva em relação ao teste de contorção abdominal em camundongos de onze compostos do tipo chalcona, obtidos pela condensação de Claisen-Schmidt, utilizando diferentes

aldeídos e acetofenonas substituídas. Alguns compostos, administrados por via intraperitoneal, causaram potente antinocicepção relacionada à dose, sendo várias vezes mais ativo do que alguns medicamentos de referência. Os compostos sintetizados mostraram um efeito antinociceptivo significativo em comparação com fármacos não esteroides, como aspirina, paracetamol e diclofenaco, com base no modelo de contorção abdominal induzida pelo ácido acético. Todos os compostos sintetizados foram mais potentes que a aspirina e o paracetamol; como por exemplo, o 3,4-diclorochalcona (**15**) (Figura 10) (10,80 $\mu\text{M Kg}^{-1}$) foi dez vezes mais potente do que esses dois medicamentos padrão.³²

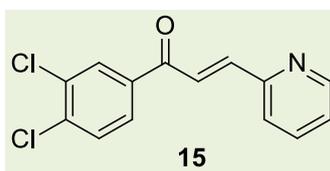


Figura 10. Fórmula estrutural da 3,4-diclorochalcona

Os resultados evidenciaram que alguns parâmetros físico-químicos estão envolvidos na atividade farmacológica. Isto porque, em geral, a introdução de grupos substituintes no anel A das chalconas produz compostos mais ativos.

4.3. Atividade anti-inflamatória

A investigação das atividades analgésicas e anti-inflamatórias é importante para o desenvolvimento de drogas a partir de plantas medicinais, uma vez que dor e inflamação são

comumente observadas, ao mesmo tempo, nas doenças inflamatórias. As drogas anti-inflamatórias são atualmente disponíveis para o tratamento das várias desordens inflamatórias, possuem um ou mais efeitos adversos e indesejáveis, efeitos colaterais, segundo Geetha e colaboradores.³³ Assim, uma série de chalconas naturais e sintéticas foram avaliadas quanto ao seu possível papel como agentes anti-inflamatórios. A inflamação é uma complexa reação do corpo que expressa a resposta ao dano de suas células e tecidos vascularizados. Portanto, faz-se necessário a busca por novas alternativas eficazes no tratamento dessa patologia.

Viana e colaboradores³⁴ apresentaram respostas positivas na investigação de atividades analgésicas e anti-inflamatórias de uma fração enriquecida em três chalconas diméricas (CD), isoladas com acetato de etila da casca do caule da espécie *Myracrodruon urundeuva* (Anacardiaceae), uma planta utilizada amplamente no Nordeste do Brasil, principalmente como um anti-inflamatório tópico do trato genital feminino. Dessa forma, observou-se que CD (5 e 10 mg Kg⁻¹) inibiu as contorções abdominais em camundongos induzidas por ácido acético. No teste de formalina, CD (5 e 10 mg Kg⁻¹) foi mais eficaz intraperitonealmente e inibiu predominantemente a segunda fase do teste. CD (10 e 20 Kg⁻¹; *i.p*) também aumentou o tempo de reação aos estímulos térmicos no teste da placa quente frente a ratos. No teste de edema da pata induzido por carragenina em ratos, CD (20 e 40 mg Kg⁻¹; *i.p*) diminuiu significativamente o tamanho do edema de pata, após injeção de carragenina. CD (40 mg Kg⁻¹; *v.o*) também se mostrou ativo.³⁴

Em atribuição aos resultados anteriores, Botelho e colaboradores³⁵ confirmaram que

alguns estudos vêm sendo realizados validando os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de taninos e chalconas enriquecidas em frações (CEF) isoladas de plantas em modelos experimentais de inflamação, como o edema de pata induzido por carragenina, migração de neutrófilos em cavidades peritoneais e cistites hemorrágicas induzidas pela ciclofosfamida.

Derivados da chalcona 1,3-difenilpropanona foram submetidos a rastreio anti-inflamatório usando o modelo de edema da pata do rato induzido por carragenina, isto porque os derivados de chalcona contêm uma porção de carbonila α,β insaturada que é responsável pela atividade anti-inflamatória. Os resultados mostraram que todos os derivados de chalcona apresentaram atividade anti-inflamatória com valor estatístico significativo de $P > 0.05$. Contudo, os compostos 4-metóxi chalcona (**16**), 4-flúor chalcona (**17**) e 4-cloro chalcona (**18**) (Figura 11) apresentaram maior atividade quando comparado com à indometacina (droga padrão).³⁵

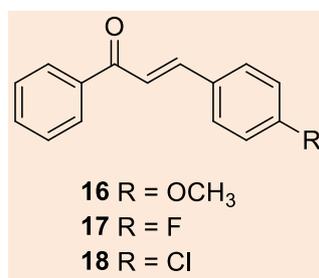


Figura 11. Fórmula estrutural dos derivados da chalcona 3-difenilpropanona

Os derivados de Chalconas exercem efeitos anti-inflamatórios agudos e crônicos, os quais estão relacionados à inibição da superprodução de óxido nítrico (NO), como afirma Alcaraz e colaboradores.³⁶ Pesquisas realizadas por Mousa e colaboradores,³⁷ comprovaram que os derivados de chalconas cloradas (CHD) (**19**) e (**20**) apresentam maior

atividade anti-inflamatória devido ao seu efeito na formação de óxido nítrico (Figura 12). Eles apresentaram atividade anti-inflamatória quando comparado à dexametasona e foam melhores que o diclofenaco no modelo de granuloma induzido por grânulos de algodão.

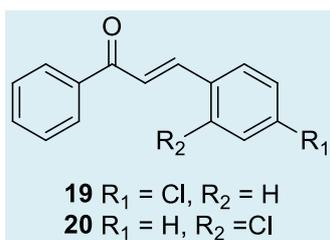


Figura 12. Fórmula estrutural das chalconas cloradas

Li e colaboradores³⁸ sintetizaram e avaliaram a ação biológica de chalconas como agentes anti-inflamatórios. Foram preparadas uma série de 35 novos derivados de chalconas contendo aril-piperazina ou arilsulfonilpiperazina. As atividades dos compostos alvos foram realizadas *in vivo* e *in*

vitro e avaliadas utilizando o modelo de indução de paraxileno e o ensaio ELISA. Os ensaios anti-inflamatórios *in vivo* indicaram que a maioria dos compostos alvo apresentaram atividades anti-inflamatórias significativas, especialmente, o composto (**21**) (Figura 13).

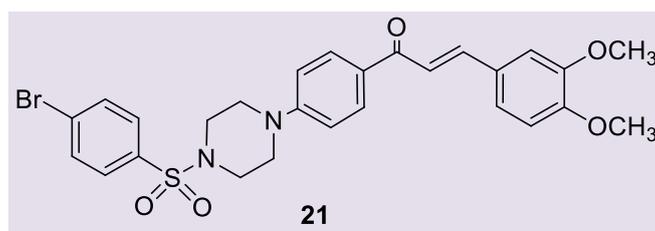


Figura 13: Fórmula estrutural do derivado chalcônico com piperazina

4.4. Atividade anticonvulsivante

De acordo com o Instituto dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH)/NINDS/American Epilepsy Society (AES) Modelos II Workshop, realizado em 2002, o modelo de convulsão "ideal" é aquele que reflete fisiopatologia e fenomenologia semelhantes à convulsão humana. As convulsões devem evoluir espontaneamente após um período latente pós-insucesso ou em um período de tempo de desenvolvimento consistente com a condição humana. O modelo ideal deve apresentar uma abordagem farmacológica que é resistente em pelo menos dois métodos existentes, eletrochoque máximo (MES) e pentilenotetrazol (PTZ).

Esses métodos são os mais utilizados na avaliação da atividade anticonvulsivante, pois fornecem informações sobre a capacidade de

um determinado medicamento de penetrar no cérebro e assim exercer um efeito no sistema nervoso central (SNC).³⁹ No entanto, estes modelos não são tão seletivos em relação aos mecanismos, mas são adequados para o rastreamento da atividade anticonvulsivante, uma vez que nenhum dos dois modelos assume a atividade farmacodinâmica de um medicamento específico.³⁹

Com base nas investigações da ação anticonvulsivante de chalconas e derivados sintéticos, pesquisas mostram resultados importantes utilizando os dois métodos. Em estudos apontados por Beyhan e colaboradores,⁴⁰ uma série de chalconas foram preparadas com metil aril cetonas e aldeídos substituídos. Todos os compostos foram testados quanto à sua atividade anticonvulsivante utilizando testes de convulsão induzida por PTZ e MES em camundongos a uma dose de 50 mg kg⁻¹ via

intraperitoneal. Os resultados da atividade anticonvulsivante demonstraram que entre os compostos testados, os derivados de 2-pirazolina-1-carboxamida que transportam 5-Bromotiofen-2-il (**22**) e o 5-Clorotiofen-2-il (**23**) (Figura 14) exibiram promissora atividade no teste PTZ, uma vez que reduziram a frequência de convulsão em todos os graus (1-

5). Assim, pode-se concluir que os referidos compostos aumentaram o limite convulsivo e prolongaram o tempo de início de 1,20 a 2,10 e 1,20 a 3,58 segundos, assim como aumentaram a taxa de sobrevivência quase duas vezes de 50 % a 95 % e 50 % a 100 %, respectivamente.

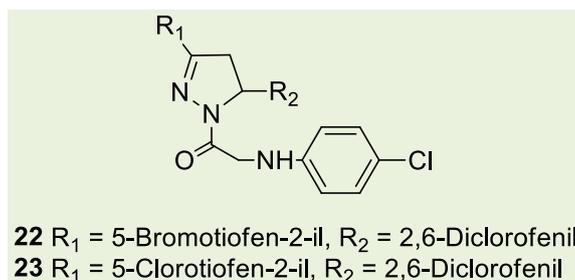


Figura 14: Representação estrutural dos derivados de 2-pirazolina-1-carboxamida

A ação anticonvulsivante de chalconas também foi testada em estudo realizado por Genovese e colaboradores⁴¹ onde sintetizaram alguns preniloxifenilpropanóides naturais e semi-sintéticos (por exemplo, acetofenonas, ácidos benzóico e cinâmico, chalconas e cumarinas). A ação da atividade neuroprotetiva *in vivo* também foi realizada

usando o modelo de convulsão induzido pelo MES. Os compostos **24-27** (Figura 15) protegeram consideravelmente os animais contra convulsões induzidas por MES, possuindo propriedades anticonvulsivas definidas, nos tempos pré-tratamento no modelo MES.

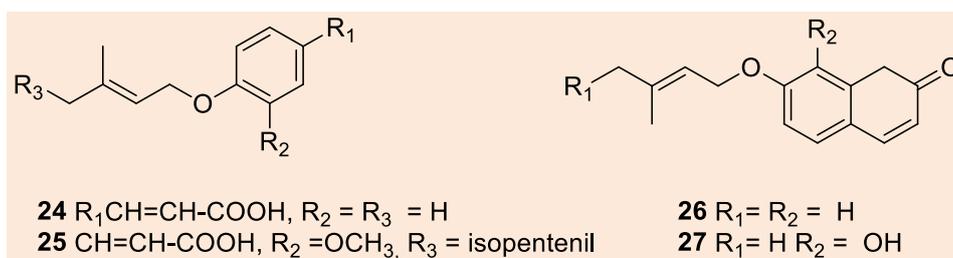


Figura 15. Fórmula estrutural das preniloxifenilpropanóides

O fato de apenas um número restrito de compostos exibirem uma atividade anticonvulsivante apreciável pode ser justificado pela capacidade desses compostos em interagir com alvos biológicos específicos dentro do SNC, tornando evidente que classes inteiras de compostos, como acetofenonas, derivados de ácido benzóico e chalconas são totalmente inativas.⁴¹

O método do teste de MES também foi utilizado na investigação de atividade anticonvulsivante de algumas novas fenoxychalconas em pesquisa realizada por Kaushik e colaboradores. Logo, foi observado que os compostos (**24**) e (**25**) apresentaram atividade anticonvulsivante significativa sem neurotoxicidade.⁴²

Estudos recentes realizados por Nassar e colaboradores⁵ investigaram a atividade anticonvulsivante dos derivados de chalcona (**28-31**) (Figura 16) utilizando o método de MES e teste com PTZ. Todos os compostos sintetizados foram administrados (*i.p*) em camundongos, utilizando doses de 25, 50, 75 e 100 mg kg⁻¹ como doses de referência, 30 min antes da indução de convulsões e os animais foram observados durante 60 min.

De acordo com os resultados obtidos, a atividade anticonvulsivante das chalconas sintetizadas **28-31** nas doses 30, 28, 33 e 37 mg kg⁻¹, revelaram proteção de 50 % contra convulsões induzidas por PTZ em comparação com as drogas de referência, difenilhidantoína 6,2 mg kg⁻¹, metosuximida mg kg⁻¹, valproato de sódio 154 mg kg⁻¹, e trimetadiona 260,4 mg kg⁻¹.⁵

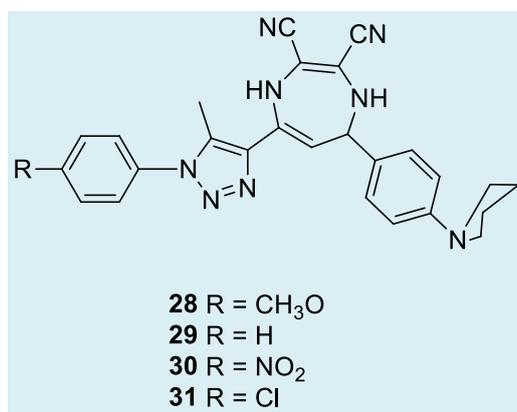


Figura 16: Representação estrutural das chalconas com atividade anticonvulsivante

4.5. Atividade antiacetilcolinesterase

A acetilcolinesterase (AChE) é a enzima responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) nas sinapses colinérgicas. Nas sinapses, este neurotransmissor (ACh) atua fazendo uma transmissão da mensagem de um neurônio a outro. Como as sinapses estão distribuídas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), este processo é importante para a manutenção de várias funções fisiológicas humanas.⁴³ Taylor e colaboradores⁴⁴ ressaltam que existem alguns fármacos que apresentam como alvo exatamente as sinapses colinérgicas, inibindo ou reativando a enzima AChE, atuando ainda em receptores de AChE como agonistas ou antagonistas.

Fármacos que apresentam como mecanismo de ação a inibição da AChE são chamados de anticolinesterásicos ou colinérgicos indiretos. Os fármacos que

bloqueiam a AChE no SNP são utilizados na constipação atônica, atonia intestinal, na retenção urinária e como antagonista dos miorelaxantes. Assim, caso o inibidor da AChE apresente ação no SNC, este por sua vez, possui ação no tratamento da demência associada às doenças de Alzheimer e Parkinson.^{45,46}

Sukumaran e colaboradores⁴⁷ sintetizaram 21 hidroxichalconas que demonstraram atividade inibitória da AChE, sendo os compostos mais ativos com valores de IC₅₀ na faixa de 40-85 μM. Os valores de IC₅₀ dos quatro compostos com maior inibição de AChE também foram determinados para Butirilcolinesterase (BChE) equino, considerado um bom modelo para o BChE humano,⁴⁸ uma vez que a forma de equino tem 90 % de identidade de sequência em comparação com a forma humana. Todos os compostos mostraram atividade inibitória BChE apreciável, mas geralmente em níveis mais baixos do que para AChE.

Ao examinar o efeito da substituição no anel B, as chalconas **32-35** (Figura 17) com substituintes halogênicos (Br/Cl) mostraram a maior atividade (38 μM ; 30 μM ; 23 μM e 51

μM , respectivamente) embora nem todos os compostos com substituintes halogênicos no anel B tenham apresentado atividades mensuráveis a 10 μM .

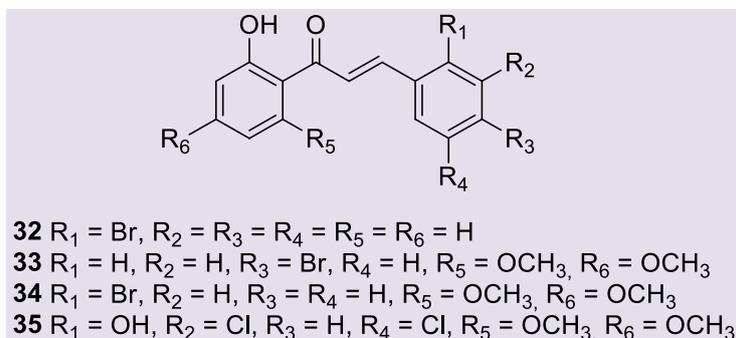


Figura 17. Fórmula estrutural das hidroxichalconas

Os autores concluíram que os compostos com substituintes metoxi no anel A e os substituintes halogênicos no anel B foram geralmente considerados com atividade mais potente quando comparados com o propídio, um inibidor padrão de AChE.

Liu e colaboradores⁴⁹ investigaram os efeitos inibitórios de chalconas com diferentes cadeias laterais ($n = 2-6$) (Figura 18) em AChE e BuChE utilizando o método Ellman e Rivastigmina como o controle positivo.

De acordo com os dados, todos os compostos sintetizados apresentaram maiores atividades inibitórias contra AChE do que o composto precursor ($\text{IC}_{50} > 500 \text{ mol L}^{-1}$). Portanto, os compostos **36** ($\text{IC}_{50} = 4,68 \text{ mol L}^{-1}$), **37** ($\text{IC}_{50} = 7,63 \text{ mol L}^{-1}$), **38** ($\text{IC}_{50} = 8,95 \text{ mol L}^{-1}$) e **39** ($\text{IC}_{50} = 5,91 \text{ mol L}^{-1}$) (Figura 18)

apresentaram potentes atividades em comparação com o composto de referência Rivastigmina ($\text{IC}_{50} = 10,54 \text{ mol L}^{-1}$).

A chalcona **36** foi considerada a mais promissora, uma vez que esta foi 2 vezes mais ativa do que Rivastigmina e também apresentou alta seletividade para AChE sobre BuChE. Diante disso, os autores enfatizam que a variação do comprimento da cadeia que liga o esqueleto da chalcona com grupos de aminas terminais influenciou significativamente a sua atividade inibidora. Com base no estudo cinético realizado, os compostos variaram entre 1,49 e 2,19, o que indicou que todos os compostos eram possivelmente suficientemente lipofílicos para passar BBB *in vivo*.⁴⁹

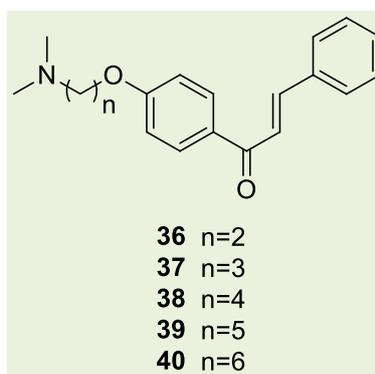


Figura 18. Fórmula estrutural das chalconas derivadas da 2-hidroxiacetofenona

Tran e colaboradores⁵⁰ realizaram o teste de inibição de uma nova série de derivados de benzilaminochalcona (Figura 19) com diferentes substituintes no anel B. Os pesquisadores utilizaram também o método de Ellman. Os resultados mostraram que a maioria dos compostos estudados apresentaram atividade de inibição de AChE

fracas a moderadas. Dessa forma, observaram que os substituintes 4-clorofenil (**41**), 4-nitrofenil (**42**), 3,4-dimetoxifenil (**43**) e piridin-4-il (**44**) presentes no anel B apresentaram atividades inibitórias significativas contra a enzima AChE, com valores de IC₅₀ = 23,71; 31,57; 23,02 e 38,97 μM, respectivamente.

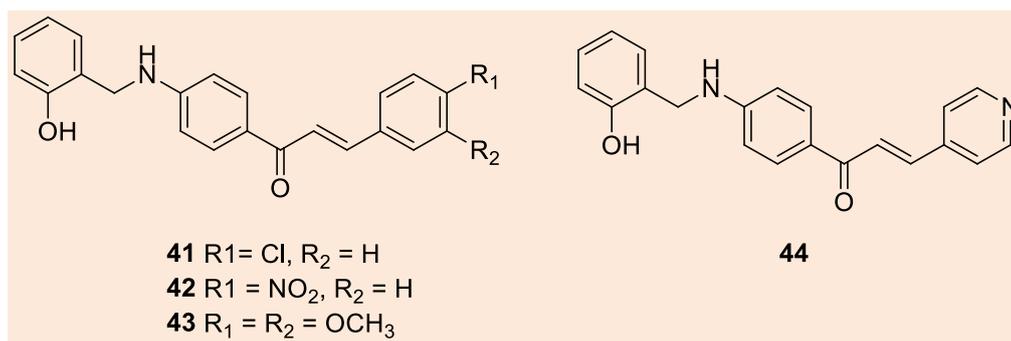


Figura 19. Representação estrutural das benzilaminochalconas

Os estudos de modelagem molecular desta pesquisa foram consistentes com a hipótese de que as benzilaminochalconas possam exercer seus efeitos como inibidores da AChE no sítio de ligação dupla, que podem simultaneamente aumentar a neurotransmissão colinérgica e inibir a agregação de amiloides através da ligação tanto catalítica como em sítios periféricos da enzima. Assim, esses derivados poderiam ser desenvolvidos para fornecer novas pistas para a descoberta de novas drogas antialzheimer.⁵⁰

5. Considerações Finais

Chalconas são uma classe de flavonoides que estão presentes em produtos regularmente utilizados no consumo humano como: frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, chás e vinhos, podem ser obtidas de fontes naturais ou sintetizadas e, são compostos de grande interesse químico-farmacológico devido principalmente a sua estrutura relativamente simples e a diversidade de atividades farmacológicas que apresentam, dentre as quais podemos destacar: atividade

antioxidante, antinociceptiva, anticonvulsivante e anti-inflamatória. Portanto, as informações apresentadas nesse manuscrito podem ser de grande interesse para futuras investigações sobre o aspecto químico e farmacológico de chalconas.

Agradecimentos

A FUNCAP e CNPq pelo apoio financeiro, ao Mestrado Acadêmico em Recursos Naturais da UECE. A Universidade Estadual Vale do Acaraú e ao Governo do Estado do Ceará.

Referências Bibliográficas

¹ Kuete, V.; Mbaveng, A. T.; Zeino, M.; Fozing, C. D.; Ngameni, B.; Kapche, G. D. W. F.; Ngadjui, B. T.; Efferth, T. Cytotoxicity of three naturally occurring flavonoid derived compounds (artocarpesin, cycloartocarpesin and isobavachalcone) towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *Phytomedicine* **2015**, *22*, 1096. [CrossRef] [PubMed]

- ² Lima, D. C. S.; do Vale, C. R.; Vêras, J. H.; Bernardes, A.; Pérez, C. N.; Chen-Chen, L. Absence of genotoxic effects of the chalcone (*E*)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-one) and its potential chemoprevention against DNA damage using *in vitro* and *in vivo* assays. *Plos one* **2017**, *12*, e0171224. [CrossRef] [PubMed]
- ³ Vanangamudi, G.; Subramanian, M.; Thirunarayanan, G. Synthesis. Spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S1254. [CrossRef]
- ⁴ Mohamad, A. S.; Akhtar, M. N.; Zakaria, Z. A.; Perimal, E. K.; Khalid, S.; Mohd, P.A.; Khalid, M. H.; Israf, D. A.; Lajis, N. H.; Sulaiman, M. R. Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice. *European Journal of Pharmacology* **2010**, *647*, 103. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Nassar, E. M.; Abdelrazek, F. M.; Ayyad, R. R.; El-Faragy, A. F. Synthesis and Some Reactions of 1-aryl-4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole Derivatives with Anticonvulsant Activity. *Mini reviews in medicinal chemistry* **2016**, *16*, 926. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Özdemir, A.; Altıntop, M. D.; Turan-Zitouni, G.; Çiftçi, G. A.; Ertorun, I.; Alataş, Ö.; Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and Evaluation of New Indole-Based Chalcones as Potential Antiinflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *89*, 304. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Ahmad, S.; Israf, D. A.; Lajis, N. H.; Shaari, K.; Mohamed, H.; Wahab, A. A.; Ariffin, K. T.; Hoo, W. Y.; Aziz, N. A.; Kadir, A. A.; Sulaiman, M. R.; Somchit, M. N. Cardamonin, inhibits pro-inflammatory mediators in activated RAW 264.7 cells and whole blood. *European Journal of Pharmacology* **2006**, *538*, 188. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Mora-Pérez, A.; Hernández-Medel, M. R. Anticonvulsant activity of methanolic extract from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) stems and roots in mice: A comparison to diazepam. *Neurología* **2016**, *31*, 161. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ Nijveldt, R. J.; van Nood, E.; van Hoorn, D. E. C.; Boelens, P. G.; van Norren, K.; van Leeuwen, P. A. M. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2001**, *74*, 418. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰ Martens, S.; Mithofer, A. Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2399. [CrossRef]
- ¹¹ Treutter, D. Significance of Flavonoids in Plant Resistance and Enhancement of Their Biosynthesis. *Plant Biology* **2005**, *7*, 581. [CrossRef] [PubMed]
- ¹² Nowakowska, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *42*, 125. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³ Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorski, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2004**, *14*, 1669. [CrossRef]
- ¹⁴ Shimokoriyama, M. Em *Flavanones chalcones and aurones*. Geissman, T. A. ed.; MacMillan Company: New York:, 1962, cap. 3.
- ¹⁵ Iwashina T. The structure and distribution of the flavonoids in plants. *Journal of Plant Research* **2000**, *113*, 287. [CrossRef]
- ¹⁶ Narender, T.; Venkateswarlu, K.; Nayak, B. V.; Sarkar, S. A new chemical access for 3'-acetyl-4'-hydroxychalcones using borontrifluoride-etherate via a regioselective Claisen-Schmidt condensation and its application in the synthesis of chalcone hybrids. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 5794. [CrossRef]
- ¹⁷ Shang, Y. F.; Oidovsambuu, S.; Jeon, J.-S.; Nho, C. W.; Um, B.-H. Chalcones from the flowers of *Coreopsis lanceolata* and their *in vitro* antioxidative activity. *Planta Medica* **2013**, *79*, 295. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Abegaz, B. M.; Ngadjuib, B. T.; Dongo, E.; Ngameni, B.; Nindi, M. N.; Bezabiha, M. Chalcones and other constituents of *Dorstenia prorepens* and *Dorstenia zenkeri*.

- Phytochemistry* **2002**, *59*, 877. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Jayasinghe, L.; Balasooriya, B. A. I. S.; Padmini, W. C.; Hara, N.; Fujimoto, Y. Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Yang, Y.; Zhang, T.; Xiao, L.; Yang, L.; Chen, R. Two new chalcones from leaves of *Morus alba* L. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Li, Y.-P.; Yang, Y.-C.; Li, Y.-K.; Jiang, Z.-Y.; Huang, X.-Z.; Wang, W.-G.; Gao, X.-M.; Hu, Q.-F. Prenylated chalcones from *Desmodium renifolium*. *Phytochemistry Letters* **2014**, *9*, 41. [[CrossRef](#)]
- ²² Nishimura, R.; Tabata, K.; Arakawa, M.; Ito, Y.; Kimura, Y.; Akihisa, T.; Nagai, H.; Sakuma, A.; Kohno, H.; Suzuki, T. Isobavachalcone, a chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, *30*, 1878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Pandey, M. M.; Khaton, S.; Rastogi, S.; Rawat, A. K. S. Determination of flavonoids, polyphenols and antioxidant activity of *Tephrosia purpurea*: a seasonal study. *Journal of Integrative Medicine* **2016**, *14*, 447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Lahsasni, S. A.; Al Korbi, F. H.; Aljaber, N. A.-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal* **2014**, *8*, 32. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Cheng, Z.-J.; Lin, C.-N.; Hwang, T.-L.; Teng, C.-M. Brousochalcone A, a potent antioxidant and effective suppressor of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Biochemical Pharmacology* **2001**, *61*, 939. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Shenvi, S.; Kumar, K.; Hatti, K. S.; Rijesh, K.; Diwakar, L.; Reddy, G. C. Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2, 4, 5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *62*, 435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Prabhakar, V.; Iqbal, H.; Balasubramanian, R. Antioxidant studies on monosubstituted chalcone derivatives - understanding substituent effects. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, *29*, 165. [[Link](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Barrot, M. Test and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* **2012**, *211*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Millan, M. J. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* **2002**, *66*, 355. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Heidari, M. R.; Foroumadi, A.; Amirabadi, A.; Samzadeh-Kermani, A.; Azimzadeh, B. S.; Eskandarizadeh, A. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of a novel rigid 3,4-dihydroxy chalcone in mice. *Annals of the New York academy of sciences* **2009**, *1171*, 399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Ismail, N. I.; Ming-Tatt, L.; Lajis, N.; Akhtar, M. N.; Akira, A.; Perimal, E. K.; Israf, D. A.; Sulaiman, M. R. Antinociceptive Effect of 3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1(5-methylfuran-2-yl)prop-2-en-1-one in Mice Models of Induced Nociception. *Molecules* **2016**, *21*, 1077. [[CrossRef](#)]
- ³² Corrêa, R.; Pereira, M. A. S.; Buffon, D.; dos Santos, L.; Cechinel Filho, V.; Santos, A. R. S.; Nunes, R. J. Antinociceptive properties of chalcones. Structure-activity relationships. *Archiv der Pharmazie Weinheim* **2001**, *334*, 332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Geetha, T.; Varalakshmi, P. Anti-inflammatory activity of lupeol and lupeol linoleate in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **2001**, *76*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Viana, G. S. B.; Bandeira, M. A. M.; Matos, F. J. A. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Botelho, M. A.; Rao, V. S.; Montenegro, D.; Bandeira, M. A. M.; Fonseca, S. G. C.;

- Nogueira, N. A. P.; Ribeiro, R. A.; Brito, G. A. C. Effects of a herbal gel containing carvacrol and chalcones on alveolar bone resorption in rats on experimental periodontitis. *Phytotherapy Research* **2008**, *22*, 442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Alcaraz, M. J.; Fernández, P.; Guillén, M. I. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase-1 pathway. *Current Pharmaceutical Design* **2003**, *9*, 2541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Mousa, M. N.; Muhasin, R. J.; Alrubaie, L. A. R. Synthesis and Assessment of Anti-inflammatory Activity of a Chlorosubstituted Chalcone Derivatives and using the Semi-empirical Methods to Measure the Linked Physicochemical Parameters. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences* **2016**, *6*, 583. [[Link](#)]
- ³⁸ Li, J.; Li, D.; Xu, Y.; Guo, Z.; Liu, X.; Yang, H.; Wu, L.; Wang, L. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Smith, M.; Wilcox, K. S.; White H. S. Discovery of Antiepileptic Drugs. *Neurotherapeutics* **2007**, *4*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Beyhan, N.; Kocyigit-kaymakcioglu, B. Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones. *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S2073. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Genovese, S.; Epifano, F.; Curini, M.; Dudra-jastrzebska, M.; Luszczki, J. J. Prenyloxyphenylpropanoids as a novel class of anticonvulsive agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 5419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Kaushik, S.; Kumar, N.; Drabu, S. Synthesis and anticonvulsant activities of phenoxychalcones. *The Pharma Research* **2010**, *3*, 257. [[Link](#)]
- ⁴³ ⁴³ Westfall, T. C.; Westfall, D. P. Em Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 2006, cap. 6.
- ⁴⁴ Taylor, P. Em Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 2006, cap. 8.
- ⁴⁵ Inouye, K.; de Oliveira, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para Doença de Alzheimer. *Infarma Ciências farmacêuticas* **2004**, *15*, 80. [[Link](#)]
- ⁴⁶ Standaert, D. G.; Young, A. B. Em Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Rio de Janeiro Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, cap. 20.
- ⁴⁷ Sukumaran, S. D.; Chee, C. F.; Viswanathan, G.; Buckle, M. J. C.; Othman, R.; Rahman, N. A.; Chung, L. Y. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modelling of 2'-Hydroxychalcones as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules* **2016**, *21*, 955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Sawatzky, E.; Wehle, S.; Kling, B.; Wendrich, J.; Bringmann, G.; Sotriffer, C. A.; Heilmann, J.; Decker, M. Discovery of highly selective and nanomolar carbamate-based butyrylcholinesterase inhibitors by rational investigation into their inhibition mode. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 2067. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Liu, H.-R.; Liu X.-J.; Fan, H.-Q.; Tang, J.-J.; Gao, X.-H.; Liu, W.-K. Design, synthesis and pharmacological evaluation of chalcone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 6124. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Tran, T.-D.; Nguyen, T.-C.-V.; Nguyen, N.-S.; Nguyen, D.-M.; Nguyen, T.-T.-H.; Le, M.-T.; Thai, K.-M. Synthesis of Novel Chalcones as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Applied Sciences* **2016**, *6*, 198. [[CrossRef](#)]