

Síntese e avaliação biológica de novos análogos da miltefosina (hexadecilfosfocolina).

Natália Machado P. O. Torres^{1*}(IC), Vanessa Silva Gontijo¹(PG), Rafael José Resende²(IC), Fernando Varotti²(PQ), Marcos J. Marques³(PQ), Rosemeire Brondi Alves¹(PQ), Rossimiriam Pereira de Freitas¹(PQ). *mpotnatalia@gmail.com

¹ Laboratório de Síntese Orgânica, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG.

² Laboratório de Bioquímica de Parasitos, Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Dona Lindu-UFSJ.

³ Laboratório de Biologia Molecular, Departamento de Ciências Biológicas. UNIFAL-MG. Alfenas – MG.

Palavras Chave: Hexadecilfosfocolina, Leishmania, Antitumoral.

Introdução

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) **1** é um fármaco originariamente desenvolvido como agente antitumoral, mas que tem sido utilizado para o tratamento das leishmanioses¹ em vários países. Embora eficaz, a miltefosina produz efeitos adversos consideráveis, um problema limitante no seu uso em clínica. O estudo da síntese de análogos deste fármaco com menor citotoxicidade e de fácil obtenção constitui atualmente uma nova abordagem utilizada por diversos grupos de pesquisa².

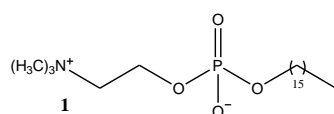
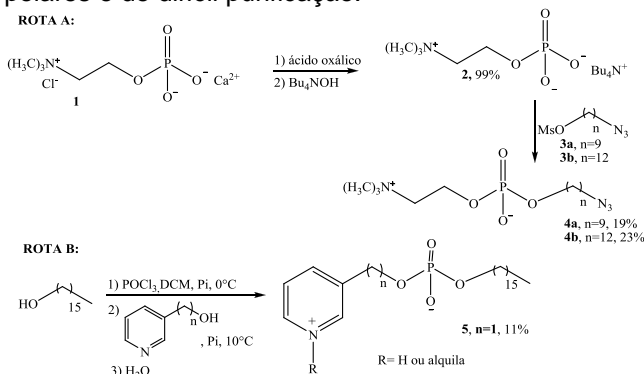


Figura 1. Estrutura da miltefosina (1).

O presente trabalho teve como objetivo a síntese de novos análogos da miltefosina com potencial atividade leishmanicida e citotóxica.

Resultados e Discussão

Duas rotas sintéticas principais foram usadas para obtenção dos novos análogos (Esquema 1). A primeira delas tem como etapa chave a alquilação do sal **2** com derivados de cadeia longa contendo o grupo azido (obtidos em três etapas a partir de dióis comerciais) e a segunda utiliza fosforilações sequenciais de álcoois comerciais usando cloreto de oxafosforila. Os produtos obtidos são altamente polares e de difícil purificação.



Esquema 1. Rotas utilizadas para a síntese dos análogos de miltefosina.

Alguns dos compostos sintetizados já tiveram suas atividades biológicas testadas. Por exemplo, os compostos **1**, **8a** e **8b** foram testados em células HeLa (carcinoma uterino), RKO-AS45-1 (ATCC carcinoma do cólon), WI-26VA4 (fibroblasto de pulmão) e na forma promastigota de *Leishmania amazonensis*. A viabilidade celular foi avaliada pelo método colorimétrico MTT. O composto **8a** mostrou-se o mais citotóxico (IC₅₀= 16,71 µg/mL) em relação aos outros compostos em células HeLa. Já o composto **8b** mostrou-se mais ativo contra a forma promastigota de *L. amazonensis* com IC₅₀ igual a 14,4 µg/mL e em células RKO com IC₅₀ de 83,33 µg/mL (Tabela1).

Tabela 1. Avaliação da atividade citotóxica e leishmanicida *in vitro* dos análogos da miltefosina.

Compostos	IC ₅₀ ± DP ^a (µg/mL)				IS ^b	
	HeLa	RKO	WI	Promastigota	WI/HeLa	WI/RKO
1	245,50	245,50	ND	ND	ND	ND
8a	16,71	284,63	ND	38,75	ND	ND
8b	114,6 ± 12,45	83,33 ± 12,57	69,33 ± 6,31	14,4	0,60	0,83
Etoposídeo	11,35 ± 2,73	4,3 ± 1,34	10,66 ± 2,23	-	0,94	0,37
Pentamidina	-	-	-	6,62	-	-

^a Valores das médias ± desvio padrão. ^b IS = LC₅₀ WI/IC₅₀ HeLa e ^c IS = LC₅₀ WI/IC₅₀ RKO. ND = não determinado

Conclusões

- As rotas utilizadas levaram à obtenção de análogos inéditos da miltefosina, que foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos usuais.
- Os resultados preliminares de avaliação biológica indicaram que os novos derivados são promissores candidatos a drogas leishmanicidas e merecem uma investigação mais aprofundada sobre relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPQ, UNIFAL-MG, UFSJ e UFMG.

¹ Croft, S. L.; Neal, R. A.; Pendergast, W. *et al. Biochemical Pharmacology*. **1987**, 36, 2633-2636.

² Papanastasiou, I.; Prousis, K. C.; Georgikopoulou, K. *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, 20, 5484-5487.