

Obtenção de fenolatos com atividade antiproliferativa *in vitro* e *in vivo*

José Quincoces¹(PQ)*, Daniela G. Rando^{1,2}(PQ), Durvanei Augusto Maria³ (PQ), Carolina P. Gonçalves¹(IC), Reginaldo P. Santos¹(TC), Fernanda Faião Flores^{1,3} (IC), Danilo Inada^{1,3} (IC), Luana Rocha^{1,3} (IC).

1. Grupo de Síntese Orgânica, UNIBAN, São Paulo, Brasil; 2. Depto. de Farmácia USP; 3. Laboratório de Bioquímica e Biofísica do Instituto Butantan, São Paulo, Brasil

Palavras chave: Síntese, Fenolatos, Antitumorais

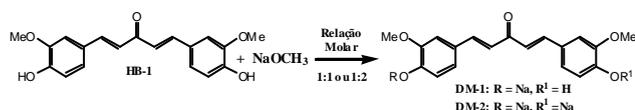
Introdução

Na 27ª Reunião da SBQ apresentamos o trabalho intitulado "Novo método de obtenção e as propriedades antitumorais da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona e derivados com propriedades antitumorais"¹.

Nos estudos *in vivo* obtivemos resultados bastante promissores, porém a baixa hidrossolubilidade dos compostos obrigava o uso do veículo Miglyol 810[®] que, mesmo sendo praticamente atóxico e bem aceito nos ensaios, limitava a quantidade do produto a ser administrado por via intraperitoneal ou endovenosa, devido à sua viscosidade relativamente alta.

Resultados e Discussão

Com o objetivo de aumentar a solubilidade em água dos derivados e facilitar os ensaios biológicos *in vivo*, sintetizamos os correspondentes sais sódicos da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona. A obtenção dos fenolatos foi realizada partindo-se da pentadienona e solução de metóxido de sódio em relação 1:1 ou 1:2, respectivamente. Após rotoevaporação do metanol em excesso, são isolados os compostos 4-[5-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-oxopenta-1,4-dienil]-2-metoxi-fenolato de sódio, DM-1 e 3-oxopenta-1,4-dienil-bis(2-metoxi-fenolato) dissódico, DM-2 com bons rendimentos e alta pureza.



DM-1: Fórmula geral: C₁₉H₁₇O₅Na. Massa Molecular: 348. Rendimento: 90%. UV-VIS: Máximo de absorção é de 388 nm em água.

DM-2: Fórmula geral: C₁₉H₁₆O₅Na₂. Massa Molecular: 370. Rendimento: 95%. UV-VIS: Máximo de absorção é de 370 nm em água. Mediante a acidificação com ácido clorídrico ambos os sais sódicos transformam-se na correspondente 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona².

O composto DM-1 aumentou significativamente a resposta citotóxica em células de melanoma B16F10, apresentando IC₅₀ = 1.9 µg/mL. *In vitro*, sua eficácia aumentou em torno de 7,0 vezes com relação ao precursor HB-1. O composto DM-2, contudo, apresentou IC₅₀ = 7,95 µg/mL e sua eficácia *in vitro* foi

aproximadamente 6,0 vezes menor que a do análogo DM-1 em células de melanoma. Ainda, em células de leucemias sua atividade biológica foi significativamente menor (IC₅₀ = 7,2 mg/mL). Conclui-se, desta maneira, que o derivado monossódico é superior ao dissódico. O composto DM-1 apresenta valor de DL₅₀ superior quando comparado ao taxol (1,75 vezes maior) e a doxorubicina (35 vezes maior) sendo, portanto, menos tóxico que os fármacos citados. A administração do composto DM-1 pelas vias intraperitoneal e endovenosa em camundongos Balb-c não mostraram sinais de toxicidade aguda e sub-crônica, nas concentrações testadas.

Figura-1. Atividade Citotóxica *in vitro* do Composto DM-1 em células de Melanoma B16F10 e Leucemia L1210 em teste colorimétrico MTT.

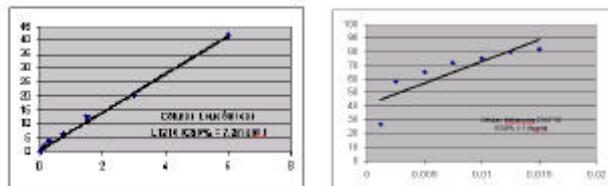


Figura-2. Aspecto macroscópico dos animais portadores de Melanoma dorsal tratados com o composto DM-1 e controle (veículo – Miglyol 810[®])



Conclusões

A transformação da pentadienona no correspondente sal monossódico DM-1 levou a aumento significativo da atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* do composto, sem acarretar perfil toxicológico significativo. A maior solubilidade em água, facilita a administração endovenosa e o controle da concentração real administrada à cobaia. Já pela via intraperitoneal, a maior hidrossolubilidade pode estar acarretando maior biodisponibilidade do mesmo quando administrado por esta via. Estudos de farmacocinética para testar esta hipótese já foram iniciados.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP pelo apoio financeiro outorgado, processos: 04/11351-0 e 04/11352-6.

¹ Quinoces, J., et al., Patente brasileira número: PI 0207141-0 (PCT/Br 03/00177); (28.11.**2003**) USA N° PCT/Br 2003/000177; Japan N° 2004-554088; Europa N° 03773364.9

² Quinoces, J., et al., Patente brasileira número: PI 0602640-0, **2006**