

Estudo da avaliação de lipofilia por RP-HPLC para derivados bioisostéricos amidínicos com atividades antifúngica e antitumoral

Claudio L. Donnici¹(PQ)*; Luciano J. Nogueira¹(PG); Lauris L. Silva¹(PG); Sheila R. Oliveira¹(PG);
Rejane F. Mendes¹ (IC); Isabel C.S.F. Jardim²(PQ); Carlos A. Montanari³(PQ) *e-mail: cdonnici@terra.com.br

¹NEQUIM, Departamento de Química, ICEx-UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901, BH - MG ²Instituto de Química, UNICAMP, CP 6154, 13084-862, Campinas - SP; ³Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, 13560-970, São Carlos - SP.

Palavras Chave: RP-HPLC, lipofilia, $\log K_w$, $\log P$, atividades antifúngica e antitumoral.

Introdução

A influência de parâmetros lipofílicos sobre a atividade biológica é destacável, desde os estudos pioneiros de Hansch-Fujita sobre o papel da lipofilia no processo de transporte de fármacos¹. Desde então a influência da lipofilia já foi estudada em muitas atividades farmacológicas e Lipinski evidencia a importância deste parâmetro físico-químico no planejamento racional de qualquer fármaco². Para a medida da lipofilia utiliza-se o valor de coeficiente de partição ($\log P$), que pode ser obtido por medida direta ("shake-flask") ou por medida indireta (método dos cromatográficos). A Cromatografia líquida em fase reversa (RP-HPLC) destaca-se para determinação do $\log k$ e $\log k_w$ que são parâmetros cromatográficos correlacionados ao $\log P$. Nosso grupo de pesquisa tem estudado as atividades antifúngica e antitumoral de diversos compostos inéditos bioisostéricos amidínicos e estes compostos mostraram resultados promissores (respectivamente valores de CIM e IC₅₀ de 10⁻⁶-10⁻⁸ mol/L). Análises por técnicas quimiométricas (PCA) e de QSAR confirmam a influência da lipofilia sobre as atividades investigadas. Assim o objetivo principal deste trabalho consiste no estudo da determinação experimental do valor de $\log k_w$, pelo uso da técnica de RP-HPLC, e correlação destes dados para determinação de $\log P$ para os compostos estudados.

Resultados e Discussão

Doze compostos inéditos bioisostéricos amidínicos tipo precursores dendriméricos foram sintetizados (PD1-PD12) e isolados (rendimento global: 60-90%). Todos os intermediários e compostos finais obtidos foram completamente caracterizados por técnicas espectrométricas usuais (IV, RMN de ¹H e de ¹³C e Massas) e análise elementar. Os estudos em RP-HPLC foram efetuados em cromatógrafo líquido de marca Shimadzu (SPD-M10AVP) equipado com duas bombas LC-10ADVP) e com detectores ultravioleta SPD-6AV e LC-R6A. A fase estacionária utilizada foi de octilsilano-C8 obtida artesanalmente nos laboratórios da Profa. Dra. Isabel Jardim 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(UNICAMP). A fase móvel foi constituída de metanol/solução tampão MOPS a pH 7,2 e o fluxo

da fase móvel foi de 0,3 mL/min. O sal utilizado na determinação do tempo morto da coluna foi o nitrato de sódio. As fases estacionárias foram padronizadas através do uso de compostos referência (padrões), no total de 20 compostos (com grande diversidade química) com coeficientes de partição octanol/água ($\log P_{o/w}$) conhecidos. Foram determinados os tempos de retenção de todos estes padrões cromatográficos em 6 diferentes proporções metanol-solução tampão, variando de 75/25 até 25/75. A maioria dos padrões estudados apresentaram boa correlação entre $\log k$ e Φ_{MeOH} (% MeOH/tampão). Diante disto, foi determinado o fator de capacidade ($\log k$) para cada uma das seis diferentes concentrações da fase móvel de todos os padrões empregados. Destes valores de $\log k$ determinaram-se os valores de $\log k_w$ e com o estabelecimento de correlações tipo Collander entre $\log k_w$ e $\log P_{o/w}$ com os padrões conhecidos, notou-se a correspondência entre os resultados e a real possibilidade do uso desta metodologia para obtenção do valor experimental do $\log P$ para os compostos estudados PD1-PD12.

Conclusões

Os valores de coeficiente angular na correlação $\log k \times \Phi_{MeOH}$ foram próximos entre si, evidenciando a similaridade dos mecanismos que governam a retenção dos mesmos. Com relação aos nossos resultados boa correlação foi observada entre os dados de $\log k_w$ e de $\log P_{o/w}$ para os padrões. Assim, no caso dos compostos bioisostéricos amidínicos tipo PD (PD1-PD12) pode-se avaliar que os valores de $\log P$ obtidos experimentalmente por RP-HPLC variam entre 0,13 e 2,7 corroborando a hipótese do efeito da lipofilia sobre a atividade biológica.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, CAPES, PRPq/UFMG.

¹ Hansch, C.; Fujita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1616.

² Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.