



Metabolic Evaluation of Anti-Tumor Drug Candidates Hymecromone Derivatives

Sheng LIU^{1 #}, Fu-Zhen XUE^{2 #}, Wei-Long LI³ & Ping CHEN^{4 *}

¹ Department of Interventional Radiography, ³ department of nuclear medicine &

⁴ Department of Vascular Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital,

No. 20 Yuhuangding Road, Zhifu District, Yantai, Shandong, China.

² Shandong jiaotong hospital, Jinan city, Shandong Province, China.

SUMMARY. Hymecromone, an efficient inhibitor of hyaluronan synthesis, has been reported to exert multiple anti-tumor activities. Chemical synthesis of hymecromone derivatives to find more efficient anti-tumor drugs is undergoing, and determination of the metabolic elimination of these derivatives is very necessary and important. In this study, five hymecromone derivatives (compound **1-5**) were synthesized, and human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation metabolism of compounds **1-5** was determined. *In vitro* HLMs-catalyzed incubation system was employed, and selective ion monitoring (SIM) was used to detect parent compounds and their corresponding metabolites under the negative mode. Supposed the similar absorption for compound **1-5**, the metabolic rate of compound **1** was the most rapid, and the metabolic rate of compound **5** was the slowest. In conclusion, metabolic comparison for human liver microsomes (HLMs)-catalyzed metabolic elimination of anti-tumor drugs hymecromone derivatives was carried out in this study, and the results could guide the research and development of hymecromone derivatives as the new anti-tumor drugs.

RESUMEN. Se ha informado que hymecromona, un inhibidor eficaz de la síntesis de hialuronano, ejerce múltiples actividades anti-tumorales. La síntesis química de los derivados de hymecromona para encontrar fármacos antitumorales más eficaces está experimentándose, siendo la determinación de la eliminación metabólica de estos derivados muy necesaria e importante. En este estudio se sintetizaron cinco derivados de hymecromona (compuestos **1-5**) y se determinó el metabolismo de glucuronidación de los compuestos **1-5** catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs). Se empleó sistema de incubación *in vitro* catalizada por HLMs y se utilizó el monitoreo selectivo de iones (SIM) para detectar compuestos originales y sus metabolitos correspondientes en el modo negativo. La absorción para los compuestos **1-5** fue similar, pero la tasa metabólica del compuesto **1** fue más rápida y la del compuesto **5** más lenta. En conclusión, la comparación de la eliminación metabólica de fármacos antitumorales derivados de hymecromona catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs) se llevó a cabo en este estudio, pudiendo los resultados obtenidos guiar la investigación y el desarrollo de derivados de hymecromona como nuevos fármacos antitumorales.

KEY WORDS: hymecromone derivatives, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), pharmacokinetic properties

These two authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* dragon.ghost@163.com