

Purino-benzo-hidroxiomatos contendo *warhead* de acrilamida: Síntese e avaliação biológica de inibidores covalentes visando ao tratamento de neoplasias hematológicas

Juliana Lefone Bessa¹

Karoline de Barros Waitman¹

Mônica Franco Zannini Junqueira Toledo¹

Roberto Parise Filho¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

julefone@usp.br

Objetivos

Dentre as vias desreguladas em neoplasias hematológicas, destacam-se aquelas relacionadas às enzimas histona desacetilase 6 (HDAC6) e Janus quinase 3 (JAK3).¹ A hibridação molecular e o uso de inibidores híbridos de HDAC/JAK representam uma estratégia inovadora, devido à forte interdependência entre essas vias de sinalização.² A presença de um resíduo de cisteína (nucleofílico) não conservado no sítio ativo de quinases, torna a utilização de “inibidores covalentes” uma estratégia promissora. Assim, este projeto propõe-se a obter compostos resultantes da inserção de um grupo acrilamida como *warhead* (para ligação covalente) em um inibidor híbrido HDAC/JAK já sintetizado pelo grupo, composto **4d**.³ (Figura 1).

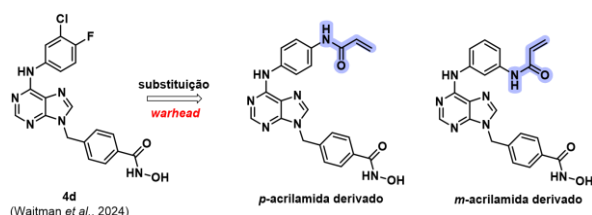
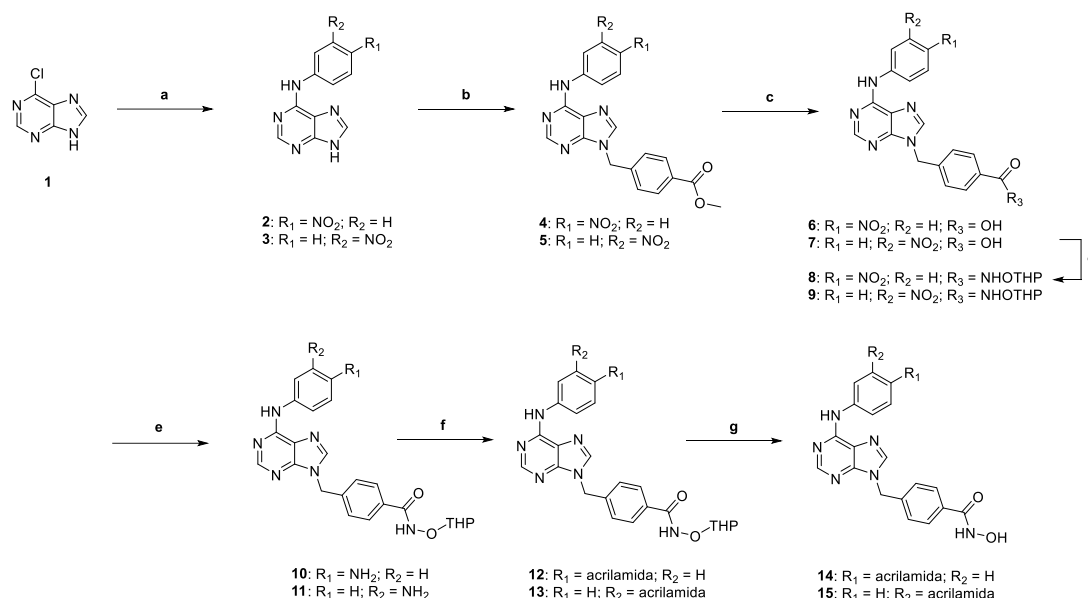


Figura 1 - Planejamento dos compostos.

Métodos e Procedimentos

A síntese dos compostos propostos foi delineada no **Esquema 1**. Inicialmente, a 6-cloropurina (**1**) foi reagida com nitroanilinas *para*- e *meta*-substituídas via substituição nucleofílica aromática (S_NAr), gerando os intermediários nitroanilino-purínicos (**2** e **3**). Estes intermediários passaram por uma reação com 4-(bromometil)benzoato de metila, seguindo o mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), resultando nos intermediários metil-benzoatos (**4** e **5**). A seguir, a hidrólise dos ésteres formou os compostos **6** e **7**, que foram protegidos com THPONH₂, produzindo os compostos **8** e **9**. A redução do grupo nitro (**10** e **11**) e subsequente reação com cloreto de acrilóila gerou os intermediários **12** e **13**. Finalmente, a remoção da proteção levou à obtenção dos compostos finais (*p*-acrilamida **14** e *m*-acrilamida **15**). Todos os compostos sintetizados foram submetidos à caracterização por RMN de ¹H e ¹³C. Os compostos finais terão sua pureza avaliada por HPLC e determinação da faixa de fusão.



Esquema 1 – Rota sintética proposta.

Resultados

Até o momento, foram sintetizados com sucesso os intermediários nitroanilino-purínicos (**2** e **3**), com rendimentos de 85% e 98%, respectivamente. Esses intermediários foram convertidos aos ésteres metil-benzoatos (**4** e **5**), apresentando rendimentos de 51% e 8%. A caracterização por RMN ¹H e ¹³C confirmou a estrutura dos compostos **4** e **5**. A continuidade das reações, incluindo hidrólise dos ésteres, proteção com THPONH₂, redução do grupo nitro e reação com cloreto de acrilóila, está em andamento. Esses resultados preliminares validam a rota sintética proposta e estabelecem a base para a obtenção dos compostos finais (**14** e **15**).

Conclusões

Conclui-se que este projeto vem sendo capaz de atingir seu objetivo de sintetizar inibidores híbridos covalentes de HDAC 6 e JAK 3. Espera-se prosseguir com a rota sintética como planejada nos próximos meses.

Agradecimentos

Os autores são gratos à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo, que permitiu o desenvolvimento deste trabalho, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa #2024/04316-7.

Referências

- Roth, S. Y., Denu, J. M. & Allis, C. D. Histone Acetyltransferases. *Annu Rev Biochem* **70**, 81–120 (2001).
- Raghavendra, N. M., Pingili, D., Kadasi, S., Mettu, A. & Prasad, S. V. U. M. Dual or multi-targeting inhibitors: The next generation anticancer agents. *Eur J Med Chem* **143**, 1277–1300 (2018).
- Waitman, Karoline B., et al. HDAC specificity and kinase off-targeting by purine-benzohydroxamate anti-hematological tumor agents. *Eur J Med Chem* **263**, 115935 (2024).