



“SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DO FÁRMACO VORINOSTAT (ÁCIDO HIDROXÂMICO SUBEROILANILIDA - SAHA) E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBIDORA DE HISTONAS DESACETILASES”

DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER (Autor), FLAVIANE FRANCISCO HILARIO (Orientador)

RESUMO Vorinostat foi aprovado pelo FDA em 2006 como um fármaco para o tratamento de linfoma cutâneo de células T. O mecanismo de ação do vorinostat envolve a inibição de desacetilases de histonas (HDACs). HDACs desempenham uma importante função na regulação do equilíbrio dinâmico da cromatina, que está associado à expressão e regulação gênica (transcrição do ADN, replicação, reparo, mitose e apoptose celular). Em 2013, uma nova citotoxina designada Santacruzamate A foi isolada de uma cianobactéria marinha. Santacruzamate A apresenta diversas características estruturais em comum com o vorinostat e demonstrou-se capaz de inibir HDAC2 seletivamente, em concentração picomolar. Nesse trabalho, descrevemos a síntese de novos análogos fluorescentes do vorinostat, que podem apresentar atividade antitumoral e ser usados como sondas para desvendar mecanismos epigenéticos em células tumorais, devido às suas propriedades fluorescentes. A síntese desses análogos foi realizada a partir do ácido 4-hidróxi-benzóico, que foi acoplado a um amino-éster levando à obtenção da amida correspondente, em rendimento quantitativo. A amida teve sua hidroxila eterificada (síntese de Williamson clássica), após reação com carbonato de potássio e metil sulfonato de propargila, fornecendo o alcino éter correspondente em 94% de rendimento. O alcino éter foi submetido a reação do tipo “click” (cicloadição catalisada por cobre) envolvendo o grupo alcino terminal e o pró-fluoróforo 3-azido-7-dietil-aminocumarina levando à obtenção do 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído correspondente, um novo análogo fluorescente, em 88% de rendimento. O grupo éster desse novo análogo foi convertido em hidroxamato em três etapas. O éster foi convertido no ácido carboxílico que, então, foi acoplado com H₂N-OTHP. A hidrólise ácida do produto obtido forneceu o hidroxamato desejado, um novo análogo fluorescente, em bom rendimento. Os produtos de síntese foram caracterizados por meio de espectrometria no IV e espectroscopia.

Instituição de Ensino: Universidade Federal de Ouro Preto