



SÍNTESE DE NOVAS BENZAMIDAS COM POTENCIAL ATIVIDADE CITOTÓXICA CONTRA LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS

Jéssica V. Carlos¹ (G); Gbokoya S. Seri¹ (G); Laura A. G. do Carmo¹ (G); Jorge L. Humberto¹ (PQ); Flaviane F. Hilário^{1*} (PQ)

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil
flaviane.hilario@ufop.edu.br

RESUMO

Neste trabalho é apresentada a síntese de quatro novas benzamidas com potencial atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais, que apresentam em sua estrutura química o farmacóforo clássico para os inibidores de enzimas *HDACs* Zn-dependentes. Portanto, essas benzamidas poderão apresentar atividade citotóxica por meio de mecanismo epigenético, podendo ser protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais.

Palavras-chave: benzamidas, entinostat, inibidores de desacetilase de histonas, antitumorais.

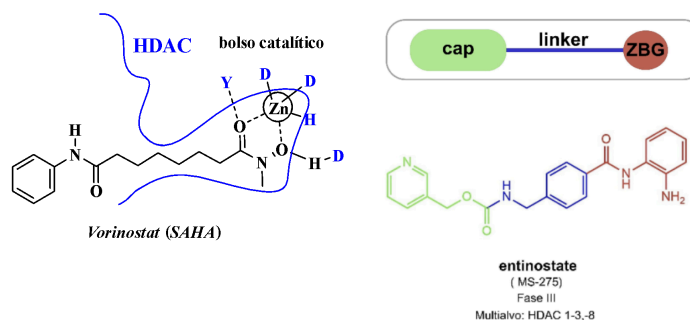
Introdução

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (1). De acordo com estimativas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da OMS, em 2022 houve 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes no mundo (1). Apesar dos avanços sociais e tecnológicos para redução da mortalidade, o acesso da população a tratamentos avançados e ferramentas de diagnóstico preventivo ainda é muito restrito, principalmente em países em desenvolvimento, tornando o câncer também um problema social (1).

Considerando que o câncer apresenta grande impacto social e econômico em todo o mundo, pesquisas têm sido desenvolvidas na busca por novos compostos citotóxicos, como protótipos de novos antitumorais. Em 2006, o *Food and Drug Administration US (FDA)* aprovou o primeiro inibidor de enzimas desacetilases de histonas (*HDACs*) como fármaco antitumoral, usado para o tratamento de linfoma cutâneo de células T (LCTC), *vorinostat* (ácido hidroxâmico suberoilânilida - *SAHA*) - Figura 1 (2). O mecanismo de ação do *vorinostat* envolve a inibição de *HDACs*, incluindo onze isoformas de *HDACs* humanas conhecidas - classes I e II (2). As *HDACs* desempenham uma importante função na regulação do equilíbrio dinâmico da cromatina, o qual está associado à expressão e regulação gênica (2). A inibição de *HDACs*, reconhecida como uma modificação epigenética, têm mostrado diversos efeitos como parada do crescimento celular, diferenciação celular e indução de apoptose em diversos tipos de células tumorais (2).

Dentre as classes estruturais de compostos inibidores de *HDACs* pode-se destacar a classe das benzamidas, representada pelo *entinostat* (Figura 1) - um composto que tem sido empregado em estudos clínicos de fase I e II no tratamento de leucemia, linfomas e tumores sólidos, sendo um inibidor de *HDACs* das classes I e IV (3).

Figura 1. Inibidores de enzimas *HDACs*



a. *Vorinosat* no sítio catalítico de *HDAC*, inibindo essa enzima por meio da quelação de cátion zinco divalente.

b. Estrutura química do entinostat.

Estruturas cristalográficas revelaram que (A) a inibição de *HDACs* baseia-se na quelação de cátion zinco divalente, presente no fundo de um bolso estreito no sítio ativo de *HDACs* Zn-dependentes e que (B) o farmacóforo clássico para os inibidores de *HDACs* Zn-dependentes consiste de três elementos estruturais distintos: 1) um elemento de ligação ao zinco (ZBD); 2) um elemento de tampa (cap), que é um grupo lipofílico de reconhecimento celular; e 3) um elemento ligante (linker), que é um ligante hidrofóbico que une os grupos 1) e 2) - Figura 1 (4).

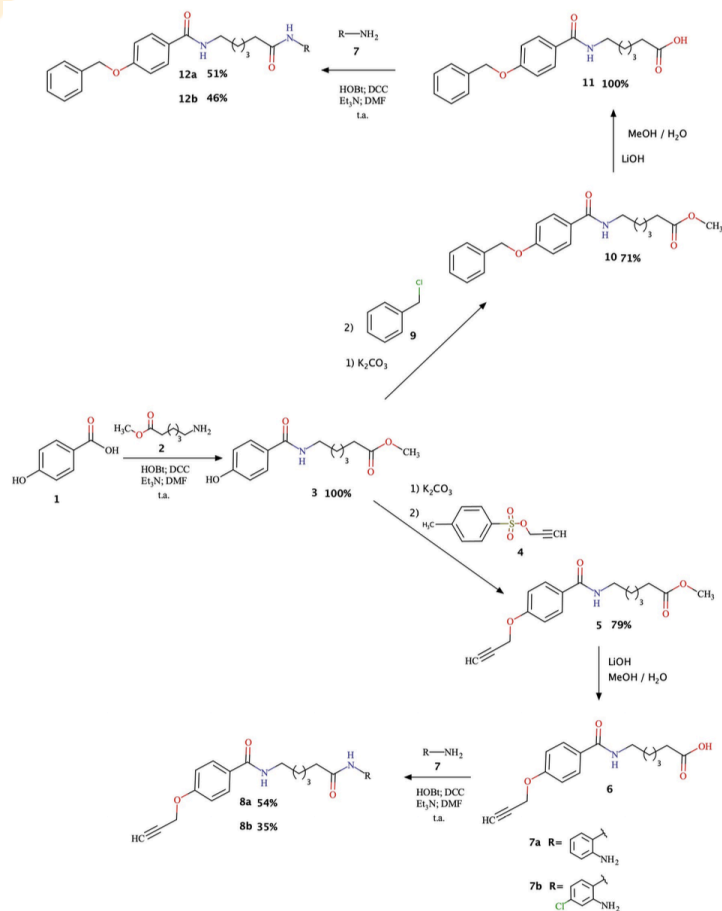
Neste trabalho foi proposta e realizada a síntese de novas benzamidas que sejam potencialmente citotóxicas, apresentando na estrutura química o farmacóforo clássico para inibidores de *HDACs* para avaliação da atividade citotóxica em três linhagens celulares humanas: MDA-MB-231, A-549 e WI-26 VA4.



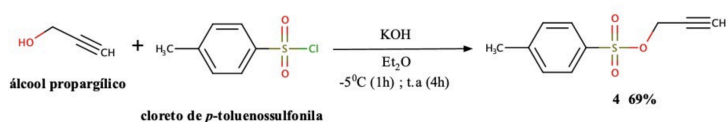
Experimental

A síntese das novas benzamidas foi realizada conforme apresentado no Esquema 1.

Esquema 1. Síntese de novas Benzamidas.



Esquema 2. Reação para obtenção do composto 4.



Resultados e Discussão

A síntese (Esquema 1) teve como material de partida o ácido 4-hidróxi-benzóico comercial **1** que, após sofrer reação com a amina comercial **2**, na presença de reagentes de acoplamento, forneceu a amida **3** (rendimento: 100%). Essa amida teve a hidroxila eterificada por uma síntese de Williamson clássica, após reação com uma base (carbonato de potássio) que promoveu a formação do íon fenóxido correspondente e esse reagiu com os compostos **4** e **9** (comercialmente disponível), resultando nos

compostos **5** (rendimento: 79%) e **10** (rendimento: 71%). O composto **4** foi obtido a partir da reação de tosilização do álcool propargílico, comercialmente disponível (rendimento: 69%)-Esquema 2. Os compostos **5** e **10** tiveram sua função éster submetida à hidrólise básica para a obtenção dos respectivos ácidos carboxílicos **6** e **11**, ambos obtidos em rendimento quantitativo. Os compostos **6** e **11** foram empregados em reações clássicas de acoplamento entre o grupo carboxila e as o-fenilenodiaminas comerciais **7a** e **7b** para formação de ligação peptídica, resultando na obtenção das novas benzamidas **8a** (rendimento: 54%), **8b** (rendimento: 35%), **12a** (rendimento: 51%), **12b** (rendimento: 46%). Os compostos **8a** e **8b** estão sendo submetidos a reações do tipo “click” de cicloadição catalisada por cobre (I), envolvendo seu grupo alcino terminal e azidas orgânicas para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos inéditos (5). Os intermediários de reação e os produtos obtidos foram purificados por meio de cromatografia em coluna “flash”, ou por meio de placa preparativa, e caracterizados por cromatografia em camada delgada, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C, espectrometria de massas.

Conclusões

Foi possível realizar diferentes tipos de reações de síntese orgânica clássicas, alcançando bons rendimentos, para a obtenção de novas benzamidas (**8a-b**, **12a-b**) que foram purificadas e caracterizadas por meio de técnicas espectroscópicas (RMN ¹H, RMN ¹³C, HRMS). As benzamidas obtidas serão avaliadas quanto à atividade citotóxica e posteriormente terão o mecanismo de ação citotóxica, caso presente, estudado.

Agradecimentos



Referências

- OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços, **2024**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-umenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos> Acesso em: 30 jul. 2025.
- B. Fierz; T. W. Muir. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 417-42.
- R. M. Connolly; M. A. Rudek; R. Piekarz. *Future Oncol.* **2017**, 13, 1137-1148, 2017.
- M. Mottamal et al. *Molecules* **2015**, 20, 3898-3941.
- S. N. Andrade et al. *Med. Chem. Res.*, **2018**, 27, 2397-2413.