

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**PAULO ELIANDRO DA SILVA JUNIOR**

**Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos  
"heteroaromáticos do futuro"**

Ribeirão Preto  
2018

**PAULO ELIANDRO DA SILVA JUNIOR**

**Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos  
"heteroaromáticos do futuro"**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos naturais e sintéticos

**Orientador:** Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

**Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 21/08/2018. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.**

Ribeirão Preto  
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Silva Júnior, Paulo Eliandro  
Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos "heteroaromáticos do futuro". 227p; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos naturais e sintéticos.

Orientador: Emery, Flavio da Silva

1. Heterociclos. 2. Fragmentos. 3. Descoberta de fármacos.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Paulo Eliandro da Silva Júnior  
Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos  
"heteroaromáticos do futuro".

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP  
para obtenção do Título de Doutor em  
Ciências

Área de Concentração: Produtos naturais  
e sintéticos

Aprovado em:

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

*Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pelos 10 anos de conselhos, apoio, motivação e amizade, assim como pela inspiração e orientação na minha carreira científica.*

## **Agradecimentos**

*À minha família, pelo apoio incondicional.*

*À minha namorada pelo apoio e incentivo em todos os momentos.*

*Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pela dedicação, ensinamentos, oportunidades que me ofereceu e todo o entusiasmo e companheirismo durante o desenvolvimento deste projeto.*

*Ao Prof. Dr. Ganesan por ter me recebido em Norwich, pelas experiências que me proporcionou e por toda atenção com o projeto.*

*Ao Prof. Dr. Till Opatz pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa em Mainz, e entusiasmo com o projeto e publicações.*

*Aos amigos do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal, Lucas Rezende, Miguel Menezes, Fernando Fumagali, Rodrigo Brito, Shaiani Gil, Marcia Bertoz, Maria Pães, Bruna Casanova, Claudio, Daniel e Luciana Coitinho, pela colaboração, diversão e bom ambiente de laboratório.*

*Ao técnico Murilo Helder de Paula pela contribuição no laboratório durante os experimentos.*

*Aos técnicos Vinicius, Tomás e Clóvis Júnior pela realização das análises de RMN, ESI-MS e IV.*

*Ao Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini, pelos estudos computacionais envolvendo os fragmentos e colaborações com o grupo.*

*Ao Dr. Vinícius Maltarollo, pelos estudos computacionais envolvendo os heterociclos propostos.*

*À aluna de doutorado Daiane Fernanda dos Santos pela colaboração nos ensaios antirretrovirais de HTLV-1.*

*À Profa. Dra. Sâmia Regiane Lourenço Joca pela colaboração com os ensaios antipsicótico.*

*Ao Dr. Pedro Gobira, pela colaboração com os ensaios antipsicótico.*

*Ao Prof. Dr. Stefano Protti pela colaboração nos trabalhos com arilazo sulfonas e “sunflow”.*

*À FAPESP pela bolsa de doutorado (2013/26485-0), assim como pela bolsa BEPE (2016/24817-4), concedidas para realização do projeto.*

*À CAPES pela bolsa do Programa Ciências sem fronteiras concedida e financiamento do projeto.*

*À FAPESP, Astex e GSK pelo financiamento de projetos do QHETEM.*

*À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP pelo apoio e disponibilização de laboratório.*

*“You, me, or nobody is gonna hit as hard as life. But it ain’t about how hard you hit. It’s about how hard you can get hit and keep moving forward; how much you can take and keep moving forward. That’s how winning is done!”*

*Rocky Balboa*



## RESUMO

SILVA JÚNIOR, P.E; **Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos "heteroaromáticos do futuro"**. 2018. 227p Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Um dos desafios remanescentes para a química de fragmentos é a funcionalização regioseletiva de moléculas polares, como os fragmentos hidroxinaftiridina e pirazolo-hidroxipiridina. Assim, neste projeto foram estudados métodos sintéticos para obtenção e funcionalização de fragmentos baseados na estrutura de anéis conhecidos como "heterociclos do futuro", para desenvolvimento de uma pequena biblioteca de compostos e estudos de química medicinal. Foram desenvolvidos métodos de síntese, em escala multigramas de hidroxinaftiridina e pirazolo-hidroxipiridina, assim como obtidos derivados por estudos de modificação e substituição dos materiais de partida nas estratégias de heterociclicização. Um estudo de reatividade foi realizado com intuito de identificar vetores sinteticamente acessíveis para construção de uma série de compostos. Foram estudados dois métodos de arilação radicalar, livres de metais de transição, da porção hidroxipiridina dos fragmentos. O primeiro método envolveu aril-hidrazinas, como fonte de radical arila, que levou à formação de derivados arilados em rendimentos moderados, sem a necessidade de proteção de grupos polares. O segundo método, envolveu um reator de fluxo solar e arilazo sulfonas como fonte de radicais arila, do qual foi possível obter uma série de derivados arilados. A funcionalização da porção pirazolo do heterociclo pirazolo-hidroxipiridina envolveu a migração N-C de grupo sulfonila, mediada por base, que resultou na obtenção de uma série de derivados biarilsulfonas. Os compostos obtidos foram estudados para desenvolvimento de compostos antivirais e antipsicóticos. As biarilsulfonas foram submetidas a ensaios frente o vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), e mostraram atividade semelhante aos padrões. Em outra abordagem, foi desenvolvido um análogo de aripiprazol, por meio de "scaffold hopping", que apresentou resultados promissores *in vivo* para atividade antipsicótica. Por fim, combinando métodos simples e inovadores, este projeto fornece ferramentas aos praticantes de química medicinal de fragmentos, assim como comprova a utilidade dos fragmentos estudados para aplicação em processo de descoberta de fármacos.

Palavras-chave: Heterociclos, Fragmentos, Descoberta de fármacos.

## ABSTRACT

SILVA JÚNIOR, J. A. **Synthesis and exploration of multiple synthetic vectors in "future heteroaromatic" fragments.** 2018. 227p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

One of the remaining challenges for synthetic chemistry is the regioselective functionalization of structurally complex polar molecules, such as hydroxynaphthyridine and pyrazole-hydroxypyridine fragments. Thus, in this project synthetic methods were studied to obtain and functionalize fragments based on the structure of "heterocycles of the future", for development of a small library of compounds and medicinal chemistry studies. Methods of synthesis on multigrams scale of hydroxynaphthyridine and pyrazole-hydroxypyridine have been developed, as well as derivatives obtained by modification and substitution of starting materials. A reactivity study was carried out in order to identify synthetically accessible vectors for obtaining a compounds collection. There were applied two transition metal free methods for arylation of the hydroxypyridine moiety of the fragments. The first method involved aryl hydrazines as the source of the aryl radical which led to the formation of aryl derivatives in moderate yields without the need for polar groups protection. The second method involved a solar flux reactor and arylazo sulfones as source of aryl radicals, from which it was possible to obtain a series of aryl derivatives. Functionalization of the pyrazole moiety of the pyrazole-hydroxypyridine heterocycle involved the base-mediated sulfonyl N-C migration which resulted in the production of a series of biarylsulfone derivatives. The obtained compounds were studied for the development of antiviral and antipsychotic activities. Biarylsulfones were tested against the human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), and showed similar activity to standards. In another approach, an analog of aripiprazole was developed by scaffold hopping, which presented promising results *in vivo* for antipsychotic activity. Finally, combining simple and innovative methods, this project provides tools to practitioners of medicinal chemistry of fragments, as well as proves the usefulness of the studied fragments for application in the process of drug discovery.

Keywords: Heterocycles, Fragments, Drug Discovery

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Esquema representativo dos objetivos específicos. Estudo de métodos sintéticos para coleção de fragmentos, estudo de reatividade dos fragmentos com objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis e avaliação da viabilidade dos fragmentos em estudos de química medicinal.....	25
<b>Esquema 2.</b> Estratégia sintética para obtenção de <b>1</b> . a) Estratégia e mecanismo previamente apresentado na literatura <sup>21</sup> ; b) abordagens passo-a-passo e <i>one-pot</i> utilizadas neste trabalho <sup>16</sup> .....	28
<b>Esquema 3.</b> Mecanismo de arilação deacetilativa para formação de <b>14</b> .....	30
<b>Esquema 4.</b> Síntese do fragmento heterocíclico <b>2</b> , com rendimentos globais de aproximadamente 7%. .....	31
<b>Esquema 5.</b> Compostos planejados para posterior acesso aos vetores sintéticos de derivados de <b>1</b> e <b>2</b> .....	32
<b>Esquema 6.</b> Reação de proteção de <b>21</b> .....	33
<b>Esquema 7.</b> Redução do grupamento nitro de <b>22</b> . .....	33
<b>Esquema 8.</b> Síntese de <b>27</b> a partir de ciclização de intermediário N-acil-N-nitroso, 37% de rendimento global.....	35
<b>Esquema 9.</b> Síntese de <b>30</b> Boc-protetido. ....	36
<b>Esquema 10.</b> Acetilação de <b>9</b> . .....	36
<b>Esquema 11.</b> Síntese da pirazolo-piridina <b>52</b> . *Condições: a) 32% HCl <sub>aq</sub> , 50°C, 1h, 98%; b) AcOH <sub>glacial</sub> , 50°C, 1h, 96%; c) TFA, 40°C, 1h, 93%; c) 2N KOH <sub>aq</sub> , refluxo, 4h, 95%; d) 1N NaOH <sub>aq</sub> , refluxo, 4h, 98%.....	37
<b>Esquema 12.</b> Síntese de <b>8</b> , rearranjo N-nitroso para ciclização de derivados de pirazol.....	38
<b>Esquema 13.</b> Síntese de <b>40</b> , derivado do fragmento <b>2</b> modificado na posição <b>7</b> . ....	39
<b>Esquema 14.</b> Substituição nucleofílica envolvendo hidroxila em <b>2</b> .....	42
<b>Esquema 15.</b> Tentativa de aplicação de rearranjo de Claisen.....	43
<b>Esquema 16.</b> Tosilação do nitrogênio pirazólico de <b>8</b> . .....	43
<b>Esquema 17.</b> Posições dos heterociclos <b>1</b> e <b>2</b> selecionadas para exploração.....	45
<b>Esquema 18.</b> Tentativa de arilação de <b>1</b> e <b>2</b> utilizando 4-bromofenilhidrazina <b>29a</b> . .	46
<b>Esquema 19.</b> Arilação regioseletiva da porção hidroxipiridina de <b>2</b> , associados a valores de pKa (negrito), em DMSO obtidos usando cálculos de DFT (PCM / B3LYP /	

6-311 ++ G (d, p)) e valores de BDE (em itálico) em kcal mol <sup>-1</sup> calculados no nível de teoria B3LYP / 6-31 + G (d, p).....	50
<b>Esquema 20.</b> Método de arilação regioseletiva livre de metal de <b>8</b> .....	53
<b>Esquema 21.</b> Síntese de arilazo sulfone <b>55a</b> .....	54
<b>Esquema 22.</b> Reação selecionada para realizar o estudo cinético. <sup>65</sup> .....	57
<b>Esquema 23.</b> Estratégia proposta para otimização da arilação em fluxo solar. ....	61
<b>Esquema 24.</b> Descrição reacional para arilações sem metal via arilazo sulfonas....	62
<b>Esquema 25.</b> Arilações de furano utilizando reator “Sunflow.” <sup>a</sup> -reação realizada em Mainz, Alemanha.....	63
<b>Esquema 26.</b> Inversão do reagente limitante na reação de arilação.....	65
<b>Esquema 27.</b> Arilação regioseletiva de <b>68</b> através de fluxo solar utilizando arilazo sulfones como fonte de radical arila. ....	66
<b>Esquema 28.</b> Tentativa de borilação de <b>48a</b> .....	68
<b>Esquema 29.</b> Migração de grupo sulfonil de N-1 para C-3 de <b>48a</b> .....	69
<b>Esquema 30.</b> Escopo de estudo para a migração de sulfonila.....	70
<b>Esquema 31.</b> Reação cruzada de <b>48c</b> e <b>76</b> via migração de grupos sulfonila.....	73
<b>Esquema 32.</b> Mecanismo proposto para a migração de sulfonila de <b>48a</b> para <b>71a</b> . 73	
<b>Esquema 33.</b> Aripiprazol <b>128</b> e origem do fragmento <b>89</b> .....	78
<b>Esquema 34.</b> Proposta para a obtenção de análogos de <b>128</b> por “scaffold hopping” através de substituição de fragmento, <b>129</b> . Comparação entre volume 3D, grupos farmacóforos e ESP das estruturas do aripiprazol e de seu análogo substituído com o fragmento <b>2</b> .....	79
<b>Esquema 35.</b> Síntese do análogo de aripiprazol <b>129</b> , rendimento global 6%.....	80
<b>Esquema 36.</b> Síntese de <b>129</b> , “scaffold hopping” por substituição de fragmentos, <b>89</b> por <b>2</b> . Ilustração comparativa – volume3D representado por superfície acessível por solvente (superfície branca), o modelo de cor representado por anéis, interações de H doadoras eceptoras (esferas verde, azul e vermelha, respectivamente) e o potencial eletrostático ESP é representado como regiões carregadas negativa e positivamente (contornos vermelho e azul, respectivamente). Fármaco original <b>128</b> em figura de superposição representado em cinza, análogo representado amarelo.	82

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Porcentagem da ocorrência de reações de acordo com a divisão em 10 categorias. alquilação e arilação de heteroátomos, acilação e processos relacionados, formação de ligação C-C, formação de heterocíclicos, proteções, desproteções, reduções, oxidações, Interconversão de grupos funcionais (FGI) e adição de grupo funcional (FGA).....	18
<b>Figura 2.</b> 100 Sistemas de anéis mais usados em fármacos classificados como pequenas moléculas pelo FDA. Frequência de ocorrência em ordem decrescente (f). Heterociclos destacados em azul. <sup>18</sup> .....	21
<b>Figura 3.</b> Exemplo de modificação estratégica de fragmentos subexplorados pela química medicinal, <b>1</b> e <b>2</b> .....	40
<b>Figura 4.</b> Imagem do reator “fluxo de sol” de 25m e 10m. ....	56
<b>Figura 5.</b> 48 fragmentos gerados pela clivagem de ligações acíclicas das pequenas moléculas das 100 maiores vendas farmacêuticas dos EUA em 2013, 9-56.....	76
<b>Figura 6.</b> O composto <b>129</b> reproduz os efeitos biológicos do aripiprazol. O painel A demonstra os efeitos do composto <b>129</b> (CP60; 1,5,10 ou 20 mg / kg) e do aripiprazol <b>128</b> (Ari; 1 mg / kg) na hiperatividade motora induzida pela cocaína (Coc; 15mg / kg) em camundongos (n = 6-8 por grupo). O painel B mostra os efeitos do composto <b>129</b> (CP60; 20 mg / kg), aripiprazol <b>128</b> (Ari; 1 mg / kg) e haloperidol (Hal; 0,5 mg / kg) em camundongos expostos ao teste de catalepsia (n = 6-7 por grupo). Cada barra representa a média ± SEM. * P <0,05 comparado ao grupo veículo-veículo e # P <0,05 comparado ao grupo veículo-cocaína (ANOVA seguido pelo teste de Newman-Keuls) .....	85
<b>Figura 7.</b> 3,4-bis-N-alquillsulfonamido-pirrolidinas e biarilsulfonas selecionadas para testes contra HTLV-1. ....	87
<b>Figura 8.</b> Resumo dos protocolos utilizados para os ensaios de redução de resazurina.....	88
<b>Figura 9.</b> DRC dos controles – MT-2. ....	90
<b>Figura 10.</b> Atividade normalizada dos resultados de reducao de resazurina das biarilsulfonas derivadas de <b>1</b> analisadas. Compostos seleccioandos a partir do criterio de selecao de hits (atividade ≥ 50 %), <b>48f</b> e <b>71e</b> (vermelho).....	92
<b>Figura 11.</b> Resumo dos protocolos utilizados para avaliação de indução de apoptose dos compostos <b>48f</b> e <b>71e</b> . ....	93

<b>Figura 12.</b> Resultados de indução de apoptose de linhagem de células MT-2 pelos compostos <b>48f</b> e <b>71e</b> .....	93
<b>Figura 13.</b> Resumo representativo dos resultados obtidos. Objetivo específico 1: estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos baseados na estrutura de <b>1</b> e <b>2</b> ; objetivo específico 2: estudo da reatividade dos fragmentos com o objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis; e objetivo específico 3: avaliação da viabilidade da utilização dos fragmentos desenvolvidos em estudos de química medicinal. ....	97

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Compostos derivados da estratégia de FBDD em estudos clínicos ou aprovados. <sup>9</sup> .....	3
<b>Tabela 2.</b> Propriedades químicas típicas de muitos fragmentos Astex. <sup>5</sup> .....	12
<b>Tabela 3.</b> Taxas de ocorrência de reações dentro do conjunto de dados.....	14
<b>Tabela 4.</b> Propriedades típicas sugeridas pela Astex para “bons fragmentos” para FBDD. ....	22
<b>Tabela 5.</b> Tentativas de redução do grupamento nitro e obtenção de <b>23</b> . ....	34
<b>Tabela 6.</b> Arilação regiosseletiva livre de transição direta aplicada a <b>2</b> , com o objetivo de explorar a posição vizinha a hidroxila, posição 4 de <b>2</b> . Otimização das condições de reação. ....	47
<b>Tabela 7.</b> Escopo do método de arilação regiosseletiva livre de metais de <b>2</b> . ....	50
<b>Tabela 8.</b> Estudo cinético da reação em “Sunflow” - arilações livre de metal via arilsulfonas no reator solar. As conversões ao produto arilado foram calculadas por RMN de <sup>1</sup> H com 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno como padrão interno. ....	57
<b>Tabela 9.</b> Influência da concentração da solução estoque no rendimento de arilação, utilizando ACN:H <sub>2</sub> O(9:1) como solvente e 10 eq de <b>56</b> . ....	59
<b>Tabela 10.</b> Efeito do solvente no rendimento de arilação, <b>55</b> (0,05 M) e 10 eq. de <b>56</b> . ....	59
<b>Tabela 11.</b> Influência da proporção entre arilazo sulfona <b>55</b> (0,05M) e furano <b>56</b> em ACN:H <sub>2</sub> O (9:1). ....	59
<b>Tabela 12.</b> Parâmetros otimizados para a arilação sem metal - O reator de 25m de “fluxo solar” foi equipado com blindagem de plástico UV. ....	62
<b>Tabela 13.</b> Condições reacionais para migração de grupo sulfonil de N-1 para C-3 de <b>71a</b> . ....	69
<b>Tabela 14.</b> Migração de grupos sulfonil aplicados a derivados de <b>71</b> . ....	71
<b>Tabela 15.</b> Similaridade de Forma, Cor e ESP (0, vermelho e 1, verde) obtidos dos cálculos de vROCS e EON. ....	77
<b>Tabela 16.</b> Comparação de propriedades de fármacos relevantes acrescentadas pelo “scaffold hopping” de <b>2</b> . ....	82

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AcOH	Ácido acético
AMCPB	ácido m-cloroperbenzóico
B <sub>2</sub> Pin <sub>2</sub>	Bis (pinacolato) diboro
CL-EM	cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CL-EM / CL-EM)
Cy <sub>2</sub> Me	N-metildiciclohexilamina
d	duplete
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
dd	duplo-duplete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DFT	Teoria Funcional de Densidade
DIAD	Dietil azodicarboxilato
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dtBpy	di-tert-butil bipyridina
ESI	electrospray ionization (ionização por eletrospray)
ESP	Potencial eletrostático
Etl	iodo etano
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
GC-MS	gas chromatography/mass spectrometry (cromatografia gasosa com espectroscopia de massas)
HCl	ácido clorídrico
HRMS	espectroscopia de massas de alta resolução
IES-EM	Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray
IV	Infravermelho –
m	multiplete
m/z	Relação massa carga
MeOH	metanol



MO	micro-ondas
p.f.	Ponto de fusão
Pd(Cl <sub>2</sub> dtbpf)	Pd-118
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paládio
Pd/C	Paládio sobre carbono
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
p-TsOH	ácido p-toluenossulfônico
q	quadruplete
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TBAC	cloreto de tetrabutil amônio
TBDMSCl	cloreto de terc-butildimetilsilano
t-BuOH	álcool terc-butílico
t-BuOK	terc-butóxido de potássio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
δ	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	I
<b>ABSTRACT</b>	II
LISTA DE ESQUEMAS	III
LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VIII
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	2
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	25
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>3.1. Estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos</b> .....	27
<b>3.1.1. Síntese dos Fragmentos</b> .....	27
<b>3.1.2. 1H-Pirazolo[3,4-c] piridin-5-ol (1)</b> .....	27
<b>3.1.3. 2,6-Naftiridin-3-ol (2)</b> .....	29
<b>3.1.4. Modificação ou substituição do material de partida como uma abordagem para a diversificação de fragmentos</b> .....	32
<b>3.2. Estudo de reatividade dos fragmentos com objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis</b> .....	40
<b>3.2.1. Estratégia 1: Substituição eletrofílica em heteroátomos</b> .....	41
<b>3.2.2. Estratégia 2 - Modificação da porção hidroxipiridina - Arilação regioseletiva livre de metais de transição</b> .....	44
<b>3.2.2.1 Arilação radicalar regioseletiva de 2-hidroxipiridinas utilizando fenilhidrazinas</b> .....	45
<b>3.2.2.2. Arilação radicalar regioseletiva de 2-piridonas utilizando arilazo sulfonas em “Fluxo Solar”</b> .....	54
<b>3.2.2.3. Modificação da fração pirazolo - Migração regioseletiva de grupos sulfonil mediada por base</b> .....	67
<b>3.3. Avaliação da viabilidade dos fragmentos em estudos de química medicinal</b> .....	74
<b>3.3.1. “Scaffold hopping” por substituição de fragmento - Obtenção de Derivados de Aripiprazol</b> .....	74
<b>3.3.2. Prospecção de alvos biológicos – Ensaio contra HTLV-1</b> .....	85
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	96
<b>5. SESSÃO EXPERIMENTAL</b> .....	102
<b>5.1. Equipamentos Analíticos</b> .....	102
<b>5.2. Equipamentos Laboratoriais</b> .....	103
<b>5.3. Solventes e Reagentes</b> .....	103
<b>5.4. Software</b> .....	103
<b>5.5. Procedimentos Gerais</b> .....	104
<b>5.6. Procedimentos Sintéticos</b> .....	106
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	146
<b>ANEXO(S)</b> .....	160

# *Introdução*

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a descoberta de fármacos baseada em fragmentos (FBDD) vem se destacando como uma promissora abordagem para obtenção de novos fármacos e compostos de relevância químico-medicinal.<sup>1, 2</sup> A FBDD surgiu de forma complementar aos processos de descoberta de fármacos convencionais, os quais refletem a dependência, por parte das indústrias farmacêuticas, de abordagens de triagens de alto rendimento (HTS), que são capazes de avaliar a atividade biológica em grandes bibliotecas de compostos ( $10^6$ ), que são adquiridas ou desenvolvidas ao longo do tempo. Entretanto, os falsos positivos são constantemente observados, não podendo ser bons pontos de partida para desenvolvimento de fármacos. Outro ponto crucial é que, em geral, estas bibliotecas representam apenas uma minúscula fração do espaço químico,<sup>3,4</sup> reduzindo a chance de sucesso e inovação nas buscas.

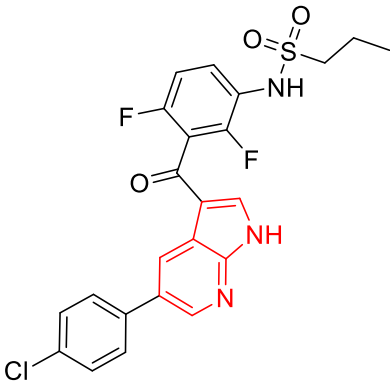
Nesse cenário, surge o conceito de FBDD, apresentando como diferença fundamental das outras abordagens, como a HTS, o pequeno tamanho dos fragmentos na biblioteca de triagem. Fragmentos são moléculas com pesos moleculares (MWs) que podem variar de 140-230  $\text{g mol}^{-1}$ , de acordo com as classificações mais modernas.<sup>5</sup> Essa característica representa a principal vantagem e o maior desafio da abordagem de FBDD. O baixo peso molecular dos fragmentos significa uma amostragem superior do espaço químico, levando a maiores taxas de sucesso na identificação de compostos líderes para alvos considerados de difícil drogabilidade.<sup>5, 6</sup> No entanto, esta vantagem em relação ao menor tamanho também resulta na necessidade de métodos de triagens mais sensíveis (por exemplo, raios X, RMN, ITC, SPR), devido à fraca afinidade de ligação entre fragmento e macromolécula. A Cristalografia por difração de raios X é amplamente utilizada para elucidar interações do fragmento com macromoléculas, para possibilitar o crescimento de fragmentos e a progressão de compostos *hit-to-lead*, na qual a afinidade com o alvo é aumentada para níveis de nM.<sup>5</sup>

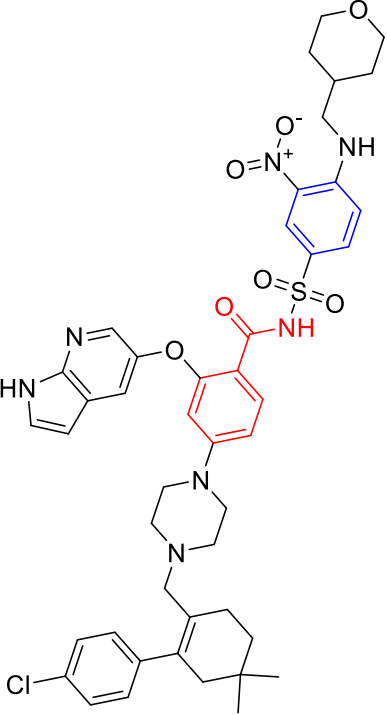
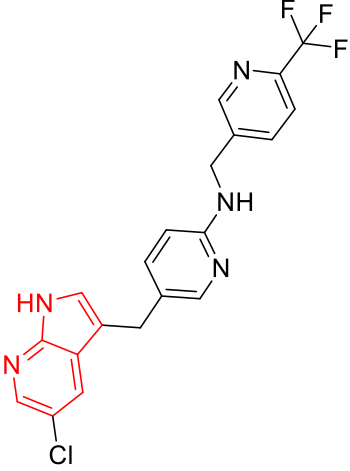
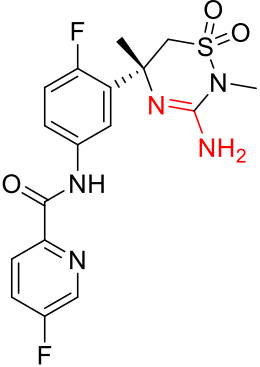
A construção de fragmentos que sejam potenciais ligantes para um determinado alvo, assim como a rápida evolução de compostos *hits* para líderes (otimização de compostos *hit-to-lead*), é realizada tendo como foco a eficiência de ligação. A eficiência de ligação ( $LE = 1.36 \times \text{pIC}_{50}/\text{átomos pesados}$ ) se refere a contribuição energética da interação de cada átomo pesado em uma determinada

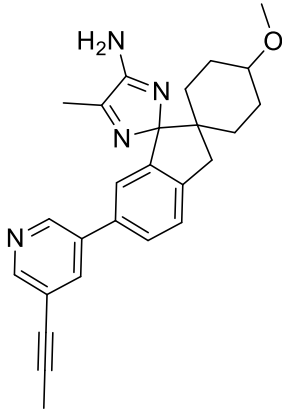
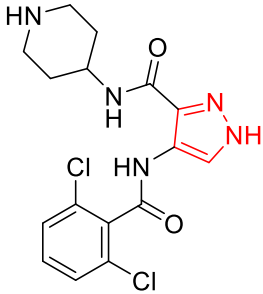
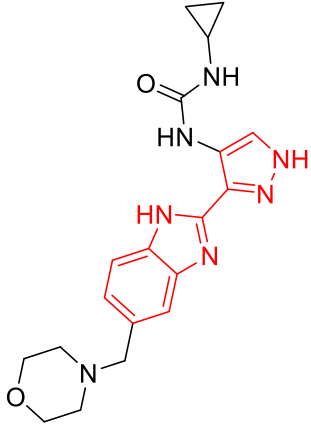
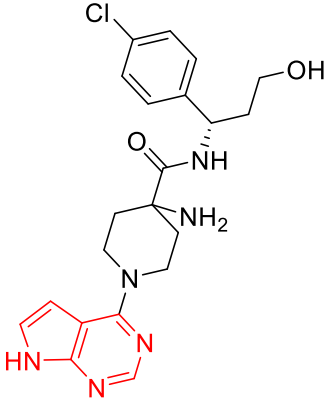
molécula com a macromolécula.<sup>7</sup> Ou seja, é um método capaz de solucionar algumas das dificuldades encontradas em processos de HTS, tais como, a presença de grupos funcionais desnecessários para a atividade, ou seja, grupos que não realizam contribuem para interação com a macromolécula, podendo então interferir negativamente com a energia de ligação, resultando em ambiguidade em resultados de atividade e dificultar o processo de otimização de estruturas *hit* para *leads*.

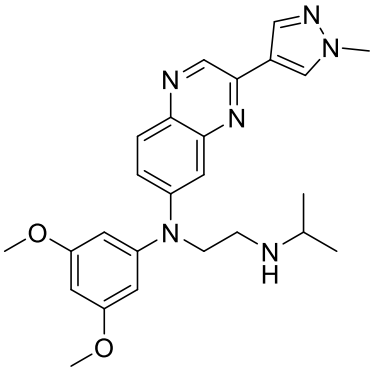
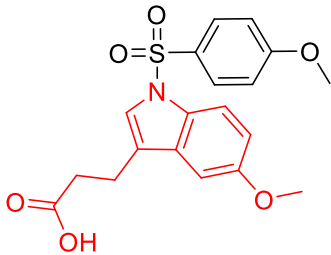
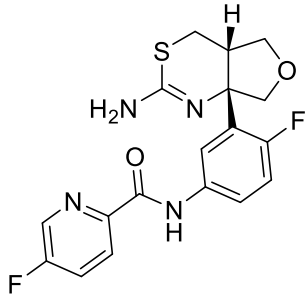
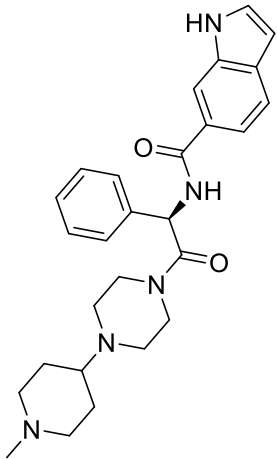
Um dos principais marcos para a FBDD foi a aprovação do primeiro fármaco desenvolvido por meio desta abordagem. Em 2011, o FDA aprovou o Zelboraf® (vemurafenibe, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A) para tratamento de melanoma.<sup>8</sup> Desde então, a abordagem de FBDD vem sendo amplamente praticada tanto na indústria quanto na academia. Atualmente, dezenas de compostos desenvolvidos por meio desta estratégia se encontram fases clínicas de desenvolvimento ou já estão no mercado (Tabela 1).<sup>9</sup>

**Tabela 1.** Compostos derivados da estratégia de FBDD em estudos clínicos ou aprovados.<sup>9</sup>

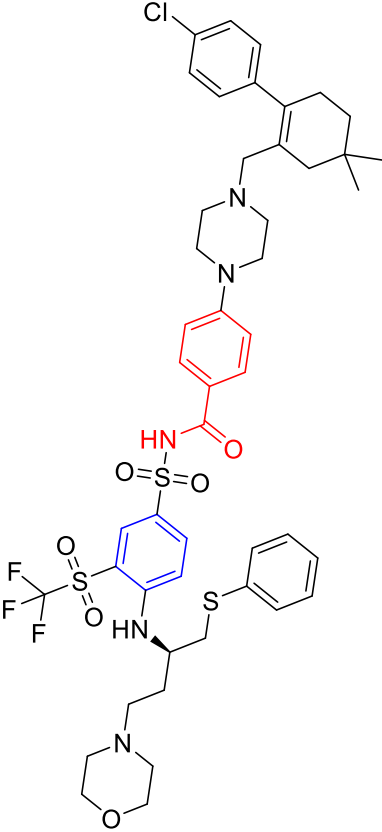
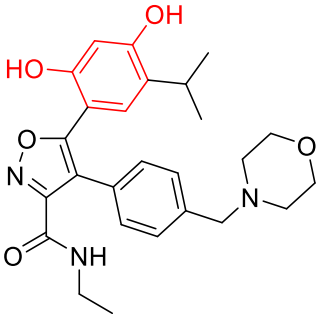
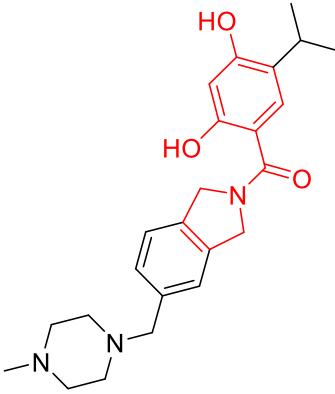
Fármaco	Empresa	Alvo	Status	Estrutura (fragmento destacado)
Vemurafenib	Plexikon	BRAF-V600e	Aprovado	 The image shows the chemical structure of Vemurafenib, a tyrosine kinase inhibitor. The structure consists of a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole rings is highlighted in red. Attached to this red ring is a 4-chlorophenyl group. The other benzimidazole ring is attached to a 2,6-difluorophenyl group. This 2,6-difluorophenyl group is further substituted with a propylsulfonamide group (-NH-SO2-CH2-CH2-CH3) and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is attached to the 2-position of the red benzimidazole ring.

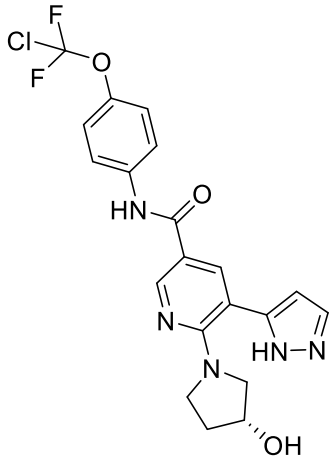
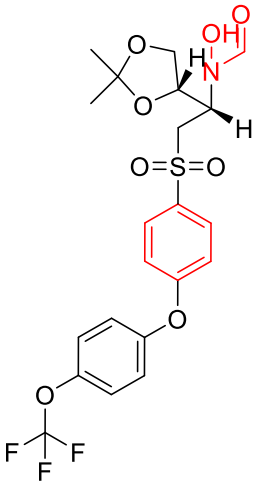
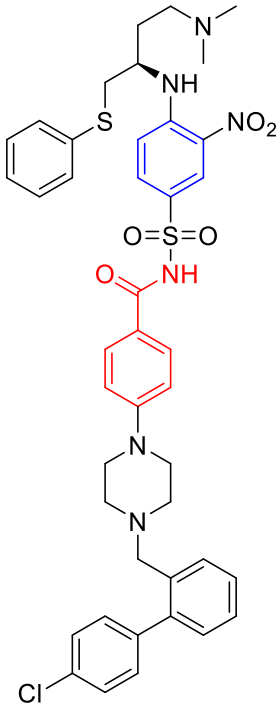
Venetoclax	AbbVie, Genentech	BCL-2	Aprovado	 <p>The chemical structure of Venetoclax is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is connected to a cyclohexane ring, which has a chlorine atom and a methyl group. The other nitrogen of the piperazine is connected to a benzimidazole ring system. A sulfonamide group is attached to the benzimidazole ring, which is further linked to a benzene ring. This benzene ring has a morpholine ring attached to it via a methylene group.</p>
PLX3397	Plexikon	FMS, KIT e FLT3-ITD	Fase III	 <p>The chemical structure of PLX3397 consists of a central pyridine ring. One nitrogen of the pyridine is connected to a methylene group, which is further linked to another pyridine ring. This second pyridine ring has a trifluoromethyl group attached to it. The first pyridine ring also has a benzimidazole ring system attached to it, which has a chlorine atom at the 5-position.</p>
Verubecestat	Merck	BACE1	Fase III	 <p>The chemical structure of Verubecestat features a central pyridine ring with a fluorine atom at the 4-position. This pyridine ring is connected via an amide bond to a benzene ring. The benzene ring has a fluorine atom at the 3-position and is further connected to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group, a sulfonamide group, and a nitrogen atom that is part of a guanidine-like structure.</p>

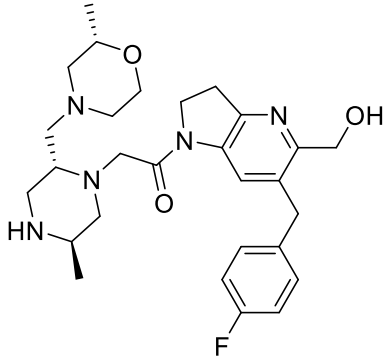
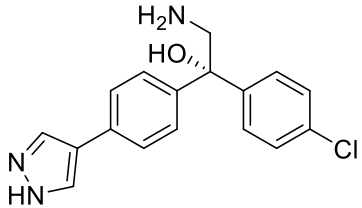
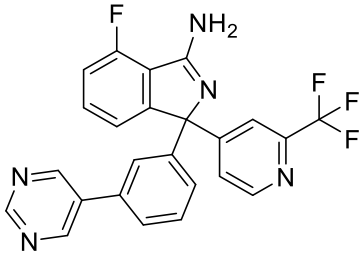
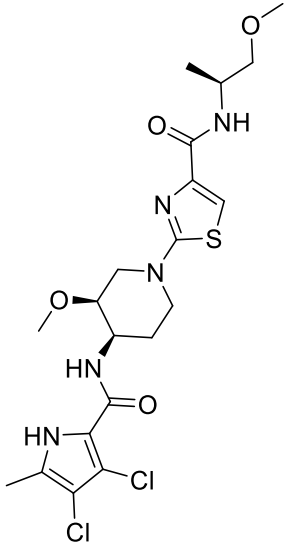
AZD3293	Astex, AstraZeneca, Lilly	BACE1	Fase II/III	 <p>The chemical structure of AZD3293 features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a methyl group and an amino group (H<sub>2</sub>N). The benzimidazole core is linked to a piperidine ring that has a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 4-position. This piperidine ring is further connected to a benzene ring, which is substituted with a pyridine ring at the 2-position and a propargyl group (-C≡CH) at the 4-position.</p>
AT7519	Astex	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 e CDK9	Fase II	 <p>The chemical structure of AT7519 consists of a central imidazole ring. One nitrogen of the imidazole is substituted with a piperidine ring. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is further linked to a benzene ring. This benzene ring has two chlorine atoms (-Cl) at the 2 and 6 positions and another carbonyl group (-C(=O)-NH-) at the 4 position.</p>
AT9283	Astex	Aurora e JAK2	Fase II	 <p>The chemical structure of AT9283 features a central imidazole ring. One nitrogen is substituted with a cyclopropylamino group (-NH-cyclopropyl). The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is linked to a benzene ring. This benzene ring is further substituted with another imidazole ring at the 2-position and a morpholine ring at the 4-position.</p>
AZD5363	AstraZeneca, Astex	AKT	Fase II	 <p>The chemical structure of AZD5363 features a central imidazole ring. One nitrogen is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-NH-), which is linked to a piperidine ring. This piperidine ring has an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 2-position and is further substituted with a benzene ring at the 4-position. The benzene ring has a chlorine atom (-Cl) at the 4-position and a propyl-1-ol group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) at the 2-position.</p>

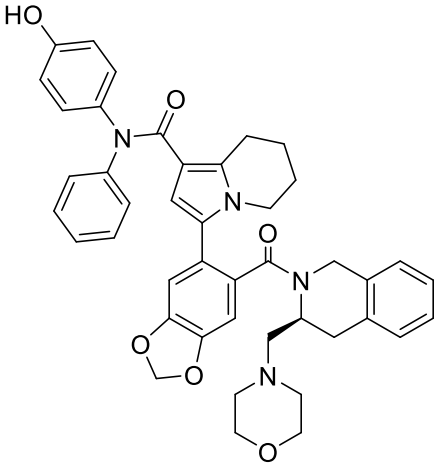
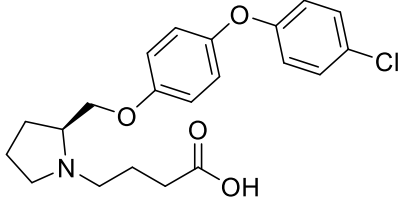
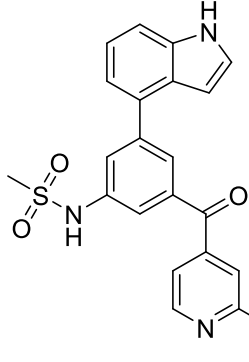
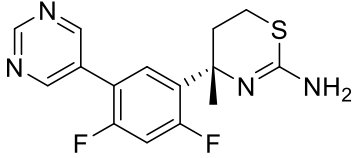
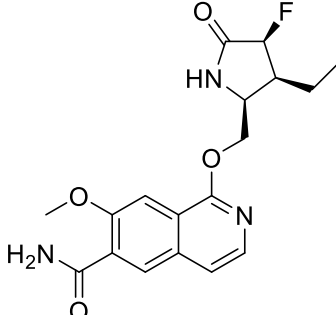
Erdafitinib	Johnson&Johnson, Astex	FGR1-FGR4	Fase II	 <p>The chemical structure of Erdafitinib features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 3,5-dimethoxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that terminates in an isopropylamino group. A 4-methyl-1H-imidazole ring is attached to the 2-position of the benzimidazole.</p>
Indeglitazar	Plexikon	PPAR agonista	Fase II	 <p>The chemical structure of Indeglitazar is a benzimidazole derivative. The benzimidazole ring is highlighted in red. It has a 4-methoxyphenylsulfonamide group at the 2-position and a propyl chain with a terminal carboxylic acid group at the 5-position. A methoxy group is also present at the 7-position of the benzimidazole ring.</p>
LY2886721	Lilly	BACE1	Fase II	 <p>The chemical structure of LY2886721 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a propyl chain ending in a primary amine group. The other nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. A 4-fluoropyridin-2-ylmethyl group is attached to the 5-position of the benzimidazole. The structure also includes a piperidine ring and a fluorine atom on the benzimidazole ring.</p>
LY517717	Lilly, Protherics	FXA	Fase II	 <p>The chemical structure of LY517717 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a propyl chain ending in a primary amine group. The other nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. A 4-fluoropyridin-2-ylmethyl group is attached to the 5-position of the benzimidazole. The structure also includes a piperidine ring and a fluorine atom on the benzimidazole ring.</p>



Navitoclax	AbbVie	BCL-2 e BCL-X <sub>1</sub>	Fase II	 <p>The chemical structure of Navitoclax is a complex molecule. It features a central benzamide core (highlighted in red) where the amide nitrogen is attached to a piperazine ring. This piperazine ring is further substituted with a 4-chlorophenyl group and a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl group. The benzamide core is also substituted with a sulfonamide group (highlighted in blue) which is further substituted with a trifluoromethyl group and a morpholine ring. A phenylthioethyl group is also attached to the benzamide core.</p>
NVP-AUY922	Novartis, Vernalis	HSP90	Fase II	 <p>The chemical structure of NVP-AUY922 is a complex molecule. It features a central pyrazole ring (highlighted in red) which is substituted with a 3,4-dihydroxyphenyl group and an isopropyl group. The pyrazole ring is also substituted with a morpholine ring and a morpholine ring.</p>
Onalespib	Astex	HSP90	Fase II	 <p>The chemical structure of Onalespib is a complex molecule. It features a central pyrazole ring (highlighted in red) which is substituted with a 3,4-dihydroxyphenyl group and an isopropyl group. The pyrazole ring is also substituted with a morpholine ring and a morpholine ring.</p>

ABL001	Novartis	BCL-ABL	Fase I	 <p>The chemical structure of ABL001 features a central pyridine ring. At the 2-position, there is a 2-hydroxymethylpiperidine group. At the 3-position, there is a 1H-imidazole ring. At the 4-position, there is a carbonyl group linked to an aniline derivative. The aniline ring has a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the para position.</p>
ABT-518	AbbVie	MMP2 e MMP9	Fase I	 <p>The chemical structure of ABT-518 consists of a central benzene ring. At the para position, there is a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>). At the other para position, there is a propyl chain. The terminal carbon of this chain is part of a cyclic sulfonamide group, specifically a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-sulfonamide derivative, which is highlighted in red.</p>
ABT-737	AbbVie	BCL-2 e BCL-X <sub>L</sub>	Fase I	 <p>The chemical structure of ABT-737 is a complex molecule. It features a central benzene ring with a nitro group (-NO<sub>2</sub>) at the para position and a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) at the other para position. The sulfonamide group is linked to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a benzyl group and a 4-chlorophenyl group. The sulfonamide group is also linked to a phenyl ring via a sulfur atom, and the nitrogen of the sulfonamide group is part of a piperazine ring system.</p>

ASTX660	Astex	XIAP e Ciap1	Fase I	 <p>The chemical structure of ASTX660 features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a hydroxymethyl group (-CH<sub>2</sub>OH) at the 2-position, a (4-fluorophenyl)methyl group at the 4-position, and a (1S,2S)-2-methylpiperazine-1-carbonyl group at the 5-position. The piperazine ring has a methyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position.</p>
AT13148	Astex	AKT, S6K1 E ROCK	Fase I	 <p>The chemical structure of AT13148 consists of a central benzene ring. It is substituted with a 1H-imidazole-4-yl group at the 1-position, a (2S,3S)-3-amino-2-hydroxypropyl group at the 2-position, and a 4-chlorophenyl group at the 4-position.</p>
AZD3839	AstraZeneca, Astex	BACE1	Fase I	 <p>The chemical structure of AZD3839 features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a fluorine atom at the 2-position, an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 3-position, a 4-(2,6-difluorophenyl)phenyl group at the 4-position, and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at the 5-position.</p>
AZD55099	AstraZeneca	Topoisomerase bacteriana II	Fase I	 <p>The chemical structure of AZD55099 features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a methyl group at the 2-position, a chlorine atom at the 3-position, and another chlorine atom at the 4-position. The 5-position is substituted with a (1S,2S)-2-methoxy-1-(2-methoxypropyl)pyrrolidine-1-carbonyl group.</p>

BLC201	Vernalis, Serier, Novartis	BCL-2	Fase I	 <p>The chemical structure of BLC201 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the imidazole nitrogens is substituted with a piperidine ring. The benzimidazole core is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group via a carbonyl linkage, a 2,3-dihydrobenzofuran ring, and a morpholine ring. A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is also attached to the structure.</p>
DG051	deCODE Genetics	LTA4H	Fase I	 <p>The chemical structure of DG051 consists of a piperidine ring connected via a methylene bridge to a 4-(4-chlorophenoxy)phenyl group. A propyl chain is attached to the piperidine ring, terminating in a carboxylic acid group.</p>
IC-776	Lilly, ICOS	LFA1	Fase I	Estrutura não disponível
LP-261	Locus	Tubulina	Fase I	 <p>The chemical structure of LP-261 features a central benzimidazole ring. It is substituted with a 4-(methylsulfonylamino)phenyl group, a 4-methoxyphenyl group, and a 2,3-dihydrobenzimidazole ring.</p>
LY2811376	Lilly	BACE1	Fase I	 <p>The chemical structure of LY2811376 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring. It is substituted with a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group, a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group, and a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group. A 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group is also attached to the structure.</p>
PF-06650833	Pfizer	IRAK4	Fase I	 <p>The chemical structure of PF-06650833 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring. It is substituted with a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group, a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group, and a 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group. A 4-(2,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)phenyl group is also attached to the structure.</p>

PLX5568	Plexikon	RAF	Fase I	
SGX393	SGX	BCR--ABL	Fase I	
SGX523	SGX	MET	Fase I	
SNS-314	Sunesis	Aurora	Fase I	

BACE1,  $\beta$ -secretase 1; BCL-2, linfoma de células B 2; CDK1, quinase 1 dependente de ciclina; cIAP1, inibidor celular da proteína 1 da apoptose; FGFR1, receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1; FLT3, tirosina quinase 3 semelhante a FMS; FXA, fator Xa; HSP90, protease de choque pelo calor 90; IRAK4, interleucina-1 quinase 4 associada a receptor; ITD, duplicação tandem interna; JAK2, Janus kinase 2; LFA1, antígeno associado à função linfocitária 1; LTA4H, leucotrieno A4 hidrolase; MMP2, metaloproteinase de matriz 2; PPAR, receptor ativado por proliferador de peroxissoma; ROCK, proteína

quinase associada a RHO; S6K1, proteína ribossômica S6 quinase 1; XIAP, inibidor da proteína de apoptose ligado ao X. Fragmentos iniciais foram coloridos, em alguns casos, o fragmento inicial não foi divulgado ou foi alterado sinteticamente.

O sucesso crescente dessa abordagem é diretamente relacionado a biblioteca de fragmentos.<sup>5</sup> É fundamental que a coleção de moléculas apresentem características de “bom fragmento” para maior probabilidade de obtenção de compostos líderes.<sup>3</sup> Recentemente, Astex descreveu, com base em suas experiências com FBDD, as diretrizes para “bons fragmentos” (Tabela 2).<sup>5</sup>

De acordo com as diretrizes relatadas pela Astex Pharmaceuticals, “bons fragmentos” apresentam propriedades como diversidade estrutural para o reconhecimento molecular, geralmente grupos polares para ligação a uma proteína; múltiplos vetores sinteticamente acessíveis para o crescimento de fragmentos em 3 dimensões para acessar novas interações de ligação; tratabilidade sintética; e também propriedades físico-químicas adequadas (Tabela 2).<sup>5</sup>

**Tabela 2.** Propriedades químicas típicas de muitos fragmentos Astex.<sup>5</sup>

Propriedade	Diretriz
Reconhecimento Molecular	Diversos grupos para ligação a uma proteína (interações polares e hidrofóbicas).
Vetores sintéticos	Múltiplos vetores sinteticamente acessíveis para o crescimento de fragmentos em 3 dimensões para acessar novas interações.
Propriedades físico-químicas	Peso Molecular (MW): 140-230 gmol <sup>-1</sup> ; Átomos que não sejam hidrogênio: 10–16; Lipofilicidade (clogP): 0,0 a 2,0; Propriedades comensuráveis ao rastreamento biofísico a concentrações elevadas, por exemplo, solubilidade aquosa; Evitar compostos/ grupos funcionais conhecidos por estarem associados com alta reatividade.
Tratabilidade sintética	Normalmente, 50-100 mg e 4 etapas de reagentes comercialmente disponíveis.

---

Forma	Variedade de formas tridimensionais para cada estrutura e farmacóforo; Número de ligações rotacionáveis: 0-3; Número de centros quirais: 0–1.
-------	---

---

Considerando todos estes parâmetros atribuídos a uma boa coleção de fragmentos, pode-se destacar a funcionalização de vetores como uma das mais importantes diretrizes para o desenvolvimento de uma série de compostos que atendam aos requisitos acima definidos. Esta propriedade determina a capacidade de crescimento do fragmento em diferentes dimensões,<sup>10</sup> mantendo interações importantes de um farmacóforo específico com o alvo biológico.<sup>3</sup>

Desse modo, o progresso da abordagem de FBDD exige esforços contínuos para o desenvolvimento de novas rotas e métodos sintéticos para desenvolver diferentes fragmentos e acessar funcionalizações diversas em vetores específicos.<sup>5</sup> Neste sentido, é importante analisar as metodologias sintéticas mais comuns em estudos de desenvolvimento de bibliotecas de compostos para FBDD, para compreender as tendências mais atuais para a síntese de fragmentos para fins químico-medicinais.

Para tal, foi realizada uma revisão da literatura para o termo “Fragment based Drug Discovery” no software de busca científica SciFinder da CAS, entre 2010 até os dias atuais. O busca foi realizada utilizando este termo para evitar estudos simples de funcionalização, assim como realizar um levantamento dos tipos de reações mais utilizadas em processos de descoberta de fármacos baseada em fragmentos. O resultado desta busca apresentou 694 artigos contendo o referido termo, dentre os quais, 68 apresentam procedimentos sintéticos, representando um total de 12250 reações.

Este elevado número de procedimentos sintéticos foi analisado por tipo de transformação, utilizando o próprio SciFinder. Para tanto, as reações presentes nas 68 referências foram extraídas utilizando a ferramenta “Get reactions”. Em seguida, foram agrupadas de acordo com o tipo de transformação química por meio da opção de exibição “Group by - Transformation”. Após agrupamentos dos procedimentos sintéticos pelo software SciFinder, foram obtidos 143 grupos ou tipos de transformações químicas. Estes grupos foram analisados e separados em 10 categorias diferentes, com base no tipo geral de reação: alquilação e arilação de

heteroátomos, acilação e processos relacionados, formação de ligação C-C, formação de heterocíclicos, proteções, desproteções, reduções, oxidações, interconversão de grupos funcionais (FGI) e adição de grupo funcional (FGA).<sup>11</sup> Desse modo, pode-se observar de maneira simplificada os esforços realizados para obtenção de funcionalização de vetores acessíveis de fragmentos assim como quais tendências reacionais vem sendo mais utilizadas (Tabela 3). A partir da Tabela 3 pode-se verificar o número e a ocorrência das reações divididas por tipo de transformação em cada ampla categoria.

**Tabela 3.** Taxas de ocorrência de reações dentro do conjunto de dados

<b>Categorias e grupos de reações</b>	<b>no. de reações</b>	<b>% Total</b>	<b>% grupo</b>
<b>Alquilação e arilação de heteroátomos</b>		22,1	
Adição de álcoois / tióis a isocianatos / isotiocianatos	1		0,2
Adição de C-H contendo heteroátomo a ligações duplas ou triplas não ativadas	6		1,0
Adição de derivados de hidrazina aos compostos carbonílicos	5		0,8
Adição de nucleófilos de enxofre a aldeídos, cetonas ou acetais	1		0,2
Alquilação do álcool com sais	1		0,2
Alquilação ou sialilação de álcool com ésteres inorgânicos / orgânicos	13		2,1
Alquilação com Haletos de alquila / síntese de éteres de Williamson	38		6,0
Alquilação / Sialilação de aminas e fosfinas	105		16,6
Substituição aromática por nucleófilos de oxigênio	15		2,4
Substituição aromática por nucleófilos de enxofre	16		2,5
Adição conjugada de nucleófilo heteroátomo a alcenos ativados ou alcinos	70		11,1
Formação de sulfonamidas	57		9,0
Formação de ésteres sulfônicos	22		3,5
Hidroxilação de halogenetos aromáticos	11		1,7
N-Alquilação de amidas / imidas ou reação de Mitsunobu	24		3,8
O-Alquilação de ácidos carboxílicos / amidas com compostos diazo	6		1,0
Alquilação redutora de amônia ou aminas	43		6,8
Abertura do anel de epóxidos com reagentes de nitrogênio	2		0,3
Substituição de haletos aromáticos por nucleófilos nitrogenados	183		29,0
Substituição do grupo diazônio por nucleófilos sulfurosos	5		0,8
Transaminação	2		0,3
Transesterificação	4		0,6
Transesterificação e conversão de tioéteres em éteres	1		0,2
<b>Acilação e processos relacionados</b>		27,8	
Acilação de Ésteres Carboxílicos por Ésteres Carboxílicos / Condensações de Claisen e Dieckmann	3		0,4
Acilação de cetonas e nitrilas por ésteres carboxílicos	1		0,1
Acilação de nucleófilos nitrogenados por haletos e análogos acil / tioacil / carbamoil	92		12,4
Acilação de nucleófilos nitrogenados por anidridos ou dicarbonatos	32		4,3
Acilação de nucleófilos nitrogenados por ácidos carboxílicos	449		60,8
Acilação de nucleófilos nitrogenados com ésteres carboxílicos e análogos	63		8,5

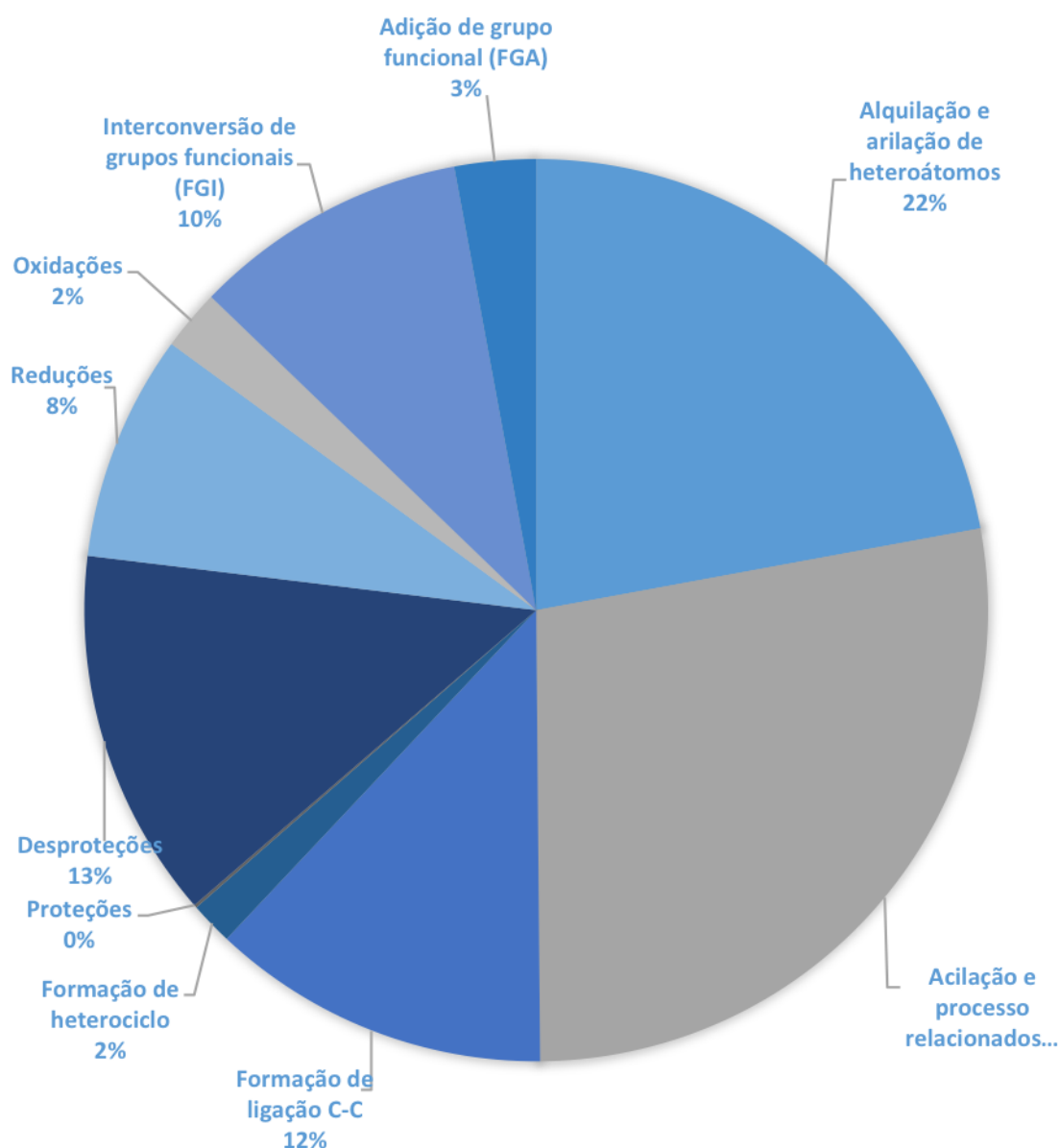


Adição de aminas a aldeídos, cetonas ou tiocarbonilas	37	5,0
Alcoólise de haletos e análogos de acila	15	2,0
Reação aldólica	14	1,9
Reações do tipo aldólica entre derivados de ácido carboxílico ou Compostos com hidrogênio ativo e aldeídos, cetonas, tiocetonas	22	3,0
Rearranjo de Baeyer-Villiger	1	0,1
Esterificação de Ácidos Carboxílicos	21	2,8
Formação de tioéteres / episulfidos / sais de sulfônio / selenetos	21	2,8
Transamidação / Reação Zip	22	3,0
<b>Formação de ligação C-C</b>		12,1
Adição dipolar 1,3	40	11,5
Adição 1,4 de compostos organometálicos ou radicais de carbono a ligações duplas ou triplas ativadas	23	6,6
Adição de alquenos / alcinos à ciclagem de alcenos, alcinos / Nazarov	1	0,3
Adição de reagentes de Grignard / organometálicos a aldeídos e cetonas	2	0,6
Alquilação em um Carbono com Hidrogênio Ativo	14	4,0
Acoplamento aril-alcino / Acoplamento Stephens-Castro / Acoplamento Sonogashira	10	2,9
Ariilação e alquilação de alcenos / Reação de Heck	45	13,0
Ariilação e alquilação de alcenos / Acoplamento de Stille	3	0,9
C-Alquilação de cetonas, aldeídos, nitrilas e ésteres carboxílicos	1	0,3
Reação de condensação entre compostos com hidrogênio ativo e aldeídos ou cetonas / reação de Knoevenagel	11	3,2
Acoplamento de compostos organometálicos de arila e alquila com haletos de arila, éteres e ésteres carboxílicos	8	2,3
Acoplamento de Compostos arílicos com derivados de ácido arilborônico / Acoplamento de Suzuki	138	39,8
Acoplamento de haletos de arila / Reação de Ullmann	3	0,9
Acoplamento de reagentes organometálicos com ésteres carboxílicos	1	0,3
Epoxidação de alcenos	3	0,9
Formilação de compostos aromáticos / Reação de Gatterman-Koch / Vilsmeier-Haack / Riemer-Tiemann / Duff	1	0,3
Acilação de Friedel-Crafts	3	0,9
Alquilação Friedel-Crafts	2	0,6
Reação hetero-Diels-Alder e retro-hetero-Diels-Alder	2	0,6
Isomerização / Migração de ligações duplas ou triplas e rearranjo sigmatrópico de hidrogênio	1	0,3
Metátese de alcenos ou alcinos	21	6,1
Adição de Michael e reações retro-Michael	6	1,7
Reações Wittig, Wittig-Horner e aza-Wittig / Olefinação de Julia	8	2,3
<b>Formação de heterocíclicos</b>		1,5
Formação de heterociclos N / O / S	39	88,6
Formação de heterociclos nitrogenados	5	11,4
<b>Proteções</b>		0,1
Adição de álcoois a aldeídos ou cetonas	2	66,7
Conversão de enolatos em éteres enólicos de sulfonatos	1	33,3
<b>Desproteções</b>		13,3
Alcoólise de anidridos	2	0,5
Dealcoilação de acetais e éteres	2	0,5
Hidrólise de acetais / éteres de enol e compostos similares	43	11,3
Hidrólise de ésteres alquílicos de ácidos inorgânicos	4	1,1

Hidrólise de derivados de ácido sulfônico	4	1,1
Hidrólise ou hidrogenólise de amidas / imidas / carbamatos	164	43,3
Hidrólise ou hidrogenólise de ésteres carboxílicos ou tioésteres	148	39,1
N-dealquilação de aminas, amidas e sulfoamidas	12	3,2
<b>Reduções</b>		8,1
Conversão de epóxidos e episulfídeos em alcenos	1	0,4
Hidratação de ligações triplas	2	0,9
Redução de álcoois / desidroxilação	2	0,9
Redução de aldeídos e cetonas em álcoois	7	3,0
Redução de halogenetos de alquila / desalogenação	17	7,3
Redução de amidas para aminas	8	3,4
Redução de anéis aromáticos / Redução de Birch ou Benkeser	6	2,6
Redução de azidas à aminas / Staudinger	8	3,4
Redução do carbonila em metileno, em aldeídos ou cetonas / Redução de Clemmensen / Redução de Wolff-Kishner	4	1,7
Redução de ácidos carboxílicos em álcoois	2	0,9
Redução de ácidos, ésteres e anidridos carboxílicos para aldeídos	4	1,7
Redução de ésteres carboxílicos em álcoois	2	0,9
Redução de ligações duplas ou triplas / Hidrogenação	45	19,4
Redução do hidroxiano e seus Derivados Ésteres	2	0,9
Redução de nitrilas a aminas	2	0,9
Redução de nitro-compostos em aminas	100	43,1
Redução de silanos a compostos de metileno	3	1,3
Redução dupla ligação C=N	5	2,2
Redução de ligação C-N / Deaminação	5	2,2
Redução das ligações duplas ou triplas conjugadas aos grupos carbonila ou ciano	7	3,0
<b>Oxidações</b>		2,2
Aromatização de anéis de seis membros	1	1,6
Desidrogenações que fornecem ligações duplas carbono-carbono	1	1,6
Oxidação de aldeídos em ácidos carboxílicos	14	22,6
Oxidação de cadeias laterais aromáticas / Reação Dakin	1	1,6
Oxidação de metileno a grupos funcionais de heteroátomo diferente de oxigênio ou carbonil	2	3,2
Oxidação de álcoois primários em ácidos carboxílicos ou ésteres carboxílicos	2	3,2
Oxidação de tioéteres a sulfóxidos e sulfonas	15	24,2
Oxidação ou desidrogenação de álcoois em aldeídos e cetonas	17	27,4
Clivagem oxidativa de glicóis e compostos relacionados	2	3,2
Descarboxilação oxidativa	1	1,6
Ozonólise	6	9,7
<b>Interconversão de grupos funcionais (FGI)</b>		9,9
1,3-Fragmentação de $\gamma$ -amino / hidroxi halogenetos e 1,3-dióis	2	0,7
Troca de haleto Alifático	1	0,4
Alquilação de álcool com compostos diazo	1	0,4
Conversão de álcoois para éter	6	2,1
Conversão de aminas para haletos	23	8,2
Conversão de compostos organometálicos em compostos de enxofre	2	0,7
Coordenação de um metal para carbono e heteroátomo	4	1,4

Descarboxilação de ácidos aromáticos	1	0,4
Dealogenação de compostos aromáticos	13	4,6
Desidratação de N-alquilformamidas em isonitrilas	4	1,4
Dehidroalogenação de halogenetos de alquila	6	2,1
Desoxigenação de vicinal diols	2	0,7
Diazotização	1	0,4
Formação de halogenetos de acila a partir de ácidos carboxílicos	9	3,2
Formação de haletos alquílicos a partir de álcoois	7	2,5
Formação de halogenetos de alquila / álcoois de éteres / éteres silílicos	96	34,0
Formação de azidas	31	11,0
Formação de C = C a partir de álcoois via desidratação	1	0,4
Formação de compostos organometálicos de haloarenos	1	0,4
Formação de oximas	2	0,7
Troca de halogênio-metal	1	0,4
Hidrólise de nitrilas	3	1,1
Substituição de ligante	2	0,7
Preparação de boratos e ácidos borônicos	1	0,4
Preparação de ésteres inorgânicos de álcoois	23	8,2
Pirólise / Eliminação de ácidos e ésteres carboxílicos	1	0,4
Reação de metais com organohalogenetos	4	1,4
Substituição de um hidroxí / alcoxi / aciloxi por nucleófilos de nitrogênio	33	11,7
Substituição do grupo diazônio por halogênios / reação de Sandmeyer	1	1,2
<b>Adição de grupo funcional (FGA)</b>		2,9
Adição de aminas a isocianatos / isotiocianatos	9	11,0
Adição de amônia ou aminas a nitrilas	19	23,2
Halogenações alílicas, benzílicas e vinílicas / Reação de Wohl-Ziegler	3	3,7
Aminação de compostos aromáticos	1	1,2
Aminação de heterociclos aromáticos / Reação de Chichibabin	1	1,2
Formação de álcoois de alcenos / Hidratação ou Hidroboração	1	1,2
Halogenação em um carbono alquílico	12	14,6
Halogenação de aldeídos e cetonas	22	26,8
Halogenação de compostos aromáticos	12	14,6
Hidroxilação em um carbono alifático	1	1,2
Nitração de compostos aromáticos	2	2,4

A partir dos dados obtidos foi possível elaborar um gráfico de tendências reacionais presentes nos trabalhos de descoberta de fármacos baseada em fragmentos (Figura 1).



**Figura 1.** Porcentagem da ocorrência de reações de acordo com a divisão em 10 categorias. alquilação e arilação de heteroátomos, acilação e processos relacionados, formação de ligação C-C, formação de heterocíclicos, proteções, desproteções, reduções, oxidações, Interconversão de grupos funcionais (FGI) e adição de grupo funcional (FGA).

Ao se comparar este levantamento aqui apresentado com trabalhos da literatura, os quais buscam relacionar tipos de reações usadas na química medicinal

de maneira geral e não apenas com enfoque na química de fragmentos, claramente pode ser observada uma correlação entre as tendências.<sup>11, 12</sup>

A formação de ligações carbono-heteroátomo corresponde a praticamente metade das reações (49,9%) no conjunto de dados, divididas entre as reações de acilação (27,8%) e alquilação e arilação de heteroátomos (21,1%), indicando a relevância da presença heteroátomos tanto para elaboração sintética quanto para reconhecimento molecular na química medicinal.<sup>5</sup> Assim como descrito por Roughley (2011) em uma análise das reações usadas na busca por candidato a fármacos, onde foi relatada uma ocorrência de 45,5% para tais reações.<sup>13</sup>

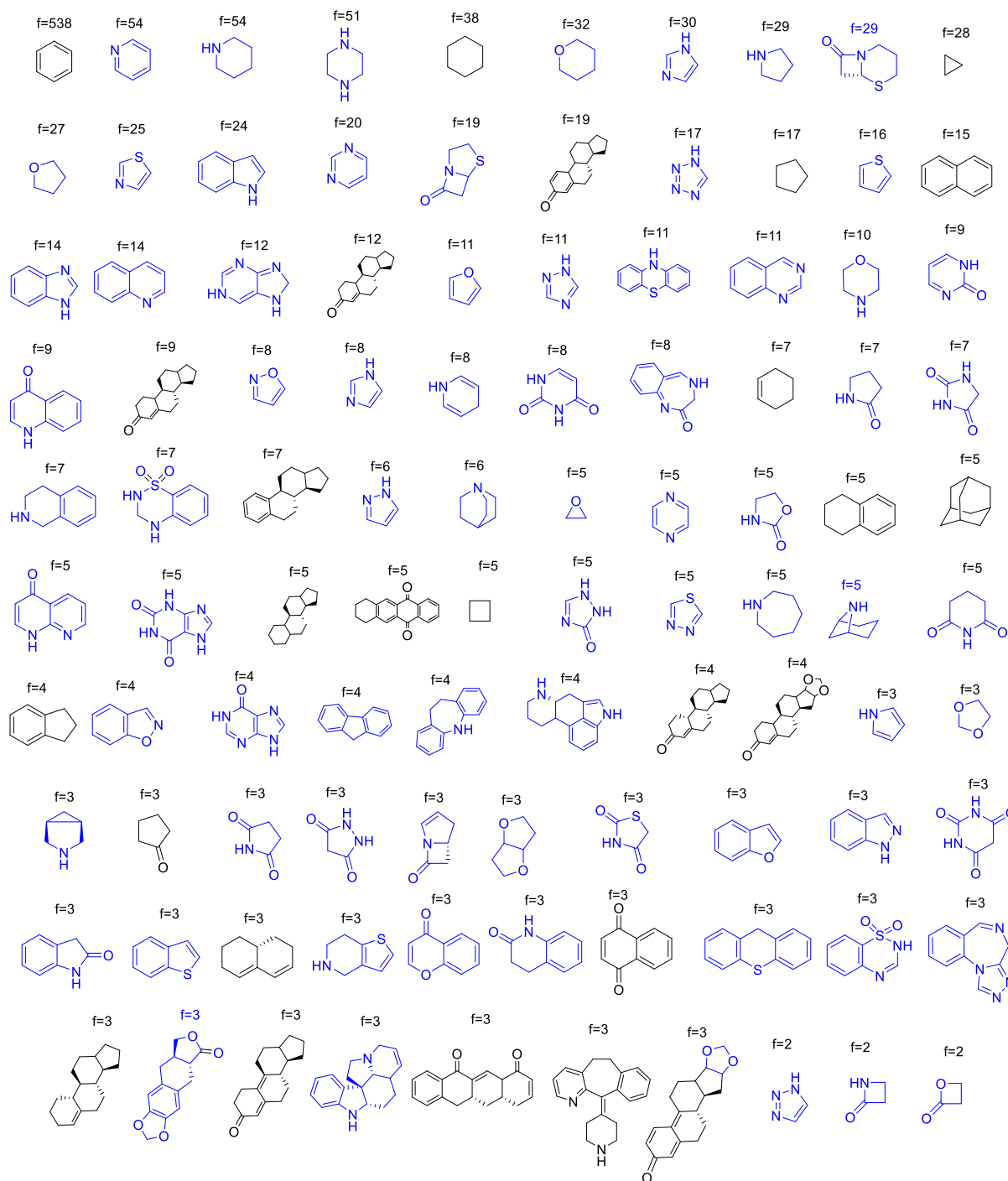
Em seguida, observa-se a importância da formação de ligações C-C (12%), principalmente a partir de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, as quais representam 39,8% das ocorrências desse grupo. Esta tendência se repete também nos trabalhos de Roughley (2011), com 40,2% das reações de formação de ligação C-C.<sup>13</sup> E Brown (2016) com 22% das ocorrências, sendo o segundo tipo de reação mais frequente em processos de descoberta de fármacos,<sup>14</sup> refletindo a relevância desta reação na química medicinal.

Outro ponto a ser destacado é que, apesar dos avanços em reações quimiosseletivas e tolerantes a presença de grupos polares, ainda é prevalente a necessidade da proteção de grupos funcionais para a elaboração sintética, ou funcionalização de vetores sinteticamente acessíveis de fragmentos. Apesar do baixo número de ocorrências da categoria de proteção no conjunto de dados, pode-se sugerir que em alguns casos as reações de acilação e alquilação de heteroátomos (como benzilação) não são categorizados como proteção, mas, podem ser úteis neste sentido em uma via sintética. Isso pode ainda ser correlacionado com a maior frequência de metodologias de desproteção representam 13% das reações. Sugerindo então que ainda existe certa ineficiência dos processos de funcionalização em termos de tolerância a grupos polares, refletindo em comprometimento do tempo da rota sintética, uso de mais reagentes e assim como rendimento global.

Por fim, ainda existe um fator extremamente relevante que pode ser questionado a partir do conjunto de dados aqui congregados, a baixa ocorrência de

reações na categoria de formação de heterociclos, sendo de apenas 2 %. Resultado que pode ser comparado ao obtido por Roughley (2011) e Brown (2016), onde, respectivamente, 8,2% e 7,4%, das reações categorizadas são de formação de heterociclos.<sup>13, 14</sup> Heterociclos destacam-se por serem componentes estruturais comumente encontrados em pequenas moléculas bioativas.<sup>15</sup> Consequentemente, não é surpreendente que os químicos medicinais sejam altamente dependentes de heterociclos para a descoberta de fármacos, desempenhando funções importantes, como bioisósteros por exemplo, e influenciando profundamente as propriedades físico-químicas dos fármacos.<sup>16</sup> Sua prevalência pode ser observada pela análise dos 200 principais fármacos no mercado dos EUA, em 2012.<sup>17</sup> Entre as 147 entradas de pequenas moléculas, 97 (66%) apresentam pelo menos um heterociclo em sua estrutura.

A publicação de Taylor et al., em 2014, identificou os anéis e sistemas de anéis presentes em fármacos listados no Livro Laranja da FDA a fim de analisar a frequência de ocorrência destes. Desse modo, ele obteve uma lista dos 100 sistemas de anéis presentes em estruturas de medicamentos que entraram no mercado antes de 2013 (Figura 2).<sup>18</sup>



**Figura 2.** 100 Sistemas de anéis mais usados em fármacos classificados como pequenas moléculas pelo FDA. Frequência de ocorrência em ordem decrescente (f). Heterociclos destacados em azul.<sup>18</sup>

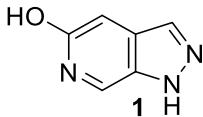
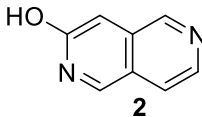




A estratégia de seleção dos sistemas de anéis listados, tanto heterociclos quanto carbociclos, para aplicação químico medicinal foi baseada na tratabilidade sintética e precedentes em estruturas ativas conhecidas.<sup>18</sup> Esta estratégia de seleção para aplicação, considerando os heterociclos, pode ser evidenciada

evidenciada a partir da análise dos dados coletados sobre tendências de reação (Figura 1). Apesar do conhecido potencial de heterociclos para a química medicinal, apenas 2% das reações foram classificadas na categoria de reações de formação de heterociclos, sugerindo que talvez os fragmentos sejam sintetizados em etapas prévias aos estudos de FBDD, ou provavelmente ocorra a aquisição de heterociclos disponíveis comercialmente para posterior diversificação.

Embora esta estratégia conservadora possa ser válida, dadas as altas taxas de risco associadas a descoberta de fármacos, permanece no ar uma questão: serão estes heterociclos mais comumente utilizados superiores a heterociclos menos explorados na química medicinal, ou trate-se de uma questão de disponibilidade? Em outras palavras, além de “estruturas privilegiados”, existem “estruturas desprivilegiados” que podem acessar áreas de espaço químico não exploradas e têm a vantagem adicional de evitar a sobreposição com a cobertura de patentes dos concorrentes?







Recentemente, nosso grupo sintetizou dois novos sistemas de heteroaromáticos **1** e **2** (Tabela 4),<sup>16</sup> comercialmente indisponíveis, os quais são compostos interessantes para aplicação em processo de FBDD, devido às propriedades moleculares adequadas de um “bom fragmento”, incluindo a solubilidade em água e a acessibilidade sintética (Tabela 2, Tabela 4).<sup>5, 19</sup>

**Tabela 4.** Propriedades típicas sugeridas pela Astex para “bons fragmentos” para FBDD.

<b>"Heteroaromatic rings of the future"</b>		
<b>Propriedade</b>		
Reconhecimento Molecular		
Vetores sintéticos		



---

		
	MW: 135	MW: 146
Propriedades físico-químicas	n-Ha: 10	n-Ha: 11
	cLogP: 0.57	cLogP: 0.84
	aq. sol.: 301 g/L	aq. sol. 2.1 g/L
Tratabilidade sintética		
Forma		

---

Os fragmentos heterocíclicos **1** e **2** (Tabela 1) são exemplos de sistemas heteroaromáticos inovadores com complexa reatividade, a qual é atribuída à natureza eletrônica dos sistemas de anéis fundidos nos fragmentos. Em muitos casos, reações comumente aplicadas em sistemas heteroaromáticos mais simples não são eficazes ou mesmo não apresentam reatividade frente à estruturas mais complexas. Outro ponto importante é que para heterociclos pouco descritos na literatura a disponibilidade de estudos de reatividade é limitada. Esta carência de metodologias se agrava ainda mais em fragmentos polares, os quais são geralmente difíceis de se sintetizar e/ou isolar. Embora as propriedades intrínsecas desses fragmentos sejam um obstáculo por si só, ainda existe a dificuldade da incorporação de substituintes sem comprometimento de grupamentos funcionais específicos na estrutura em estudo, ou mesmo de grupos farmacofóricos, responsáveis por interações específicas com o alvo molécula. <sup>5</sup>

Assim, com base na análise de reações realizada, assim como incentivados pela necessidade de inovação na química de fragmentos, este trabalho irá explorar novas metodologias que possibilitem avaliar a inserção destes fragmentos **1** e **2** em grupos de compostos promissores para estudos de química medicinal, caso sejam funcionalizados de forma viável a partir de estratégias regioseletivas e tolerantes a grupos polares. Assim, permitindo o desenvolvimento de uma série de moléculas aplicáveis a estudos de descoberta de fármacos, principalmente para obtenção de candidatos à antipsicóticos e antivirais.

*Objetivos*

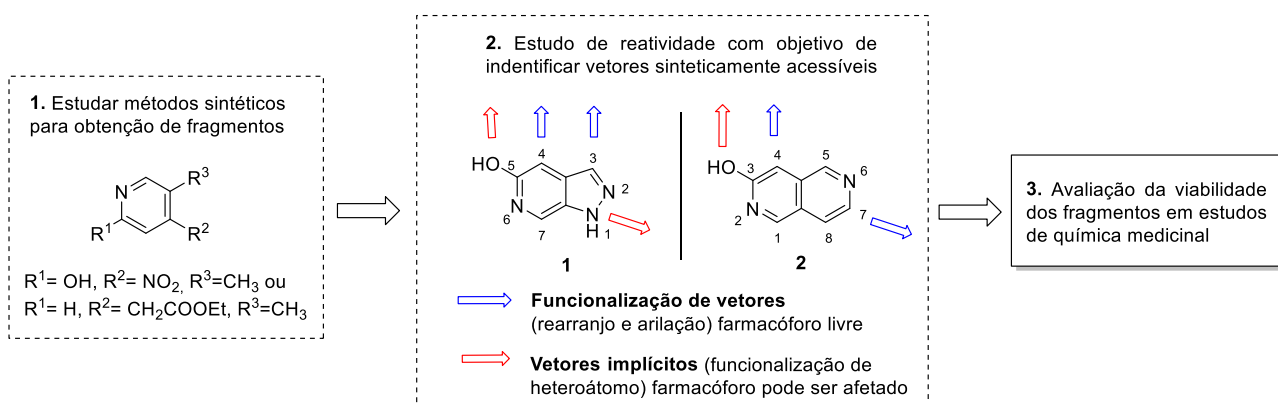
## 2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste projeto foi explorar vetores sintéticos de fragmentos heterocíclicos sub-explorados pela química medicinal, visando tanto a otimização de fragmentos quanto o desenvolvimento de uma biblioteca de derivados para aplicação em FBDD. Desse modo, foram propostos os seguintes objetivos específicos e abordagens para a exploração dos vetores sintéticos (Esquema 1):

**Objetivo específico 1.** Estudar métodos sintéticos para obtenção de fragmentos baseados na estrutura de **1** e **2**;

**Objetivo específico 2.** Estudar a reatividade dos fragmentos com o objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis;

**Objetivo específico 3.** Avaliação da viabilidade da utilização dos fragmentos desenvolvidos em estudos de química medicinal.



**Esquema 1.** Esquema representativo dos objetivos específicos. Estudo de métodos sintéticos para coleção de fragmentos, estudo de reatividade dos fragmentos com objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis e avaliação da viabilidade dos fragmentos em estudos de química medicinal.

*Resultados e  
Discussão*

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos

##### 3.1.1. Síntese dos Fragmentos

Os fragmentos **1** e **2** são sub-explorados em termos sintéticos e químico-medicinais, conforme apresentado anteriormente. Desta forma, o conhecimento da reatividade química destes compostos ainda é incipiente, o que motivou o planejamento para a exploração de estratégias de funcionalização regioseletivas que possibilitassem a obtenção de biblioteca diversificada de fragmentos. Assim, o primeiro passo em direção à exploração vetorial foi o desenvolvimento de métodos sintéticos para os fragmentos **1** e **2**.<sup>20</sup>

##### 3.1.2. 1H-Pirazolo[3,4-c] piridin-5-ol (**1**)

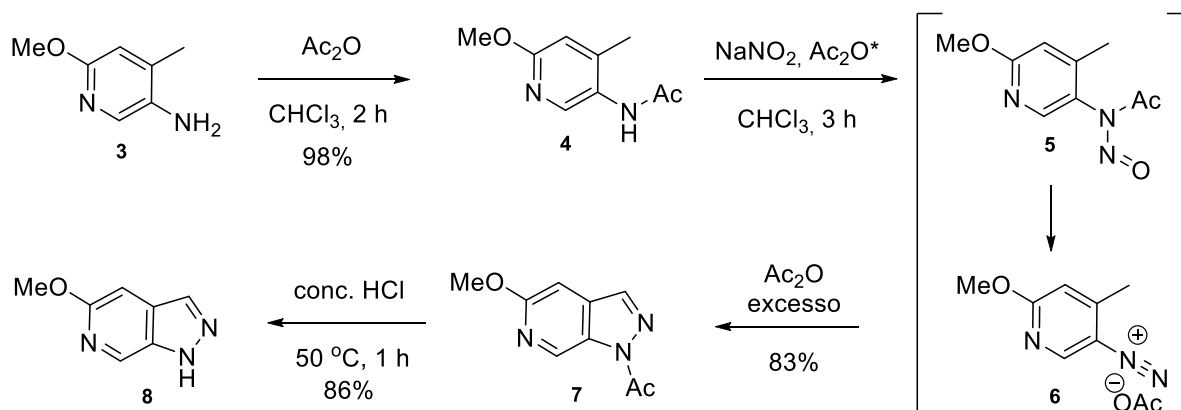
Os estudos de Chapman e Hurst sobre a síntese de pirazolopiridinas inspiraram a estratégia aqui planejada para obtenção do fragmento **1**.<sup>21</sup> Especialmente, neste estudo foi relatada a acetilação da piridina **3** ao derivado piridinil acetamida **4**, que seria convertido ao composto pirazolopiridina acetilado **7**. Esta estratégia envolve a formação de N-nitroso piridina **5**, através da nitrosilação do átomo de nitrogênio da acetamida de **4** por íons nitrônio produzidos na reação entre Ac<sub>2</sub>O-NaNO<sub>2</sub>. Após fragmentação de **5** ao sal de diazônio **6**, ocorre então a heterociclização até **7**.<sup>21</sup> Cabe ressaltar que neste caso específico, o fragmento obtido por Chapman e Hurst apresentava o grupo metoxilado, na posição alfa ao nitrogênio do anel piridina, diferentemente do desejado neste projeto de doutorado, que prevê a obtenção da hidroxila livre (Esquema 2a).

Assim, neste projeto, para a síntese do fragmento **1** foi proposta esta mesma abordagem apresentada acima, porém, empregando a piridona **9** como material de partida (Esquema 2b). Inicialmente, foi realizada a redução do grupo nitro de **9** utilizando Raney-Níquel, para formação da piridona **10**, que foi alvo do rearranjo de N-nitroso, utilizando anidrido acético e nitrito de sódio, para obtenção de **11** (32%), juntamente com traços de **1** e derivados monoacilados. Por fim, este intermediário acetilado **11** foi hidrolisado em presença de solução aquosa de HCl, para formação do fragmento **1**. Estas etapas para obtenção de **1** apresentaram 26% de rendimento global. Visando maior praticidade e aumento do rendimento, a rota proposta foi alterada para uma abordagem *one-pot*, sem qualquer purificação cromatográfica de intermediários. Desse modo, foi estabelecido um método sintético para obtenção de

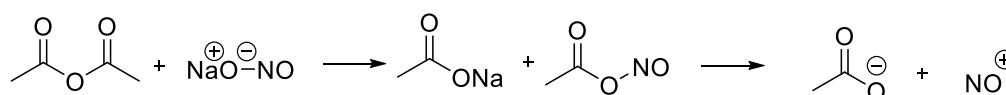
**1**, em escalas multigramas, sendo sua estrutura confirmada por comparação dos dados descritos na literatura.<sup>22</sup>

a)

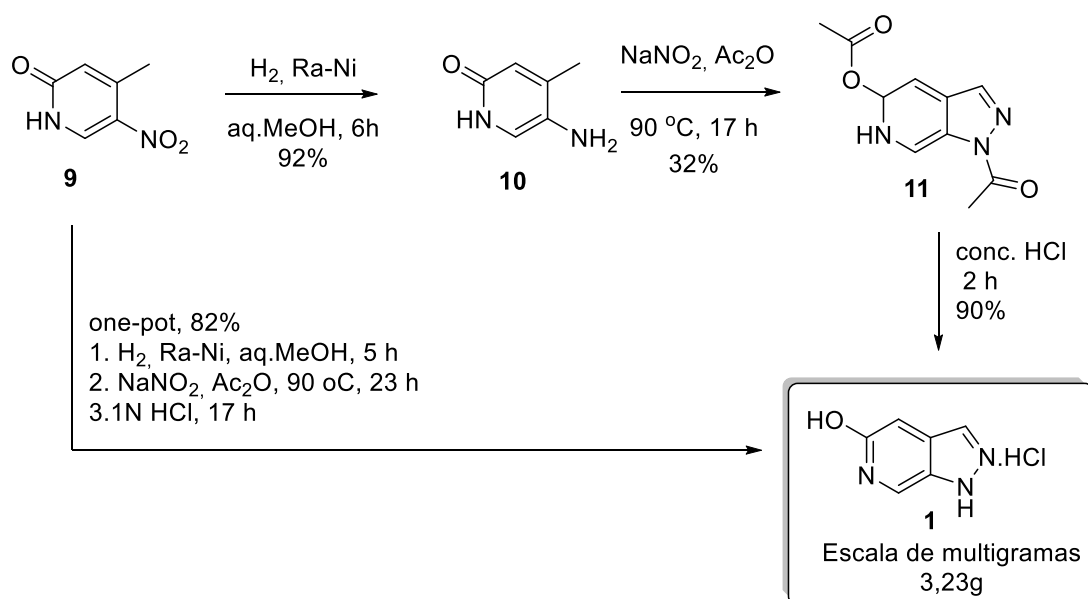
*D. Chapman, J. Hurst. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980*



\*Formação de íon nitrônio



b)



**Esquema 2.** Estratégia sintética para obtenção de **1**. a) Estratégia e mecanismo previamente apresentado na literatura<sup>21</sup>; b) abordagens passo-a-passo e *one-pot* utilizadas neste trabalho<sup>16</sup>.

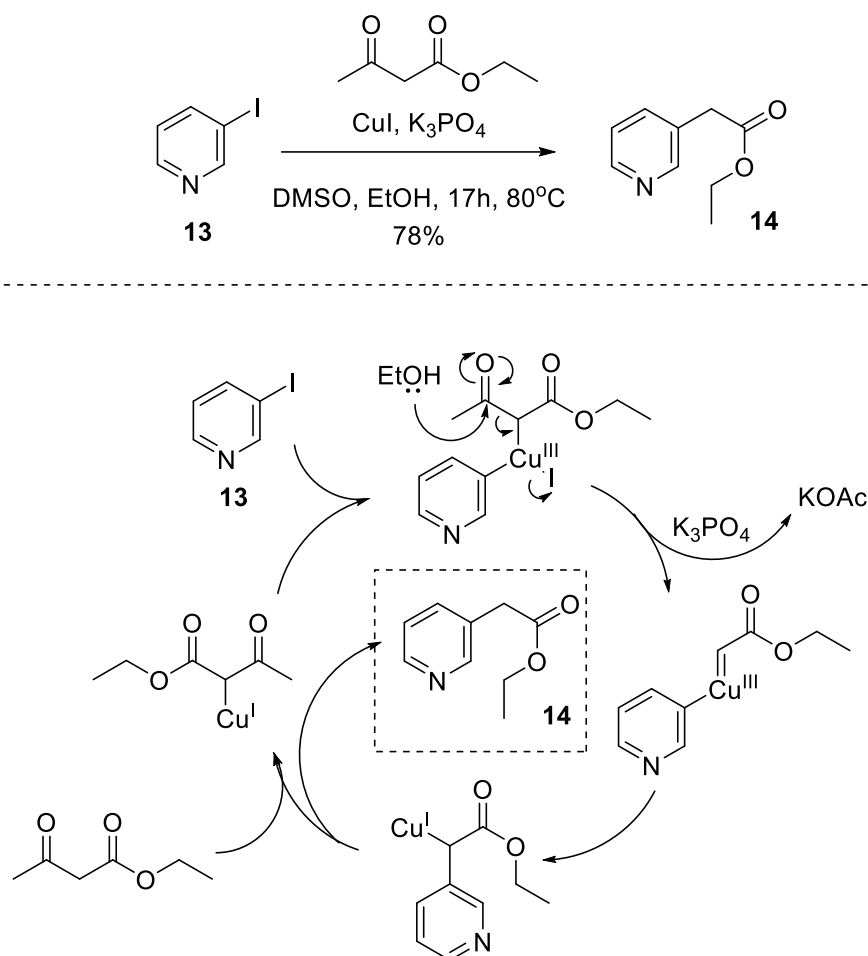
A estrutura do fragmento **1**, foi confirmada com base na literatura, combinando espectroscopia de massas e ressonância magnética nuclear (RMN). No

espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , foram verificados os sinais dos hidrogênios das posições 3, 4 e 7 do anel pirazolo[3,4-*c*]piridina, com deslocamentos químicos condizentes com a literatura,  $\delta$  7,44, 8,30 e 8,89, respectivamente.<sup>22</sup> Do mesmo modo, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresentou resultados semelhantes a literatura.<sup>22</sup> Sendo possível sugerir sua forma tautomérica prevalente, hidroxipiridina, a partir do sinal de C-5 em  $\delta$  152,6 ppm. Complementarmente, a presença de banda em  $3154\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho (IV), referente ao estiramento característico de O-H, corrobora com o proposto (Esquema 2).<sup>16,22</sup>

### 3.1.3. 2,6-Naftiridin-3-ol (2)

A síntese de **2**, foi proposta com base no método já descrito anteriormente.<sup>23</sup> A análise retrossintética do fragmento **2** baseou-se na oxidação do derivado diidro **18**, assumindo que este seria formado via lactamização intramolecular espontânea, após a redução da nitrila de **17**, um intermediário descrito em uma patente da Novartis.<sup>24</sup> Todavia, a rota sintética foi modificada visando redução do custo de obtenção de **2**. Considerando o elevado custo do hominicotinato de etila **14**, usado como material de partida para **2**, foi proposta a síntese de **14** a partir de 3-aminopiridina **12** (Esquema 4).

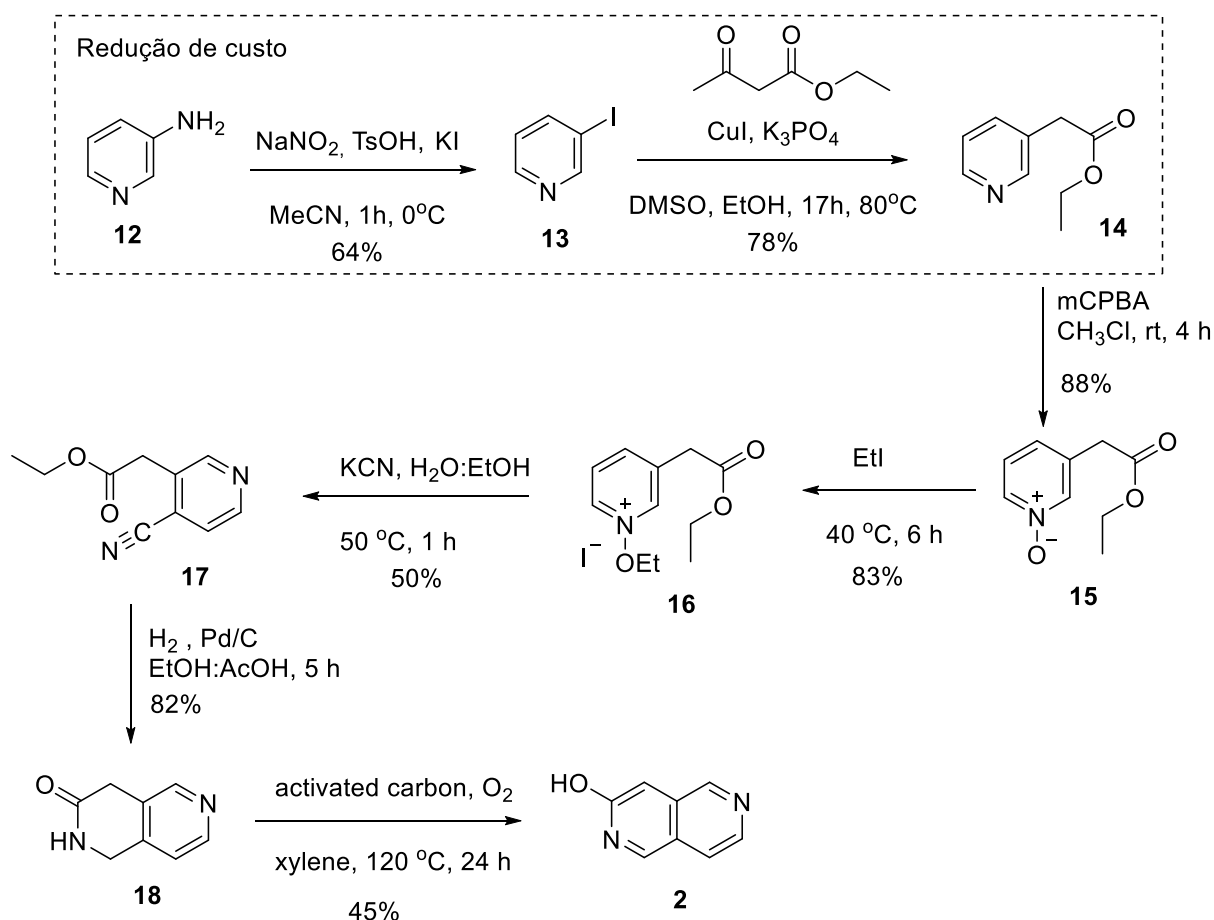
Foi utilizada uma reação de Sandmeyer<sup>25</sup> para conversão de 3-aminopiridina **12** em 3-iodopiridina **13**, com rendimento de 64%, visando a obtenção de um derivado susceptível à reação de alquilação necessária para produção do derivado do ácido homonicotínico. Neste sentido, foi realizado um método de arilação deacetilativa, catalisado por cobre em presença de álcool, que possibilitou a formação do hominicotinato de etila de **14** (78%) (Esquema 3).<sup>26,27</sup>



**Esquema 3.** Mecanismo de arilação deacetilativa para formação de **14**.

Em seguida, buscando ativação do anel piridínico para reações de adição nucleofílica na posição 4, o derivado **14** foi então convertido em N-óxido **15**, seguido de alquilação para formação do **16**, em 73% de rendimento global. A adição de cianeto e concomitante rearomatização<sup>28</sup> forneceu o derivado 4-ciano desejado **17**, como relatado pela Novartis.<sup>24</sup> As condições de hidrogenação catalítica da nitrila **20** procedeu conforme previsto, com a heterociclização direta para lactama **18**.<sup>29</sup> A etapa seguinte, de desidrogenação do sistema heteroaromático **18**, apresentou-se como um desafio. Vários métodos foram testados, utilizando por exemplo, Pd /C, DDQ, ou MnO<sub>2</sub>,<sup>30</sup> entretanto, estes não levaram ao produto desejado **2**. A formação de **2**, foi finalmente realizada pelo método de Hayashi, usando carvão ativado em xileno sob refluxo e atmosfera rica em oxigênio por 24h.<sup>31</sup> No geral, essa rota apesar de apresentar elevado número de etapas reacionais, sete, apresenta fácil manuseio e é apta a fornecer o fragmento **2** em escala multigramas, com rendimento global de aproximadamente 7% (Esquema 4).





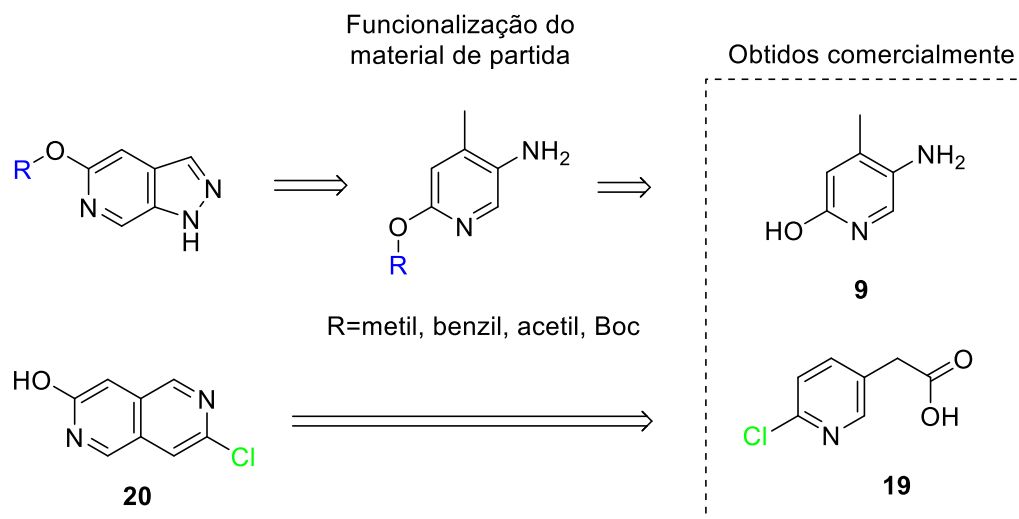
**Esquema 4.** Síntese do fragmento heterocíclico **2**, com rendimentos globais de aproximadamente 7%.

Assim como para o fragmento **1**, a análise dos resultados de espectroscopia de IV indicou como tautômero prevalente a forma hidroxipiridina **2**. Verificando-se a presença de banda em  $3261\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da  $-\text{OH}$  em. Além disso, é possível observar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um simpleto largo referente ao próton do grupo  $-\text{OH}$ , com deslocamento químico em  $\delta$  11,25, quando utilizado  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente (Esquema 4).

Após o estabelecimento de métodos robustos para síntese dos fragmentos **1** e **2**,<sup>16</sup> os quais possibilitam acesso em escala multigramas a estes compostos, o projeto voltou-se para o estudo de métodos sintéticos que permitissem a obtenção de fragmentos estruturalmente relacionados, a partir de modificações ou substituições dos materiais de partida.

### 3.1.4. Modificação ou substituição do material de partida como uma abordagem para a diversificação de fragmentos

Modificações em etapas iniciais de síntese, embora pareçam precisar de uma maior demanda de trabalho, pois podem exigir síntese paralela de vários intermediários, podem ser uma estratégia fácil e simples para acessar posições que se mostram inertes à pós-funcionalização (Esquema 5).



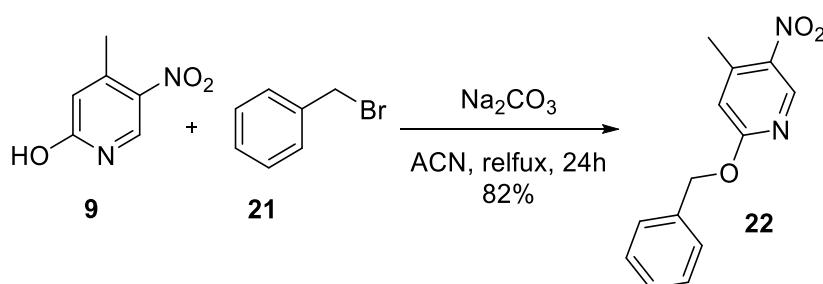
**Esquema 5.** Compostos planejados para posterior acesso aos vetores sintéticos de derivados de **1** e **2**.

Foram planejados dois tipos de compostos derivados de ambos fragmentos, **1** e **2**, a partir de modificações em etapas iniciais de síntese: O-protetidos e derivados halogenados. A primeira classe de derivados foi proposta para a exploração da reatividade dos fragmentos sem comprometimento da seletividade de reações de substituição eletrofílica aos heteroátomos, principalmente para **1**, devido a presença de nitrogênios pirazólicos. A outra estratégia, baseada na obtenção de derivados halogenados foi proposta para fornecer substrato para síntese de biblioteca de derivados, tanto de **1** quanto **2**, a partir de reações de acoplamento cruzado, como por exemplo em reações de Buchwald–Hartwig.<sup>32</sup>

Considerando essa abordagem para obtenção de diversidade e elaboração sintética de fragmentos, foram propostas duas estratégias para modificações em etapas iniciais de síntese: modificações sintéticas na estrutura do material de partida e substituição do mesmo por compostos disponíveis comercialmente.

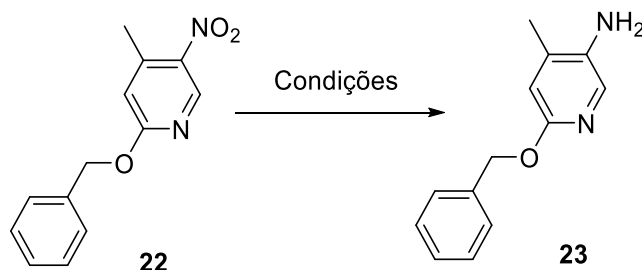
A estratégia de modificações do material de partida foi inicialmente abordada utilizando os materiais de partida para obtenção de **1**. O grupo hidroxila na posição C-5 da estrutura de **1** dificilmente é acessado por estratégias tradicionais de síntese em estágios avançados, devido à competição com o NH pirazólico em reações de substituição eletrofílica. Desse modo, a estratégia de substituição do material de partida, para posterior ciclização em **1**, mostrou-se uma alternativa eficaz para evitar problemas de regioseletividade.<sup>16</sup> Foram planejadas reações para acessar essa posição visando sua inicial proteção e posterior funcionalização.

Inicialmente a hidroxila de **9**, foi protegida com brometo de benzila **21**, na presença de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , em acetonitrila sob refluxo, com rendimento de 82% (Esquema 6).



**Esquema 6.** Reação de proteção de **21**

Uma vez obtido **22**, foram testadas diversas metodologias de redução do grupamento nitro na posição C-3 do anel piridina, por meio da utilização de agentes redutores como o  $\text{Zn}^{(0)}$ ,<sup>33</sup>  $\text{Fe}^{(0)}$ ,<sup>34</sup>  $\text{SnCl}_2$ ,<sup>35</sup> e  $\text{PtO}_2$ ,<sup>36</sup> e Pd/C sob atmosfera de  $\text{H}_2$ <sup>37</sup> (Tabela 5, Esquema 7).



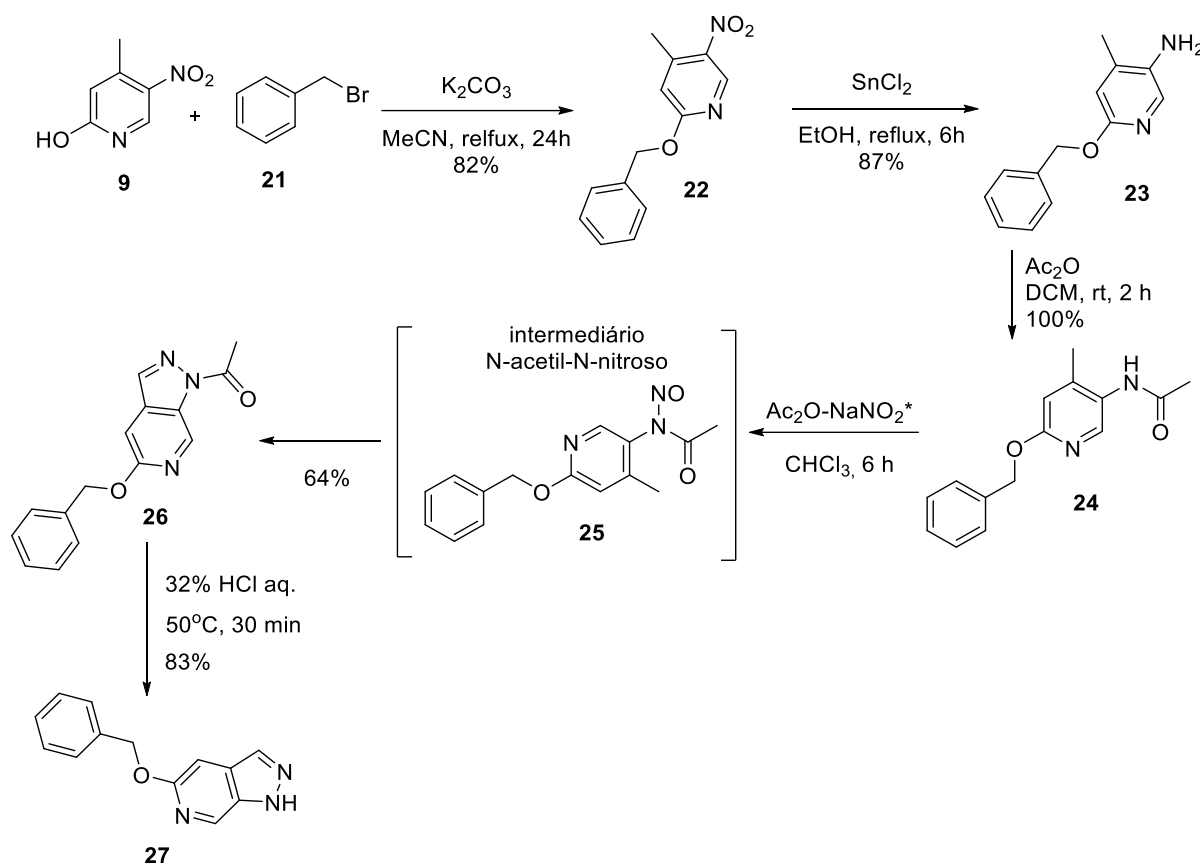
**Esquema 7.** Redução do grupamento nitro de **22**.

**Tabela 5.** Tentativas de redução do grupamento nitro e obtenção de **23**.

Entrada	22 (mmol)	Agente redutor (mmol)	T (°C)	t (h)	Solvente	23 (%)
1	3.6	Zn (0,36)	50	3	EtOH (HCl <sub>aq</sub> )	-
2	4	Zn (1,3)	50	24	EtOH (HCl <sub>aq</sub> )	-
3	4	Pd/C, H <sub>2</sub> - 10 bar (0,4)	Amb	24	EtOH/MeOH	26
4	1.8	SnCl <sub>2</sub> (0,4)	Amb	3	EtOH	-
5	6.4	SnCl <sub>2</sub> (1,4)	Amb	24	EtOH	53
6	6.4	SnCl <sub>2</sub> (1,4)	Refluxo	6	EtOH	87
7	0.2	Fe (0,8)	50	1	EtOH (HCl <sub>aq</sub> )	-
8	0.1	PtO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> - 10 bar (0.01)	Amb	1	Ac <sub>2</sub> O	-

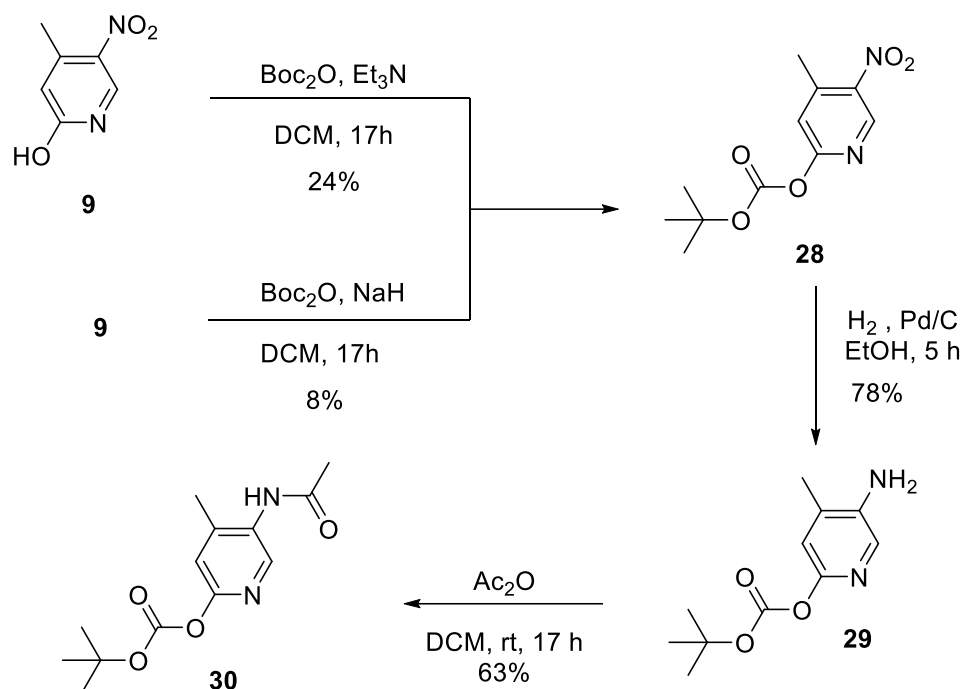
Diferentemente da redução de **22**, a redução do grupo nitro de **23** mostrou-se eficiente quando utilizando hidrogenação catalítica (entrada 3) e SnCl<sub>2</sub>,<sup>35</sup> com rendimentos de 26% e 87%, para as entradas 5 e 6, respectivamente.

Após obtenção da amino piridina **23**, o processo de ciclização para formação do anel pirazólico foi testado. Utilizando o mesmo método descrito acima,<sup>23</sup> foi realizada a acetilação com anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O), com conversão total ao derivado N-acetilado **24**, que foi utilizado para a formação do sistema pirazolo-piridina **27**, por meio da sequência de nitrosação com Ac<sub>2</sub>O-NaNO<sub>2</sub>,<sup>38</sup> que prossegue via subsequentes etapas de rearranjo e ciclização do intermediário N-acetil-N-nitroso **25** à **26**, que após hidrólise fornece o heterociclo desejado **27** (Esquema 8).<sup>38</sup>



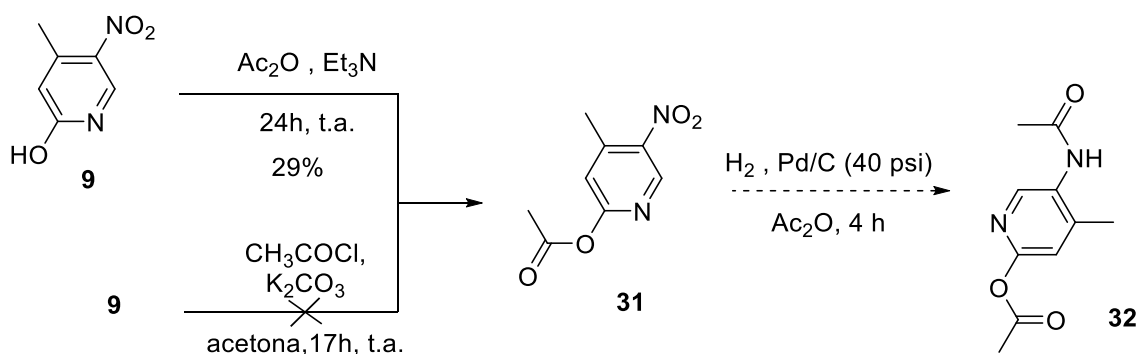
**Esquema 8.** Síntese de **27** a partir de ciclização de intermediário N-acil-N-nitroso, 37% de rendimento global.

Outro grupo utilizado para a proteção da hidroxila na posição 2 foi o dicarbonato de terc-butila (BOC), o método utilizado foi baseado na reação da piridina de partida **9**, com  $Boc_2O$ , em meio básico. Foram testadas duas bases,  $Et_3N$  e  $NaH$ , sendo a primeira mais eficiente para a proteção em relação a segunda, porém ambas apresentaram baixos rendimentos, apesar de possibilitarem a recuperação do material de partida. O material de partida protegido por Boc **28** foi submetido a redução catalítica, resultando na amino piridina **29**, a qual foi acetilada pelo mesmo método descrito anteriormente, resultando em **30**. A rota sintética não teve continuidade até a obtenção do anel pirazólico devido aos baixos rendimentos desta metodologia (Esquema 9).



**Esquema 9.** Síntese de **30** Boc-protégido.

A última proteção testada para esta estrutura foi a acetilação da hidroxila, utilizando  $\text{Ac}_2\text{O}$  e cloreto de acetila, porém assim como a proteção com Boc, foram obtidos rendimentos muito baixos ou insucesso na reação para dar continuidade a rota sintética (Esquema 10).

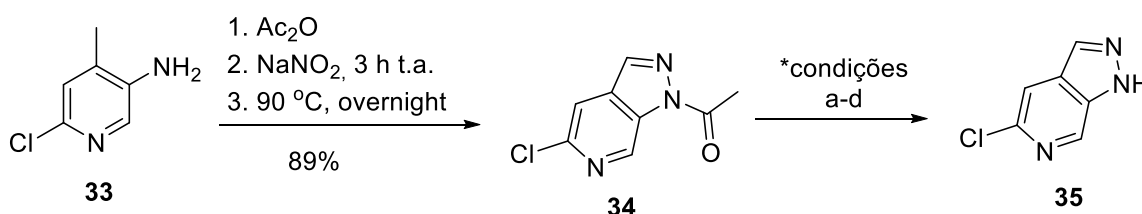


**Esquema 10.** Acetilação de **9**.

Além de reações proteção do grupo hidroxila de **9**, o projeto também explorou a síntese do núcleo pirazolopiridina a partir de diferentes materiais de partida, como a 3-amino-6-cloro-piridina **32** e a 3-amino-6-metoxi-piridina **3**, ambas descritas por Chapman.<sup>21</sup> Entretanto, ele descreve a síntese dos respectivos derivados pirazolopiridina em três etapas, com rendimentos globais de 47% e 63%, empregando **33** e **3** como materiais de partida, respectivamente.<sup>21</sup> Utilizando o método *one-pot* desenvolvido para obtenção de **1**, o presente trabalho é capaz de

chegar de forma mais eficiente aos derivado **35** e **8** com rendimentos de 87% e 48%, respectivamente, em apenas uma etapa (Esquema 11 e Esquema 12). Desse modo, o uso de diferentes aminopiridinas possibilitou a formação de anéis pirazólicos com diferentes padrões de substituição e a obtenção de derivados de **1** de maneira mais prática e escalonável.

Utilizando a cloropiridina **33** como material de partida, foi inicialmente realizada a acetilação do grupamento amina de **33**, em excesso de anidrido acético. Após confirmação do consumo total do material de partida, no mesmo balão foi adicionado  $\text{NaNO}_2$ , para formação do intermediário N-nitroso e rearranjo para formação do anel pirazólico **34**. Subsequentemente, ocorreu a hidrólise do de **34**, resultando em **35**, obtido em rendimentos superiores a 85%. Valores ligeiramente superiores aos obtidos na síntese do fragmento **1**, o qual apresenta hidroxila livre em sua estrutura (Esquema 11).<sup>16</sup>

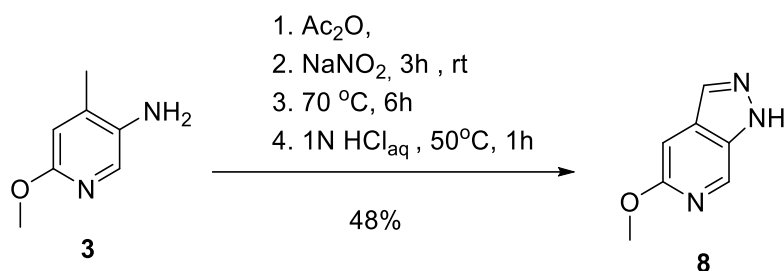


**Esquema 11.** Síntese da pirazolo-piridina **52**. \*Condições: a) 32%  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1h, 98%; b)  $\text{AcOH}_{\text{glacial}}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1h, 96%; c) TFA,  $40^\circ\text{C}$ , 1h, 93%; c) 2N  $\text{KOH}_{\text{aq}}$ , refluxo, 4h, 95%; d) 1N  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$ , refluxo, 4h, 98%.

A estrutura **34** pode ser facilmente desacetilada sob diversas condições, como aquecimento em soluções aquosas ácidas ( $\text{HCl}$ ,  $\text{AcOH}$ , TFA) ou básicas ( $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ), resultando na obtenção de **35** em rendimentos globais superiores a 87%, enquanto na literatura são obtidos rendimentos próximos a 47% em 3 etapas (Esquema 11).<sup>21</sup> A estrutura de **35** foi sugerida com base nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , assim como de massas de alta resolução, que apresentaram sinais condizentes com os descritos na literatura.<sup>22</sup>

Ao utilizar a 3-amino piridina **3** como material de partida para obtenção do heterociclo **8**, o mesmo método *one-pot* foi aplicado com sucesso, com 48% de rendimento, comparado aos 62% obtidos ao longo de três etapas (Esquema 2a e Esquema 12).<sup>16, 21</sup> Que apesar de apresentar rendimento ligeiramente menor, mostrou maior praticidade, uma vez que etapas cromatográficas não são

necessárias, desse modo, compensando o menor rendimento pelo menor tempo de obtenção de **8**.



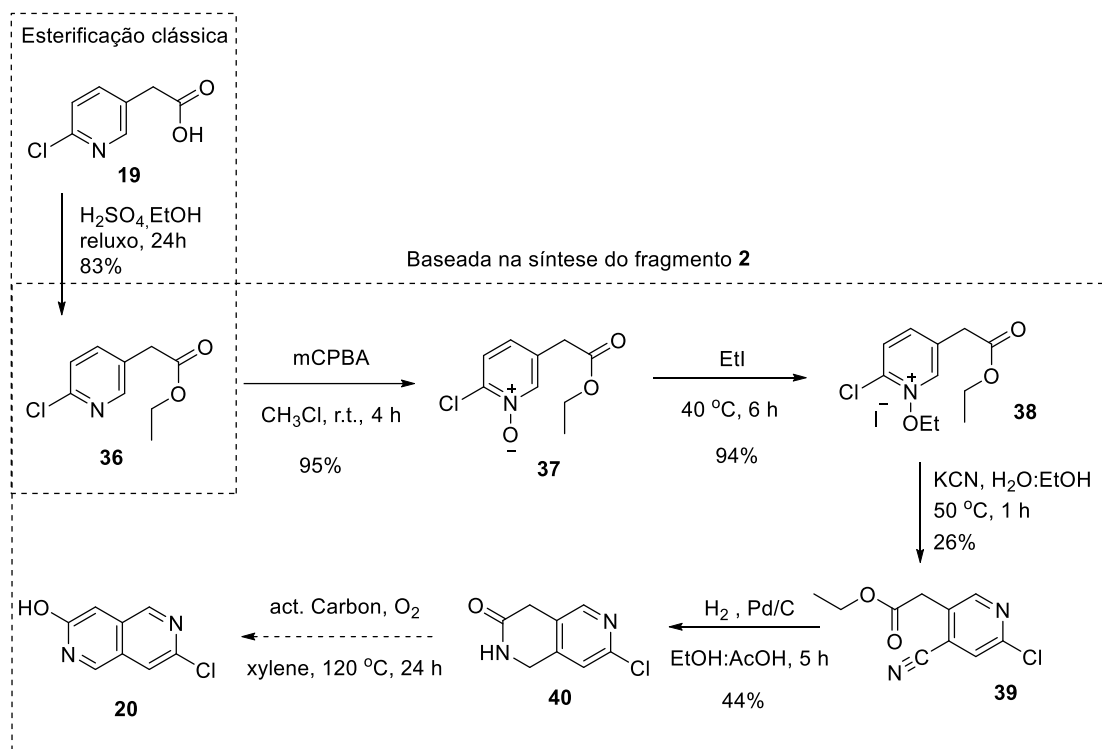
**Esquema 12.** Síntese de **8**, rearranjo N-nitroso para ciclização de derivados de pirazol.

Com relação à modificação do material de partida para o fragmento **2**, diferentemente de **1**, o maior número de etapas sintéticas para sua construção deve ser levado em consideração. Assim, a escolha do vetor mais favorável para a modificação em estágio inicial é governada pela disponibilidade dos materiais de partida e por sua acessibilidade sintética, justificando etapas sintéticas adicionais nos estágios iniciais para acesso seletivo a posições específicas neste fragmento.

A proposta para o estudo reacional e a obtenção de compostos derivados de **2**, foi planejada visando diversificação estrutural na posições C-7 a partir da estratégia de substituição do material de partida. Desse modo, **19**, comercialmente disponível, mostrou-se uma alternativa adequada para introduzir substituintes na posição C-7 através de substituição nucleofílica aromática, em fase avançada, visto que o átomo de cloro pode ser um direcionador para exploração desde vetor em etapas futuras (Esquema 13).<sup>39-41</sup>

A síntese de derivados de **2** a partir do material de partida halogenado, **19**, foi realizada seguindo os mesmos procedimentos descritos previamente para obtenção de **2** (Esquema 4). Diferindo apenas pela etapa de esterificação do ácido piridínico **19**, uma vez que não era disponível comercialmente o éster **36**. Esta etapa foi realizada com base na metodologia clássica de esterificação utilizando ácido sulfúrico e álcool (Esquema 13).<sup>39</sup>





**Esquema 13.** Síntese de **40**, derivado do fragmento **2** modificado na posição 7.

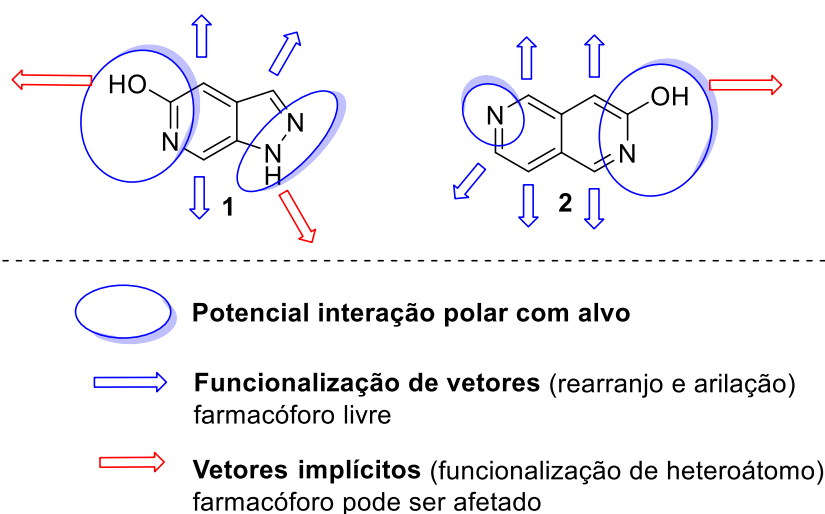
A substituição do material de partida por **19**, apresentou redução nos rendimentos nas etapas de cianação, provavelmente pela possível substituição do átomo de cloro, ou formação de mais produtos de degradação, apresentando um rendimento de apenas 26%, cerca de metade do que era esperado em comparação com o processo original. Do mesmo modo, a etapa de ciclização para obtenção de **40** apresentou menor rendimento, justificado pela possível perda do cloro durante o processo de hidrogenação catalítica. Apesar das reações apresentarem sucesso na formação de **40**, o baixo rendimento tornou inviável a etapa de oxidação a **20** pela baixa quantidade de material obtido (Esquema 13). Assim, mais estudos são necessários para a escalonamento desta rota, para enfim obtenção de **20**.

Desse modo, foram descritas estratégias de funcionalização em etapas prévias de síntese, ou seja, modificação ou substituição de materiais de partida. Estas abordagens apresentaram como uma grande limitação, o elevado número de etapas reacionais para obtenção de diversidade, principalmente para **2**. Desse modo, funcionalizações em estágios avançados, ou seja, funcionalizações de

vetores sintéticos acessíveis, despertaram nosso interesse e tornaram-se o principal foco do trabalho.<sup>11</sup>

### 3.2. Estudo de reatividade dos fragmentos com objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis

Um das características chave para um fragmento ser considerado viável para processos de FBDD é a capacidade de sofrer funcionalização vetorial, a qual determina o crescimento do fragmento em diferentes dimensões, mantendo interações importantes para um farmacóforo específico.<sup>3,10</sup> Embora muitos fragmentos aparentem simplicidade estrutural, o desenvolvimento de estratégias de funcionalização regioespecíficas, em presença de grupos polares, ainda representa um desafio sintético, especialmente para sistemas heteroaromáticos pouco explorados do ponto de vista químico medicinal. A Figura 3 apresenta posições passíveis de funcionalização, sejam carbonos ou heteroátomos, mantendo potenciais farmacóforos livres ou funcionalizados (Figura 3).



**Figura 3.** Exemplo de modificação estratégica de fragmentos subexplorados pela química medicinal, **1** e **2**.

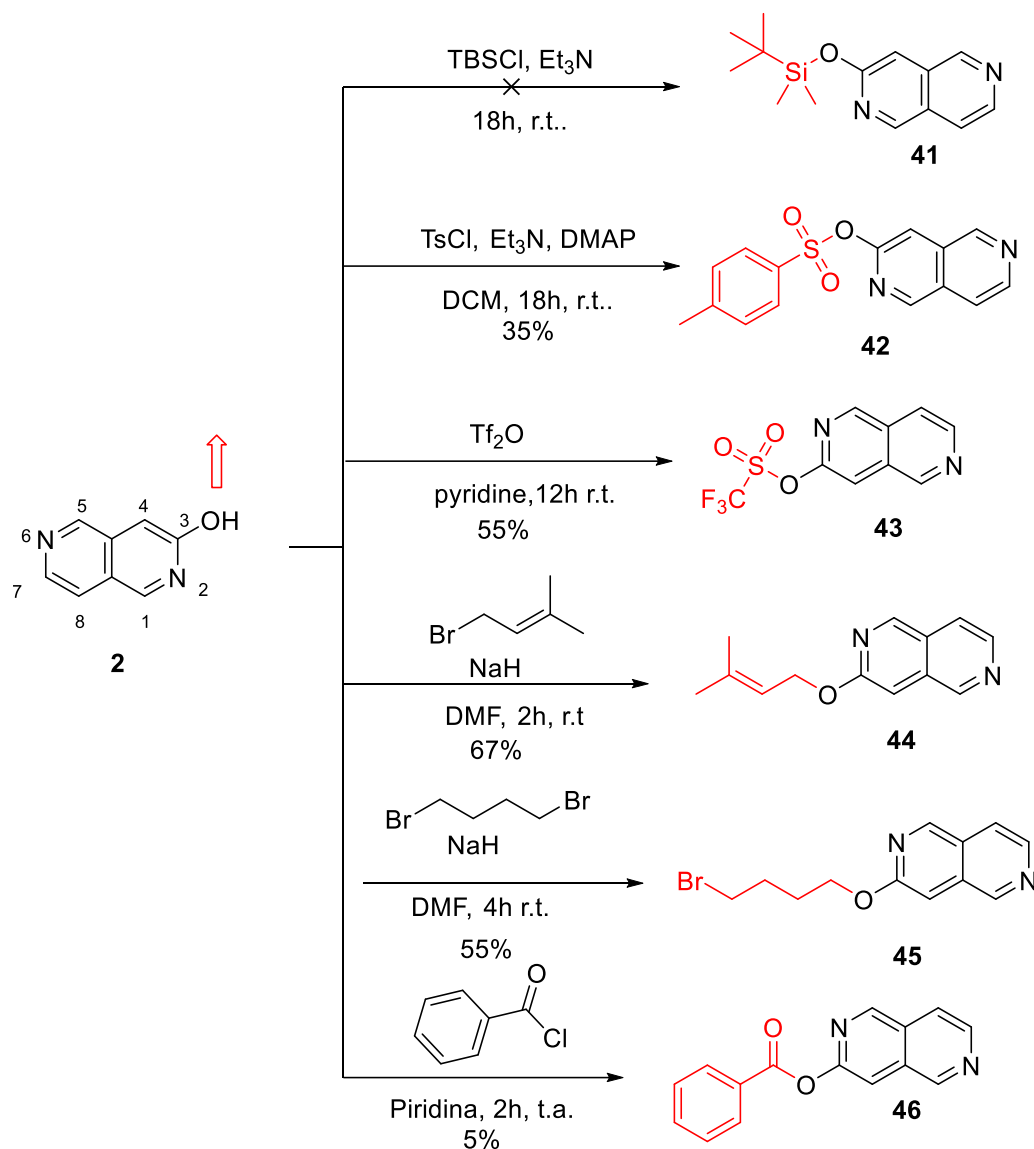
Desse modo, os tópicos seguintes abordam estratégias de funcionalização com o intuito de identificar vetores sinteticamente acessíveis, fundamentais para elaboração de fragmentos. Este estudo de reatividade foi planejado a partir de três estratégias: 1) substituição nucleofílica em heteroátomos; 2) modificação da porção hidroxipiridina; e 3) modificação da fração pirazolo.

### 3.2.1. Estratégia 1: Substituição eletrofílica em heteroátomos

Os fragmentos **1** e **2** apresentam grupos funcionais polares que podem ser explorados por meio de reações de substituição ou adição eletrofílica. Mais especificamente, o N-1 pirazólico na estrutura do fragmento **1** e o grupo hidroxila na posição C-3 de **2** são exemplos de vetores promissores para a síntese de derivados. Desse modo, os estudos de reatividade foram iniciados pelo estudo de funcionalização de heteroátomos, por meio de reações de substituição nucleofílica.

Inicialmente, as reações estudadas foram as que envolveram a nucleofilicidade do grupo hidroxila em C-3 de **2**, na presença de base. Neste sentido, foram testadas reações clássicas de formação de éter de silício, utilizando, TBDMS,<sup>42</sup> e formação de ésteres sulfônicos, por meio da reação com cloreto de tosila.<sup>43</sup> No entanto, apenas a tosilação mostrou formação do produto esperado, **42** (Esquema 14). Posteriormente, foram realizadas algumas substituições na hidroxila, para ativação desta posição por formação de um derivado de triflato **43**,<sup>44</sup> visando reações de acoplamento direto que poderiam ser feitas na elaboração futura. Com sucesso, o triflato foi obtido, sugerindo um potencial acesso para elaboração neste vetor, quando planejado (Esquema 14).

Por fim, foram testadas algumas reações de acilação e alquilação. Utilizando cloreto de benzoíla, foi obtido o produto acilado **46** em rendimentos muito baixos, 5%. Em relação aos produtos alquilados, **44** e **45** ambos foram obtidos em rendimentos moderados de 67% e 55%, respectivamente. Ambos os tipos de halogenetos apresentaram reatividade com a hidroxila de **2**, entretanto os melhores resultados observados foram para substituições com brometos de alquila (Esquema 14).<sup>45</sup>

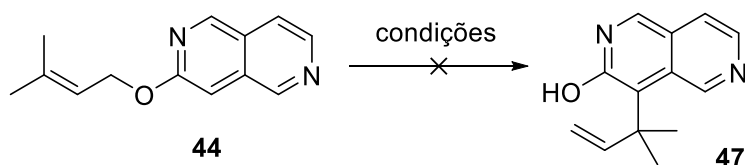


#### Esquema 14. Substituição nucleofílica envolvendo hidroxila em **2**

Várias condições reacionais foram direcionadas para funcionalização da hidroxila de **2**, sugerindo que, apesar dos baixos rendimentos, é uma posição apta a funcionalização através de substituições nucleofílicas por catálise básica. Podendo ser uma estratégia relevante para obtenção de fragmentos alquilados e acilados, assim como triflatos, os quais são úteis substratos para reações de acoplamento de Suzuki catalisado por paládio.<sup>46</sup>

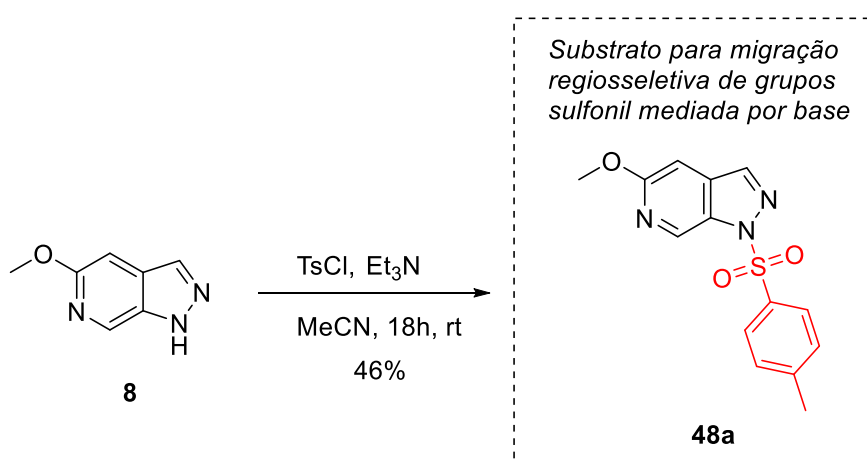
Após a obtenção de dados sobre a reatividade da hidroxila em C-3 de **1**, todavia buscando métodos alternativos para funcionalização do fragmento, foi selecionada a estrutura **44** como potencial alvo para rearranjo do tipo Claisen. Assim, utilizando **44**, algumas estratégias descritas para este tipo de rearranjo foram

testadas: agitação sob temperaturas superiores a 120 °C, e presença de espécies de cobre como sistema catalítico,  $\text{CuCl}_2$  e  $\text{CuI}$ . Todavia não foi observada a formação do produto do rearranjo **47**. Pode-se sugerir que a baixa nucleofilicidade desta posição não favoreça o rearranjo neste caso (Esquema 15).<sup>47, 48</sup>



**Esquema 15.** Tentativa de aplicação de rearranjo de Claisen.

Com o enfoque na funcionalização dos nitrogênios pirazólicos e mimetizando o estudo de reatividade da hidroxila de **2**, foi utilizado o derivado de metoxilado de **1**, o composto **8**. Este foi selecionado por direcionar as reações aos nitrogênios pirazólicos, visto que a hidroxila já estaria metilada, portanto não reativa. Desse modo, foi testada como principal abordagem a reação de tosilção. Realizada em condições semelhantes ao método utilizado para funcionalizar **2**,  $\text{TsCl}$  na presença de  $\text{Et}_3\text{N}$ , entretanto em acetonitrila, resultando **48a**.<sup>43</sup> Esta biaril sulfona **48a**, assim como o método de tosilção, foram de fundamental importância para o método abordado na sequência deste tópico, na sessão **3.2.4** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Tosilação do nitrogênio pirazólico de **8**.

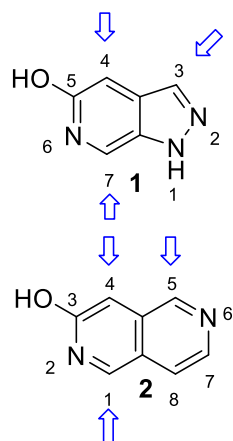
Estratégias de funcionalização de heteroátomos, como as descritas acima, representam a maior categoria de reações empregadas em processos de descoberta de fármacos.<sup>5 14</sup> Entretanto, apesar da relevância químico medicinal destes

produtos de substituição, esse tipo de estratégia pode reduzir o número de interações entre um ligante e seu alvo, isso em decorrência as modificações em heteroátomos. Assim, buscando expandir opções de ferramentas sintéticas para os novos heterociclos aqui desenvolvidos, a exploração de vetores sintéticos teve como principal foco estratégias de funcionalização direta da ligação C-H.

### 3.2.2. Estratégia 2: Modificação da porção hidroxipiridina - Arilação regioseletiva livre de metais de transição

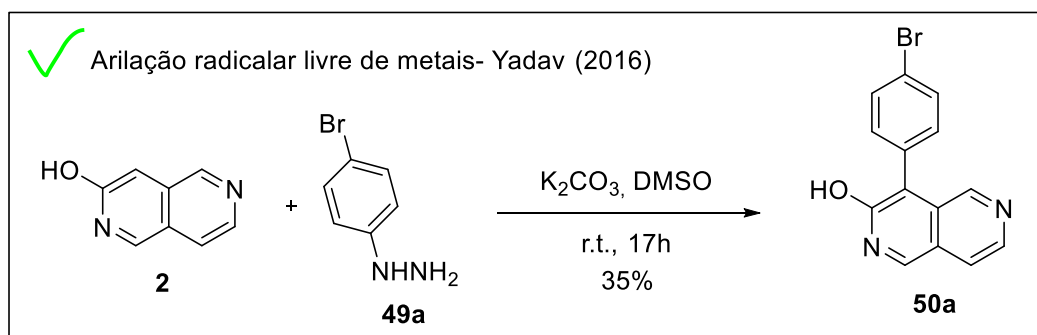
A funcionalização direta da ligação C-H de fragmentos pouco reativos é uma opção para derivatização regioseletiva, em etapas iniciais ou avançadas de síntese para produtos de interesse farmacêutico.<sup>49</sup> Assim, uma triagem de métodos de funcionalização direta de ligação C-H foi realizada para explorar posições acessíveis dos fragmentos **1** e **2**. Foram testadas reações de arilação de ligação C-H por ativação direta,<sup>32, 50, 51</sup> Minisci,<sup>50, 52</sup> Heck,<sup>40</sup> Buchwald-Hartwig, funcionalização de Baran,<sup>53</sup> borilação catalisada por irídio,<sup>54-56</sup> e arilação radicalar livre de metais<sup>49</sup> (Esquema 17).

#### Vetores pretendidos para a funcionalização direta da ligação C-H



#### Exemplos de funcionalização de ligação C-H

- x C-H arilação
- x Reação radicalar Minisci
- x Reação Oxidativa e redutiva de Heck
- x Reação de Buchwald-Hartwig
- x Funcionalização de Baran
- ✓ Borilação catalisada por irídio
- ✓ Arilação radicalar livre de metais



**Esquema 17.** Posições dos heterociclos **1** e **2** selecionadas para exploração.

Os métodos listados no Esquema 17, apesar de descritos para diversos sistemas heterocíclicos, em sua maioria ou não mostraram reatividade ou resultaram em misturas complexas de produtos em reações de funcionalização de **1** e **2**. Entretanto, o método de arilação radicalar livre de metais de transição, descrito por Yadav (2016),<sup>49</sup> apresentou resultados promissores para a arilação do fragmento **1**. Desse modo, o projeto teve seu foco direcionado para o estudo destas reações, envolvendo os heterociclos em estudo neste projeto.

Como alternativa à catálise de metais de transição, fortemente representadas pelo uso de complexos de irídio,<sup>57, 58</sup> rutênio,<sup>59</sup> paládio,<sup>60, 61</sup> ou ródio,<sup>62</sup> foram desenvolvidas diversas metodologias de arilação livre de metais de transição mediadas por radical. Para tal, é utilizada uma variedade de reagentes de acoplamento para gerar intermediários sintéticos radicalares, tais como fenilhidrazinas,<sup>49</sup> ácidos borônicos<sup>49,58, 63, 64</sup> e arilazosulfonas,<sup>65</sup> que mostra a viabilidade destes métodos e caracterizam-nos como ferramentas emergentes e poderosas para a arilação direta de compostos orgânicos. Adicionalmente, esses métodos não apresentam as desvantagens associadas a catálise de metais de transição, tais o alto custo, toxicidade, e sensibilidade a grupos polares desprotegidos, mas principalmente evitando a contaminação por metais de intermediários e produtos farmacêuticos para avaliação biológica.

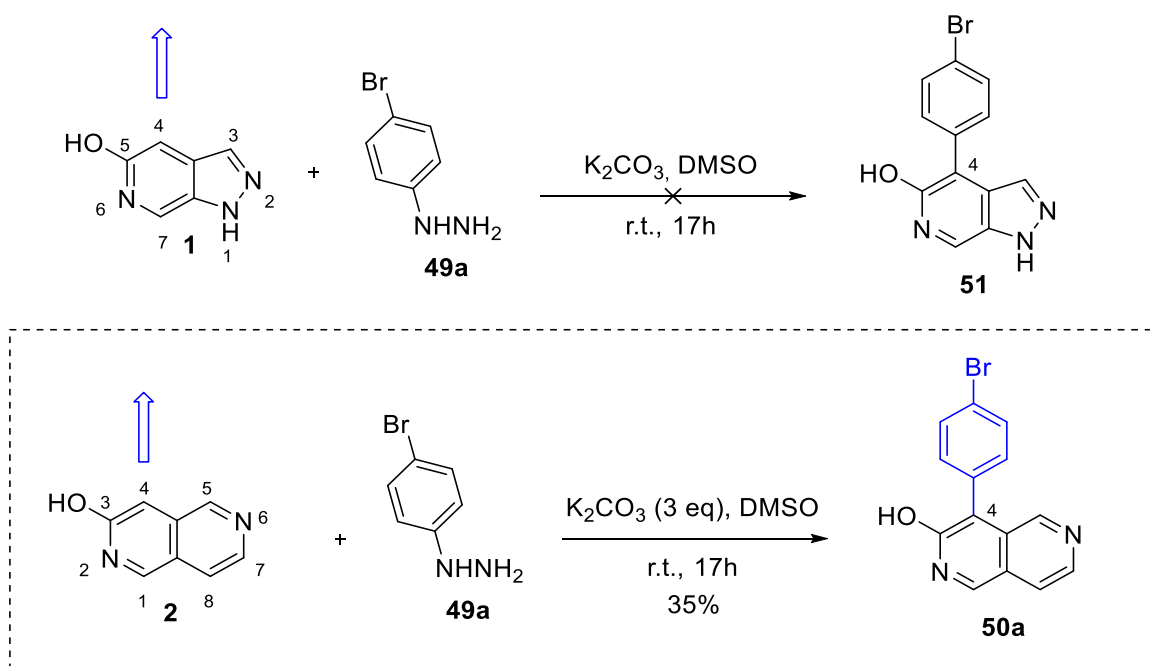
**3.2.2.1. Arilação radicalar regioseletiva de 2-hidroxi-piridinas utilizando fenilhidrazinas**

A arilação regioseletiva de 2-piridonas mediada por radical, descrita por Yadav (2016)<sup>49</sup>, despertou nosso interesse pela simplicidade e robustez para funcionalização de heterociclos relevantes para a química medicinal.<sup>49</sup> Yadav descreve um método regioseletivo de  $\alpha$ -arilação direta e livre de metais de transição de cumarinas e 2-piridonas com fenil-hidrazinas em bons rendimentos. Esta reação prossegue à temperatura ambiente sob condições brandas utilizando reagentes baratos e sem a necessidade de ativação. Este método se enquadra no conceito de exploração sintética de vetores, visto que apresenta tolerância a grupos funcionais polares e heteroátomos de nitrogênio desprotegidos, além da alta

regiosseletividade. É importante ressaltar a importância de heteroátomos, uma vez que grupos polares são capazes de realizar interações de alta afinidade com proteínas, e também incrementar as propriedades físico-químicas semelhantes a fármacos em fragmentos.<sup>66</sup>

Assim, nesta etapa do trabalho foi investigada a aplicação desse método de arilação regiosseletiva dos fragmentos **1**, **2** e **8**, sendo neste último caso também estudada a influência do grupo metoxila na reatividade dos heterociclos por este método de arilação radicalar, em comparação à hidroxila livre.

Inicialmente, este método foi aplicado ao fragmento **1**, no entanto, nenhum produto de arilação foi observado (Esquema 18), nas condições iniciais de estudo, que mimetizavam o artigo original de Yadav.<sup>49</sup> Por outro lado, a reação envolvendo o fragmento **2** foi realizada com sucesso, e forneceu o produto arilado na posição C-4, mesmo que em baixo rendimento (Esquema 17).



**Esquema 18.** Tentativa de arilação de **1** e **2** utilizando 4-bromofenilhidrazina **29a**.

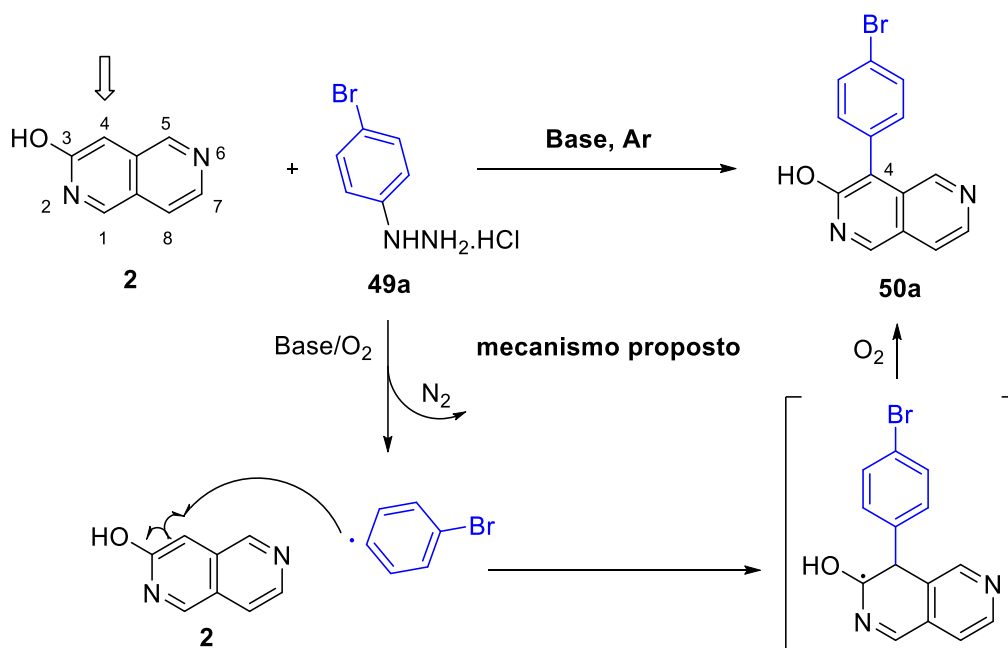
A arilação na posição vizinha a hidroxila de **2** foi sugerida com base nos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ . No espectro de RMN de  $^1H$  de **2** o sinal referente ao hidrogênio a posição C-4, vizinha a hidroxila, é observado em  $\delta$  7,07 ppm como um



simpleto, enquanto que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de arilação **50a** este sinal não é observado. Do mesmo modo, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **2** apresenta um sinal em  $\delta$  99 ppm referente ao C-4, enquanto que o espectro de **50a** apresenta alteração no deslocamento deste carbono. Desse modo, assim como descrito na literatura, foi sugerida arilação na posição vizinha a hidroxila.<sup>49</sup>

Considerando o potencial deste método para a funcionalização seletiva em fase avançada de síntese, um estudo de otimização foi realizado para obtenção das melhores condições para a arilação de nossos fragmentos. Os estudos de otimização realizados envolveram a reação de **2** com o cloridrato de bromofenilidrazina **49a**. É sugerido que o tratamento inicial de fenil-hidrazina **49a**, na presença de base, sob atmosfera de  $\text{O}_2$ , resulte na formação do radical arila por eliminação de  $\text{N}_2$ . Assim, a adição deste radical ao fragmento **2** origina um intermediário radicalar, que é posteriormente estabilizado por ressonância. Após oxidação, o intermediário leva à formação do produto da  $\alpha$ -arilação **50a**.<sup>49</sup> Assim, os esforços de otimização foram direcionados para avaliar a importância dos seguintes parâmetros reacionais: (1) solvente, (2) natureza da base, (3) tempo, (4) proporção de **1** e **49a**, (5) atmosfera e (6) temperatura (Tabela 6).

**Tabela 6.** Arilação regioseletiva livre de transição direta aplicada a **2**, com o objetivo de explorar a posição vizinha a hidroxila, posição 4 de **2**. Otimização das condições de reação.



Ent.	2 (mmol)	49a(eq)	Base (eq)	Solv.	Atm	T	t(h)	50a (%)
1	0.068	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	H <sub>2</sub> O	-	t.a.	17	14
2	0,13	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	MeCN	-	t.a.	17	15
3	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMA	-	t.a.	17	19
4	0,1	1,2	-	DMSO	-	t.a.	48	-
5	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	DMSO	-	t.a.	17	11
6	<b>0,1</b>	<b>1,2</b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3)</b>	<b>DMSO</b>	-	t.a.	17	<b>35</b>
7	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	DMSO	-	t.a.	17	36
8	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	t.a.	4	8
9	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	t.a.	48	25
10	0,17	2,4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	t.a.	17	27
11	0,1	2,4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	t.a.	17	29
12	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	O <sub>2</sub>	t.a.	17	20
13	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	Ar	t.a.	17	12
14	0,1	1,2	Et <sub>3</sub> N (3)	DMSO	-	t.a.	17	3
15	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	50 °C	17	11
16	0,1	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	DMSO	-	0 °C	17	9

O primeiro tópico abordado foi a escolha do solvente para a arilação (1). Os solventes foram testados com base na capacidade de solubilizar o heterociclo **2**, uma vez que este apresenta alta solubilidade em água (2,1 g / L) resultando também em baixa solubilidade em alguns solventes orgânicos usuais, como DCM, clorofórmio ou acetato de etila. Dentre os solventes testados, água (entrada 1), acetonitrila (entrada 2), DMA (entrada 3) e DMSO (entrada 4), o melhor resultado foi observado para este último, DMSO. Corroborando a sugestão de um efeito sinérgico como oxidante para a geração radical.<sup>67</sup>

Em seguida foi analisada a natureza da base (2). O uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> apresentou melhores resultados em comparação com Et<sub>3</sub>N (entrada 14), base solúvel. Também os equivalentes de base estão relacionados à formação de radicais (entrada 5, 6 e 7), conseqüentemente ao rendimento, de modo que observou-se um pequeno excesso de base (entrada 6) seria necessário para o aumento do produto de

arilação. No entanto, o excesso acima de 3 eq (entrada 7) de base não faz diferença significativa no rendimento.

Em relação aos tempos de reação (3), as reações foram seguidos por tempos experimentais de 4 h (entrada 8), 17 h (durante a noite) (entrada 6) e 48 h (entrada 9). Aparentemente, a reação necessita de 12 horas para ser completada, assim como foi observado que a longa exposição, 48 h em DMSO, gera uma mistura mais complexa de produtos, quando comparado à reação durante a noite, sugerindo que o DMSO poderia funcionar como agente oxidante.

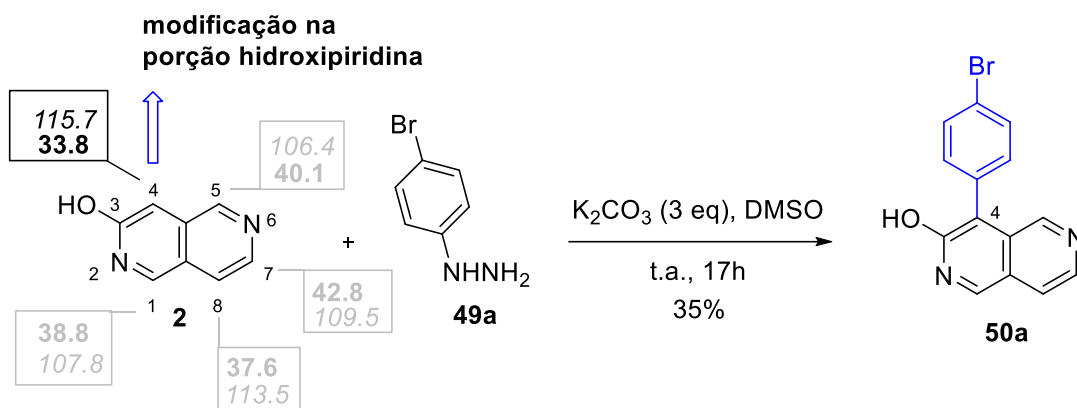
Outro parâmetro analisado foi a proporção entre **2** e **49a** (4), onde o aumento de equivalentes de **49a** para mais de 1,2 eq. resultou em aumento da complexidade da mistura de reacional (entrada 11), o que dificultou o isolamento do produto. Assim como o aumento **49a**, mostrou vestígios de biarilação de **2**.

Por fim, foram testadas diferentes atmosferas e temperaturas. (5) Para verificar a influência de atmosfera inerte ou rica em oxigênio, realizamos a reação sob argônio (entrada 13), oxigênio (entrada 12), e também em frasco aberto (entrada 6). O uso de oxigênio ou ausência dele não mostrou influência relevante no rendimento da reação, indicando que, apesar do oxigênio ser sugerido como necessário para o mecanismo da reação, deve haver algum outro agente oxidante envolvido. (6) A reação também foi realizada a baixa temperatura (0°C) (entrada 16) e aquecimento relativo (50°C) (entrada 15), porém não houve efeito de relevância da temperatura na formação do produto.

As condições otimizadas foram semelhantes. ao descrito por Yadav (2016).<sup>49</sup> Utilizando 1 eq. de 2-piridona, 1,2 eq. de **49a** e 3 eq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMSO sob agitação à temperatura ambiente por 18h, Yadav obteve 82% de rendimento para o produto de  $\alpha$ -arilação. Entretanto, aplicando condições semelhantes ao fragmento **2**, foi obtido apenas 35% de funcionalização da posição vizinha à hidroxila. Provavelmente devido a presença do anel fundido com piridina, o que reduz drasticamente a reatividade desse sistema quando comparado ao descrito por Yadav.<sup>49</sup>

Em busca de mais informações sobre a reatividade de **2** frente este método, foi observado que recentemente, vários estudos utilizaram a ativação de ligação C-H

em combinação com cálculos de DFT, para descrever a funcionalização radicalar em compostos heterocíclicos.<sup>68</sup> Apesar de não se tratar de um método de ativação, complementarmente foram realizados cálculos de DFT para maior compreensão do mecanismo reacional envolvendo o fragmento **2** e a hidrazina **49a** (Esquema 19).

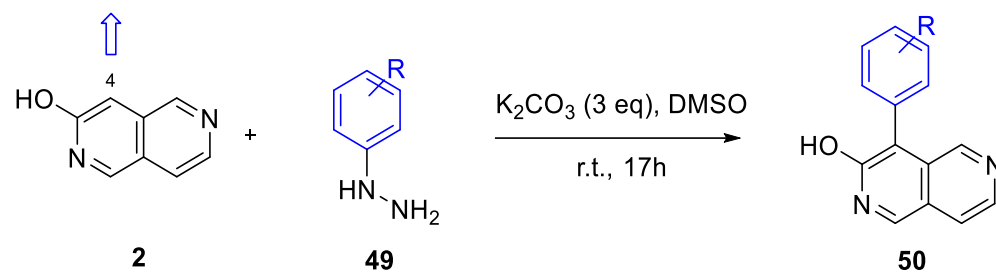


**Esquema 19.** Arilação regioseletiva da porção hidroxipiridina de **2**, associados a valores de pKa (negrito), em DMSO obtidos usando cálculos de DFT (PCM / B3LYP / 6-311 ++ G (d, p)) e valores de BDE (em *itálico*) em kcal mol<sup>-1</sup> calculados no nível de teoria B3LYP / 6-31 + G (d, p).

Desse modo, os valores de pKa foram calculados usando reações isodésmicas em DMSO para estimar a reatividade da hidroxipiridina **2**. O hidrogênio mais ácido, dentre aqueles do anel aromático, está previsto para ser ligado a C-4, que mostra valores em torno de 33 unidades de pKa (Esquema 19). Esses resultados estão de acordo com nossos dados experimentais que indicam a posição C-4 como o local preferido para o ataque de radicais arila, corroborando o uso de valores calculados de pKa para a predição de reatividade de estudos de ativação de ligação C-H.<sup>69</sup>

Subsequentemente, foi verificado o escopo desta reação para o fragmento **2** frente diferentes fenil-hidrazinas como fonte de radical arila com base nas condições otimizadas (Tabela 7).

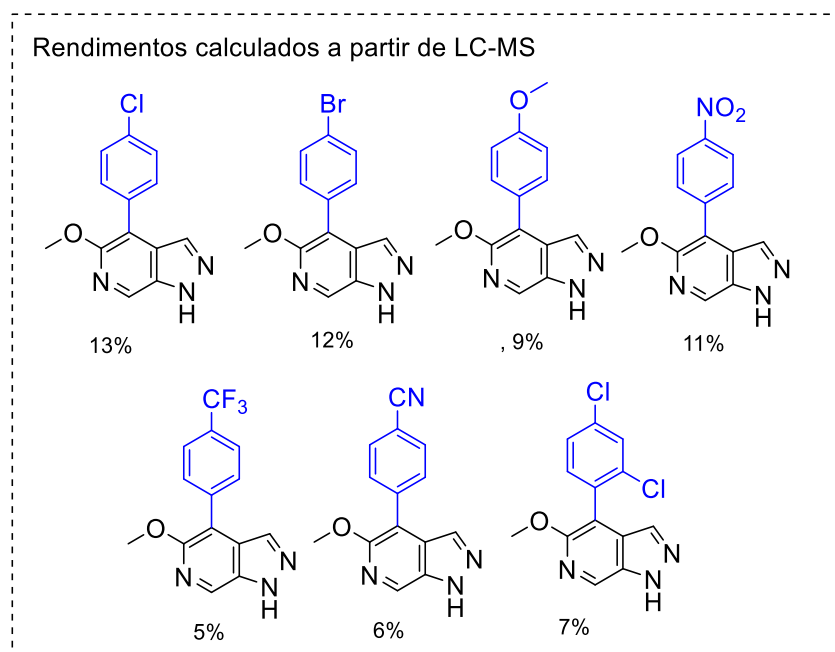
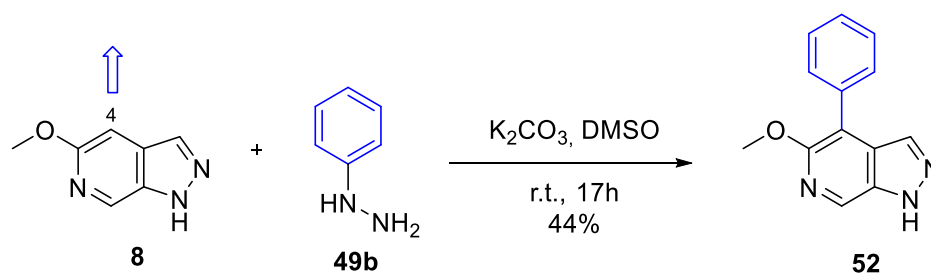
**Tabela 7.** Escopo do método de arilação regioseletiva livre de metais de **2**.



Entrada	49	50	(%)
1	49a	50a	35
2	49b	50b	67
3	49c	50c	42
4	49d	50d	47
5	49e	50e	28
6	49f	50f	31
7	49g	50g	39
8	49h	50h	7
9	49i	50i	23
10	49j	50j	17
11	49k	50k	-

O método de arilação regioseletiva de **2**, por metodologia livre de metais, resultou na maioria dos casos na arilação esperada, destacando a robustez desta estratégia e sua compatibilidade com grupos funcionais polares livres. A fenil-hidrazina **49b** (Entrada 2), mostrou o melhor resultado para funcionalização na posição vizinha à hidroxila, 67%, sugerindo uma melhor estabilização radical em um anel não substituído. Neste sentido, é possível observar menores rendimentos quando se utiliza fenil-hidrazinas substituídas. Tanto fenil-hidrazinas substituídas por grupos eletrodadores, 4-metoxifenilhidrazina **49c** (Entrada 3), como eletrosacadores, tais como brometo **49a** (Entrada 1), cloretos **49g** (Entrada 7), **49h** (Entrada 8), **49i** (Entrada 9), cianeto **49f** (Entrada 6), nitro **49j** (Entrada 10), **49k** (Entrada 11), ácido carboxílico **49e** (Entrada 5) e trifluorometil **49d** (Entrada 4), resultaram em rendimentos de baixo a moderados, entre 12-47%. No caso de fenilhidrazinas dissubstituídas, os rendimentos foram ainda mais baixos ou não houve reação, o que pode sugerir que também o fator estérico, aliado ao eletrônico, afetam a reação de arilação. De fato, esse método se mostrou útil para acessar a posição vizinha a hidroxila de **2** de maneira seletiva. Apesar de apresentar limitações, visto os rendimentos moderados obtidos, este método é uma ferramenta alternativa para arilação regioseletiva para fragmentos derivados de hidroxipiridinas, como **2**, visto que diferentes métodos não mostraram reatividade frente este fragmento, além de ser um método tolerante a grupos polares.

Baseado no sucesso da arilação regioseletiva de **2** e não reatividade observada para **1** (Esquema 18), o mesmo método otimizado foi aplicado a **8**. Foram obtidos rendimentos inferiores a 10% para todas as fenil-hidrazinas testadas anteriormente, exceto para a fenil-hidrazina **49b**, a qual resultou no produto de arilação **52**, com rendimento de 44%. Apresentando maior rendimento frente a fenil-hidrazina não substituída, assim como observado na arilação do fragmento **2**. Os baixos rendimentos foram atribuídos à formação de misturas de produtos de arilação, incluindo produtos de arilação múltipla, conforme avaliado por análise LC-MS. Assim, este método não foi seletivo para  $\alpha$ -arilação neste caso, apresentando vários produtos de arilação, incluindo a sugestão de biarilação de **8** a partir dos espectros de LC-MS (Esquema 20).

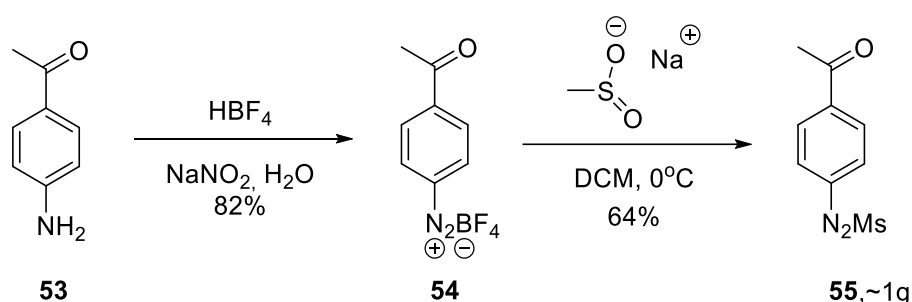


### Esquema 20. Método de arilação regioseletiva livre de metal de **8**.

Yadav obteve a funcionalização de 2-piridonas utilizando diferentes hidrazinas em rendimentos entre 68-82%.<sup>49</sup> Comparando os resultados descritos com os obtidos neste trabalho, é possível verificar a influência do anel piridina fundido a hidroxipiridina em **2**. Esta maior complexidade eletrônica atribuída a fusão dos heterociclos, resultando em maior deficiência eletrônica na estrutura de **2** em relação a 2-piridona utilizada por Yadav. Consequentemente os rendimentos para arilação de **2** são inferiores aos descritos por Yadav, inferiores a 67%. Apesar disso, este método não requer proteção dos grupos funcionais polares, como a hidroxila ou N-H tipo pirrol, que é frequentemente necessária na catálise por metais de transição<sup>49</sup>. Além disso, este método é capaz de fornecer uma derivatização em estágios avançados de síntese, com economia de etapas, utilizando hidrazinas como gerador de radicais, quando na presença de base, em frasco aberto.

### 3.2.2.2. Arilação radicalar regioseletiva de 2-piridonas utilizando arilazo sulfonas em “Fluxo Solar”

Reações fotoquímicas se tornaram uma ferramenta importante para químicos orgânicos. A luz visível (solar) pode ser convenientemente utilizada, no entanto, somente quando se utilizam compostos orgânicos coloridos ou em processos fotocatalisados induzidos por fotocatalisadores de absorção de luz visível. Arilazo sulfonas são derivados coloridos, termicamente estáveis, de sais de aril diazônio, sendo utilizados como substratos valiosos para a síntese de compostos (hetero)biarilícos sem necessidade de (foto)catálise por metais ou qualquer outro aditivo. Arilazo sulfonas podem ser facilmente sintetizadas a partir de anilinas, utilizando  $\text{HBF}_4$  e  $\text{NaNO}_2$  para obtenção do respectivo sal de diazônio **54** e subsequente reação com metanosulfonato de sódio, resultando na estrutura de arilazo sulfona **55** em bom rendimento e escala multigramas (Esquema 21).<sup>65</sup>



**Esquema 21.** Síntese de arilazo sulfone **55a**.

Arilazo sulfonas possuem um inegável potencial para a geração seletiva de radicais e cátions arila, quando é variada as condições de irradiação (luz visível para o primeiro e luz UVA para o último).<sup>70</sup> Irradiação a 450 nm resulta na ocupação do estado  $1n\pi^*$  e homólise da ligação S-N para fornecer o par de radicais arila ( $\text{Ar}^\bullet$ )/ metanossulfonila ( $\text{CH}_3\text{SO}_2^\bullet$ ). Por outro lado, a irradiação a 366 nm resulta na ocupação do estado  $1\pi\pi^*$ . E neste caso, o cruzamento entre sistemas  $3\pi\pi^*$  é seguido por clivagem heterolítica da ligação S-N, para gerar um sal de aril diazonium ( ${}^3\text{ArN}_2^+$ ).<sup>70</sup> Entretanto, a eficiência da captura de luz é muitas vezes um fator limitante na fotoquímica preparativa. A menos que soluções muito diluídas dos reagentes sejam irradiadas, a absorção total da radiação incidente dentro do frasco reacional é frequentemente um problema. Assim, o uso de um reator apropriado



para atingir taxas de produção absolutas aceitáveis e reduzir o consumo desnecessário de solvente é justificado.<sup>70</sup>

Os reatores de fluxo são frequentemente usados para melhorar as transformações fotoquímicas, uma vez que o uso de sistemas de fluxo micro capilar permite o uso altamente eficiente da luz incidente, mesmo com meios de reação relativamente concentrados. O reator de fluxo solar é um sistema de micro fluxo capilar simples que utiliza a radiação solar como uma fonte de energia. Surpreendentemente, mesmo as transformações fotoquímicas na faixa ultravioleta podem ser realizadas com maior eficiência em termos de taxas de conversão e rendimento no reator "fluxo solar", em comparação com as reações clássicas em bateladas usando lâmpadas fluorescentes.

Com isso em mente, foi associado o uso de arilazo sulfonas para arilação de compostos heteroaromáticos, utilizando o conceito do reator de fluxo solar, recentemente descrito por Opatz (2017),<sup>70</sup> demonstrando assim reações radicalares em fluxo, e livres de catalisadores, catalisadas por luz visível para aumentar o rendimento em relação às condições clássicas.

Neste projeto, foram utilizados dois reatores de fluxo solar. O primeiro foi descrito pelo grupo Prof. Opatz, apresentando 25m de tubos FEP (Propileno Etileno Fluorado) de 10m, AD = 1,59mm / ID = 1,0mm, instalado em suporte metálico.<sup>70</sup> O segundo reator foi construído de maneira semelhante diferindo apenas em relação a extensão dos tubos e estrutura de suporte. Foram utilizados 10 m de tubo FEP (Propileno Etileno Fluorado) de 10m, AD = 1,59mm / ID = 1,0mm; pedido de Chromatographie Handel Müller (Fridolfing, Alemanha, Art-Nr: 701528), uma vedação de plástico e uma placa de cortiça. Para conectar o tubo FEP com Norm-Jectsyringes (da Henke Sass Wolf, Tuttlingen, Alemanha) ou cânulas de aço (HSW-ECO Luer Lock 1.60x35 mm), foram utilizadas as conexões Hy-LokD. O segundo reator foi otimizado para evitar o aquecimento, reduzir o peso e, conseqüentemente, melhorar o manuseio (Figura 4).

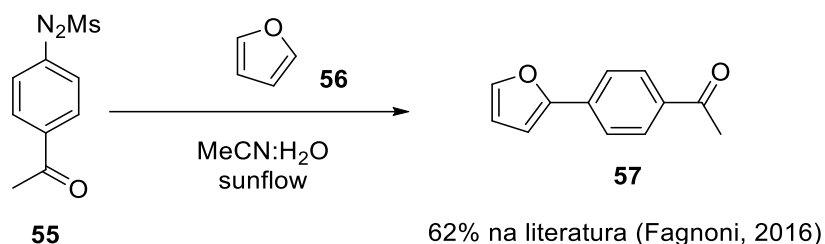


**Figura 4.** Imagem do reator “fluxo de sol” de 25m e 10m.

Combinando luz solar, uma fonte de luz mais sustentável, a um reator microcapilar para obter reações rápidas e benéficas ao meio ambiente em fluxo, nossos esforços iniciais foram extrapolar e otimizar a estratégia de arilação utilizando azossulfonas.<sup>65</sup>

Os fragmentos **1** e **2** apresentam complexa reatividade, como pôde ser observado pelos resultados até então descritos, desse modo, a obtenção de opções metodológicas para sua funcionalização são de extrema importância. Para provar a eficiência e utilidade da abordagem de “fluxo solar”, foi iniciado um estudo cinético da reação descrita por Fagnoni, utilizando compostos heteroaromáticos mais simples, como o furano **56**, para posterior aplicação ao fragmento **2** e derivado **8**.<sup>65</sup>

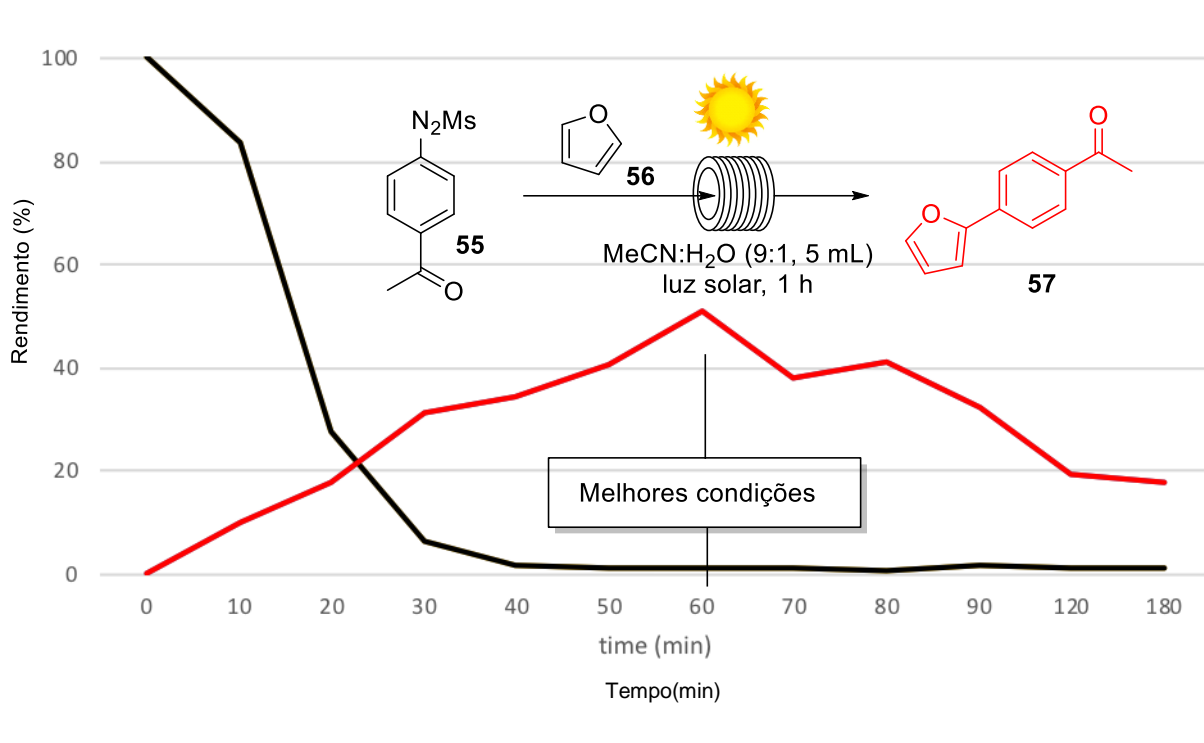
O exemplo escolhido para o estudo foi a reação entre a arilazo sulfona **55** (1 eq) e o furano **56** (10 eq) (Esquema 22). Esta escolha foi realizada com base na disponibilidade dos reagentes, **55a** e **56**. Os estudos de cinética e otimização reacional foram inicialmente realizados entre o final de junho e o final de agosto de 2017 em Mainz, Alemanha (49 °, 59'27,9"N), com uma temperatura média da solução no fluxo solar de 30°C.



**Esquema 22.** Reação selecionada para realizar o estudo cinético.<sup>65</sup>

Para o estudos da cinética reacional, uma solução estoque foi injetada no capilar do reator por 180 minutos. A cada 10 minutos durante os primeiros 90 minutos, depois aos 120 e 180 minutos, pequenas alíquotas (0,5 mL) da solução foram removidas do capilar. O solvente de cada alíquota foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo obtido era então dissolvido em  $\text{CDCl}_3$ , depois adicionado o padrão interno para determinação do rendimento da reação. Foi utilizado como padrão interno o 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno. Então com base na nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das alíquotas referentes a cada tempo reacional, foi possível calcular o consumo da arilazo sulfona **55** assim como o rendimento do produto arilado **57** em relação ao tempo, a partir da comparação com o padrão interno (Tabela 8).

**Tabela 8.** Estudo cinético da reação em “Sunflow” - arilações livre de metal via arilsulfonas no reator solar. As conversões ao produto arilado foram calculadas por RMN de  $^1\text{H}$  com 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno como padrão interno.



Com base nos resultados da espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, foi verificado que a arilazo sulfona **55** foi completamente consumida após 60 min de exposição à luz solar, sendo o maior rendimento para essa condição, 51%. A formação do produto esperado **57** ocorre durante o consumo da arilazo sulfona, porém ainda continua a aumentar na ausência de **55**, o que pode indicar outra espécie intermediária. Desse modo, podemos sugerir que o melhor tempo reacional é de 1 hora. O que, de fato, mostra a eficiência do uso de reatores de fluxo solar, pois foi obtida uma considerável redução no período reacional. Fagnoni descreve a obtenção de **57a**

através de reação convencional em balão, sob exposição a luz solar durante 3 dias com rendimento de 62%.

Com o objetivo de melhorar os rendimentos de arilação, foram realizados estudos de otimização das condições reacionais, abordando parâmetros como: concentração de solução estoque de arilazo sulfona **55**, efeito do solvente, equivalentes de substrato. As reações de otimização foram realizadas estabelecendo o tempo reacional em 60 minutos com base no estudo cinético.

**Tabela 9.** Influência da concentração da solução estoque no rendimento de arilação, utilizando ACN:H<sub>2</sub>O(9:1) como solvente e 10 eq de **56**.

Entrada	Concentração da solução estoque de <b>55a</b> (M)	<b>57</b> (%)
1	0,0125	28
2	0,05	51
3	0,1	26

**Tabela 10.** Efeito do solvente no rendimento de arilação, **55** (0,05 M) e 10 eq. de **56**.

Entrada	Solvente	<b>57</b> (%)
1	ACETATO DE ETILA	17
2	DIETILCARBONATO	16
3	MECN:H <sub>2</sub> O (9:1)	51

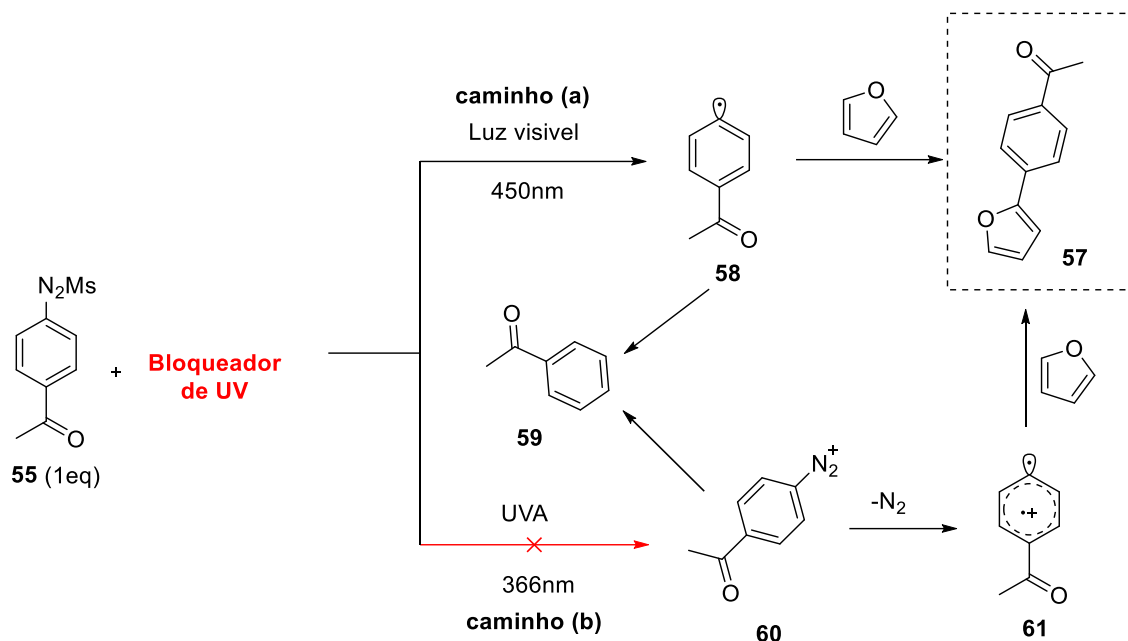
**Tabela 11.** Influência da proporção entre arilazo sulfona **55** (0,05M) e furano **56** em ACN:H<sub>2</sub>O (9:1).

Entrada	<b>56</b> (eq)	<b>57</b> (%)
1	0.5	4
2	10	51
3	20	47

Com base nos experimentos de otimização, a melhor condição para a reação de arilação obtida é semelhante à descrita por Fagnoni.<sup>65</sup> Diferindo apenas na concentração de **55**, sendo obtida como melhor concentração 0,05M de **55** enquanto foi descrito 0,1 M por Fagnoni (Tabela 9).<sup>65</sup> Em relação, ao solvente os resultados foram os mesmos. Sendo a solução ACN:H<sub>2</sub>O (9:1) mais eficiente para arilação (Tabela 10). E por fim, analisando a proporção entre os reagentes, verificou-se que a inversão do reagente limitante resulta em uma drástica redução do rendimento, quando utilizado 0,5 eq. de **56** para 1 eq. de **55**, obteve-se apenas 4% do produto de arilação **57**. Por outro lado, o excesso de **56** quando utilizado em sunflow não apresentou aumento significativo, porém este excesso descrito por Fagnoni aumentou em 25% o rendimento da reação (Tabela 11). Apesar do resultado satisfatório da reação em fluxo solar com rendimento de 51%, ainda havia espaço para otimização, visto que em balão, sob exposição a luz solar por 3 dias fora obtido 62% de **57** por Fagnoni.

Assim, com base no mecanismo de arilação proposto para arilazo sulfonas, é sugerido que a formação de cátions de arila **60**(caminho b), ao invés de radicais arila **58** (caminho a), poderia ter influência na formação do produto de arilação **57**. Pois quando sob irradiação a 366 nm ocorre majoritariamente clivagem heterolítica da ligação S–N, gerando **60**.<sup>70</sup> Este intermediário entretanto, só reagiria com **56** após eliminação de N<sub>2</sub>. Desse modo, o caminho (b), por apresentar maior número de etapas poderia estar reduzindo o rendimento da arilação, já que ele apresenta uma etapa a mais que o caminho (a) (Esquema 23).

Com isso em mente, foram realizadas reações de fluxo solar utilizando bloqueadores de UV, com o objetivo de evitar exposições a um menor comprimento de onda, uma vez que os cátions arílicos são descritos como formados principalmente a 366nm e radicais arila a 450nm.



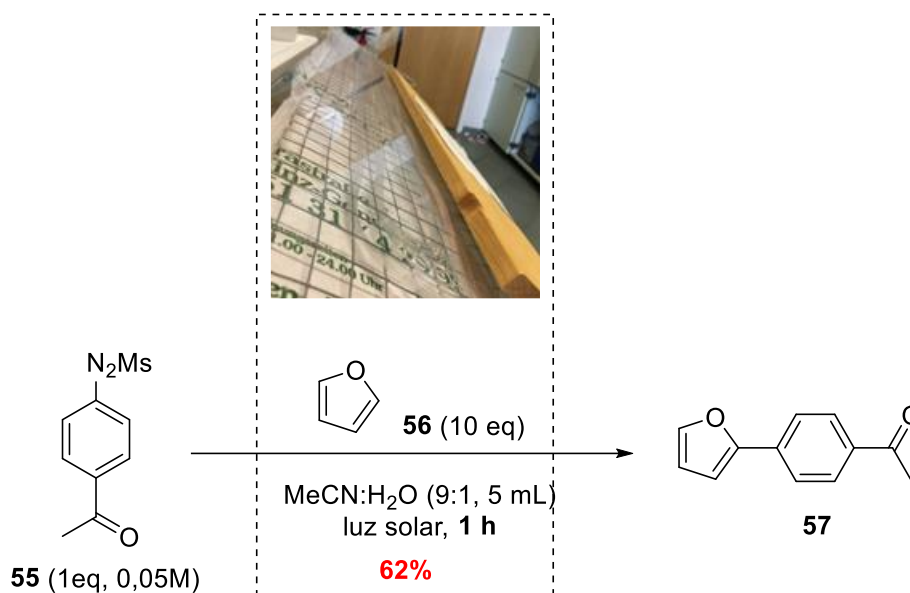
**Esquema 23.** Estratégia proposta para otimização da arilação em fluxo solar.

Para isso, foram utilizados bloqueadores de UV: protetor plástico Makrolon® (5 mm de espessura) para bloquear qualquer UV-A, filme de proteção UV-A e filtro solar (fator de proteção 30) (Esquema 24, Tabela 12). O protetor Makrolon® é uma placa plástica transparente, a qual foi cortada sob medida de acordo com o tamanho do reator. Então para que a reação fosse realizada utilizando Makrolon®, a placa foi instalada sobre os tubos, cobrindo-os por completo (entrada 1 e 5). Também foi utilizado filme de proteção UV-A, semelhante aos aplicados em vidros de casas e carros. Para isto, o filme plástico foi aplicado quando necessário sobre o Makrolon® (entrada 2). Do mesmo modo, quando utilizado filtro solar para proteção UV, o filtro foi aplicado sobre o Makrolon® instalado (entrada 3) ou aplicado sob filme plástico o qual foi sobreposto ao reator sem o Makrolon® (entrada 4). Interessantemente, ao utilizar protetor plástico Makrolon® UV, bem como filtro solar, que de acordo com a literatura poderiam aumentar o balanço de radicais arila,<sup>70</sup> houve um aumento no rendimento de arilação de 51% para 62%, o mesmo valor descrito na literatura para condições convencionais, entretanto, com o tempo reacional otimizado de 3 dias para 1 hora.

O uso do protetor plástico UV é a primeira escolha em comparação ao filtro solar, considerando que este último requer mais atenção durante o processo de aplicação, para garantir uniformidade e reprodutibilidade.

**Tabela 12.** Parâmetros otimizados para a arilação sem metal - O reator de 25m de “fluxo solar” foi equipado com blindagem de plástico UV.

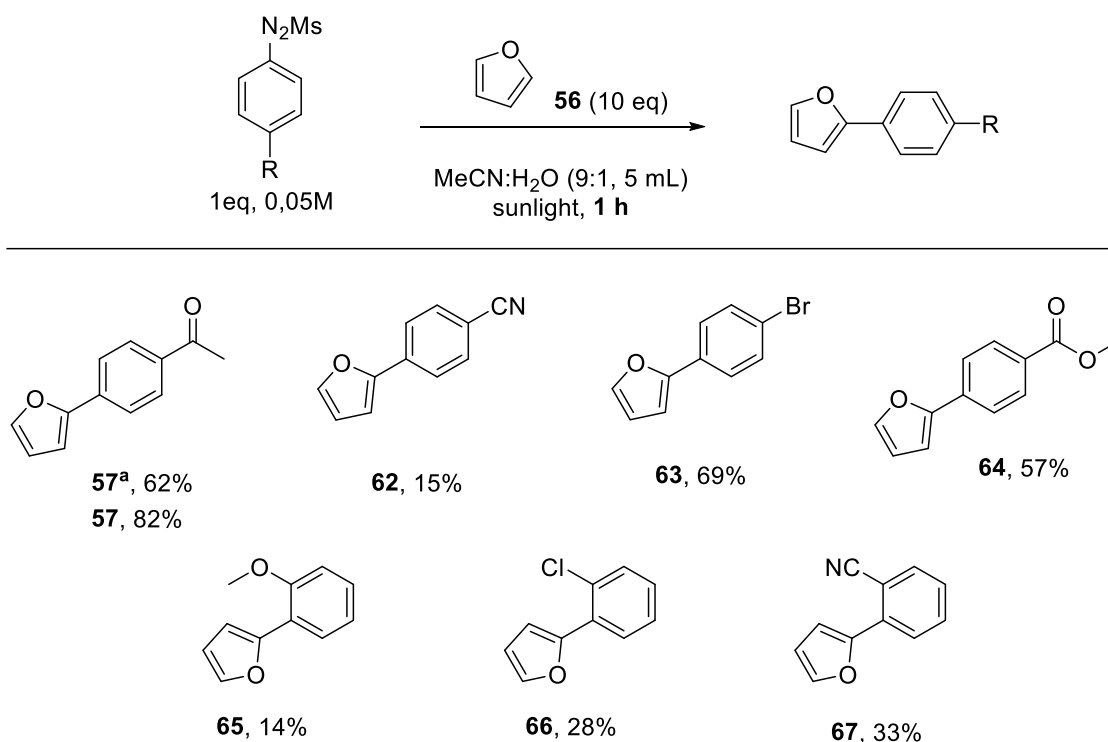
Entrada	Bloqueador UV	56 (eq.)	Tempo (h)	57 (%)
1	Makrolon® UVA	10	1	62
2	Filme UVA + Makrolon®	10	1	42
3	Filtro solar + Makrolon®	10	1	59
4	Filtro solar	20	2	59
5	Makrolon®	20	2	56
6	Sem proteção UV	20	1	47



**Esquema 24.** Descrição reacional para arilações sem metal via arilazo sulfonas.

Uma vez estabelecidas as melhores condições para o método de arilação utilizando reator de “fluxo solar” (sunflow) de 25m em Mainz, Alemanha. O próximo passo foi verificar o escopo de tal método. Para isso, foi utilizado o reator de “fluxo solar” de 10m. Sendo as seguintes reações realizadas em Ribeirão Preto, Brasil, em dias sem nuvens e sem neblina, entre 9:30h e 16:00h na hora local (Esquema 25).





**Esquema 25.** Arilações de furano utilizando reator "Sunflow." <sup>a</sup> -reação realizada em Mainz, Alemanha.

Analisando os resultados das arilações de **56**, é possível verificar um aumento do rendimento na obtenção de **57** quando a reação foi conduzida no Brasil. Onde foi obtido 82% de produto de arilação em comparação a 62% do experimento realizado na Alemanha, e 62% também em balão convencional por exposição durante 3 dias a luz solar.<sup>70</sup> Este resultado indica um provável efeito associado a quantidade de irradiação de luz solar.

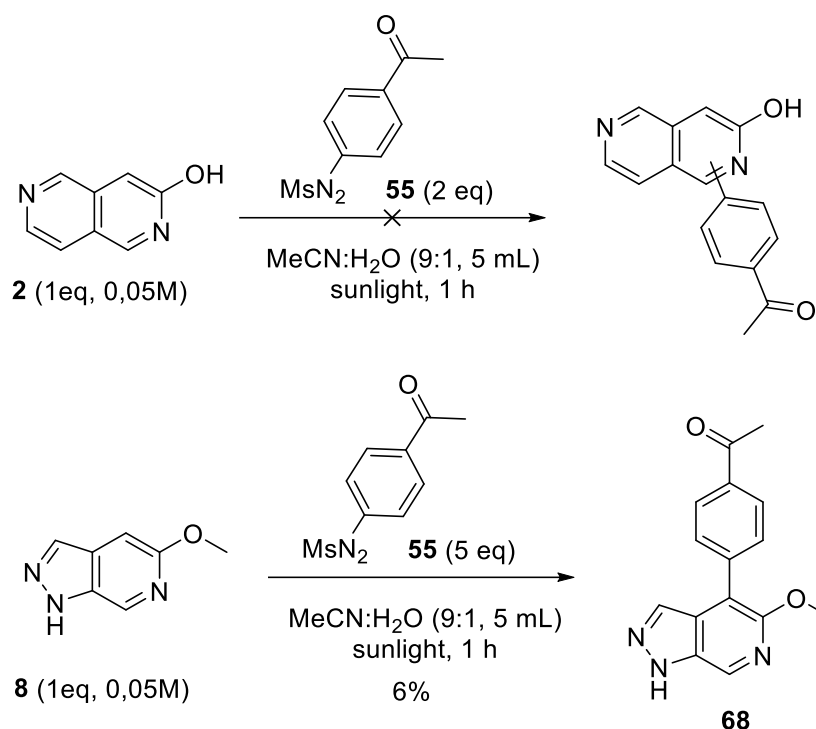
Ainda analisando os dados, pode ser verificado um possível efeito estérico associado a arilação, visto que, em geral, arilações por arilazo sulfonas *p*-substituídas apresentaram rendimentos superiores a *o*-substituídas. Entretanto não pode ser verificada uma interferência eletrônica associada a grupos eletrosacadores ou doadores substituídos na arilazo sulfona utilizada para arilação.

Com base na literatura, é possível comparar a obtenção de **67**, o qual apresentou rendimento de 33% em reator de fluxo solar e foi descrito por Fagnoni em balão convencional com um rendimento de 71%.<sup>70</sup> Assim como esta comparação, em geral os rendimentos de arilação obtidos por sunflow foram inferiores aos rendimentos em balão convencional, todavia foram utilizadas arilazo

sulfonas diferentes das descritas por Fagnoni. Além disso, é possível destacar o alto nível de degradação dos produtos de arilação obtidos neste estudo. A maioria dos produtos de arilação, sofreram degradação após armazenamento a temperatura ambiente por 4 semanas. Assim, pode ser sugerida uma desvantagem do uso do furano **56** como substrato para os estudos de arilação em sunflow, uma vez que este e seus derivados podem ser degradados rapidamente, resultando em rendimentos inferiores. Apesar da comparação entre o método descrito na literatura com este aqui descrito apresentar apenas um exemplo de rendimento superior, é notável a redução do tempo de reação, sendo essa a principal vantagem deste método.

Considerando os melhores rendimentos obtidos para arilação de **56** utilizando o mesilato de *p*-acetilfenilazo **55**, foi utilizada esta arilazo sulfona para aplicação arilação ao fragmento **2** e derivado **8**.

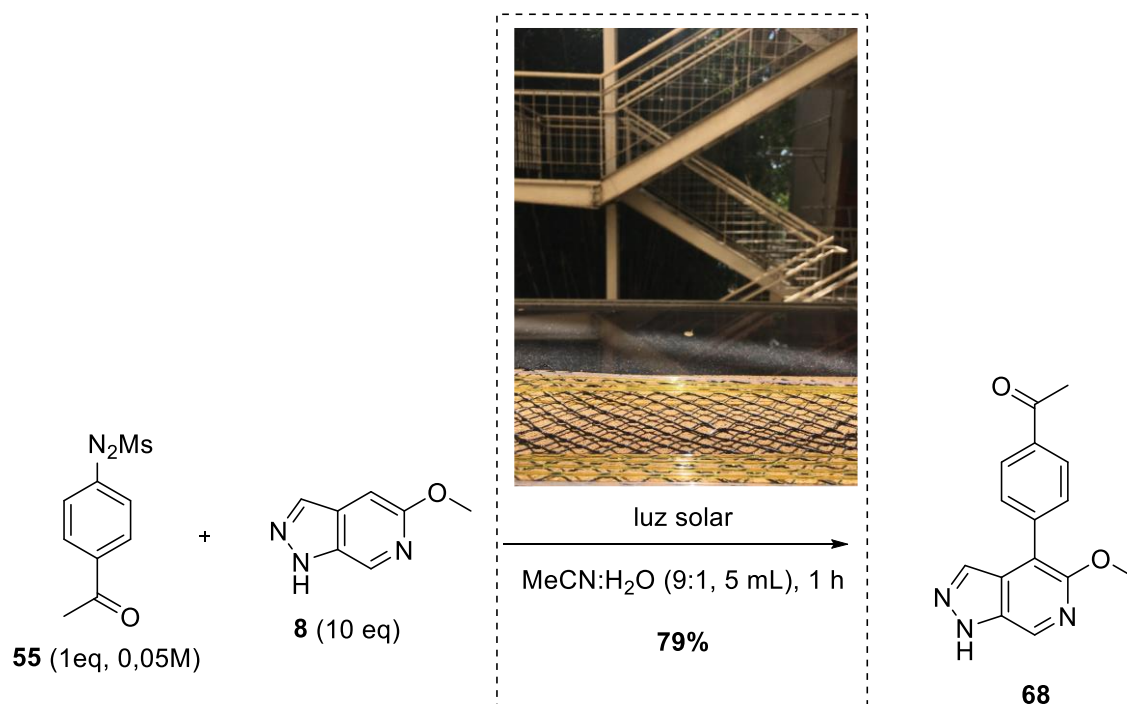
Apesar do baixo rendimento observado quando foi invertido o reagente limitante, de **55** para **56** (entrada 1, Tabela 11), inicialmente, esta estratégia de inversão foi aplicada ao método de arilação de **2**. Esta abordagem foi utilizada devido a maior disponibilidade de **55** em relação a **2**. Desse modo, a reação foi realizada em uma proporção de 1 eq de **2** para 5 eq de **55** (Esquema 26). Entretanto, não foi observado produto de arilação de **2**, indicando necessidade do excesso do reagente receptor de radical. A mesma estratégia de inversão de reagente limitante foi aplicada ao derivado **8**, porém foram observados traços do produto de arilação **68** (Esquema 26).



**Esquema 26.** Inversão do reagente limitante na reação de arilação.

O baixo rendimento obtido quando foi invertido o reagente limitante para arilação de **8**, forneceu indícios de reatividade deste derivado, assim como foi observado para arilação de **55** para **56** (entrada 1, Tabela 11). Diferentemente de **2**, o qual não apresentou reatividade (Esquema 26).

Assim, com estes indícios de reatividade de **8** e baixa disponibilidade de **2** para condução dos experimentos com excesso deste reagente apenas o derivado **8** foi alvo de estudos de arilação por arilazo sulfonas utilizando excesso de 10 eq., assim como estabelecido pelos estudos de otimização. Desse modo, a reação de arilação de **8** (10 eq.) foi realizada utilizando **55** (1 eq.) em ACN: H<sub>2</sub>O (9:1) sob exposição a luz solar no reator solar por 1 hora. Utilizando então, os parâmetros otimizados foi obtido o produto de arilação **68** com um rendimento de 79%, sendo ainda possível a recuperação de 4 eq de **8** após o processo de purificação ( **Esquema 27**).



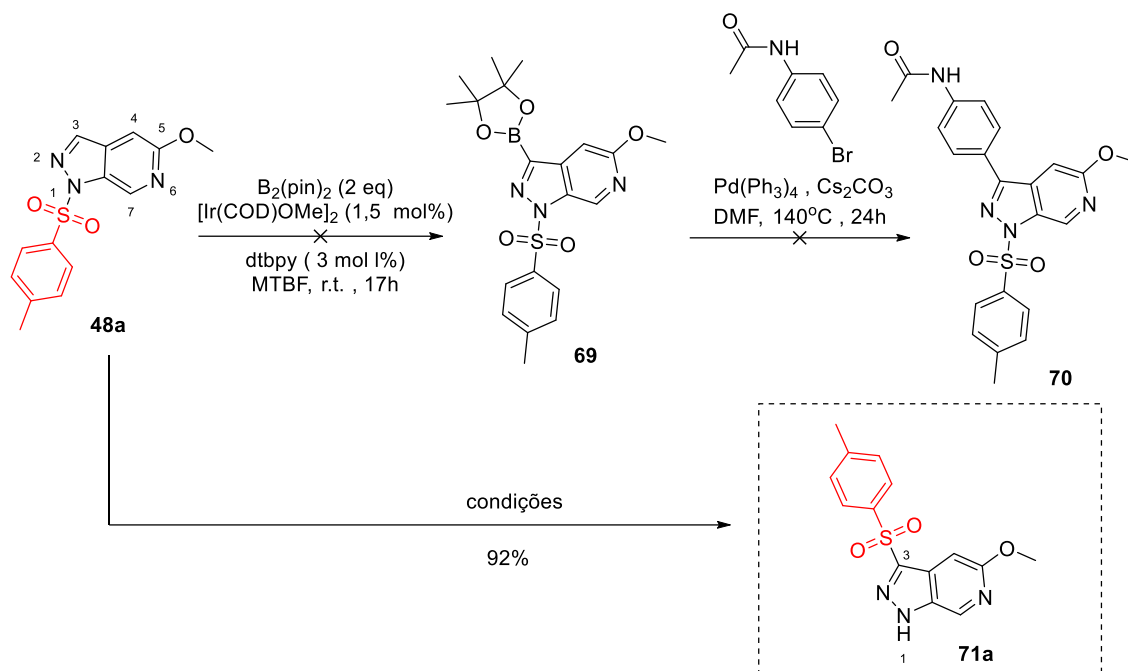
**Esquema 27.** Arilação regioseletiva de **68** através de fluxo solar utilizando arilazo sulfones como fonte de radical arila.

Arilazo sulfonas são substratos versáteis para a arilação não catalisada e livre de metais de heterociclos, associadas com reator de fluxo solar mostraram-se uma ferramenta sintética ainda mais poderosa, apresentando resultados promissores para arilação regioseletiva de heterociclos. Utilizando furano **56** como alvo inicial de estudos de arilação utilizando reator de fluxo solar, foram obtidos resultados tanto superiores, **57**, quanto inferiores, **67**, aos descritos na literatura.<sup>70</sup> Entretanto, como principal benefício deste método destaca-se a redução do tempo de reação, de 3 dias sob exposição em balão convencional para 1 hora em sunflow.<sup>70</sup> Devido a simplicidade eletrônica do furano **56** em comparação aos fragmentos com sistemas heterocíclicos fundidos, **1** e **2**, este foi alvo dos estudos preliminares para otimização. Considerando o caráter rico em elétrons do furano **56**, pode-se dizer que o resultado obtido para arilação de **8** e ausência de reatividade para **2** foi condizente com o esperado. Visto que **8** apresenta caráter eletrônico misto, pela fusão de um sistema pirazólico e um metoxipiridina, enquanto **2** apresenta acentuada deficiência eletrônica. Apesar dos resultados negativos para arilação de **2**, assim como o método descrito por Yadav,<sup>49</sup> arilações mediadas por radical são as estratégias mais recomendadas para funcionalização regioseletiva de fragmentos complexos derivados de **1** e **2**.

### 3.2.3. Estratégia 3: Modificação da fração pirazolo - Migração regioseletiva de grupos sulfonil mediada por base

Os sistemas heteroaromáticos pirazol e indazol estão presentes em muitos fármacos, tais como anti-inflamatórios (celecoxibe ou Celebrex), antieméticos (Granissolo), antipsicóticos (CDPPB), e anticancerígenos (Pyrazolanthrone).<sup>71</sup> Além disso, derivados destes sistemas são descritos para uma ampla gama de atividades biológicas,<sup>72,73</sup> pirazol estão presentes em moléculas descritas por diferentes atividades, tais como redução do colesterol,<sup>74</sup> em anti-inflamatórios,<sup>75</sup> anticancerígenos,<sup>76</sup> antidepressivos e antipsicótico.<sup>77</sup> Consequentemente, trata-se de uma classe que é alvo de constantes estudos químico medicinais, assim há um interesse contínuo no desenvolvimento de métodos versáteis para acessar fragmentos altamente substituídos para descoberta de fármacos.<sup>73</sup>

Buscando explorar a funcionalização do anel pirazólico de **1** e derivados, foi previamente obtido o derivado N-tosilado **48a**, como descrito na sessão de substituição em heteroátomos. O derivado **48a** foi obtido com o intuito de avaliar a interferência dos hidrogênios ácidos ligados a heteroátomos da estrutura de **1** frente a estratégia de ativação direta de ligação C-H, como por exemplo a borilação catalisada por irídio, visto que **48a** é um derivado de **2** O-metoxilado e N-tosilado. Todavia, assim como para os estudos de funcionalização direta previamente descritos e testados para a porção hidroxipiridina, foi verificado que, apesar da ausência de hidrogênios da hidroxila e do nitrogênio pirazólico, esta estratégia não se mostrou eficaz, não sendo observado o produto da reação de acoplamento de Suzuki. Entretanto, inesperadamente foi observada a migração do grupo sulfonil para a posição C-3 do anel pirazólico de **71a**. (Esquema 28).<sup>78</sup>



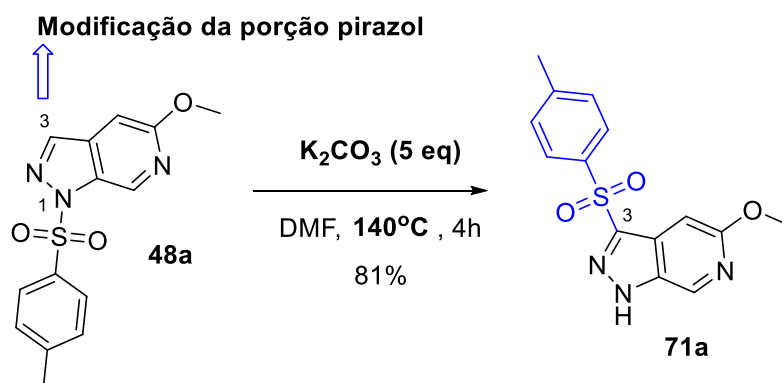
### Esquema 28. Tentativa de borilação de **48a**.

Funcionalizações na posição C-3 de sistemas heterocíclicos derivados de pirazol e (1*H*)-indazol permanecem estratégias desafiadoras devido à falta de reatividade intrínseca nessa posição, tanto frente eletrófilos quanto bases fortes devido sua alta densidade eletrônica.<sup>71, 73</sup> Assim, em busca por estratégias sintéticas inovadoras para acessar seletivamente C-3 de derivados de azaindazol, como **71a**, foi estudada mais profundamente a migração regioseletiva do grupo tosil<sup>79</sup>, descrita acima. Inicialmente, considerando que a reação de borilação não foi eficiente, levantamos a hipótese da participação do paládio como catalisador deste processo. Desse modo, foi realizada a reação utilizando as mesmas condições do acoplamento de Suzuki porém sem adição do brometo de arila (entrada 1), sendo observada a migração com 84%. E a reação sem adição de catalisador de paládio (entrada 2), onde também foi observada formação de **71a**, indicando que não existia relação com o catalisador. Em seguida, foi verificado o tempo necessário para a migração (entrada 3), e estabelecido 4 horas como período necessário para máximo rendimento. Em seguida foi avaliada a influência da base, tanto em proporção (10 eq., entrada 4) quanto ausência (entrada 5). Foi observado que existe a necessidade da presença de base, e que o excesso maior que 5 eq. não influenciou o rendimento. Por fim, foi avaliada a influência da temperatura (entrada 6), verificando-se a necessidade de elevadas temperaturas para a migração. A partir de estudos

reacionais, verificou-se que as condições mínimas para migração de grupos sulfonil são aquelas em que o meio reacional contém base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , em DMF), e ocorre em temperaturas acima de  $140\text{ }^\circ\text{C}$ . (Tabela 13, Esquema 29).

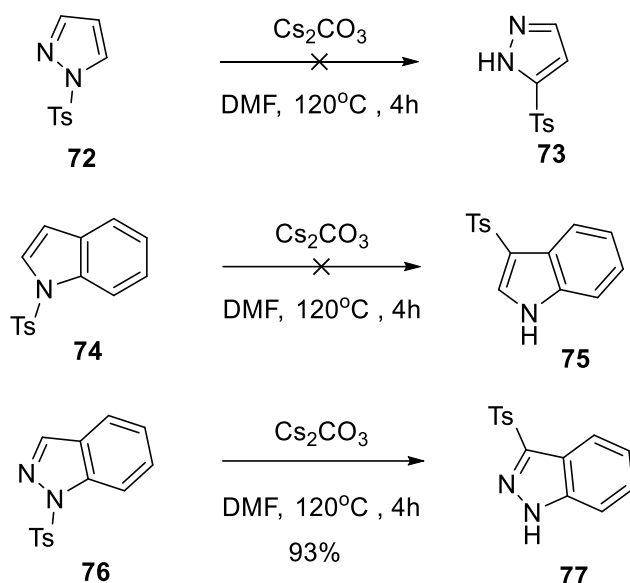
**Tabela 13.** Condições reacionais para migração de grupo sulfonil de N-1 para C-3 de **71a**.

Entrada	Catalisador	Base (eq)	T(°C)	T (h)	Rendimento %
1	$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2)	140	24	84
2	-	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2)	140	24	79
3	-	<b><math>\text{Cs}_2\text{CO}_3</math> (5)</b>	<b>140</b>	<b>4</b>	<b>81</b>
4	-	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (10)	140	4	82
5	-	-	140	24	-
6	-	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (5)	25	24	-



**Esquema 29.** Migração de grupo sulfonil de N-1 para C-3 de **48a**.

Desse modo, o próximo passo foi a verificação do escopo e possíveis aplicações desta estratégia. Assim, as condições reacionais estabelecidas foram aplicadas a heterociclos simples tais como pirazol **72**, indol **74** e indazol **76** (Esquema 30).



**Esquema 30.** Escopo de estudo para a migração de sulfonila.

Como esperado, com base nas propriedades eletrônicas similares de **76** e **48a**, a migração do grupo tosila em **76** apresentou alto rendimento, entretanto, nenhuma migração foi observada para os substratos **72** ou **74**. Pal relatou em 2012 uma migração semelhante do grupo sulfonila de N-1 para C-3 mediada por  $\text{AlCl}_3$ , que ocorreu com baixo rendimento em derivados indólicos, sendo a migração para C-3 fortemente influenciada pela presença de substituintes com caráter sacador de elétrons na arilsulfona, como  $-\text{NO}_2$  ou  $-\text{COCH}_3$ .<sup>80</sup>

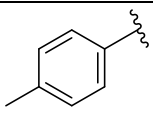
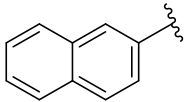
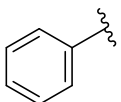
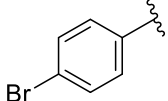
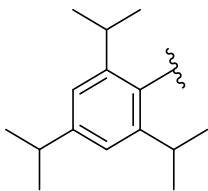
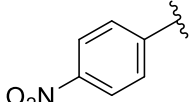
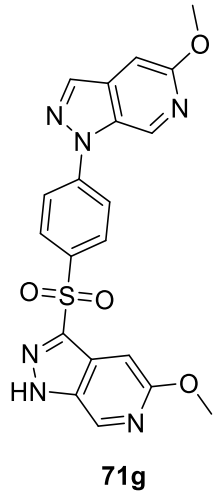
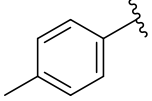
Para avaliar ainda mais o escopo da migração de grupos sulfonila em derivados indazólicos, a natureza do grupo sulfonila foi variada a partir do uso de diferentes padrões de substituições na porção aromática dos cloretos de sulfonila (Tabela 14).



**Tabela 14.** Migração de grupos sulfonil aplicados a derivados de **71**.

Reaction scheme showing the synthesis of **71** from **8** and **48**:

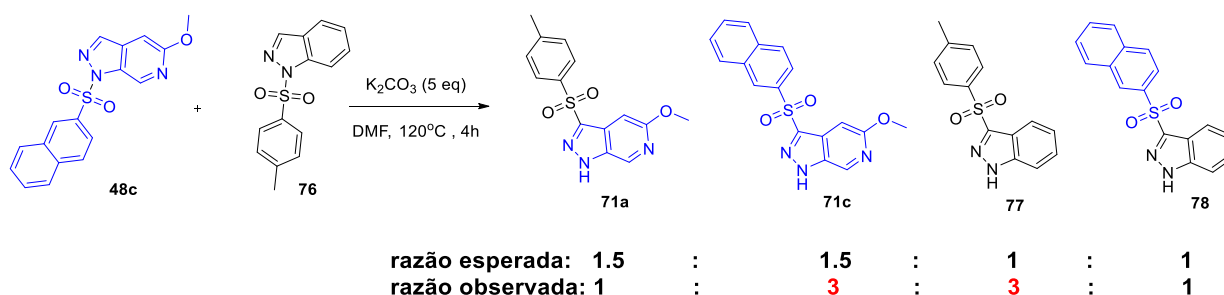
**8**  $\xrightarrow[\text{MeCN, 18h, rt}]{\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl, Et}_3\text{N}}$  **48**  $\xrightarrow[\text{DMF, 140}^\circ\text{C, 4h}]{\text{Cs}_2\text{CO}_3}$  **71**

Entrada	-R'	-R''	<b>48</b>	%	<b>71</b>	%
<b>1</b>	-H		<b>48a</b>	46	<b>71a</b>	81
<b>2</b>	-H	-CH <sub>3</sub>	<b>48b<sup>a</sup></b>	93	-	-
<b>3</b>	-H		<b>48c</b>	93	<b>71c</b>	93
<b>4</b>	-H		<b>48d</b>	68	<b>71d</b>	92
<b>5</b>	-H		<b>48e</b>	21	<b>71e</b>	94
<b>6</b>	-H		<b>48f</b>	10	<b>71f</b>	27
<b>7</b>	-H		<b>48g</b>	36		93
<b>8</b>	-Ts		<b>48h</b>	73	-	-

Inicialmente a estratégia de migração foi aplicada ao derivado mesilado de **8**, **48b** (entrada 2), revelando a restrição do método a aril sulfonilas. Utilizando aril sulfonas sem substituintes foram obtidos rendimentos superiores aos resultados da migração do grupo tosila, acima de 90% (entrada 3 e 4). Quando utilizada aril sulfona *p*-substituída com brometo (entrada 5) apesar do baixo rendimento de tosilação, 21%, também foi observado alto rendimento para a migração. Por outro lado, quando utilizada aril sulfonas com mais impedimento estérico, tanto o processo de arilação quando a migração apresentam baixos rendimentos, 10 e 27% respectivamente (entrada 6). Diferentemente dos outros exemplos, quando utilizada uma aril sulfona *p*-substituída por grupo nitro, foi observada a formação de **71g**, o qual apresenta indícios de migração e substituição do grupo nitro (entrada 7). Entretanto mais estudos são necessários para compreensão destes resultados. Por fim foi verificada a possibilidade de uma segunda migração para uma posição diferente de C-3, para isso foi utilizado **71a** como material de partida para tosilação a **48h** e posterior aplicação das condições de migração (entrada 8). Entretanto não foi observada migração do subsequente do grupo sulfonila, apenas eliminação do mesmo, retornando à estrutura **71a**. Em suma, este método mostrou resultados promissores para diversas aril sulfonas, entretanto não foi observado nenhum vestígio de migração para alilsulfonas (entrada 2) ou mesmo migração subsequente por adição de um segundo de N-tosil grupo **48h** (entrada 8). Em ambos os casos, observou-se apenas a clivagem do grupo sulfonila, resultando na recuperação do material de partida.

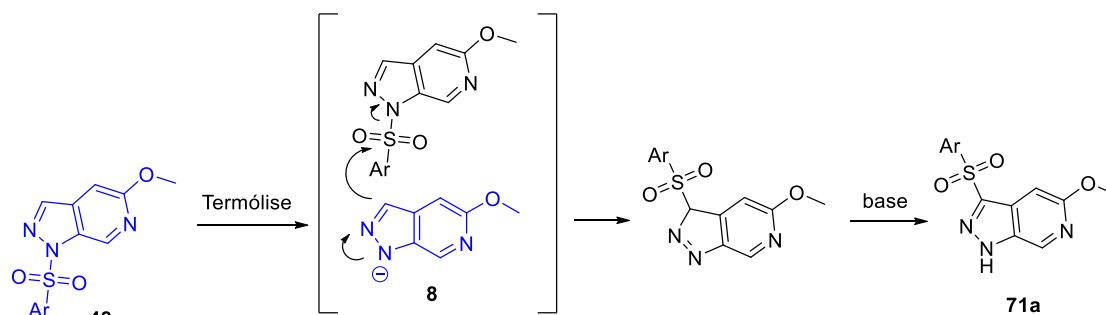
Em relação ao mecanismo desta migração de arilsulfonas, uma reação utilizando **24a** foi realizada sob as mesmas condições empregadas anteriormente, exceto pela adição de TEMPO para captura de intermediários radicalares. O produto de migração **32a** foi obtido como esperado, entretanto, não foram encontrados indícios de espécies radicalares. Além disso, ainda buscando compreender o mecanismo reacional, uma reação cruzada entre **48c** e **76** foi conduzida. Foram utilizados 1,5 eq de **48c** e 1 eq de **76** os produtos cruzados obtidos indicaram um mecanismo intermolecular. No entanto, o desvio significativo da razão de formação dos produtos, detectados por LC-MS, foi de 1: 3: 3: 1, demonstra também uma preferência pelos produtos de acoplamento intramoleculares formais, visto que a

razão de formação dos produtos **71c** e **77** são maiores que as dos produtos **71a** e **78** (Esquema 31).



**Esquema 31.** Reação cruzada de **48c** e **76** via migração de grupos sulfonila

Com base nos experimentos anteriores, foi proposto o seguinte mecanismo para a migração de sulfonila (Esquema 32). Inicialmente, há uma clivagem da ligação N-S, produzindo o ânion heterocíclico de **8** que então age como um nucleófilo no ataque a outra molécula de sulfonamida. Sob as condições básicas, a desprotonação do produto da funcionalização de C3-sulfona resulta na rearomatização da estrutura **71a** (Esquema 32).



**Esquema 32.** Mecanismo proposto para a migração de sulfonila de **48a** para **71a**.

Esta nova migração mediada por base de grupo sulfonila é capaz de acessar sinteticamente o vetor C-3 em derivados de indazol. Assim, este método representa uma ferramenta adicional para químicos orgânicos para explorar esta classe de compostos para elaboração de fragmentos, uma vez que é uma alternativa regioseletiva e direta para a síntese de biarilsulfonas.

### 3.3. Avaliação da viabilidade dos fragmentos em estudos de química medicinal

### 3.3.1. “Scaffold hopping” por substituição de fragmento - Obtenção de Derivados de Aripirazol

Uma das abordagens para descobertas de fármacos utilizando fragmentos envolve a tentativa de obtenção de novos fragmentos e substituições bioisotéricas em fármacos bem conhecidos.<sup>66, 81</sup> Intuitivamente, este conceito está relacionado com a técnica de “scaffold hopping” com o foco na substituição de fragmentos.<sup>81</sup>

A expressão “scaffold hopping” foi introduzida por Schneider em 1991,<sup>82</sup> sendo ainda hoje uma dos métodos mais comuns no planejamento racional de fármacos. No “scaffold hopping”, um fragmento central (“scaffold”) de uma molécula é substituído por outro enquanto a atividade biológica de interesse é mantida. Essa substituição visa resolver problemas relacionados às atividades biológicas, propriedades químicas ou propriedade intelectual atribuídas a uma série de compostos líderes em processos de descoberta de fármaco. Mais especificamente, o “scaffold hopping” é frequentemente usado para melhorar o perfil ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), como solubilidade, toxicidade e susceptibilidade metabólica, por exemplo, para melhorar a eficácia, potência ou seletividade para uma proteína alvo, ou ainda para criar um composto que é análogo a um composto patenteado, mas não coberto pela referida patente.<sup>83</sup>

O “scaffold hopping” é preferencialmente visto no contexto de triagem computacional (virtual) de compostos,<sup>81</sup> existindo uma ampla gama de abordagens computacionais, incluindo pesquisa de similaridade baseada em volume3D, pesquisa de similaridade baseada em impressão digital, correspondência de farmacóforo (cor) e técnicas de substituição de fragmento.<sup>83</sup>

Nestes casos, o objetivo do “scaffold hopping” é descobrir estruturalmente novos compostos ativos a partir de série ou protótipo conhecido, modificando a estrutura central da molécula, caracterizando uma estratégia da química medicinal moderna que exige a utilização de diversas técnicas e metodologias.<sup>84</sup> Desse modo, considerando também o baixo aproveitamento dos fragmentos **1** e **2** em processos de descoberta de fármaco, foi estudada uma abordagem computacional e sintética do conceito de “scaffold hopping” para o desenvolvimento de novas moléculas. Neste projeto, esta abordagem envolveu o fragmento **2**, tendo como ponto de partida

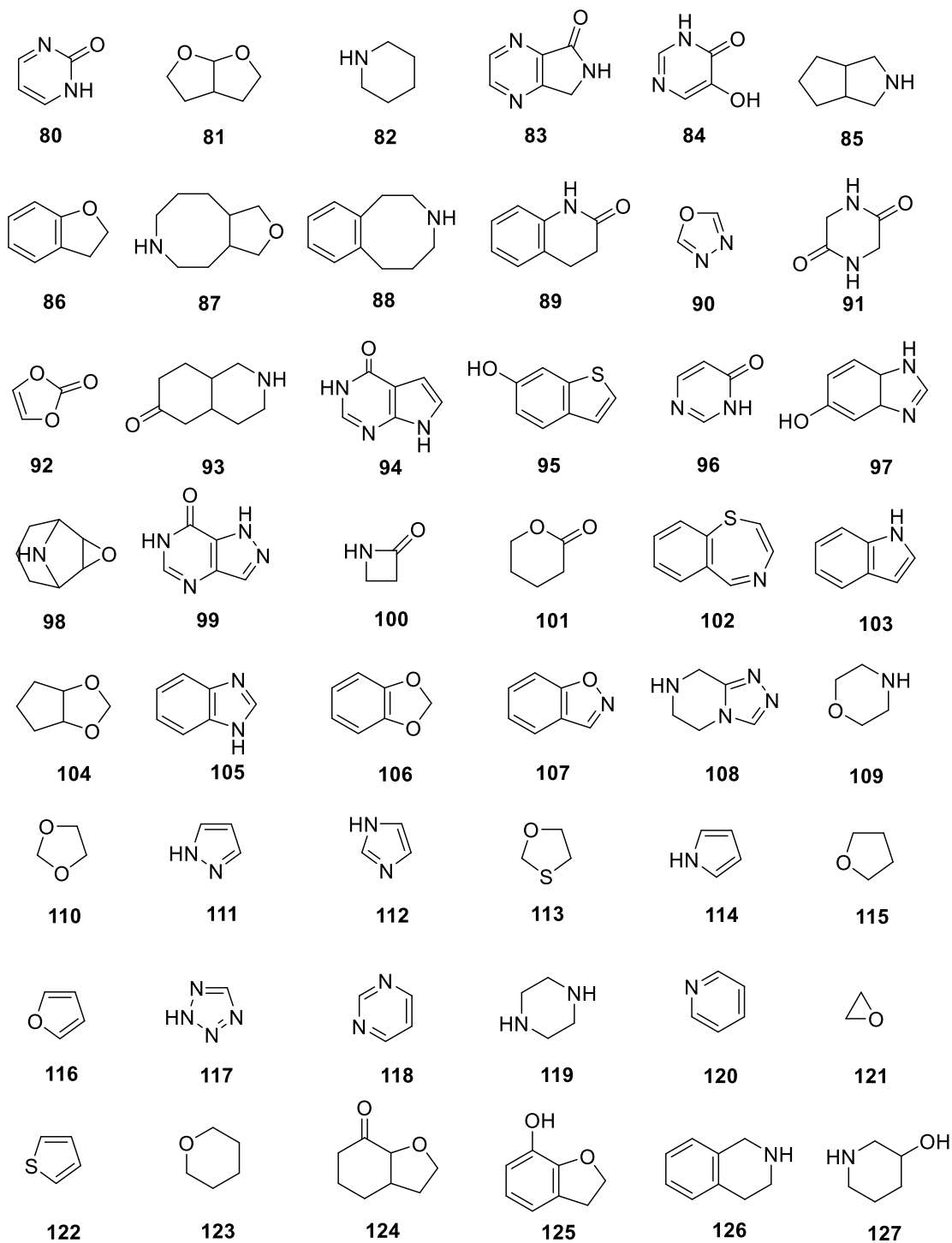
estruturas de fármacos comerciais, desenhando novos compostos que preservem as interações importantes para a atividade biológica em estudo.

Assim, com relação ao terceiro objetivo específico, foi proposta a síntese de análogos de fármacos comerciais, baseados na estrutura de **2**, planejados abordando a estratégia de “scaffold hopping” por comparação estrutural para posterior planejamento de análogos.

Seguindo o planejado, foi estudada a similaridade estrutural entre os fragmentos **1** e **2** com núcleos cíclicos diversos para seleção de um alvo estrutural para desenho de análogos.

Assim, a fim de averiguar o potencial para a descoberta de fármacos de **1** e **2**, foi necessária a obtenção de um banco de dados de fragmentos comumente presentes em fármacos. Para tanto, foram usados dados obtidos anteriormente,<sup>85</sup> aonde, a partir dos 100 fármacos mais vendidos, em 2013 nos EUA,<sup>86</sup> foram selecionados fragmentos heterocíclicos de pequenas moléculas para realização de estudos de similaridade.<sup>85</sup>

Para esse fim, as estruturas dos fármacos que são considerados pequenas moléculas, ou seja com peso molecular até 1000 Daltons, foram obtidas no site ChemSpider ([www.chemspider.com](http://www.chemspider.com)), e os fragmentos foram gerados pela clivagem de ligações acíclicas, resultando em seu correspondente fragmento cíclico. Estes fragmentos consistem em anéis fundidos ou individuais, que mantêm tipo de átomos, ordens de conexões, informações de aromaticidade e ligações duplas exocíclicas, mas descartando estereoquímica e cargas. Concentrando-se apenas nos fragmentos heterocíclicos, devido suas propriedades superiores como fragmentos para descoberta de fármaco,<sup>5</sup> foram obtidos 48 (**80-128**) diferentes sistemas heterocíclicos. Os fragmentos foram otimizados para a conformação energética mais estável e, em seguida, alinhados com os fragmentos **1** e **2**, utilizando os softwares vROCS<sup>87</sup> e EON, para calcular as similaridades de volume3D, cor e eletrostáticas (ESP) (Figura 5, Tabela 15).



**Figura 5.** 48 fragmentos gerados pela clivagem de ligações acíclicas das pequenas moléculas das 100 maiores vendas farmacêuticas dos EUA em 2013, 9-56.

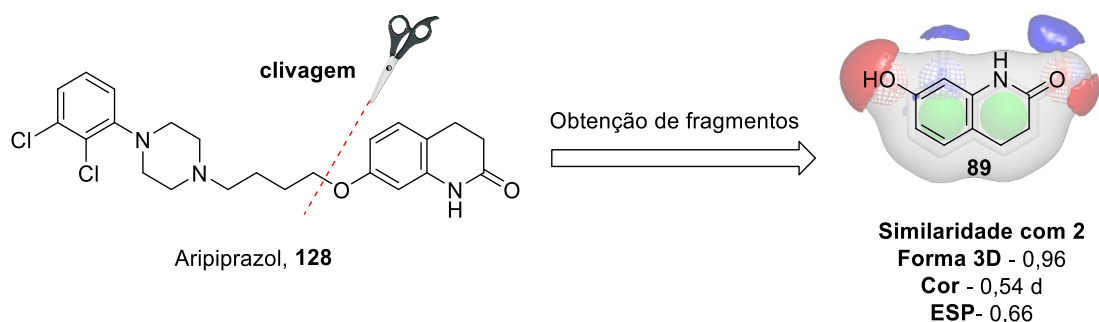
**Tabela 15.** Similaridade de Forma, Cor e ESP (0, vermelho e 1, verde) obtidos dos cálculos de vROCS e EON.

Fragmento	1			2		
	Forma3D	Cor	ESP	Forma3D	Cor	ESP
80	0,772	0,334	0,335	0,786	0,16	0,033
81	0,85	0,29	0	0,787	0,287	0,058
82	0,618	0,241	0,022	0,598	0,171	-0,003
83	0,922	0,378	0,164	0,913	0,337	0,168
84	0,856	0,33	0,045	0,811	0,249	0,047
85	0,787	0,207	-0,01	0,742	0,21	0,024
86	0,933	0,355	0,166	0,919	0,373	0,185
87	0,807	0,322	0,005	0,842	0,241	-0,05
88	0,712	0,208	-0,005	0,82	0,125	0,031
89	0,904	0,438	0,604	0,96	0,543	0,663
90	0,604	0,263	0,398	0,545	0,299	0,411
91	0,854	0,28	0,112	0,805	0,279	0,413
92	0,772	0,144	-0,071	0,69	0,167	-0,076
93	0,931	0,373	0,012	0,957	0,371	0,01
94	0,911	0,349	-0,105	0,878	0,194	-0,152
95	0,988	0,568	0,442	0,983	0,664	0,495
96	0,839	0,35	0,496	0,778	0,317	0,458
97	0,998	0,579	0,357	0,975	0,485	0,409
98	0,785	0,244	0,049	0,707	0,213	0,072
99	0,919	0,401	-0,075	0,878	0,29	-0,139
100	0,639	0,289	0,168	0,554	0,234	0,293
101	0,855	0,253	-0,034	0,781	0,241	-0,005
102	0,879	0,383	0,269	0,906	0,471	0,263
103	0,961	0,428	0,201	0,931	0,28	0,106
104	0,82	0,291	-0,025	0,756	0,288	-0,023
105	0,951	0,36	0,112	0,922	0,296	0,372
106	0,933	0,315	-0,027	0,916	0,324	-0,028
107	0,958	0,428	0,203	0,916	0,454	0,18
108	0,929	0,394	0,103	0,91	0,306	0,015
109	0,705	0,226	0,099	0,636	0,251	0,094
110	0,621	0,251	0,268	0,557	0,284	0,291
111	0,572	0,43	0,276	0,551	0,303	0,337
112	0,622	0,233	0,318	0,559	0,247	0,461
113	0,625	0,286	0,263	0,558	0,332	0,273
114	0,578	0,286	0,14	0,557	0,162	0,025
115	0,623	0,286	0,244	0,559	0,331	0,265
116	0,621	0,283	0,218	0,559	0,329	0,241
117	0,62	0,183	0,006	0,547	0,21	0,024
118	0,717	0,253	0,306	0,648	0,287	0,325
119	0,619	0,193	0,037	0,602	0,137	-0,003
120	0,72	0,288	0,396	0,649	0,335	0,403

<b>121</b>	0,374	0,143	0,161	0,339	0,167	0,187
<b>122</b>	0,644	0,144	0,068	0,576	0,167	0,061
<b>123</b>	0,704	0,288	0,231	0,635	0,334	0,237
<b>124</b>	0,817	0,324	0,104	0,808	0,333	0,097
<b>125</b>	0,887	0,28	0,223	0,88	0,285	0,225
<b>126</b>	0,936	0,282	0,04	0,955	0,286	0,015
<b>127</b>	0,765	0,336	0,004	0,69	0,375	0,003

Com base nas pontuações de similaridade obtidas entre os fragmentos **1** e **2** e os provenientes das estruturas de fármacos, é possível observar que a maior soma das pontuações de similaridade obtidas foram entre **2** a **89** (96% de formato 3D, 54% de cor e 66% de ESP).

O fragmento **89** foi gerado a partir da molécula do aripiprazol **128** (Esquema 2), o qual é um antipsicótico atípico de terceira geração, aprovado para o tratamento da esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão resistente.<sup>88</sup> Seu principal mecanismo de ação parece estar associado com o agonismo parcial em receptor de dopamina D2 (Esquema 33).<sup>88</sup>

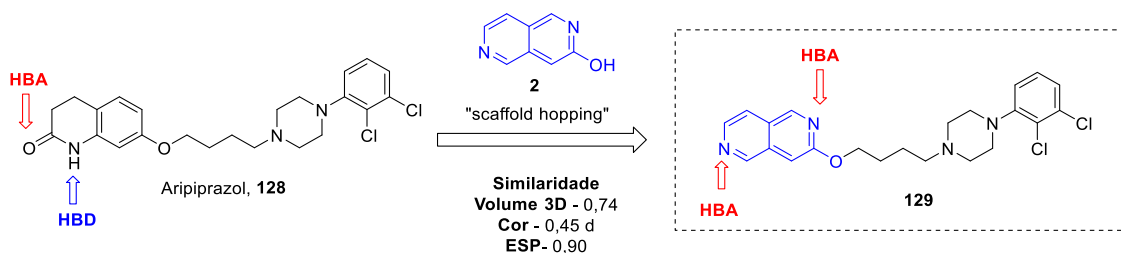


### Esquema 33. Aripiprazol **128** e origem do fragmento **89**.

Com o intuito de validar essa estratégia de “scaffold hopping” baseado na similaridade de fragmentos, foi proposta a substituição de **89** por **2** na estrutura original do fármaco **128** (Esquema 2). O novo derivado **129** gerado foi comparado com **61**, apresentando similaridade de volume3D de 74%, similaridade de cores de 45% e alta similaridade de ESP 90% (esquema 2). A nova estrutura proposta **129**, fornece ao análogo uma interação de hidrogênio aceptora adicional, em troca da perda de uma interação de natureza doadora. Apesar das interações estarem em vetores diferentes da molécula, essa diferença pode ser muito interessante pela



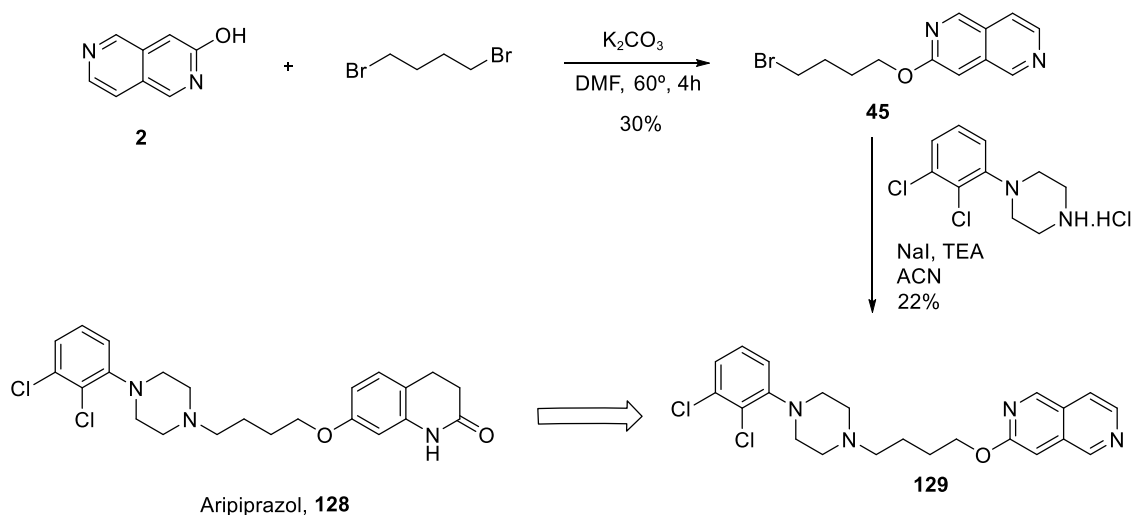
possibilidade de novas interações com outros resíduos de aminoácido no alvo macromolecular (Esquema 34).



**Esquema 34.** Proposta para a obtenção de análogos de **128** por “scaffold hopping” através de substituição de fragmento, **129**. Comparação entre volume 3D, grupos farmacóforos e ESP das estruturas do aripiprazol e de seu análogo substituído com o fragmento **2**.

Embora os dados computacionais tenham mostrado resultados promissores, a chave para validar essa estratégia como ferramentas de inovação para o processo de descoberta de fármacos, é o estudo de comparação da atividade biológica.

Para isso, a síntese do análogo de aripiprazol **129** teve início na alquilação da hidroxila do fragmento **2**, que foi realizada utilizando 1,4-dibromobutano para formação de **45**. Então, utilizando trietilamina como base para, na presença de NaI, possibilitar a reação de substituição nucleofílica da piperazina, resultando finalmente em **129**.<sup>89</sup> A obtenção do análogo **129** foi sugerida através da análise dos espectros de RMN e de massas de alta resolução ( $m/z[M+H^+] = 433,1300$  (calculado para  $C_{22}H_{25}Cl_2N_4O^+$ : 431.1400) (Esquema 35).

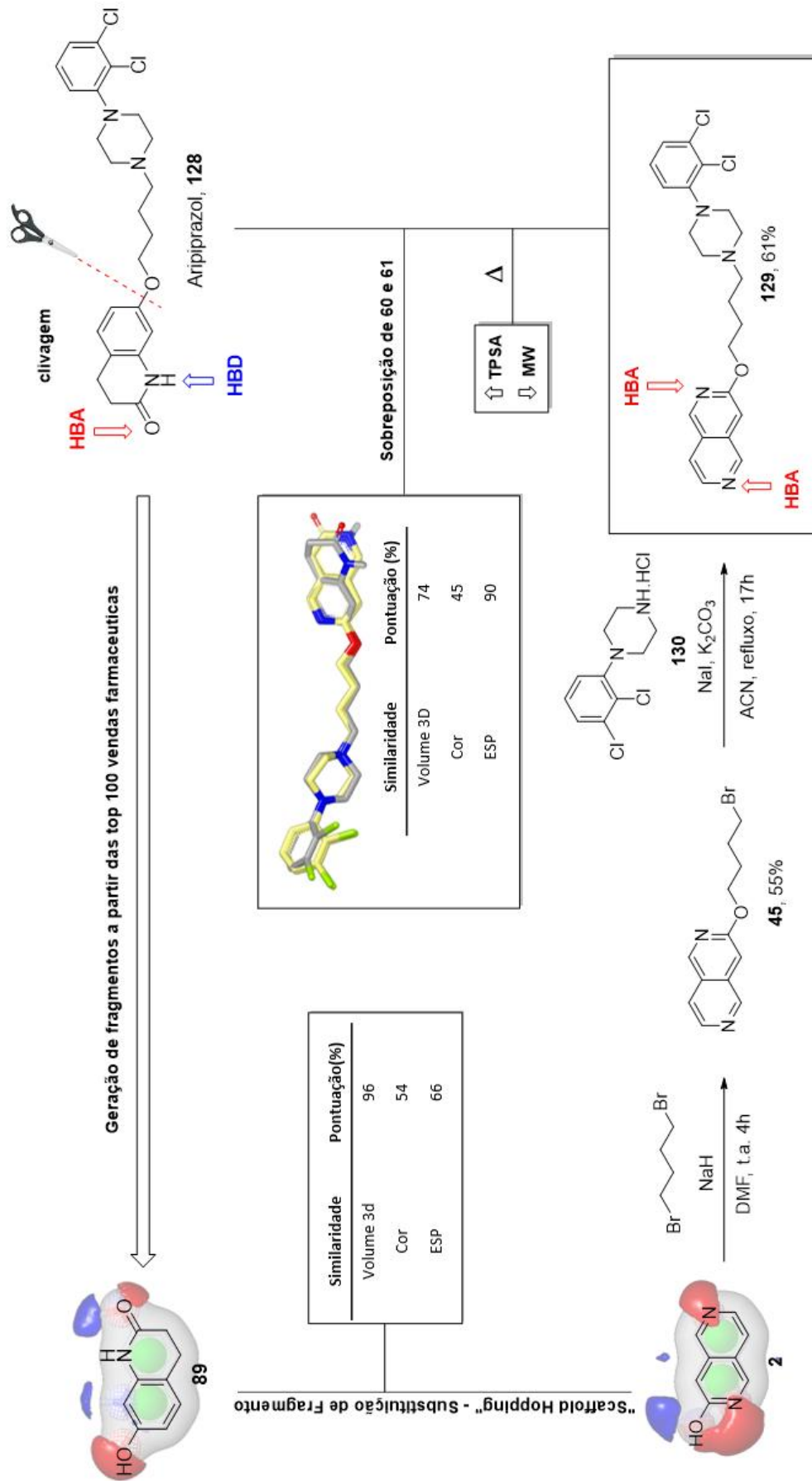


---

**Esquema 35.** Síntese do análogo de aripiprazol **129**, rendimento global 6%.

Apesar do análogo **129** ter sido obtido, ainda existiam problemas na rota sintética. Assim, foi realizado um estudo metodológico a fim de obter melhores condições reacionais, as quais possibilitassem aumento da escala para obtenção de **60**, em quantidade suficiente para ensaios *in vivo*.

Com a alteração da base utilizada, de  $K_2CO_3$  para NaH, e a redução da temperatura, foi possível aumentar o rendimento da obtenção **45** em 25%. A última etapa reacional também foi otimizada pela substituição da base, resultando em 61% de **129** em escala multigramas.<sup>45</sup> A rota sintética apresentou um aumento do rendimento global de 6% para 33%, o qual foi fundamental para testes comportamentais subsequentes para avaliação da atividade antipsicótica esperada com base na técnica de “scaffold hopping” (Esquema 36).



**Esquema 36.** Síntese de **129**, “scaffold hopping” por substituição de fragmentos, **89** por **2**. Ilustração comparativa – volume3D representado por superfície acessível por solvente (superfície branca), o modelo de cor representado por anéis, interações de H doadoras e aceptoras (esferas verde, azul e vermelha, respectivamente) e o potencial eletrostático ESP é representado como regiões carregadas negativa e positivamente (contornos vermelho e azul, respectivamente). Fármaco original **128** em figura de superposição representado em cinza, análogo representado amarelo.

O “scaffold hopping” é geralmente usado para melhorar as propriedades farmacológicas em compostos hit ou líderes. Sendo isso, foram calculados os parâmetros farmacêuticos relevantes, relacionados às propriedades de ADME, para o análogo **129**, em comparação ao aripiprazol **128**. Foram calculados: peso molecular (MW), lipofilicidade (cLogP), interações de hidrogênio aceptoras (HBA) e doadoras (HBD) e área de superfície polar topológica (TPSA), utilizando o software OSIRIS Datawarrior versão 4.7.3, 2018 (Tabela 16).

**Tabela 16.** Comparação de propriedades de fármacos relevantes acrescentadas pelo “scaffold hopping” de **2**.

<b>Composto</b>	<b>MW</b>	<b>cLogP</b>	<b>HBA</b>	<b>HBD</b>	<b>TPSA</b>
<b>128</b>	431,366	4,5278	5	0	41,49
<b>129</b>	448,392	4,4351	5	1	44,81

Os dados teóricos obtidos fornecem informações sobre a contribuição do fragmento **2** quando usados para substituir o fragmento **89** na estrutura do aripiprazol **129**. Além da evidente perda de uma HBD e a introdução de um grupo HBA em um vetor diferente, fundamental para a exploração de novas interações com alvo, é possível sugerir um aumento da TPSA e uma sutil redução de MW (Tabela 16).

A fim de avaliar se o composto **129** iria reproduzir os efeitos biológicos do aripiprazol **128**, foram realizados diferentes testes comumente usados em animais de laboratório para a detecção da atividade antipsicótica em colaboração com a Profa. Dra. Sâmia Regiane Lourenço Joca da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. O primeiro consistiu na avaliação da eficácia desse novo

análogo **129** na prevenção ou reversão de determinadas alterações comportamentais induzidas por fármacos psicoestimulantes, como a cocaína.<sup>90, 91</sup> De forma complementar, o segundo teste foi realizado para avaliar a possibilidade de **129** induzir efeitos extrapiramidais, um efeito colateral comum dos antipsicóticos clássicos.<sup>90, 92</sup>

Foram utilizados camundongos suíços machos pesando entre 25-30 gramas, que foram alojados em grupo (5 / gaiola) em uma sala mantida a 25°C com um ciclo claro / escuro de 12 horas (luzes acesas às 7h). Todos os protocolos foram conduzidos de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, em conformidade com a diretriz internacional. O aripiprazol (Cayman Chemical, USA®) utilizado nas presentes experiências foi dissolvido em soro fisiológico contendo 5% de tween-80 e 5% de DMSO. O mesmo veículo foi utilizado para dissolver o composto **60**. O haloperidol (Teuto, Brazil®) e o cloridrato de cocaína (Merck, Germany®) foram solubilizados em solução salina. As doses utilizadas foram selecionadas com base em estudos prévios.<sup>93-95</sup>

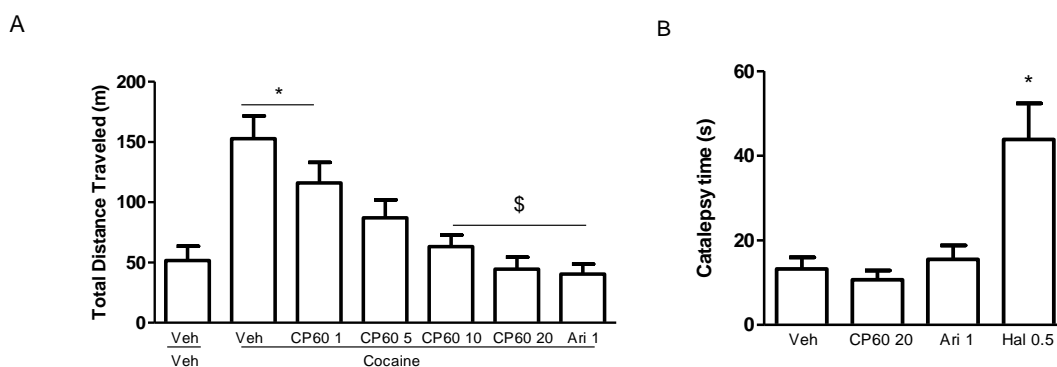
A injeção única de cocaína, assim como outros fármacos psicoestimulantes, promoveu aumento da atividade locomotora, representativa dos sintomas positivos da esquizofrenia<sup>91</sup>. Este efeito é prevenido pelos antipsicóticos usados clinicamente, incluindo o aripiprazol **128**. De modo a avaliar se o composto **129** iria reproduzir esta resposta, foi testado o efeito do pré-tratamento com doses crescentes do composto **129** na hiperlocomoção induzida pela cocaína. Os animais receberam uma injeção intraperitoneal de veículo, ou composto **129** (1, 5, 10 e 20 mg / kg) ou Aripiprazol **128**(1 mg / kg). Vinte minutos após o respectivo pré-tratamento, os animais foram pré-expostos durante dez minutos a uma arena circular (40 cm de diâmetro). Após essa fase de habituação, os camundongos receberam uma injeção de salina ou cocaína (15 mg / kg) e foram imediatamente colocados de volta na arena. A distância percorrida foi analisada por 10 min com a ajuda do software Any Maze (Stoelting Co®). Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Newman-Keuls.

Como esperado, os resultados mostraram que o tratamento com cocaína induziu um aumento na atividade locomotora quando comparado com o grupo

veículo-salina. Também se demonstrou que o pré-tratamento com aripiprazol **128** (1 mg / kg) inibiu esse efeito (Figura 6, painel A). Do mesmo modo, as duas doses mais elevadas do composto **129** também bloquearam a hiperatividade induzida pela cocaína (F (6,43) = 9,31, p <0,05, n = 6-8 por grupo; Figura 6, painel A). Estes dados sugerem que o composto **128** mimetiza o efeito antipsicótico do aripiprazol **128** em um teste que está correlacionado com a eficácia de fármacos antipsicóticos.

Os testes seguintes foram conduzidos para avaliar o potencial de **129** para induzir sintomas extrapiramidais. Este é um efeito colateral comum induzido pela primeira geração de fármacos antipsicóticos, como haloperidol e clozapina, no entanto é raramente observado com aripiprazol **128**.<sup>3</sup> Em roedores, um paradigma amplamente utilizado para avaliar os sintomas extrapiramidais é o teste de catalepsia, que consiste em medir latência para o animal se retirar de uma postura incomum ou desconfortável.<sup>90, 96</sup>

O teste de catalepsia foi conduzido como descrito anteriormente por Leite et al.<sup>93</sup> Resumidamente, os camundongos foram tratados com injeções intraperitoneais de aripiprazol **128**(1 mg / kg), ou composto **129** (20 mg / kg) ou haloperidol (0,5 mg / kg) e 30 minutos após foram colocados com suas patas traseiras em uma bancada e suas patas dianteiras em uma barra de vidro (diâmetro: 0,5 cm) elevada 5 cm do chão. A latência para o animal mover as patas dianteiras da barra, ou subir, foi então medida. Observamos que o haloperidol promoveu um aumento significativo no tempo gasto na imobilidade, diferentemente do aripiprazol e do composto **129** ambos não induziram catalepsia (F (3,24) = 8,61, p <0,05, n = 6-7 por grupo; Figura 6, painel B).



**Figura 6.** O composto **129** reproduz os efeitos biológicos do aripiprazol. O painel A demonstra os efeitos do composto **129** (CP60; 1,5,10 ou 20 mg / kg) e do aripiprazol **128**(Ari; 1 mg / kg) na hiperatividade motora induzida pela cocaína (Coc; 15mg / kg) em camundongos (n = 6-8 por grupo). O painel B mostra os efeitos do composto **129** (CP60; 20 mg / kg), aripiprazol **128** (Ari; 1 mg / kg) e haloperidol (Hal; 0,5 mg / kg) em camundongos expostos ao teste de catalepsia (n = 6-7 por grupo). Cada barra representa a média  $\pm$  SEM. \* P <0,05 comparado ao grupo veículo-veículo e # P <0,05 comparado ao grupo veículo-cocaína (ANOVA seguido pelo teste de Newman-Keuls)

Os dados sugerem que **129** inibem a hiperlocomoção causada pela cocaína sem promover comprometimento motor, compartilhando as duas importantes propriedades farmacológicas do aripiprazol **128**, mostrando potencial atividade antipsicótica. Desse modo, verificou-se mais uma vez o potencial do uso do método de “scaffold hopping” em processos de descoberta de fármacos, assim como a aplicação dos fragmentos uma vez ditos como “heteroaromáticos do futuro”.<sup>20</sup>

### 3.3.2. Prospecção de alvos biológicos – Ensaio contra HTLV-1

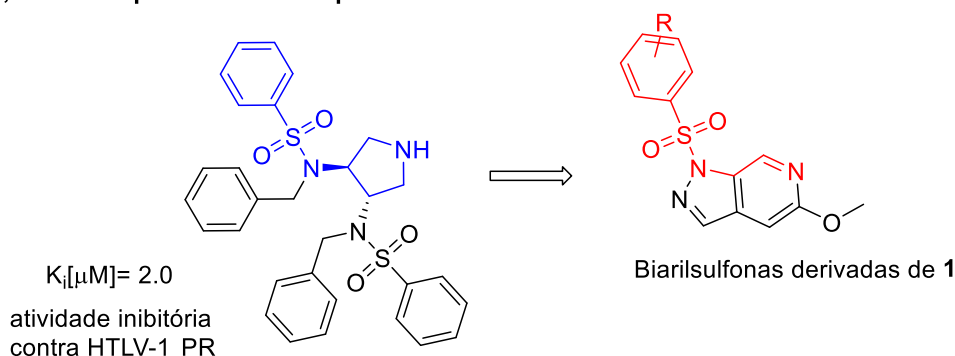
A contínua busca por alvos para prospecção biológica dos fragmentos, resultou na submissão de uma série de compostos obtidos a partir dos estudos de funcionalização de vetores acessíveis (Figura 7) a ensaios frente o vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) realizado em colaboração com a aluna de doutorado Daiane Fernanda dos Santos da FMRP e o Hemocentro de Ribeirão Preto.

O vírus HTLV-1 foi o primeiro retrovírus humano isolado, e apesar de conhecido desde o início dos anos 80, até o momento nenhuma defesa contra este é conhecida. Infecções com HTLV-1 estão associadas a doenças neurológicas e dermatológicas, bem como processos relacionados ao câncer. Aproximadamente 10-20 milhões de pessoas estão atualmente infectadas com HTLV-1 e todas as opções de tratamento atualmente disponíveis para tal infecção ou melhor, as doenças relacionadas a tal mostram eficácia terapêutica limitada.<sup>97</sup>

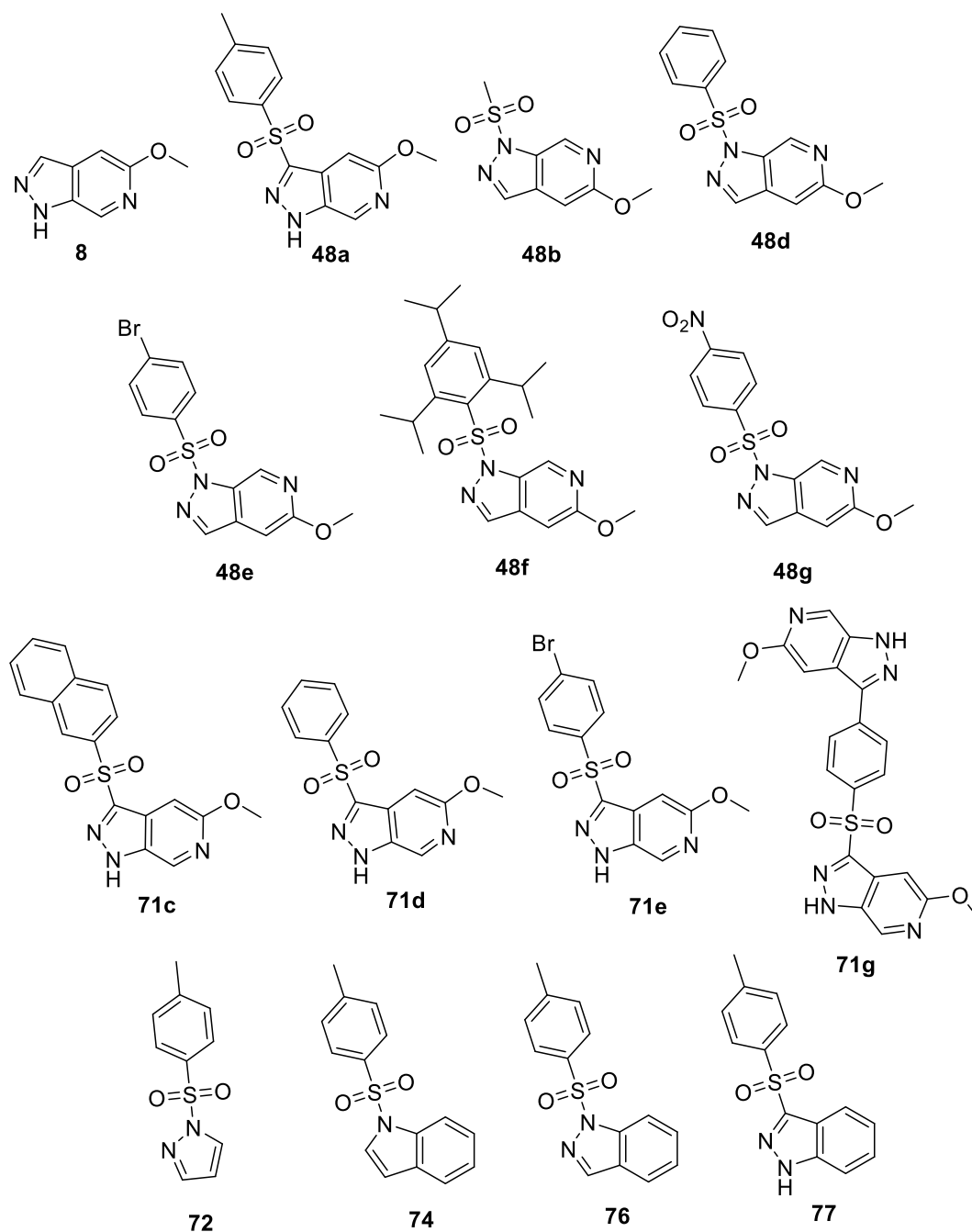
Um alvo promissor para estudos contra HTLV-1 é a protease codificada pelo vírus, uma abordagem que, no caso do vírus da imunodeficiência humana relacionado protease tipo 1 (HIV-1 PR) levou ao desenvolvimento de uma série de inibidores de protease nas últimas décadas. A protease de HTLV-1 (HTLV-1 PR) é uma protease aspártica essencial para a maturação do vírus, representada como um homodímero com subunidades de 125 resíduos.<sup>97</sup> A estrutura da HTLV-1 PR é semelhante a HIV-1 PR, pertencendo também a família A2 de proteases aspárticas. Com dobra semelhante e compartilhamento de sequência de resíduos dentro do sítio de cerca de 45% (total 28%). No entanto, é descrito que a especificidade de substrato e perfil de inibição diferem notavelmente. Como consequência, inibidores de HIV-1 PR mostram reduzida atividade contra o HTLV-1, não apresentando eficácia clínica. Assim, a descoberta de novos inibidores da HTLV-1 representa um desafio para ser superado para solucionar a falta de opções de tratamento.<sup>98</sup>

Com base na literatura, observou-se o potencial de uma classe de 3,4-bis-N-alquilsulfonamido-pirrolidinas na inibição em escala  $\mu\text{M}$  da atividade da HTLV-1-PR. A partir disso, consideramos a submissão dos derivados da classe de biarilsulfonas de **1** para ensaios biológicos, visto que as interações do grupamento sulfonila eram fundamentais para atividade, conforme descrito na literatura (Figura 7).<sup>97</sup>

#### 3,4-bis-N-alquilsulfonamido-pirrolidinas



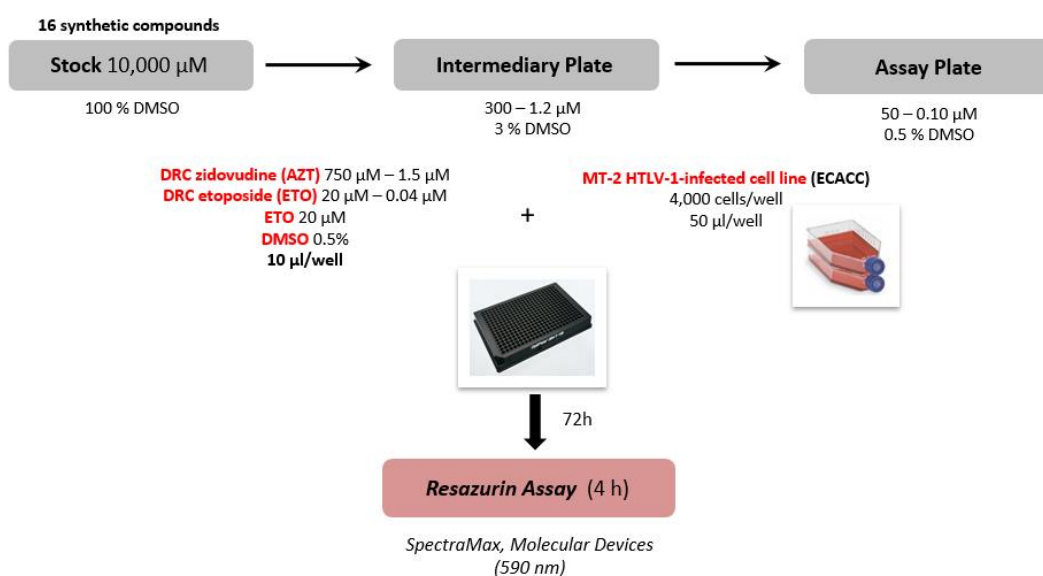


Biarilsulfonas derivadas de **1**

**Figura 7.** 3,4-bis-N-alkilsulfonamido-pirrolidinas e biarylsulfonas selecionadas para testes contra HTLV-1.

O potencial de biarylsulfonas derivadas de **1** como inibidores de HTLV-1 foi verificado por meio do teste de redução de resazurina, e subsequente avaliação pela indução de apoptose.

Inicialmente, foi realizada uma triagem primária das biarilsulfonas (Figura 7) através do ensaio de atividade metabólica com resazurina. Devido ao pequeno número de compostos, a triagem consistiu em ensaio de curva dose-resposta (DRC). Para isso, cada composto foi diluído de maneira seriada 1:2 em placa intermediária contendo 384 poços (Greiner Bio-One) para concentração de 300  $\mu\text{M}$  contendo PBS 1X a 3 % de DMSO como diluente (DRC com 10 pontos de diluição). Em microplaca preta com 384 poços (placa de ensaio), foram transferidos 10  $\mu\text{L}$ /poço de cada composto. Os seguintes controles foram adotados: i) PBS 1X a 0,5 % DMSO; ii) ETO (20  $\mu\text{M}$ ); iii) AZT a 3.200  $\mu\text{M}$ ; iv) DRC de AZT (DRC 12.800 – 25  $\mu\text{M}$ ); v) poços somente com RPMI a 10 % de SFB. Conforme definido previamente, foram pipetados 10  $\mu\text{L}$ /poço dos compostos ou controles e 50  $\mu\text{L}$  da linhagem celular MT-2 (4.000 células/poço). Dessa forma, os compostos foram avaliados a partir da concentração de 50  $\mu\text{M}$ . Além disso, a microplaca foi incubada por 72 h a 37° C / 5 %  $\text{CO}_2$ , e a resazurina foi adicionada 4 h antes de completar o tempo final de incubação (Figura 11).



**Figura 8.** Resumo dos protocolos utilizados para os ensaios de redução de resazurina.

Após a leitura de resazurina a 590 nm por fluorimetria, os dados referentes aos valores de unidade de fluorescência relativa (URF) obtidos foram normalizados a partir do emprego da seguinte fórmula (Equação 1):

$$\text{Atividade normalizada (\%)} = \left( 1 - \frac{(\text{Valor URF da célula com composto}) - (\text{Média URF célula com ETO})}{(\text{Média URF célula com DMSO}) - (\text{Média URF célula com ETO})} \right) * 100$$

### Equação 1. Cálculo de atividade normalizada

Sendo:

- URF da célula com composto: valor de URF para linhagem celular incubada com composto teste ou composto de referência/controle;
- Média URF célula com ETO: média dos valores de URF para linhagem celular incubada com ETO (20 µM);
- Média URF célula com DMSO: média dos valores de URF para linhagem celular somente com 0,5 % DMSO.

O coeficiente de variação (CV) foi calculado para os dados de URF obtidos nos poços com linhagem celular somente com 0,5 % DMSO e linhagem celular incubada com ETO (20 µM). Para avaliar a qualidade dos ensaios de triagem dos compostos, foi calculado o *Z-factor* a partir do desvio-padrão dos valores obtidos para célula com 0,5 % DMSO ou ETO e da média dos valores desses mesmos controles. Os ensaios que apresentaram valores de *Z-factor*  $\geq 0,5$  e  $< 1,0$  foram considerados satisfatórios. A fórmula adotada foi a seguinte (Equação 2):

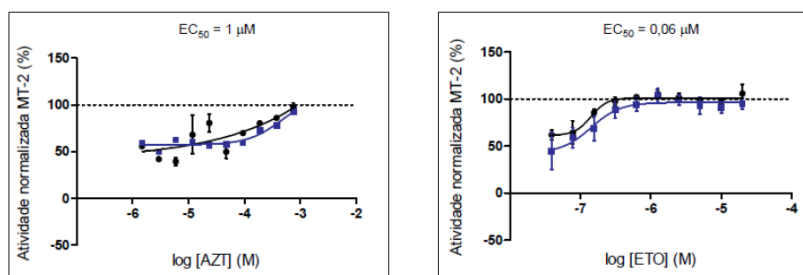
$$Z - factor = 1 - 3 * \frac{(DP \text{ célula com DMSO} + DP \text{ célula com ETO})}{(\text{Média célula com DMSO} - \text{Média célula com ETO})}$$

### Equação 2. Fórmula adotada para obtenção dos valores de *Z-factor*

Sendo:

- DP célula com DMSO: desvio-padrão dos valores de URF da célula com 0,5 % DMSO;
- DP célula com ETO: desvio-padrão dos valores de URF da célula com ETO (20 µM);
- Média célula com DMSO: média dos valores de URF da célula com 0,5 % DMSO;
- Média célula com ETO: média dos valores de URF da célula com ETO (20 µM).

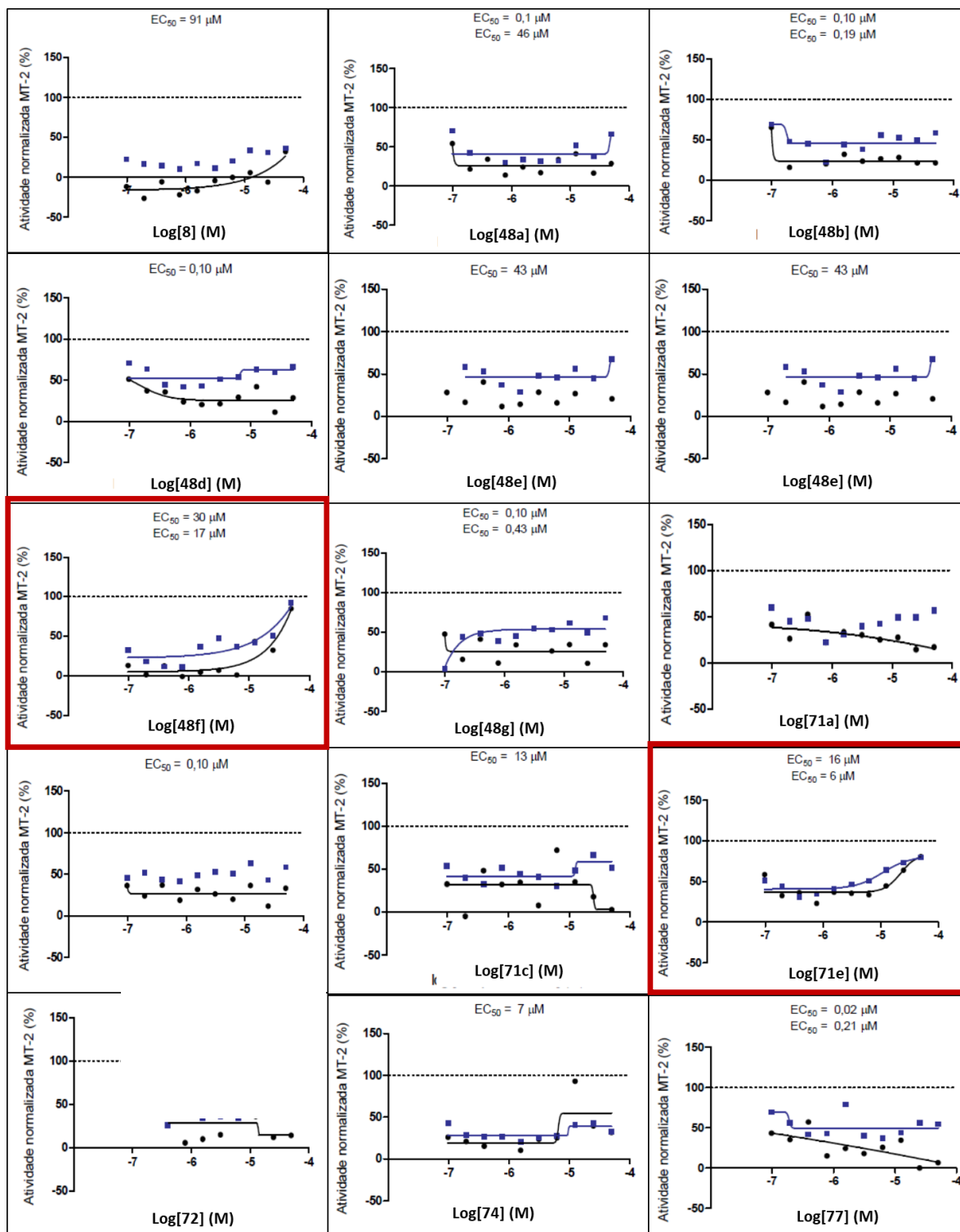
O potencial das biarilsulfonas contra HTLV-1 pode ser determinado através do  $EC_{50}$ , ou seja, a concentração do composto que corresponde à 50 % de atividade normalizada (inibição ou diminuição do crescimento celular) após 72 h de incubação com a MT-2. Assim, quanto mais potente ou eficaz for o composto, menor deverá ser o seu  $EC_{50}$ , e conseqüentemente, sua atividade normalizada será próxima de 100 %. O  $EC_{50}$  foi calculado após os ensaios de DRC, os valores de concentração dos compostos foram transformados em  $\log X$ . O valor de  $EC_{50}$  de cada composto foi determinado pela construção de curvas para os dados usando uma análise de regressão não linear através de equação de dose-resposta sigmóide com 4 parâmetros. Os gráficos de curva dose-resposta e os valores de  $EC_{50}$  por meio de interpolação foram gerados utilizando o software *GraphPad Prism* (Figura 9).



	Placa 01	Placa 02
<i>CV (DMSO)</i>	0.11	0.06
<i>CV (Etoposide)</i>	0.13	0.26
<i>Z factor</i>	0.5	0.5

**Figura 9.** DRC dos controles – MT-2.

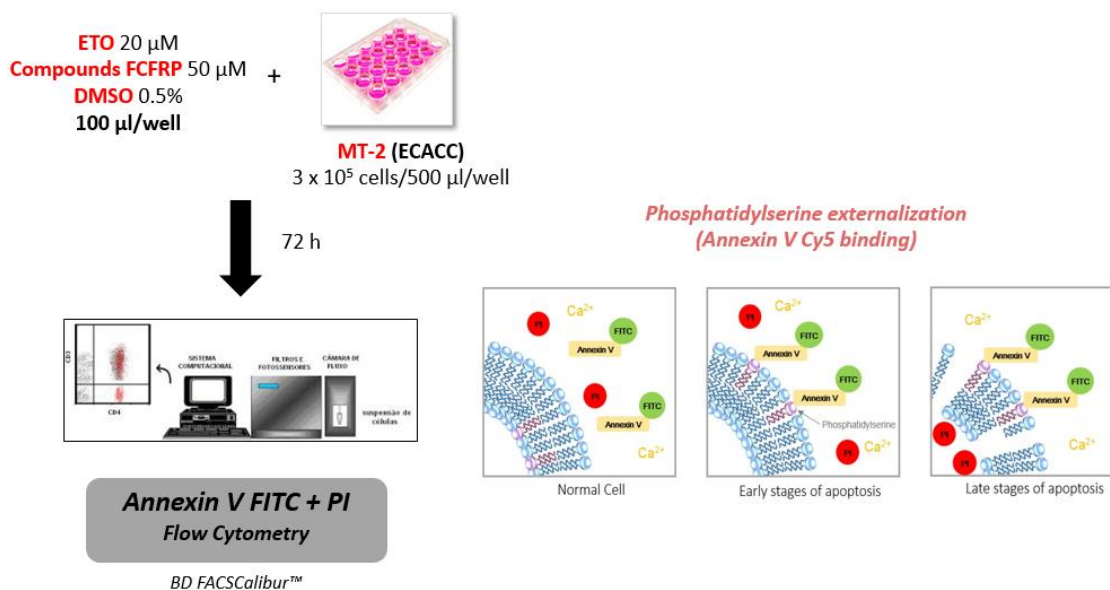
### Atividade normalizada% (R1) x Atividade normalizada% (R2)



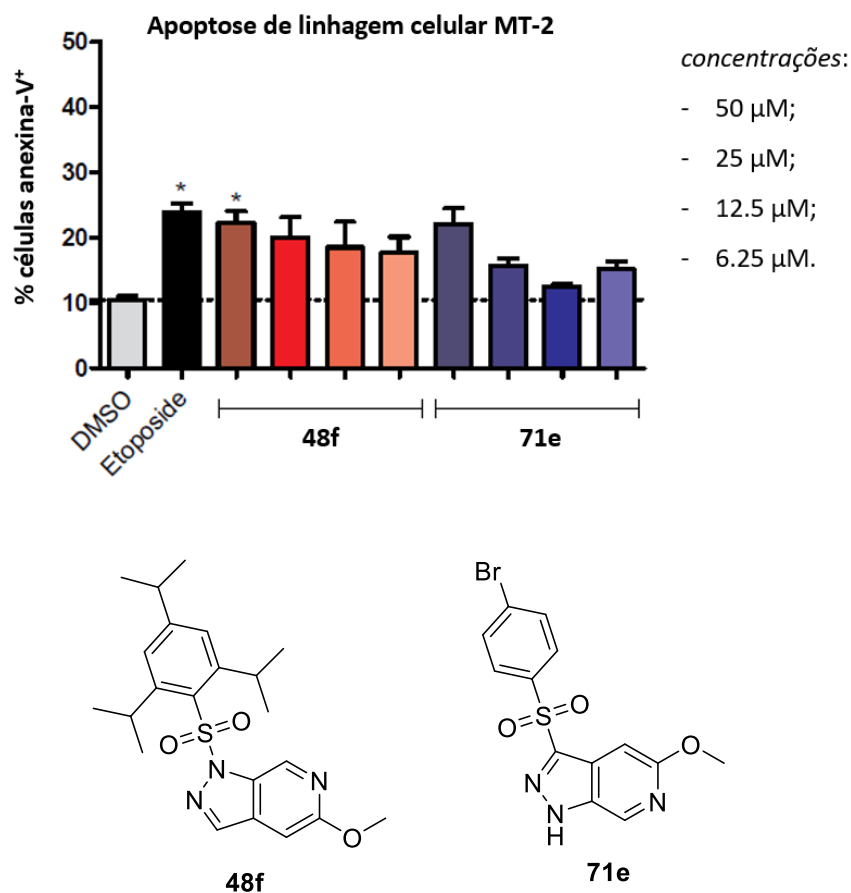
**Figura 10.** Atividade normalizada dos resultados de redução de resazurina das biarilsulfonas derivadas de 1 analisadas. Compostos selecionados a partir do critério de seleção de hits (atividade  $\geq 50\%$ ), **48f** e **71e** (vermelho).

A partir do estudo de resazurina, a atividade  $\geq 50\%$  foi considerada como critério para a seleção de *hits*. Desse modo, foram selecionados dois compostos, **48f** e **71e** os quais foram capazes de reproduzir pelo menos 50% do resultado referente aos padrões etoposídeo e AZT (Figura 9, Figura 10). Pode-se observar que o composto **71d** também apresentou a formação de uma curva dose-resposta promissora, entretanto não foi reprodutível e ainda apresentava resposta inferior aos outros dois compostos.

Após identificados as biarilsulfonas mais promissoras a partir da triagem primária (**48f** e **71e**), foi avaliada a apoptose de linhagem MT-2 para ambos os compostos. A análise de apoptose foi realizada por meio da externalização da fosfatidilserina na membrana celular. O ensaio foi realizado em placas de 24 poços. Após 72 h de incubação das células com os diferentes compostos a 50  $\mu\text{M}$ , tais células foram coletadas e transferidas para tubos de poliestireno 12 x 75 mm devidamente identificados. Foi possível confirmar a apoptose através da marcação com anexina-V FITC (BD Biosciences). Para isso, as células foram lavadas com solução PBS 1X e ressuspensas com 200  $\mu\text{L}$  de tampão de ligação 1X (BD Biosciences). Em seguida, as amostras foram incubadas com 5  $\mu\text{L}$  de anexina-V FITC por 15 minutos à temperatura ambiente e no escuro. Após esse período, cada amostra foi adquirida por citometria de fluxo. Dessa forma, foi possível avaliar a externalização da fosfatidilserina na membrana celular. Tal evento pode ser confirmado através da ligação da anexina-V FITC com esse fosfolípideo, com o qual ela possui alta afinidade (Figura 11, Figura 12).



**Figura 11.** Resumo dos protocolos utilizados para avaliação de indução de apoptose dos compostos **48f** e **71e**.



**Figura 12.** Resultados de indução de apoptose de linhagem de células MT-2 pelos compostos **48f** e **71e**.

Com base nos resultados, é possível inferir que os derivados biarilsulfonas sintetizados **48f** e **71e** apresentam resultados promissores frente a HTLV-1, apresentando capacidade de induzir apoptose em células infectadas com valores semelhantes aos padrões utilizados para os testes (Figura 12). Todavia, apesar dos derivados biarilsulfonas terem sido propostos com base em inibidores de HTLV-1 PR, ainda não é confirmado o mecanismo pelo qual atuam.

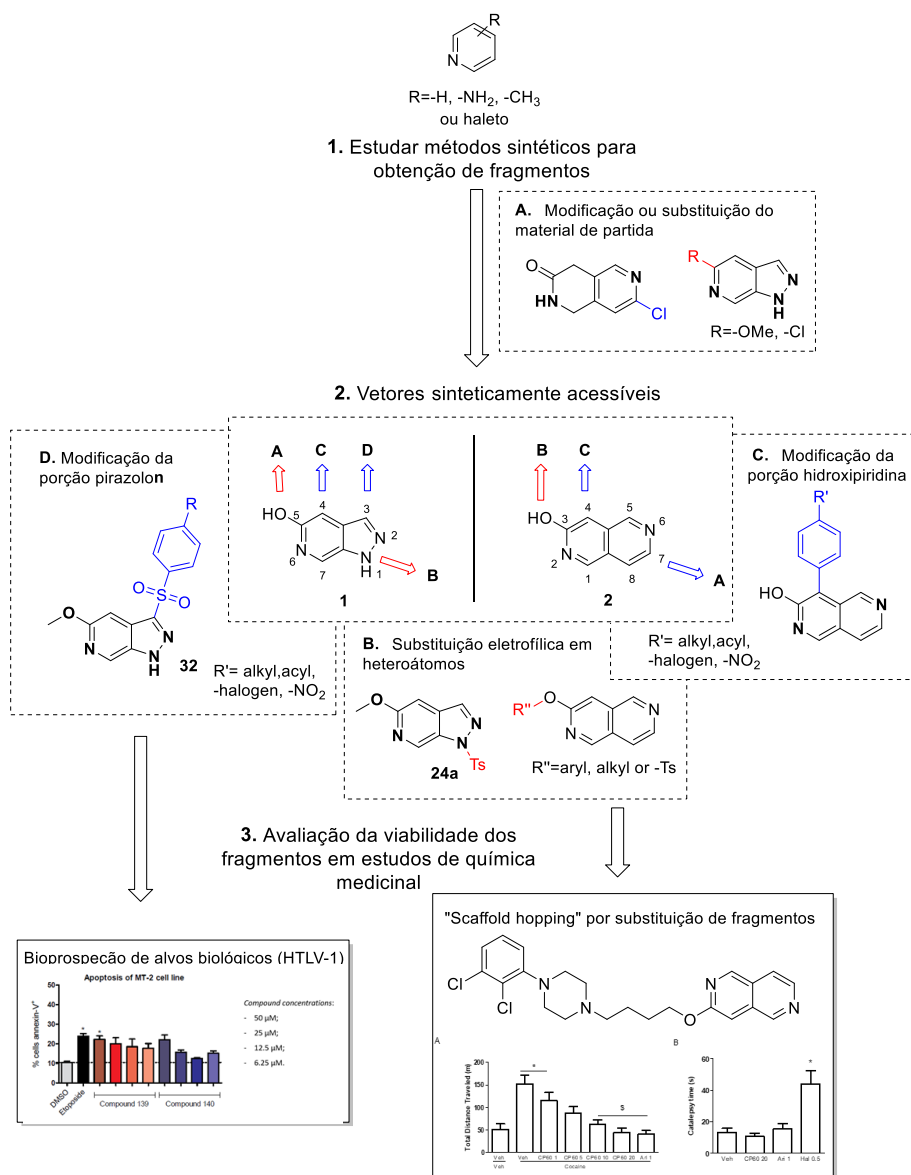
Assim estudos direcionados ao alvo serão realizados, e uma vez que confirmado o mecanismo de ação, a obtenção de derivados das estruturas **48f** e **71e**, será fundamental para mais ensaios, visando não somente a elucidação do mecanismo de ação, mas também a otimização da atividade inibitória frente HTLV-1.



*Conclusões*

## 4. CONCLUSÕES

Um dos desafios remanescentes para a química sintética é a funcionalização regioseletiva de moléculas polares, estruturalmente complexas, como os fragmentos **1** e **2**, buscando não apenas seletividade de maneira previsível, mas também através de métodos sintéticos tolerantes a grupos funcionais polares e nitrogênicos em anel. Inspirados por este desafio, foi estudada a funcionalização destes fragmentos heterocíclicos subexplorados pela química medicinal, visando tanto a otimização de fragmentos quanto o desenvolvimento de uma biblioteca de derivados para aplicação em FBDD. Um visão geral dos resultados aqui obtidos pode ser apresentada na figura abaixo (Figura 13).



**Figura 13.** Resumo representativo dos resultados obtidos. Objetivo específico 1: estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos baseados na estrutura de **1** e **2**; objetivo específico 2: estudo da reatividade dos fragmentos com o objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis; e objetivo específico 3: avaliação da viabilidade da utilização dos fragmentos desenvolvidos em estudos de química medicinal.

Com relação ao objetivo específico 1, o estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos, foi desenvolvida a síntese do fragmento heterocíclico **1**, assim como seu escalonamento para escala multigramas. Do mesmo modo, o fragmento **2**, também teve sua rota sintética otimizada, tanto em relação ao seu custo de produção, pela utilização da 3-aminopiridina **12** como material de partida, quanto a escala multigramas que também foi estabelecida. Também foram realizados estudos de modificação e substituição dos materiais de partida para ambos fragmentos, classificados como funcionalizações em etapas prévias de síntese. Uma abordagem que apresentou como principal limitação, o elevado número de etapas reacionais para obtenção de diversidade, principalmente para derivados do fragmento **2**, o qual exigia síntese paralela de diversos intermediários. Apesar dessa limitação, em alguns casos, como a substituição de materiais de partida para a obtenção de derivados de **1**, o método foi considerado eficiente e viável, uma vez que esta rota sintética baseia-se em apenas uma reação, sem necessidade de purificação entre etapas.

O objetivo específico 2, referente ao estudo de reatividade dos fragmentos visando identificar vetores sinteticamente acessíveis, foi dividido em 3 frentes: substituição eletrofílica em heteroátomo; modificação da porção hidroxipiridina; e modificação da porção pirazolo.

A estratégia de substituição eletrofílica em heteroátomos é uma das reações mais utilizadas em trabalhos de FDBB, como pôde ser observado na revisão da literatura realizada na introdução deste trabalho. Os esforços para aplicação deste tipo de reação aos fragmentos apresentaram resultados satisfatórios, visto que a partir de métodos simples, diversos derivados puderam ser obtidos. As estratégias de funcionalização aqui desenvolvidas foram fundamentais para a obtenção dos

análogos utilizados para os estudos de atividade biológica, relacionados ao objetivo específico 3.

As modificações da porção hidroxipiridina dos fragmentos em estudo foram propostas com base em metodologias alternativas de arilação, através de intermediários radicalares, uma vez que as estratégias comumente utilizadas não apresentaram reatividade esperada frente os **1** e **2**. Provavelmente devido aos grupos polares presentes nestes fragmentos. Desse modo, foram aplicados métodos livres de metais de transição para arilação da posição C-4, ou  $\alpha$ -hidroxipiridina. O método de arilação regioseletiva utilizou aril-hidrazina como fonte de radical arila, e possibilitou a funcionalização regioseletiva do vetor C-4 em **2**, em rendimentos moderados. Este método não requer O ou N-proteções, fator frequentemente necessário na catálise por metais de transição,<sup>49</sup> sendo assim, capaz de fornecer uma derivatização em etapas avançadas de síntese, utilizando hidrazinas como geradores de radicais.

Outro método alternativo para arilação dos fragmentos foi utilizando arilazo sulfonas como fonte de radicais arila. Arilazo sulfonas são substratos versáteis para a arilação não catalisada, sendo compatíveis com reator de fluxo solar. Representando uma alternativa de sustentável e de baixo custo, à catálise por metais de transição. Destacando-se como uma poderosa ferramenta sintética com resultados promissores para o fragmento **8**, sendo este o primeiro sistema heterocíclico complexo ao qual foi aplicada esta metodologia.

A modificação da porção pirazolo do fragmento **8**, foi baseada no desenvolvimento de um novo método. Uma migração de grupo sulfonila mediada por base, capaz de acessar sinteticamente o vetor C-3 em núcleos do tipo indazol, mais especificamente, em derivados do fragmento **1**. Este método representa uma ferramenta adicional para químicos orgânicos para explorar esta classe de compostos para elaboração de fragmentos, uma vez que é uma alternativa regioseletiva e direta para a síntese de biarilsulfonas, com potencial aplicação antirretroviral, como observado na sessão de prospecção de alvos biológicos.

Por fim, o terceiro objetivo específico, avaliação da viabilidade da utilização dos fragmentos desenvolvidos em estudos de química medicinal, baseou-se na

síntese de análogos de **1** e **2** a partir da estratégia de “scaffold hopping”, assim como a prospecção de fragmentos frente a diferentes alvos terapêuticos. Nesse ponto, é fundamental ressaltar a relevância dos estudos de funcionalização de vetores para planejamento das rotas sintéticas dos análogos e desenvolvimento de uma coleção de compostos estruturalmente diversa.

A obtenção em escala de 1g do derivado do aripiprazol representou um avanço determinante para a demonstração da viabilidade da aplicação dos fragmentos em estudos de atividade biológica *in vivo*, mostrando a robustez da rota sintética utilizada, mas também a utilidade químico-medicinal do fragmento **2**. O análogo **129**, desenvolvido neste projeto, apresentou resultados promissores *in vivo* para atividade antipsicótica. Sugerindo reversão da hiperlocomoção causada pela cocaína, sem promover comprometimento motor, e compartilhando duas importantes propriedades farmacológicas do aripiprazol **128**. Desse modo, pode ser verificado a importância do método de “scaffold hopping” em processos de descoberta de fármacos, assim como a viabilidade da aplicação dos fragmentos em estudos de química medicinal.<sup>20</sup>

A contínua busca por alvos, resultou também na submissão da série biaril sulfonas aos ensaios frente ao vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1). Os resultados indicaram que **48f** e **71e**, apresentam resultados promissores frente a HTLV-1, além da capacidade em induzir apoptose em células infectadas, com valores semelhantes aos padrões utilizados para os testes. Tanto estes resultados de prospecção quanto a atividade observada para os análogos obtidos por “scaffold hopping”, corroboram com a proposta de utilidade químico-medicinal dos fragmentos em estudo neste projeto.

Assim, o presente trabalho descreveu métodos de síntese e funcionalização de vetores sinteticamente acessíveis de fragmentos heterocíclicos subexplorados pela química medicinal, os compostos heteroaromáticos **1** e **2**. As estratégias aqui desenvolvidas para elaboração sintética foram eficientes e regioseletiva, sem comprometimento da funcionalidade polar, a qual é associada às interações de ligação proteína-fragmento. Assim como, os resultados de atividade biológica comprovam a viabilidade da aplicação destes fragmentos inovadores em estudos químicos medicinais. Desse modo, combinando métodos simples e

inovadores, este projeto fornece ideias e ferramentas aos praticantes de FBDD, assim como busca motivar o contínuo desafio de descobrir novas reações, que regioseletivamente, são capazes de funcionalizar cada vetor acessível em fragmentos polares de moléculas biologicamente ativas.

*Sessão Experimental*

## 5. SESSÃO EXPERIMENTAL

### 5.1. Equipamentos Analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetro BRUKER® - Modelo Fourier300 – Ultra Shield®, com magneto de 7,05 T, e Sonda Dual de detecção direta ( $^1\text{H}$ : 300,83 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 75,48 MHz) para tubos de 5 mm de diâmetro, com sistema de lock de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm<sup>-1</sup>) do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Também foram obtidos espectros RMN de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) registrados a 300 e 500 MHz em espectrômetro BRUKER® - Modelo DPX300 e DRX500 Ultra Shield, respectivamente. E espectros de RMN de carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) registrados a 75 e 125 MHz em espectrômetro BRUKER® Modelo DPX300 e DRX500 Ultra Shield, respectivamente, no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras da Universidade de São Paulo. Os valores de deslocamento químicos ( $\delta$ ) estão relatados em partes por milhão (ppm), utilizando-se como referência o tetrametilsilano (TMS). As multiplicidades dos sinais estão apresentadas entre parênteses (s=simpleto, d=dupleto, t=tripleto, q=quarteto, dd=duplo dupleto, m=multiplero), os valores de constante de acoplamento ( $J$ ) são dados em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos a partir da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NaTFA a 10mg/mL(TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFQ - ESI-TOF Mass Spectrometer, de Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob as seguintes condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu$ l/h. O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de CG/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu$ m) e sistema MS/MS em tandem quadrupolo triplo LC Quattro (Micromass, Manchester, UK) com interface eletrospray-Z (IES) operando nos modos íon positivo e negativo.

As análises de espectrometria de massas por IES-EM (Espectrometria de massas utilizando ionização por eletrospray) foram realizadas em aparelho modelo ultrOTOFQ-IES-TOF Mass Spectrometer, da Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA.



As análises de absorção no infravermelho (IV) foram realizadas em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme).

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em CCD, foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

### **5.2. Equipamentos Laboratoriais**

A seguir, apresenta-se a descrição dos equipamentos utilizados durante os procedimentos sintéticos, os quais foram detalhados na sessão experimental: balança analítica Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S, medidor de ponto de fusão (p.f.): Marconi MA 381, bomba de alto vácuo E2M5 (Edwards), agitador magnético: IKA C-MAG H57, evaporador rotatório com controlador de vácuo: Büchi R-215, hidrogenador PARR Instrument Company INC, número 3911, bomba de alto vácuo: V-700 Büchi.

### **5.3. Solventes e Reagentes**

Os reagentes foram obtidos através da Sigma-Aldrich Brasil, Alfa Aesar, Merck e Synth. Os reagentes e solventes comerciais foram convenientemente purificados conforme descrito na literatura<sup>50</sup>. E então, adequadamente separados e enviados para o centro de tratamento de resíduos após utilizados em processos de extração e síntese.

### **5.4. Software**

As estruturas dos compostos descritos foram editadas pelo ChemBioDraw 13.0<sup>®</sup> da PerkinElmer Informatics.

Para processamento dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizado pelo MestreNova<sup>®</sup> V6.0.2. -5475.

Os cálculos de propriedades das estruturas propostas foram realizados através dos softwares: Vortex v2013.08.24454 (c) Dotmatics Limited 2007, 2013 e vROCS.

Para o cálculo de geração de confórmeros foi utilizado OMEGA 2.5.1.4 e o CSD Conformer Generator.

## 5.5. Procedimentos Gerais

**Cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC):** As análises de CCDC foram realizadas em cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK® cortadas em tamanhos de 2 cm X 5 cm. As amostras foram solubilizadas em solventes apropriados e aplicadas nas cromatofolhas por meio de capilares de vidro.

**Cromatografia Líquida “Clássica”:** Realizada em coluna de vidro, empacotada com sílica gel 60 Å (70 – 230 Mesh/Sigma Aldrich Brasil Ltda) e diferentes sistemas eluentes, conforme análise de CCDC.

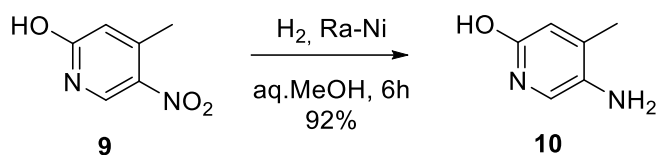
**Cromatografia Líquida “Flash”:** Realizada em coluna de vidro com adaptação para entrada de ar comprimido, também utilizando Jones Flash Master e sistema de purificação ISCO. A fase estacionária utilizada foi sílica gel 60 Å (230-400 Mesh/ Sigma Aldrich Brasil Ltda) para coluna de vidro, e colunas pré-empacotadas com sílica flash de fase normal e reversa (RediSep®). Diferentes sistemas eluentes foram empregados.

**Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):** Realizada por um CLAE Agilent 1200 acoplado a um detector de massas 6100.

As análises cromatográficas foram realizadas por LCMS, utilizando coluna Waters Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 milímetros, a temperatura de 50 °C, com fase móvel A: água +0.1% amônia, B: acetonitrila +0.1% amônia. Os gradientes utilizados foram: 0.0min 5%B, 0.2-1.8min 5-98%B, 1.8-2.1min 98%B, 2.1-2.3min 98-5%B.

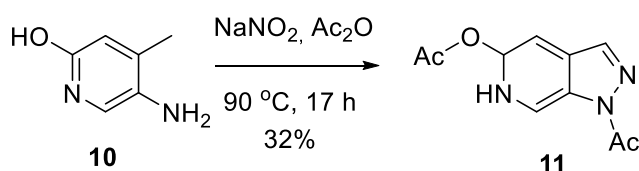
## 5.6. Procedimentos Sintéticos

### 5-amino-4-metilpiridin-2-ol (10)



A uma solução de **9** (260 mg, 1,69 mmol) em metanol (5 ml) foi adicionado Raney nickel 2800 (excesso, suspensão em água) a temperatura ambiente. A reação foi mantida sob atmosfera de hidrogênio e sob agitação por 2h. O material sólido foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado. O sólido bruto foi utilizado como material de partida para a etapa seguinte (193 mg, 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  6,73 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,01 (s, 3H) RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  159,7, 144,5, 130,1, 118,4, 117,9, 18,2.

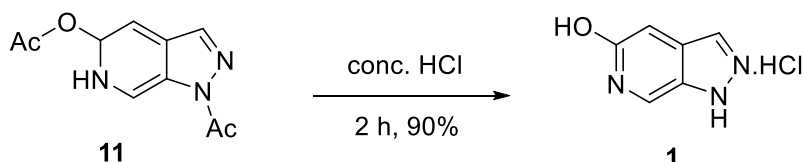
1,1'-(5-oxo-1H-pirazolo [3,4-c] piridina-1,6 (5H) -diil) bis (etan-1-ona) (11)



Anidrido acético (7,4 mL, 78,1 mmol) foi adicionado a um balão com **10** (193 mg, 1,55 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, a reação foi mantida sob agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, NaNO<sub>2</sub> (536,4, 7,78 mmol) foi adicionado à mistura, a reação foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 1 hora e após este tempo a mistura foi mantida sob refluxo durante 17 horas. A reação foi monitorada por CCD. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida para resultando no produto bruto, um sólido castanho. O produto em bruto foi utilizado como material de partida para o passo seguinte. **11** pode ser purificado por cromatografia flash (DCM: MeOH, 9: 1), sólido cor de laranja, 125 mg (36%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,54 (d,  $J$ = 0,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,2, 169,3, 152,9, 138,4, 136,7, 134,5, 134,3, 106,6, 22,4, 21,2. HRMS (EI)  $m/z$  [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 242,0536; encontrado: 242,0543. Intermediário -N- (6-hidroxi-4-metilpiridin-3-il) acetamida: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Metanol-*d*4)  $\delta$  7,44 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (126

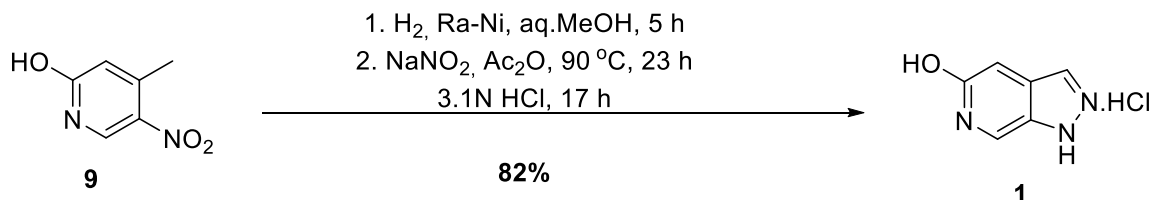
MHz, Metanol-*d*4)  $\delta$  171,8, 163,1, 152,3, 131,4, 119,4, 118,3, 21,2, 17,0. HRMS (EI)  $m/z$  [ $M^+$ ] calculado para  $C_8H_{11}N_2O_2^+$ : 167,0815; obtido: 167,0819.

1H-pirazolo [3,4-c] piridin-5-ol (1)



A solução de **11** (50 mg, 0,22 mmol) em  $HCl_{aq}$  32% (5 mL) foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD. Após a conclusão da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash (DCM: MeOH, 4: 1), sólido laranja, 28 mg (90%). RMN de  $^1H$  (400 MHz, metanol-*d*4)  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H). RMN de  $^{13}C$  (101 MHz, Metanol-*d*4)  $\delta$  152,6, 135,1, 134,2, 133,0, 127,5, 99,5. IV (sólido,  $\nu$  /  $cm^{-1}$ ): 3154, 1656, 1537, 1402, 607. HRMS (EI)  $m/z$  [ $M^+$ ] calculado para  $C_6H_6N_3O$ : 136,0505; obtido: 136,0506.

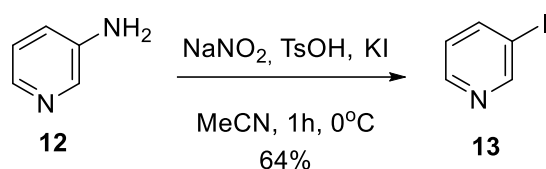
1H-pirazolo [3,4-c] piridin-5-ol (1) – Rota sem purificação -



A uma solução de **9** (3,52 g, 22,83 mmol) em metanol (500 ml) foi adicionado níquel de Raney Níquel 2800 (excesso, 15 mL da suspensão em água) à temperatura ambiente. Esta suspensão foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 5 h. O material sólido foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado. Anidrido acético (80 mL, 846 mmol) foi adicionado ao sólido em bruto, a reação foi mantida sob agitação durante 17 horas à temperatura ambiente. Então,  $NaNO_2$  (7,879 g, 114,2 mmol) foi adicionado à mistura, a qual foi mantida sob agitação vigorosa por 3 horas. Após esse tempo a mistura foi aquecida a 90 °C durante 3 horas. A reação foi monitorada por CCD (AcOEt). Após a conclusão da reação, o material insolúvel foi removido por filtração através de sílica gel e lavado com AcOEt (3x20 mL), o solvente foi removido sob pressão reduzida resultando no produto

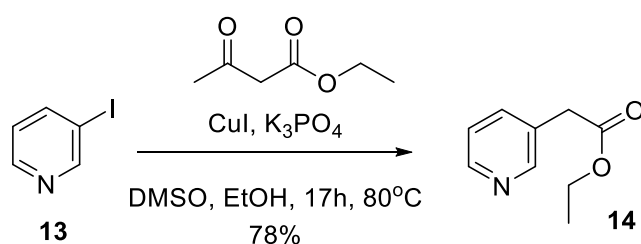
bruto, um sólido castanho. Solução aquosa de HCl 1 N (100 mL), foi adicionada ao produto em bruto, a reação foi mantida sob agitação por 17 horas à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD (AcOEt). Após a conclusão da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida resultando na forma de cloridrato em bruto. O produto foi purificado por cromatografia flash (DCM para remover impurezas, DCM: MeOH, 4: 1). Sólido laranja, 3,23 g (82%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  152,6, 135,1, 134,2, 133,0, 127,5, 99,5. IV (v /  $\text{cm}^{-1}$  sólida,): 3154, 1656, 1537, 1402, 607. HRMS (EI) m / z [ $\text{M}^+$ ] calculado. Para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}^+$ : 136,0505; obtido: 136,0506.

### 3-iodopiridina (13)



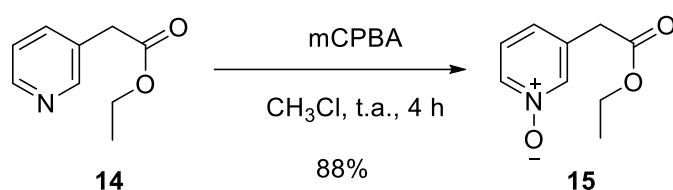
A uma solução de p-TsOH.H<sub>2</sub>O (244,5 g, 1,28 mol) em MeCN (2 L) foi adicionado **12** (40,1 g, 0,42 mol). A suspensão resultante foi resfriada a 10-15 °C, então foi gradualmente adicionada uma solução de NaNO<sub>2</sub> (58,6 g, 0,85 mmol) e KI (176,3 g, 1,06 mol) em H<sub>2</sub>O (200 mL). A mistura reacional foi agitada durante 10 min, depois deixada sob agitação a 20 °C por 1 hora. À mistura reacional foi então adicionada uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aq. (1 M, até pH = 9-10) e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 M, 100 mL). A reação foi extraída com AcOEt (3 x 250 mL) e purificada por cromatografia flash (acetato de etila-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1: 4). Os dados espectroscópicos foram consistentes com os relatados na literatura.<sup>25</sup>

### Etil 2-(piridinil) 3-acetato (4)



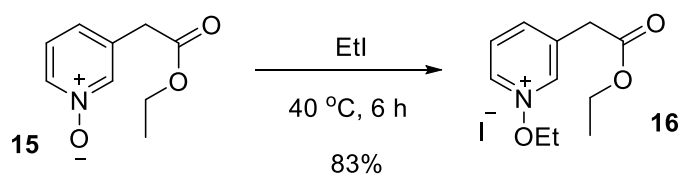
Uma mistura de 3-iodopiridina **13** (57,2 g, 0,278 mol), acetoacetato de etila (72 mL, 0,834 mmol), CuI (5,2 g, 10% molar), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (175,4 g, 0,834 mol) e etanol (48 mL, 0,834 mol) em DMSO (200 mL) foi agitada em N<sub>2</sub> a 80 °C durante 17 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi diluída em água (200 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). O produto puro foi obtido por cromatografia flash em coluna (metanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:19), resultando em **14**, 78%. Os dados espectroscópicos foram consistentes com os relatados na literatura.<sup>26</sup>

3-(2-etoxi-2-oxoetil) piridina 1-óxido (**15**)



Uma solução de AMCPB (10,5 g, 61 mmol) em clorofórmio (200 mL) foi gotejada por funil de adição a uma solução de **14** (6,82 g, 41 mmol) sob agitação a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por C.C.D. Depois de 6 horas a reação estava completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sólido foi solubilizado em solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M e extraído com clorofórmio (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida, resultando em 6,59 g (88%) de cristal claro cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.<sup>24</sup> P.f. 103 °C. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,36 (q, *J* = 5Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,2 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169,36, 139,86, 137,99, 133,66, 128,03, 125,83, 61,74, 38,07, 14,16. IV (cm<sup>-1</sup>): 3377, 2330, 1724, 1442, 1263, 1159, 1022, 769. HRMS (EI) *m/z* [M+H<sup>+</sup>] calculado Para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 182,0812; obtido: 182,0814.

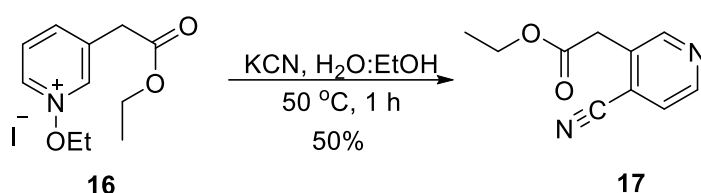
1-etoxi-3-(2-etoxi-2-oxoetil) piridin-1-iliodeto (**16**)



lodo etano (10 mL, 134 mmol) foi adicionado à **15** (6,48 g, 35 mmol), a

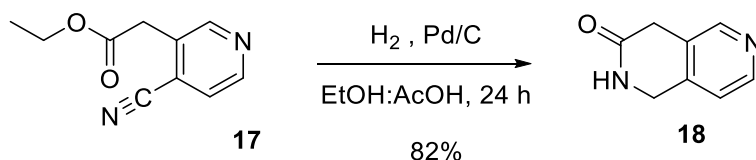
mistura foi mantida sob agitação por 6 horas a 40 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, resultando em 9,79 g (83%) de produto bruto, óleo laranja escuro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,24 (dd,  $J$ = 9,5, 4,8 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,36 (q,  $J$ = 5Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,2 (s, 1H).

Etil 2-(4-cianopiridin-3-il) acetato (17)



Uma solução de KCN (2,27 g, 35 mmol) em água (20 mL) foi adicionada por gotejamento por 20 minutos a uma solução de **16** (9,79, 29 mmol) em EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3, 30 mL), a reação foi mantida sob agitação a 50 °C por 4 horas. A reação foi acompanhada por C.C.D. A mistura reacional foi vertida em gelo, extraída com DCM (3x30), seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash (Hex:AcOEt, 3:2) resultando em 2,79 g (50%) de óleo laranja cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.<sup>24</sup> RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 1,24 (dd,  $J$ = 9,5, 4,8 Hz, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,45 (q,  $J$ = 7,1 Hz, 2H), 7,5 (d,  $J$ = 5,2Hz, 1H), 8,65 (d,  $J$ = 5,3Hz, 1H), 8,68 (s, 1H). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2355, 1732, 1166, 1024, 773, 769, 578. HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$ : 191,0815; obtido: 191,0831.

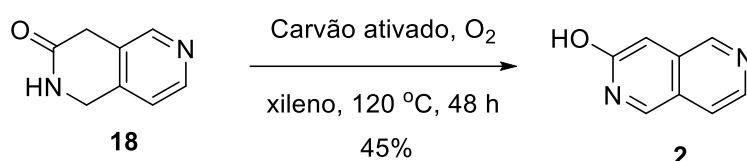
1,4-dihidro-2,6-naftiridin-3(2H) -ona (18)



*Método com Hidrogenador* - Uma solução de **17** (2,79 g, 14,63 mmol) em ácido acético: etanol (150 ml, 1:4) foi hidrogenada por Pd/C 10% (300 mg) e H<sub>2</sub> usando um balão de plástico. A reação foi agitada durante 24 h a 50 °C. A reação foi filtrada em celite, e o resíduo lavado com ácido acético quente (3x 10 ml). A solução foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi vertido em solução de carbonato

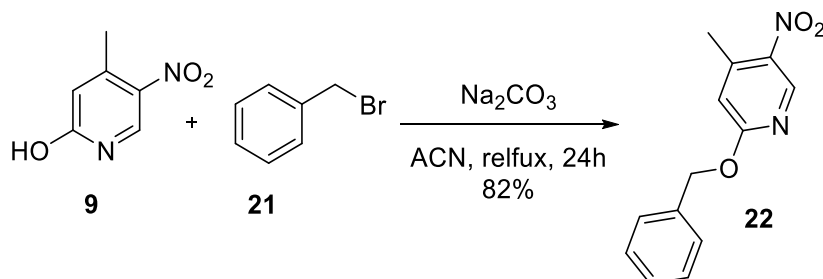
de potássio 10%, e extraída novamente com acetato de etila (6x). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (AcOEt), 1,77g, 82%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_{10}$ )  $\delta$ = 1,24 (t,  $J$ = 6 Hz, 3H,), 3,82 (s, 2H), 4,45 (q,  $J$ = 6Hz, 2H), 7,5 (d,  $J$ =5,2Hz, 1H), 8,65 (d,  $J$ =5,3Hz, 1H), 8,68 (s, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_{10}$ )  $\delta$ = 32,42, 44,54, 120,51, 127,65, 140,43, 146,82, 147,86, 176,25. IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3398, 2357, 1647, 1217, 1020, 771, 667, 576. HRMS (EI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calc para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^+$ :149,0709; obtido: 149,0711.

### 2,6-naftiridin-3-ol (2)



Carvão ativado (640 mg) foi adicionado a uma solução de **18** (6,4 g, 44 mmol) em xileno (200 mL) a 120 °C sob atmosfera saturada de oxigênio. A reação foi mantida sob agitação por 48 h. A reação foi filtrada por celite e lavada com MeOH. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia Flash (AcOEt: MeOH, 9:1) resultando em 2,89 g (45%) de sólido amarelo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$ 7,0 (s, 1H), 7,7 (d,  $J$ =2Hz, 1H), 8,2 (d,  $J$ =6Hz, 1H), 8,8 (s, 1H) 9,04 (s, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD)  $\delta$  =161,5, 150,90, 150,38, 140,28, 133,75, 124,66, 119,17, 99,44. IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3261, 2914, 771, 669, 399. HRMS (EI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}^+$ :147,0553; obtido: 147,0548.

### 2-(benziloxi)-4-metil-5-nitropiridina (22)

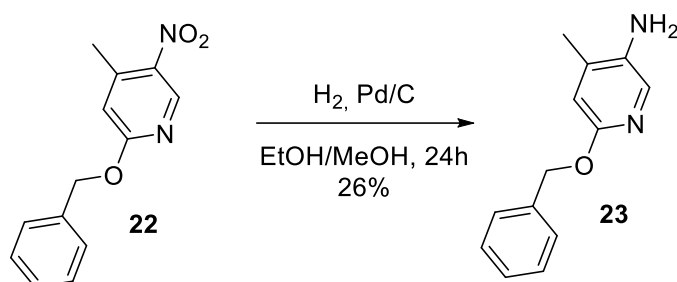


A uma solução de **9** (4,87 mmol, 750 mg) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,84 mmol, 807 mg) e brometo de benzila (24,33 mmol, 2,9 mL).



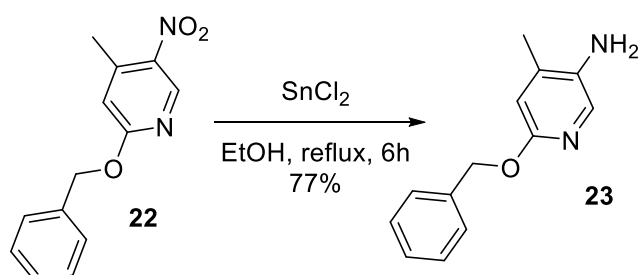
A reação foi mantida sob refluxo por 17 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o sólido obtido foi suspenso em água e a mistura foi extraída com AcOEt, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash (Hex:AcOEt, 3:2) resultando em 982 mg (82%). Cristal amarelo claro.

2-(benziloxi)-4-metil-5-aminopiridina (23)



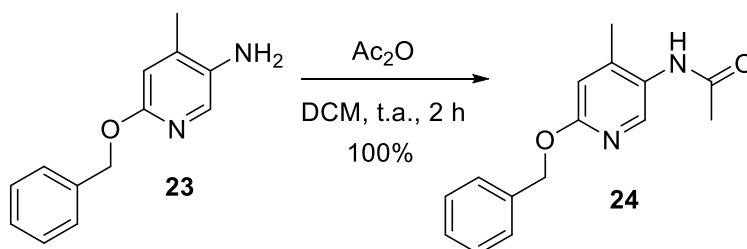
Uma solução de **22** (1 g, 4,09 mmol) em EtOH/MeOH (1:2) (20 ml) foi hidrogenada a 10 bar a temperatura ambiente na presença de 43,57 mg de Pd/C 10%. Depois de 24 hora a mistura reacional foi removida do hidrogenador, filtrada em celite. A solução foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi solubilizado em AcOEt e lavado com água, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida, resultando no produto bruto 230 mg (26%). LC/EM – m/z [m+H<sup>+</sup>]: 245.

2-(benziloxi)-4-metil-5-aminopiridina (23)



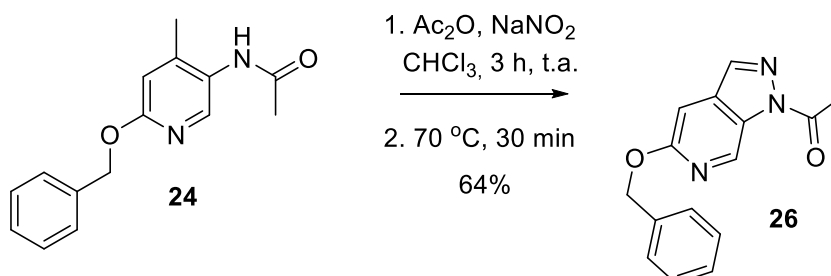
A uma solução de **22** (170 mg, 0,69 mmol) em etanol (25 ml) foi adicionado SnCl<sub>2</sub> (706 mg, 3,13 mmol). A reação foi mantida sob refluxo por 17h. A reação foi basificada e o solvente removido. A mistura foi suspensa em MeOH e filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida resultando em 165 mg de produto bruto (77%). LC/EM – m/z [m+H<sup>+</sup>]: 215.

*N*-(6-benziloxi-4-metilpiridin-3-il) acetamida (**24**)



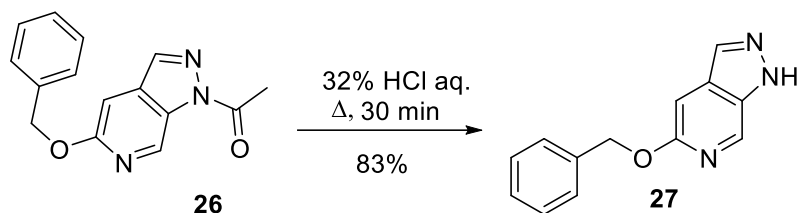
**23** (230 mg, 1.1 mmol) foi adicionado a um balão selado com septo. O balão foi purgado com  $\text{N}_2$  e DCM seco foi adicionado (20 mL). Anidrido acético (0,30 mL, 3,2 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após completa a reação, a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M, a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 275 mg (100%) de produto bruto.

*1*-(5-benziloxi-1H-pirazolo[3,4-*c*] piridin-1-il) etan-1-ona (**26**)



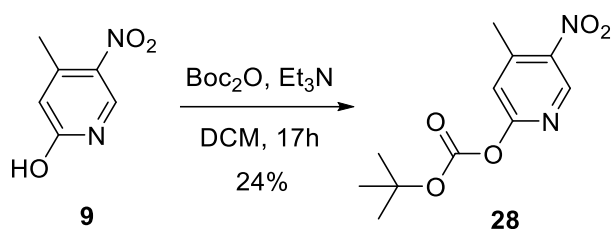
$\text{NaNO}_2$  (80,7, 1,17 mmol) foi adicionado a uma solução de **24** (100 mg, 0,39 mmol) em anidrido acético (20 mL, 211 mmol) sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 3 horas, depois desse tempo a reação foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$  por 30 minutos. A reação foi acompanhada por C.C.D. Após completa a reação o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 67 mg (64%) de produto bruto, sólido marrom. LC/EM –  $m/z$  [ $m+\text{H}^+$ ]: 245

*5*-benziloxi-1H-pirazolo[3,4-*c*] piridina (**27**)



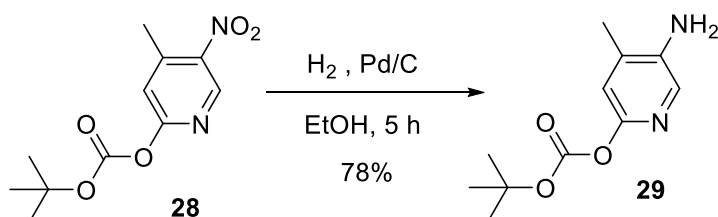
Uma solução de **26** (67 mg, 0,25 mmol) em HCl 32% (15 mL) foi aquecida a 50 °C e mantida sob agitação por 2 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e basificada para pH=10 com solução aquosa de NaOH 1M, então foi extraída com clorofórmio (4x40mL), seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia Flash (Hex:AcOEt, 2:1) resultando em 47 mg (83%) de sólido laranja.

*Terc-butil (4-metil-5-nitropiridin-2-il) carbonato (28)*



Uma solução de **9** (100 mg, 1,29 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi tratada com trietilamina (0,09 mL, 0,65 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (0,16 mL, 0,71 mmol) e DMAP (7,9 mg, 0,06 mmol). A mistura reacional foi agitada sob refluxo por 17h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi triturado com éter de petróleo. As lavagens com solvente foram combinadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e concentradas sob pressão reduzida para obtenção de **28**, 41mg (24%).

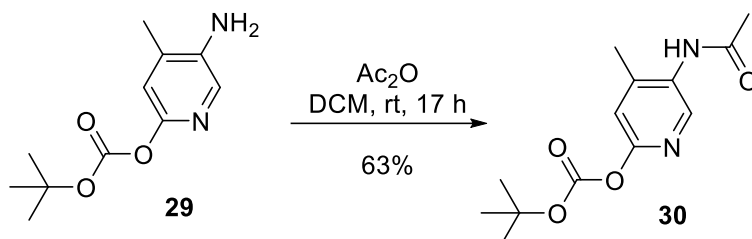
*Tert-butil (4-metil-5-aminopiridin-2-il) carbonato (29)*



A uma solução de **26** (63 mg, 0,24 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado 10% Pd/C (40 mg, 0,02 mmol). A mistura reacional foi hidrogenada sob 3.5 bar por

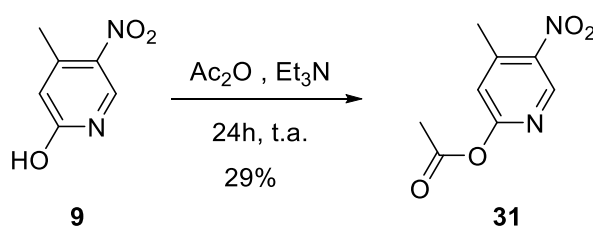
24 horas. A reação foi acompanhada por C.C.D. (Hex:AcOEt, 1:1). Após completa a reação, a mistura reacional foi removida do hidrogenador, filtrada em celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash (AcOEt), resultando em 24 mg (78%).

5-acetamida-4-metilpiridin-2-il tert-butil carbonato (30)



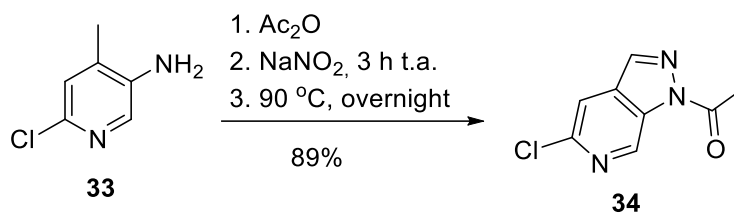
**29** (29 mg, 0,12 mmol) foi adicionado a um balão selado com septo. O balão foi purgado com nitrogênio e DCM seco foi adicionado (10 mL). Anidrido acético (0,024 mL, 0,25 mol) foi adicionado e a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após completa a reação, a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 22 mg (63%) de produto bruto.

4-metil-5-nitropiridin-2-il acetato(31)



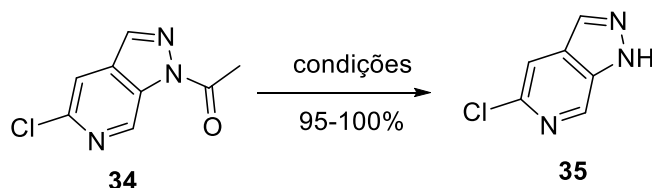
**9** (83 mg, 0,54 mmol) foi adicionado a uma solução de anidrido acético (5 mL) e trietilamina (0,075 mL, 0,54 mmol). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 31 mg (29%) de produto bruto.

1-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il) etan-1-ona (34)



Anidrido acético (10 mL) foi adicionado a **33** (300 mg, 2,1 mmol) em um balão seco sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a reação foi mantida sob agitação por 2h. Em seguida, após consumo total de material de partida, foi adicionado NaNO<sub>2</sub> (653 mg, 9,46 mmol) a mistura reacional. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 h e então sob refluxo por 17 h. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi então suspenso em AcOEt e lavado com água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 374 mg (89%) de produto bruto. HRMS (EI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O<sup>+</sup>: 196,0272; obtido: 196,0308.

5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (**35**)



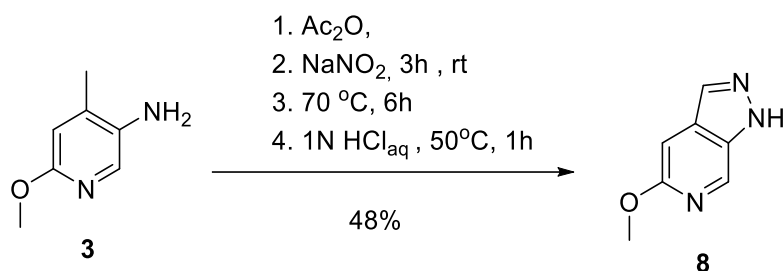
*Meio básico* - A uma solução aquosa de NaOH/KOH 5N foi adicionado **34** (50 mg, 0,14mmol), a reação foi mantida sob refluxo por 5 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo extraído com AcOEt, e seco com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando no produto bruto **35** (95-98%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s,1H), 8,06 (s,1H), 7,72 (s,1H). RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD) δ 141,05, 137,63, 135,16, 134,22, 131,24, 115,64. HRMS (EI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>3</sub><sup>+</sup>: 154,0167; obtido: 154,0188.

*Meio ácido*- A uma solução aquosa de HCl/AcOH/TFA foi adicionado **34** (50 mg, 0,14mmol), a reação foi mantida sob refluxo por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo extraído com AcOEt, e seco com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando no produto

bruto **33** (93-98%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,70 (s,1H), 8,06 (s,1H), 7,72 (s,1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  141.05, 137.63, 135.16, 134.22, 131.24, 115.64. HRMS (EI) m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_3^+$ : 154,0167; obtido: 154,0188.

*Solvente orgânico* - A uma solução de **34** (50 mg, 0,14mmol) em t-BuOH (10 mL) foi adicionado t-ButOK (3eq), a reação foi mantida sob refluxo por 24 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo extraído com AcOEt, e seco com  $\text{MgSO}_4$  e teve o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando no produto bruto **35** (96%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,70 (s,1H), 8,06 (s,1H), 7,72 (s,1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  141.05, 137.63, 135.16, 134.22, 131.24, 115.64. HRMS (EI) m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_3^+$ : 154,0167; obtido: 154,0188.

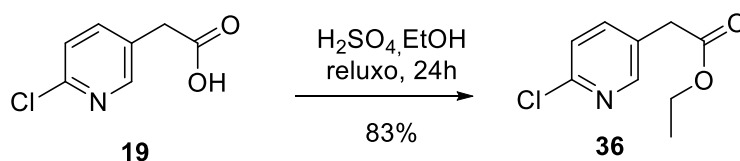
5-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (**8**) – Rota sem purificação



**3** (2 g, 17,3 mmol) foi adicionado a um balão de fundo redondo equipado com um septo de borracha. O balão foi purgado com  $\text{N}_2$  e adicionou-se DCM seco (20 mL). Foi adicionado anidrido acético (1,7 mL, 19,4 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e monitorizada por LCMS. Após o consumo total da amina **3**,  $\text{NaNO}_2$  (7 g, 101 mmol) e anidrido acético (6,5 mL, 69,4 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A reação foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 5 horas. Depois disso, o DCM foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em tolueno (50 mL), a mistura reacional foi agitada durante 1 h a  $110^\circ\text{C}$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi resolvido em 1 mL de solução aquosa concentrada de HCl (20 mL) e agitado durante 1 h a  $50^\circ\text{C}$ . A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e basificada com NaOH aq. 1M até pH 8-9, depois a mistura foi extraída com clorofórmio (4x40 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi

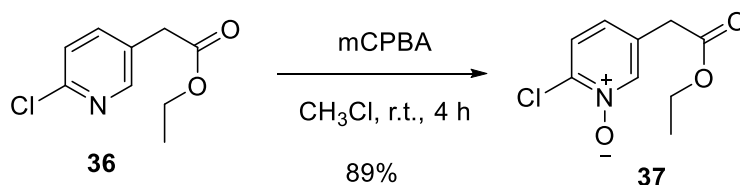
removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash (Hex: AcOEt, 2: 1) resultando em 600 mg (48%) de um sólido laranja. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,1, 135,9, 133,9, 132,6, 132,5, 96,4, 55,5. IV (sólido,  $\nu$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 3163, 2916, 2846, 2355, 1481, 1359, 1149, 935, 941, 771, 399. HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^+$ : 150,0662 obtido: 150,0654.

Etil 2-(6-cloropiridin-3-il) acetato (36)



Uma solução de **19** (13,6 mmol, 2,35 g) em etanol (20 mL) foi adicionado  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 mL), a reação foi mantida sob refluxo por 24h. A mistura reacional foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio saturado (10mL) e 20 mL de acetato de etila, sob agitação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20 ml). As fases orgânicas foram combinadas e secas com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em 2,28 g (83%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$ = 8,29 (d,  $J$ = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J$ = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$ = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (q,  $J$ = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (d,  $J$ = 3,4 Hz, 2H), 1,26 (t,  $J$ = 7,1 Hz, 3H).

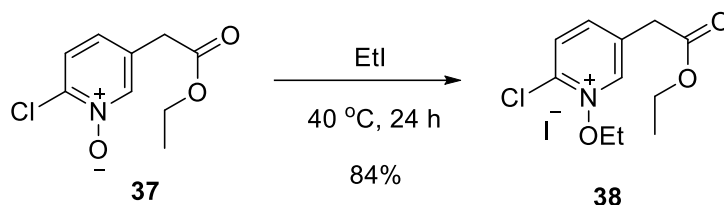
2-cloro-5-(2-etoxi-2-oxoetil) piridina N-óxido (37)



Uma solução de AMCPB (2,94 g, 17 mmol) em clorofórmio (100 mL) foi gotejada por funil de adição a uma solução de **36** (2,86 g, 11,43 mmol) sob agitação a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por C.C.D. Depois de 48 horas a reação estava completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sólido foi solubilizado em solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M e extraído com clorofórmio (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente removido sob pressão reduzida,

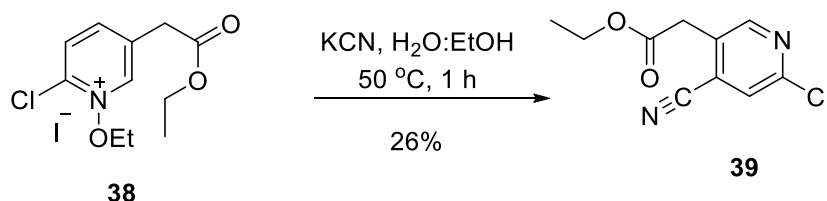
resultando em 2,187g (89%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 8,51 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J$ = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 1H), 4,31 – 4,09 (m, 2H), 3,78 (d,  $J$ = 2,6 Hz, 2H), 1,27 (ddd,  $J$ = 21,3, 12,2, 8,7 Hz, 3H).

2-cloro-1-etoxi-5-(2-etoxi-2-oxoetil) piridin-1-ium iodeto (38)



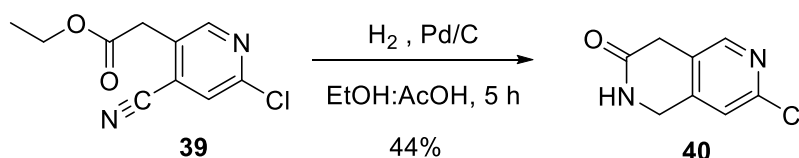
Iodo etano (5mL, 62 mmol) foi adicionado à **37** (2,187 g, 9,6 mmol), a mistura foi mantida sob agitação por 6 horas a 40 °C. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, resultando em 3,27 g (84%) de produto bruto, óleo laranja escuro.

Etil 2-(6-cloro-4-cianopiridin-3-il) acetato (39)



Uma solução aquosa de KCN (0,34mg, 5,32mmol) (10mL) foi adicionada por gotejamento por 20 minutos a uma solução de **38** (1,8 g, 4,83 mmol) em EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3, 10 mL), a reação foi mantida sob agitação a 50 °C por 4 horas. A reação foi acompanhada por C.C.D. A mistura reacional foi vertida em gelo, extraída com DCM (3x30), seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash (Hex:AcOEt, 3:2) resultando em 285 mg (26%) de óleo laranja.

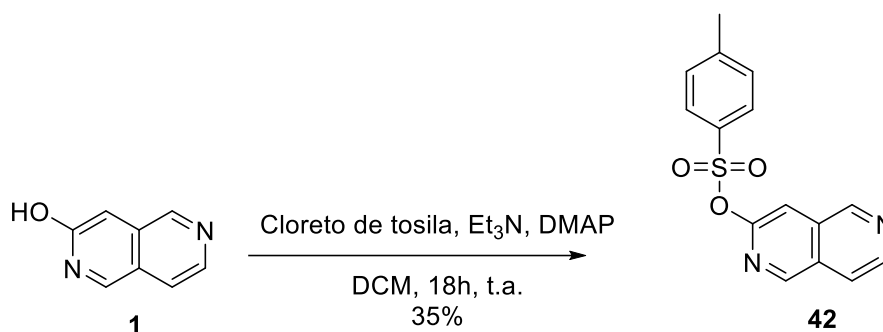
7-cloro-1,4-dihidro-2,6-naftiridin-3(2H)-ona (40)





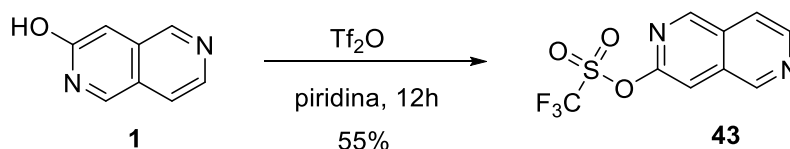
Uma solução de **39** (50 mg, 0,22 mmol) em ácido acético (10 ml) foi hidrogenada sob atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente na presença de 24 mg de Pd/C 10% (0,022mmol). Após 24 horas a mistura reacional foi filtrada em celite, e o resíduo lavado com ácido acético quente (3x 10 ml). A solução foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi vertido em solução de carbonato de potássio 10%, e extraída novamente com acetato de etila (6x). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (AcOEt), 18 mg (44%). LC/EM – m/z [m+H<sup>+</sup>]: 182.

Sulfonato de 2,6-naftiridin-3-il 4-metilbenzeno (**42**)



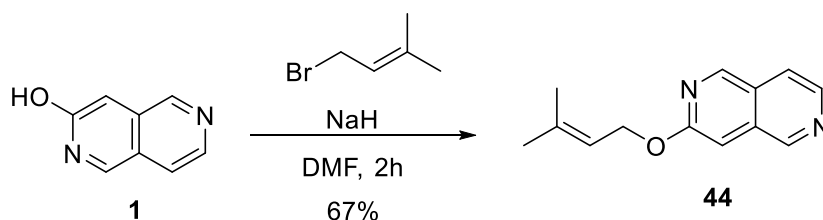
**1** (40 mg, 0,27 mmol), cloreto de tosila (62 mg, 0,32 mmol), trietilamina (0,076 mL, 0,54 mmol) e DMAP (1 mg, 0,03 mmol) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 15 mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 18 h. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (100 mL x 2). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO<sub>4</sub> e depois concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Hex:AcOEt, 1:1), resultando em um sólido branco, **42** (35%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 9,41 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,1, 153,8, 151,4, 145,6, 143,7, 133,2, 129,8, 129,4, 128,6, 110,7, 60,4.

Trifluormetanosulfonato de 2,6-naftiridin-3-il (**43**)



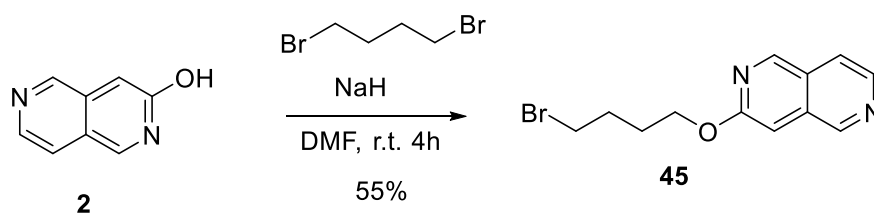
**1** (1 eq.) e anidrido trifílico (1,1 eq.) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 5 mL de piridina. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 18 h. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (100 mL x 2). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO<sub>4</sub> e depois concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Hex:AcOEt, 1:1), resultando em **43**, 55%. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ = 9,52 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD) δ = 152,2, 151,8, 144,5, 132,7, 130,4, 120,8, 119,7, 116,6, 110,7.

3-((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) -2, 6-naftiridina (**44**)



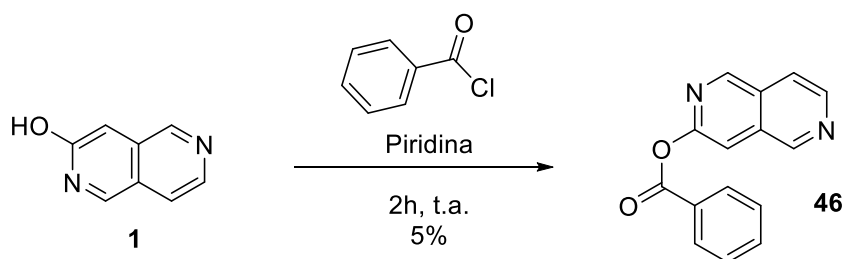
A um vial reacional de 5 mL, adicionou-se **1** (1 eq.) e NaH (1,5 eq.). Então, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 0°C, foram adicionados 2 mL de DMF seco. A mistura foi mantida sob agitação a 0°C durante 10 min. Em seguida adicionou-se 1-bromo-3-metil-2-buteno (3 eq.). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. A solução foi diluída em solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O, e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto obtido foi purificado com cromatografia em coluna flash (AcOEt: Hex, 1:1), **44**, 67%. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ = 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 1,81 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD) δ = 150,8, 150,3, 143,5, 140, 131,5, 119,7, 119,6, 119,3, 116,7, 100,5, 94,1, 63,7, 24,5, 16,8.

3-(4-bromobutoxi) -2,6-naftiridina (**45**)



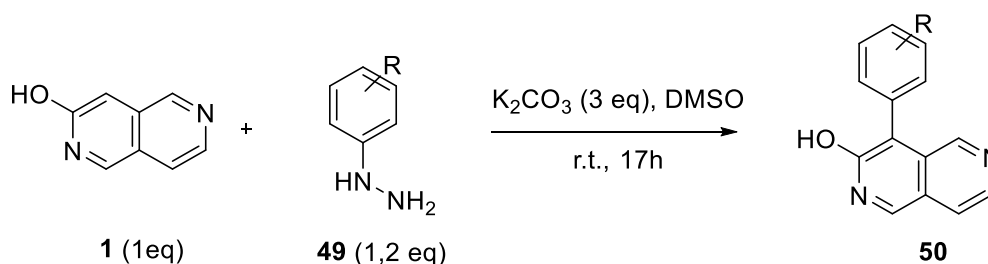
A um vial reacional de 5 mL, adicionou-se **2** (233 mg, 1,6 mmol) e NaH (90 mg, 2,4 mmol). Então, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 0°C, foram adicionados 2 mL de DMF seco. A mistura foi mantida sob agitação a 0°C durante 10 min. Em seguida adicionou-se o 1,4-dibromobutano (0,573 mL, 4,8 mmol), e manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 17h. A solução foi diluída em solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O, e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto obtido foi purificado com cromatografia em coluna flash (AcOEt: Hex, 1:1), **45**, 55%.

Benzoato de 2,6-naftiridin-3-il (**46**):



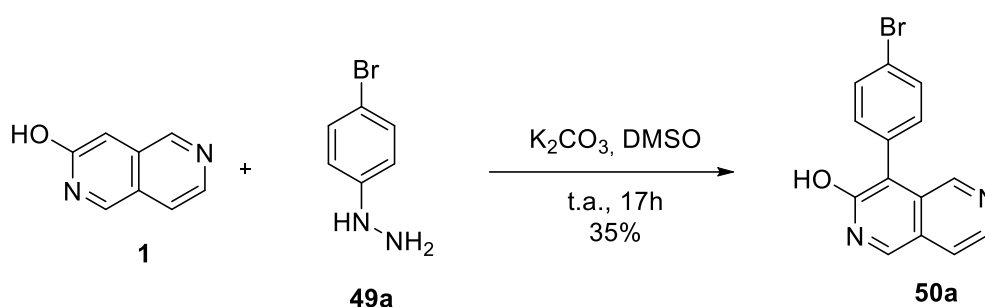
**1** (1 eq) e cloreto de benzoíla (2 eq), foram adicionados a um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 5 mL de piridina. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (100 mL x 2). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO<sub>4</sub> e depois concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Hex:AcOEt, 1:1), resultando em **46**, 5%. RMN de <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ = 8,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,43 (m, 5H), 7,35 (s, 1H).

**Procedimento geral para arilação regioseletiva sem metais de transição aplicada ao heterociclo 1**



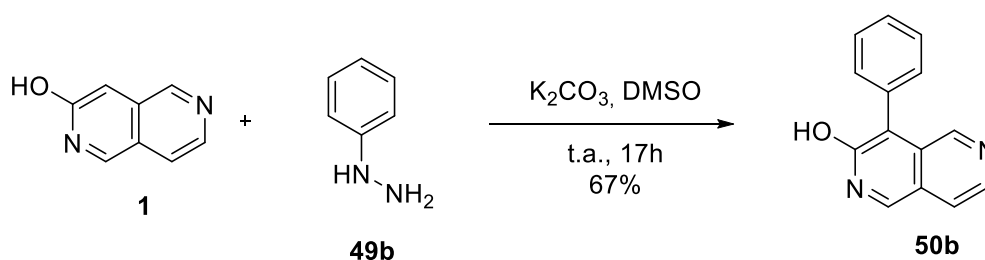
Fenilhidrazinas **34** (1,2 eq.) foi adicionada a uma solução de **1** (15 mg, 0,1 mmol), em DMSO (1 mL), em seguida foi adicionado carbonato de potássio (3 eq.) e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. A solução foi concentrada e o resíduo bruto purificado por cromatografia flash (ciclohexano: acetato de etila, 1: 4) resultando no respectivo produto de arilação **35**

4-(4-bromofenil)-2,6-naftiridin-3-ol (50a)



Rendimento 35% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3215, 2923, 2852, 2364, 1708, 1487, 824, 696. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  9,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d,  $J=5,6$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  158,66, 138,08, 134,28, 134,20, 133,57, 132,27, 131,56, 131,39, 130,79, 130,61, 127,38, 96,28. ESI-MS (pos):  $m/z$  302,1 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}]^+$   $m/z$  300,9971, obtido 300,9964.

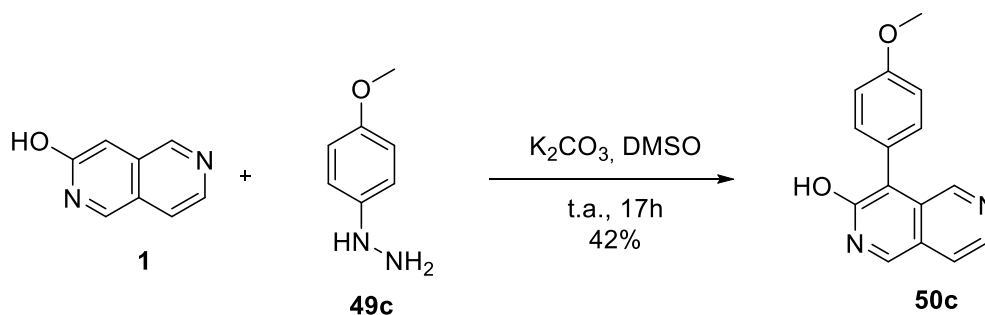
4-fenil-2,6-naftiridin-3-ol (50b)



Rendimento 67% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3648, 3178, 3053, 2981, 2864, 2844, 2362, 2342, 1707, 1033, 1013, 633. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  11,34 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 7,56- 7,51 (m, 2H), 7,52- 7,45 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  158,70, 149,23, 140,37, 133,45, 131,98, 131,27,

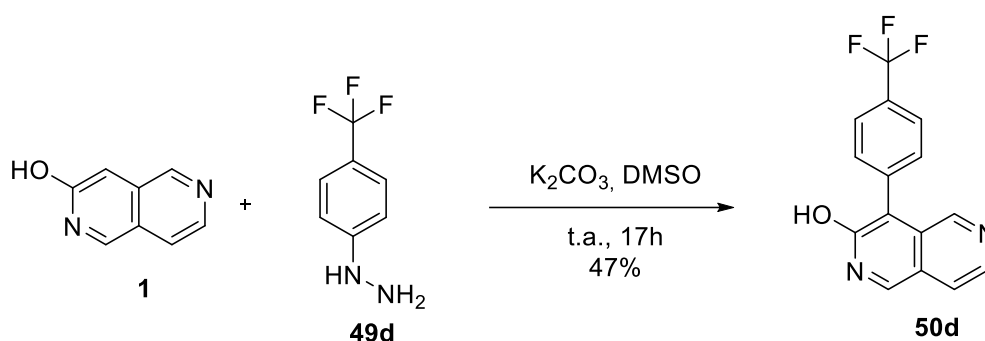
128,79, 128,14, 125,83, 119,73, 79,09. ESI-MS (pos): m/z 223 (100%, [M + H]<sup>+</sup>). ESI-HRMS (pos): calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> m/z 223,0866, obtido 223,0865.

4-(4-metoxifenil)-2,6-naftiridin-3-ol (50c)



Rendimento 42% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) 3205, 1709, 1326, 1166, 1126, 1069. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm 9,05 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm 159,21, 158,82, 149,36, 140,03, 132,48, 132,18, 125,20, 119,94, 114,33, 55,60. ESI-MS (pos): m/z 253 (100%, [M + H]<sup>+</sup>). ESI-HRMS (pos): calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> m/z 253,0972, obtido 253,0961.

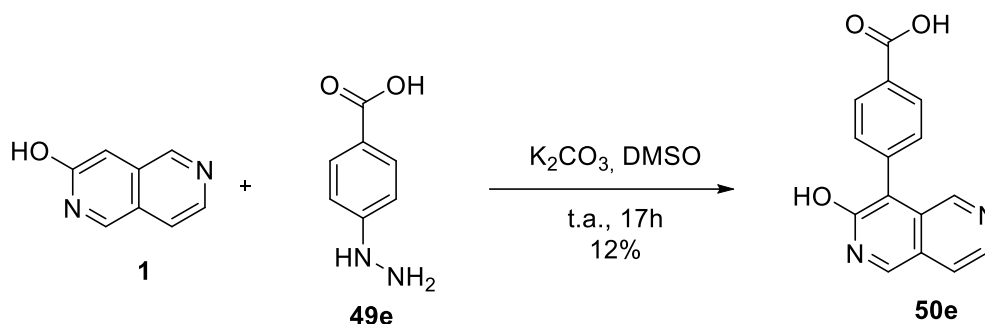
4-(4-(trifluoromethyl)fenil)-2,6-naphthyridin-3-ol (50d)



Rendimento 47% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) 3328, 2947, 2834, 1648, 1449, 1114, 1021, 611. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm 158,69, 148,79, 140,58, 138,10, 132,27, 125,70, 125,66, 119,89, 111,64. ESI-

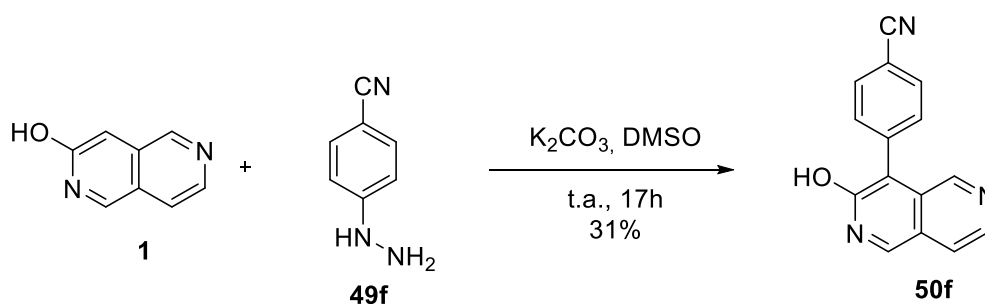
MS (pos):  $m/z$  291 (100%,  $[M + H]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[C_{15}H_{10}F_3N_2O]^+$   
 $m/z$  291,0740, obtido 291,0738.

Ácido 4-(3-hidroxi-2,6-naftiridin-4-il) benzoico (50e)

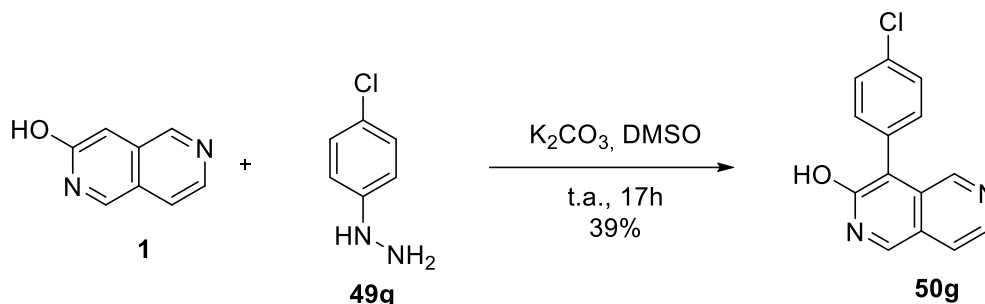


Rendimento 12% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(cm^{-1})$  3387, 2926, 2854, 1705, 1643, 1609, 1384, 1048, 1024, 995, 523. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/ppm$  9,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}C$  (151 MHz, DMSO)  $\delta$  158,81, 148,69, 144,49, 140,75, 138,17, 135,34, 134,60, 134,18, 133,36, 131,78, 129,72, 129,58, 129,05, 128,16, 120,02. ESI-MS (pos):  $m/z$  267 (100%,  $[M + H]^+$ ).

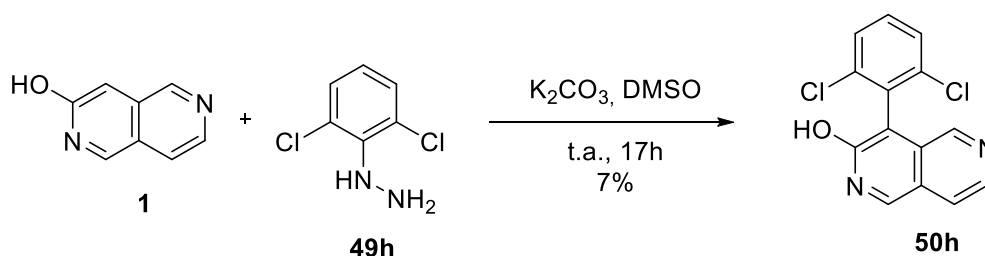
4-(3-hidroxi-2,6-naftiridin-4-il) benzo nitrila (50f)



Rendimento 31% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(cm^{-1})$  3349, 2362, 2341, 1706, 1292. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/ppm$  9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,93 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}C$  (100,6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta/ppm$  158,52, 148,73, 140,66, 138,92, 132,72, 132,72, 132,47, 130,94, 128,34, 126,89, 120,98, 119,93, 110,89, 49,05. ESI-MS (pos):  $m/z$  248,2 (100%,  $[M + H]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[C_{15}H_{10}N_3O]^+$   $m/z$  248,0818, obtido 248,0814.

4-(4-clorofenil) -2,6-naftiridin-3-ol (50g)

Rendimento 39% como um sólido amarelado, p.f.>300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3085, 2924, 2852, 1710, 1092. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta/\text{ppm}$  9,11 (s, 1H), 8,88 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=5,4$  Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta/\text{ppm}$  158,69, 150,25, 149,00, 141,61, 140,46, 133,21, 132,93, 132,38, 130,00, 128,88, 127,99, 119,84, ESI-MS (pos):  $m/z$  257 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}]^+$   $m/z$  257,0476, obtido 257,0472.

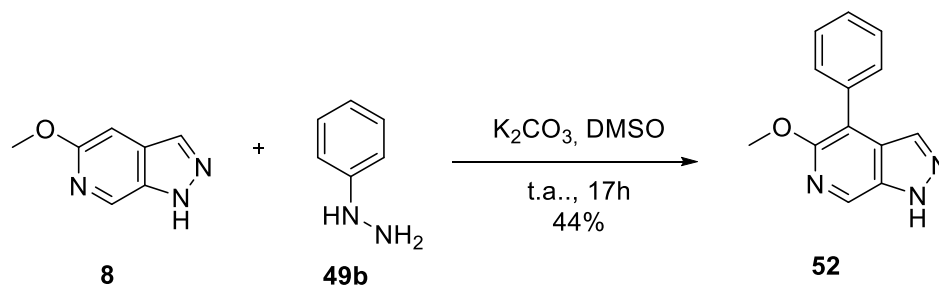
4-(2,6-diclorofenil) -2,6-naftiridin-3-ol (50h)

Rendimento 7% como um sólido amarelado, p.f. >300 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3020, 2369, 2361, 1736, 1342, 1055, 1033. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta/\text{ppm}$  9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=5,4$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J=8,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H). ESI-MS (pos):  $m/z$  291 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}]^+$   $m/z$  291,0086, obtido 291,0082.

4-(2,4-diclorofenil) -2,6-naphthyridin-3-ol (50i)

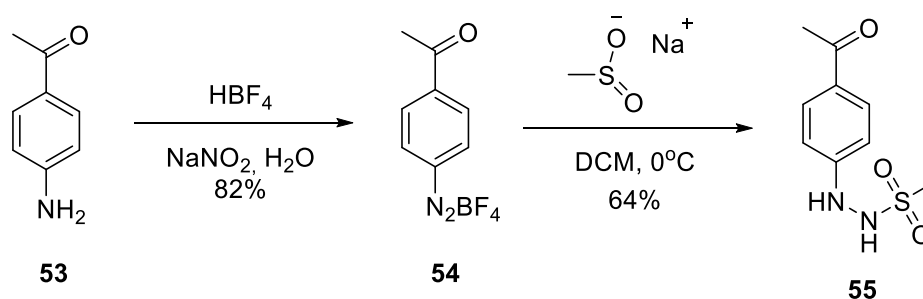






Fenilhidrazinas **49b** (1,2 eq.) foi adicionada a uma solução de **8** (20 mg, 0,1 mmol), em DMSO (1 mL), em seguida foi adicionado carbonato de potássio (3 eq.) e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. A solução foi concentrada e o resíduo bruto purificado por cromatografia flash (ciclohexano: acetato de etila, 1: 4) resultando no respectivo produto de arilação **52**, 44% como um sólido amarelo (44%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (dt,  $J=8,1, 1,7$  Hz, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 4,04 (d,  $J=2,2$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158, 38, 139,15, 134,49, 129,91, 128,99, 128,42, 127,79, 127,03, 97, 28, 54,54.

1-(4-((metilsulfonil)diazenil) fenil) etan-1-ona (55)



Anilina **53** (10mmol) foi solubilizada em uma mistura de 4 mL de água e 3,4 mL de solução de 50%  $\text{HBF}_4$ . A reação foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$ , e então adicionou-se  $\text{NaNO}_2$  (0,69g em 1,5 mL de água) por gotejamento durante 5 minutos. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos e o precipitado coletado por filtração e dissolvido em acetona (quantidade mínima).  $\text{Et}_2\text{O}$  foi adicionado à solução até iniciar a precipitação do sal de diazônio **54**, o qual foi filtrado, lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  e seco a vácuo (1,919g, 82%).

A uma suspensão resfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) do sal de diazônio **54** (1 eq., 8,2 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) foi adicionado metanossulfonato de sódio (1 eq., 8,2 mmol) de uma

só vez. A reação foi mantida a temperatura ambiente e a solução foi agitada durante 17h. A mistura foi então filtrada e a solução resultante foi evaporada. O sólido cru foi purificado por dissolução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) frio e precipitação adicionando n-hexano, resultando em **55**, 1,195g, 5,28 mmol, 64%. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 – 8,13 (m, 2H), 8,03 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>65</sup>

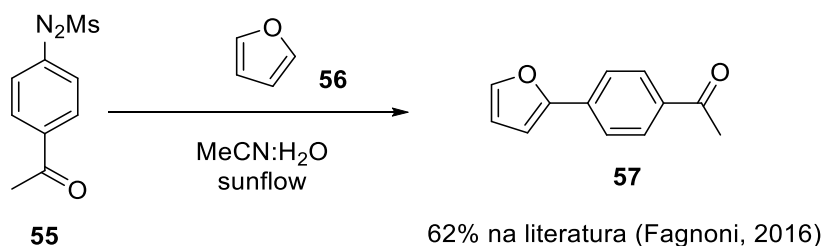
### **Procedimentos gerais do reator de “fluxo solar”:**

Para todos os experimentos, o reator “fluxo solar” foi colocado fora do prédio (solo ou janela), orientado diretamente para o sol e reposicionado quando necessário. O reator foi limpo com acetonitrila, acetona e seco com argônio para obtenção de atmosfera inerte. As seringas com o meio de reação, bem como o frasco no final do capilar, no qual o produto foi coletado, foram embrulhados em papel alumínio para garantir a exclusão completa da luz após o tempo exposto à luz solar escolhido.

Os estudos cinéticos e as reações preparativas foram realizados injetando-se a solução estoque no capilar por um tempo específico e retirando-a posteriormente para o processamento. A mistura reacional foi recolhida num balão de fundo redondo, que foi mantido sob uma atmosfera de argônio e embrulhado em folha de alumínio.

**Luz solar, clima e estação:** os estudos de cinética reacional e otimização foram realizados entre o final de junho e o final de agosto de 2017 em Mainz, Alemanha (49 °, 59'27,9"N). As reações do escopo foram realizadas entre o final de março e o final de abril de 2018 em Ribeirão Preto, Brasil (21 °, 10'11,7"S). Todas as reações foram montadas em um dia sem nuvens e sem neblina, entre 9h30 e 16h00 no horário local, a fim de garantir uma alta intensidade da radiação solar.

### **Estudo de cinética reacional**

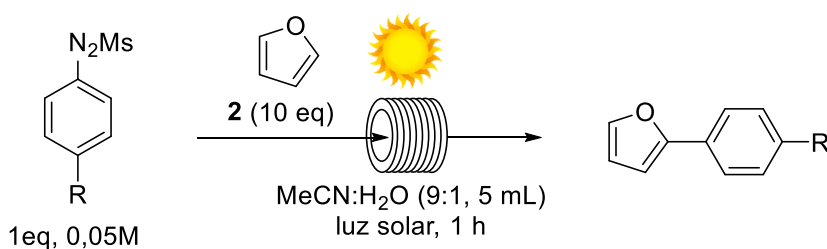


Reação selecionada para realizar o estudo de cinética reacional.

Um balão de fundo redondo foi carregado com arilazo sulfona **1** (113 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) foi purgado com argônio e o sólido dissolvido em acetonitrila degaseificada: água (9: 1, 10 mL). A solução foi embrulhada em papel alumínio e em seguida adicionado furano (365 $\mu$ L, 5mmol, 10eq) Foi adicionado via seringa para fornecer a solução estoque para o estudo cinético em "fluxo solar".

O reator "sunflow" limpo foi purgado com argônio e 10mL da solução estoque foram injetados através de uma seringa Luer-Locksy. Após um tempo específico, a solução foi retirada, uma alíquota (0,5 mL) foi retirada e a partir desta alíquota o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em  $\text{CDCl}_3$ , foi adicionado 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno e a amostra foi analisada por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ .

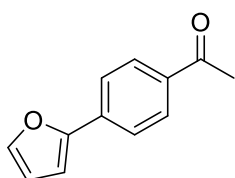
### Procedimento Geral para Arilações utilizando arilazo sulfones e via reator de fluxo solar "Sunflow".



Adicionou-se a um balão de fundo redondo **arilazo-sulfona 1** (0,2 mmol, 1,0 eq, 0,05 M), sob atmosfera de argônio e dissolveu-se o sólido em solução de acetonitrila: água degaseificada (9: 1, 4 mL). A solução foi embrulhada em papel alumínio e em seguida foi adicionado o **heteroaromático** (162 $\mu$ L, 2mmol, 10eq,) para fornecer a solução-mãe para a reação de "fluxo solar".

O reator de "fluxo solar" foi purgado com argônio e a solução estoque foi injetada através de uma seringa Luer-Locksy. O reator foi posicionado do lado de fora do prédio e direcionado à exposição solar por 60 min. Em seguida, a solução foi completamente retirada do reator e coletada em um balão de fundo redondo, o que foi mantido sob atmosfera de argônio e envolto em papel alumínio. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano: acetato de etila) resultando no respectivo produto de arilação.

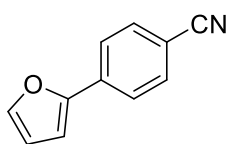
1-(4-(furan-2-il) fenil) etan-1-ona (57)



57

O composto **57** foi preparado como descrito acima - mexilhão de 4-acetilfenilazo (28 mg, 0,12 mmol), furano (91 $\mu$ , 1,2 mmol) e acetonitrila: água (9: 1, 2,5 mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19: 1), o composto foi obtido como um sólido amarelo pálido (62%). IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3118, 2923, 2852, 1681, 1606, 1268, 1013, 594. RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7,98 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*= 1,8, 0,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J*= 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*= 3,4, 1,8 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 197,44, 152,8, 143,3, 135,5, 134,9, 128,9, 123,5, 112,1, 107,4, 26,5. APCI-MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>:187,2175; obtido 187,075 Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>65</sup>

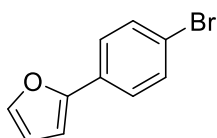
4-(furan-2-il) benzonitrila(62)



62

O composto **62** foi preparado como descrito acima – mesilato de 4-cianofenilazo (42mg, 0.2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (15%). IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2960, 2925, 2854, 2226, 1612, 1549, 1158, 969, 904, 842, 549. RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7,75 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J*= 3,5, 1,8 Hz, 1H). RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75.5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 147,0, 143,7, 134,6, 132,6, 123,9, 118,9, 112,2, 110,3, 108,1. APCI-MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>:170,1905; obtido 170,0593. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>65</sup>

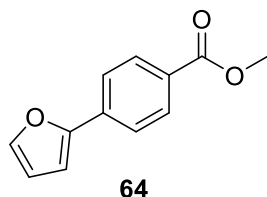
2-(4-bromofenil) furano (63)



**63**

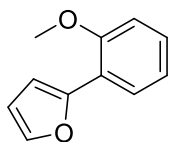
O composto **63** foi preparado como descrito acima – mesilato de 4-bromofenilazo (52mg, 0,2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (69%). IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3121, 2925, 2853, 2360, 1909, 1578, 1497, 1012, 885, 802, 733. RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7,57 – 7,49 (m, 4H), 7,47 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 6,67 – 6,63 (m, 1H), 6,47 (dd, *J*= 3,4, 1,8 Hz, 1H). RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 152,9, 142,4, 131,8, 129,7, 125,3, 120,8, 111,8, 105,5. APCI-MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrO<sup>+</sup>: 223,069; obtido 223,0633. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>99</sup>

Metil 4-(furan-2-il) benzoato (64)



O composto **64** foi preparado como descrito acima – mesilato de 4-metilfenilazo (48mg, 0,2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (57%). IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3117, 2949, 2851, 1716, 1475, 1415, 1369, 1113, 771,742,700. RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 8,10 – 7,99 (m, 2H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 166,8, 152,9, 143,1, 134,8, 130,1, 128,5, 123,4, 112, 107,2, 52,1. APCI-MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 203,2165; obtido 203,0699Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>100</sup>

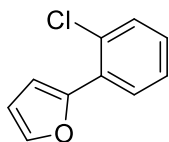
2-(2-metoxifenil) furano (65)



O composto **65** foi preparado como descrito acima – mesilato de 2-metoxifenilazo (42mg, 0,2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (14%).IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3067, 3001, 2926, 2852, 2369, 1722, 1601, 1488, 1159, 1004, 750, 595.RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7,85 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,02 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,95 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 155,2, 150,3, 141,1, 128, 125,9, 120,7, 119,8, 111,6, 110,9, 109,8, 55,39. APCI-MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 175,2065; obtido

175,0748. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>101</sup>

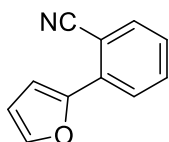
2-(2-clorofenil) furano (66)



**66**

O composto **66** foi preparado como descrito acima – mesilato de 2-clorofenilazo (52mg, 0,2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (28%).IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2924, 2853, 2356, 1735, 1578, 1465, 1261, 1028, 752.RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 8,29 (dd,  $J$ = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J$ = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,57 (dd,  $J$ = 3,6, 1,8 Hz, 1H).APCI-MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClO<sup>+</sup>: 179,6225; obtido 180,0206Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>102</sup>

2-(furan-2-il) benzonitrila (67)

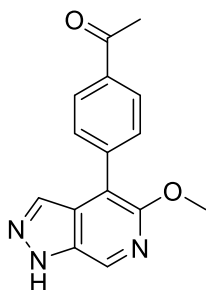


**67**

O composto **67** foi preparado como descrito acima – mesilato de 2-cianofenilazo (42mg, 0,2mmol), furano (162 $\mu$ L, 2mmol) e acetonitrila: água (9:1, 4mL), Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19:1), o composto foi obtido como um sólido amarelo (33%).IV (ATR):  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3123, 2959, 2925, 2854, 2224, 1598, 1567, 1032, 966, 761.RMN de <sup>1</sup>H, COSY (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,70 (ddd,  $J$ = 7,8, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (dd,  $J$ = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J$ = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J$ = 3,6, 0,7 Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J$ = 3,6, 1,8 Hz, 1H).RMN de <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ /ppm = 149,7, 143,3, 134,1, 133,2, 132,9, 127,1, 125,9, 118,9, 112,2, 110,4,

106,8. APCI-MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{11}H_7NO^+$ : 169,183; obtido 169,0519. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os relatados na literatura.<sup>65</sup>

1-(4-(5-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-4-il) fenil) etan-1-ona (68)

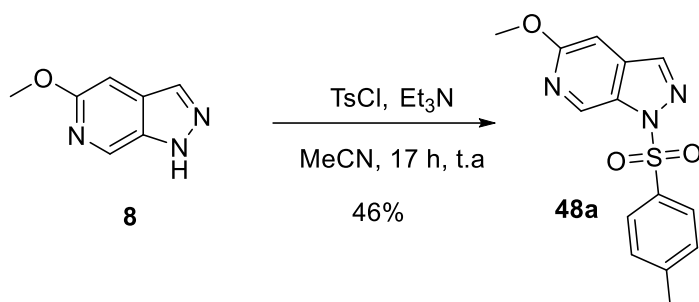


68

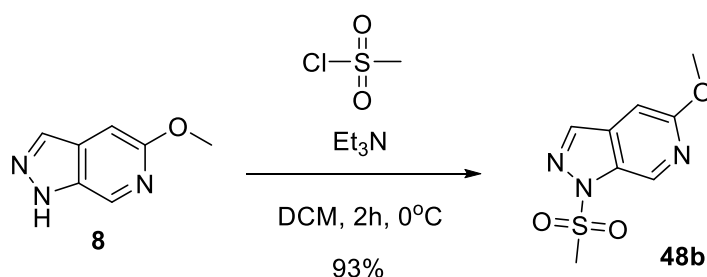
O composto **68** foi preparado como descrito acima - mesilato de 4-acetilfenilazo (28 mg, 0,12 mmol), 5-metoxi-1H-pirazolo [3,4-c] piridina (186 mg, 1,2 mmol) e acetonitrila: água (9: 1 2,5mL). Após purificação por cromatografia flash (ciclo-hexano / acetato de etila = 19: 1), o composto em foi obtido como um sólido laranja, 26 mg (79%). Foram recuperados 4 eq., de 5-metoxi-1H-pirazolo [3,4-c] piridina (76 mg, 0,51 mmol). p.f. 172-174 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$   $[cm^{-1}]$  = 3085, 2923, 2853, 2360, 1731, 1681, 1605, 1462, 1265. RMN de  $^1H$ , COSY (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta/ppm$  = 10,37 (s, 1H, NH), 8,67 (d, 1H,  $J= 1,0$  Hz, H-7'), 8,10 (d, 2H,  $J= 8,2$  Hz, H-2,6), 8,03 (d, 1H,  $J= 1,0$  Hz, H-3'), 7,80(d, 2H,  $J= 8,4$  Hz, H-3,5), 4,03 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,68 (s, 3H,  $OCCH_3$ ). RMN de  $^{13}C$ , HSQC, HMBC (75,5MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta/ppm$  = 197,74 ( $OCCH_3$ ), 154,29 (C-5'), 139,70 (C-1), 136,16 (C-3'), 134,60 (C-7a'), 134,37(C-4) 133,53 (C-7'), 130,16 (C-3, C-5), 130,06(C-3a'), 129,43(C-4'), 128,44 (C-2, C-6), 54,61 ( $OCH_3$ ), 26,70 ( $CCH_3$ ). HR-MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{14}N_3O_2^+$ : 268,1081; obtido 268,1083.

**Procedimento geral para N-sulfonilação:** A uma solução de **indazol** (1 eq.) em MeCN (20 mL) foi adicionado o **cloreto de sulfonila** (5 eq.) e  $Et_3N$  (7 eq.). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 17 h, depois vertida em água (20 mL) e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt: ciclo hexano, 1: 9) resultando no respectivo produto de N-sulfonilação.



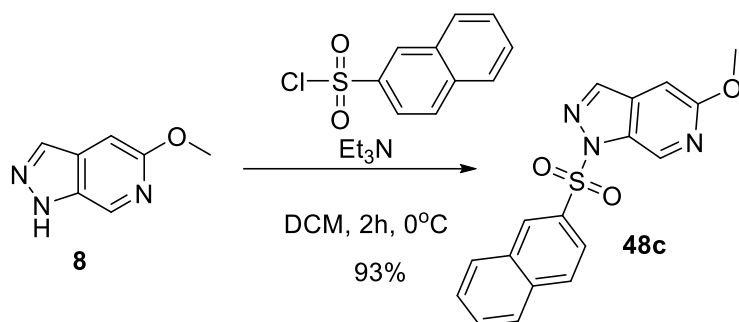
5-metoxi-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48a)

Rendimento 46% como um sólido amarelado. p.f.156 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  2949, 1486, 1449, 1394, 1190, 1170, 1145, 754, 702, 671, 657, 581, 541. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,17 (t,  $J=1,0$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 6,93 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,47, 145,82, 140,21, 134,86, 133,90, 133,18, 133,05, 129,99, 127,67, 98,51, 54,55, 21,67. ESI-MS (pos): m/z 304 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$  m/z 304,0750, obtido 304,0755.

5-metoxi-1-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48b)

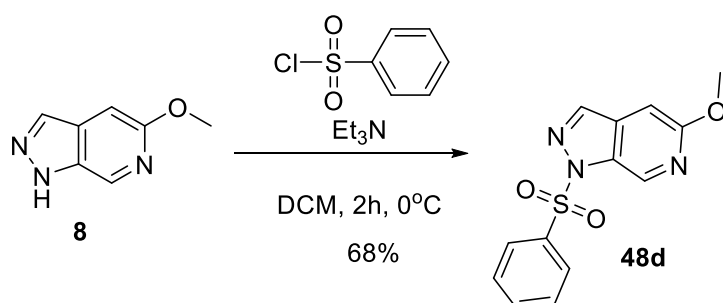
Rendimento 93% como um sólido amarelado. p.f.206 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3011, 2924, 2854, 1371, 1177, 762, 530, 512. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,55 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,52, 145,01, 140,07, 132,94, 125,78, 122,35, 98,54, 91,06, 55,05, 41,78. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$  m/z 228,0437, obtido 228,0435.

5-metoxi-1-(naftalen-2-ilsulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48c)



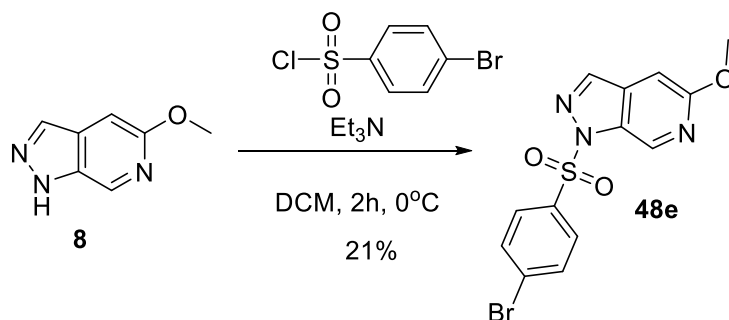
Rendimento 93% como um sólido amarelado. p.f.174 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,05 (t,  $J= 1,2$  Hz, 1H), 8,79 (dd,  $J= 2,0, 1,0$  Hz, 1H), 8,64 (d,  $J= 1,0$  Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 3H), 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 6,71 (d,  $J= 1,4$  Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,34, 145,84, 145,12, 135,93, 132,55, 131,87, 131,39, 130,42, 130,11, 129,79, 128,22, 128,07, 125,96, 122,55, 122,42, 90,99, 54,97. ESI-MS (pos):  $m/z$  340,1 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$   $m/z$  340,0750, obtido 340,0746.

5-metoxi-1-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48d)



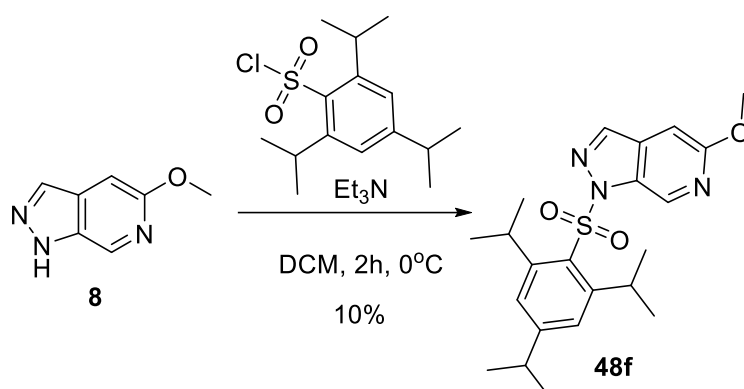
Rendimento 68% como um sólido amarelado. p.f.136°C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  2949, 1617, 1487, 1448, 1395, 1248, 1187, 1174, 1145, 755, 725, 684, 589, 564. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,18 (d,  $J= 1,0$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J= 0,8$  Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 6,95 (d,  $J= 1,2$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,54, 140,43, 136,89, 134,90, 134,49, 133,18, 133,02, 131,49, 129,37, 127,62, 98,61, 54,57. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$   $m/z$  290,0594, obtido 290,0586.

1-((4-bromofenil) sulfonil) -5-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48e)



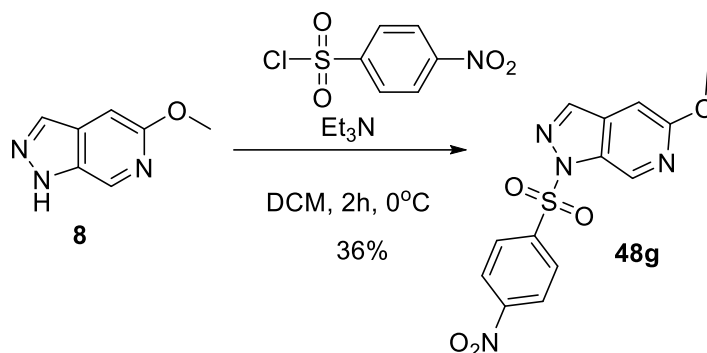
Rendimento 12% como um sólido amarelado. p.f.174 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3089, 2950, 1395, 1313, 1145, 1089, 1068, 1030, 700, 671. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,68, 140,84, 135,72, 135,01, 133,07, 132,93, 132,73, 130,01, 129,07, 98,83, 54,60. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}]^+$  m/z 367,9699, obtido 367,9689.

5-metoxi-1-((2,4,6-triisopropilfenil) sulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48f)



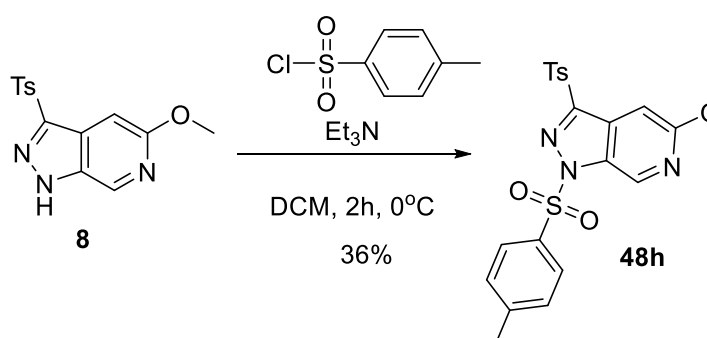
Rendimento 10% como um óleo amarelado. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  2961, 2870, 1427, 1315, 1288, 1246, 1181, 752, 666, 625, 582. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,15 (t,  $J=1,0$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,99 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,27 (d,  $J=6,9$  Hz, 8H), 1,16 (d,  $J=6,8$  Hz, 12H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,02, 154,91, 152,26, 138,25, 134,04, 133,01, 132,88, 130,58, 124,28, 98,13, 54,56, 34,28, 29,77, 26,92, 24,52, 23,44. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$  m/z 416,2002, obtido 416,1988.

5-metoxi-1-((4-nitrofenil) sulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48g)



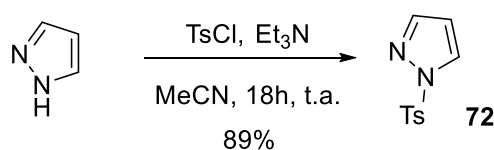
Rendimento 36% as yellowish solid: p.f.214 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  3106, 2983, 1532, 1396, 1187, 682, 593, 576. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  9,17 (t,  $J=1,0$  Hz, 1H), 8,40 – 8,29 (m, 2H), 8,29 – 8,16 (m, 3H), 6,98 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 4,03 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,06, 141,63, 135,16, 132,96, 132,85, 129,09, 124,57, 99,18, 54,65. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}]^+$  m/z 335,0445, obtido 35,0445.

5-metoxi-1,3-ditosil-1H-pirazolo[3,4-c] piridina (48h)



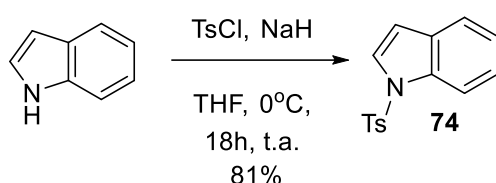
Rendimento 73% como um sólido amarelado. p.f.194 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  7,93 (d,  $J=0,6$  Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 4H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,02 (d,  $J=0,6$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,50 (s, 7H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,34, 151,30, 145,98, 135,40, 129,92, 128,92, 125,73, 124,23, 115,76, 113,41, 54,78, 21,83.

1-tosil-1H-pirazol (72)



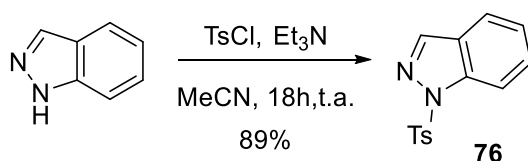
Rendimento 89% como um sólido amarelado. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,11 (dd,  $J=2,8, 0,6$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 6,39 (dd,  $J=2,8, 1,6$  Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,94, 145,20, 133,98, 131,13, 130,05, 128,08, 108,80, 21,69. ESI-MS (pos):  $m/z$  223,0 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). Os dados espectroscópicos foram consistentes com os relatados na literatura.<sup>103</sup>

1-tosil-1H-indol (74)



Rendimento 81% como um sólido branco. P.f. 94 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  2,40 (s, 3H), 6,65 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,21 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,97 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H). ESI-MS (pos):  $m/z$  272,1 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). Os dados espectroscópicos foram consistentes com os relatados na literatura.<sup>104</sup>

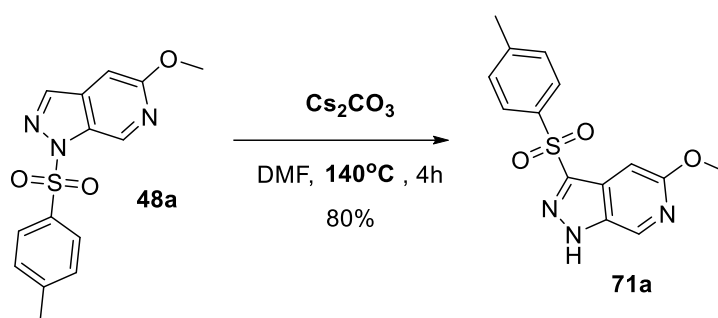
1-tosil-1H-indazol (76)



Rendimento 89% como um sólido amarelado. p.f.102 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,23 (dt,  $J=8,5, 0,9$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,71 (dt,  $J=8,0, 1,1$  Hz, 1H), 7,58 (ddd,  $J=8,4, 7,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,34 (ddd,  $J=8,0, 7,1, 0,9$  Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,40, 141,31, 140,27, 134,58, 129,85, 129,24, 127,54, 125,82, 124,19, 121,35, 113,17, 21,64. ESI-MS (pos):  $m/z$  273,1 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). Os dados espectroscópicos foram consistentes com os relatados na literatura.<sup>105</sup>

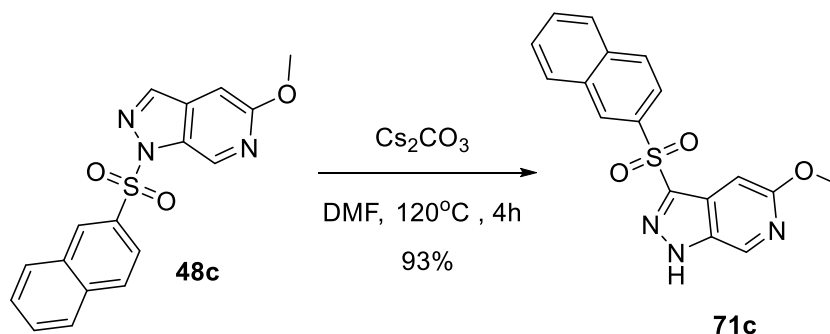
**Procedimento geral para a migração do grupo sulfonil:** À uma solução de **N-sulfonato indazol** (1 eq.) em DMF (2 mL) foi adicionado  $K_2CO_3$  (5 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 4 h a 140 °C, depois vertida em água (10 mL). O pH da solução foi acidificado (pH<5) utilizando solução aquosa de HCl 1M, então a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt: ciclo-hexano, 1: 4).

5-metoxi-3-tosil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (71a)



Rendimento 80% como um sólido amarelado, p.f. 149 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) 3240, 1600, 1492, 1374, 1163. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.65 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.86 (d, *J*= 0,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162,18, 146,17, 144,79, 135,22, 130,02, 127,53, 126,02, 119,52, 113,83, 113,55, 54,44, 21,66. ESI-MS (pos): *m/z* 304,1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>). ESI-HRMS (pos): calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S] *m/z* 326,0575, obtido 326,0564.

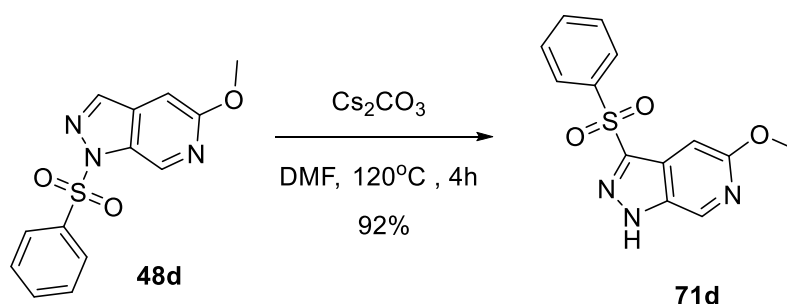
5-metoxi-3-(naftalen-2-ilsulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c]piridina (71c)



Rendimento 93% como um sólido amarelado. p.f.150 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) 3234, 3058, 2952, 2854, 1602, 1491, 1336, 1132, 750. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz,

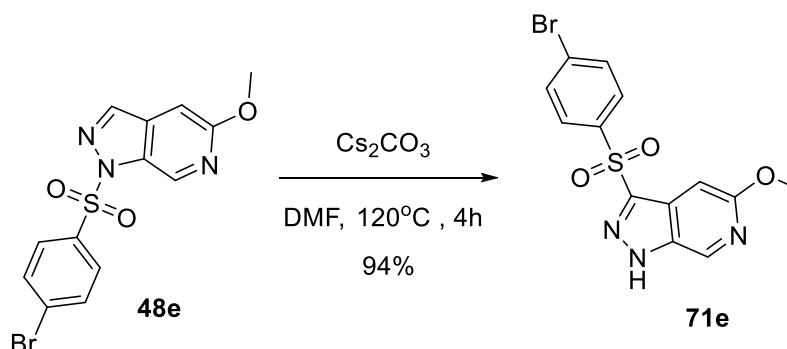
Clorofórmio-d)  $\delta$  8,46 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 8,41 – 8,33 (m, 1H), 7,99 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,80 (dd,  $J=8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,73 – 7,59 (m, 2H), 6,81 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,17, 145,88, 135,20, 135,02, 132,01, 129,92, 129,35, 128,03, 127,81, 125,89, 122,21, 113,87, 113,51, 54,44. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$   $m/z$  362,0570, obtido 362,055.

5-metoxi-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (71d)



Rendimento 92% como um sólido amarelado. p.f.  $134^\circ\text{C}$ . IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$ . 3241, 1603, 1492, 1374, 1166. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  8,41 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,72 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 6,86 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,32, 146,50, 138,22, 133,73, 129,44, 127,48, 125,77, 119,76, 113,90, 113,48, 54,48. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$   $m/z$  290,0594, obtido 290,0584.

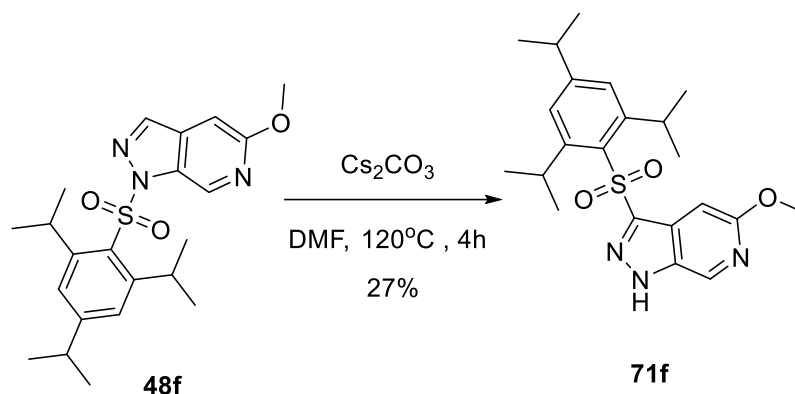
3-((4-bromofenil) sulfonil) -5-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (71e)



Rendimento 94% como um sólido amarelado. p.f.  $156^\circ\text{C}$ . IV (ATR):  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$ . 3248, 2925, 2854, 1602, 1574, 1552, 1375, 1166, 745, 547. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  8,40 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=1,0$  Hz, 4H), 6,89 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,49, 146,59, 137,28, 132,74, 129,02,

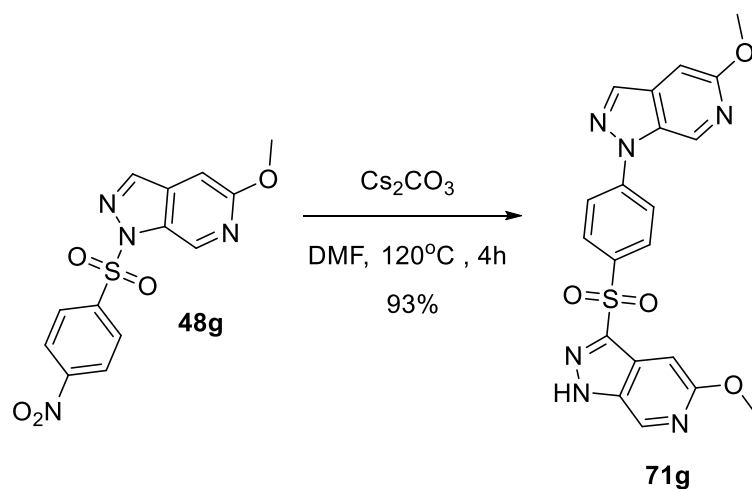
125,36, 119,87, 114,09, 113,49, 54,54. ESI-MS (pos):  $m/z$  370,0 (100%,  $[M + H]^+$ ). ESI-HRMS (pos): calculado para  $[C_{13}H_{11}BrN_3O_3S]^+$   $m/z$  367,9699, obtido 367,9672.

5-metoxi-3-((2,4,6-triisopropilfenil) sulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c] piridina (71f)



Rendimento 27% como um óleo amarelado. IV (ATR):  $\bar{\nu}(cm^{-1})$  3248, 2959, 2869, 1599, 1491, 1373, 1153, 1027, 868, 755, 668, 579, 545. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta/ppm$  8,12 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,20 (s, 6H). RMN de  $^{13}C$   $\delta$  162,19, 153,96, 150,75, 145,67, 131,77, 126,26, 124,26, 120,38, 114,25, 113,84, 54,42, 34,17, 30,24, 24,77, 23,52. ESI-HRMS (pos): calculado para  $[C_{22}H_{29}N_3NaO_3S]^+$   $m/z$  438,1822, obtido 438,1804.

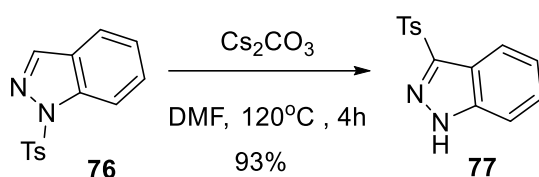
5-metoxi-3-((4-(5-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) fenil) sulfonil) -1H-pirazolo[3,4-c] piridina (71g)





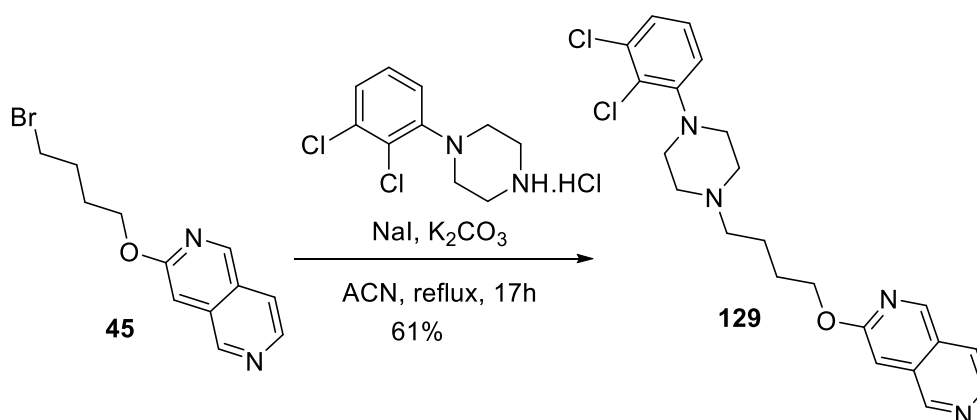
Rendimento 93% como um sólido amarelado. p.f.218 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>) 2924, 2854, 1737, 1491, 1462, 1420, 1163, 1143. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s,3H). ESI-MS (pos): *m/z* 437,1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>). ESI-HRMS (pos): calculado para[C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> *m/z* 437,1027, obtido 437,1017.

3-tosil-1H-indazole (77)



Rendimento 93% como um sólido amarelado. p.f.132 °C. IV (ATR):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3229, 2922, 2851, 2229, 1158, 1120, 541. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,74 – 7,70 (m, 2H), 7,69 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J*= 8,4, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J*= 7,8, 1,6, 0,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (td, *J*= 7,6, 1,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162,74, 144,63, 139,53, 135,60, 134,13, 132,82, 129,91, 127,35, 125,09, 121,95, 115,87, 104,51, 21,61. ESI-MS (pos): *m/z* 295,0 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>). ESI-HRMS (pos): calculado para[C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaSO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> *m/z* 295,0517, obtido 295,0507.

3-(4-(4-(2,3-diclorofenil) piperazin-1-il) butóxido) -2,6-naftiridina (129)



Uma mistura de 3-(4-bromobutoxi) -2,6-naftiridina **45** (250 mg, 0,89 mmol), NaI (26 mg, 0,178 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (368 mg, 2,67 mmol), 1-(2,3-diclorofenil) piperazina (284 mg, 1,07mmol) em acetonitrila (50 mL) foi mantida sob refluxo e agitação

durante 17h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo solubilizado em água, em seguida extraído com  $\text{CHCl}_3$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado com cromatografia em coluna flash (DCM: MeOH, 96:4), **129,61%**. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,47 (d,  $J=5,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=5,8$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J=8,4, 5,7$  Hz, 3H), 6,96 (dd,  $J=6,2, 3,4$  Hz, 1H), 4,42 (t,  $J=6,3$  Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,69 (s, 4H), 2,62 – 2,47 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,26 (dd,  $J=8,6, 5,7$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =161,9, 151,3, 151,2, 150,2, 141,3, 134, 133,7, 127,4, 126,1, 124,5, 119, 118,5, 100,8, 67, 58,2, 53,2, 51,2, 27,2, 23,4. HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$ : 431,1400; obtido:431,1381.

## *Referências*

## 6. REFERÊNCIAS

1. Jhoti, H.; Williams, G.; Rees, D. C.; Murray, C. W., The 'rule of three' for fragment-based drug discovery: where are we now? *Nature Reviews Drug Discovery* **2013**, *12* (8), 644-+.
2. Edink, E.; Rucktooa, P.; Retra, K.; Akdemir, A.; Nahar, T.; Zuiderveld, O.; van Elk, R.; Janssen, E.; van Nierop, P.; van Muijlwijk-Koezen, J.; Smit, A. B.; Sixma, T. K.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P., Fragment Growing Induces Conformational Changes in Acetylcholine-Binding Protein: A Structural and Thermodynamic Analysis. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (14), 5363-5371.
3. Rudling, A.; Gustafsson, R.; Almlof, I.; Homan, E.; Scobie, M.; Berglund, U. W.; Helleday, T.; Stenmark, P.; Carlsson, J., Fragment-Based Discovery and Optimization of Enzyme Inhibitors by Docking of Commercial Chemical Space. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (19), 8160-8169.
4. Leeson, P. D.; Davis, A. M.; Steele, J., Drug-like properties: guiding principles for design – or chemical prejudice? *Drug Discovery Today: Technologies* **2004**, *1* (3), 189-195.
5. Murray, C. W.; Rees, D. C., Opportunity Knocks: Organic Chemistry for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). *Angewandte Chemie-International Edition* **2016**, *55* (2), 488-492.
6. Benet, L. Z.; Hosey, C. M.; Ursu, O.; Oprea, T. I., BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2016**, *101*, 89-98.
7. Lanier, M.; Ambrus, G.; Cole, D. C.; Davenport, R.; Ellery, J.; Fosbeary, R.; Jennings, A. J.; Kadotani, A.; Kamada, Y.; Kamran, R.; Matsumoto, S.-I.; Mizukami, A.; Okubo, S.; Okada, K.; Saikatendu, K.; Walsh, L.; Wu, H.; Hixon, M. S., A Fragment-Based Approach to Identifying S-Adenosyl-L-methionine-Competitive Inhibitors of Catechol O-Methyl Transferase (COMT). *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57* (12), 5459-5463.
8. Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C., Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. *Biochemistry* **2012**, *51* (25), 4990-5003.
9. Erlanson, D. A.; Fesik, S. W.; Hubbard, R. E.; Jahnke, W.; Jhoti, H., Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* **2016**, *15* (9), 605-619.
10. Hung, A. W.; Silvestre, H. L.; Wen, S.; Ciulli, A.; Blundell, T. L.; Abell, C., Application of Fragment Growing and Fragment Linking to the Discovery of Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Pantothenate Synthetase. *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, *48* (45), 8452-8456.
11. Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W., The medicinal chemist's toolbox for late stage functionalization of drug-like molecules. *Chemical Society Reviews* **2016**, *45* (3), 546-576.
12. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T., Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4* (12), 2337-2347.
13. Roughley, S. D.; Jordan, A. M., The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (10), 3451-3479.
14. Brow, D. G.; Bostrom, J., Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59* (10), 4443-4458.
15. Newsletter, T. P., Top drugs by sales revenue in 2015: Who sold the biggest blockbuster drugs? In *The PharmaCompass*

Newsletter <http://www.pharmacompass.com/pharma-news/top-drugs-by-sales-revenue-in-2015-who-sold-the-biggest-blockbuster-drugs>, 2016; Vol. 2016.

16. Silva Junior, P. E.; Rezende, L. C. D.; Gimenes, J. P.; Maltarollo, V. G.; Dale, J.; Trossini, G. H. G.; Emery, F. S.; Ganesan, A., Synthesis of two 'heteroaromatic rings of the future' for applications in medicinal chemistry. *Rsc Advances* **2016**, *6* (27), 22777-22780.
17. McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *Journal of Chemical Education* **2010**, *87* (12), 1348-1349.
18. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G., Rings in Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57* (14), 5845-5859.
19. Murray, C. W.; Rees, D. C., Opportunity Knocks: Organic Chemistry for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (2), 488-492.
20. Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R., Heteroaromatic Rings of the Future. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52* (9), 2952-2963.
21. Chapman, D.; Hurst, J., PYRAZOLOPYRIDINES .5. PREPARATION AND REACTIONS OF PYRAZOLO- 3,4-C PYRIDINES. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1980**, (11), 2398-2402.
22. Tsikouris, O.; Bartl, T.; Tousek, J.; Lougiakis, N.; Tite, T.; Marakos, P.; Pouli, N.; Mikros, E.; Marek, R., NMR study of 5-substituted pyrazolo 3,4-c pyridine derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2008**, *46* (7), 643-649.
23. Silva-Junior, P. E. Estratégias de heterociclizações aplicadas a produtos sintéticos e naturais subexplorados pela química medicinal. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014, 2013.
24. BOCK, M. G. N. I. f. B. R., Inc.250 Massachusetts Avenu, Cambridge Massachusetts, 02139, US), GAUL, Christoph (Novartis Pharma AG, Werk KlybeckPostfach, Basel, CH-4002, CH), GUMMADI, Venkateshwar Rao (Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40 KIADB Industrial Area,Electronic City Phase II, Hosur Roa, Bangalore Karnataka 0, 560 10, IN), MOEBITZ, Henrik (Novartis Pharma AG, Werk KlybeckPostfach, Basel, CH-4002, CH), SENGUPTA, Saumitra (Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40 KIADB Industrial Area,Electronic City Phase II, Hosur Roa, Bangalore Karnataka 0, 560 10, IN) 17a-HYDROXYLASE/C17,20-LYASE INHIBITORS. WO/2012/035078, 2012.
25. Krasnokutskaya, E. A.; Semenischeva, N. I.; Filimonov, V. D.; Knochel, P., A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of amines. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, (1), 81-84.
26. Ke, J.; He, C.; Liu, H. Y.; Xu, H.; Lei, A. W., Alcohol assisted C-C bond breaking: copper-catalyzed deacetylative alpha-arylation of beta-keto esters and amides. *Chemical Communications* **2013**, *49* (60), 6767-6769.
27. He, C. A.; Guo, S.; Huang, L.; Lei, A. W., Copper Catalyzed Arylation/C-C Bond Activation: An Approach toward alpha-Aryl Ketones. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (24), 8273-+.
28. Horning, E. C., ALICYCLIC-AROMATIC ISOMERIZATIONS - CATALYTIC ISOMERIZATION OF 2,6-DIBENZALCYCLOHEXANONE AND CARVONE. *Journal of Organic Chemistry* **1945**, *10* (4), 263-266.
29. Engbersen, J. F. J.; Koudijs, A.; Joosten, M. H. A.; Vanderplas, H. C., SYNTHESIS OF 2-AMINOMETHYL-1,10-PHENANTHROLINE - A NEW CHELATING AGENT AND VERSATILE SYNTHON FOR OTHER CHELATING COMPOUNDS. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1986**, *23* (4), 989-990.

30. Braude, E. A.; Brook, A. G.; Linstead, R. P., HYDROGEN TRANSFER .4. THE USE OF QUINONES OF HIGH POTENTIAL AS DEHYDROGENATION REAGENTS. *Journal of the Chemical Society* **1954**, (OCT), 3569-3574.
31. Tanaka, T.; Okunaga, K.-i.; Hayashi, M., Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its related compounds: comparison of Pd/C-ethylene system and activated carbon-O-2 system. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (35), 4633-4635.
32. Schlummer, B.; Scholz, U., Palladium-catalyzed C-N and C-O coupling - A practical guide from an industrial vantage point. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, 346 (13-15), 1599-1626.
33. [FR], C. M.-P.; [FR], C. F.; [FR], C. A.; [FR], M. P.; [FR], M. H.; +, F.-R. B. F. ORGANOPHOSPHOROUS INDAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS PROTEIN KINASE INHIBITORS 2005
34. Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N., One-pot conversion of nitroarenes into N-arylamides. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2002**, 23 (10), 1359-1360.
35. Hartz, R. A.; Ahuja, V. T.; Schmitz, W. D.; Molski, T. F.; Mattson, G. K.; Lodge, N. J.; Bronson, J. J.; Macor, J. E., Synthesis and structure-activity relationships of N-3-pyridylpyrazinones as corticotropin-releasing factor-1 (CRF1) receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (6), 1890-1894.
36. Reimann, E.; Hertel, R.; Krauss, J., Synthesis of 6-methyl-8H-dibenzo a,g quinolizin-8-imines via Reissert compounds. *Monatshefte Fur Chemie* **2008**, 139 (6), 673-684.
37. Menard, D.; Niculescu-Duvaz, I.; Dijkstra, H. P.; Niculescu-Duvaz, D.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; Zambon, A.; Nourry, A.; Roman, E.; Davies, L.; Marine, H. A.; Friedlos, F.; Kirk, R.; Whittaker, S.; Gill, A.; Taylor, R. D.; Marais, R.; Springer, C. J., Novel Potent BRAF Inhibitors: Toward 1 nM Compounds through Optimization of the Central Phenyl Ring. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52 (13), 3881-3891.
38. Hou, J. Y.; Wang, Y. L.; Wang, J. Y., A simple and efficient method for the N-nitrosation of secondary amines with NaNO<sub>2</sub>-Ac<sub>2</sub>O under mild conditions. *Journal of Chemical Research-S* **2003**, (10), 626-627.
39. Baruah, P. K.; Dinsmore, J.; King, A. M.; Salome, C.; De Ryck, M.; Kaminski, R.; Provins, L.; Kohn, H., Synthesis, anticonvulsant activity, and neuropathic pain-attenuating activity of N-benzyl 2-amino-2-(hetero)aromatic acetamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (11), 3551-3564.
40. Murray, P. M.; Bower, J. F.; Cox, D. K.; Galbraith, E. K.; Parker, J. S.; Sweeney, J. B., A Robust First-Pass Protocol for the Heck-Mizoroki Reaction. *Organic Process Research & Development* **2013**, 17 (3), 397-405.
41. Massaro, A.; Mordini, A.; Mingardi, A.; Klein, J.; Andreotti, D., A New Sequential Intramolecular Cyclization Based on the Boekelheide Rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, (2), 271-279.
42. Furstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H., Total synthesis and reassessment of the phosphatase-inhibitory activity of the antitumor agent TMC-69-6H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, 42 (43), 5361-5364.
43. Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J., Room-Temperature Suzuki-Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, (31), 6248-6259.
44. Seganish, W. M.; DeShong, P., Preparation and palladium-catalyzed cross-coupling of aryl triethylammonium bis(catechol) silicates with aryl triflates. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (4), 1137-1143.
45. Les, A.; Badowska-Roslonek, K.; Laszcz, M.; Kamienska-Duda, A.; Baran, P.; Kaczmarek, L., OPTIMIZATION OF ARIPIRAZOLE SYNTHESIS. *Acta Poloniae Pharmaceutica* **2010**, 67 (2), 151-157.

46. Kui, S. C. F.; Chow, P. K.; Cheng, G.; Kwok, C. C.; Kwong, C. L.; Low, K. H.; Che, C. M., Robust phosphorescent platinum(II) complexes with tetradentate (ONCN)-N-boolean AND-C-boolean AND-N-boolean AND ligands: high efficiency OLEDs with excellent efficiency stability. *Chemical Communications* **2013**, 49 (15), 1497-1499.
47. Coombes, C. L.; Moody, C. J., First syntheses of 2,2-dimethyl-7-(2'-methylbut-3'-en-2'-yl)-2H-chromen-6-ol and 2-(3'-methylbut-2'-enyl)-5-(2'-methylbut-3'-en-2'-yl)-1,4-benzoquinone, novel prenylated quinone derivatives from the New Zealand brown alga *Perithalia capillaris*. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73 (17), 6758-6762.
48. da Silva Junior, P. E.; de Araujo, N. M.; Emery, F. d. S., Claisen Rearrangement of Hydroxynaphthoquinones: Selectivity toward Naphthofuran or alpha-Xiloidone Using Copper Salts and Iodine. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2015**, 52 (2), 518-521.
49. Chauhan, P.; Ravi, M.; Singh, S.; Prajapati, P.; Yadav, P. P., Regioselective alpha-arylation of coumarins and 2-pyridones with phenylhydrazines under transition-metal-free conditions. *Rsc Advances* **2016**, 6 (1), 109-118.
50. El Akkaoui, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G., Direct Arylation of Imidazo 1,2-b pyridazines: Microwave-Assisted One-Pot Suzuki Coupling/Pd-Catalysed Arylation. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, (5), 862-871.
51. Moseley, J. D.; Murray, P. M.; Turp, E. R.; Tyler, S. N. G.; Burn, R. T., A mild robust generic protocol for the Suzuki reaction using an air stable catalyst. *Tetrahedron* **2012**, 68 (30), 6010-6017.
52. Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S., Direct C-H Arylation of Electron-Deficient Heterocycles with Arylboronic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (38), 13194-13196.
53. Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S., Practical and innate carbon-hydrogen functionalization of heterocycles. *Nature* **2012**, 492 (7427), 95-+.
54. Larsen, M. A.; Hartwig, J. F., Iridium-Catalyzed C-H Borylation of Heteroarenes: Scope, Regioselectivity, Application to Late-Stage Functionalization, and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136 (11), 4287-4299.
55. Harrisson, P.; Morris, J.; Marder, T. B.; Steel, P. G., Microwave-Accelerated Iridium-Catalyzed Borylation of Aromatic C-H Bonds. *Organic Letters* **2009**, 11 (16), 3586-3589.
56. Sadler, S. A.; Tajuddin, H.; Mkhaliid, I. A. I.; Batsanov, A. S.; Albesa-Jove, D.; Cheung, M. S.; Maxwell, A. C.; Shukla, L.; Roberts, B.; Blakemore, D. C.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Steel, P. G., Iridium-catalyzed C-H borylation of pyridines. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, 12 (37), 7318-7327.
57. Gao, P.; Guo, W.; Xue, J. J.; Zhao, Y.; Yuan, Y.; Xia, Y. Z.; Shi, Z. Z., Iridium(III)-Catalyzed Direct Arylation of C-H Bonds with Diaryliodonium Salts. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, 137 (38), 12231-12240.
58. Najib, A.; Tabuchi, S.; Hirano, K.; Miura, M., HIGHLY C3-SELECTIVE DIRECT ALKYLATION AND ARYLATION OF 2-PYRIDONES UNDER VISIBLE-LIGHT-PROMOTED PHOTOREDOX CATALYSIS. *Heterocycles* **2016**, 92 (7), 1187-1203.
59. Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R., Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, 48 (52), 9792-9826.
60. Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K., A solution to the 2-pyridyl organometallic cross-coupling problem: Regioselective catalytic direct arylation of pyridine N-oxides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (51), 18020-18021.
61. Ye, M. C.; Gao, G. L.; Edmunds, A. J. F.; Worthington, P. A.; Morris, J. A.; Yu, J. Q., Ligand-Promoted C3-Selective Arylation of Pyridines with Pd Catalysts: Gram-Scale

- Synthesis of (+/-)-Preclamol. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (47), 19090-19093.
62. Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A., Rh(I)-Catalyzed Direct Arylation of Pyridines and Quinolines. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (45), 14926-+.
63. Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., Manganese-Mediated C3-Selective Direct Alkylation and Arylation of 2-Pyridones with Diethyl Malonates and Arylboronic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (3), 1377-1385.
64. Modak, A.; Rana, S.; Maiti, D., Iron-Catalyzed Regioselective Direct Arylation at the C-3 Position of N-Alkyl-2-pyridone. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (1), 296-303.
65. Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M., Wavelength Selective Generation of Aryl Radicals and Aryl Cations for Metal-Free Photoarylations. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (20), 9612-9619.
66. Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A., Organic synthesis provides opportunities to transform drug discovery. *Nature Chemistry* **2018**, *10* (4), 383-394.
67. Øpstad, C. L.; Melø, T.-B.; Sliwka, H.-R.; Partali, V., Formation of DMSO and DMF radicals with minute amounts of base. *Tetrahedron* **2009**, *65* (36), 7616-7619.
68. Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X., What are the pKa values of C-H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO? *Tetrahedron* **2007**, *63* (7), 1568-1576.
69. Chevallier, F.; Blin, T.; Nagaradja, E.; Lassagne, F.; Roisnel, T.; Halauko, Y. S.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F., Deprotonation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10* (25), 4878-4885.
70. Nauth, A. M.; Lipp, A.; Lipp, B.; Opatz, T., Sunflow: Sunlight Drives Fast and Green Photochemical Flow Reactions in Simple Microcapillary Reactors - Application to Photoredox and H-Atom-Transfer Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, (15), 2099-2103.
71. Ye, M. C.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y. J.; Yu, J. Q., A robust protocol for Pd(II)-catalyzed C-3 arylation of (1H) indazoles and pyrazoles: total synthesis of nigellidine hydrobromide. *Chemical Science* **2013**, *4* (6), 2374-2379.
72. Naim, M. J.; Alam, O.; Nawaz, F.; Alam, M. J.; Alam, P., Current status of pyrazole and its biological activities. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* **2016**, *8* (1), 2-17.
73. Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D., C-H Bonds as Ubiquitous Functionality: A General Approach to Complex Arylated Pyrazoles via Sequential Regioselective C-Arylation and N-Alkylation Enabled by SEM-Group Transposition. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (8), 3042-3048.
74. Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M. L.; Newton, R. S., INHIBITORS OF CHOLESTEROL-BIOSYNTHESIS .2. 1,3,5-TRISUBSTITUTED 2-(TETRAHYDRO-4-HYDROXY-2-OXOPYRAN-6-YL)ETHYL PYRAZOLES. *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (1), 31-38.
75. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C., Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40* (9), 1347-1365.
76. Stauffer, S. R.; Katzenellenbogen, J. A., Solid-phase synthesis of tetrasubstituted pyrazoles, novel ligands for the estrogen receptor. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2000**, *2* (4), 318-329.

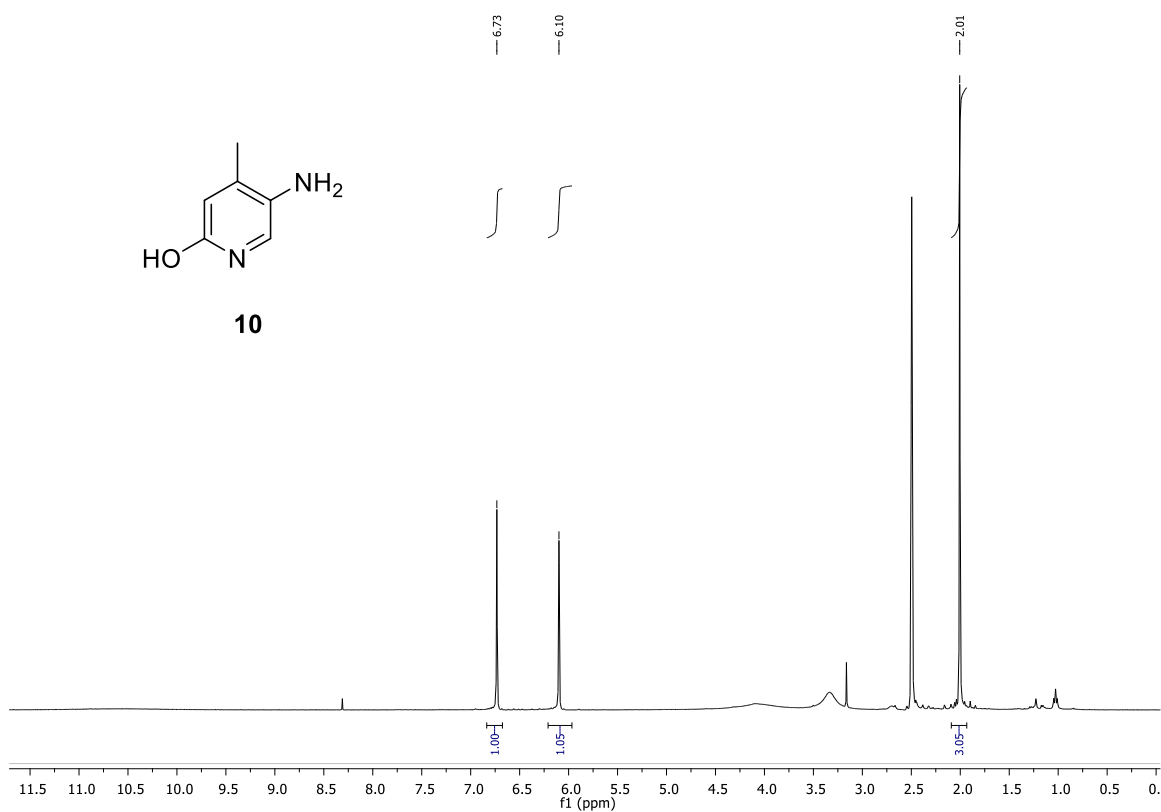
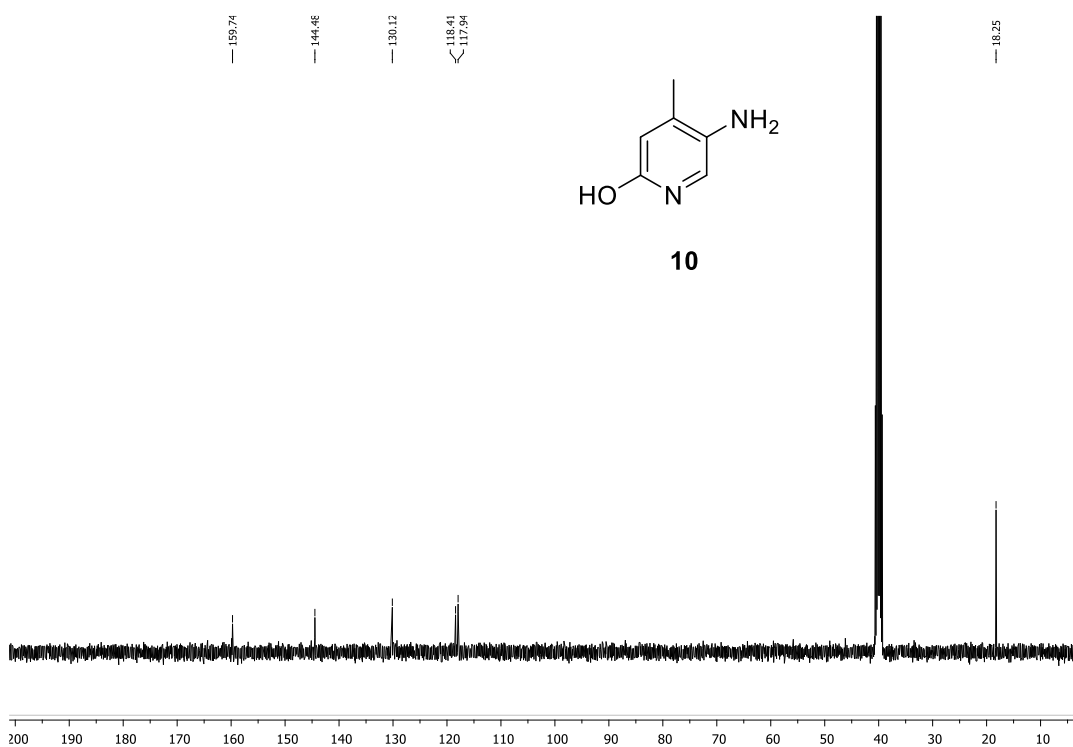


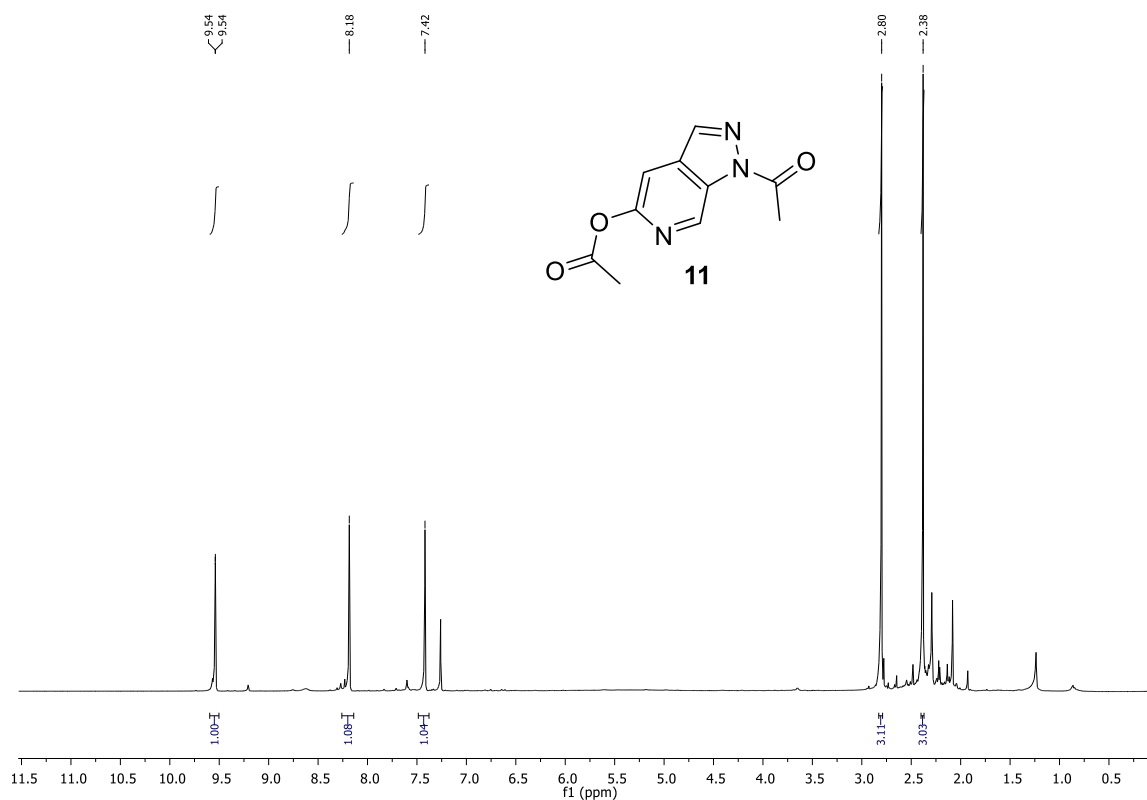
77. Moore, K. W.; Bonner, K.; Jones, E. A.; Emms, F.; Leeson, P. D.; Marwood, R.; Patel, S.; Rowley, M.; Thomas, S.; Carling, R. W., 4-N-linked-heterocyclic piperidine derivatives with high affinity and selectivity for human dopamine D-4 receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, 9 (9), 1285-1290.
78. Sadler, S. A.; Hones, A. C.; Roberts, B.; Blakemore, D.; Marder, T. B.; Steel, P. G., Multidirectional Synthesis of Substituted Indazoles via Iridium-Catalyzed C-H Borylation. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80 (10), 5308-5314.
79. Loven, R. P.; Speckamp, W. N., BASE INDUCED 1,3 N- C TOSYL MIGRATION. *Tetrahedron* **1975**, 31 (15), 1729-1730.
80. Prasad, B.; Adepu, R.; Sandra, S.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Deora, G. S.; Misra, P.; Pal, M., AlCl<sub>3</sub> mediated unexpected migration of sulfonyl groups: regioselective synthesis of 7-sulfonyl indoles of potential pharmacological interest. *Chemical Communications* **2012**, 48 (84), 10434-10436.
81. Hu, Y.; Stumpfe, D.; Bajorath, J., Recent Advances in Scaffold Hopping. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 60 (4), 1238-1246.
82. Schneider, G.; Neidhart, W.; Giller, T.; Schmid, G., "Scaffold-hopping" by topological pharmacophore search: A contribution to virtual screening. *Angewandte Chemie-International Edition* **1999**, 38 (19), 2894-2896.
83. Vainio, M. J.; Kogej, T.; Raubacher, F.; Sadowski, J., Scaffold Hopping by Fragment Replacement. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2013**, 53 (7), 1825-1835.
84. Böhm, H.-J.; Flohr, A.; Stahl, M., Scaffold hopping. *Drug Discovery Today: Technologies* **2004**, 1 (3), 217-224.
85. Silva-Junior, P.; Emery, F., Synthesis and Similarity Study of Promising Heteroaromatic Scaffolds for Drug Discovery Libraries. resultados não publicados.
86. (Midas), I. H. U.S. Pharmaceutical Sales - Q3 2013. (accessed 13/11/13).
87. Santa Fe, N. ROCS 3.2.0.4.
88. Leite, J. V.; Guimaraes, F. S.; Moreira, F. A., Aripiprazole, an atypical antipsychotic prevents the motor hyperactivity induced by psychotomimetics, and psychostimulants in mice. *European Journal of Pharmacology* **2008**, 578 (2-3), 222-227.
89. Pai, N. R., Substituted 3, 4-dihydro-1H-quinolin-2-one derivatives as potential antidepressant, sedative and anti-Parkinson agents Dubhashi, D. S., Ed. Índia, 2010; Vol. 5, pp 125-131.
90. Castagne, V.; Moser, P. C.; Porsolt, R. D., Preclinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. *Advances in pharmacology* **2009**, 57, 381-418.
91. Gobira, P. H.; Ropke, J.; Aguiar, D. C.; Crippa, J. A.; Moreira, F. A., Animal models for predicting the efficacy and side effects of antipsychotic drugs. *Revista brasileira de psiquiatria* **2013**, 35 Suppl 2, S132-9.
92. Dorman, D., Extrapyramidal system neurotoxicity: animal models. *Handbook of clinical neurology* **2015**, 131, 207-23.
93. Leite, J. V.; Guimaraes, F. S.; Moreira, F. A., Aripiprazole, an atypical antipsychotic, prevents the motor hyperactivity induced by psychotomimetics and psychostimulants in mice. *European journal of pharmacology* **2008**, 578 (2-3), 222-7.
94. Almeida-Santos, A. F.; Gobira, P. H.; Souza, D. P.; Ferreira, R. C.; Romero, T. R.; Duarte, I. D.; Aguiar, D. C.; Moreira, F. A., The antipsychotic aripiprazole selectively prevents the stimulant and rewarding effects of morphine in mice. *European journal of pharmacology* **2014**, 742, 139-44.
95. Anier, K.; Malinovskaja, K.; Aonurm-Helm, A.; Zharkovsky, A.; Kalda, A., DNA methylation regulates cocaine-induced behavioral sensitization in mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2010**, 35 (12), 2450-61.

96. Shimizu, S.; Mizuguchi, Y.; Tatara, A.; Kizu, T.; Andatsu, S.; Sobue, A.; Fujiwara, M.; Morimoto, T.; Ohno, Y., 5-HT<sub>1A</sub> agonist alleviates serotonergic potentiation of extrapyramidal disorders via postsynaptic mechanisms. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **2013**, *46*, 86-91.
97. Kuhnert, M.; Blum, A.; Steuber, H.; Diederich, W. E., Privileged Structures Meet Human T-Cell Leukemia Virus-1 (HTLV-1): C-2-Symmetric 3,4-Disubstituted Pyrrolidines as Nonpeptidic HTLV-1 Protease Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58* (11), 4845-4850.
98. Kadas, J.; Weber, I. T.; Bagossi, P.; Miklossy, G.; Boross, P.; Oroszlan, S.; Tozser, J., Narrow substrate specificity and sensitivity toward ligand-binding site mutations of human T-cell leukemia virus type 1 protease. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279* (26), 27148-27157.
99. Buglioni, L.; Riente, P.; Palomares, E.; Pericas, M. A., Visible-Light-Promoted Arylation Reactions Photocatalyzed by Bismuth(III) Oxide. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, (46), 6986-6990.
100. Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E., Scope of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Potassium Heteroaryltrifluoroborates. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (3), 973-980.
101. Ohri, R. V.; Radosevich, A. T.; Hrovat, K. J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T. R.; Toste, F. D., A Re(V)-catalyzed C-N bond-forming route to human lipoxygenase inhibitors. *Organic Letters* **2005**, *7* (12), 2501-2504.
102. Haner, J.; Jack, K.; Menard, M. L.; Howell, J.; Nagireddy, J.; Raheem, M. A.; Tam, W., Synthesis of C1-Substituted Oxabenzonorbornadienes. *Synthesis-Stuttgart* **2012**, *44* (17), 2713-2722.
103. Yotphan, S.; Sumunnee, L.; Beukeaw, D.; Buathongjan, C.; Reutrakul, V., Iodine-catalyzed expeditious synthesis of sulfonamides from sulfonyl hydrazides and amines. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (2), 590-597.
104. Youn, S. W.; Lee, S. R.; Kim, Y. A.; Kang, D. Y.; Jang, M. J., Unusual 1,2-Aryl Migration and Depalladation of Alkylpalladium Intermediates Containing a syn-beta-Hydrogen Atom. *Chemistryselect* **2016**, *1* (18), 5749-5757.
105. Tang, M.; Kong, Y. F.; Chu, B. J.; Feng, D., Copper(I) Oxide-Mediated Cyclization of o-Haloaryl N-Tosylhydrazones: Efficient Synthesis of Indazoles. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, *358* (6), 926-939.

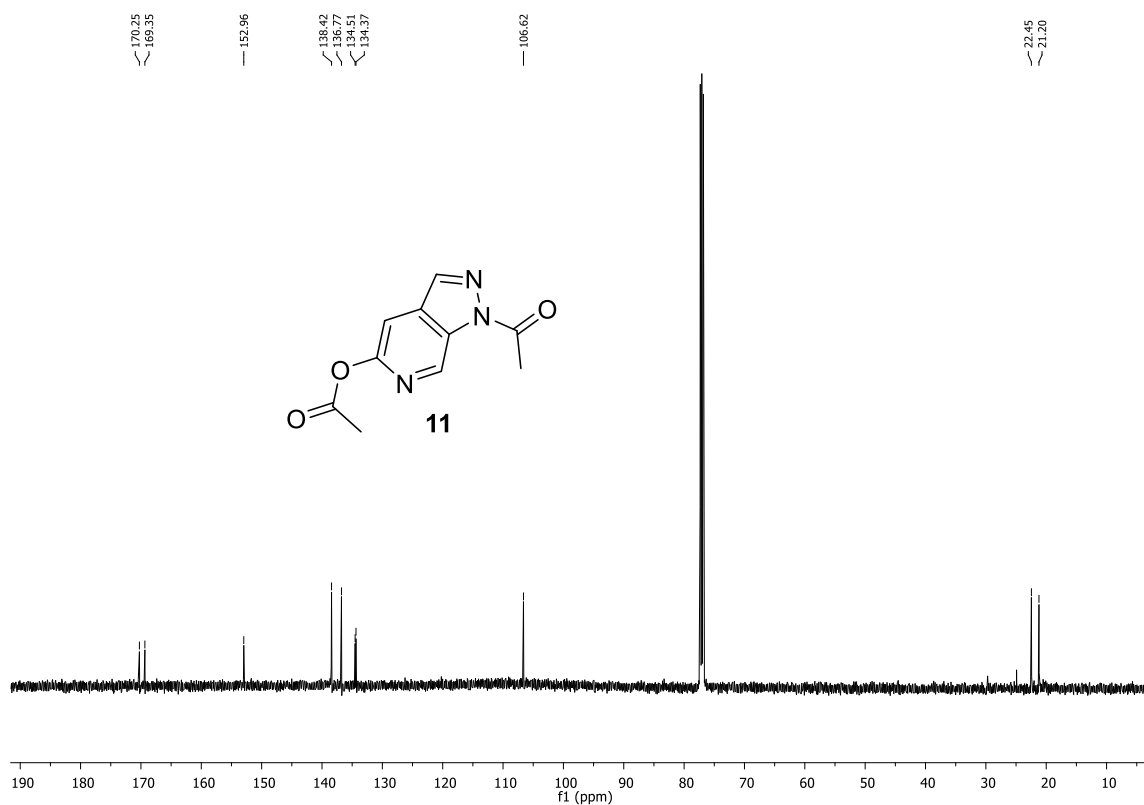
*Anexos*

## ANEXOS

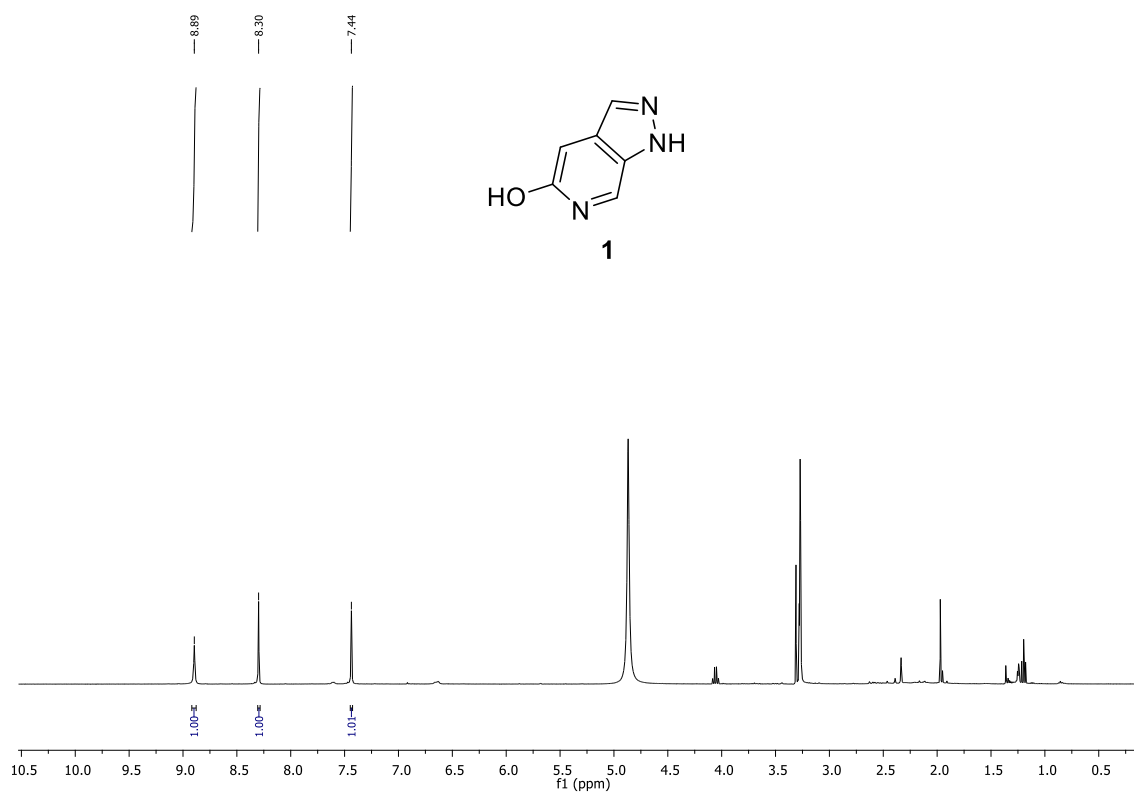
Anexo 1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10**, 300 MHz, Metanol- $d_4$ .Anexo 2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10**, 75 MHz, Metanol- $d_4$ .



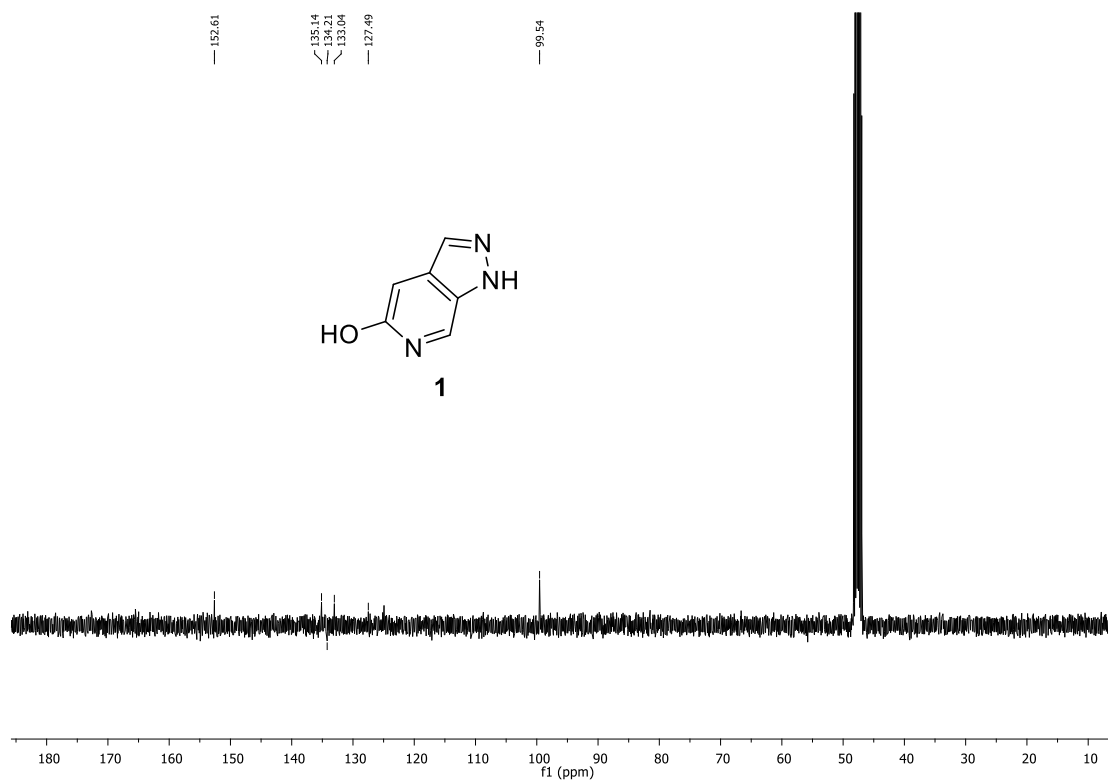
Anexo 3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11**, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



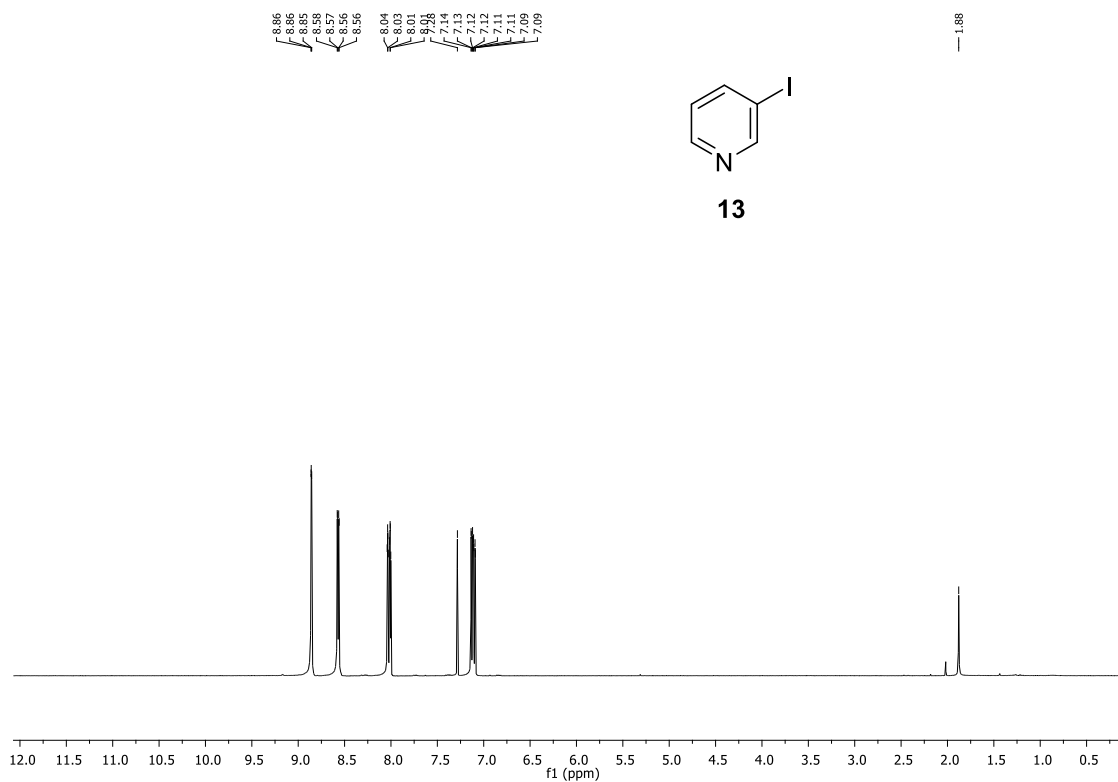
Anexo 4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11**, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



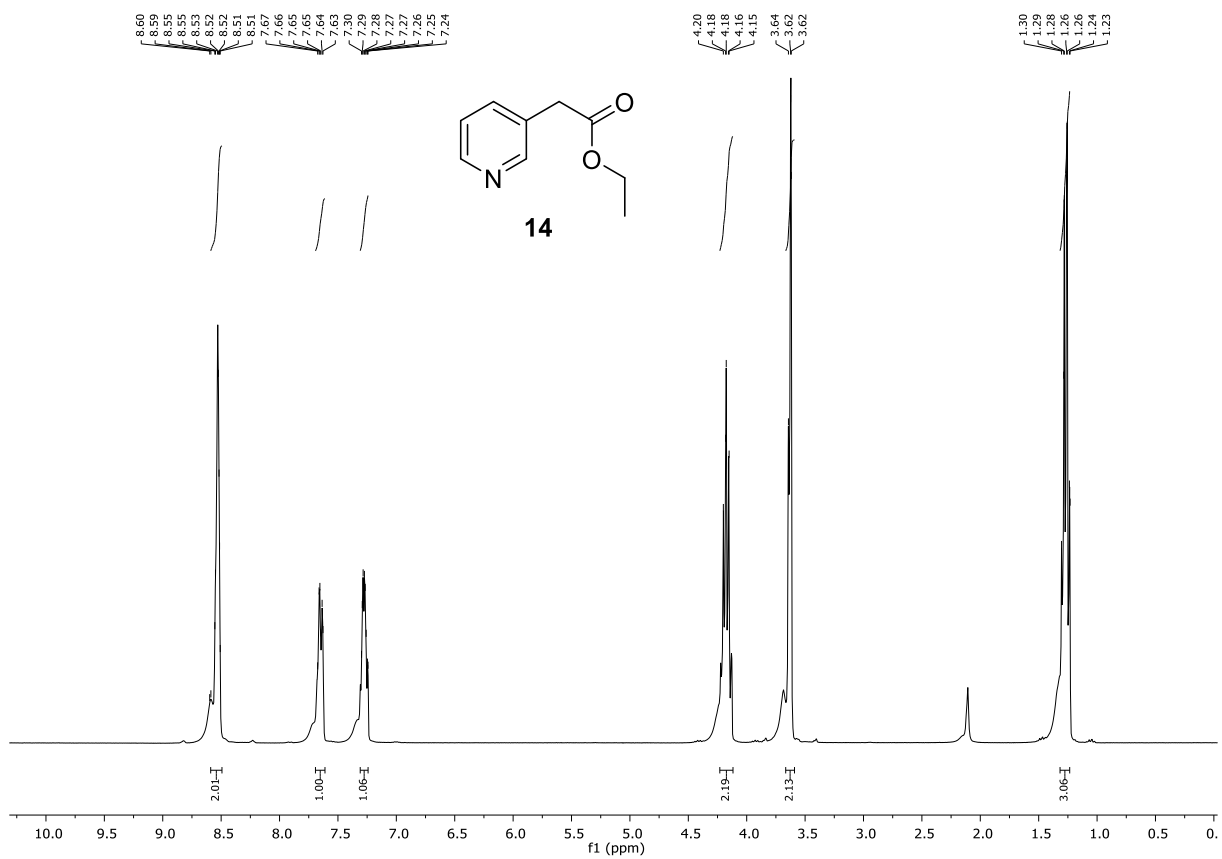
Anexo 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2**, 300 MHz,  $\text{Metanol-}d_4$



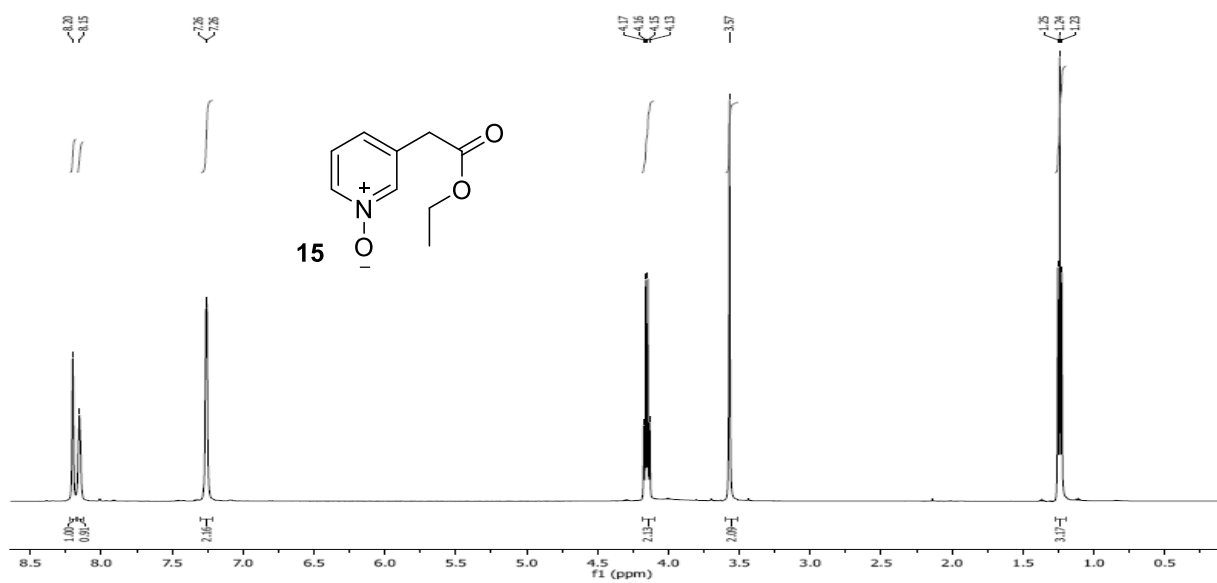
Anexo 6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1**, 75 MHz,  $\text{Metanol-}d_4$ .



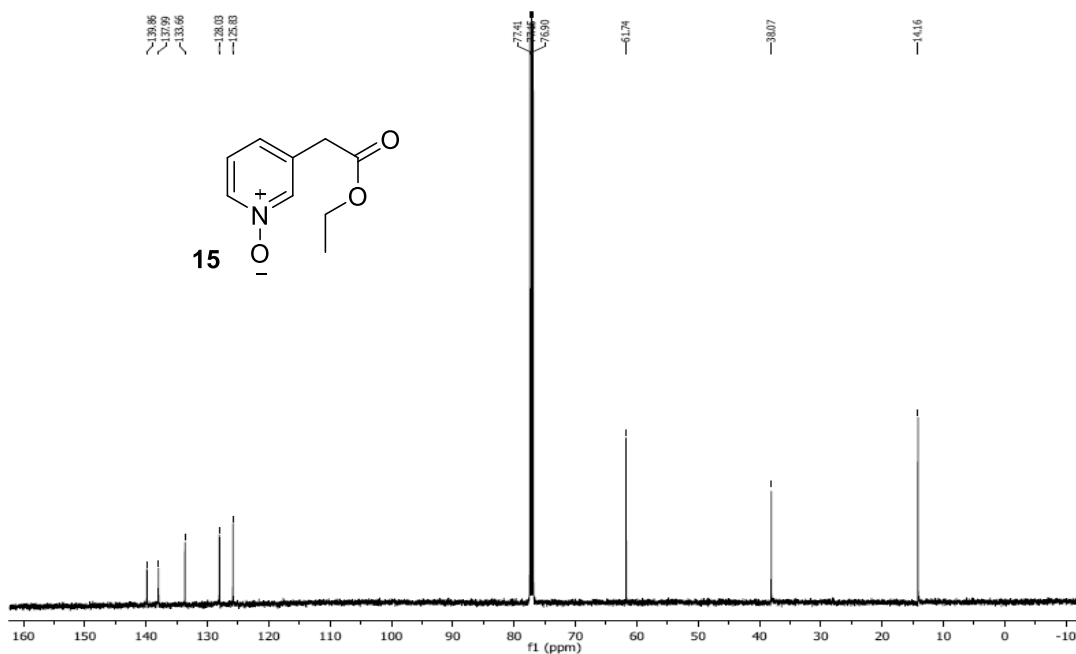
Anexo 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13**, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



Anexo 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14**, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

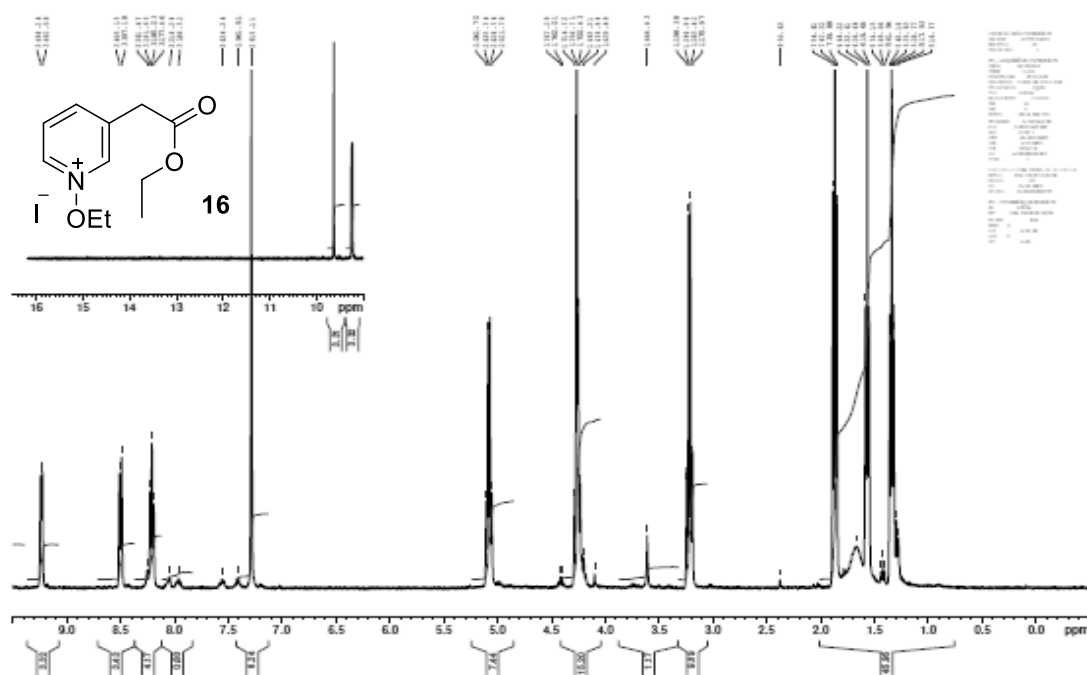


Anexo 9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15**, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

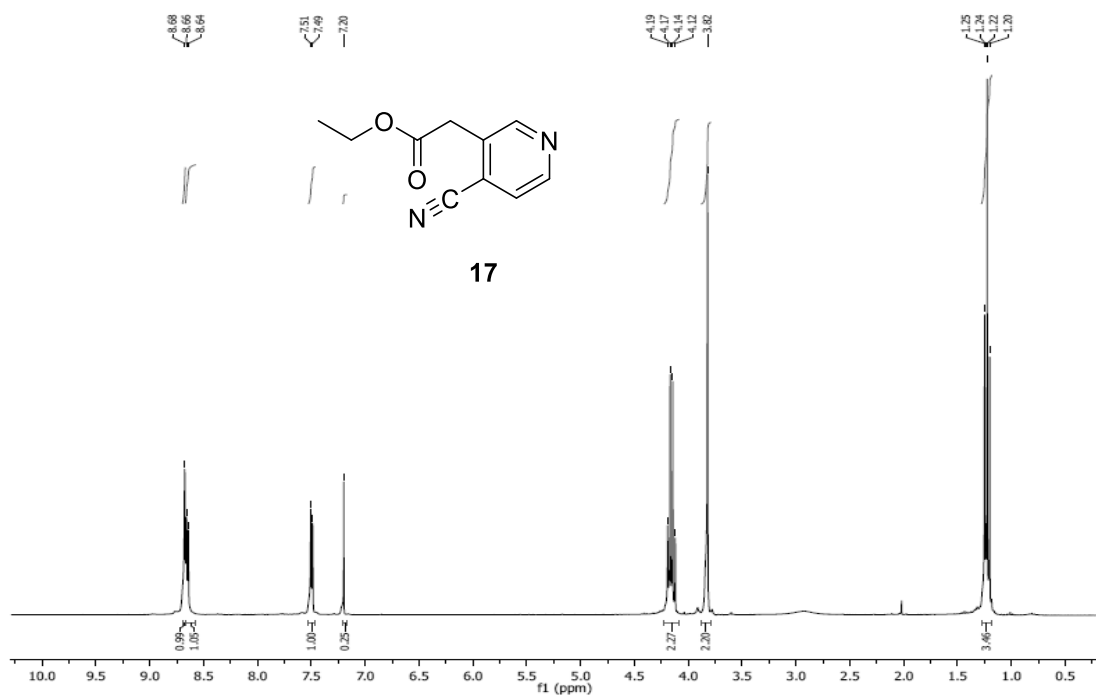


Anexo 10. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

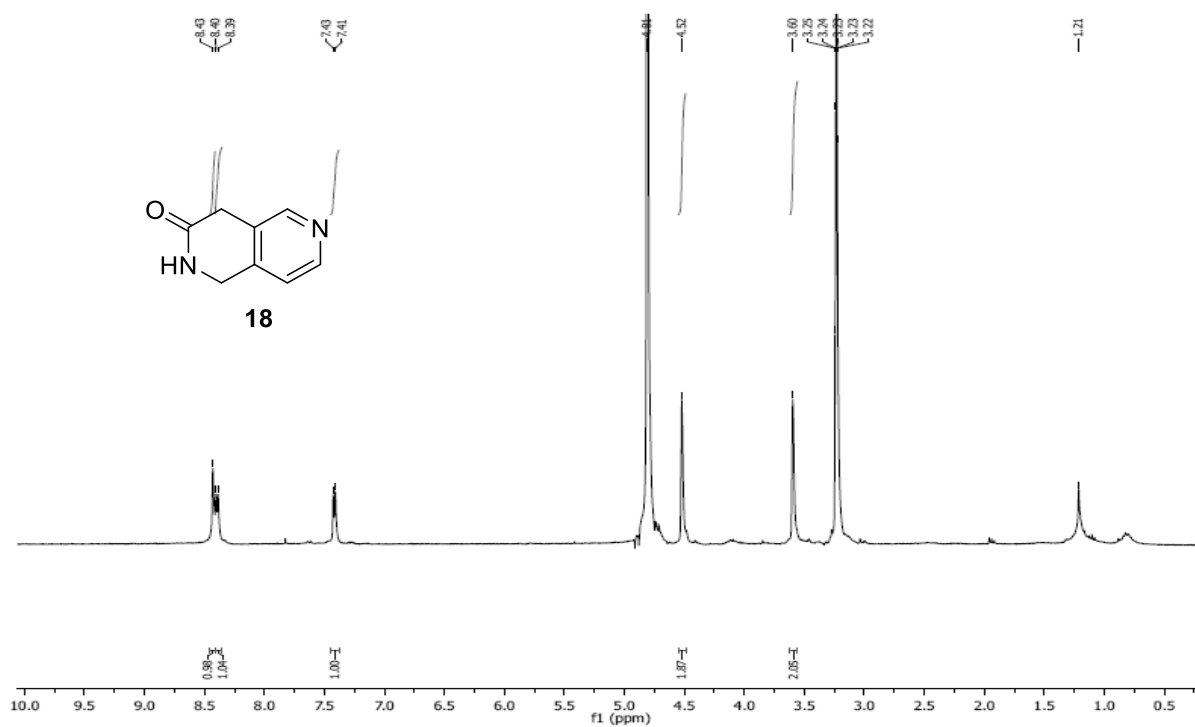




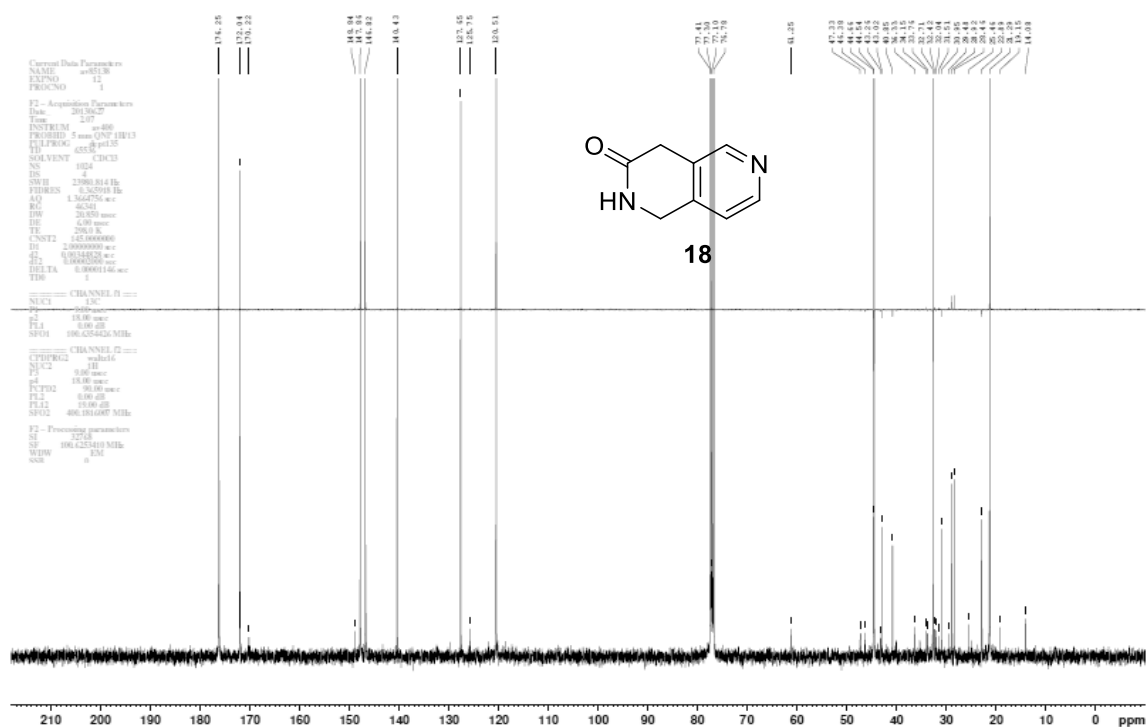
Anexo 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **16**, 500 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



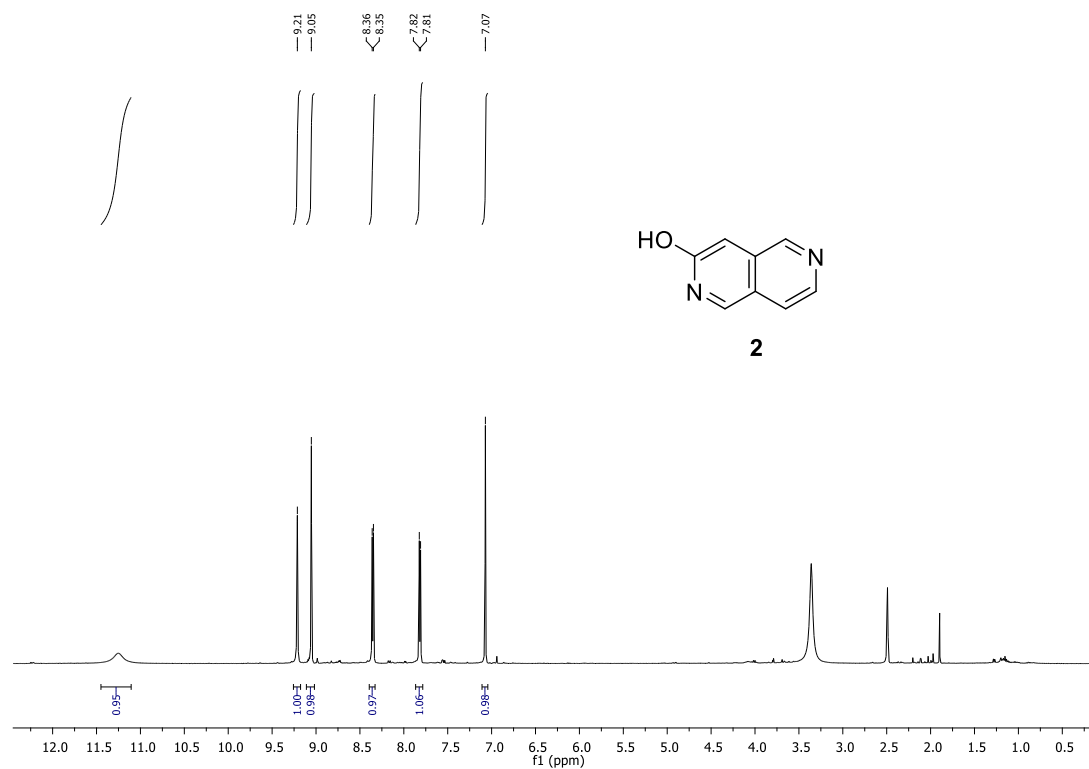
Anexo 12. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **17**, 500 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



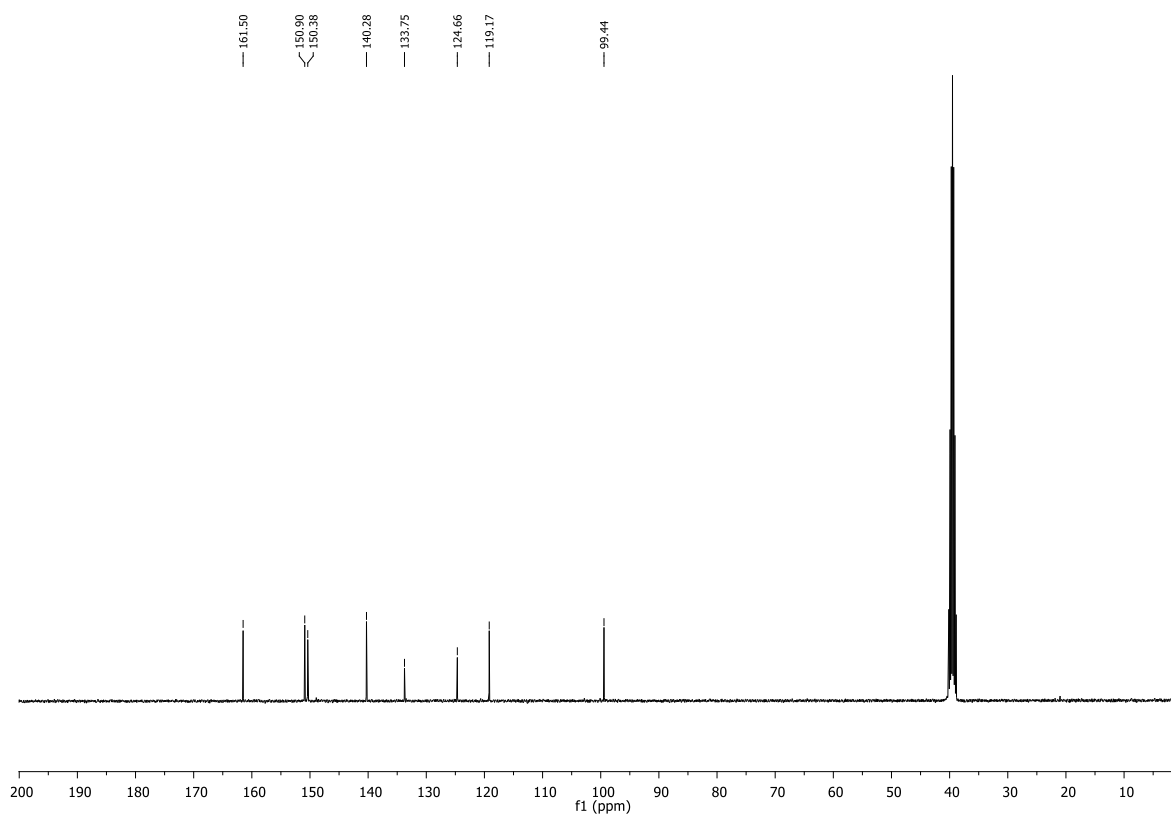
Anexo 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **18**, 500 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



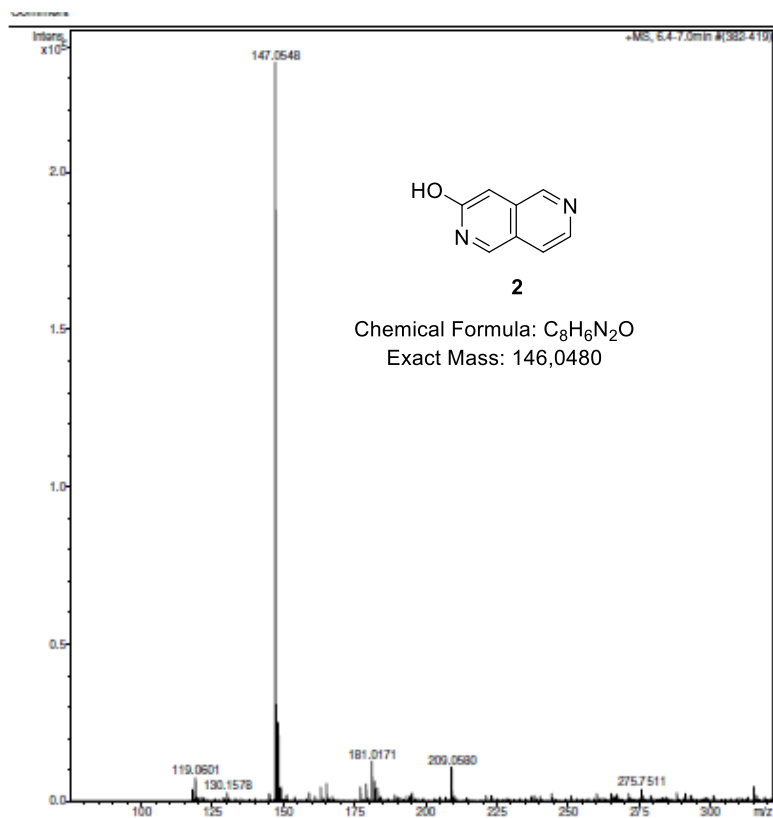
Anexo 14. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **18**, 101 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



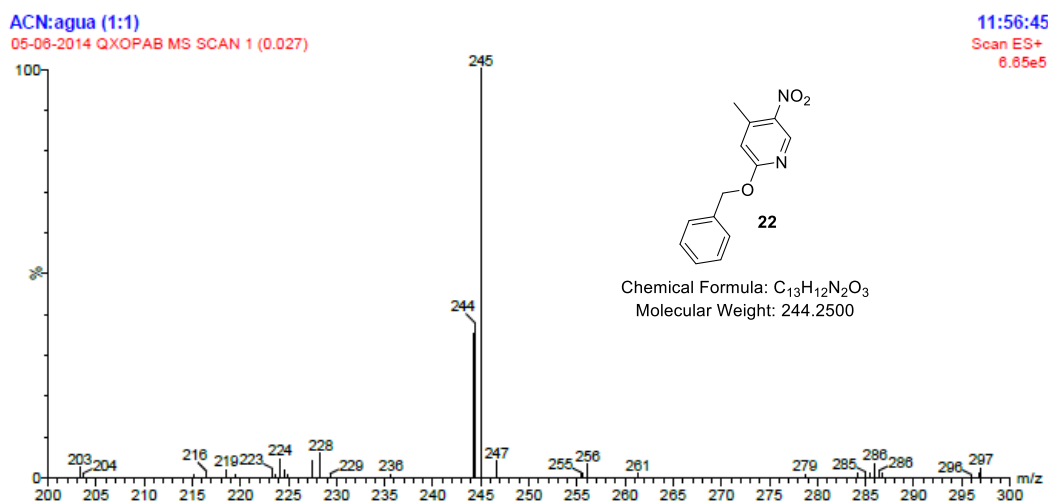
Anexo 15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2**, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



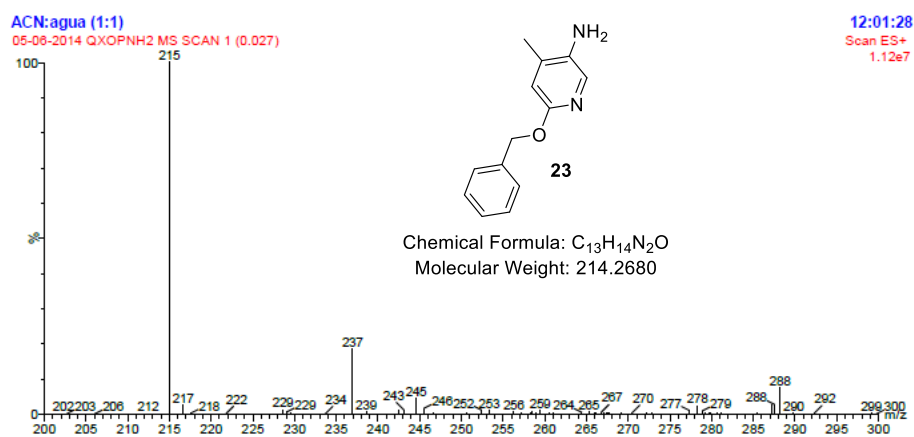
Anexo 16. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



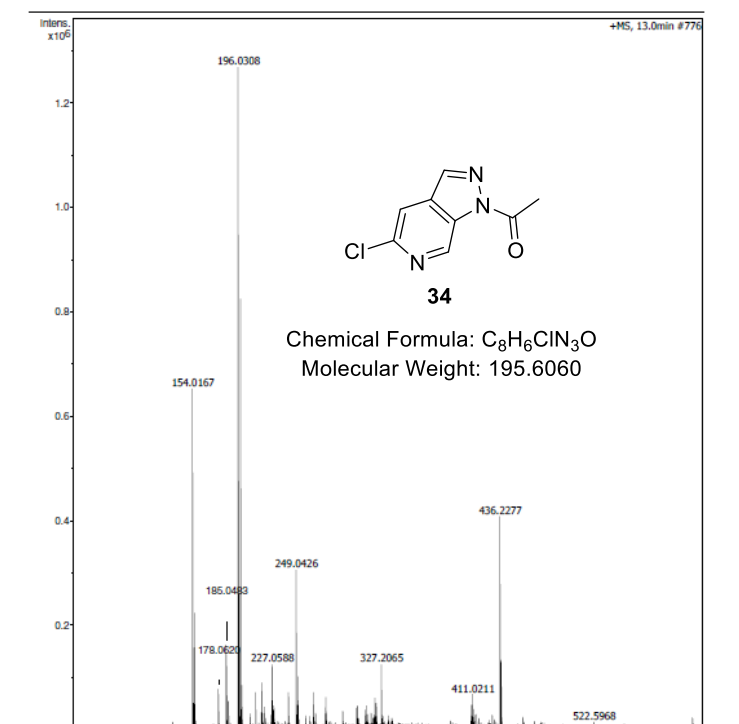
Anexo 17. Espectro de HRMS (ESI-MS) do composto **2**.



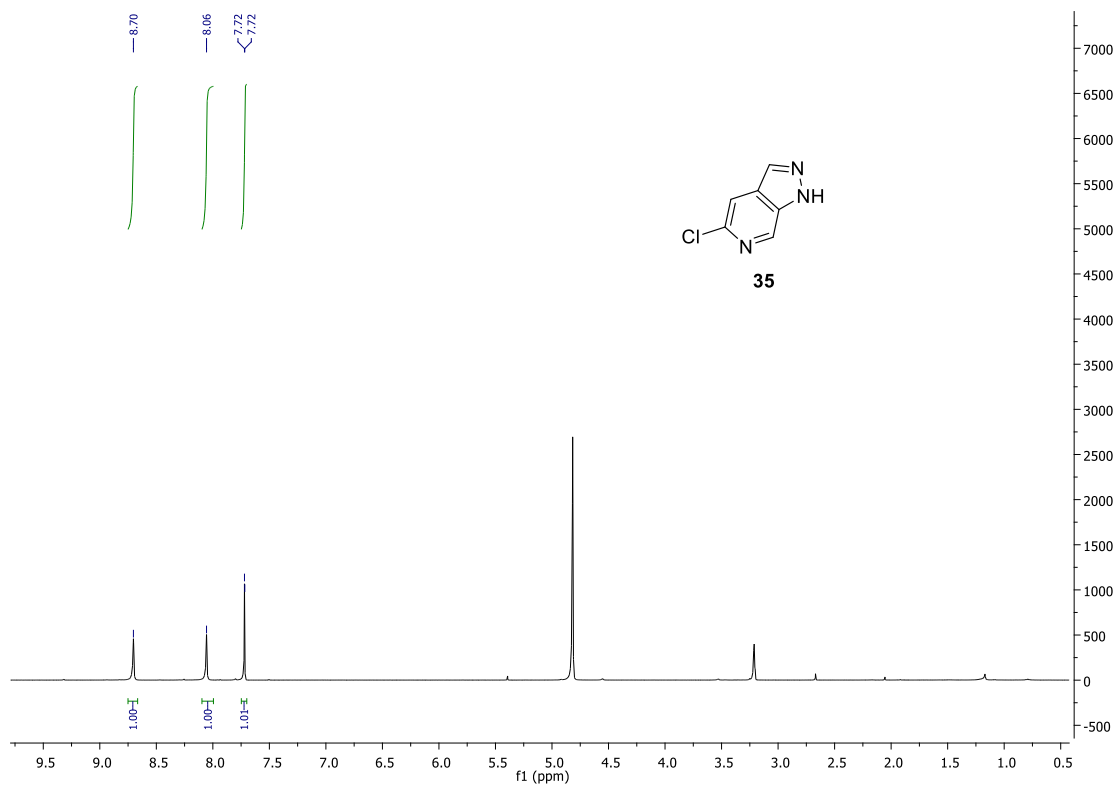
Anexo 18. Espectro de ESI-MS do composto **22**.



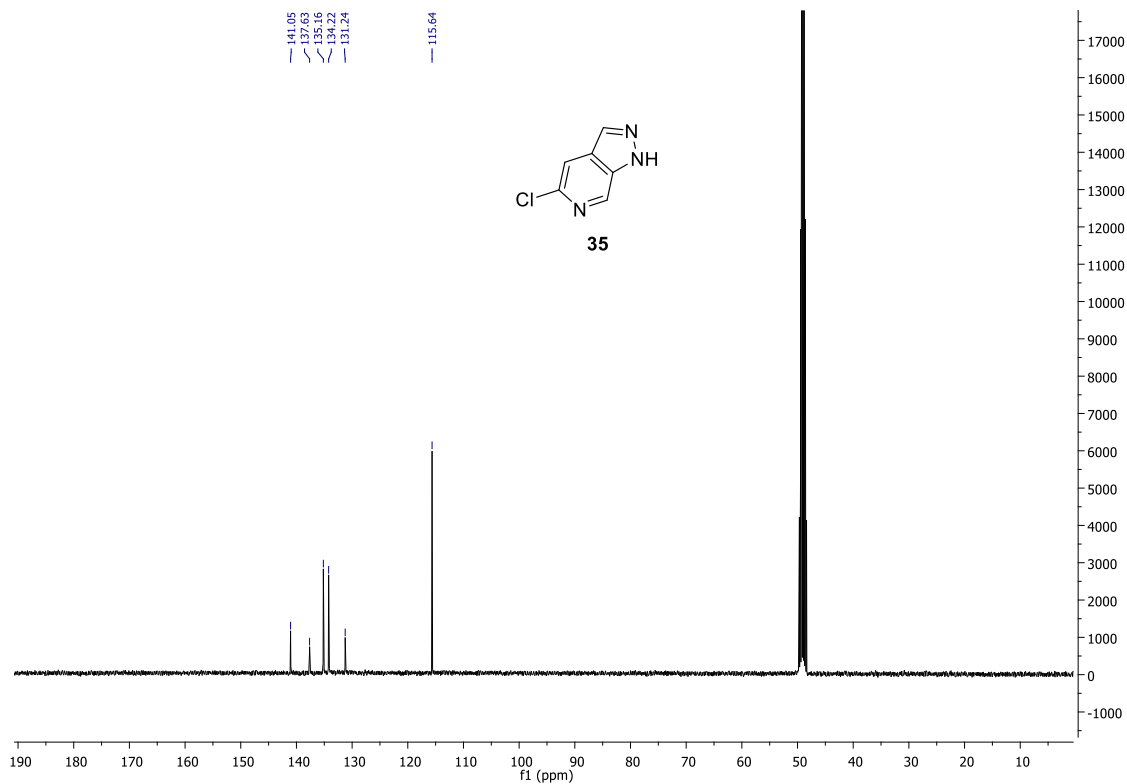
Anexo 19. Espectro de ESI-MS do composto **23**.



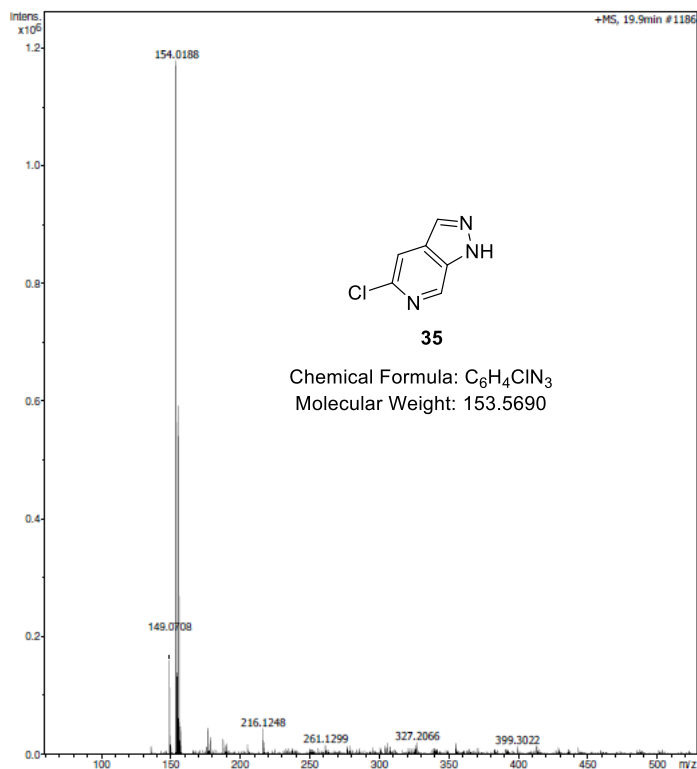
Anexo 20. Espectro de ESI-MS do composto **34**.



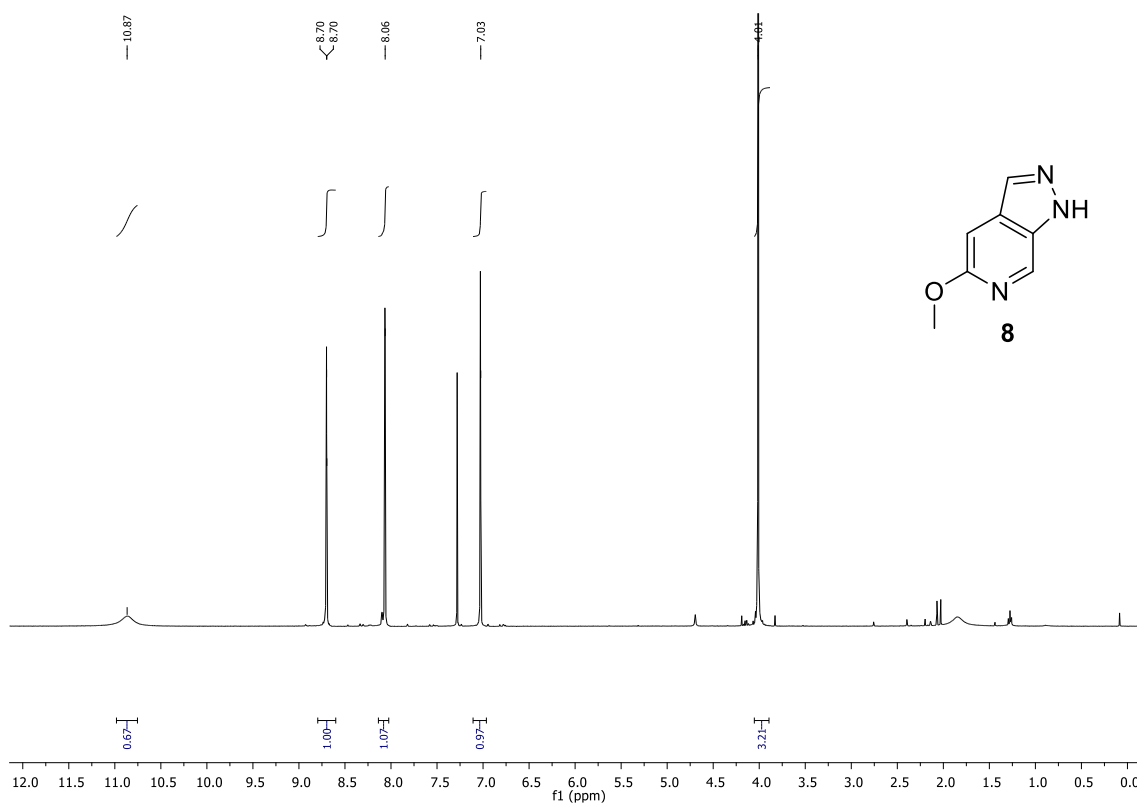
Anexo 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **35**, 400 MHz, Metanol- $d_4$



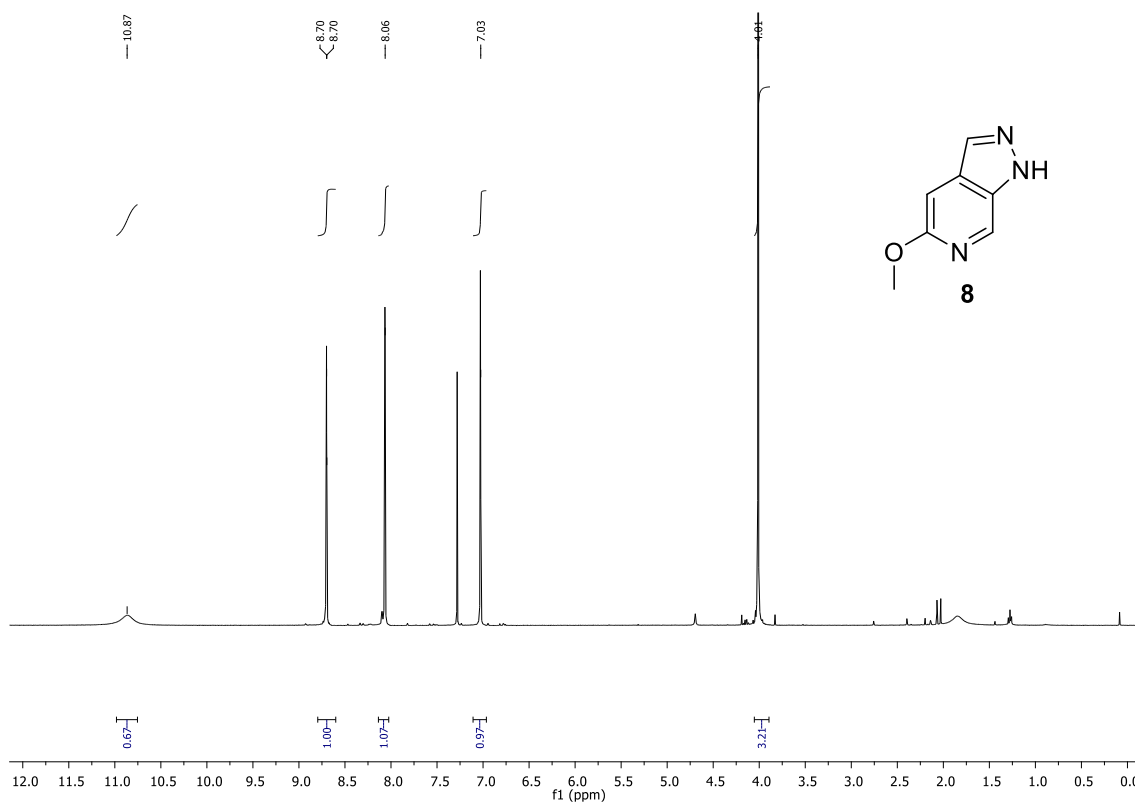
Anexo 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **35**, 101 MHz, Metanol- $d_4$ .



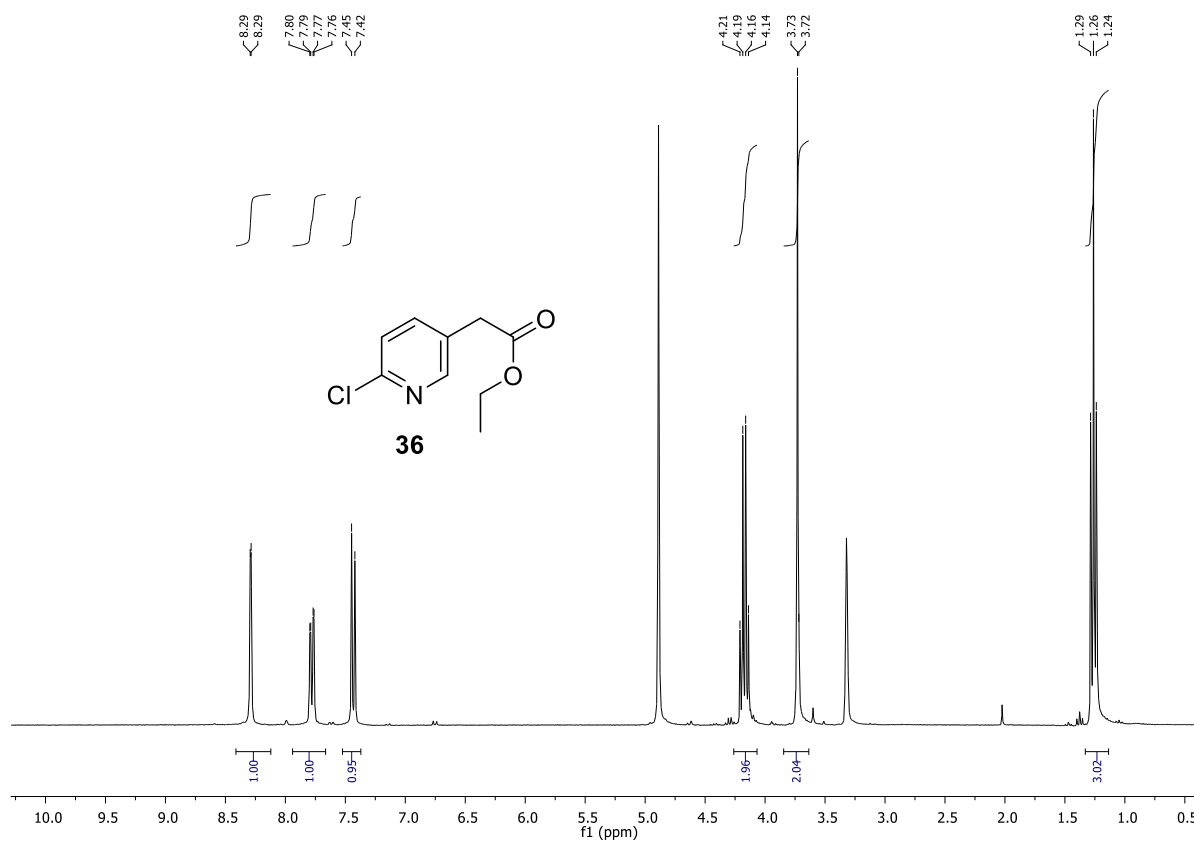
Anexo 23. Espectro de HRMS(ES) do composto **35**.



Anexo 24. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **8**, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>.

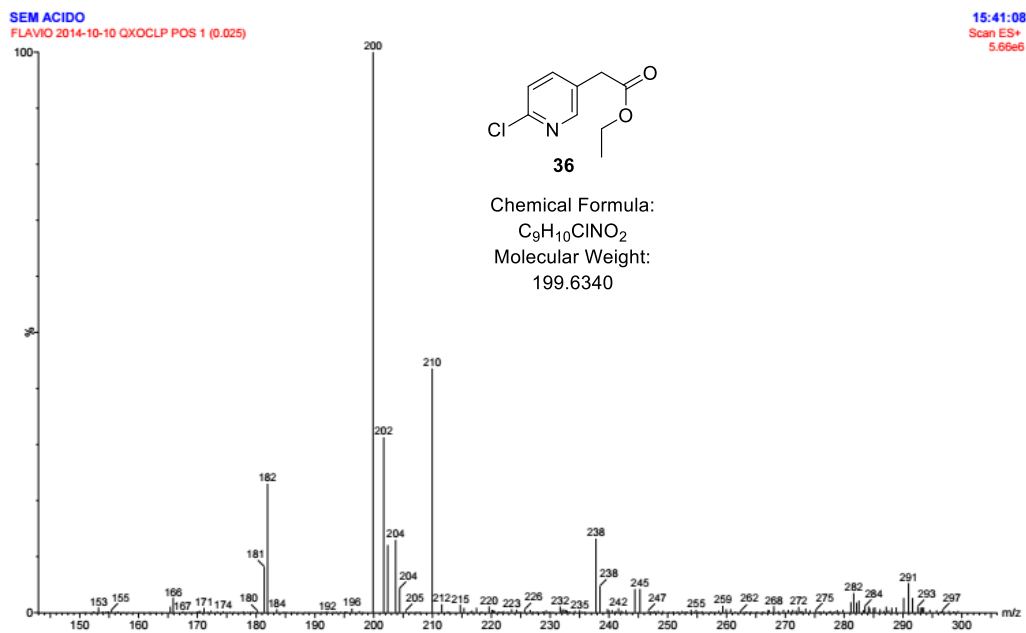


Anexo 25. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8**, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

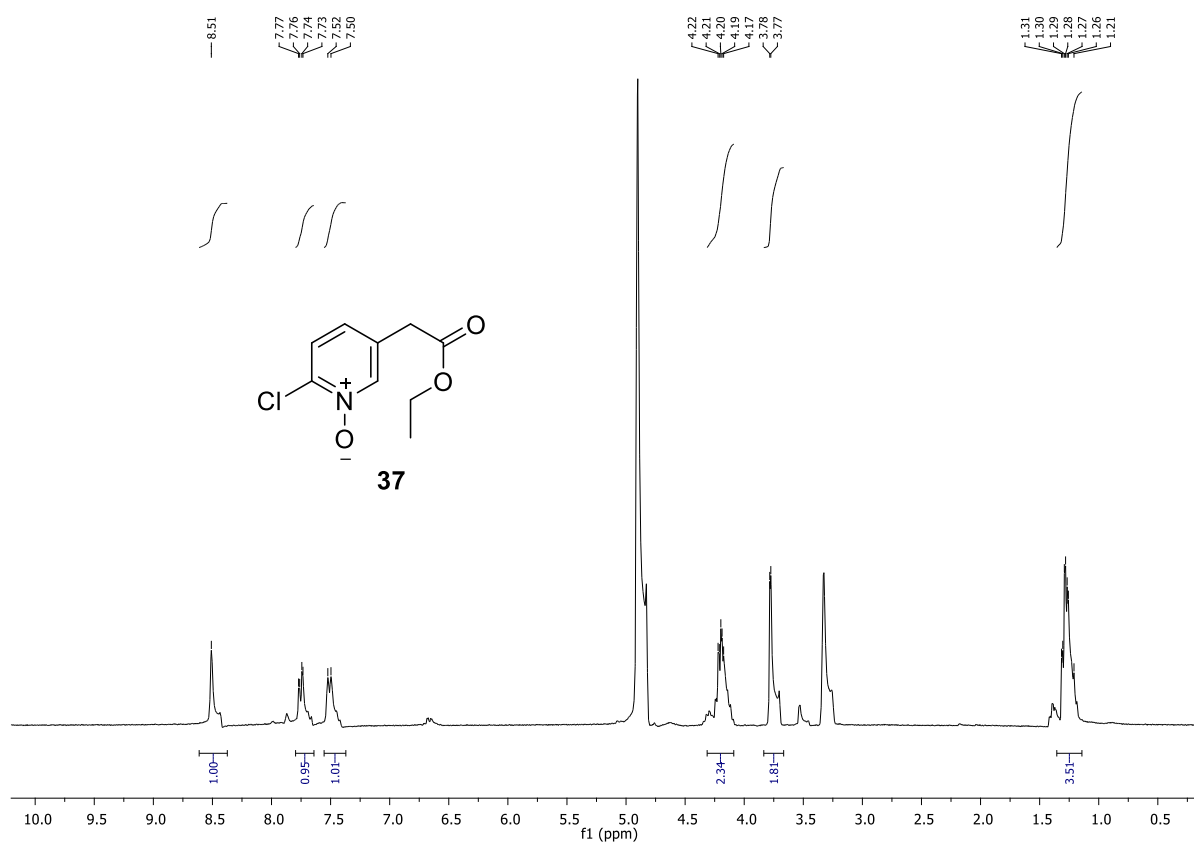


Anexo 26. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36**, 300 MHz, Metanol- $d_4$

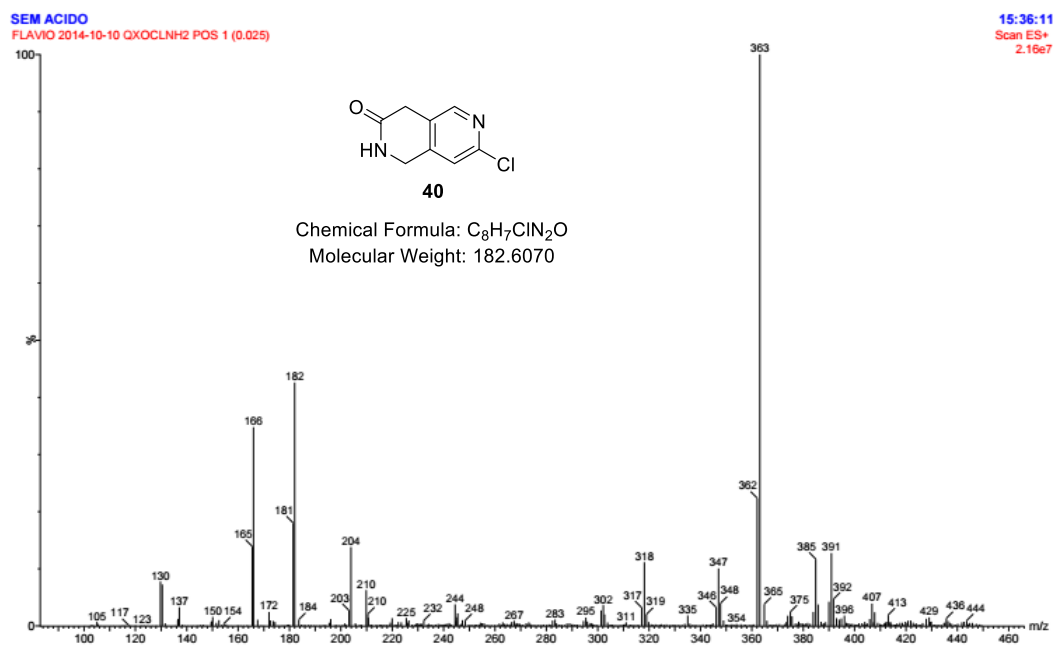




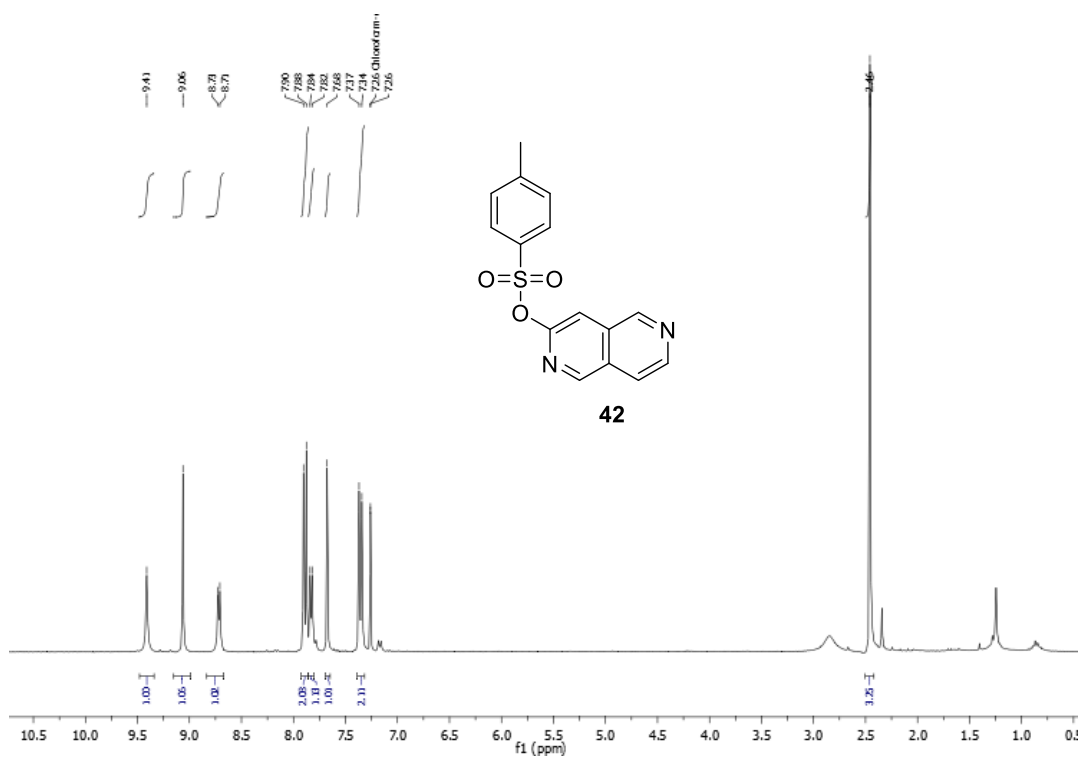
Anexo 27. Espectro de ESI-MS do composto **36**.



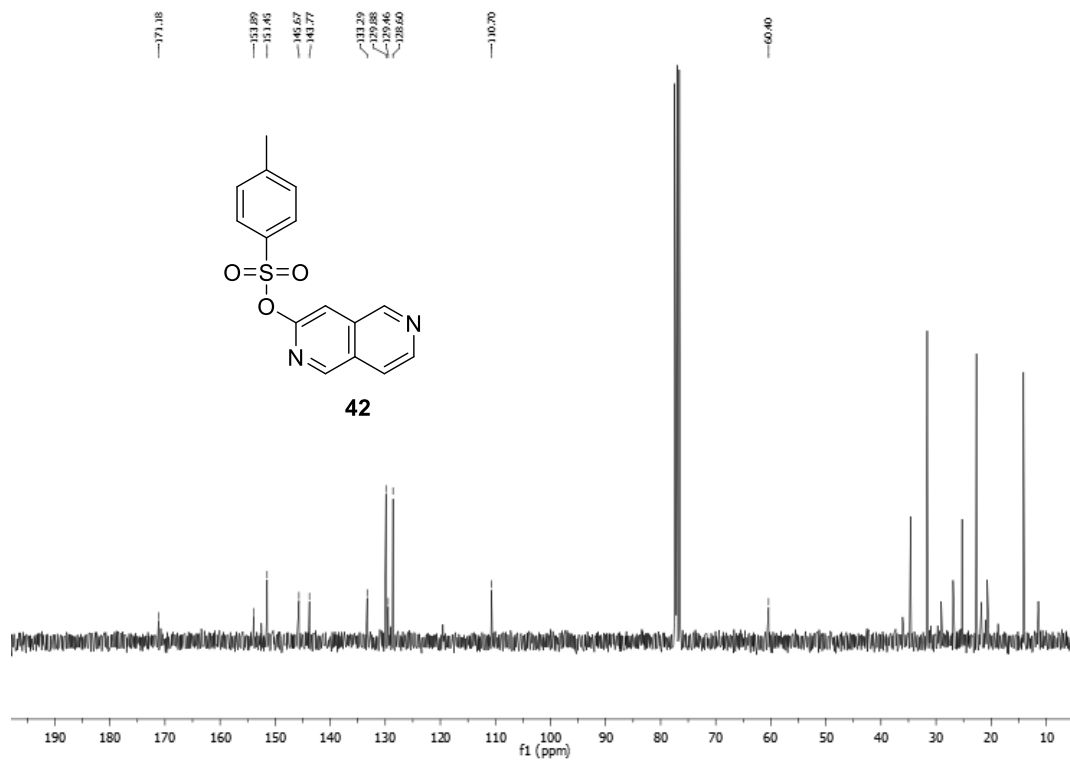
Anexo 28. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **37**, 300 mHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>



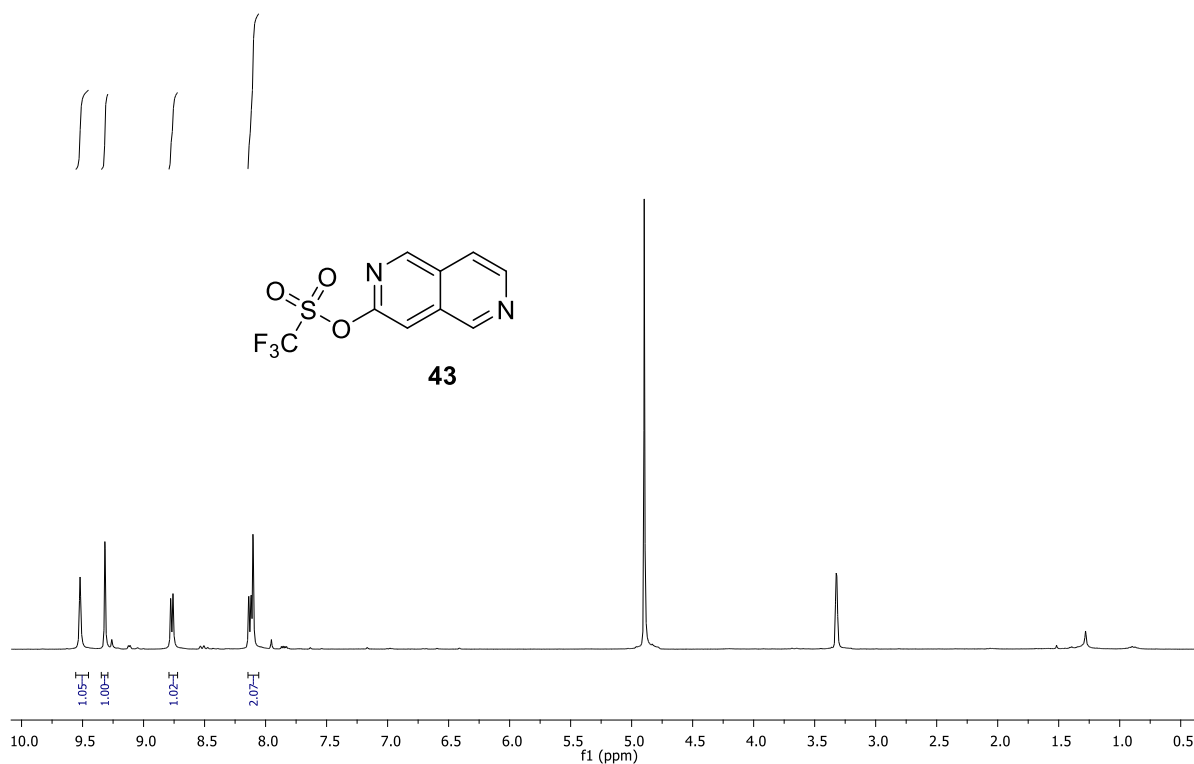
Anexo 29. Espectro de ESI-MS do composto **40**.



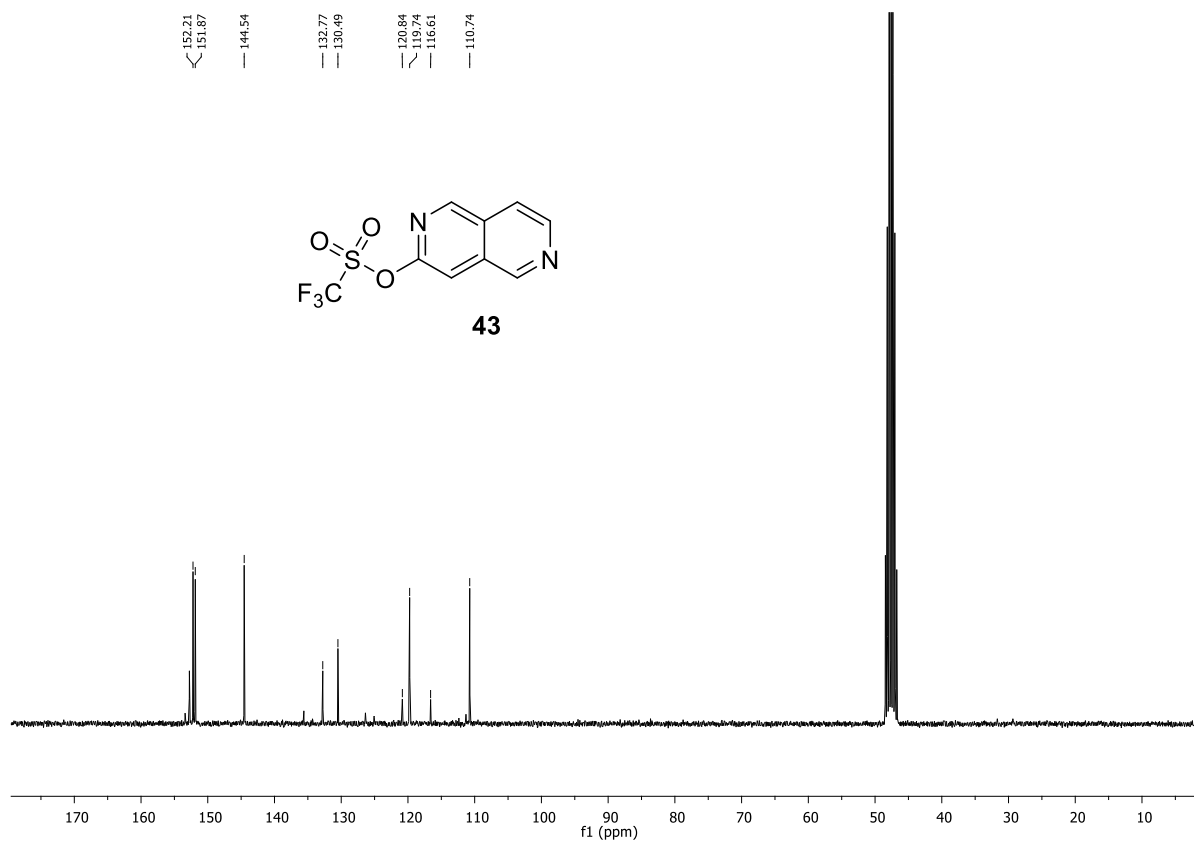
Anexo 30. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **42**, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



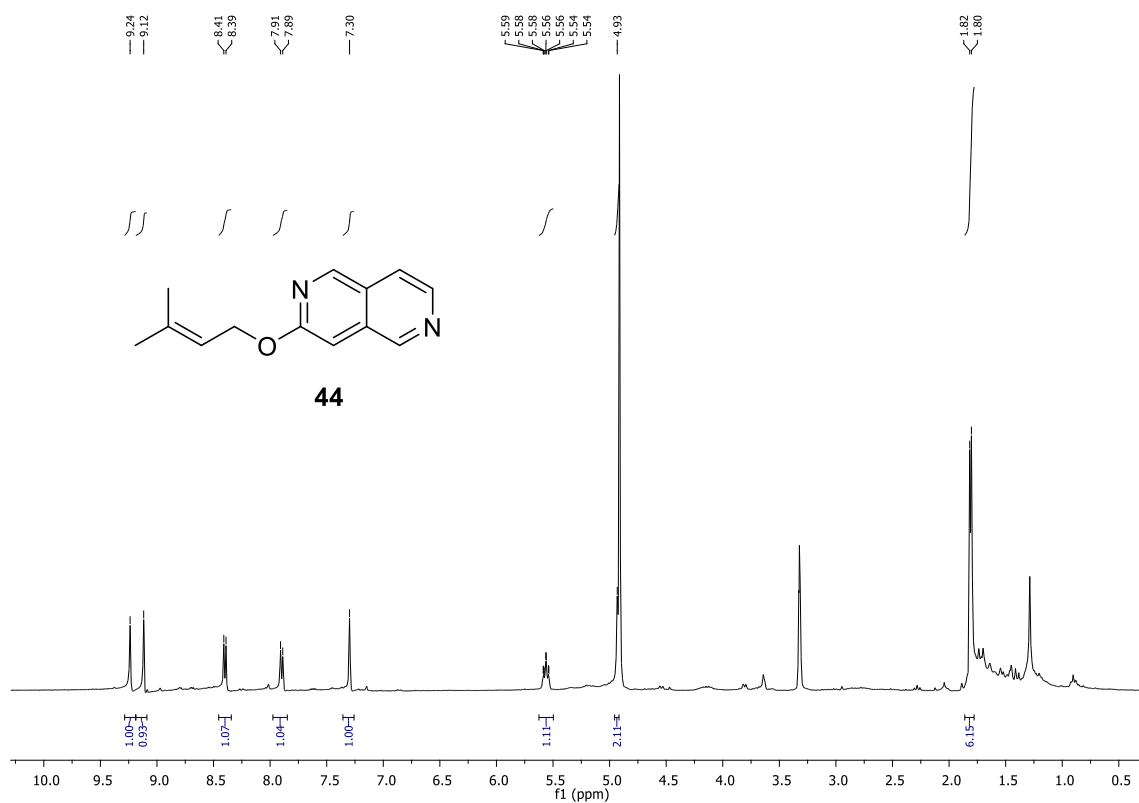
Anexo 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **42**, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



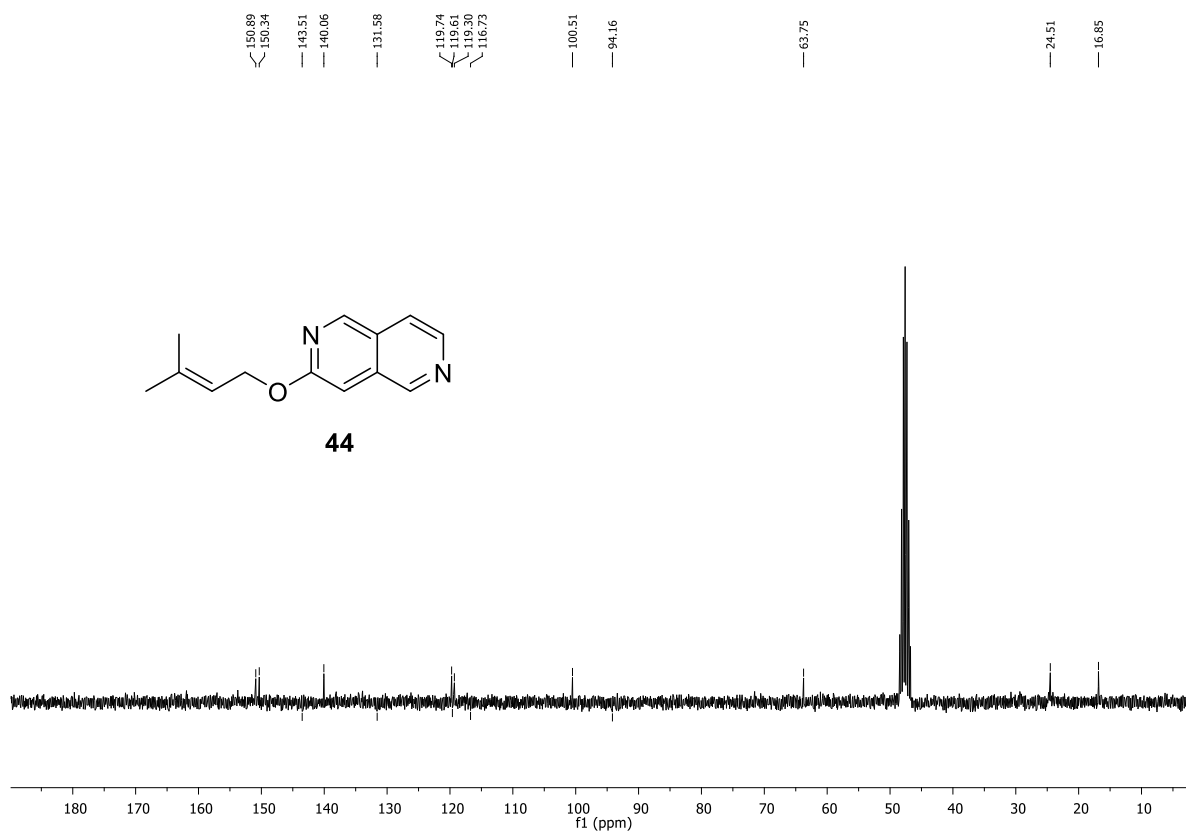
Anexo 32. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **43**, 300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>.



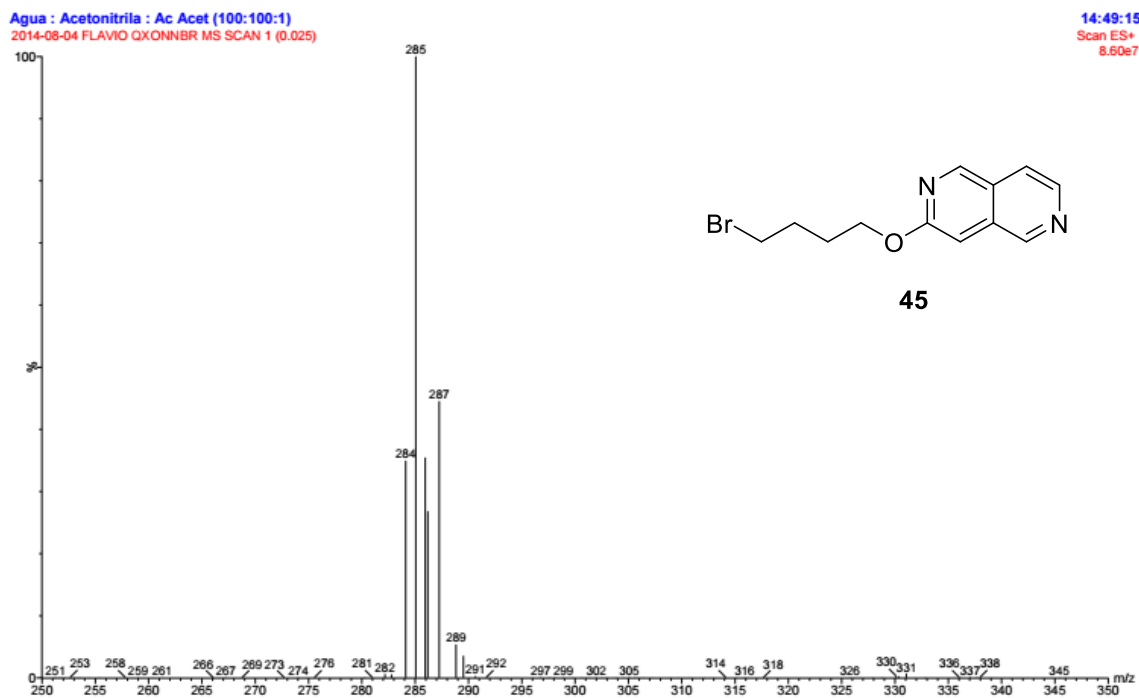
Anexo 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **43**, 75 MHz, Metanol- $d_4$



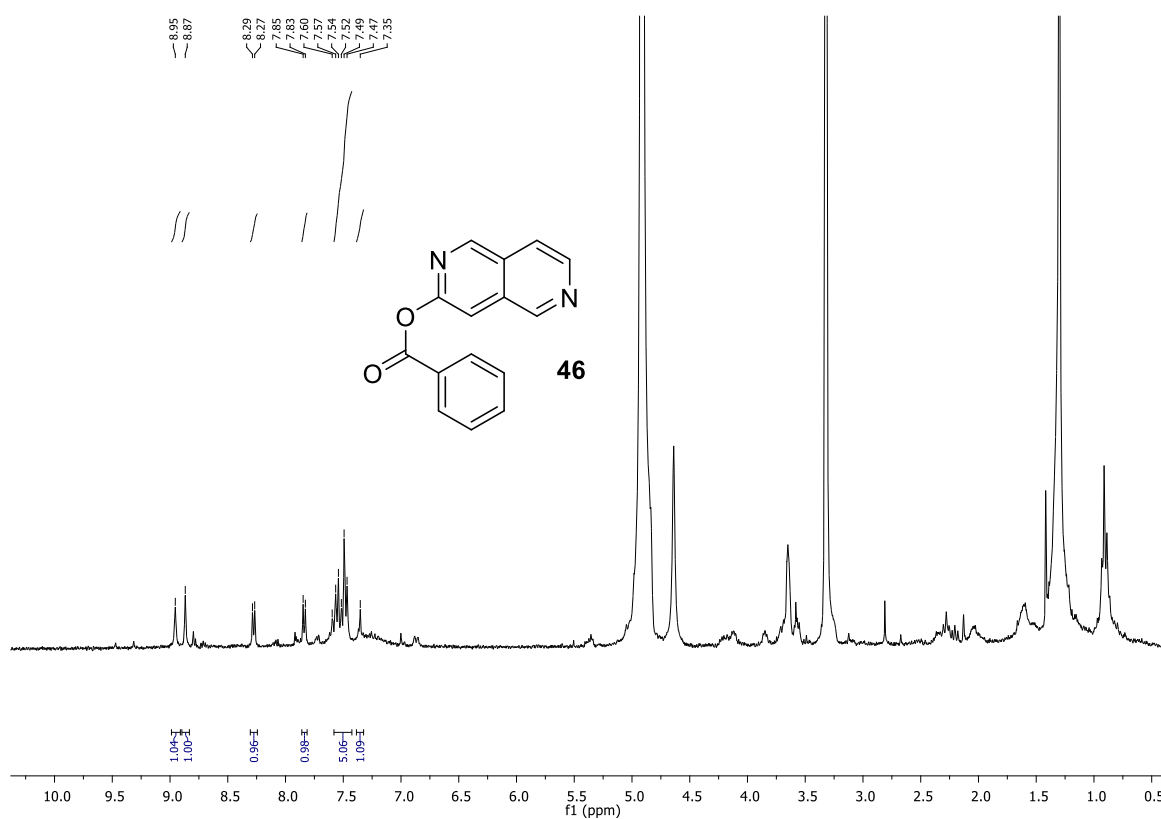
Anexo 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **44**, 300 MHz, Metanol- $d_4$



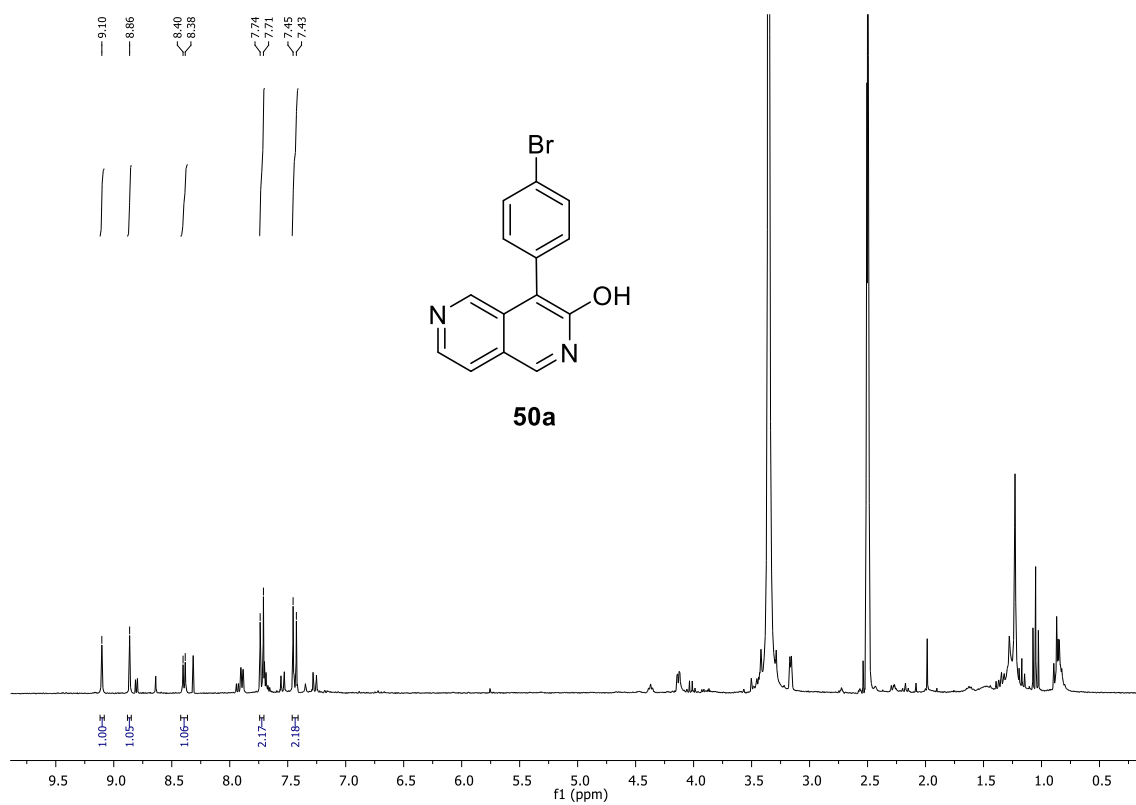
Anexo 35. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 44, 75 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



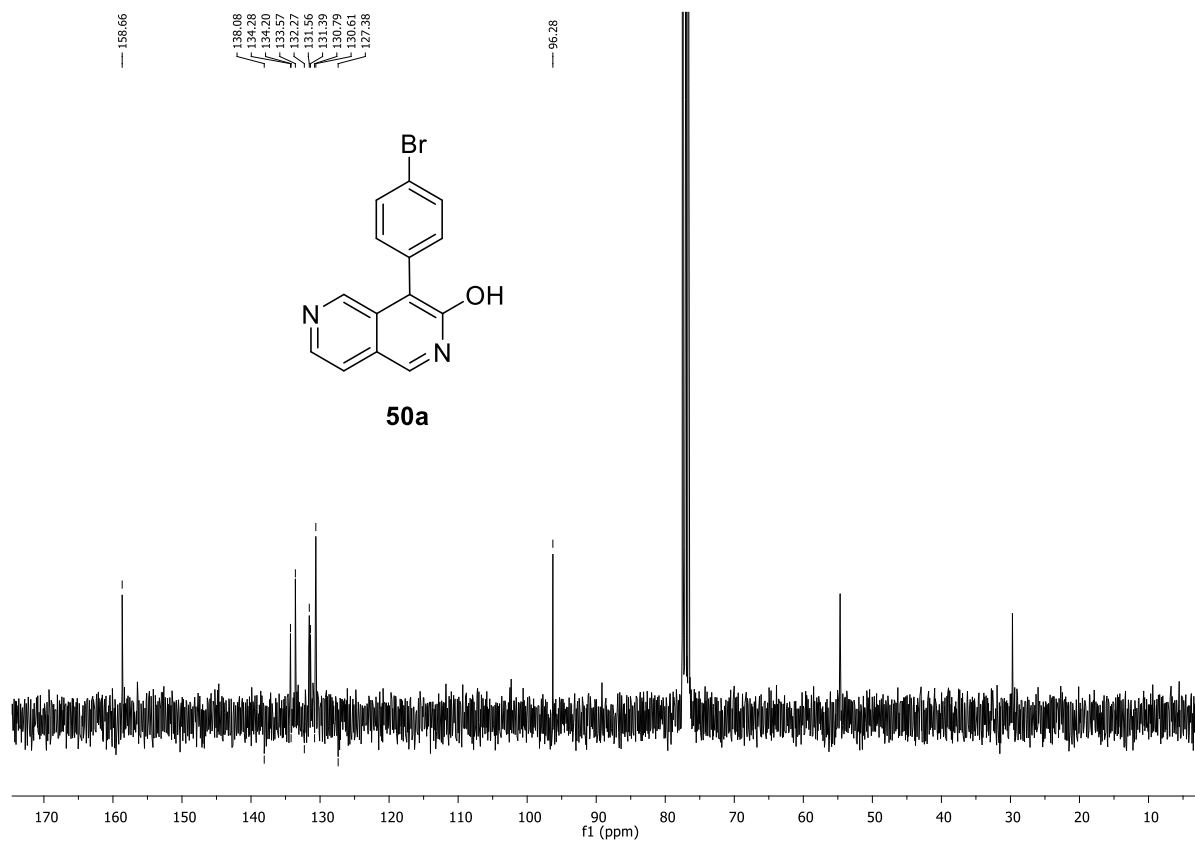
Anexo 36. Espectro de ESI-MS do composto 45



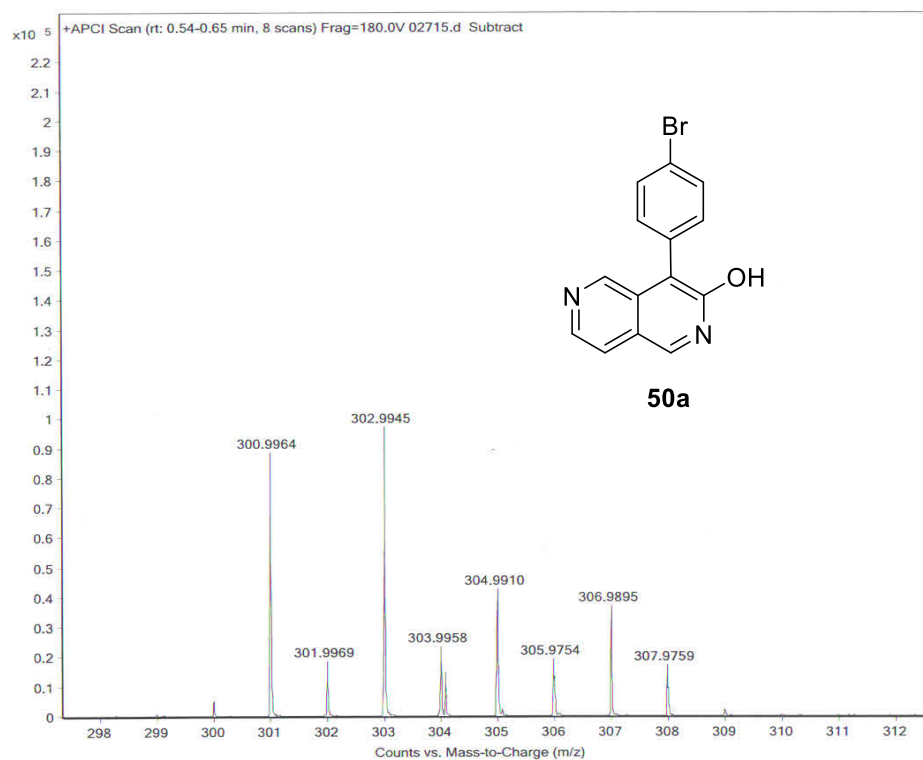
Anexo 37. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46**, 300 mHz, Metanol- $d_4$



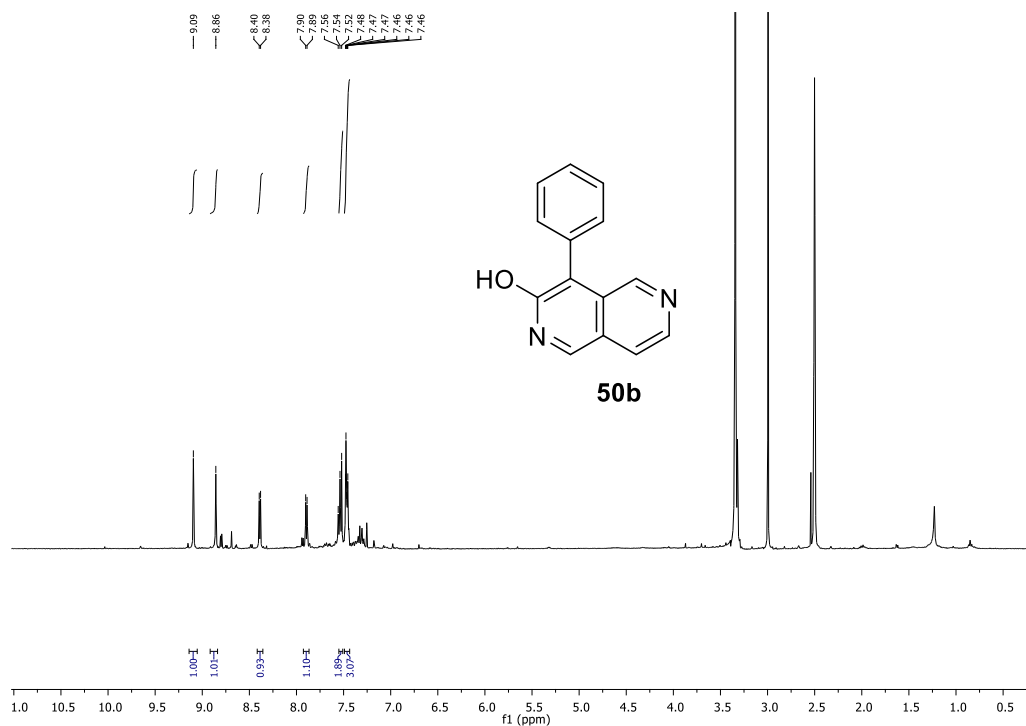
Anexo 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **50a**, 300 mHz, DMSO- $d_6$ .



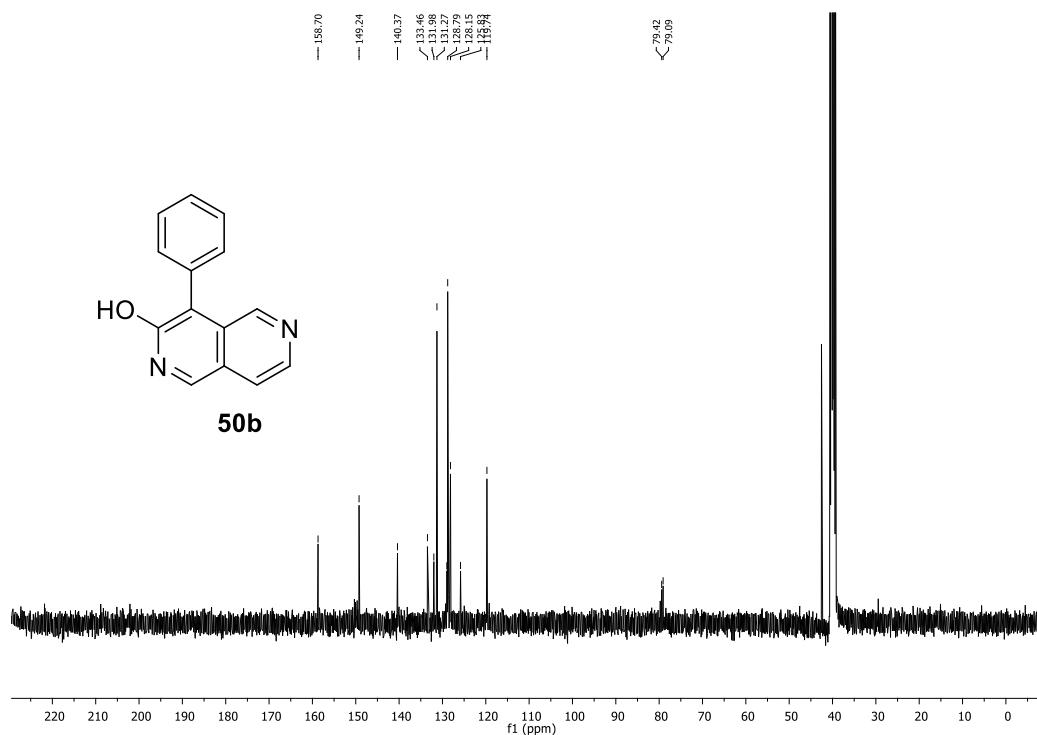
Anexo 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50a**, 75 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



Anexo 40. HRMS de **50a** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}^+$ : 300,9971; obtido: 300,9964.

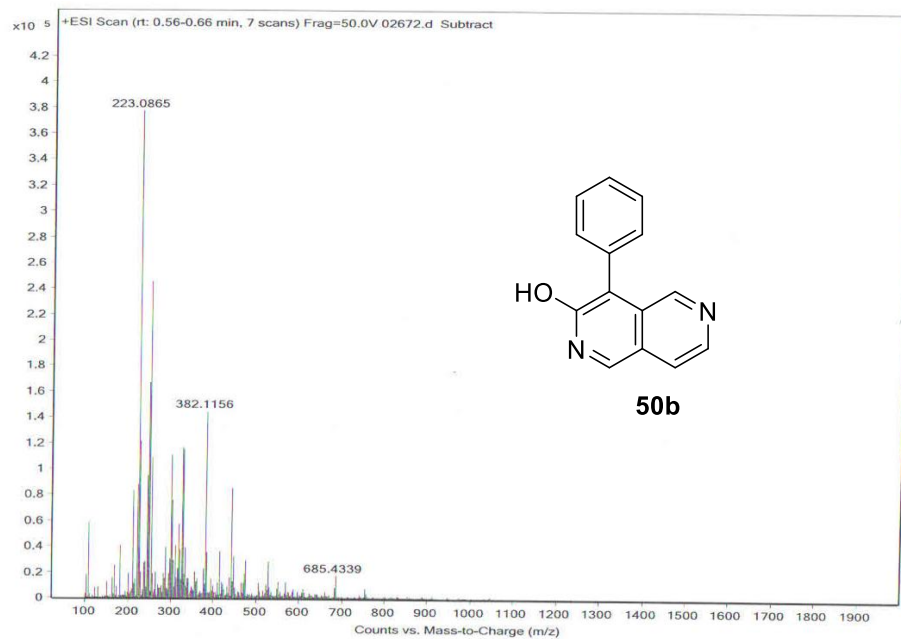


Anexo 41. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **50b**, 400 MHz, DMSO- $d_6$ .

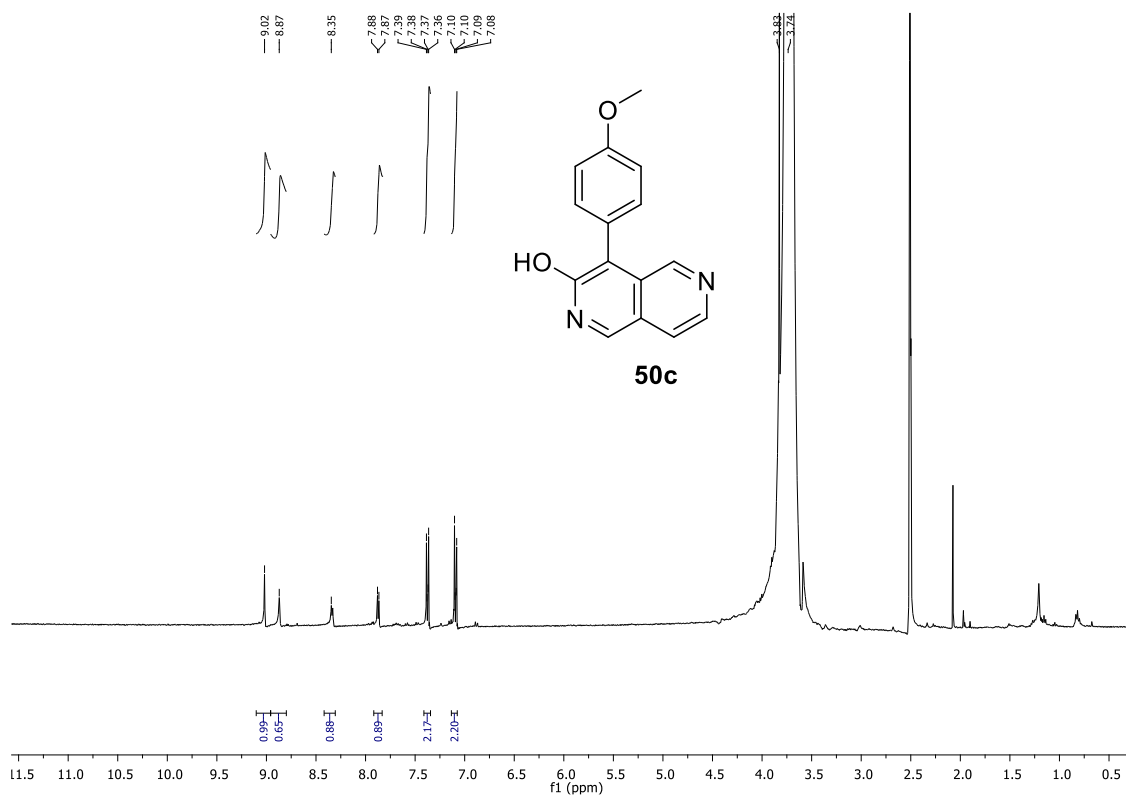


Anexo 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50b**, 100,6 MHz, DMSO- $d_6$

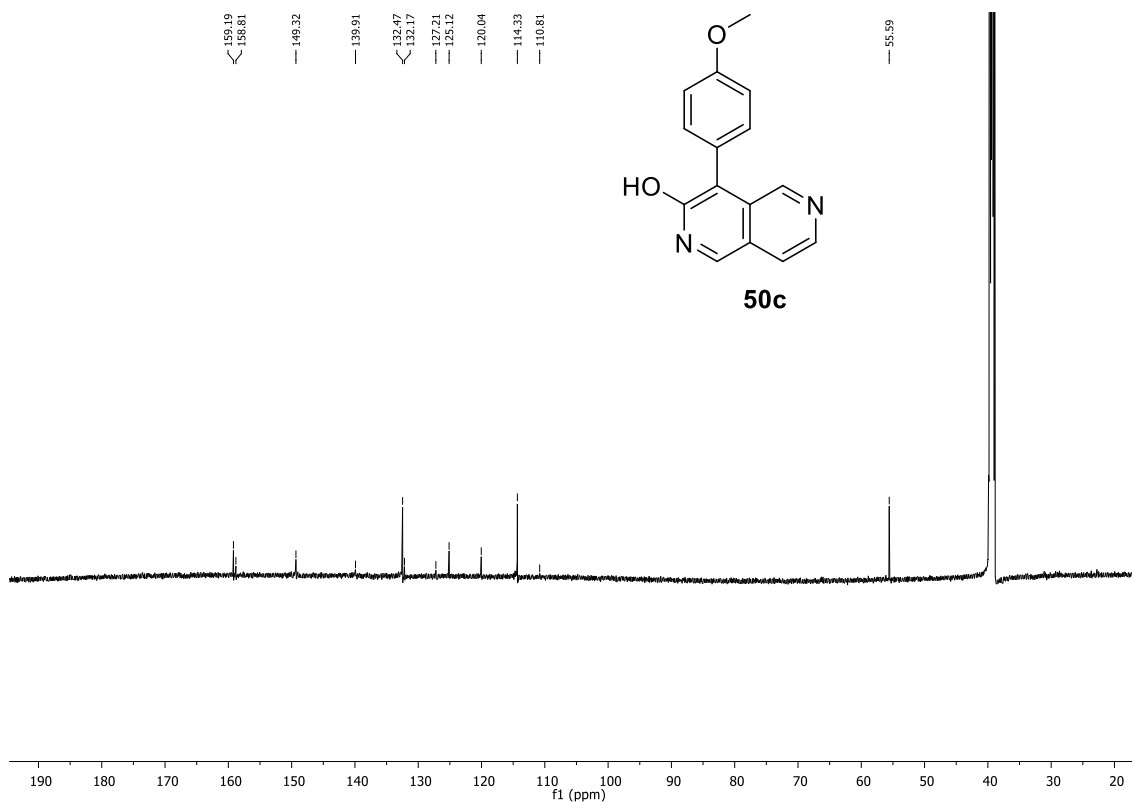




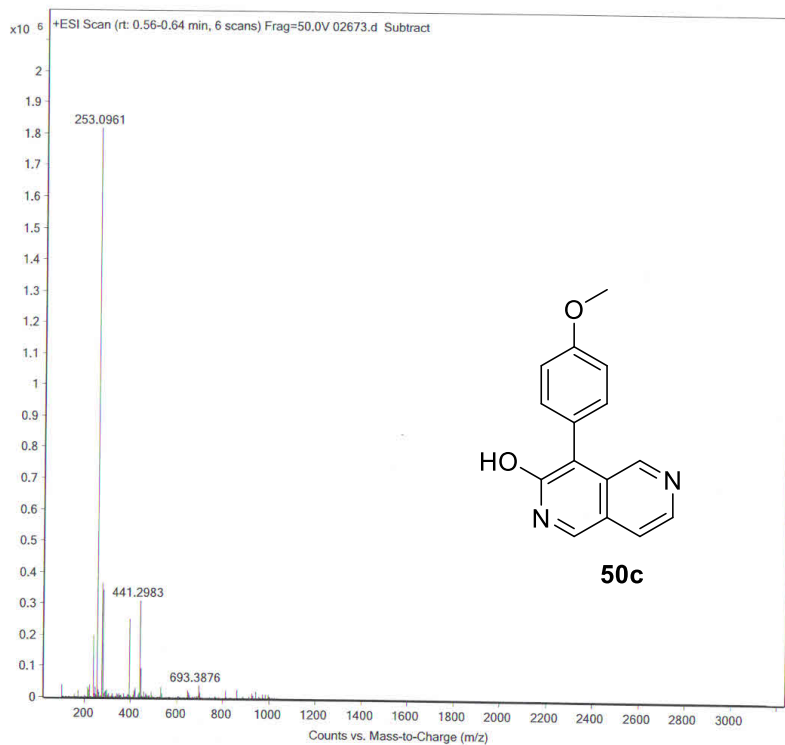
**Anexo 43.** HRMS de **50b** - (ESI) m/z  $[M+H]^+$  calculado para  $[C_{14}H_{11}N_2O]^+$  m/z 223,0866, obtido 223,0865.



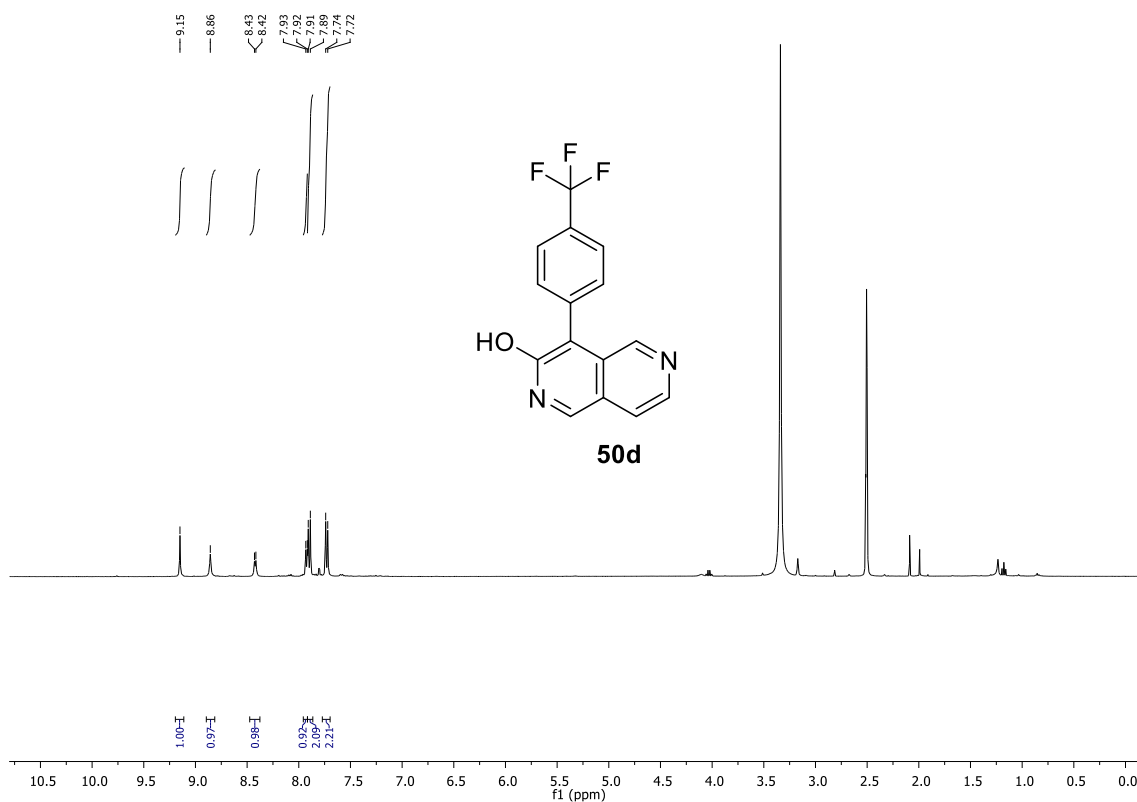
**Anexo 44.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **50c**, 400 MHz, DMSO- $d_6$ .



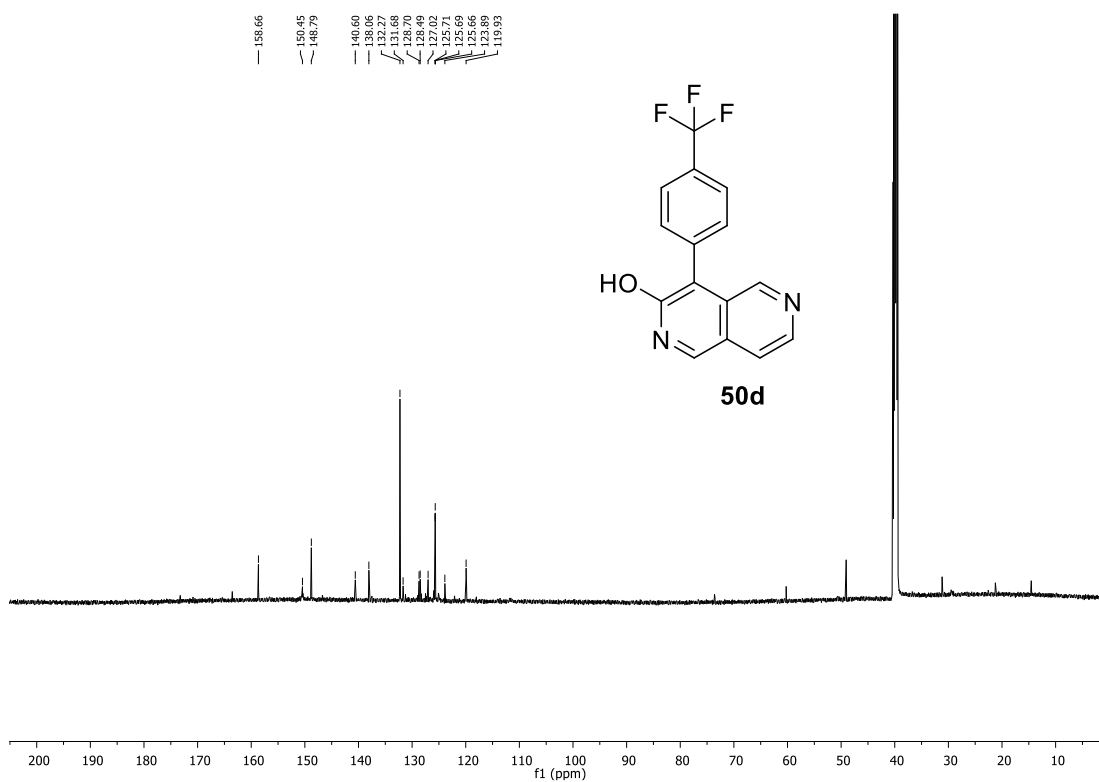
**Anexo 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50c**, 150,1 MHz, DMSO- $d_6$



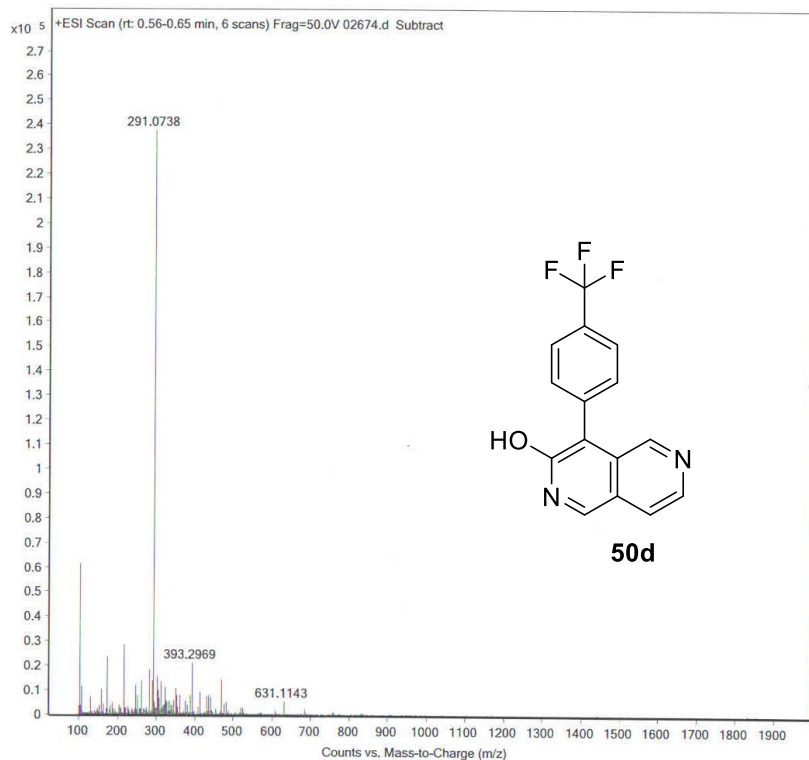
**Anexo 46.** HRMS de **50c** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2]$  +  $m/z$  253,0972, obtido 253,0961.



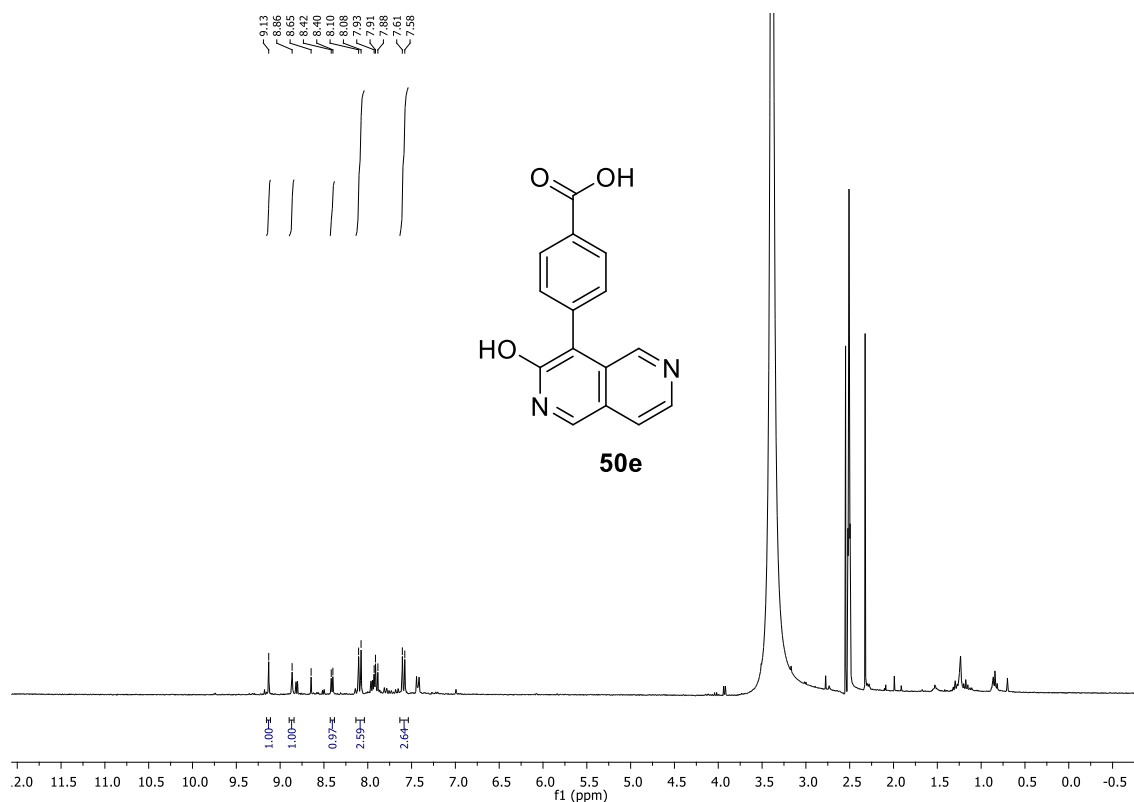
**Anexo 47.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **50d**, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>.



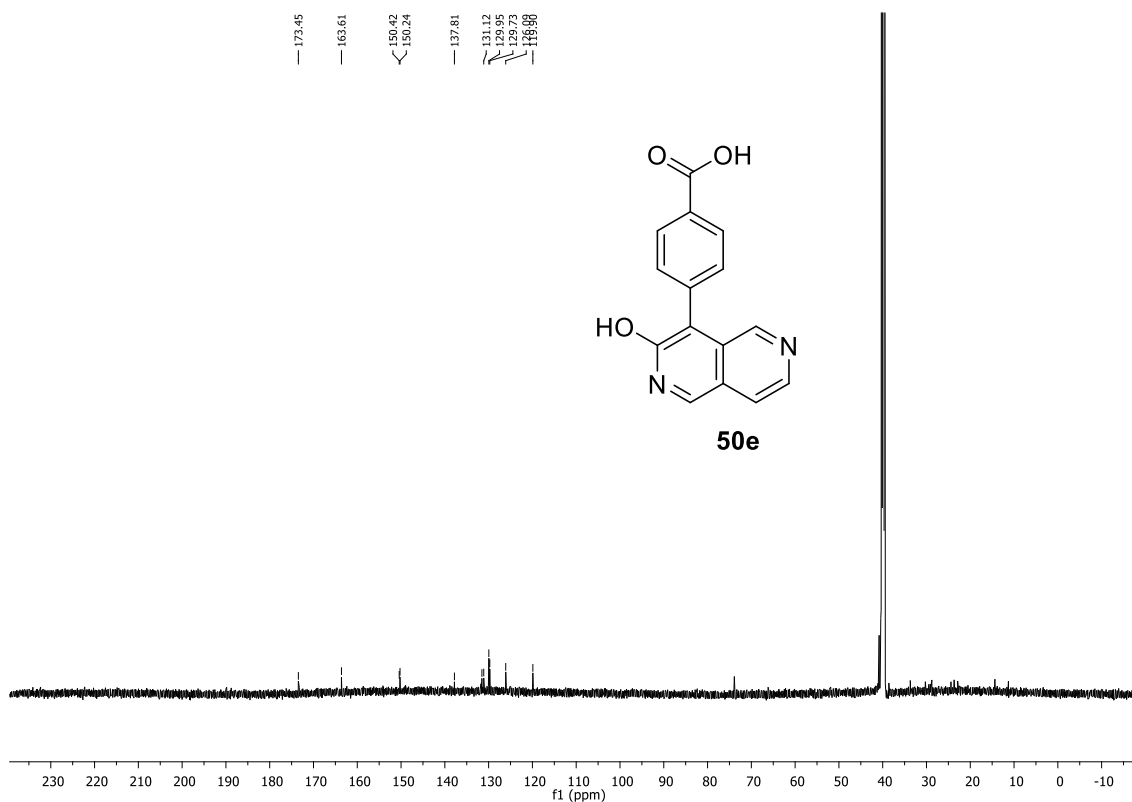
**Anexo 48.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **50d**, 150,1 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



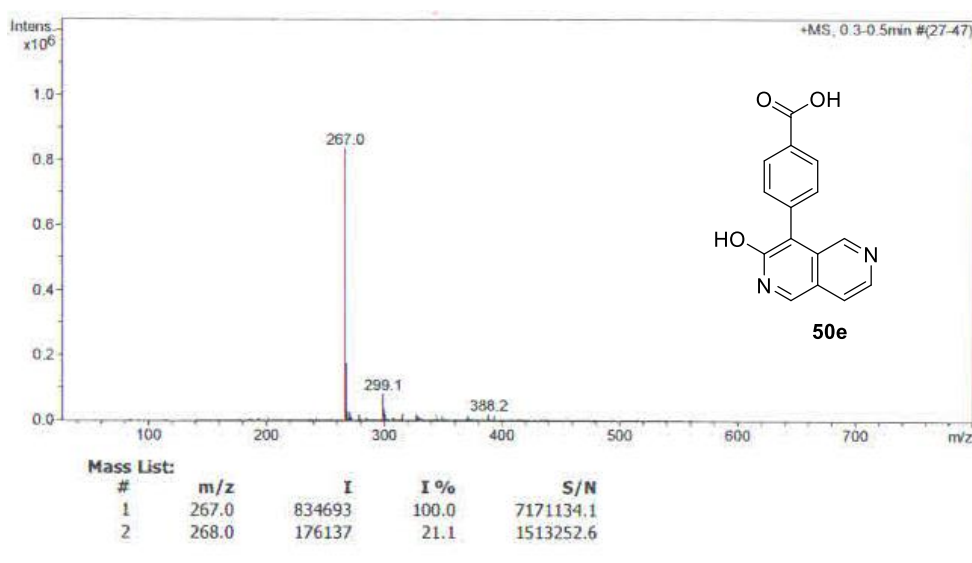
**Anexo 49.** HRMS de **50d** - (ESI) m/z  $[M+H^+]$  calculado para  $[C_{15}H_{10}F_3N_2O]$  + m/z 291,0740, obtido 291,0738.



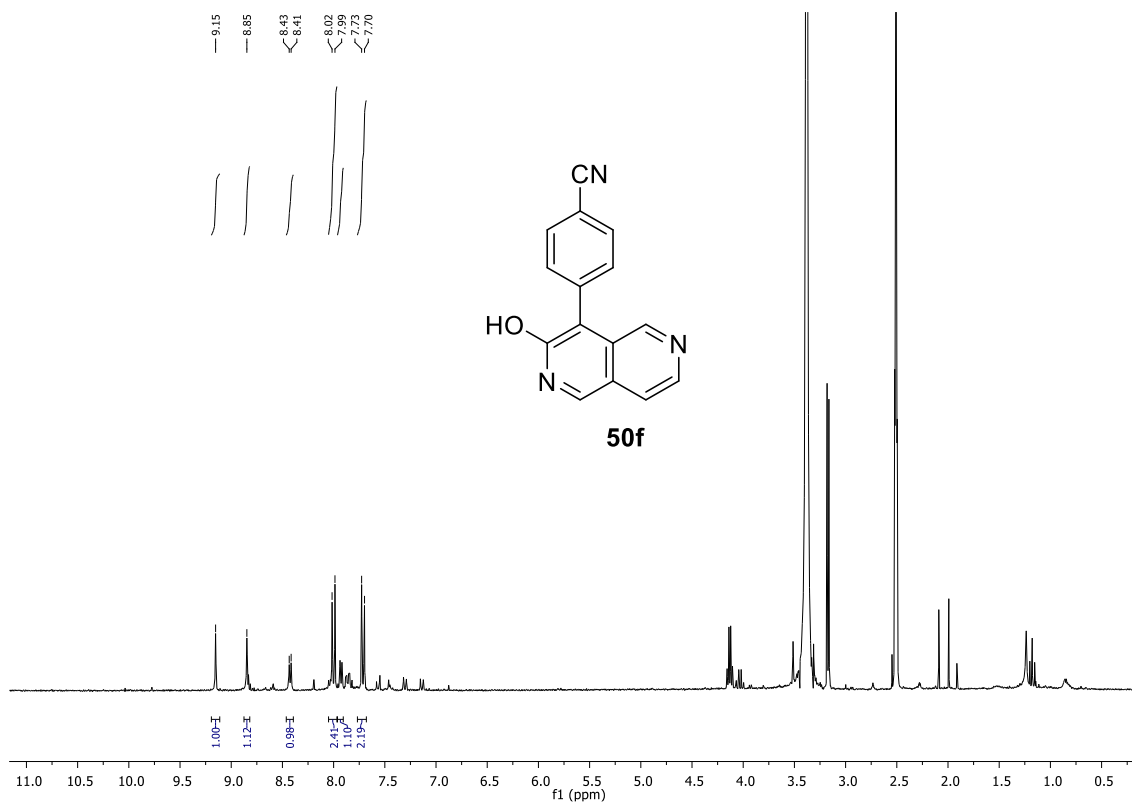
**Anexo 50.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **50e**, 400 MHz, DMSO- $d_6$ .



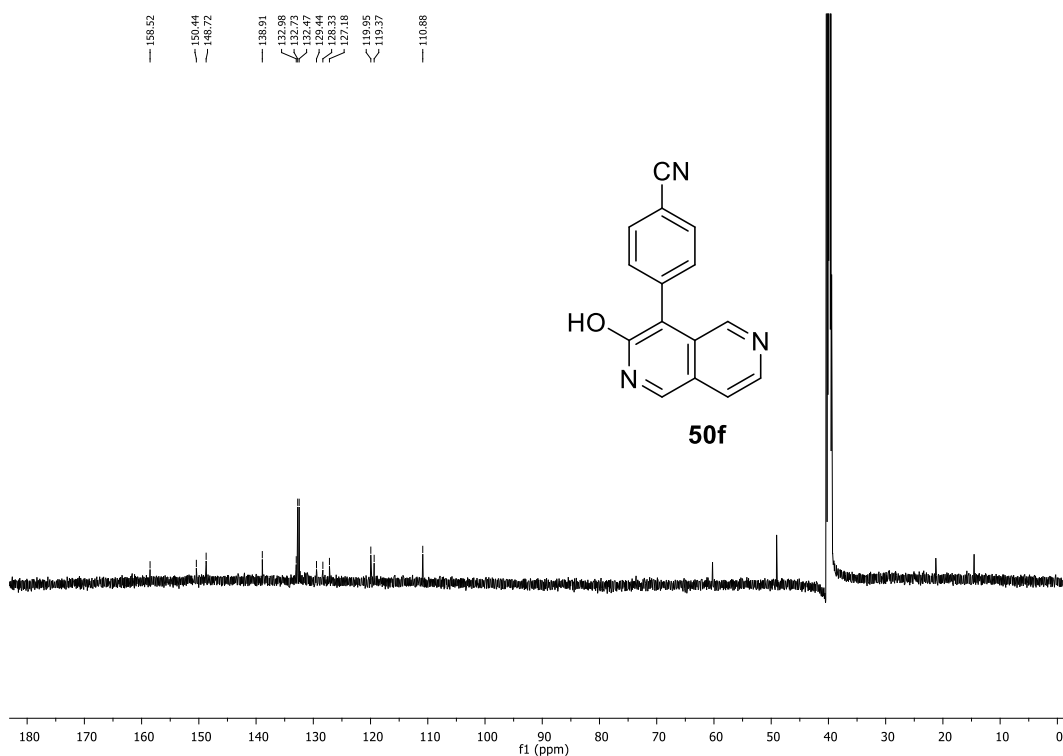
**Anexo 51.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50e**, 105,1 MHz, DMSO- $d_6$



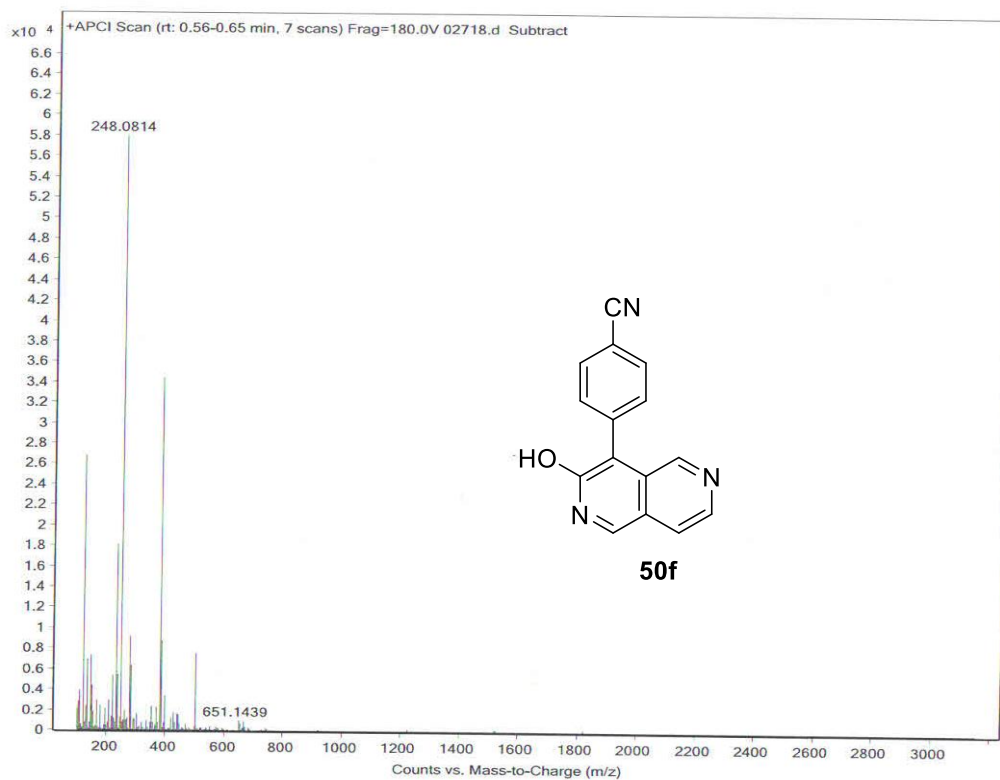
**Anexo 52.** LCMS de **50e** - (ESI) m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3] +$  m/z 266,0691, obtido 291,0085.



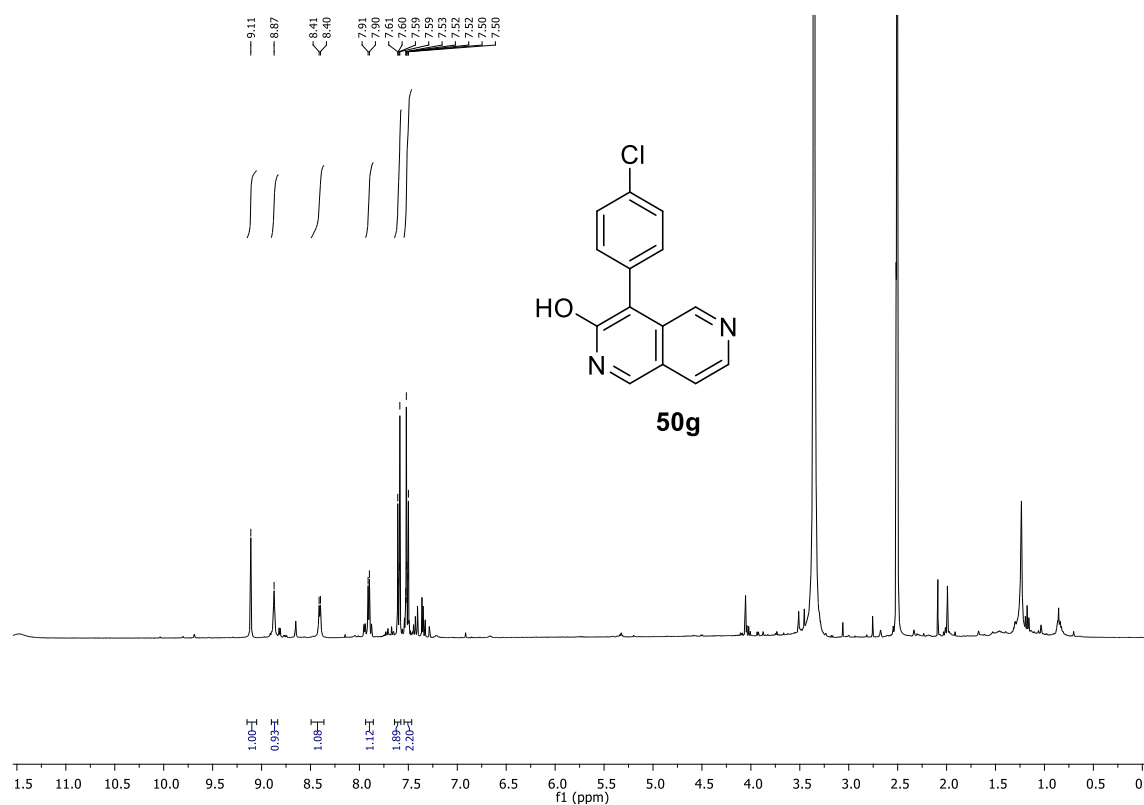
Anexo 53. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **50f**, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>.



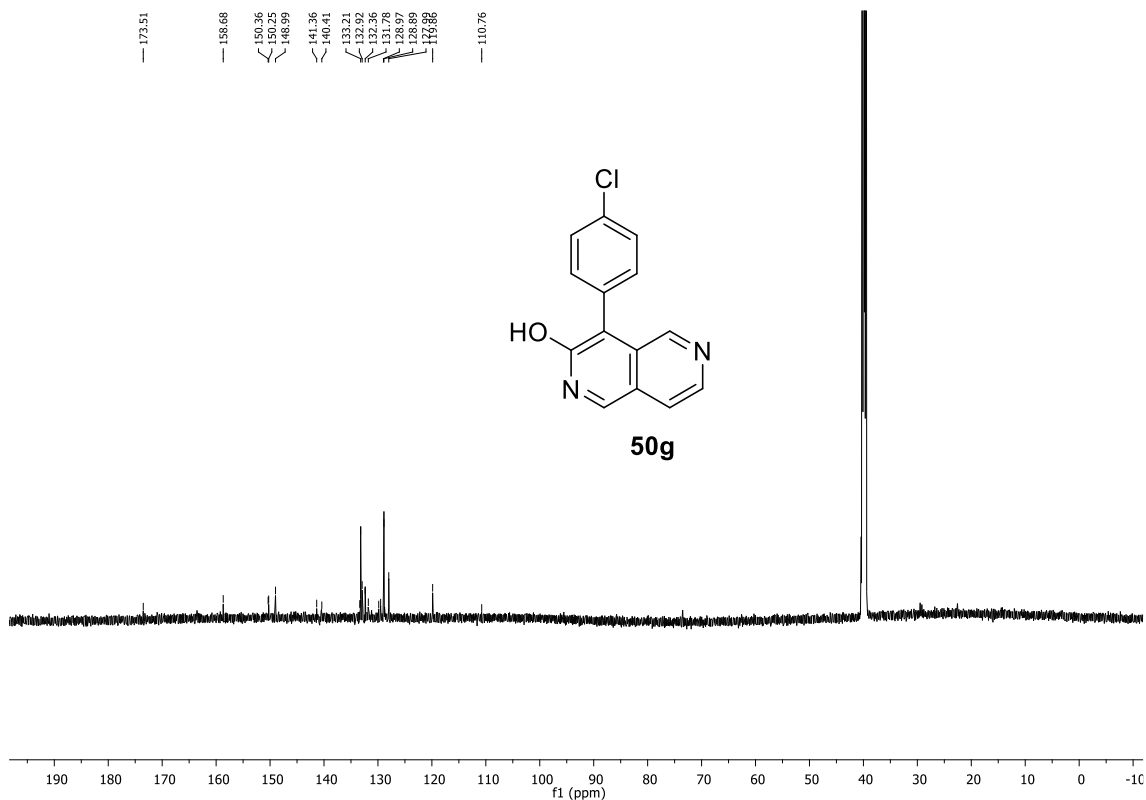
Anexo 54. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **50f**, 150,1 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



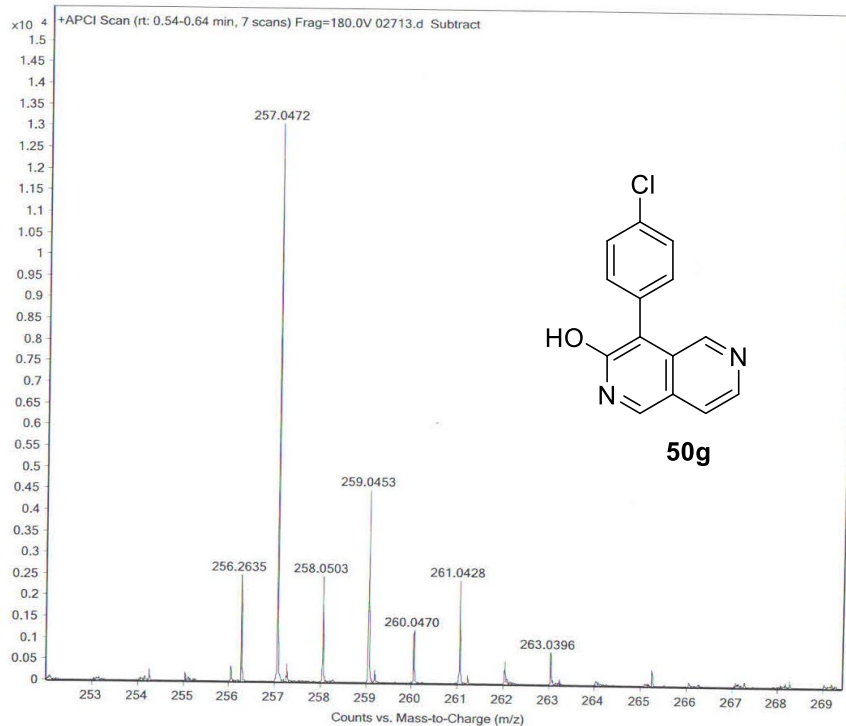
**Anexo 55.** HRMS de **50f** - (ESI) m/z  $[M+H^+]$  calculado para  $[C_{15}H_{10}N_3O]$  + m/z 248,0818, obtido 248,0814.



**Anexo 56.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **50g**, 400 MHz, DMSO- $d_6$ .

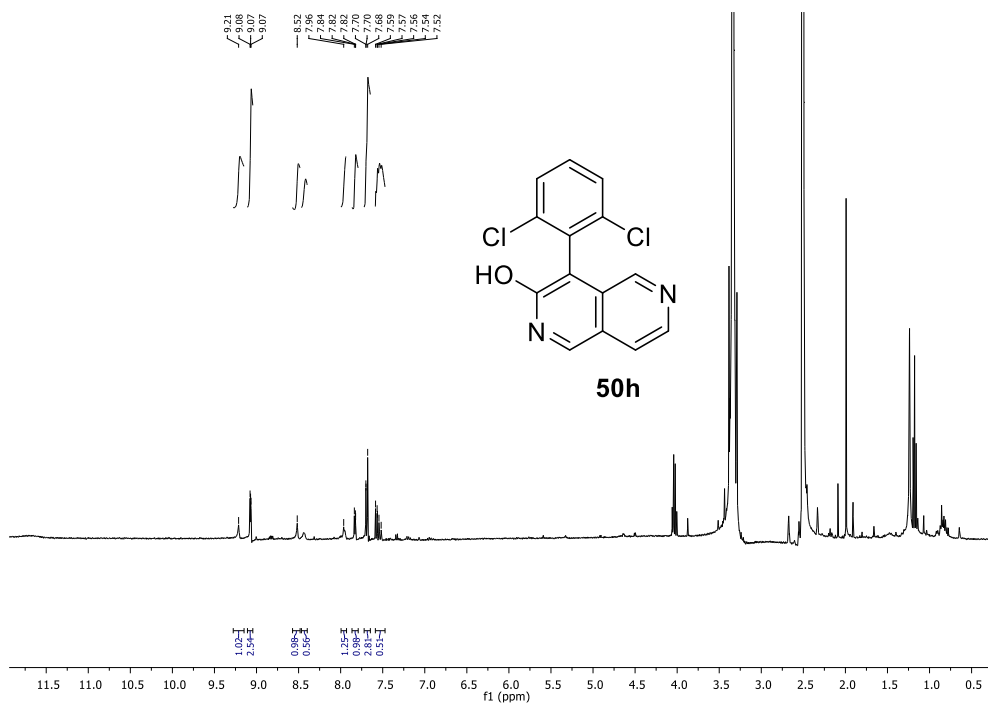


Anexo 57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50g**, 150,1 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$

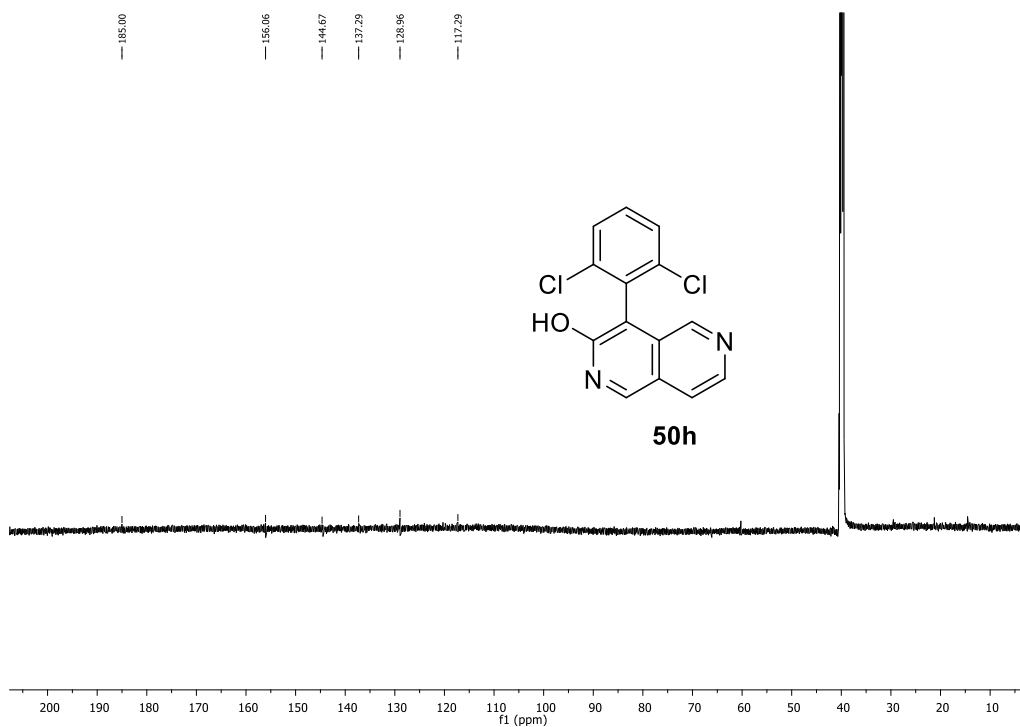


Anexo 58. HRMS de **50g** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}] + m/z$  257,0476, obtido 257,0472.

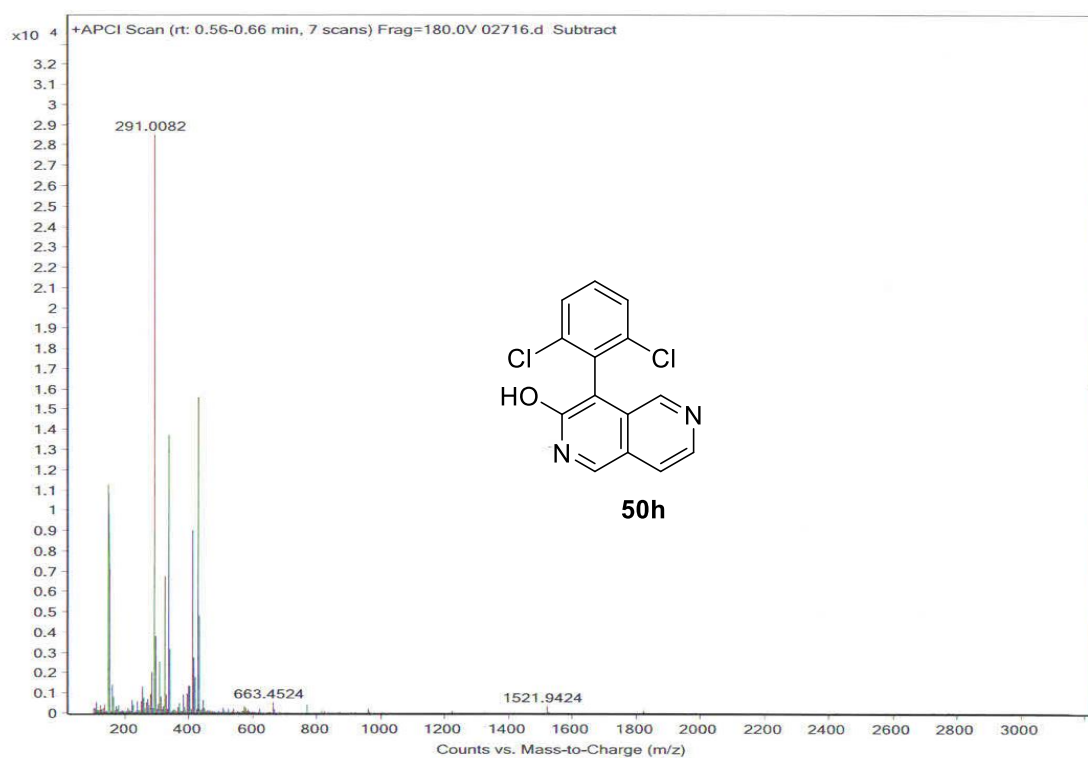




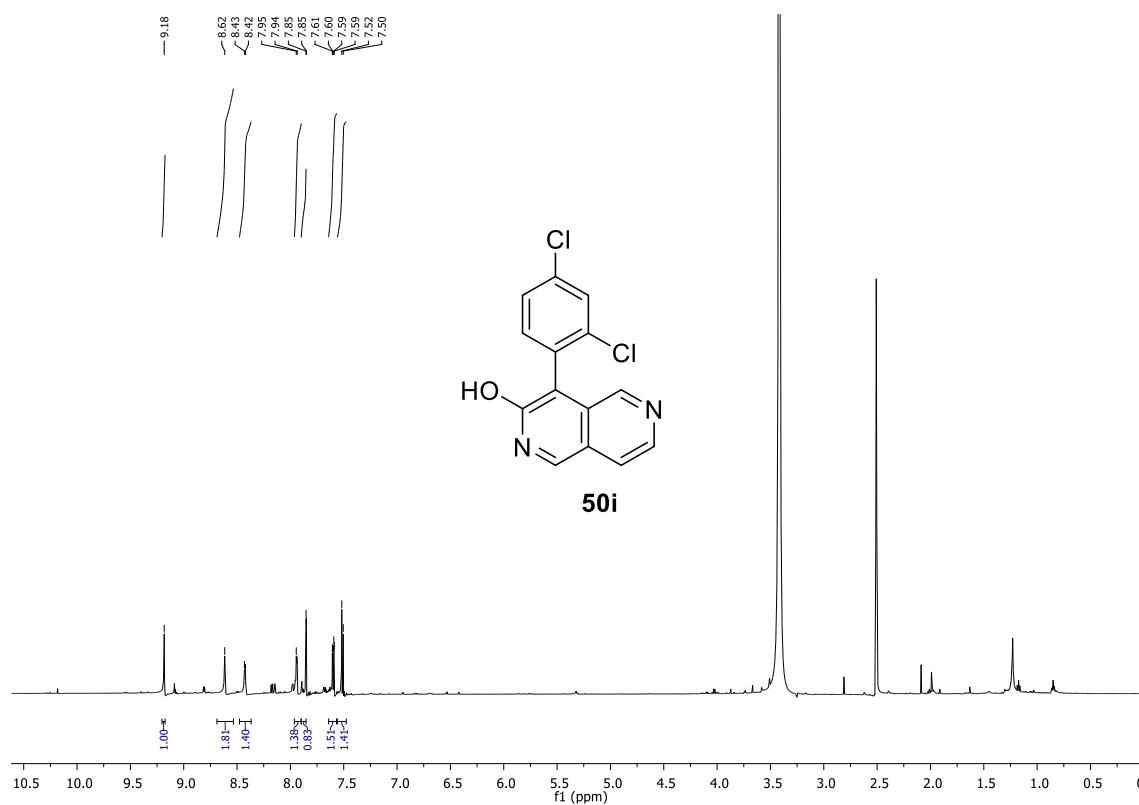
Anexo 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **50h**, 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ .



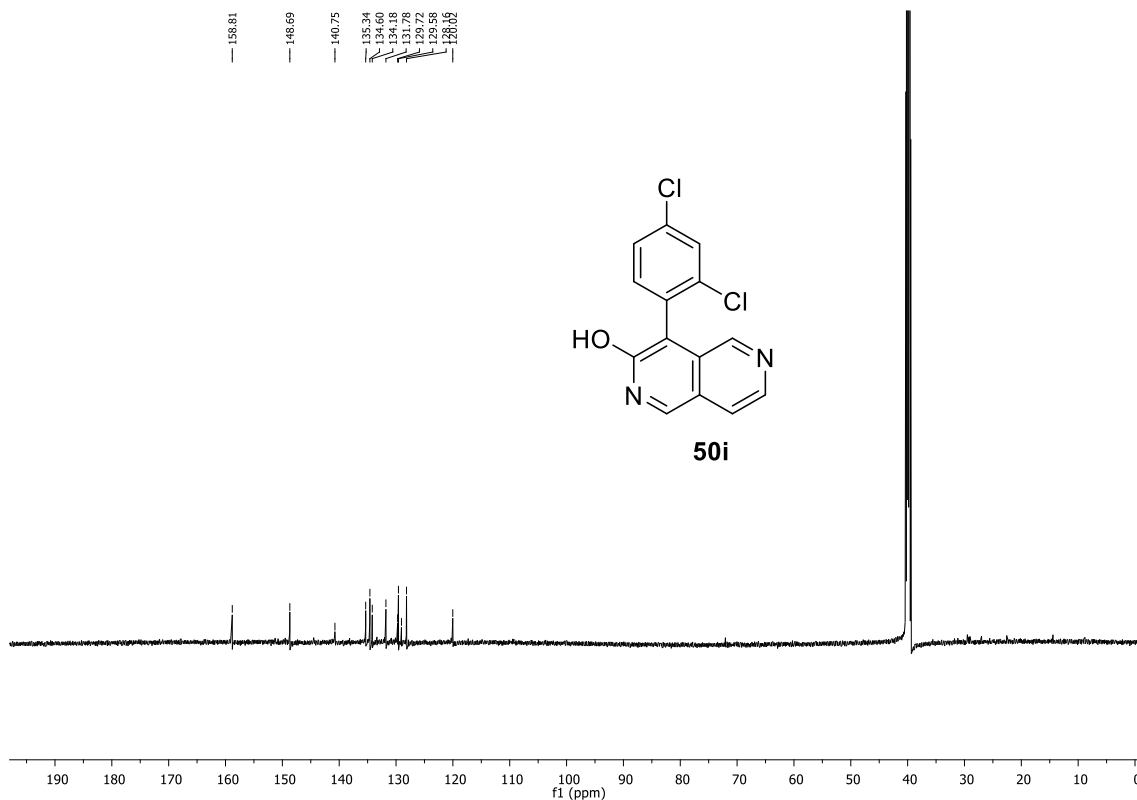
Anexo 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50h**, 150,1 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



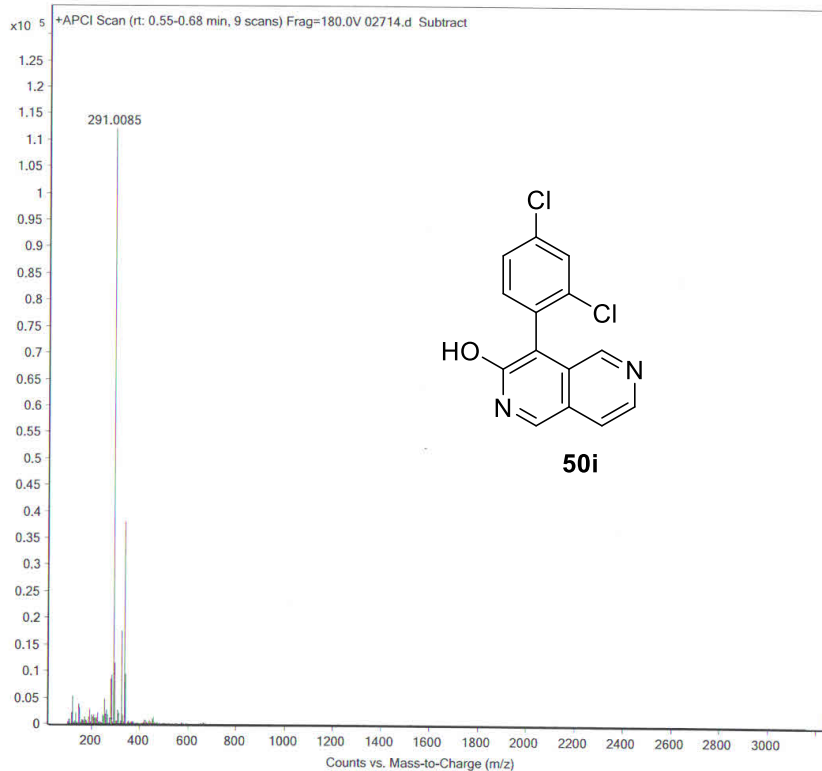
**Anexo 61.** HRMS de **50h** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O] + m/z 291,0086, obtido 291,0082.



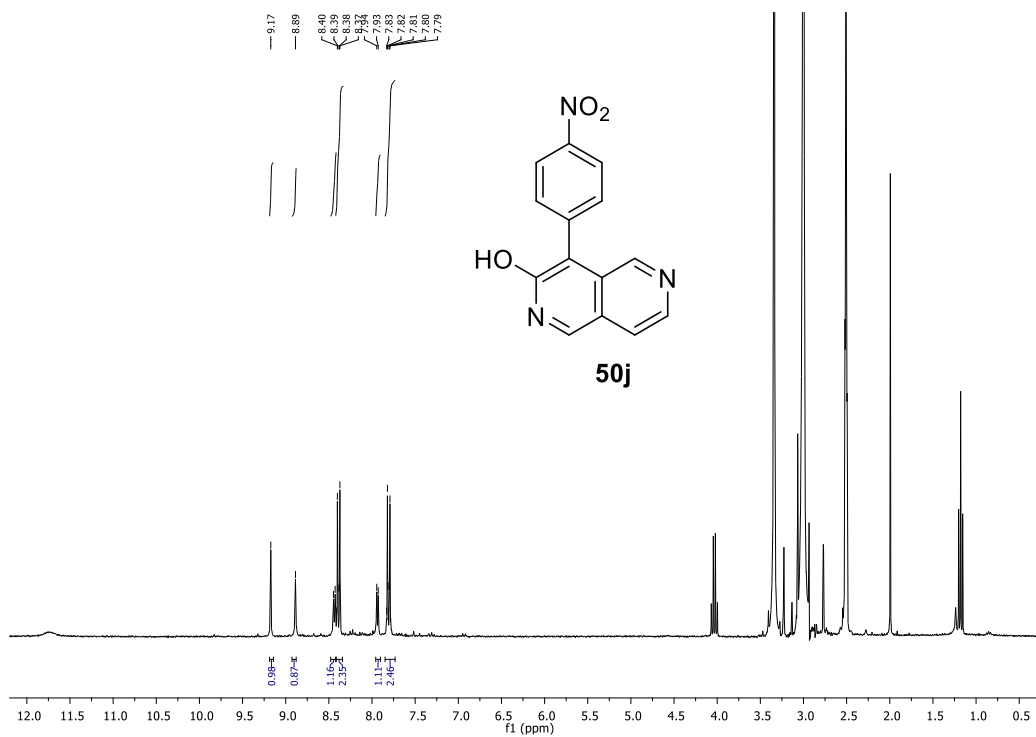
**Anexo 62.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **50i**, 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>.



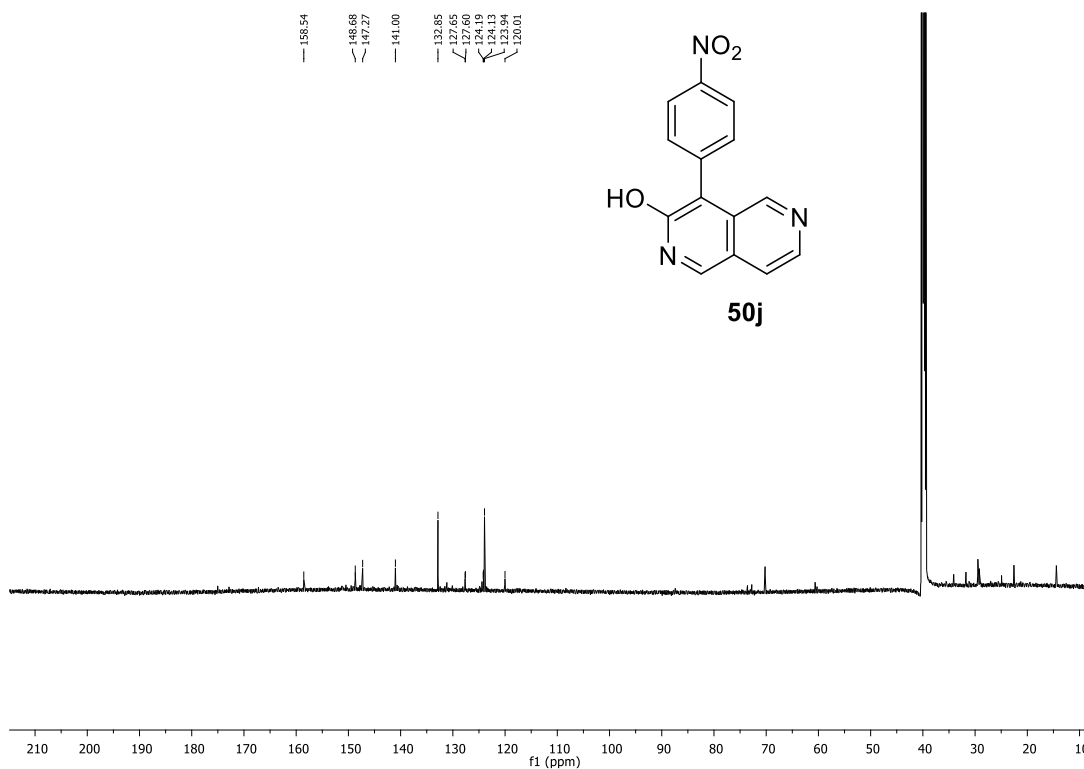
Anexo 63. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **50i**, 150,1 MHz, DMSO- $d_6$



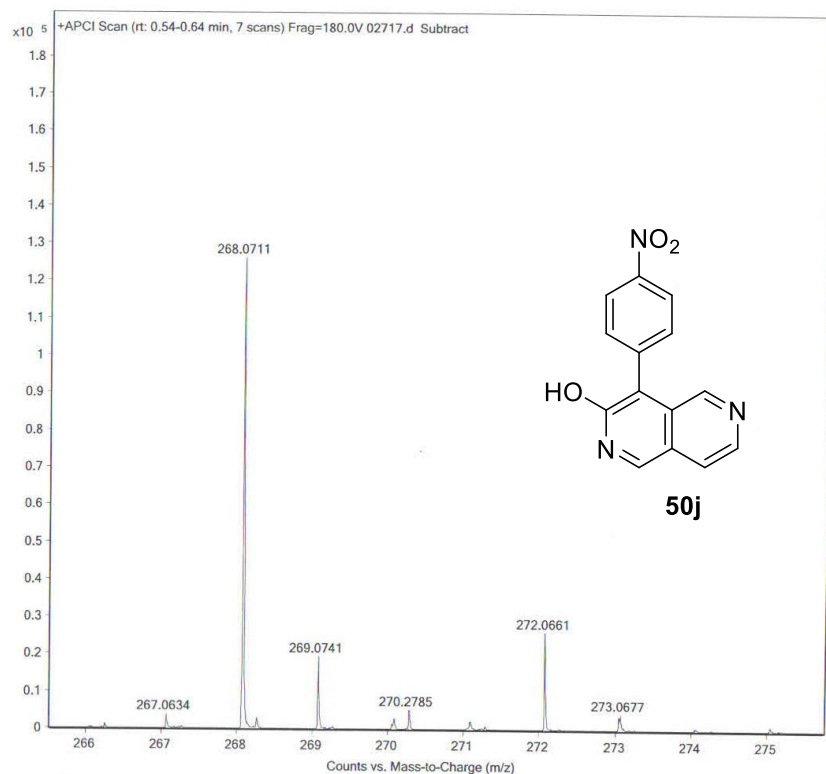
Anexo 64. HRMS de **50i** - (ESI) m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}] + \text{m/z}$  291,0086, obtido 291,0082.



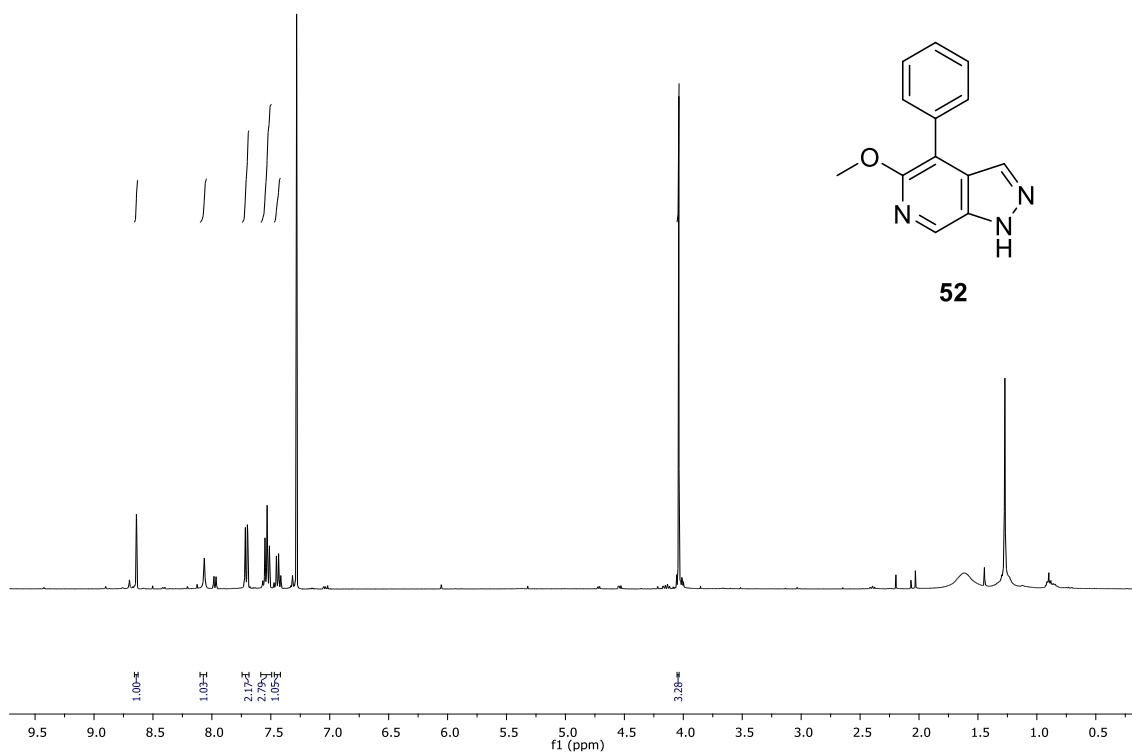
Anexo 65. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **50j**, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>.



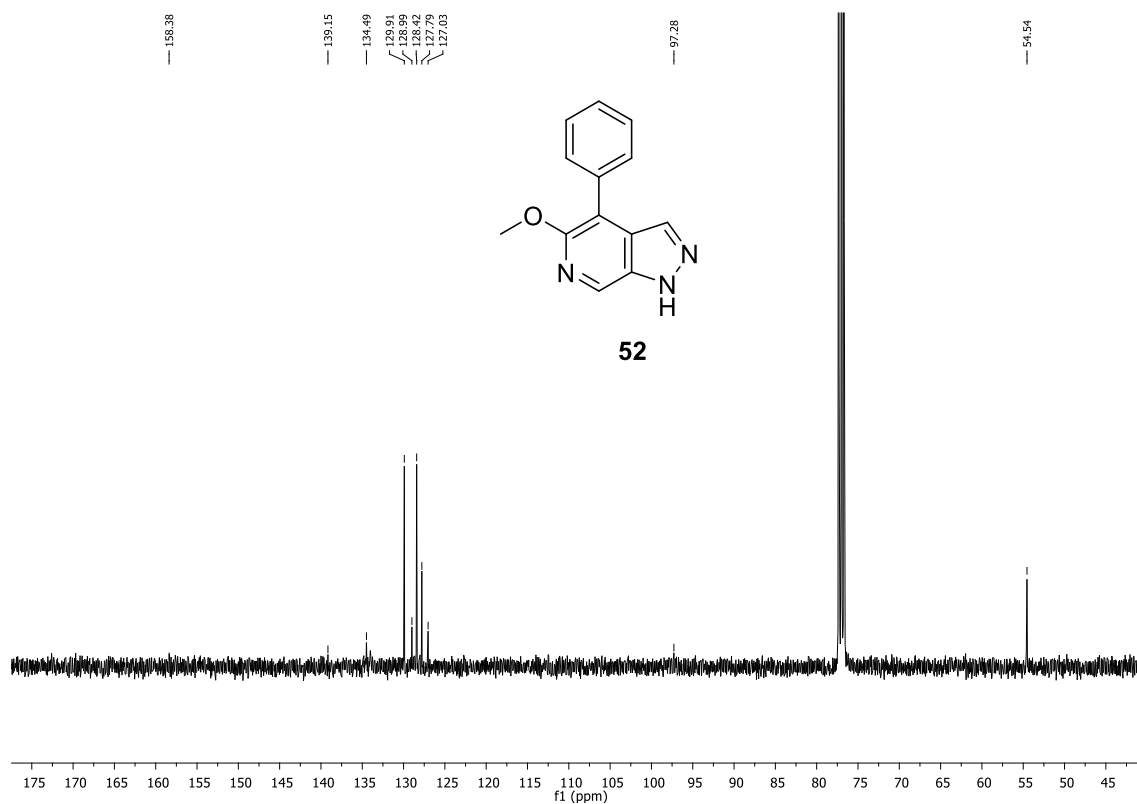
Anexo 66. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **50j**, 150,1 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>



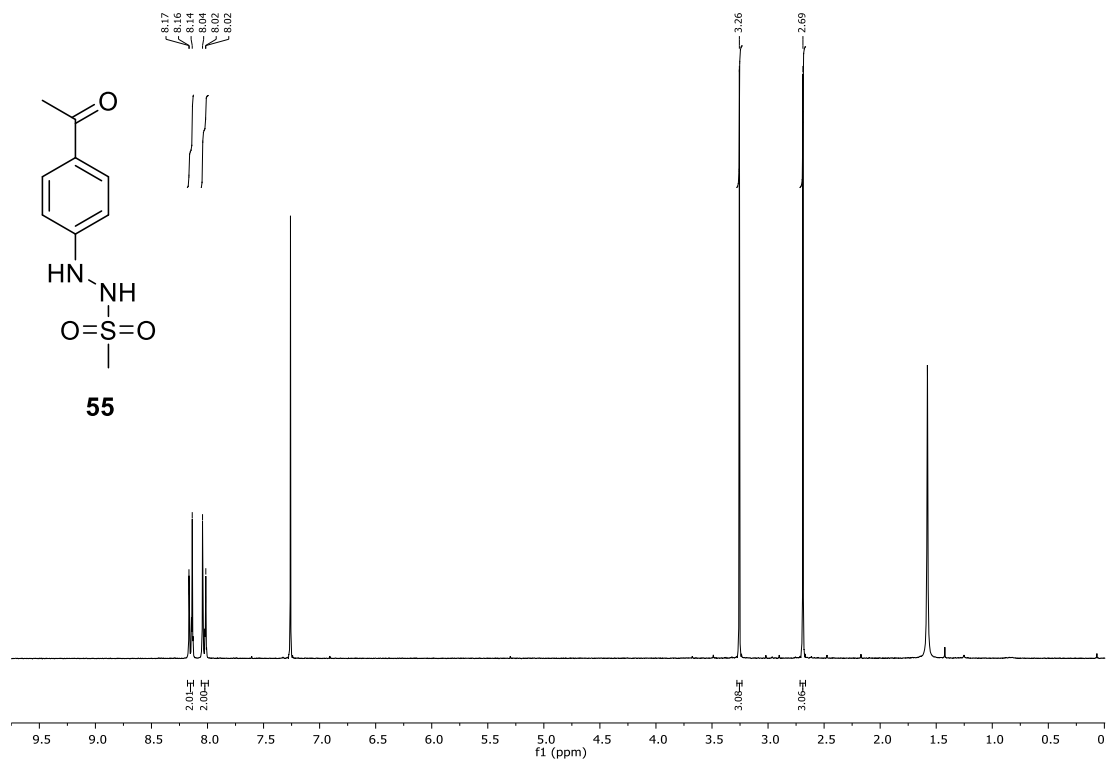
**Anexo 67.** HRMS de **50j** - (ESI)  $m/z$   $[M+H^+]$  calculado para  $[C_{14}H_{10}N_3O_3] + m/z$  268,0717, obtido 268,0711.



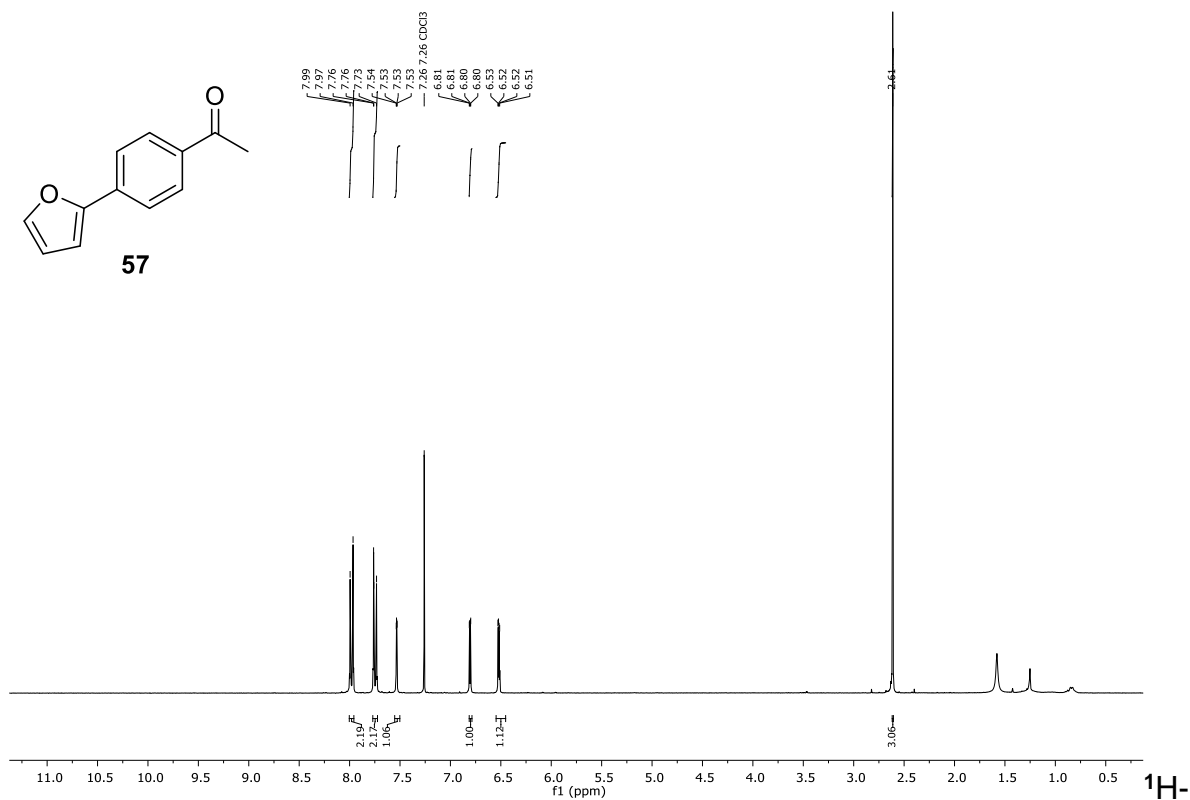
**Anexo 68.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **52**, 400 MHz,  $CDCl_3$ .



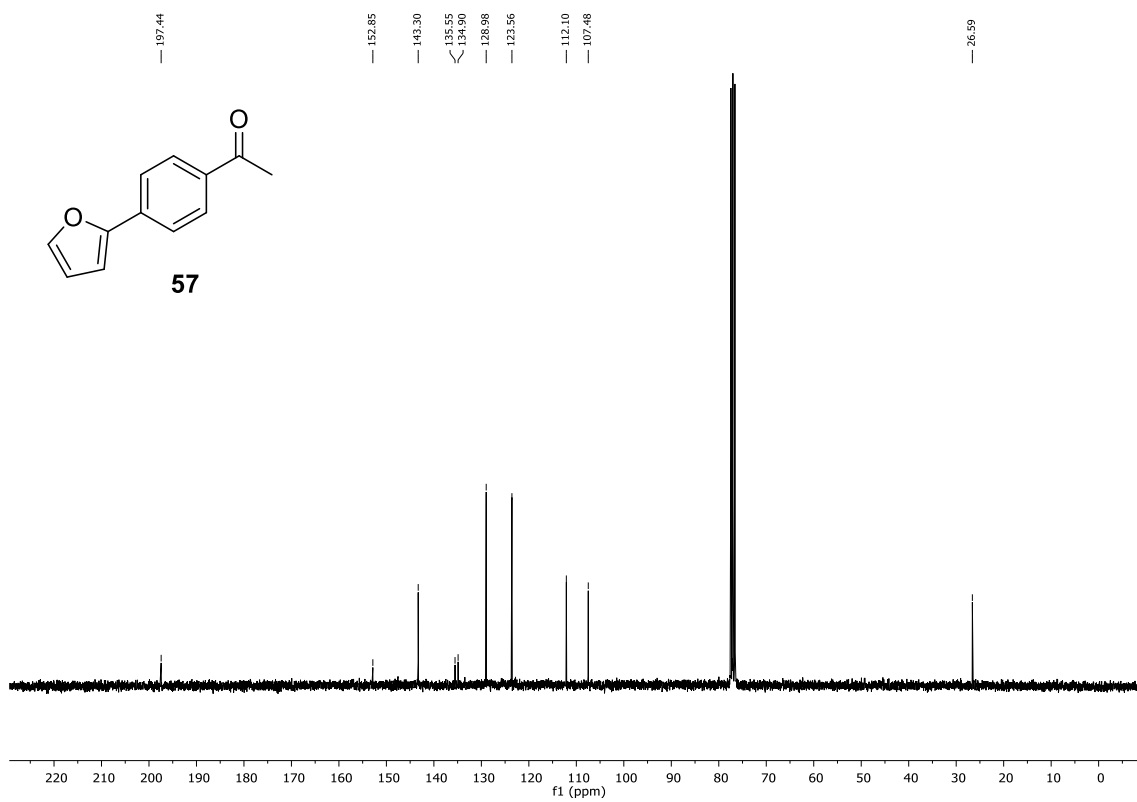
**Anexo 69.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **52**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



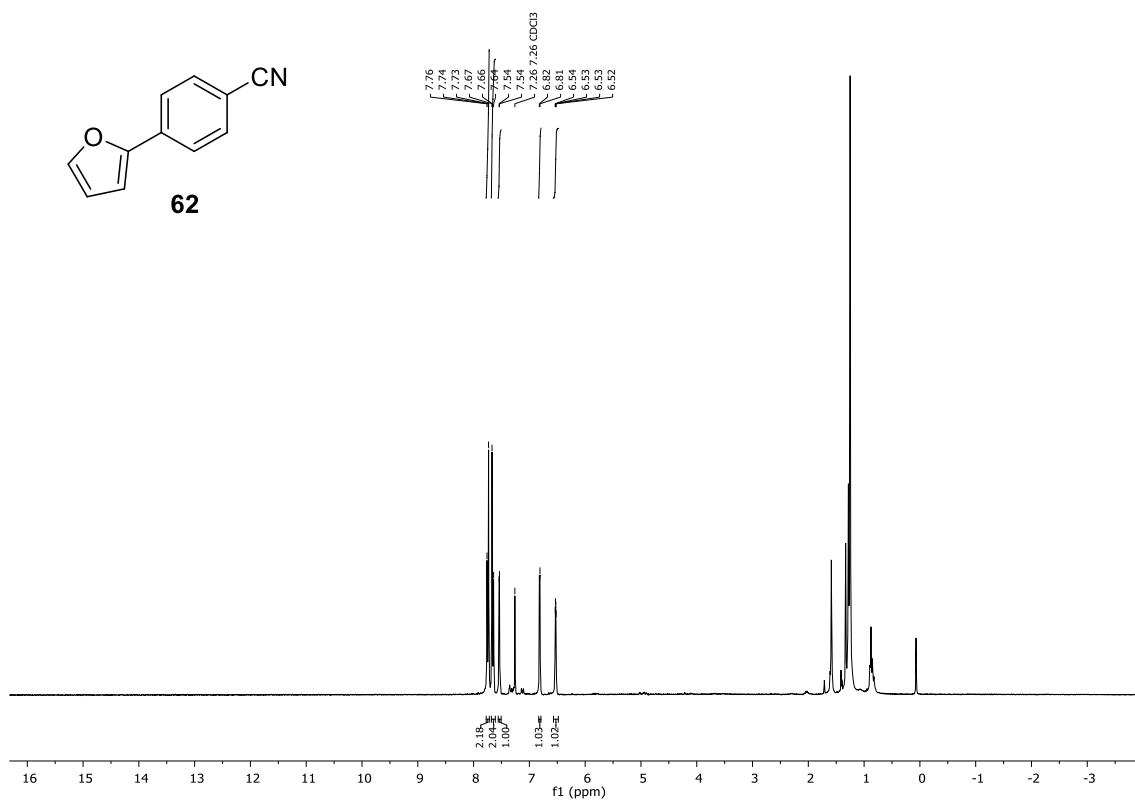
**Anexo 70.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **55**, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



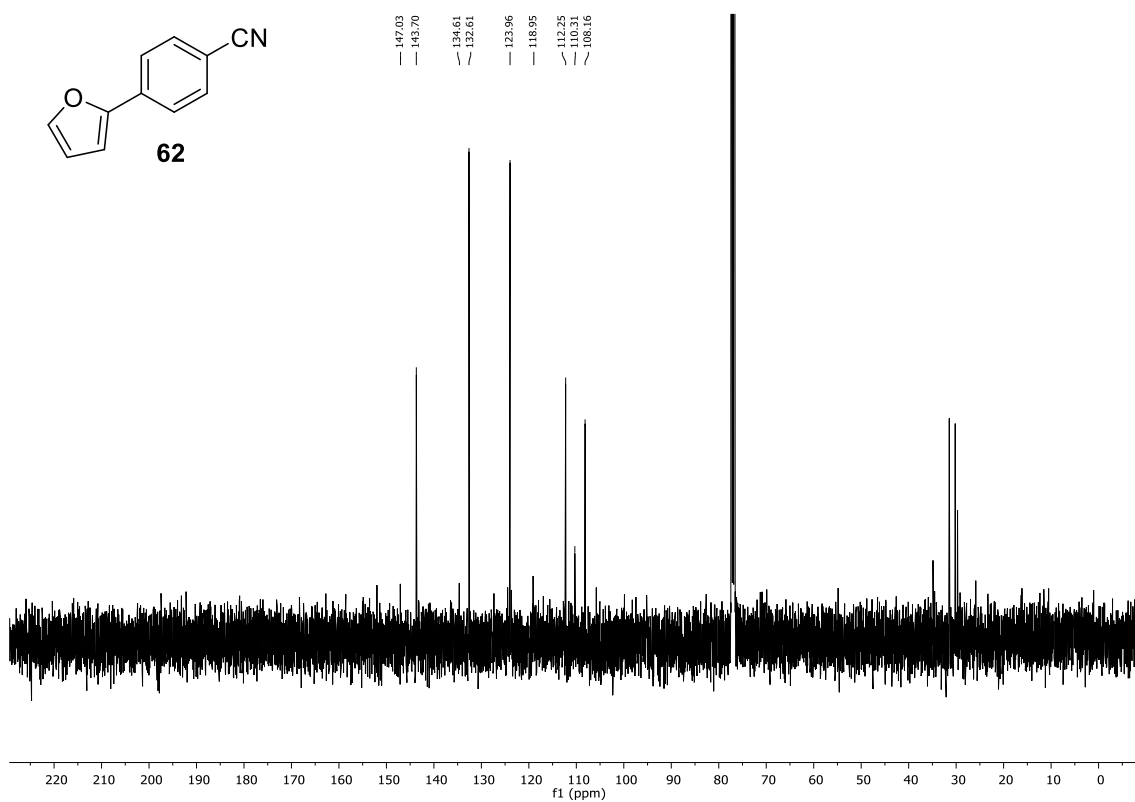
Anexo 71. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **57**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



Anexo 72. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **57**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

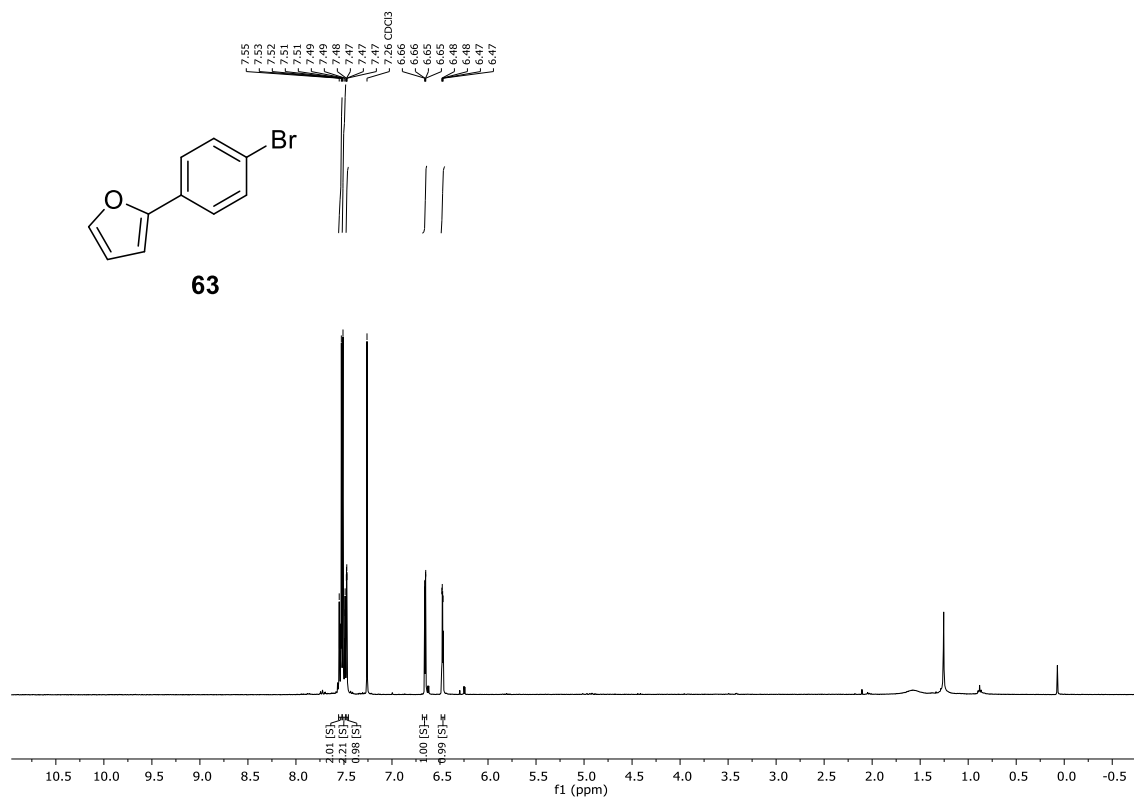


Anexo 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **62**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

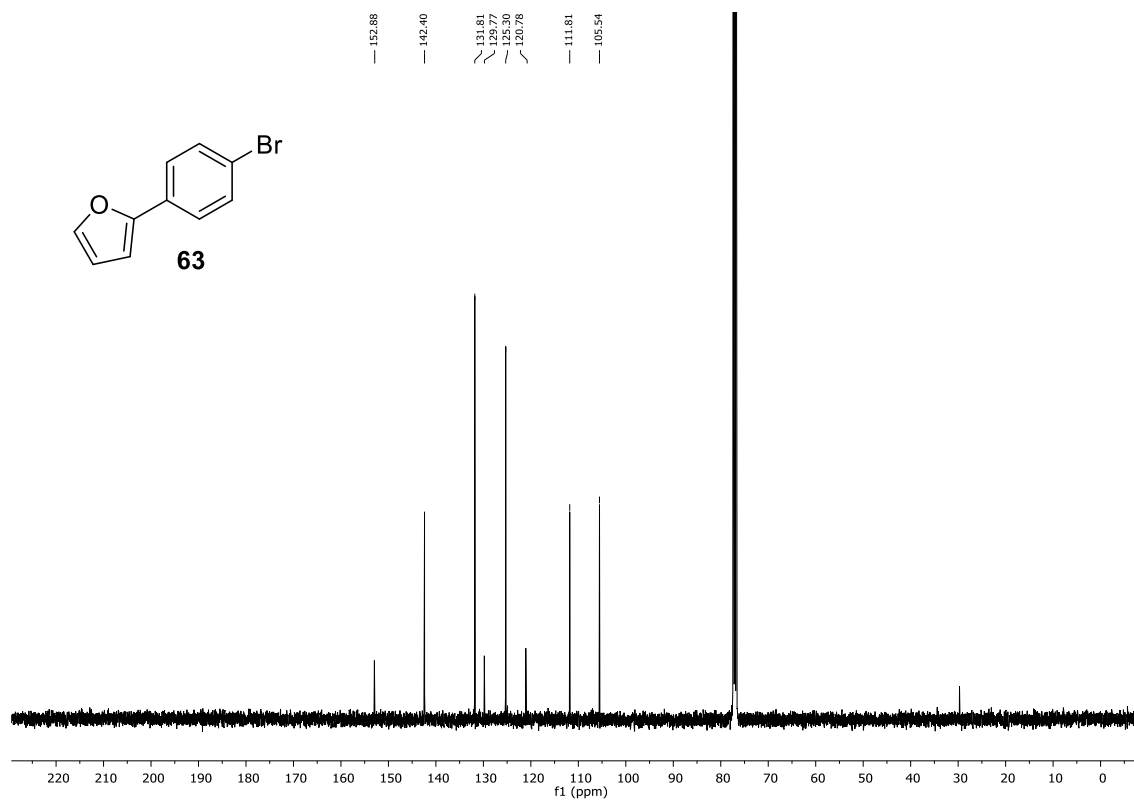


Anexo 73. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **62**, 101MHz, CDCl<sub>3</sub>.

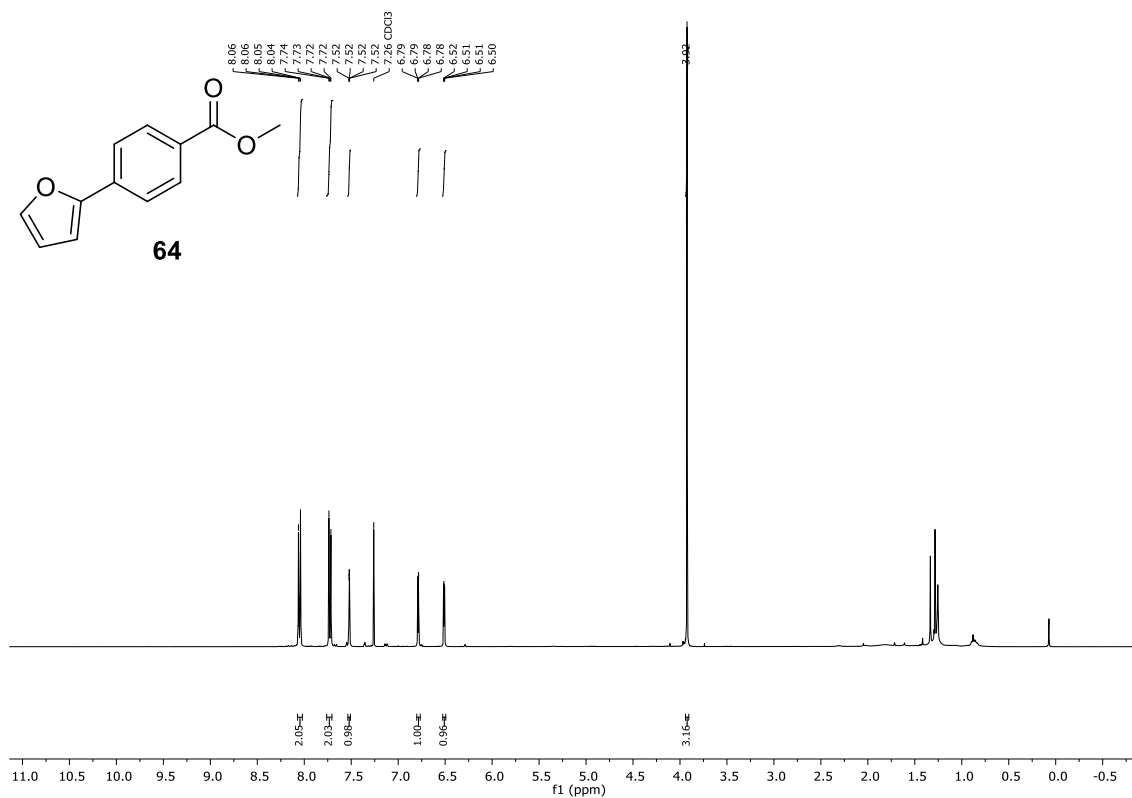




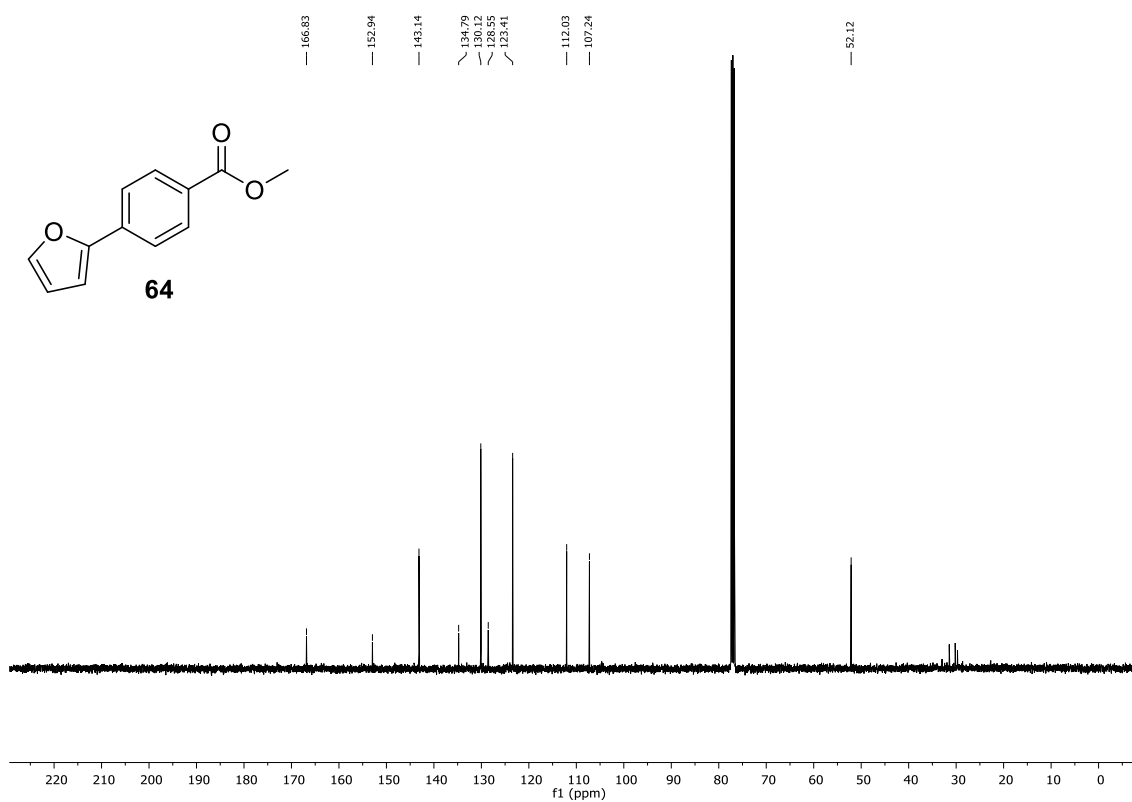
Anexo 74. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **63**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



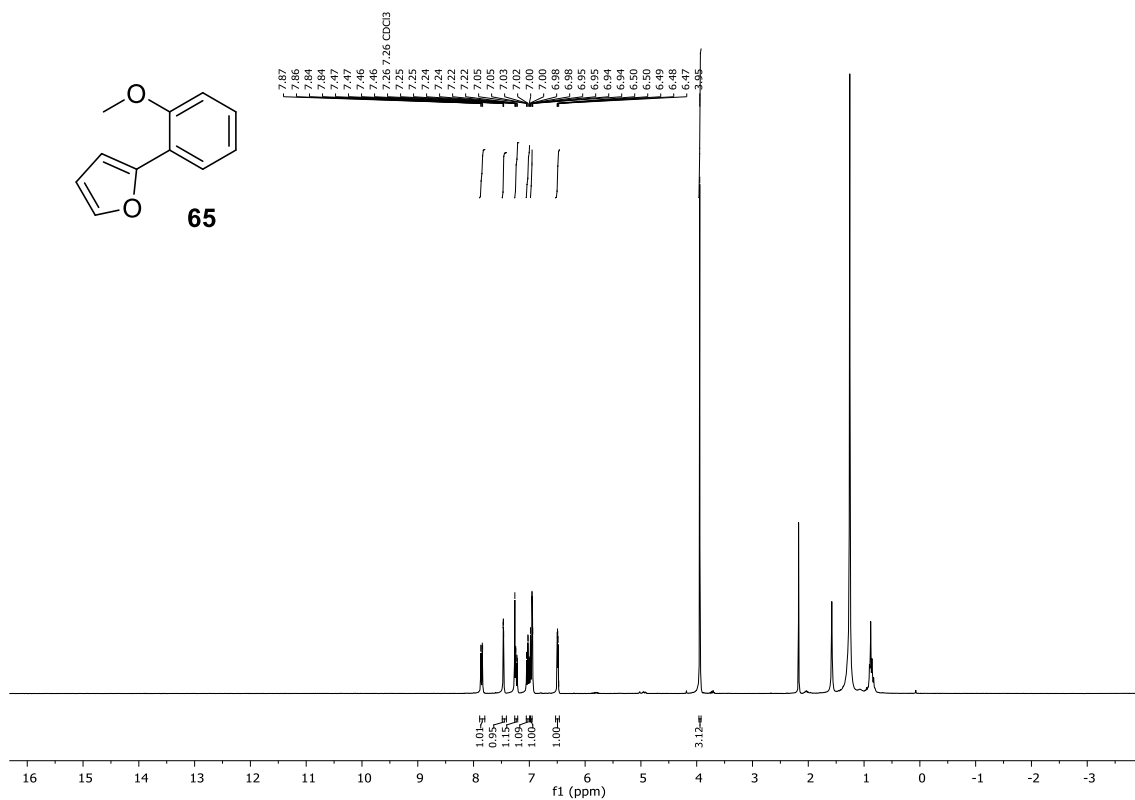
Anexo 75. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **63**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



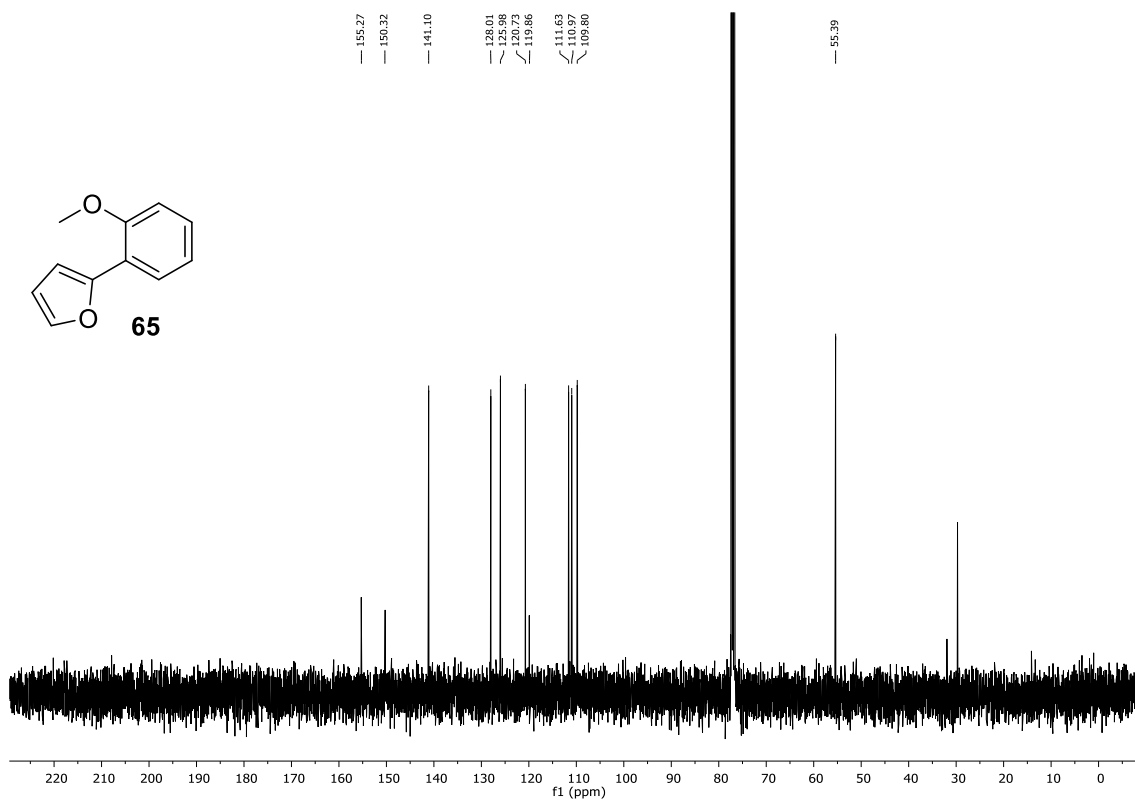
Anexo 76. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **64**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



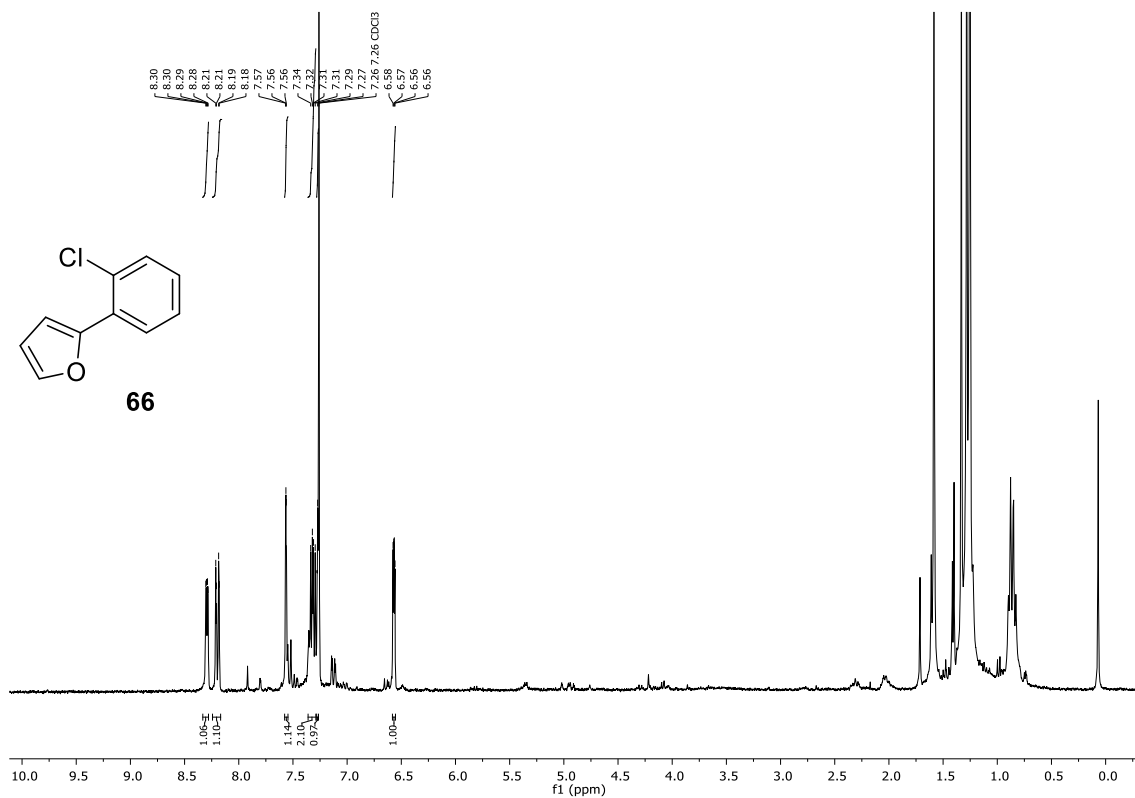
Anexo 77. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **64**, 101MHz, CDCl<sub>3</sub>.



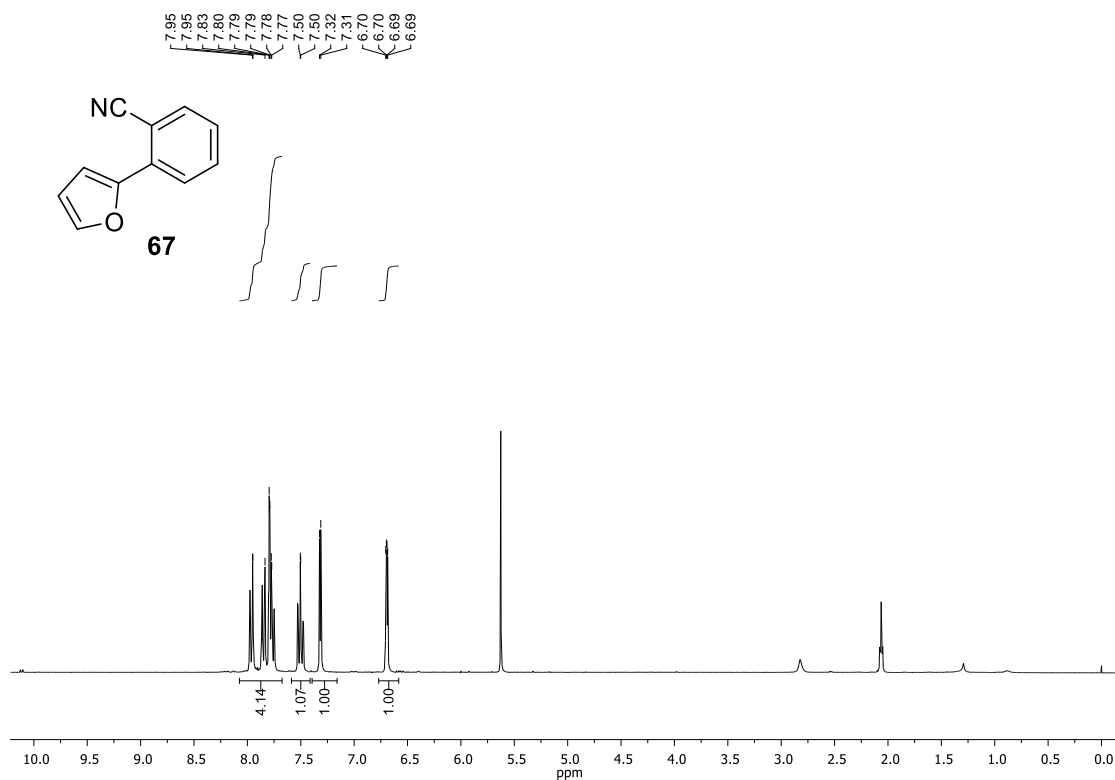
Anexo 78. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **65**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



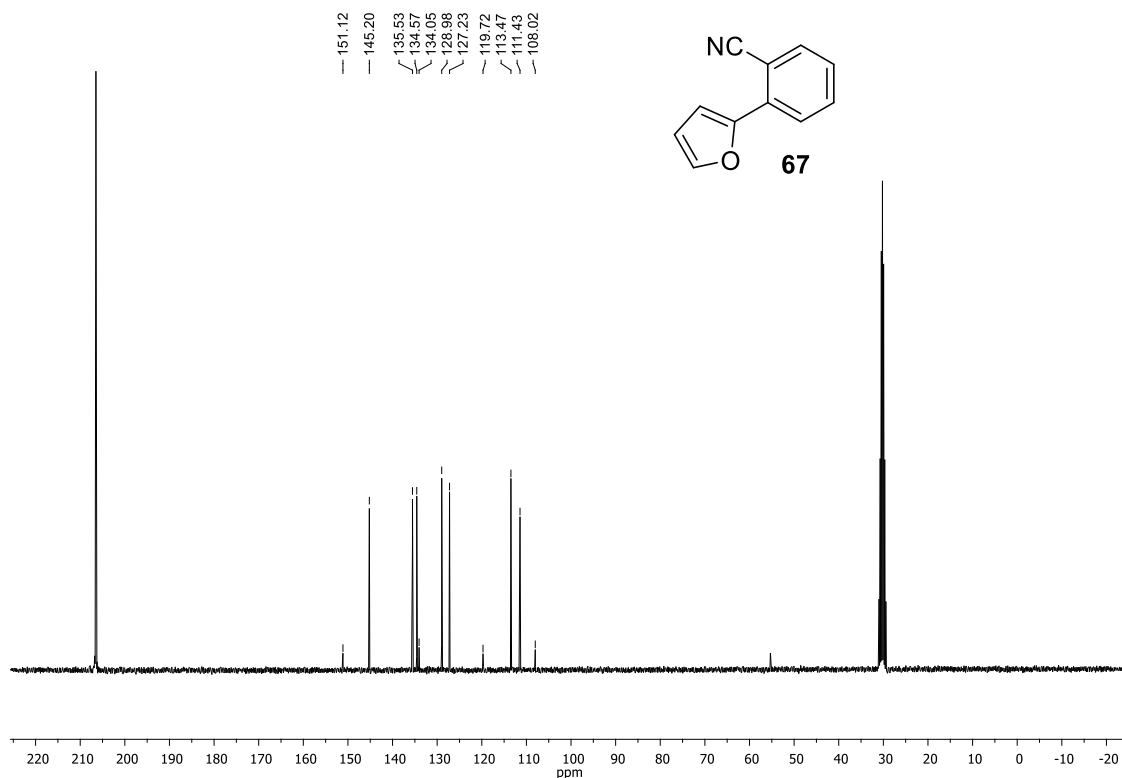
Anexo 79. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **65**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



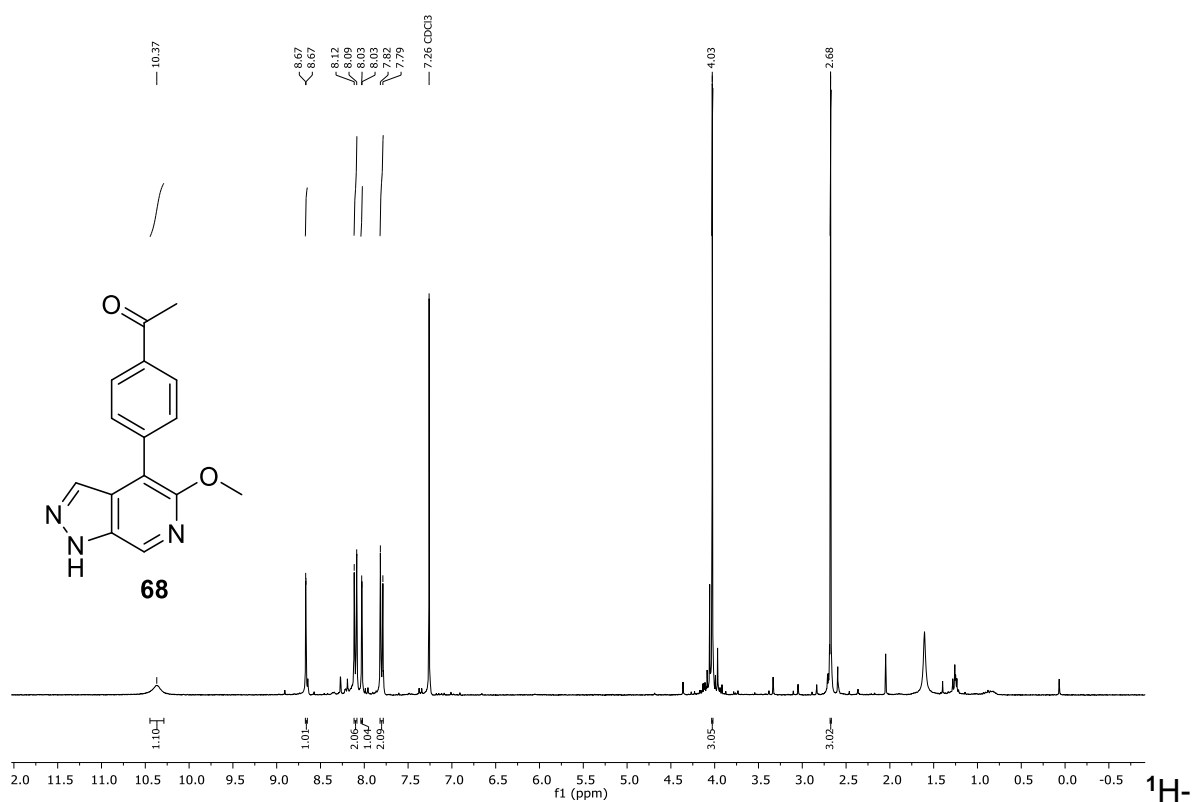
Anexo 80. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **66**, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



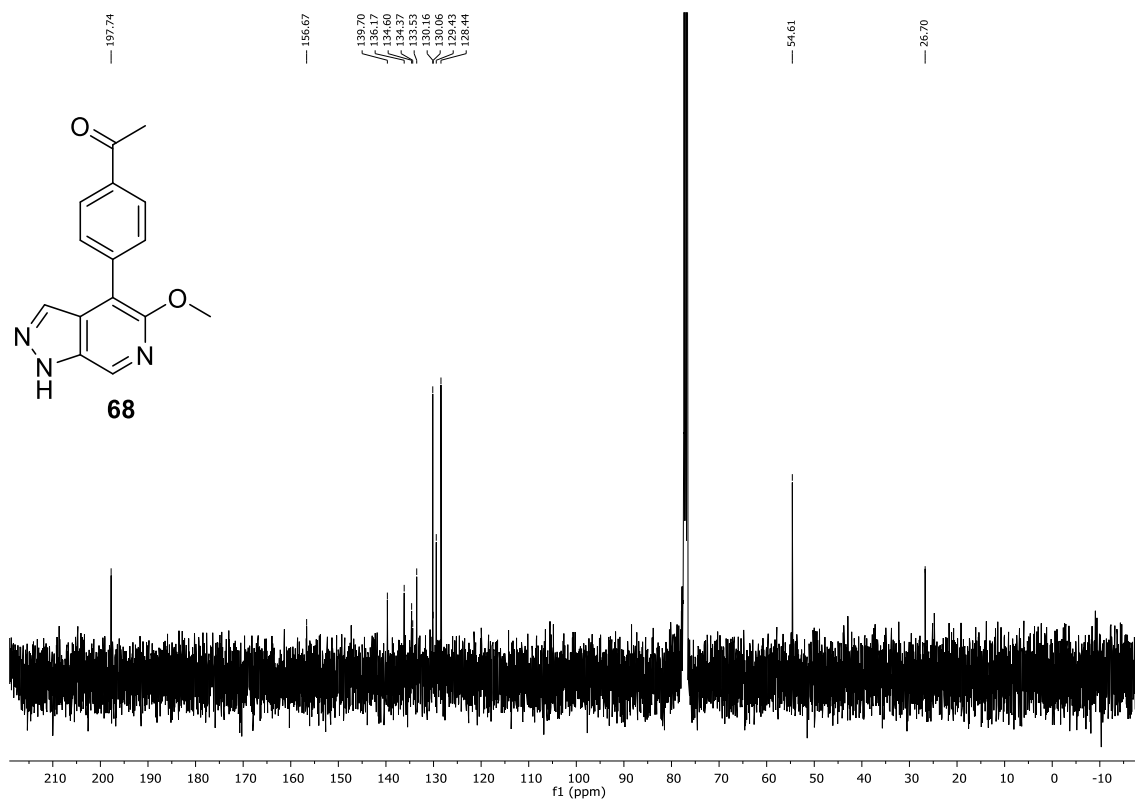
Anexo 81. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **67**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



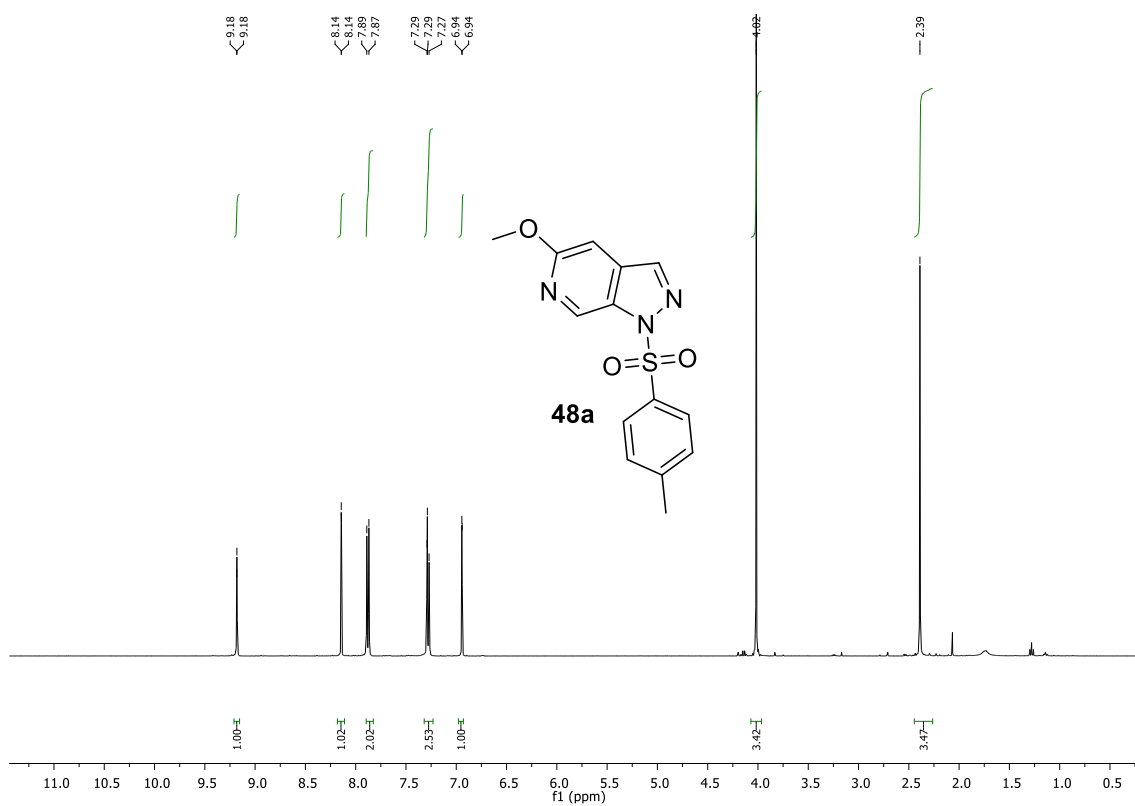
Anexo 82. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **67**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



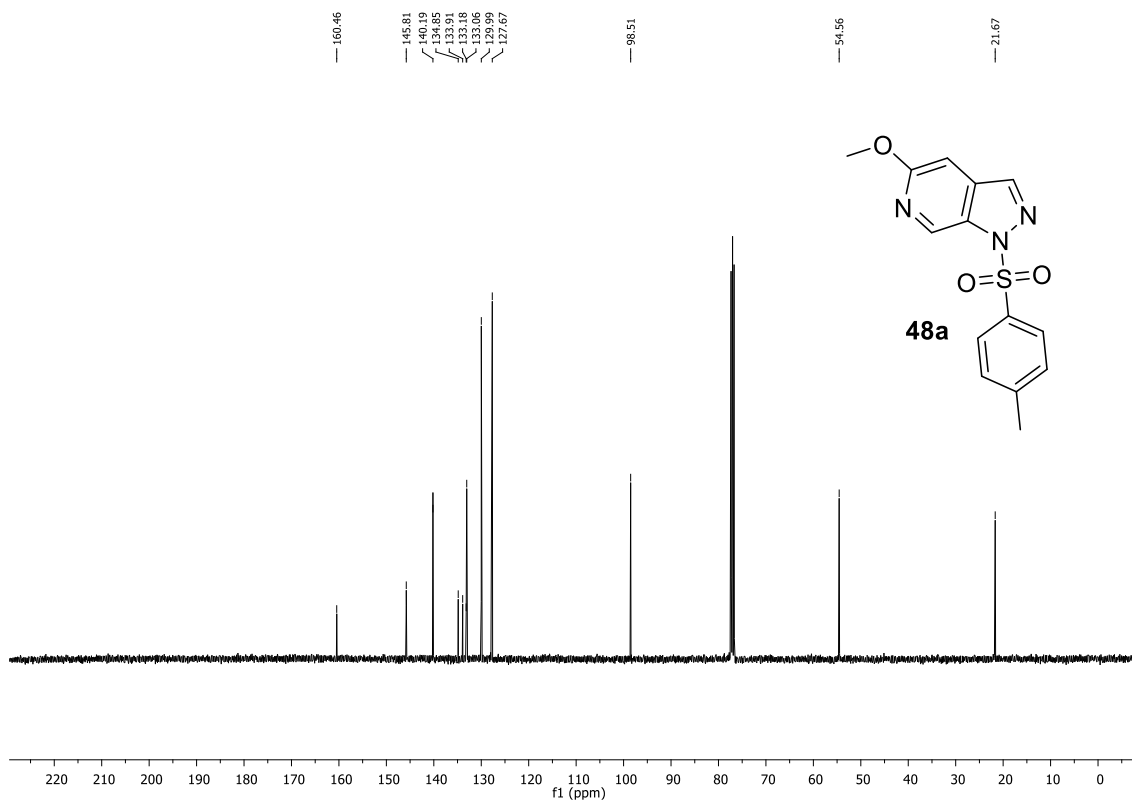
Anexo 83. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **68**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



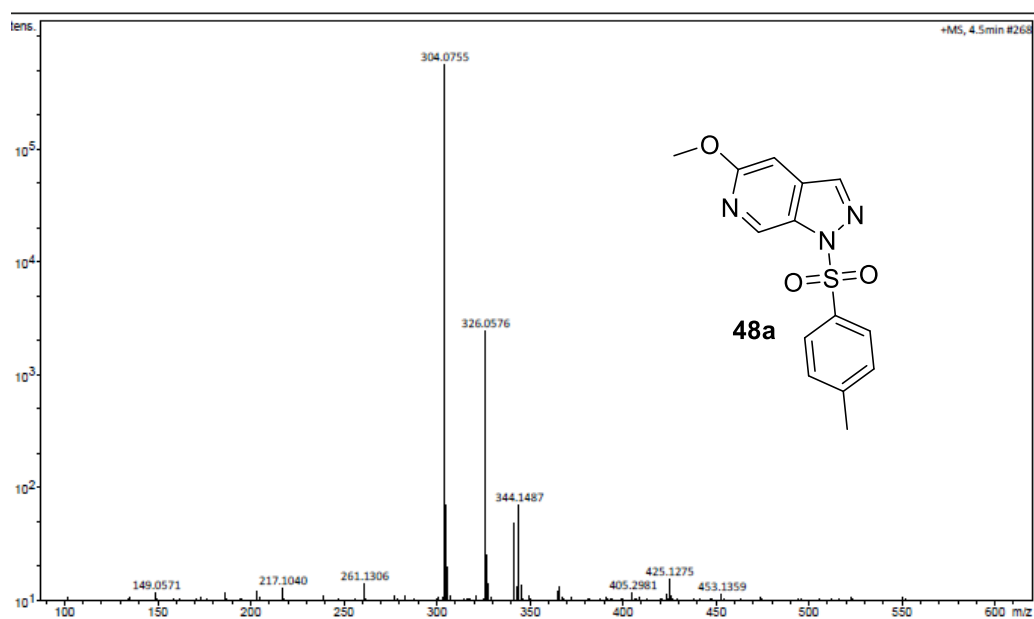
Anexo 84. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **68**, 101MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



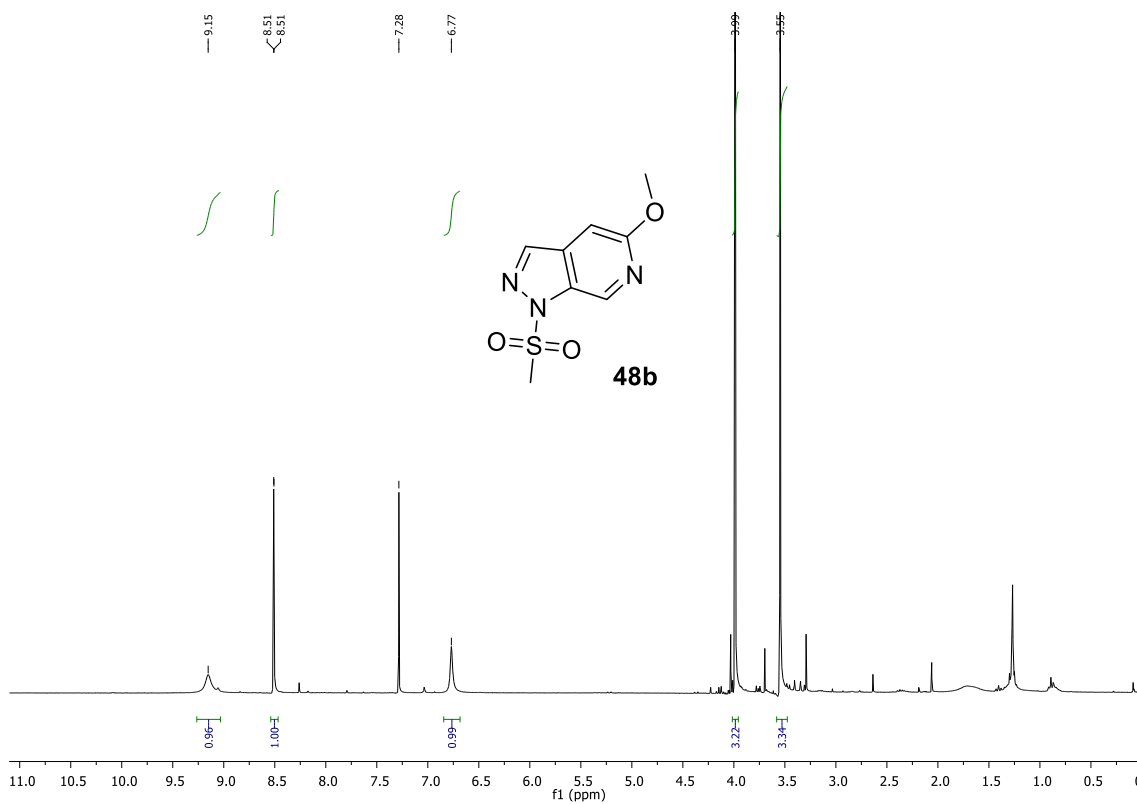
Anexo 85. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48a**, 300 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



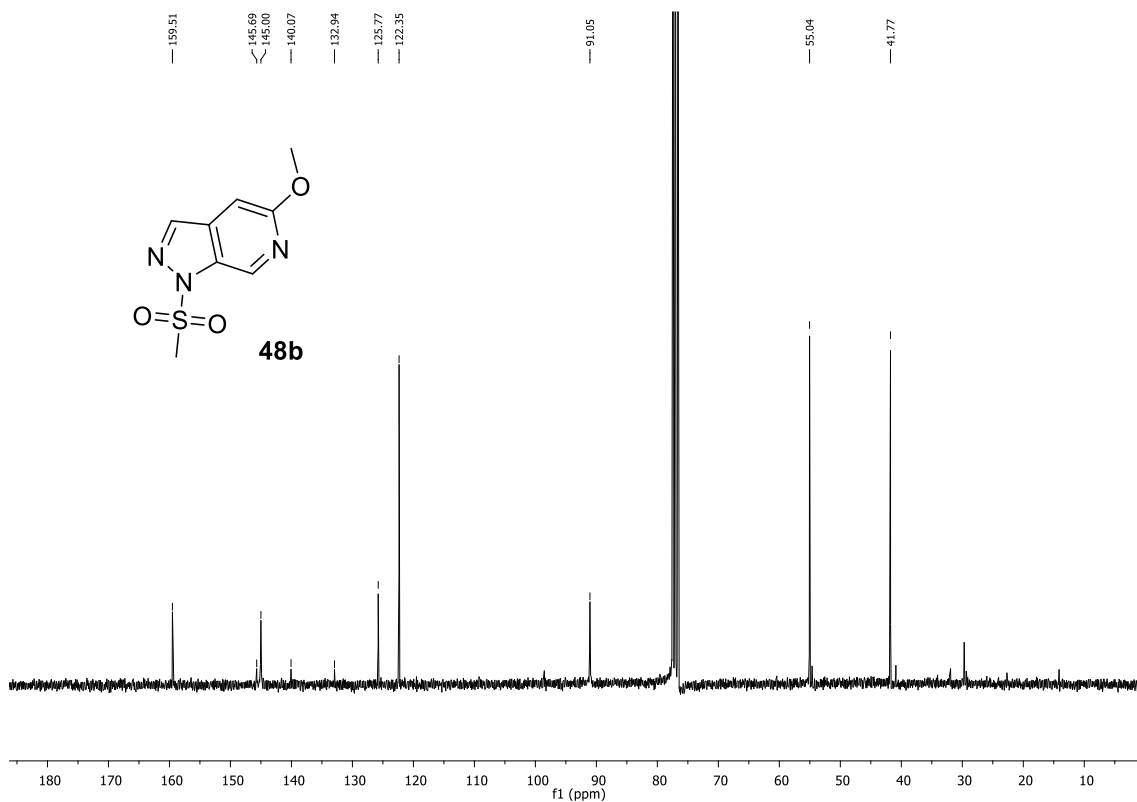
Anexo 86. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 48a, 75 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



Anexo 87. HRMS de 48a - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S] + m/z 304,0750, obtido 304,0755.

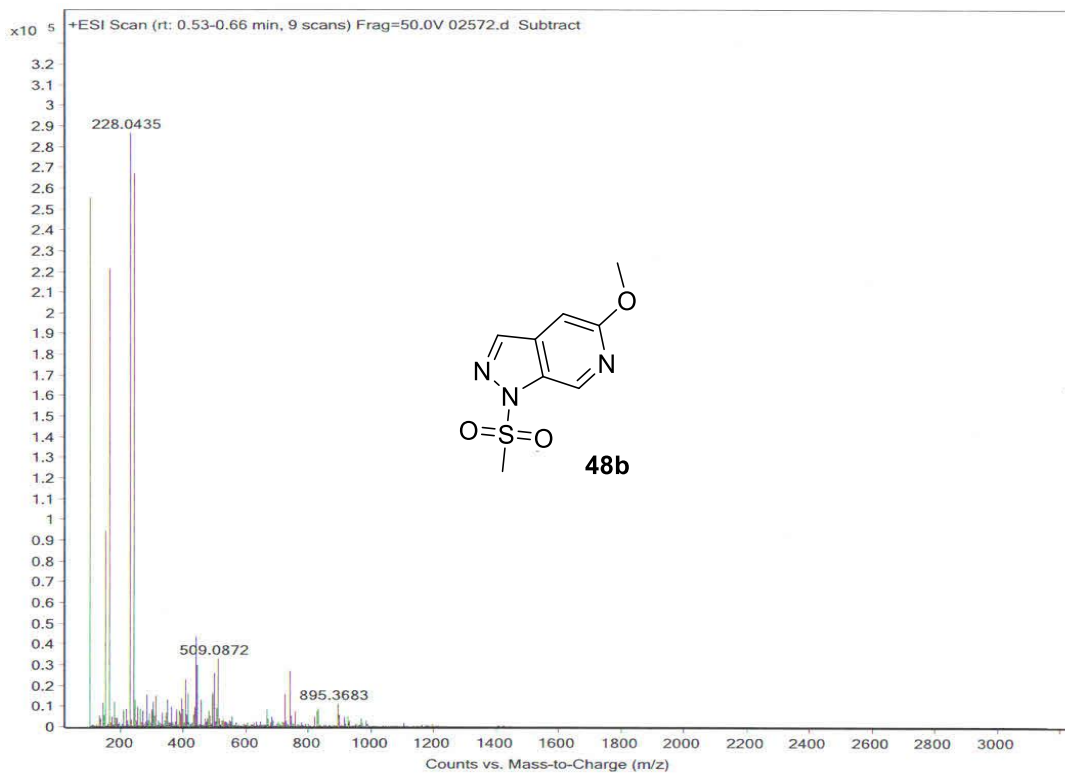


Anexo 88. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **48b**, 300 mHz, CDCl<sub>3</sub>.

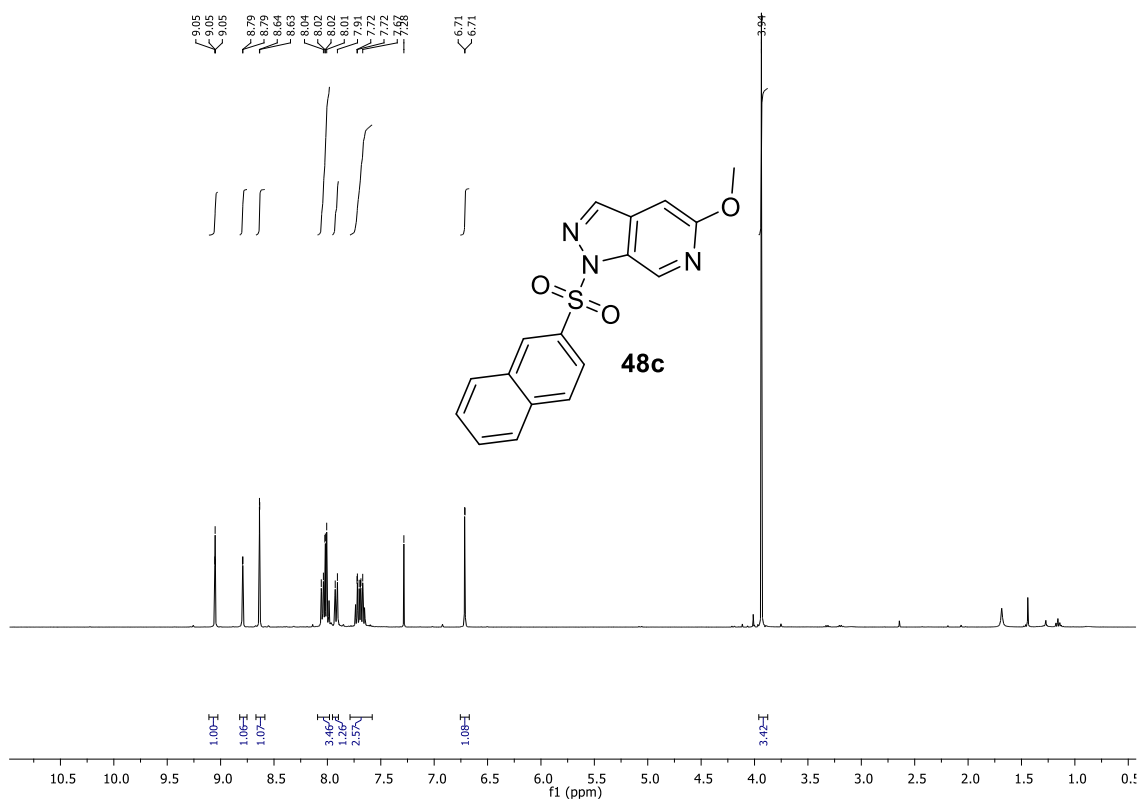


Anexo 89. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **48b**, 75 mHz, CDCl<sub>3</sub>.

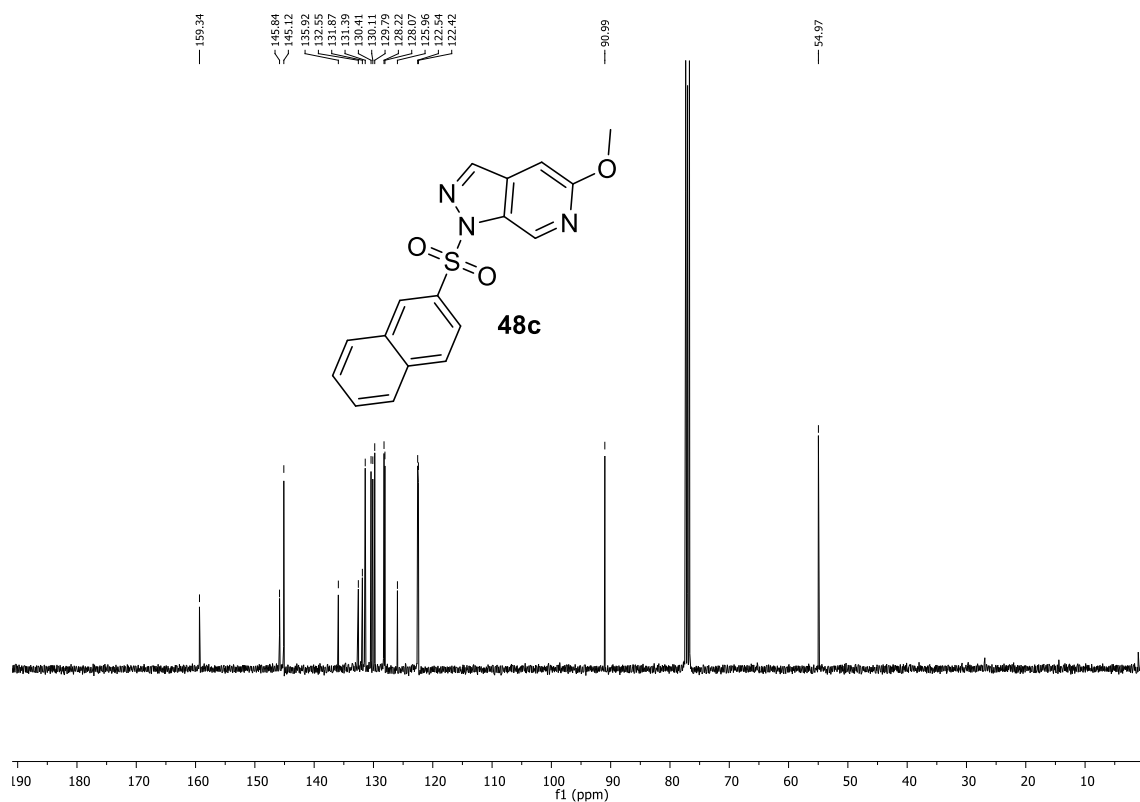




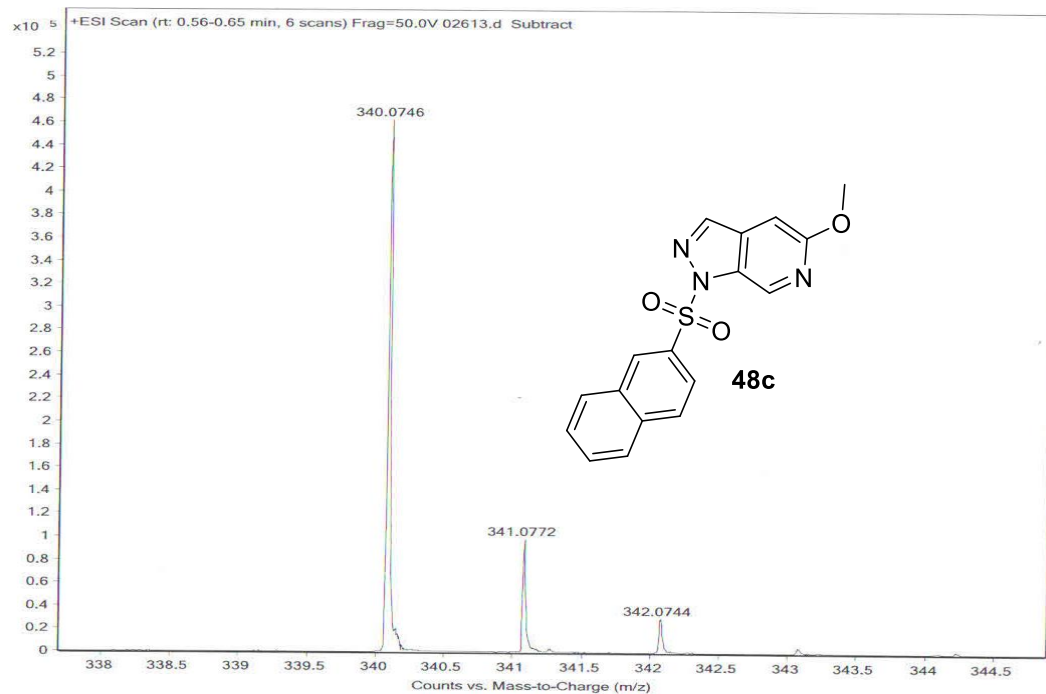
**Anexo 90.** HRMS de **48b** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S] + m/z 228,0437, obtido 228,0435.



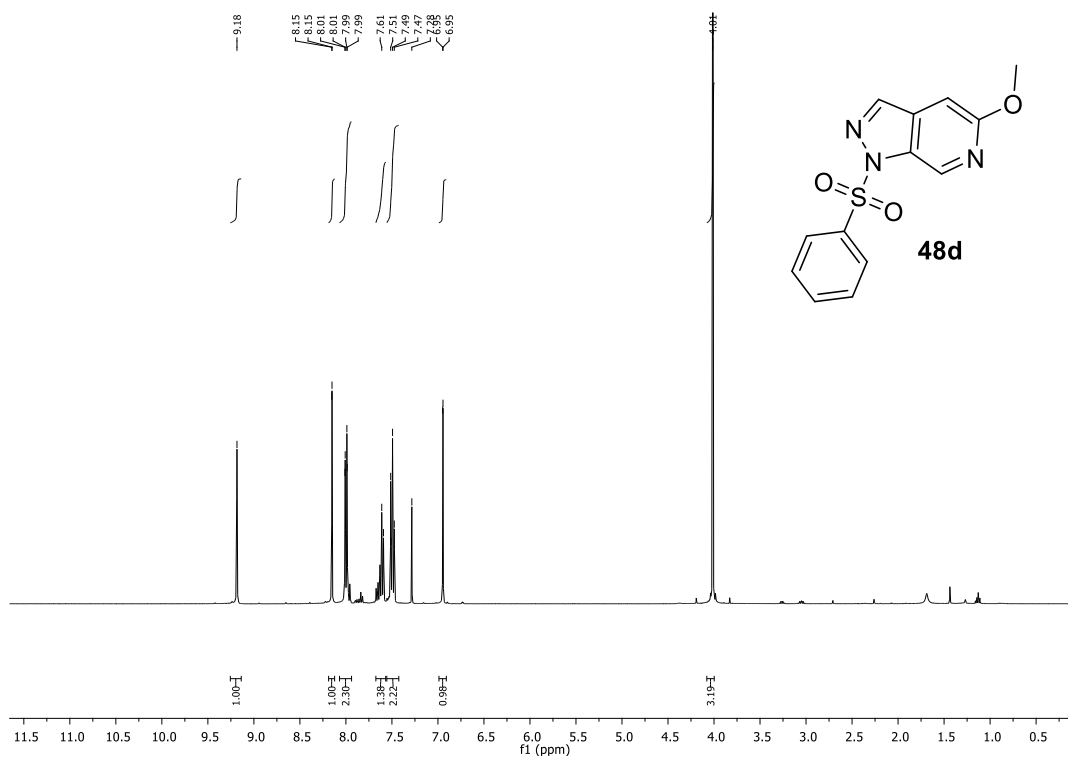
**Anexo 91.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **48c**, 300 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



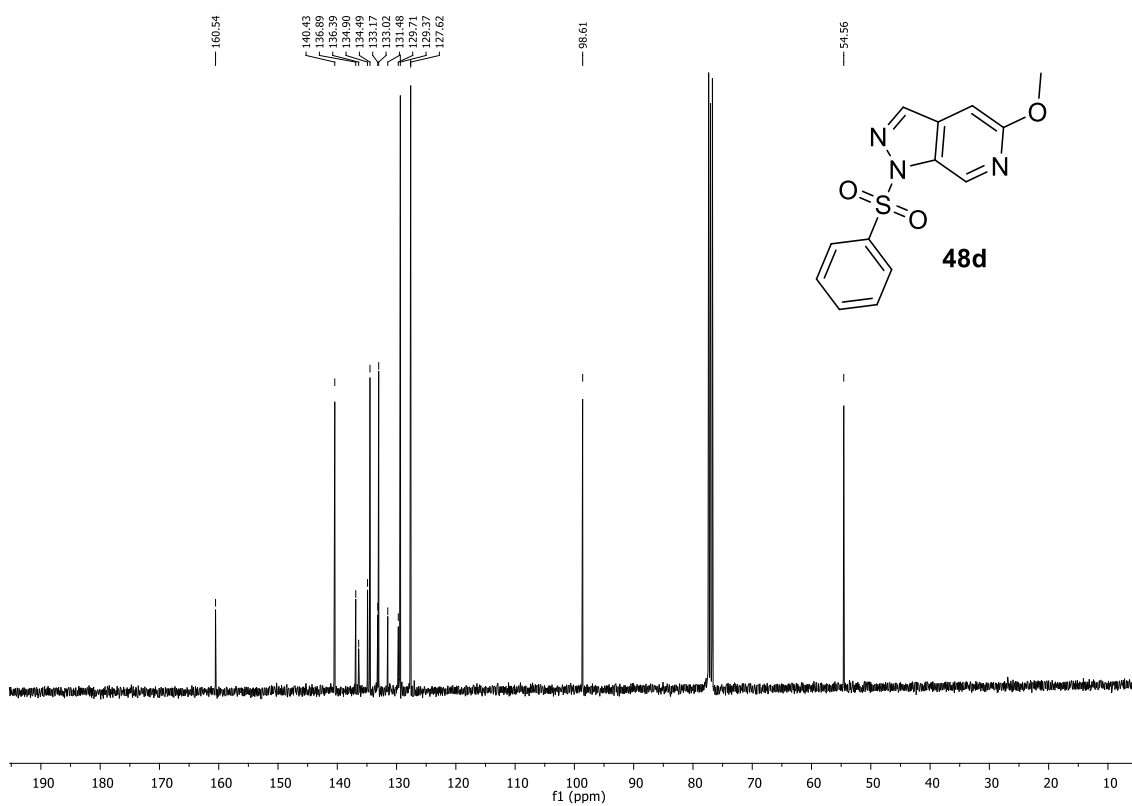
**Anexo 92.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48c**, 75 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



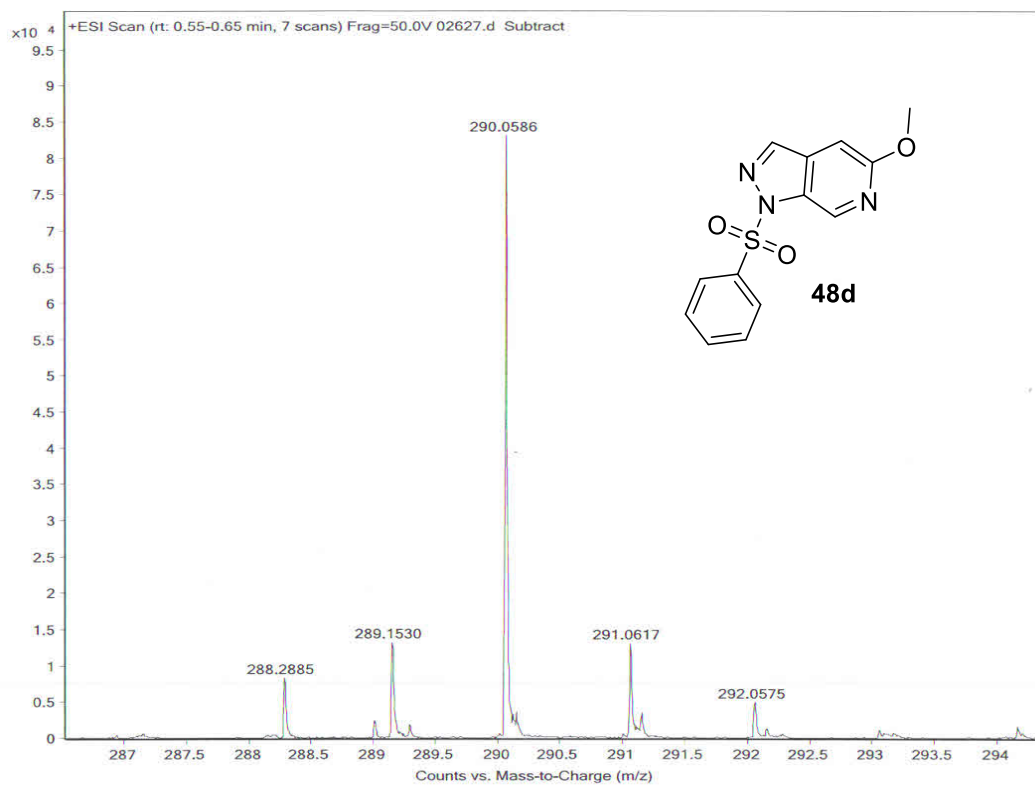
**Anexo 93.** HRMS de **48c** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+]$  +  $m/z$  340,0750, obtido 340,0746.



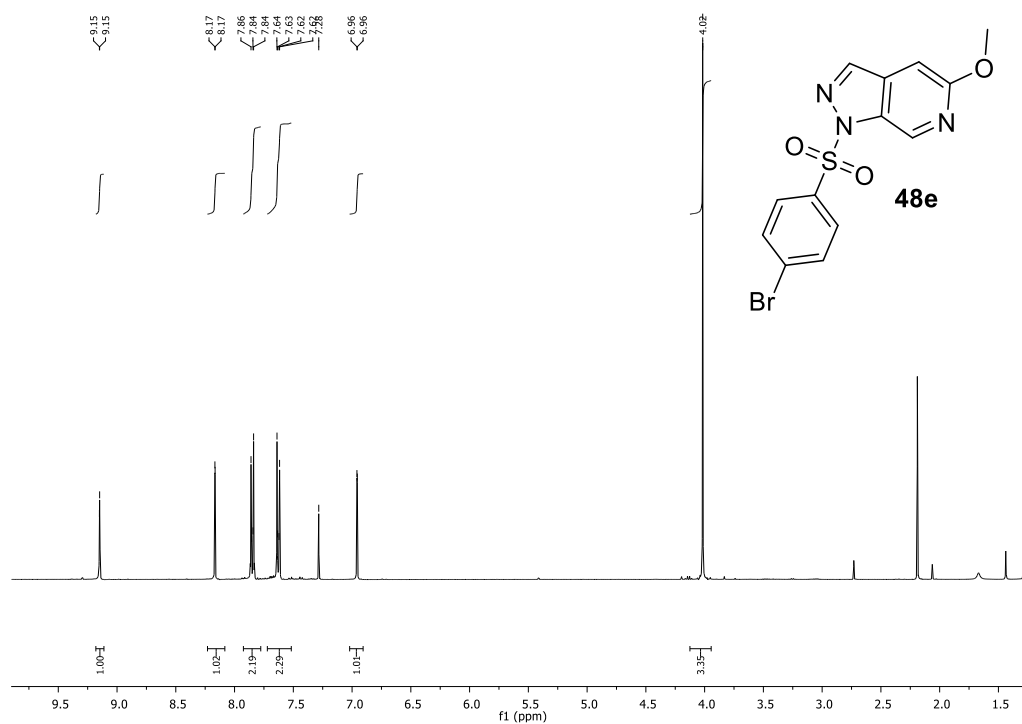
**Anexo 94.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48d**, 300 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



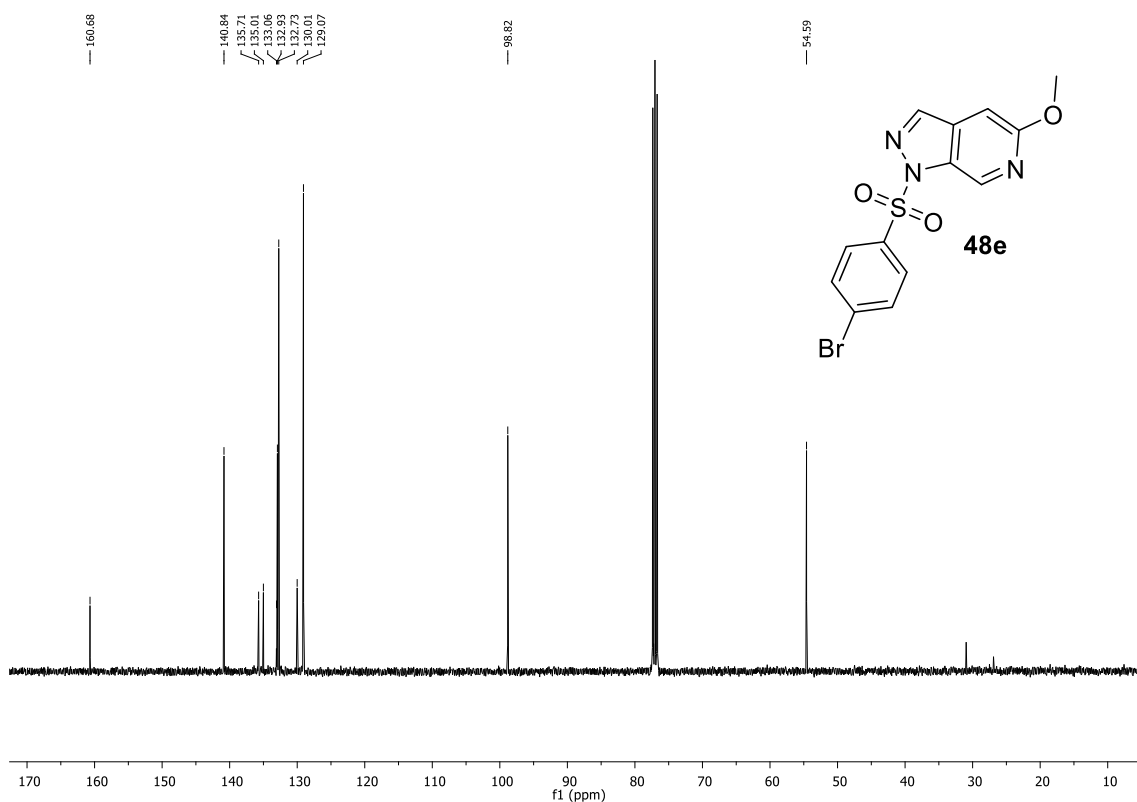
**Anexo 95.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48d**, 75 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



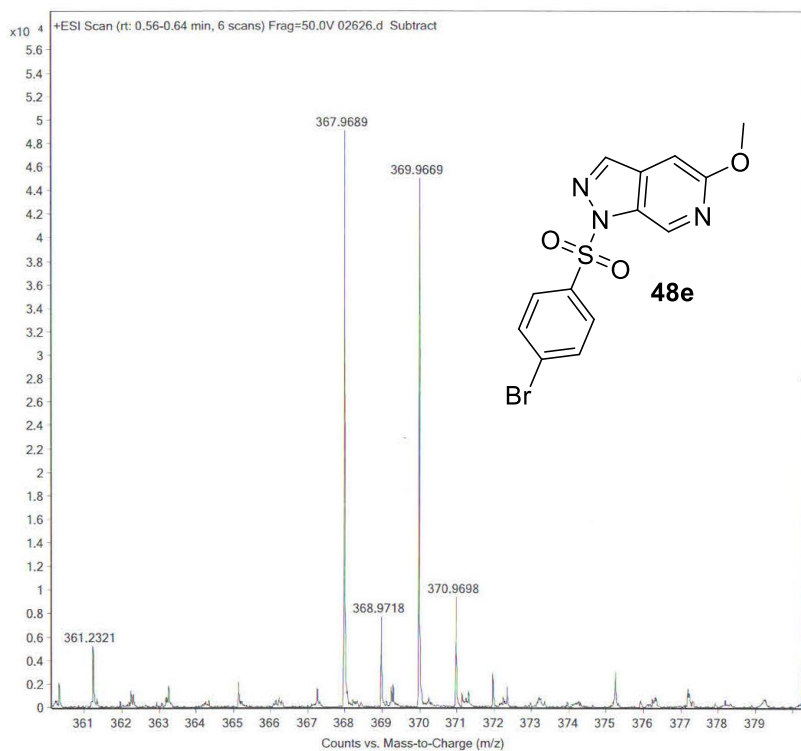
**Anexo 96.** HRMS de **48d** - (ESI) m/z  $[M+H^+]$  calculado para  $[C_{13}H_{12}N_3O_3S^+]$  + m/z 290,0594, obtido 290,0586.



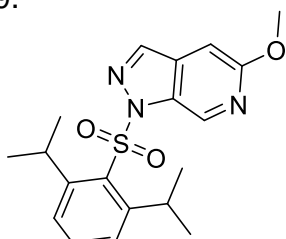
**Anexo 97.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **48e**, 400 MHz  $CDCl_3$ .

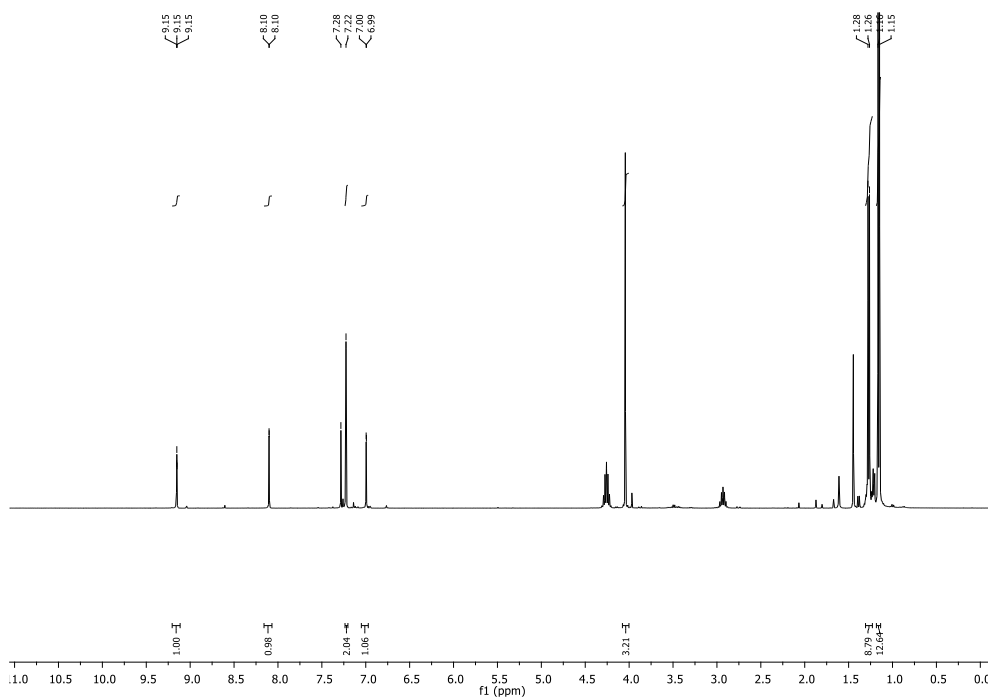


Anexo 98. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48e**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

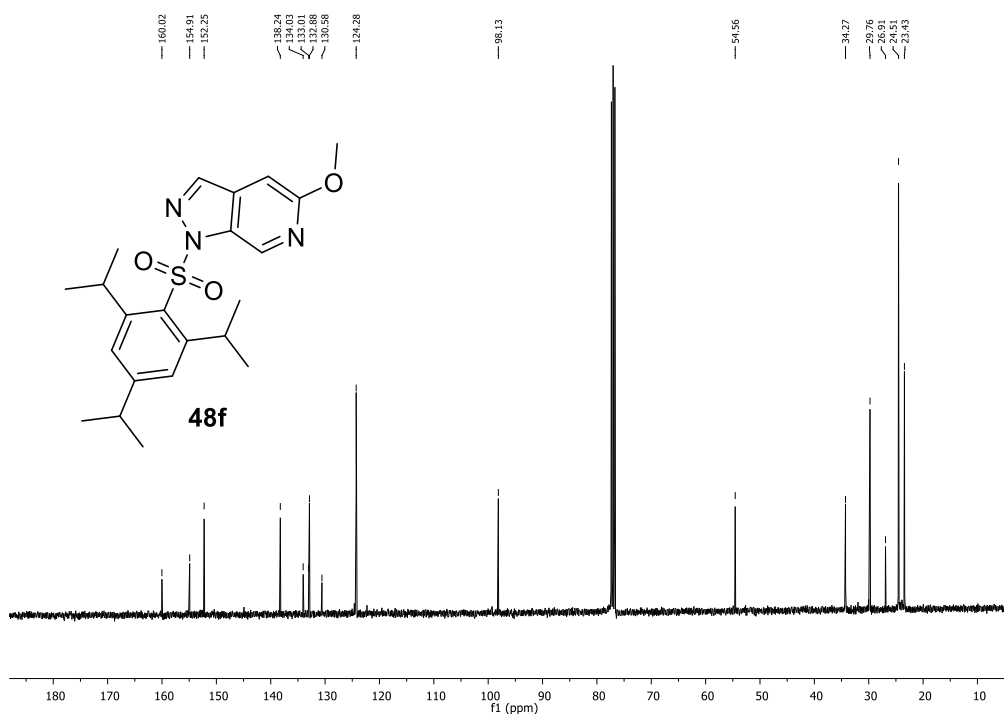


Anexo 99. HRMS de **48e** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}]^+$   $m/z$  367,9699, obtido 367,9689.

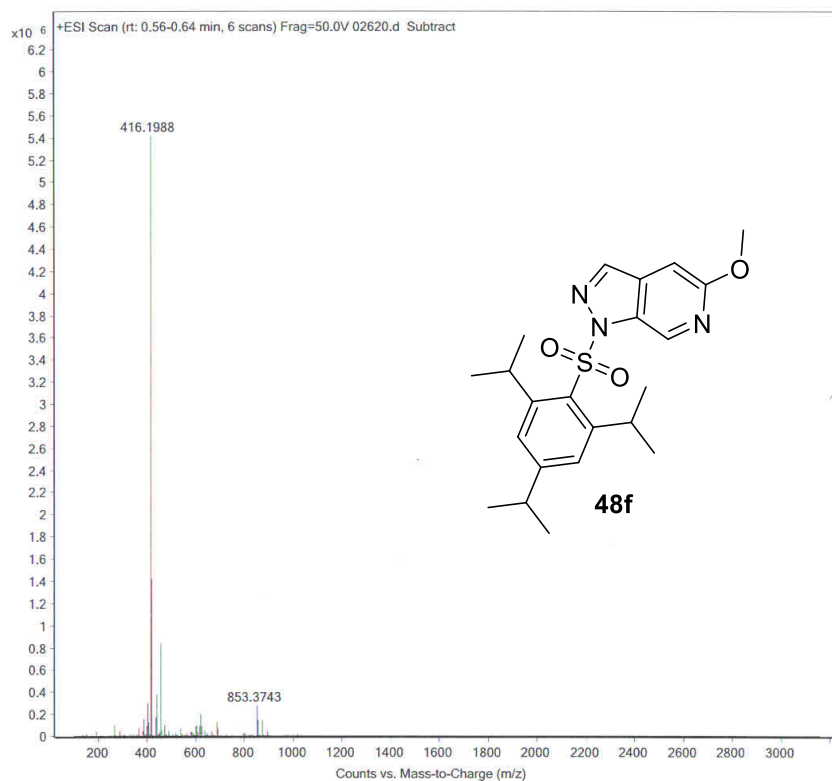




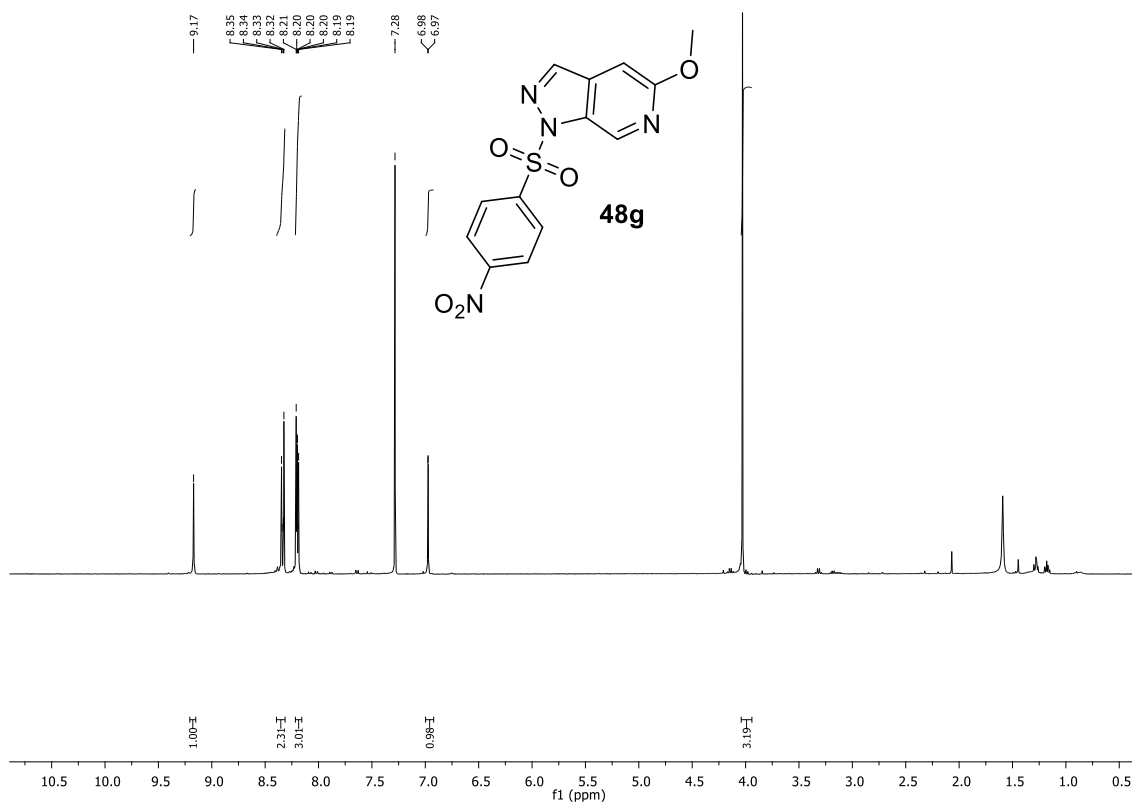
Anexo 100. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48f**, 400 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



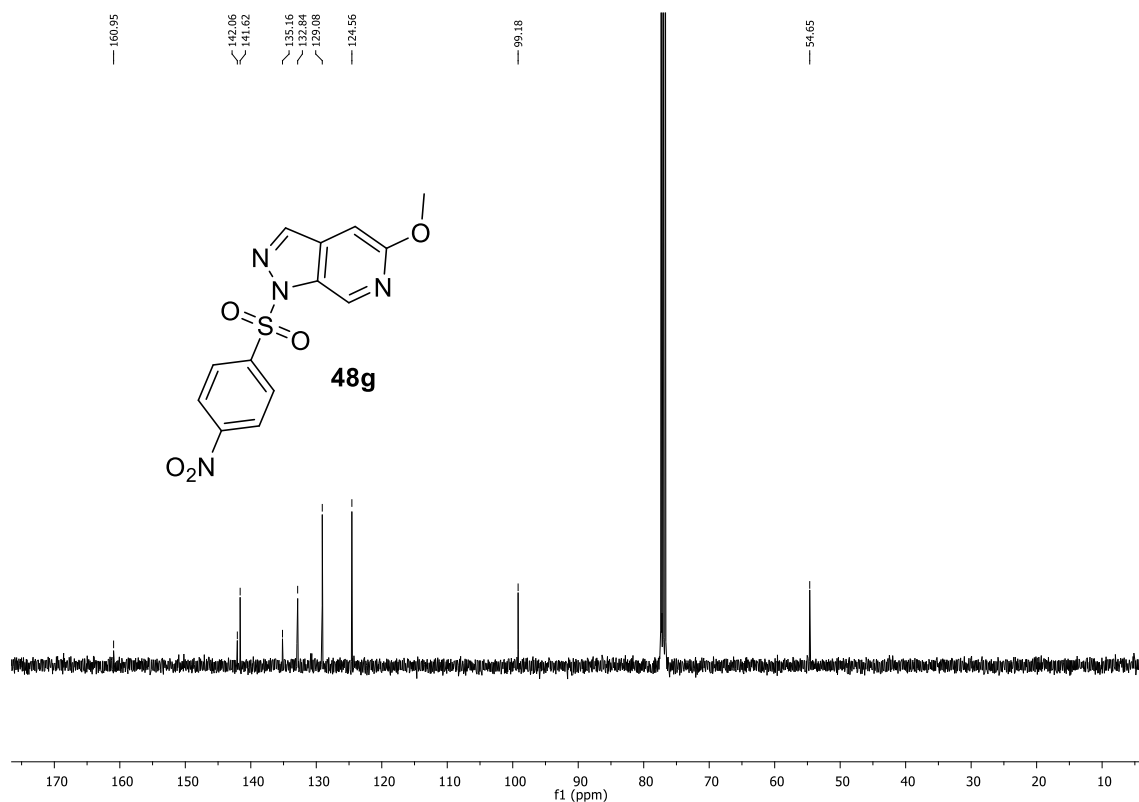
Anexo 101. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48f**, 101 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



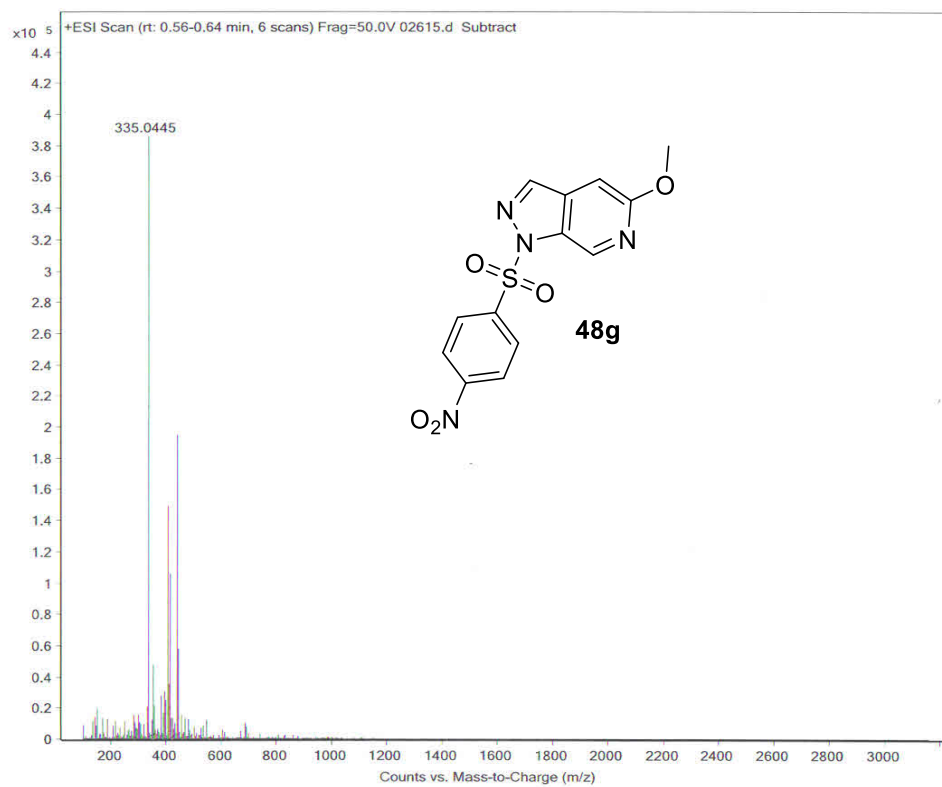
**Anexo 102.** HRMS de **48f** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> m/z 416,2002, obtido 416,1988.



**Anexo 103.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **48g**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

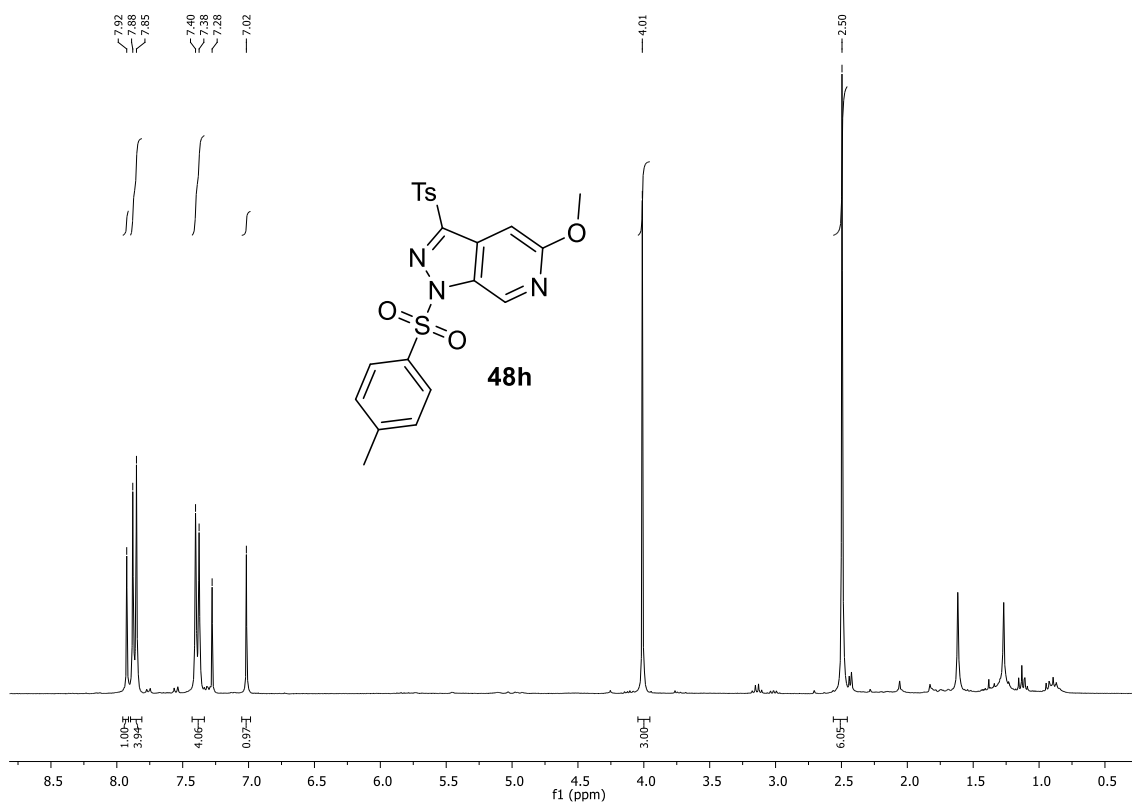


**Anexo 104.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48g**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

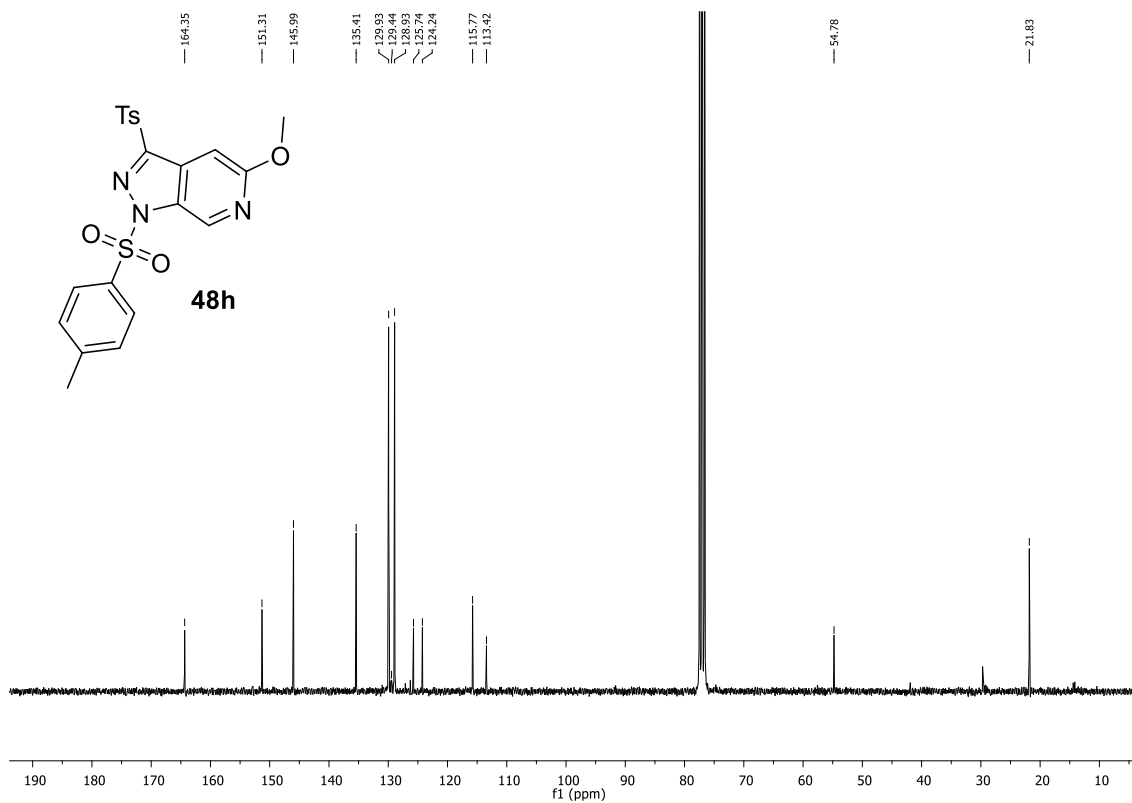


**Anexo 105.** HRMS de **48g** - (ESI) m/z  $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}]^+$  m/z 335,0445, obtido 35,0445.

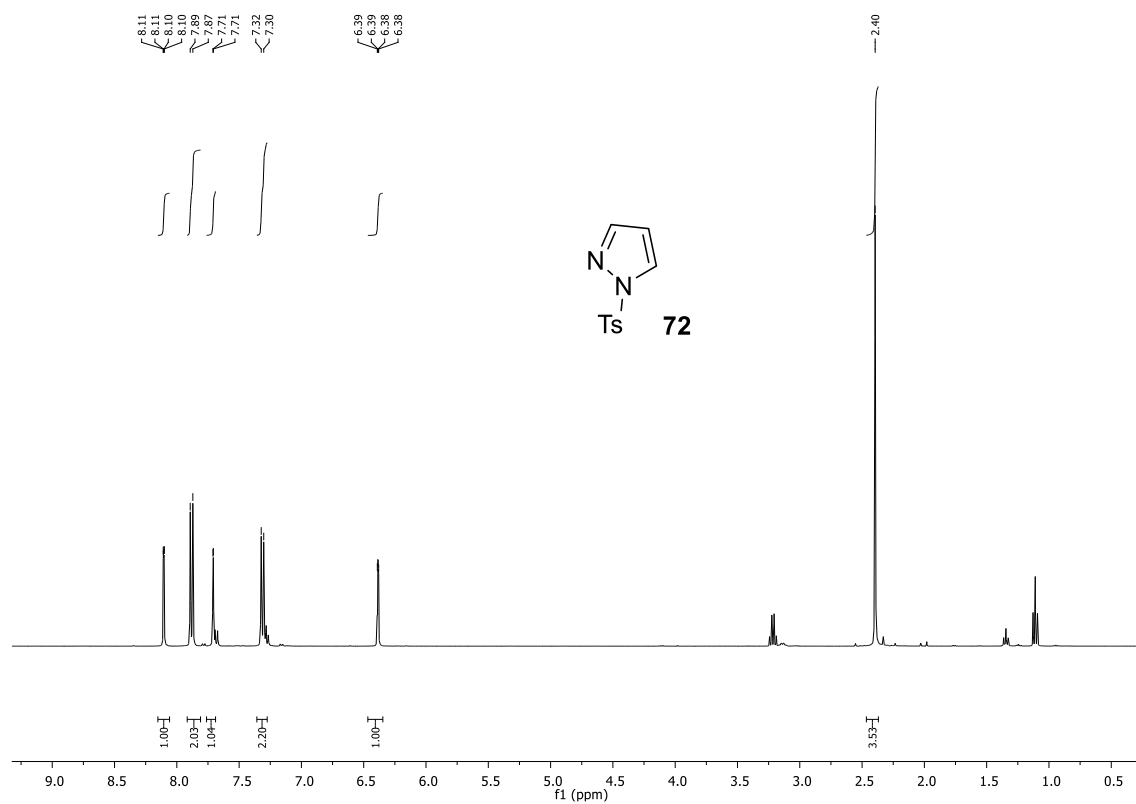




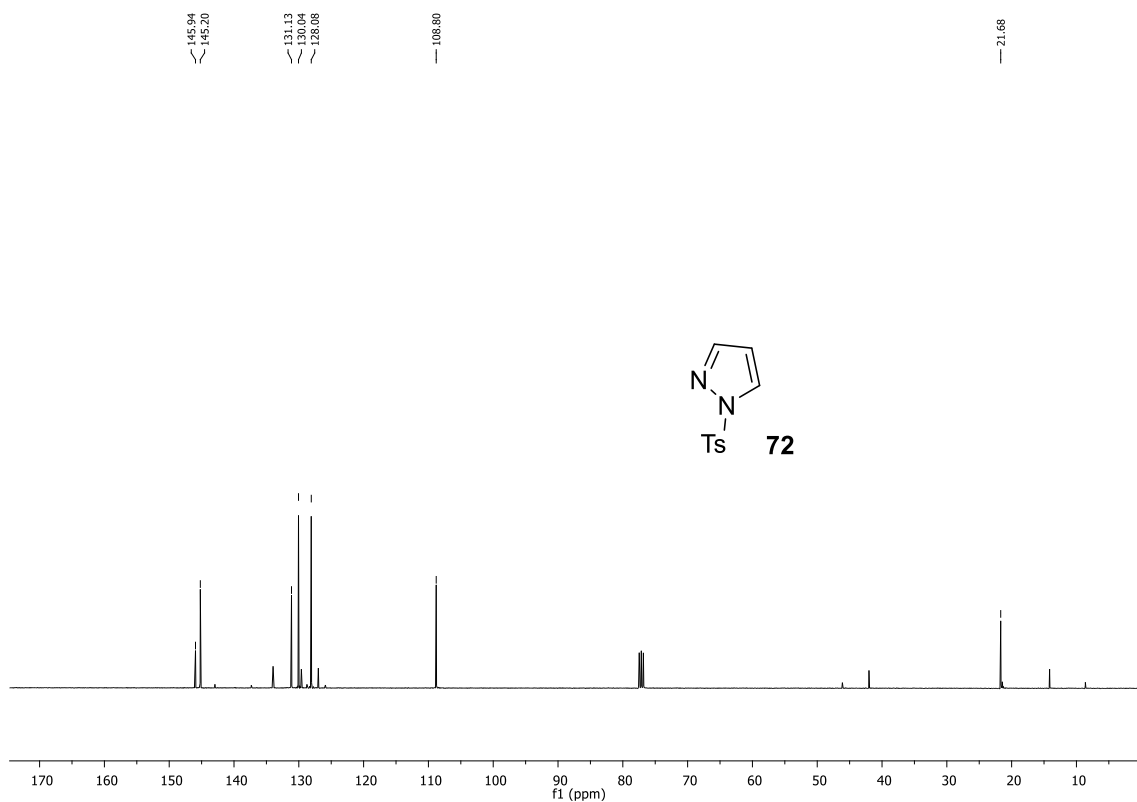
**Anexo 106.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48h**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



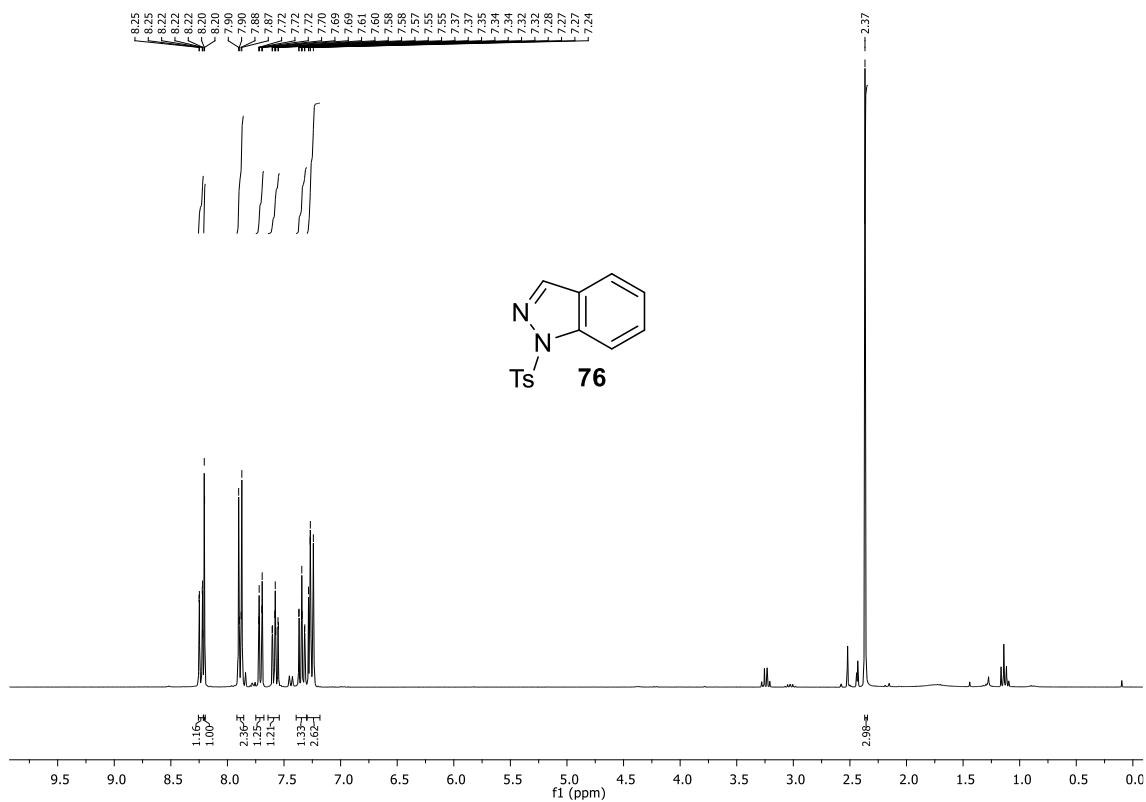
**Anexo 107.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48h**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



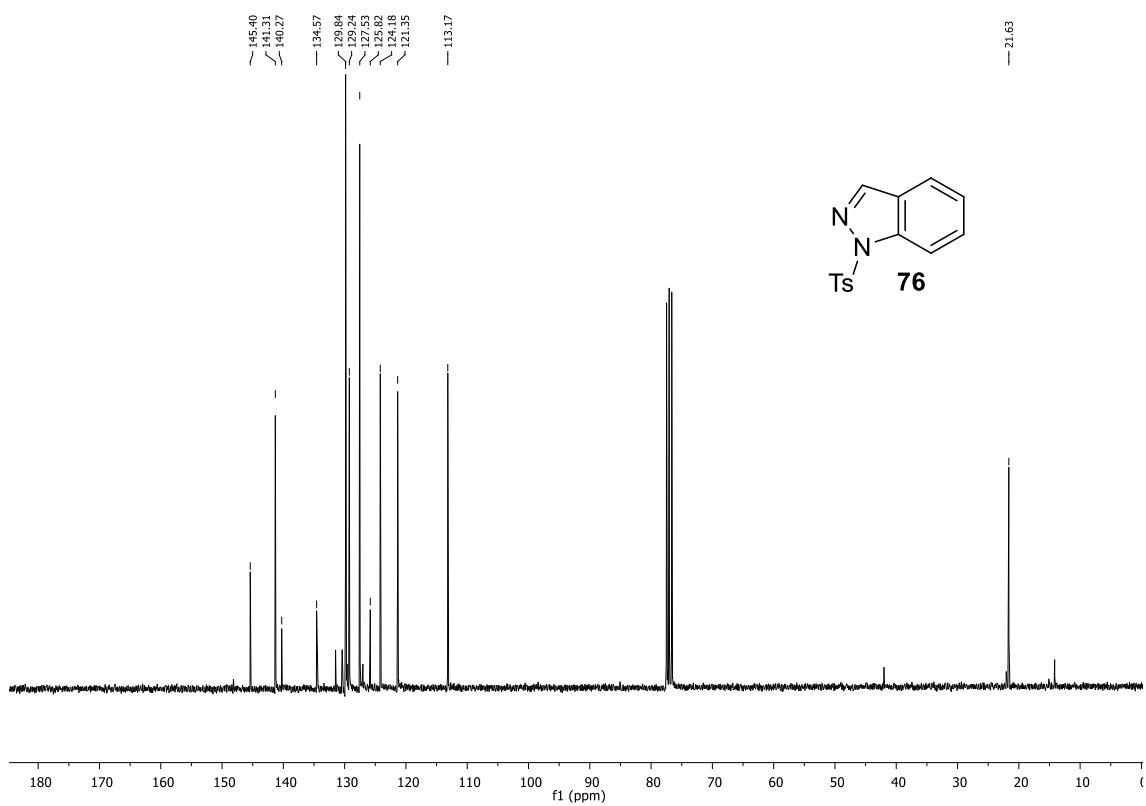
Anexo 108. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **62**, 400 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



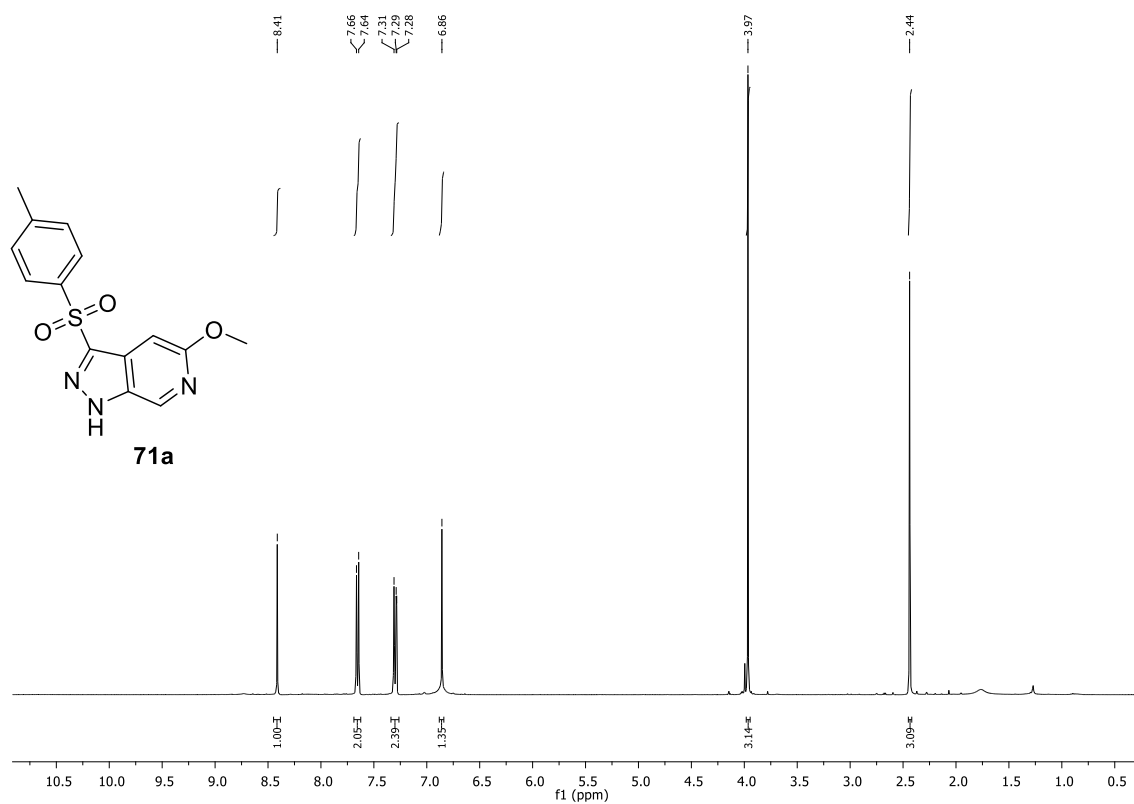
Anexo 109. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **72**, 101 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



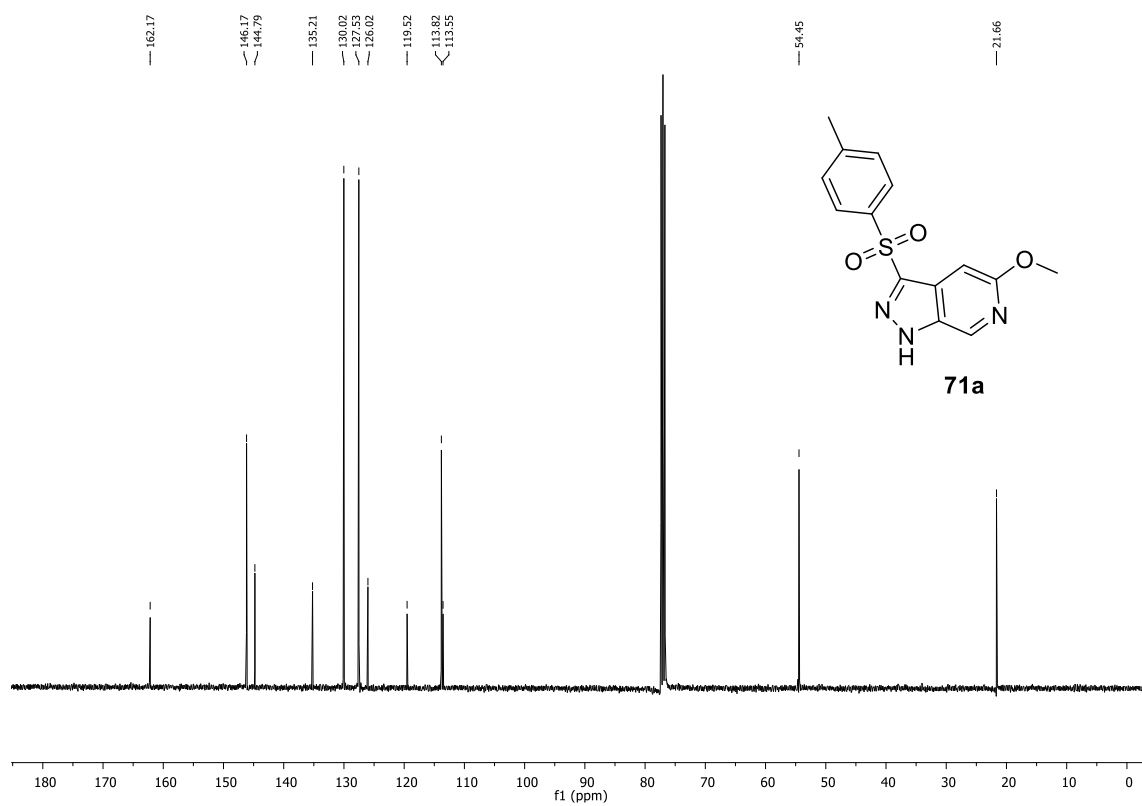
**Anexo 110.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **76**, 400 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



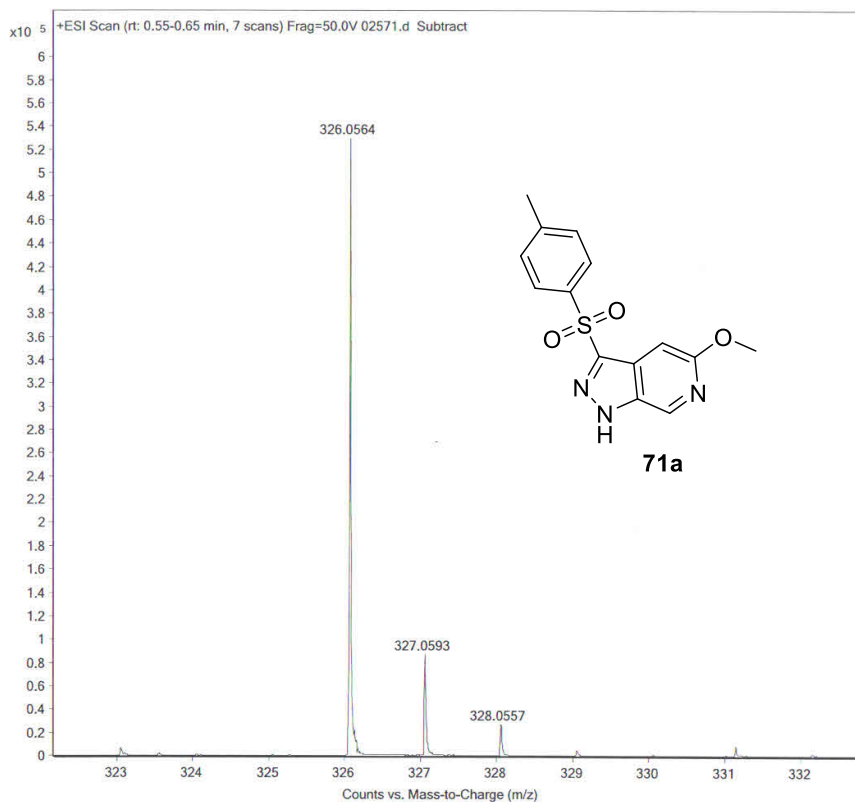
**Anexo 111.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **76**, 101 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



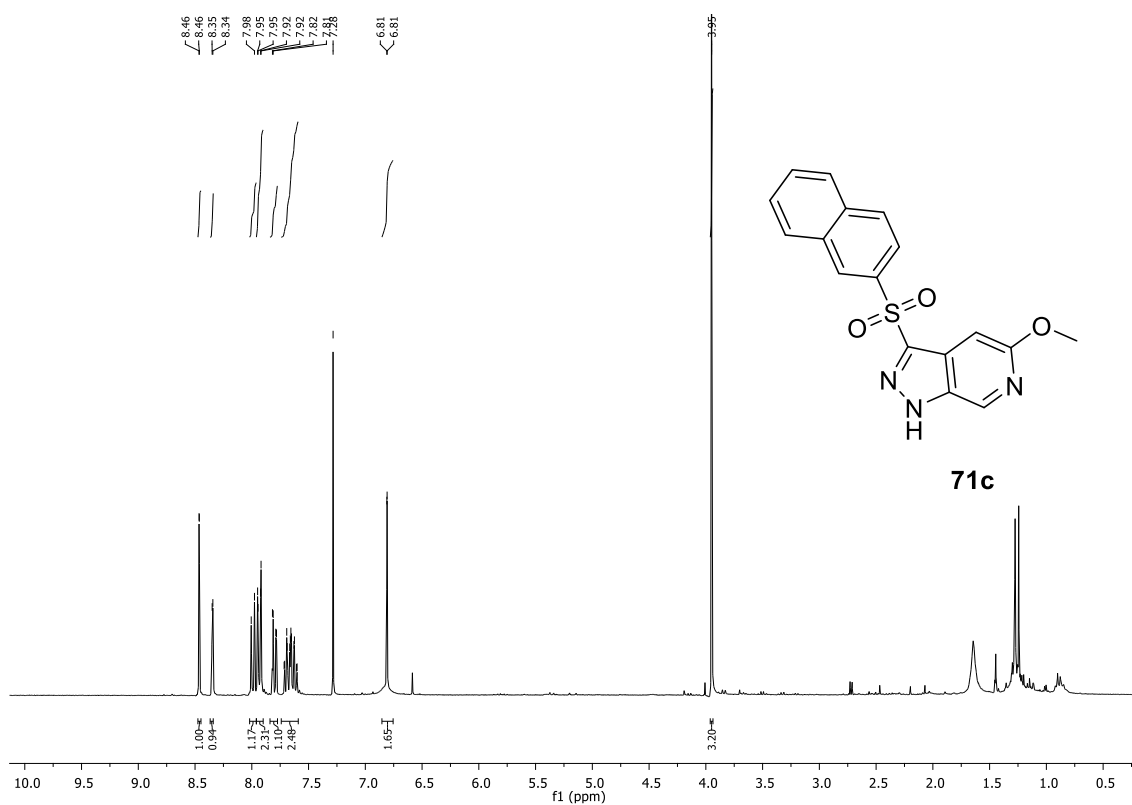
Anexo 112. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **71a**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



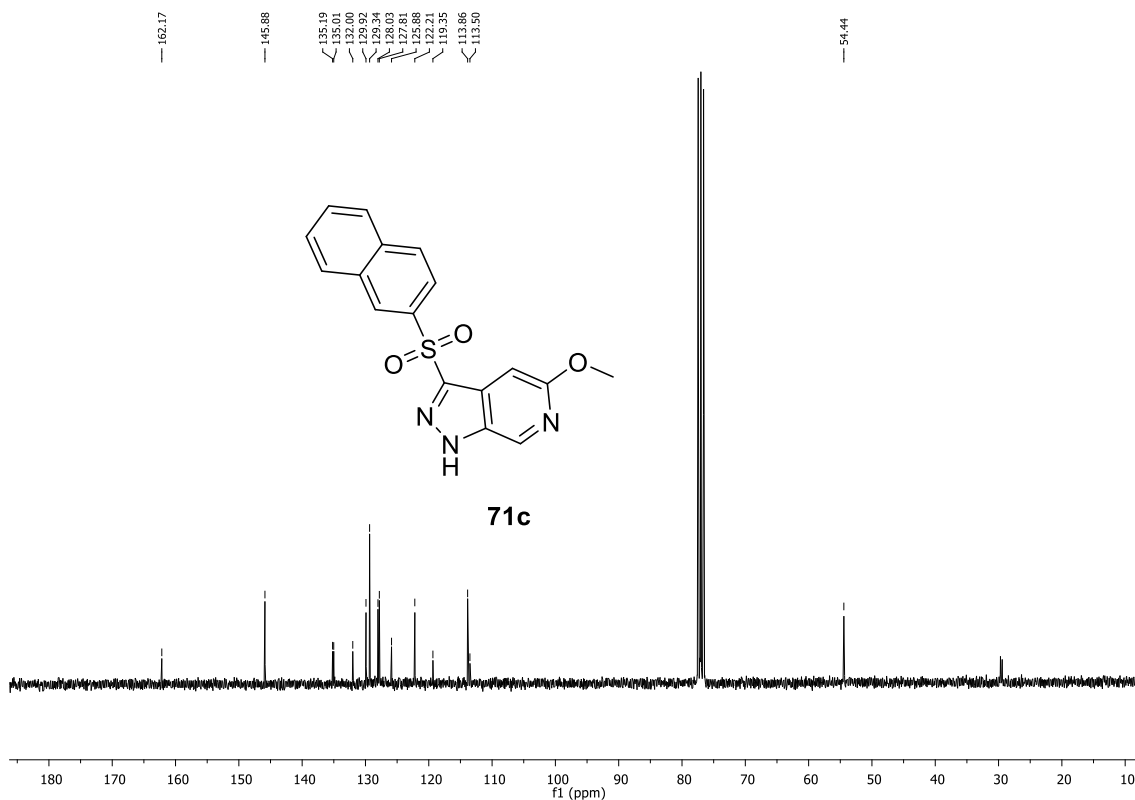
Anexo 113. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **71a**, 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



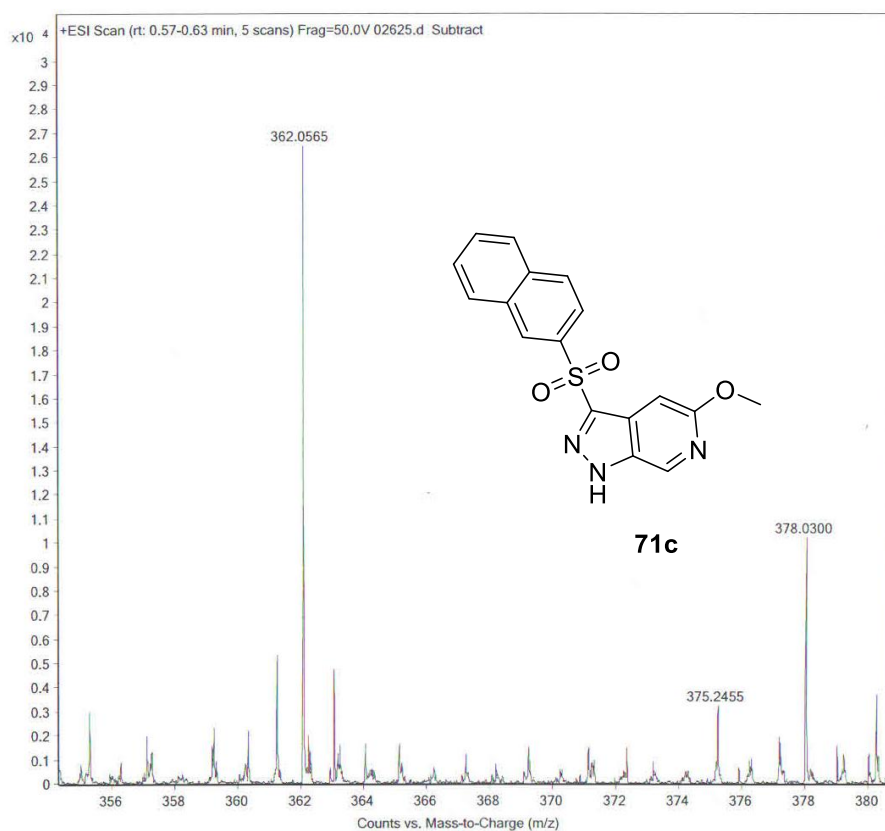
**Anexo 114.** HRMS de **71a** - (ESI) m/z  $[M+H]^+$  calculado para  $[C_{14}H_{13}N_3NaO_3S]^+$  m/z 326.0575, obtido 326.0564.



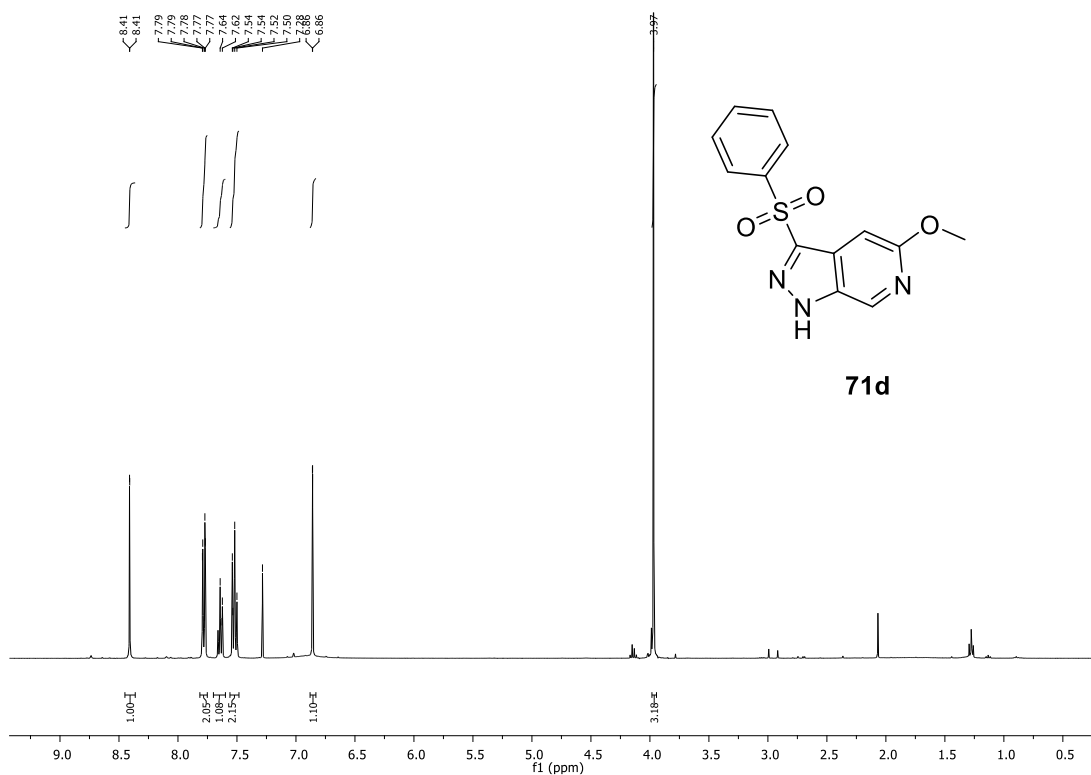
**Anexo 115.** Espectro de RMN de  $^1H$  do composto **71c**, 400 MHz,  $CDCl_3$ .



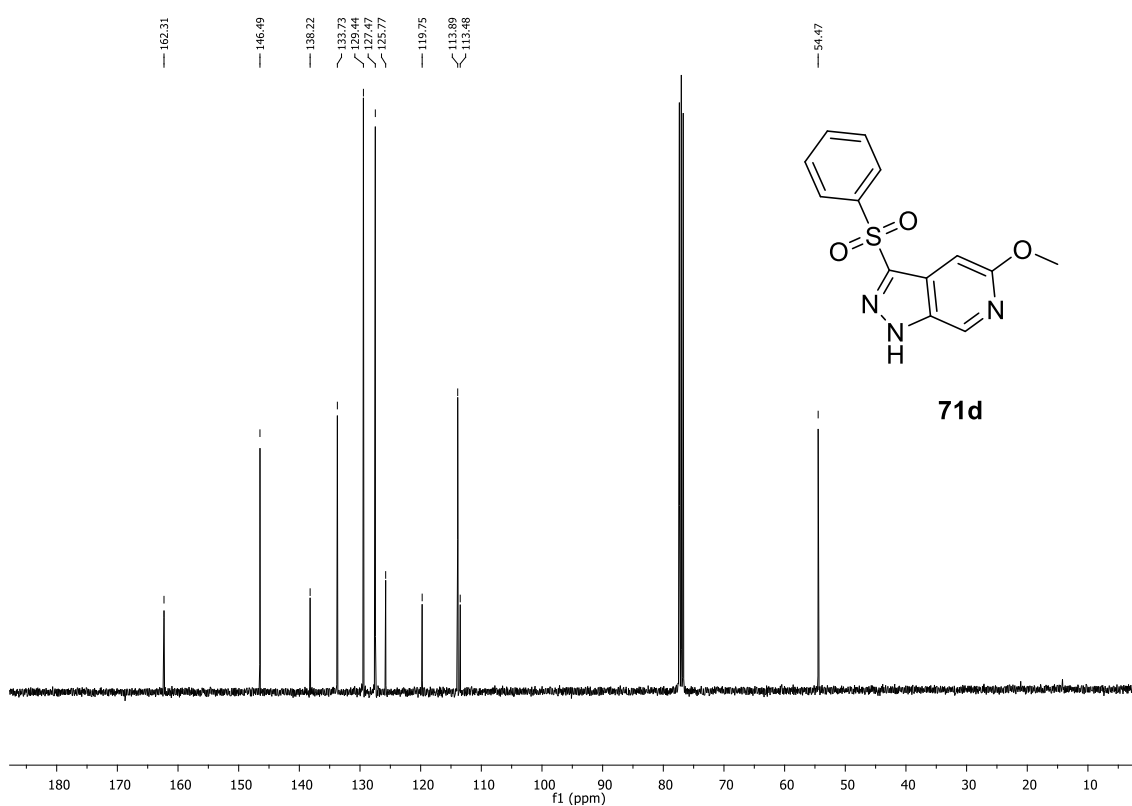
Anexo 116. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **71c**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



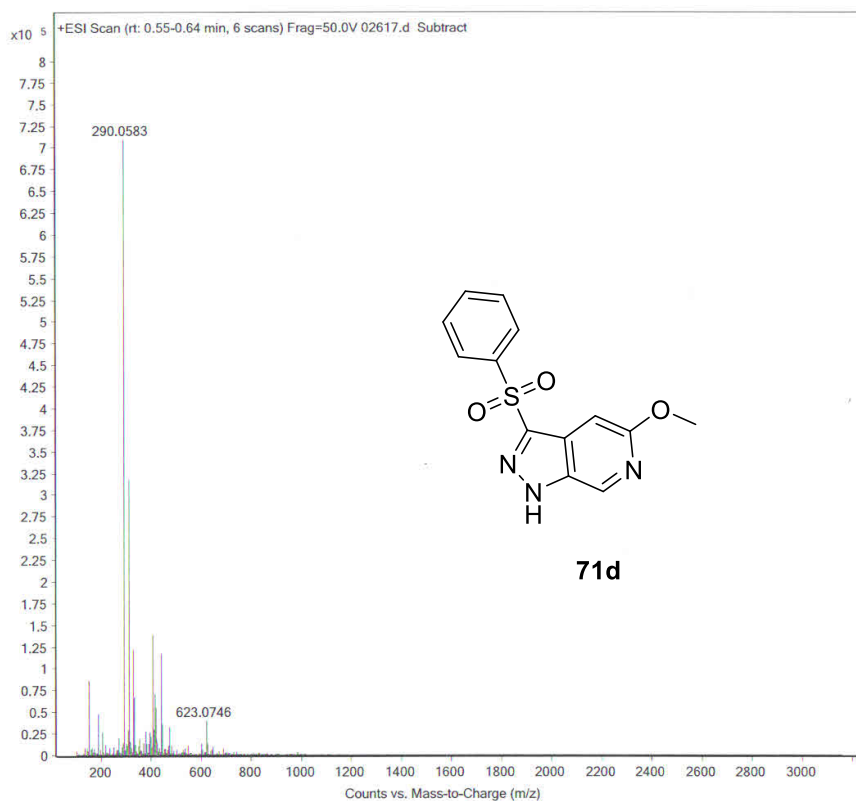
Anexo 117. HRMS de **71c** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$   $m/z$  362.0570, obtido 362.055.



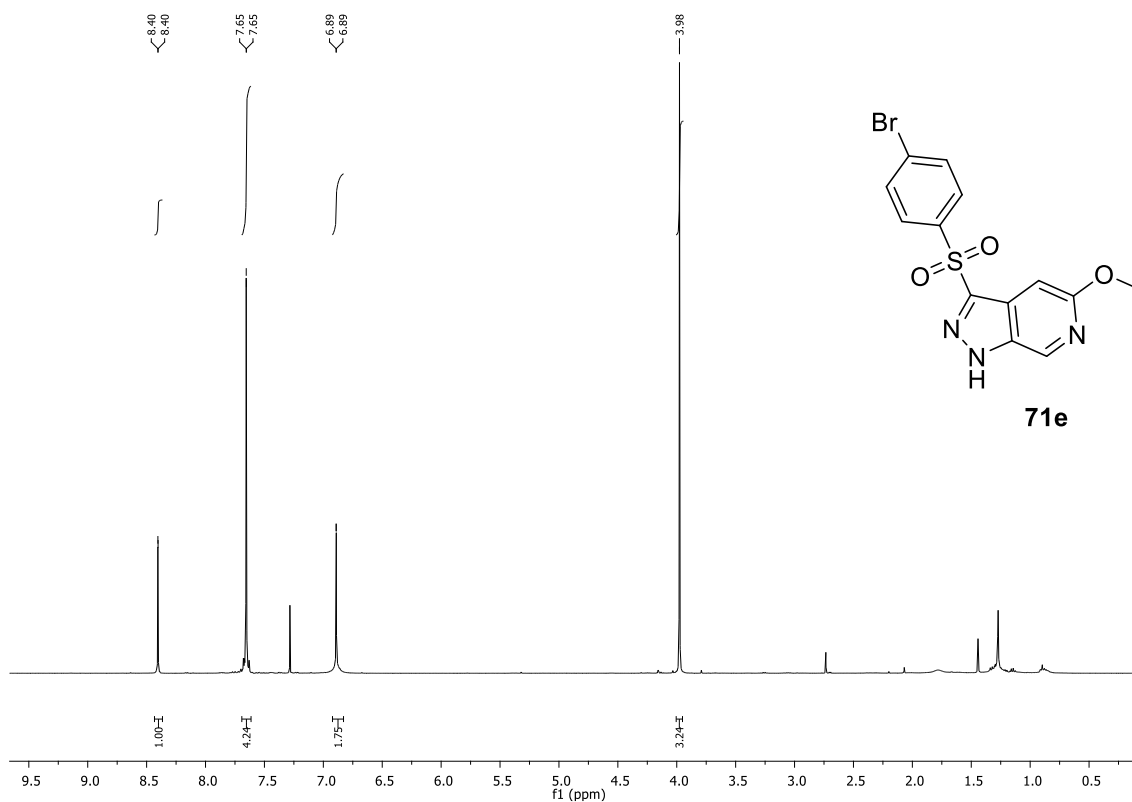
Anexo 118. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **71d**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



Anexo 119. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **71d**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

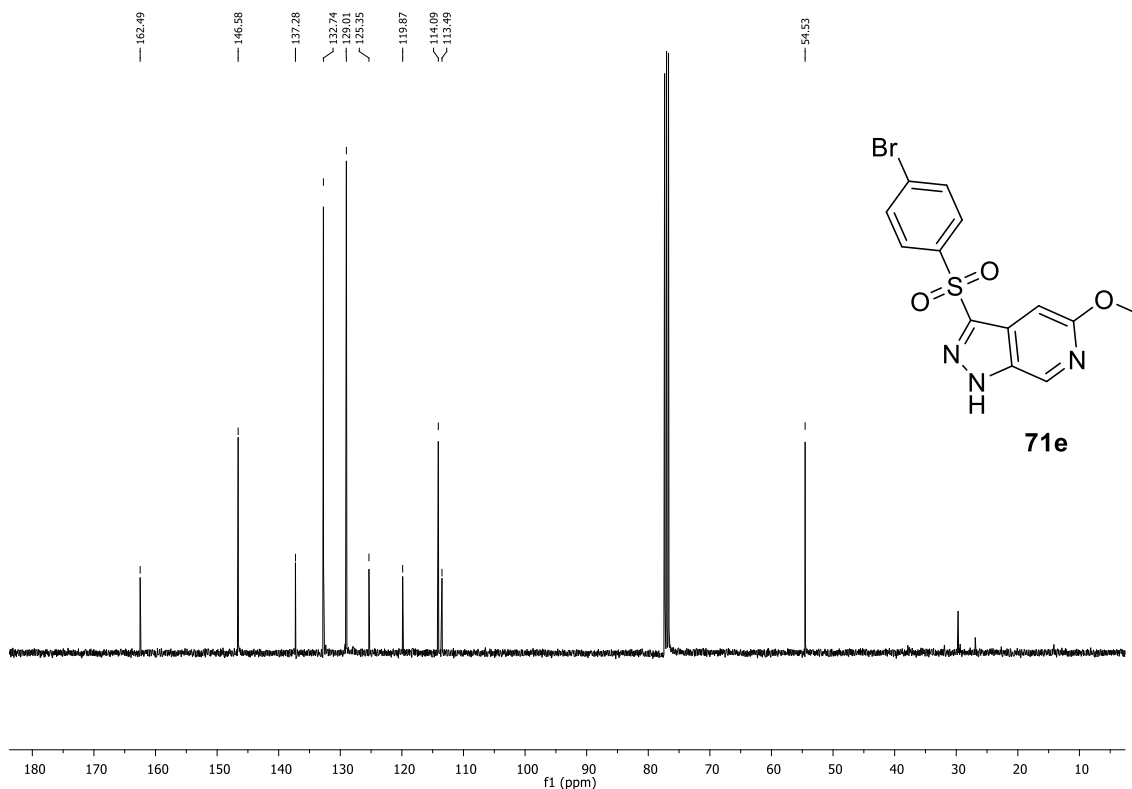


**Anexo 120.** HRMS de **71d** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> m/z 290,0594, obtido 290,0584.

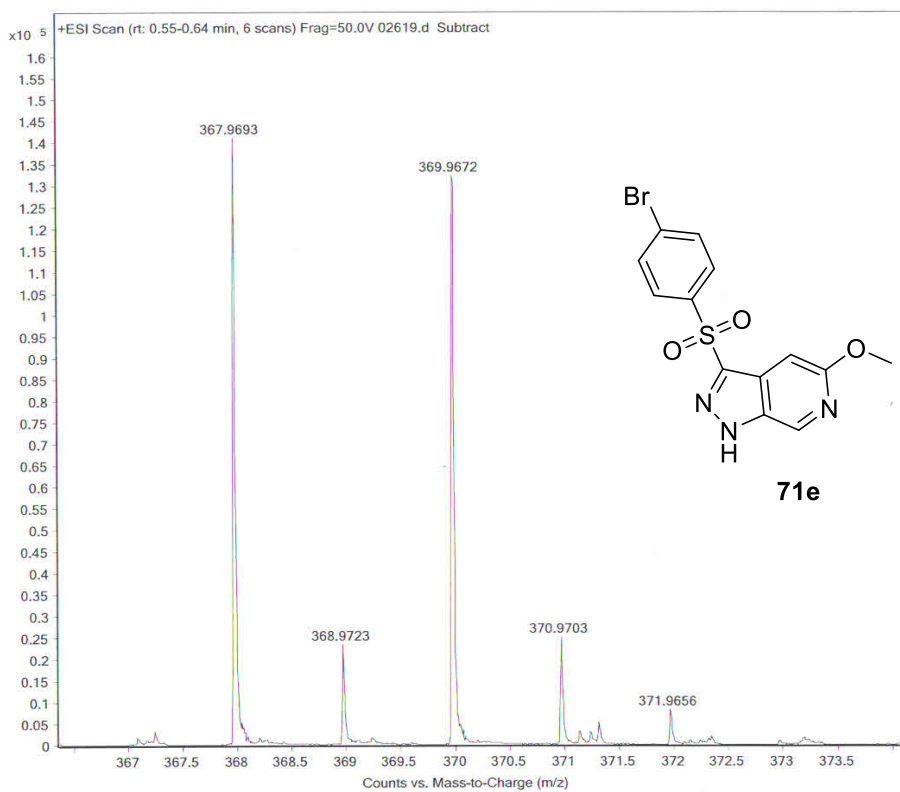


**Anexo 121.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **71e**, 400 mHz, CDCl<sub>3</sub>.

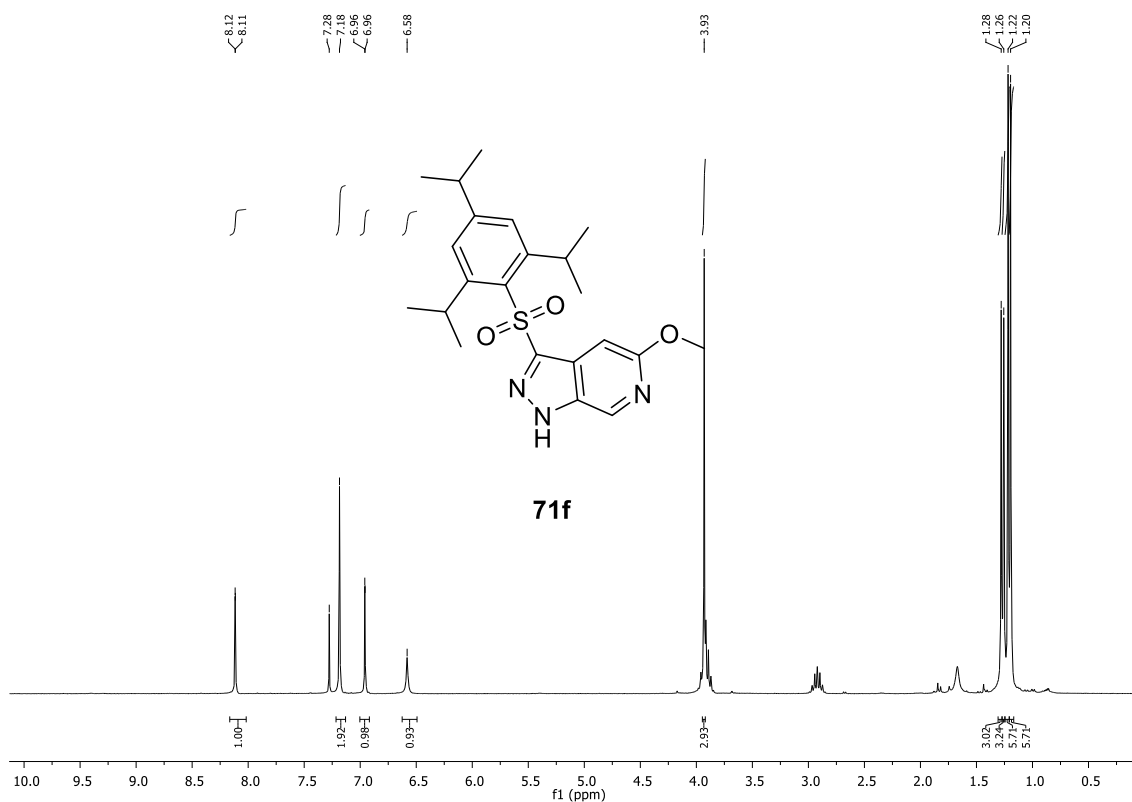




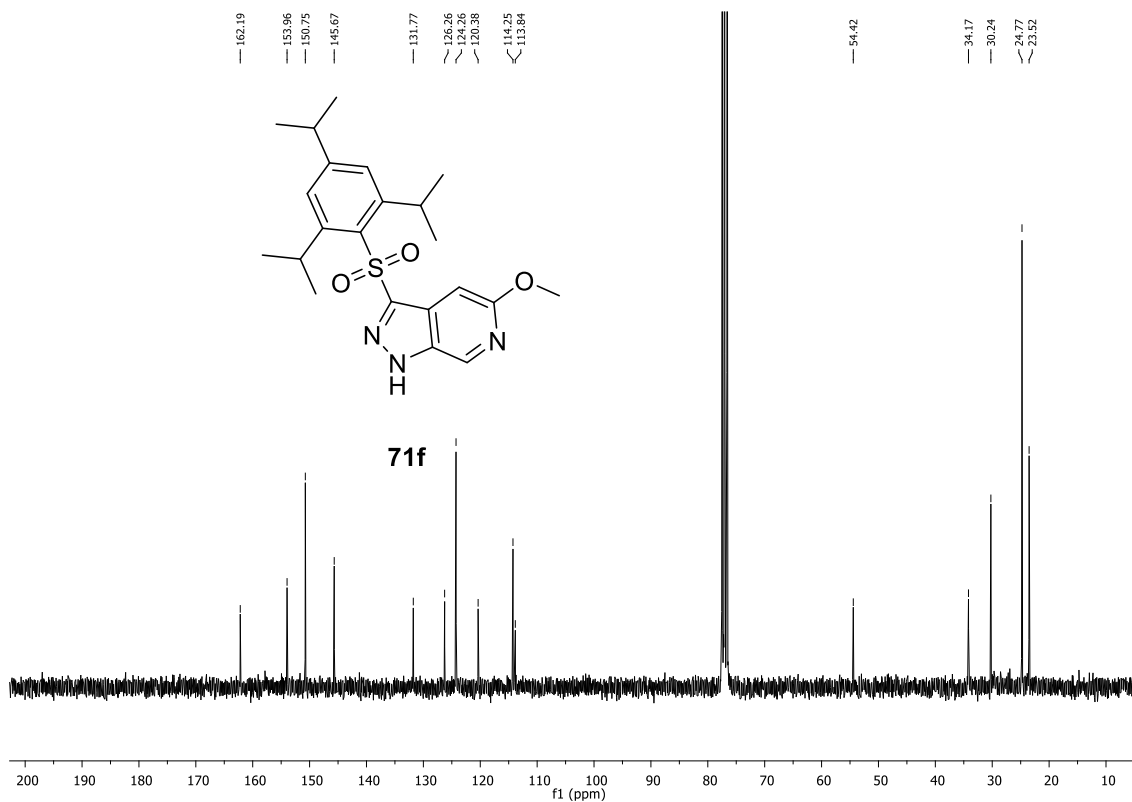
Anexo 122. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **71e**, 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .



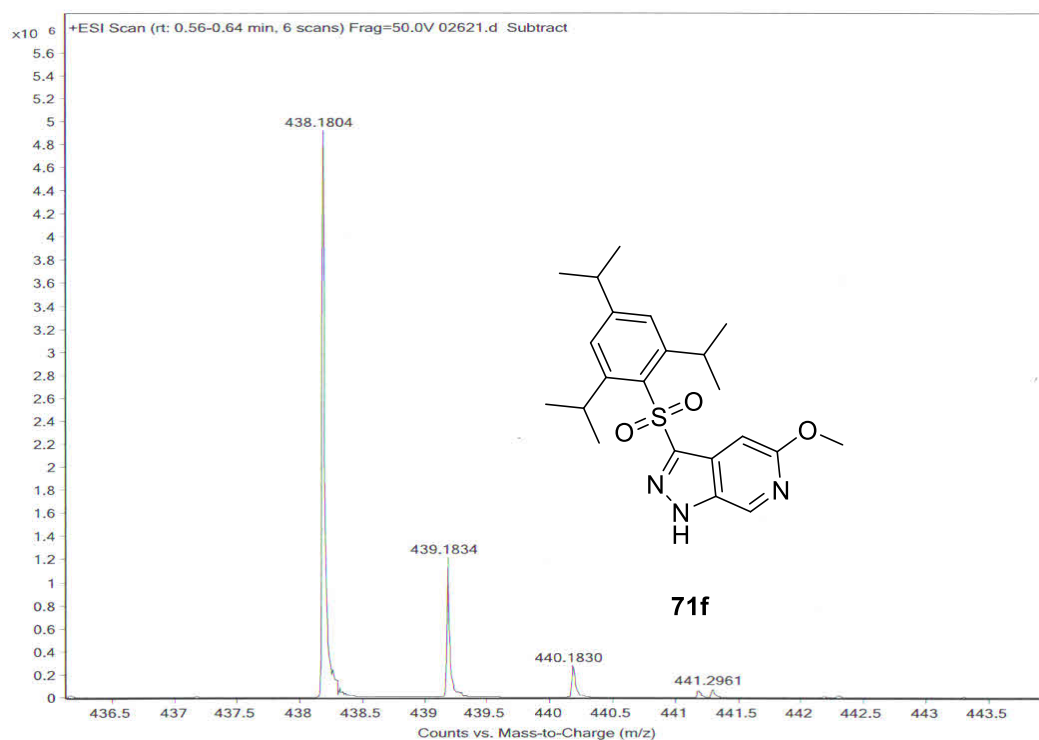
Anexo 123. HRMS de **71e** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}]^+$   $m/z$  367,9699, obtido 367,9672.



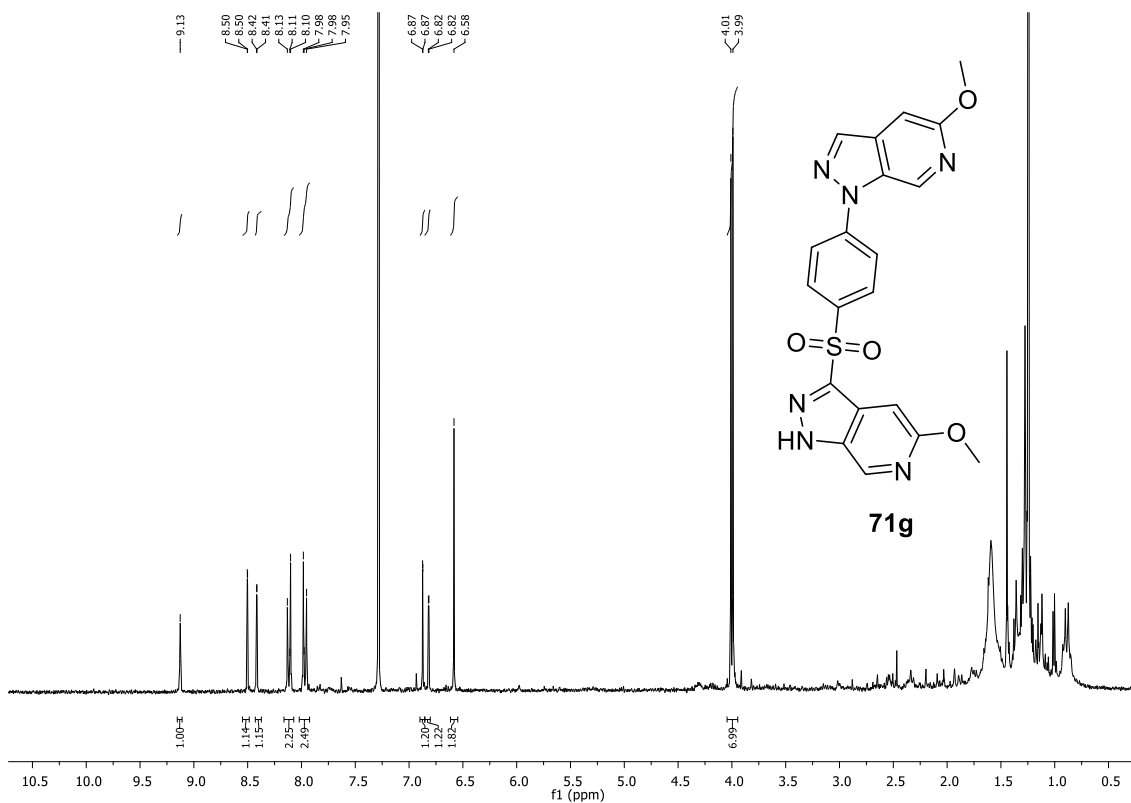
Anexo 124. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **71f**, 400 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



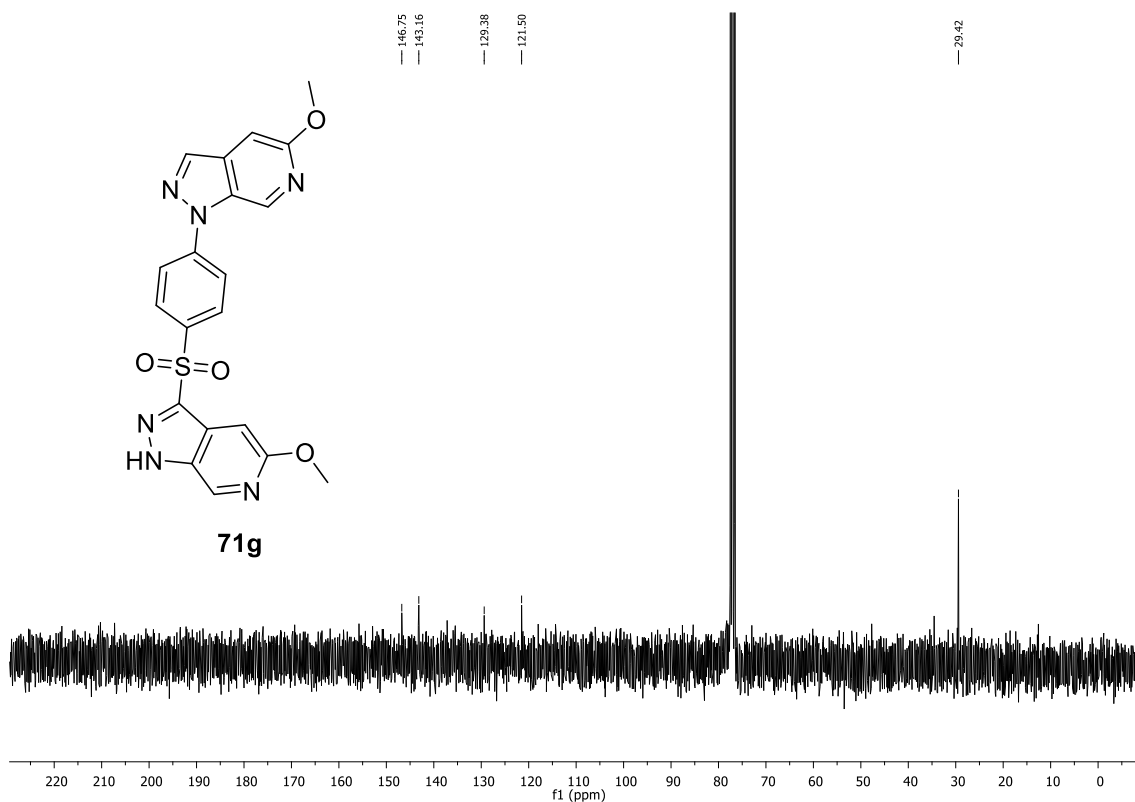
Anexo 125. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **71f**, 101 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



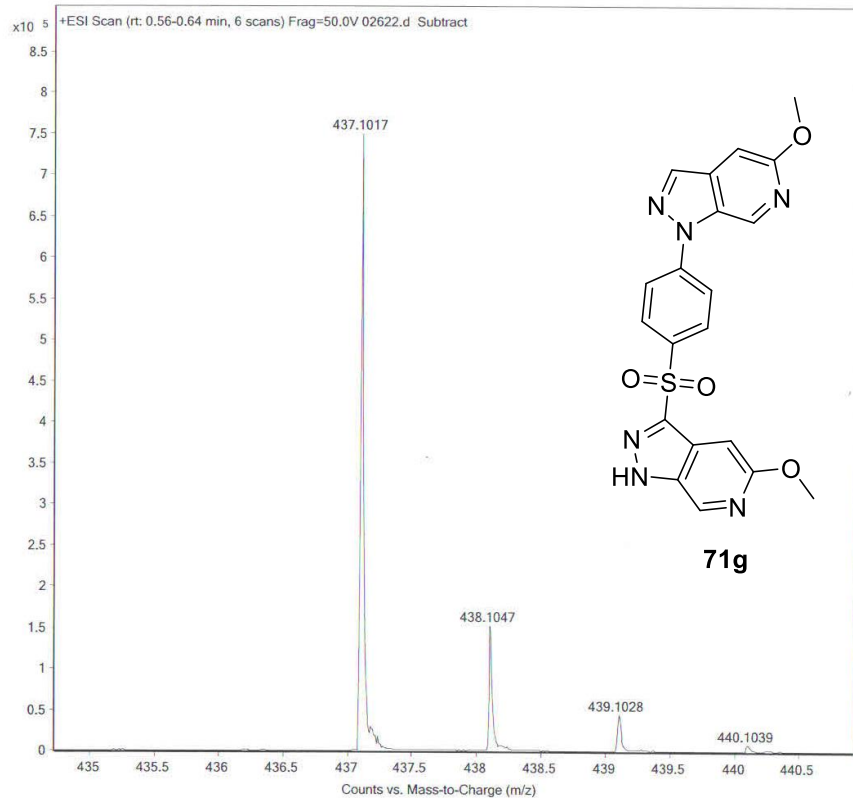
**Anexo 126.** HRMS de **71f** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> m/z 438,1822, obtido 438,1804.



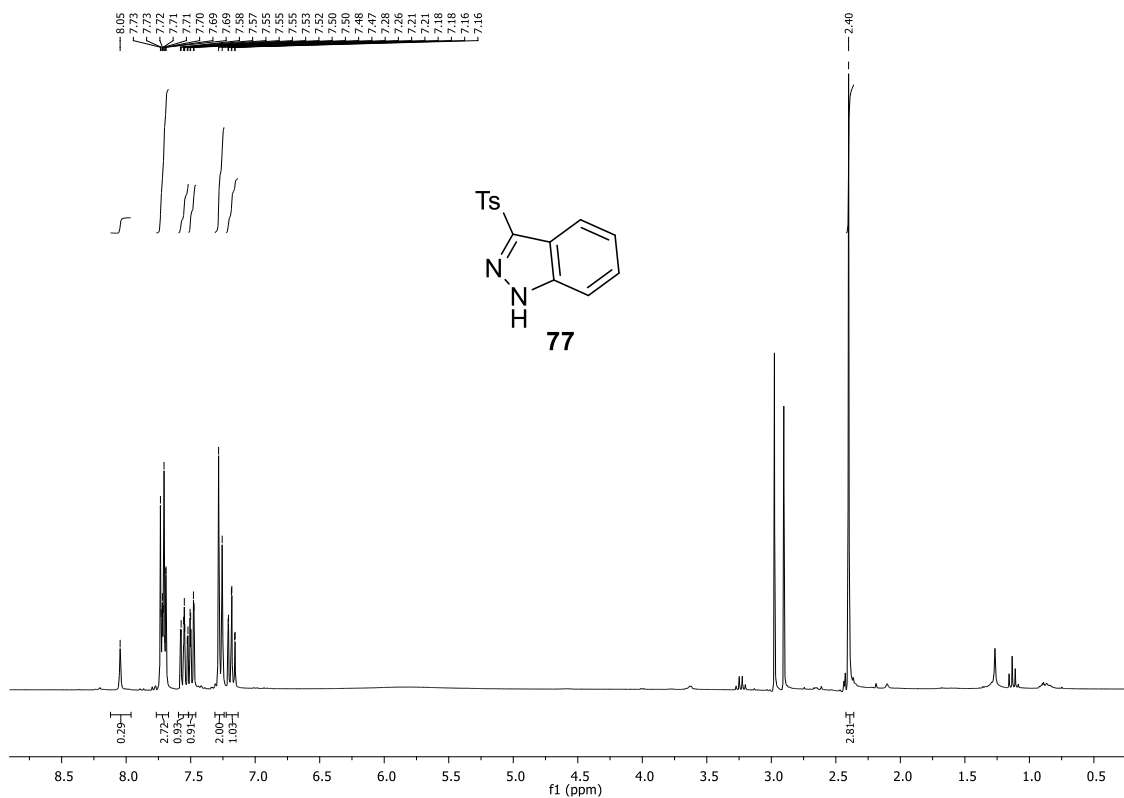
**Anexo 127.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **71g**, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



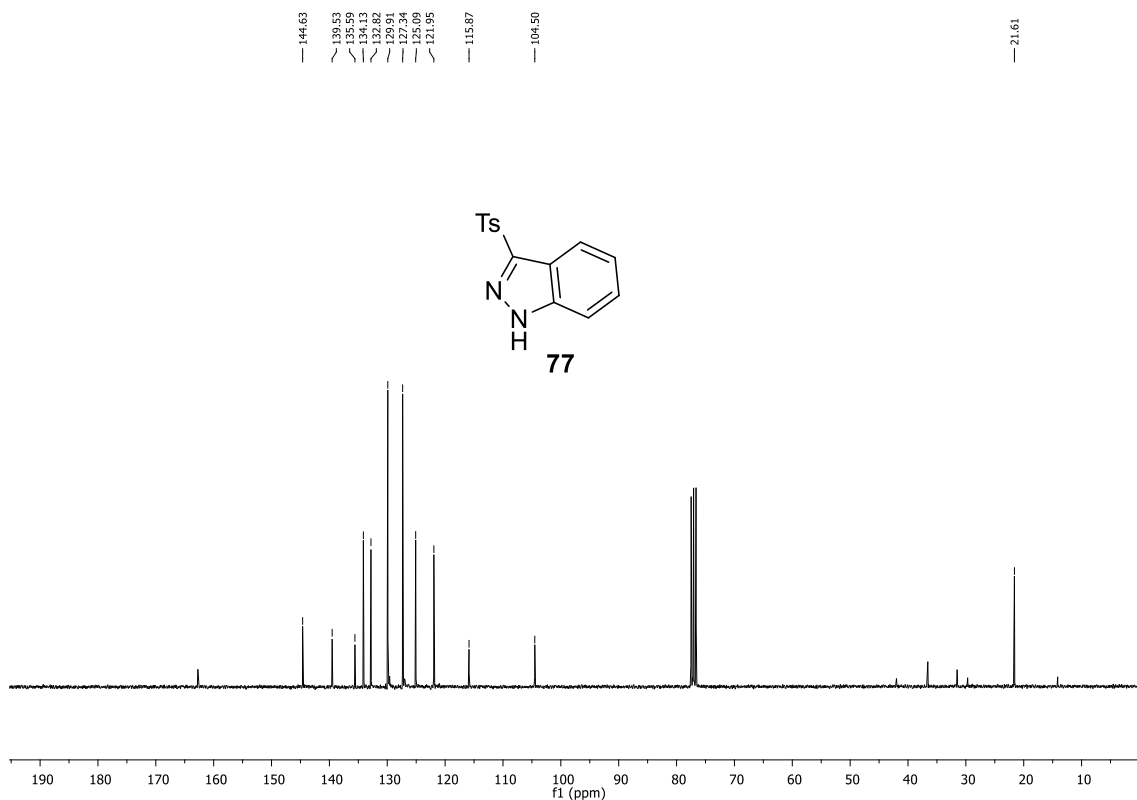
**Anexo 128.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **71g**, 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



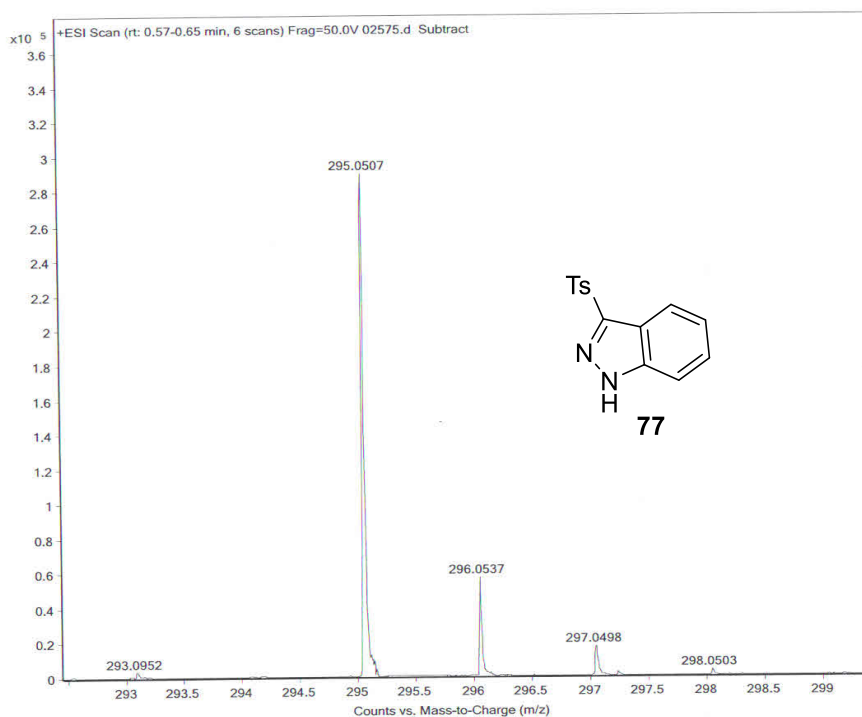
**Anexo 129.** HRMS de **71g** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> m/z 437,1027, obtido 437,1017.



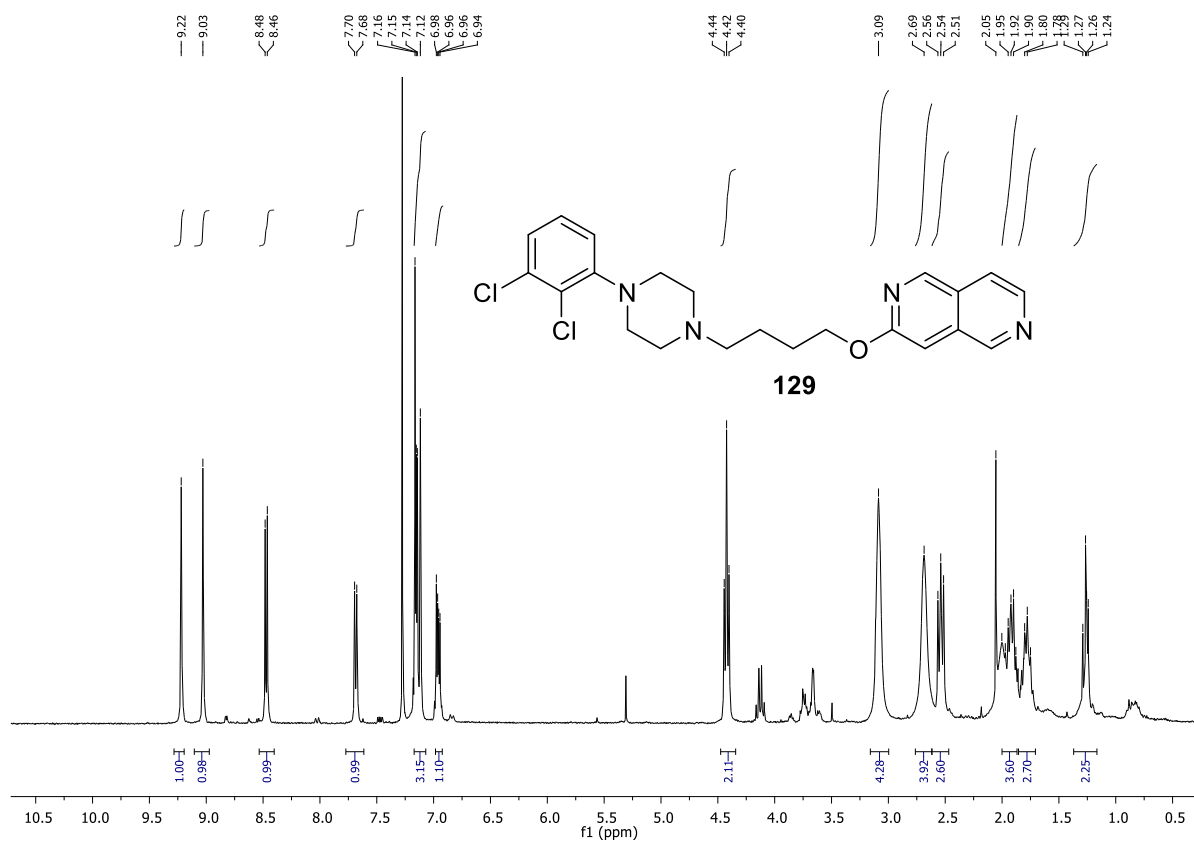
**Anexo 130.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **77**, 400 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



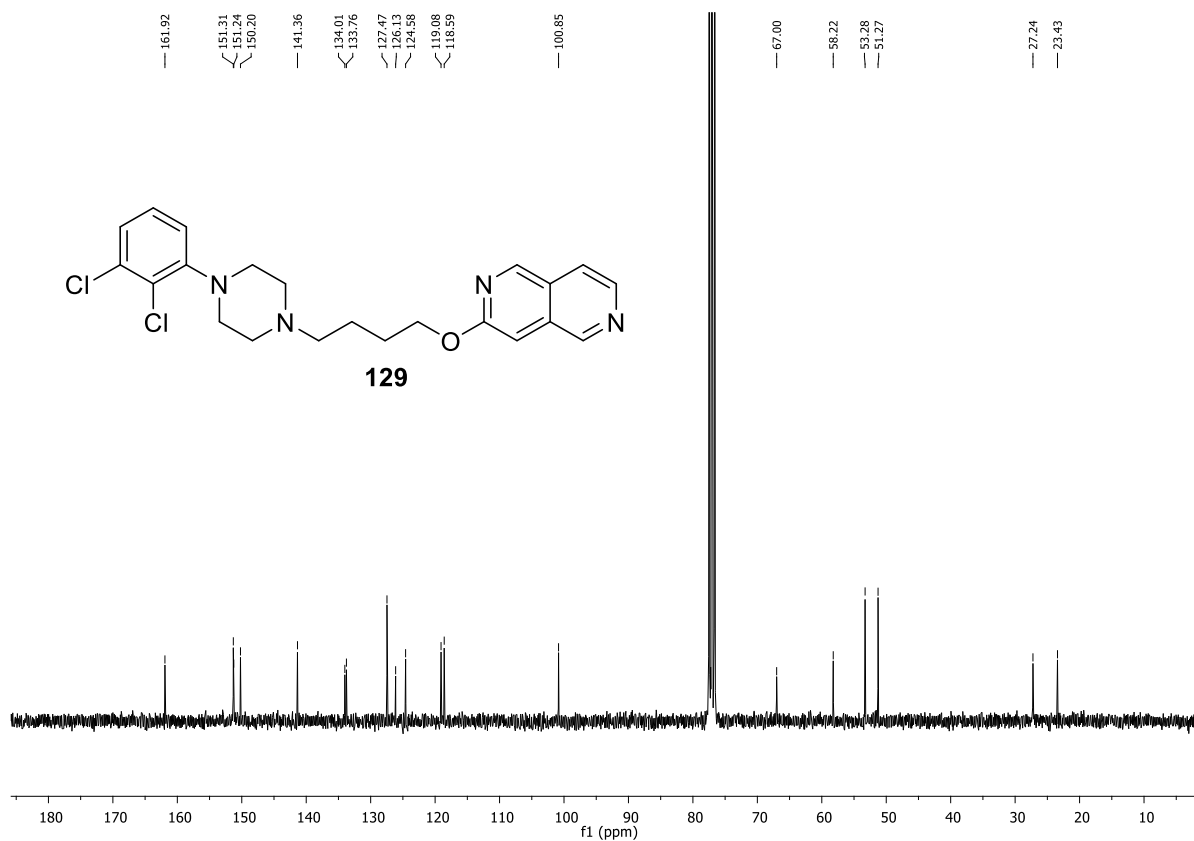
**Anexo 131.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **77**, 101 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



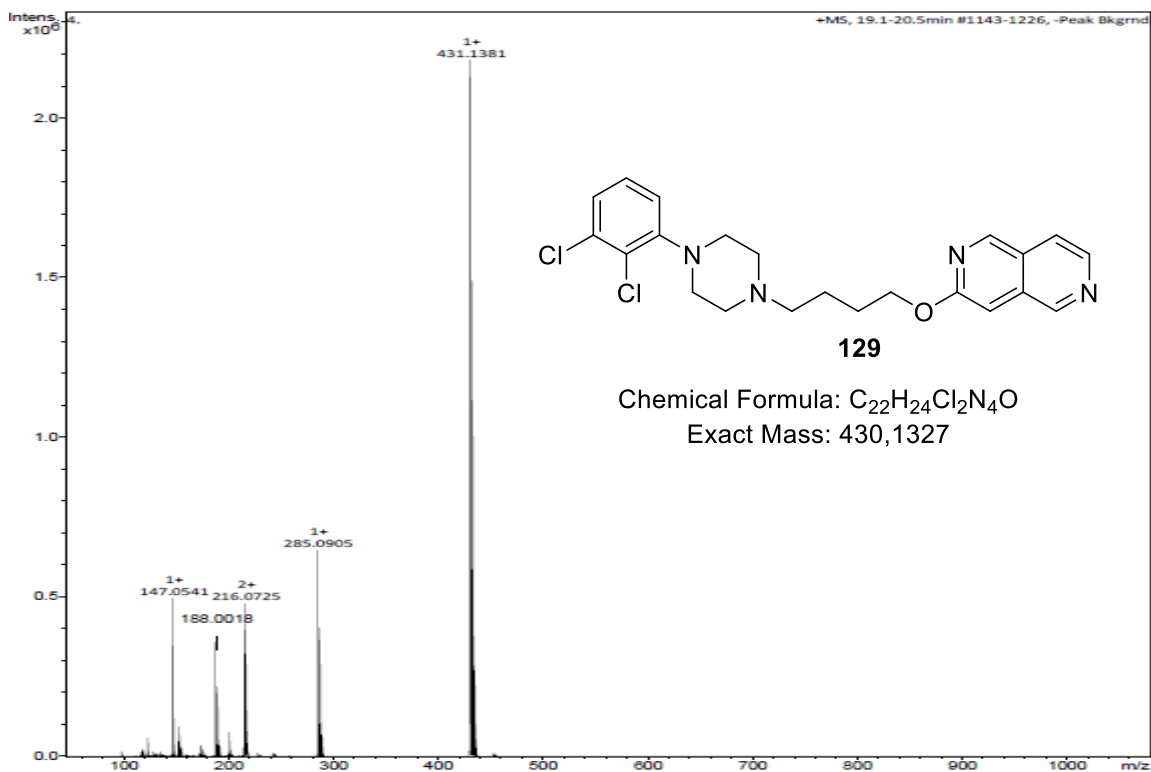
**Anexo 132.** HRMS de **77** - (ESI) m/z [M+H<sup>+</sup>] calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaSO<sub>2</sub>] + m/z 295,0517, obtido 295,0507



**Anexo 133.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **129**, 300 mHz, CDCl<sub>3</sub>.



Anexo 134. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129**, 75 mHz,  $\text{CDCl}_3$ .



Anexo 135. HRMS de **129** - (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$ : 431,1400; obtido: 433,1381.