

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"**

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

Título da Tese de Doutorado: Síntese e exploração de múltiplos vetores sintéticos em fragmentos "heteroaromáticos do futuro".

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.

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.^{1, 2} 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, a ampliação da diversidade estrutural e da qualidade destas bibliotecas, a qual é associada aos compostos de pequeno peso molecular que compõem as coleções com propriedades de "bom fragmento" representando uma amostra superior do espaço químico, é um constante desafio.³ E, inevitavelmente, estas bibliotecas contêm moléculas que não apresentam características de fármacos (pouco ou muito lipofílicas, baixa solubilidade em água). Como consequência, 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,⁴ reduzindo a chance de sucesso e inovação nas buscas.

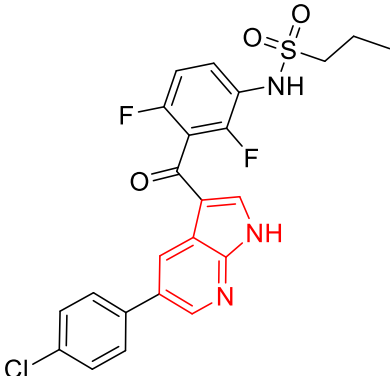
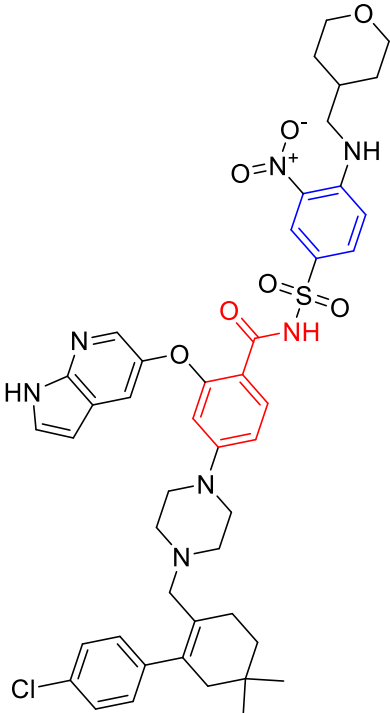
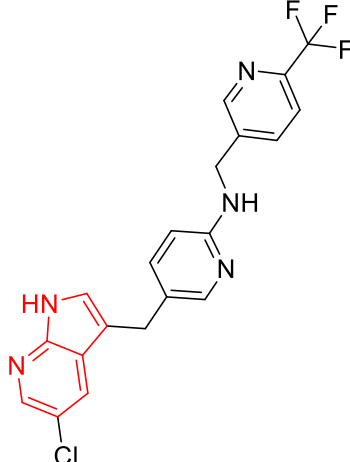
Nesse cenário, surge o conceito de FBDD, apresentando como diferença fundamental das outras abordagens, como a HTS, o pequeno tamanho dos fragmentos na biblioteca de triagem. Fragmentos são moléculas com pesos moleculares (MWs) que podem variar de 140-230 g mol^{-1} , de acordo com as classificações mais modernas.⁵ 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.^{5, 6} No entanto, esta vantagem em relação ao menor tamanho também resulta na necessidade de métodos de triagens mais sensíveis (por exemplo, raios

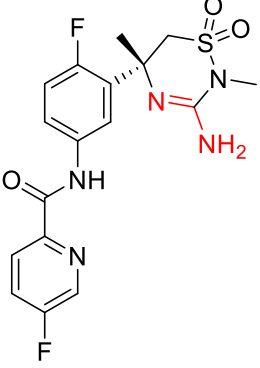
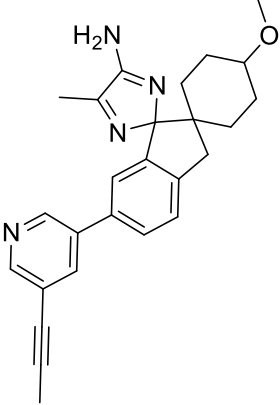
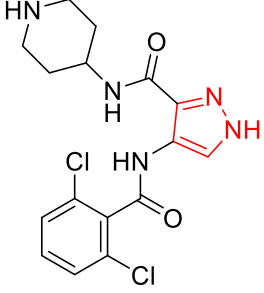
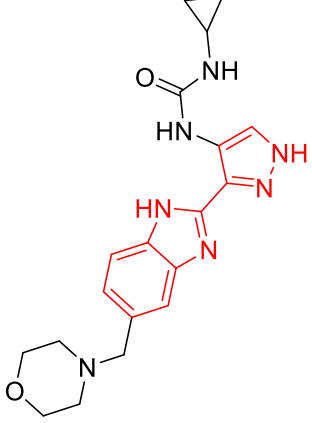
X, RMN, ITC, SPR), devido à fraca afinidade de ligação entre fragmento e macromolécula. A Cristalografia por difração de raios X é amplamente utilizada para elucidar interações do fragmento com macromoléculas, para possibilitar o crescimento de fragmentos e a progressão de compostos *hit-to-lead*, na qual a afinidade com o alvo é aumentada para níveis de nM.⁵

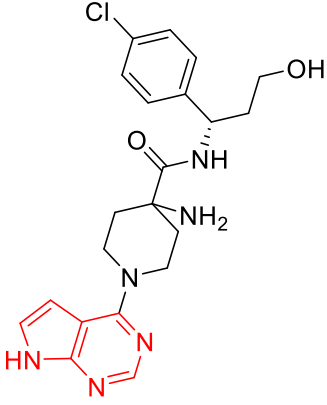
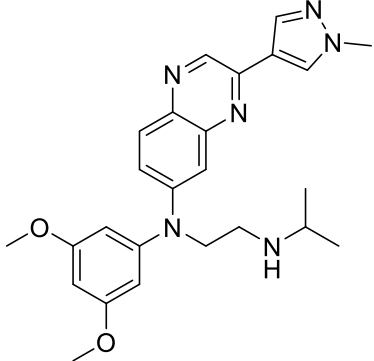
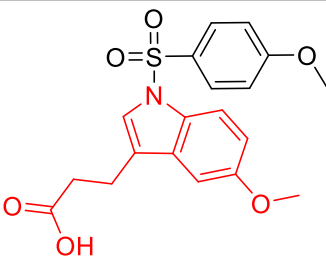
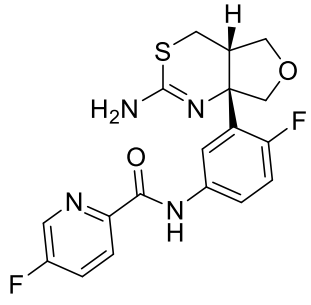
A construção de fragmentos que sejam potenciais ligantes para um determinado alvo, assim como a rápida evolução de compostos *hits* para líderes (otimização de compostos *hit-to-lead*), é realizada tendo como foco a eficiência de ligação. A eficiência de ligação ($LE = 1.36 \times pIC50/\text{átomos pesados}$) se refere a contribuição energética da interação de cada átomo pesado em uma determinada molécula com a macromolécula.⁷ 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*.

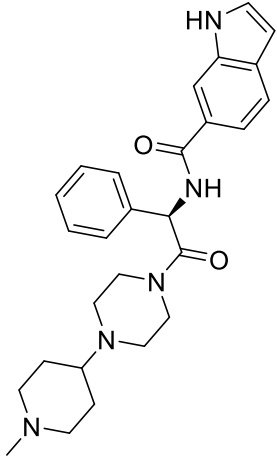
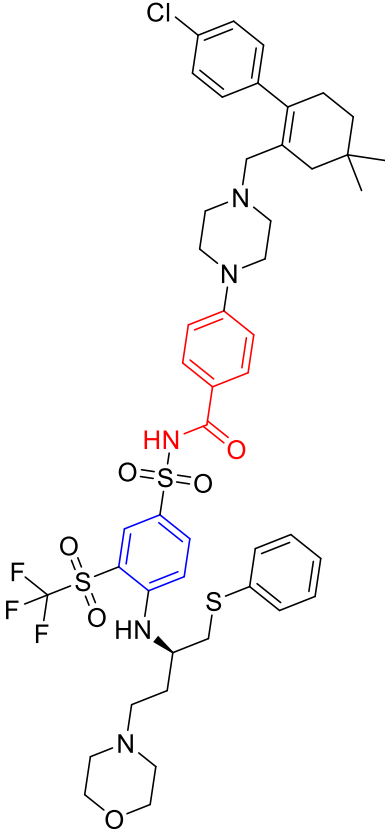
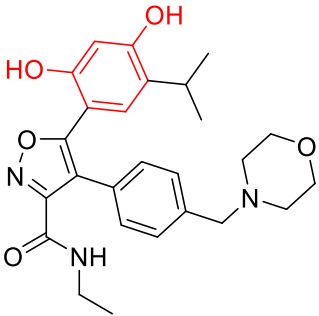
Um dos principais marcos para a FBDD foi a aprovação do primeiro fármaco desenvolvido por meio desta abordagem. Em 2011, o FDA aprovou o Zelboraf® (vemurafenibe, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A) para tratamento de melanoma.⁸ Desde então, a abordagem de FBDD vem sendo amplamente praticada 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).⁹

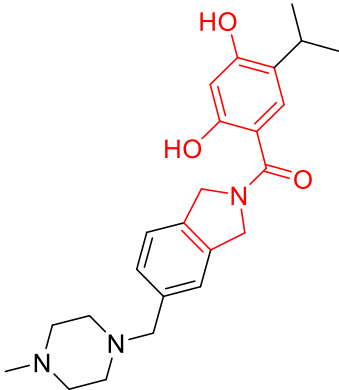
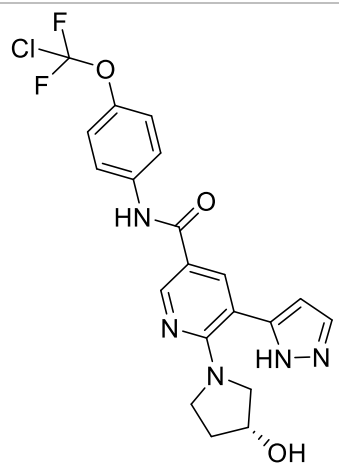
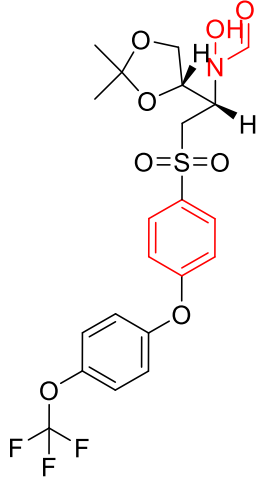
Tabela 1. Compostos derivados da estratégia de FBDD em estudos clínicos ou aprovados.⁹

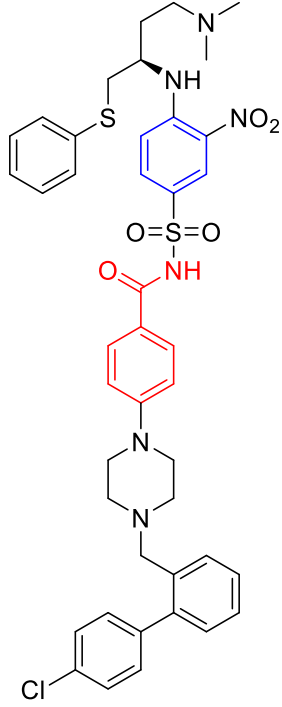
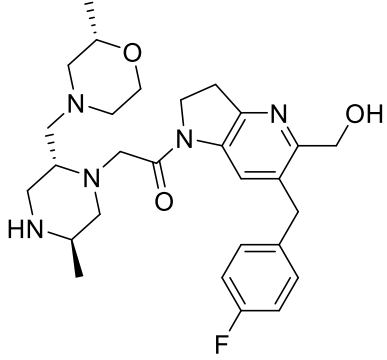
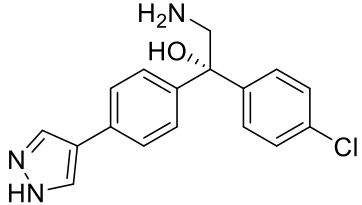
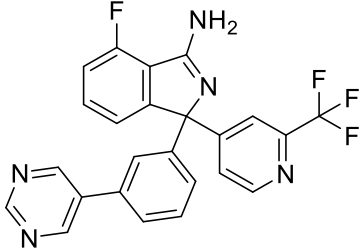
Fármaco	Empresa	Alvo	Status	Estrutura (fragmento destacado)
Vemurafenib	Plexikon	BRAF-V600e	Aprovado	 <p>The structure shows a central benzimidazole ring system highlighted in red. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 2-position and a 2,6-difluoro-4-(propylsulfamoyl)phenyl group at the 5-position.</p>
Venetoclax	AbbVie, Genentech	BCL-2	Aprovado	 <p>The structure features a central benzimidazole ring system highlighted in red. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 2-position, a piperazine ring at the 5-position, and a 4-(4-(methylpiperidin-2-yl)phenyl)-2-nitrophenylamino group at the 6-position.</p>
PLX3397	Plexikon	FMS, KIT e FLT3-ITD	Fase III	 <p>The structure shows a central benzimidazole ring system highlighted in red. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 2-position and a 4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl group at the 5-position.</p>

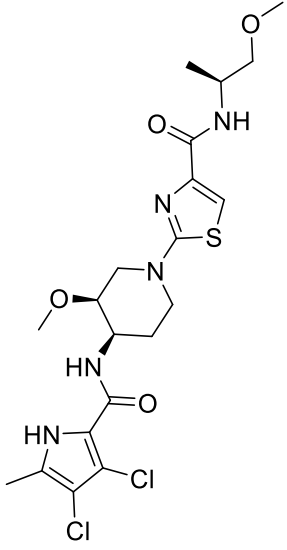
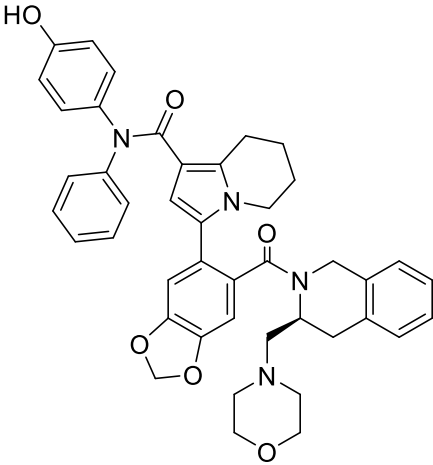
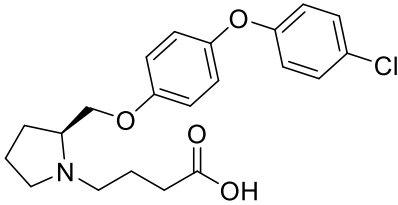
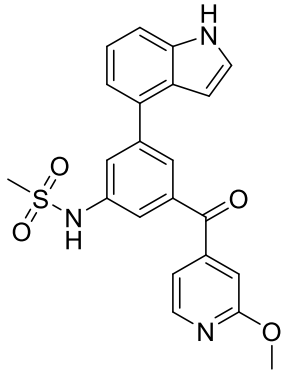
Verubecestat	Merck	BACE1	Fase III	 <p>The structure of Verubecestat features a central benzamide core. The benzamide ring is substituted with a fluorine atom at the para position and a 4-fluorophenyl group at the ortho position. The amide nitrogen is attached to a 4-fluorophenyl ring. A chiral center is present, with a methyl group on a wedge and a propylsulfonamide group on a dash. The propylsulfonamide group consists of a propyl chain connected to a sulfonamide group (-SO₂NH-), which is further substituted with a methyl group.</p>
AZD3293	Astex, AstraZeneca, Lilly	BACE1	Fase II/III	 <p>The structure of AZD3293 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the imidazole nitrogens is substituted with a methyl group and a 4-amino-2-methoxyphenyl group. The other nitrogen is part of a fused ring system. A 4-ethynylpyridin-2-yl group is attached to the benzimidazole core. The ethynyl group is represented by three parallel lines.</p>
AT7519	Astex	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 e CDK9	Fase II	 <p>The structure of AT7519 consists of a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a piperidine ring. The other nitrogen is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a 2-chlorophenyl group.</p>
AT9283	Astex	Aurora e JAK2	Fase II	 <p>The structure of AT9283 features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a cyclopropyl group. The other nitrogen is substituted with a 2,4-diazolopyridin-5-yl group. The benzimidazole core is also substituted with a 2-(2-morpholinoethyl)phenyl group.</p>

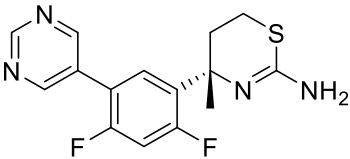
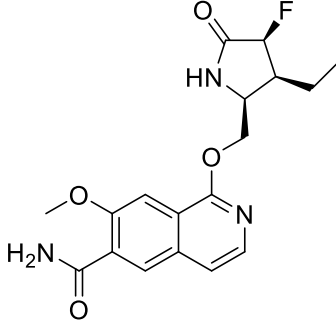
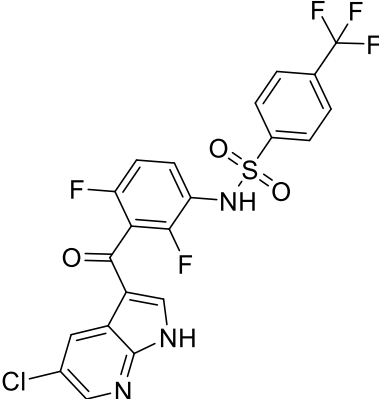
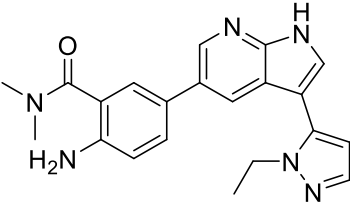
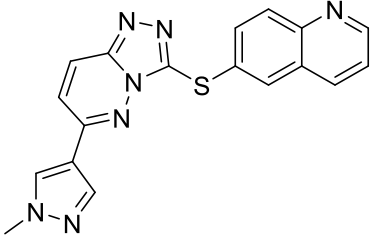
AZD5363	AstraZeneca, Astex	AKT	Fase II	 <p>The structure of AZD5363 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 7H-benzotriazole group. The other nitrogen is substituted with a primary amide group (-NH-CO-). This amide group is further substituted with a 4-chlorophenyl ring and a 2-hydroxyethyl group.</p>
Erdafitinib	Johnson&Johnson, Astex	FGR1-FGR4	Fase II	 <p>The structure of Erdafitinib consists of a central benzimidazole ring system. One of the imidazole nitrogens is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that ends in a secondary amine group (-NH-CH(CH₃)-CH₃).</p>
Indeglitazar	Plexikon	PPAR agonista	Fase II	 <p>The structure of Indeglitazar features a central indazole ring system. One of the indazole nitrogens is substituted with a 4-methoxyphenyl ring. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that ends in a carboxylic acid group (-COOH).</p>
LY2886721	Lilly	BACE1	Fase II	 <p>The structure of LY2886721 is a complex molecule. It features a central piperazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl chain that ends in a primary amine group (-NH₂). The piperazine ring is also substituted with a 4-fluorophenyl group and a 4-fluorophenyl ring.</p>

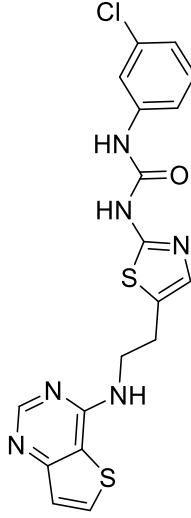
LY517717	Lilly, Protherics	FXA	Fase II	 <p>Chemical structure of LY517717, a FXA inhibitor. It features a central chiral carbon atom bonded to a phenyl ring, a benzimidazole ring, and two amide groups. One amide group is attached to a piperazine ring, which is further substituted with a methylpiperidine ring.</p>
Navitoclax	AbbVie	BCL-2 e BCL-X ₁	Fase II	 <p>Chemical structure of Navitoclax, a BCL-2 and BCL-X₁ inhibitor. The structure is highly complex, featuring a central chiral carbon atom bonded to a piperazine ring, a sulfonamide group, a sulfonamide group with a trifluoromethyl group, and a thioether group. The piperazine ring is further substituted with a 4-chlorophenyl group and a 4-methylpiperidine ring.</p>
NVP-AUY922	Novartis, Vernalis	HSP90	Fase II	 <p>Chemical structure of NVP-AUY922, an HSP90 inhibitor. It features a central chiral carbon atom bonded to a piperazine ring, a sulfonamide group, a sulfonamide group with a trifluoromethyl group, and a thioether group. The piperazine ring is further substituted with a 4-chlorophenyl group and a 4-methylpiperidine ring.</p>

Onalespib	Astex	HSP90	Fase II	 <p>Chemical structure of Onalespib, a HSP90 inhibitor. It features a piperazine ring connected via a methylene group to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a 2-hydroxy-3-isopropyl-5-hydroxyphenyl group.</p>
ABL001	Novartis	BCL-ABL	Fase I	 <p>Chemical structure of ABL001, a BCL-ABL inhibitor. It consists of a central pyridine ring substituted with a 4-(chlorodifluoromethoxy)phenylamino group, a 2-hydroxy-5H-imidazole ring, and a 2-hydroxy-1H-imidazole ring.</p>
ABT-518	AbbVie	MMP2 e MMP9	Fase I	 <p>Chemical structure of ABT-518, a MMP2 and MMP9 inhibitor. It features a central sulfonamide group (SO₂NH) attached to a 4-(difluoromethoxy)phenyl ring and a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-yl group.</p>

ABT-737	AbbVie	BCL-2 e BCL-XL	Fase I	 <p>The chemical structure of ABT-737 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-nitrophenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(benzylthio)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group.</p>
ASTX660	Astex	XIAP e Ciap1	Fase I	 <p>The chemical structure of ASTX660 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group.</p>
AT13148	Astex	AKT, S6K1 E ROCK	Fase I	 <p>The chemical structure of AT13148 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group.</p>
AZD3839	AstraZeneca, Astex	BACE1	Fase I	 <p>The chemical structure of AZD3839 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)piperazine-1-ylmethyl group.</p>

AZD55099	AstraZeneca	Topoisomerase bacteriana II	Fase I	 <p>The structure of AZD55099 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2-thiazolyl group, which is further substituted at the 4-position with a (1S)-1-(2-methoxyethyl)amino group. The other nitrogen of the piperazine is substituted with a (1S)-1-(2-chloro-5-chloro-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)amino group.</p>
BLC201	Vernalis, Serier, Novartis	BCL-2	Fase I	 <p>The structure of BLC201 is a complex molecule. It features a central benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a (1S)-1-(2-phenylphenyl)amino group. The other nitrogen is substituted with a (1S)-1-(2-(4-hydroxyphenyl)phenyl)amino group. The benzimidazole core is also substituted with a morpholine ring and a piperazine ring.</p>
DG051	deCODE Gentics	LTA4H	Fase I	 <p>The structure of DG051 consists of a piperidine ring substituted with a (1S)-1-(2-(4-chlorophenoxy)phenyl)amino group and a (1S)-1-(2-(4-chlorophenoxy)phenyl)amino group. The piperidine ring is also substituted with a (1S)-1-(2-(4-chlorophenoxy)phenyl)amino group.</p>
IC-776	Lilly, ICOS	LFA1	Fase I	Estrutura não disponível
LP-261	Locus	Tubulina	Fase I	 <p>The structure of LP-261 features a central benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a (1S)-1-(2-(4-methoxyphenyl)phenyl)amino group. The other nitrogen is substituted with a (1S)-1-(2-(4-methoxyphenyl)phenyl)amino group. The benzimidazole core is also substituted with a morpholine ring and a piperazine ring.</p>

LY2811376	Lilly	BACE1	Fase I	
PF-06650833	Pfizer	IRAK4	Fase I	
PLX5568	Plexikon	RAF	Fase I	
SGX393	SGX	BCR--ABL	Fase I	
SGX523	SGX	MET	Fase I	

SNS-314	Sunesis	Aurora	Fase I	
---------	---------	--------	--------	---

BACE1, β -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.⁵ É fundamental que a coleção de moléculas apresentem características de “bom fragmento” para maior probabilidade de obtenção de compostos líderes.³ Recentemente, Astex descreveu, com base em suas experiências com FBDD, as diretrizes para “bons fragmentos” (Tabela 2).⁵

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).⁵

Tabela 2. Propriedades químicas típicas de muitos fragmentos Astex.⁵

Propriedade	Diretriz
Reconhecimento Molecular	Diversos grupos geralmente polares para ligação a uma proteína.
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 ⁻¹ ; 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,¹⁰ mantendo interações importantes de um farmacóforo específico com o alvo biológico.³

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.⁵ 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).¹¹ 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

Categorias e grupos de reações	no. de reações	% Total	% grupo
Alquilação e arilação de heteroátomos		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
Transeterificação e conversão de tioéteres em éteres	1	0,2
Acilação e processos relacionados		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
Formação de ligação C-C		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
Arilação e alquilação de alcenos / Reação de Heck	45	13,0
Arilação 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
Formação de heterocíclicos		1,5
Formação de heterociclos N / O / S	39	88,6
Formação de heterociclos nitrogenados	5	11,4
Proteções		0,1
Adição de álcoois a aldeídos ou cetonas	2	66,7
Conversão de enolatos em éteres enólicos de sulfonatos	1	33,3
Desproteções		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
Reduções		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
Oxidações		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
Interconversão de grupos funcionais (FGI)		9,9
1,3-Fragmentação de γ -amino / hidroxí 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-alkuilformamidas 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 hidróxi / alcoxi/ aciloxi por nucleófilos de nitrogênio	33	11,7
Substituição do grupo diazônio por halogênios / reação de Sandmeyer	1	1,2
Adição de grupo funcional (FGA)		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).

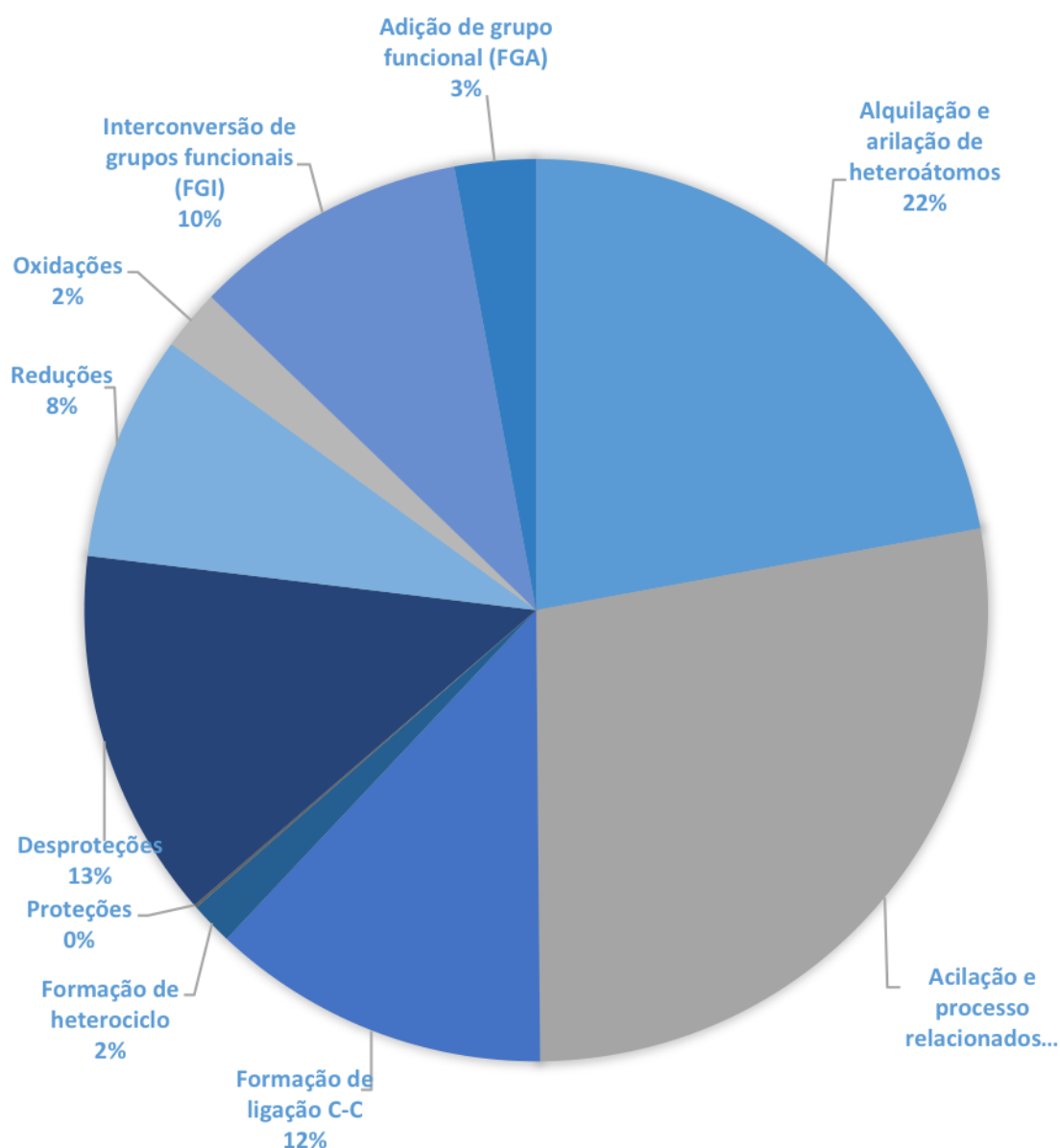


Figura 1. Porcentagem da ocorrência de reações de acordo com a divisão em 10 categorias. alquilação e arilação de heteroátomos, acilação e processos relacionados, formação de ligação C-C, formação de heterocíclicos, proteções, desproteções, reduções, oxidações, Interconversão de grupos funcionais (FGI) 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.^{11, 12}

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.⁵ 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.¹³

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.¹³ E Brown (2016) com 22% das ocorrências, sendo o segundo tipo de reação mais frequente em processos de descoberta de fármacos,¹⁴ 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.^{13, 14} Heterociclos destacam-se por serem componentes estruturais comumente encontrados em pequenas moléculas bioativas.¹⁵ 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.¹⁶ Sua prevalência pode ser observada pela análise dos 200 principais fármacos no mercado dos EUA, em 2012.¹⁷ 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).¹⁸

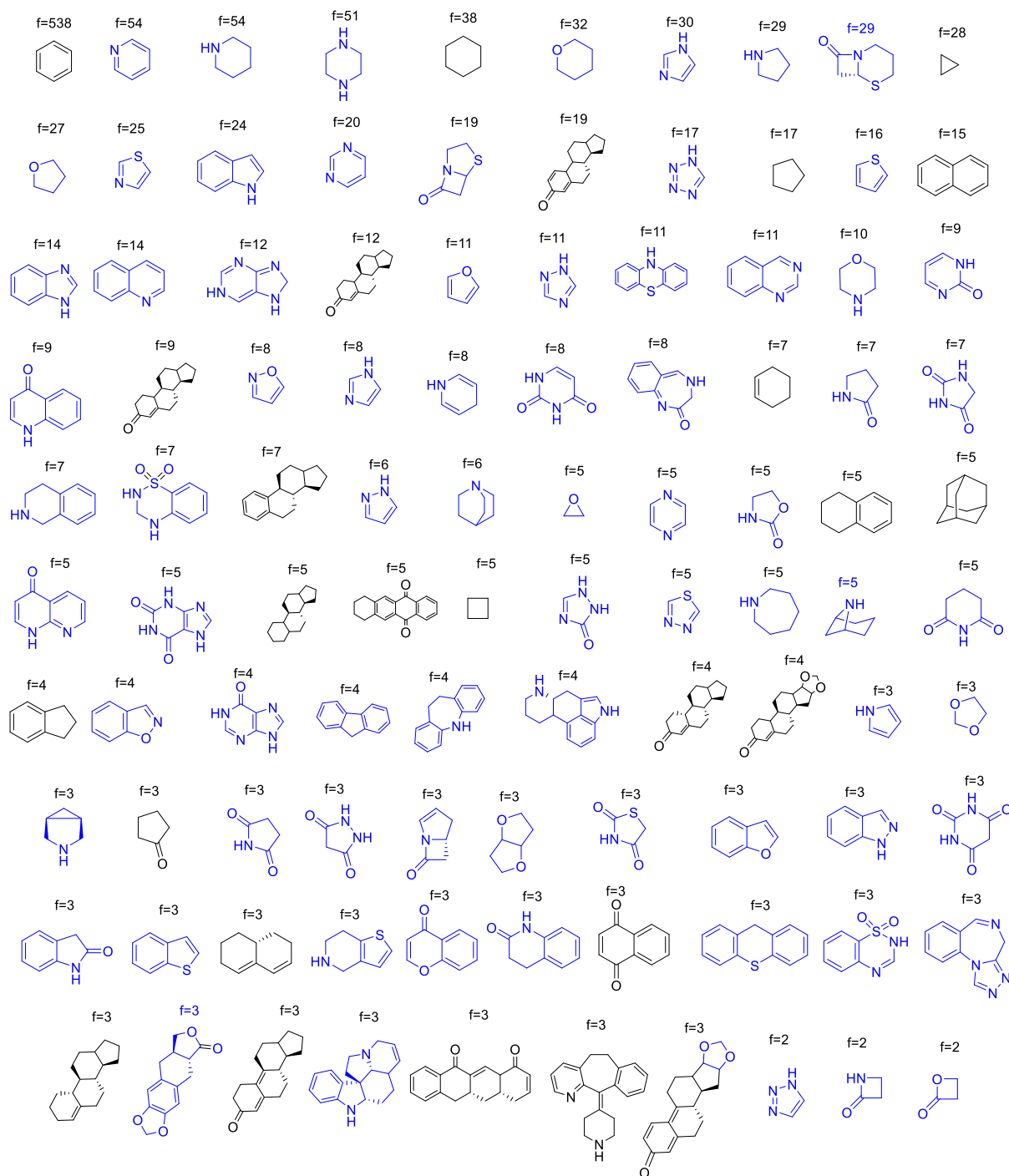


Figura 2. 100 Sistemas de anéis mais usados em fármacos classificados como pequenas moléculas pelo FDA. Frequência de ocorrência em ordem decrescente (f). Heterociclos destacados em azul.¹⁸

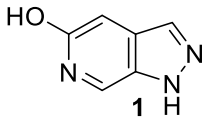
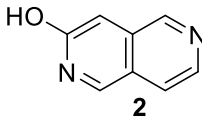




A estratégia de seleção dos sistemas de anéis listados, tanto heterociclos quanto carbociclos, para aplicação químico medicinal foi baseada na tratabilidade sintética e precedentes em estruturas ativas conhecidas.¹⁸ Esta estratégia de seleção para aplicação, considerando os heterociclos, pode ser evidenciada







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),¹⁶ 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).^{5, 19}

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

"Heteroaromatic rings of the future"		
Propriedade		
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.⁵

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.

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 3).

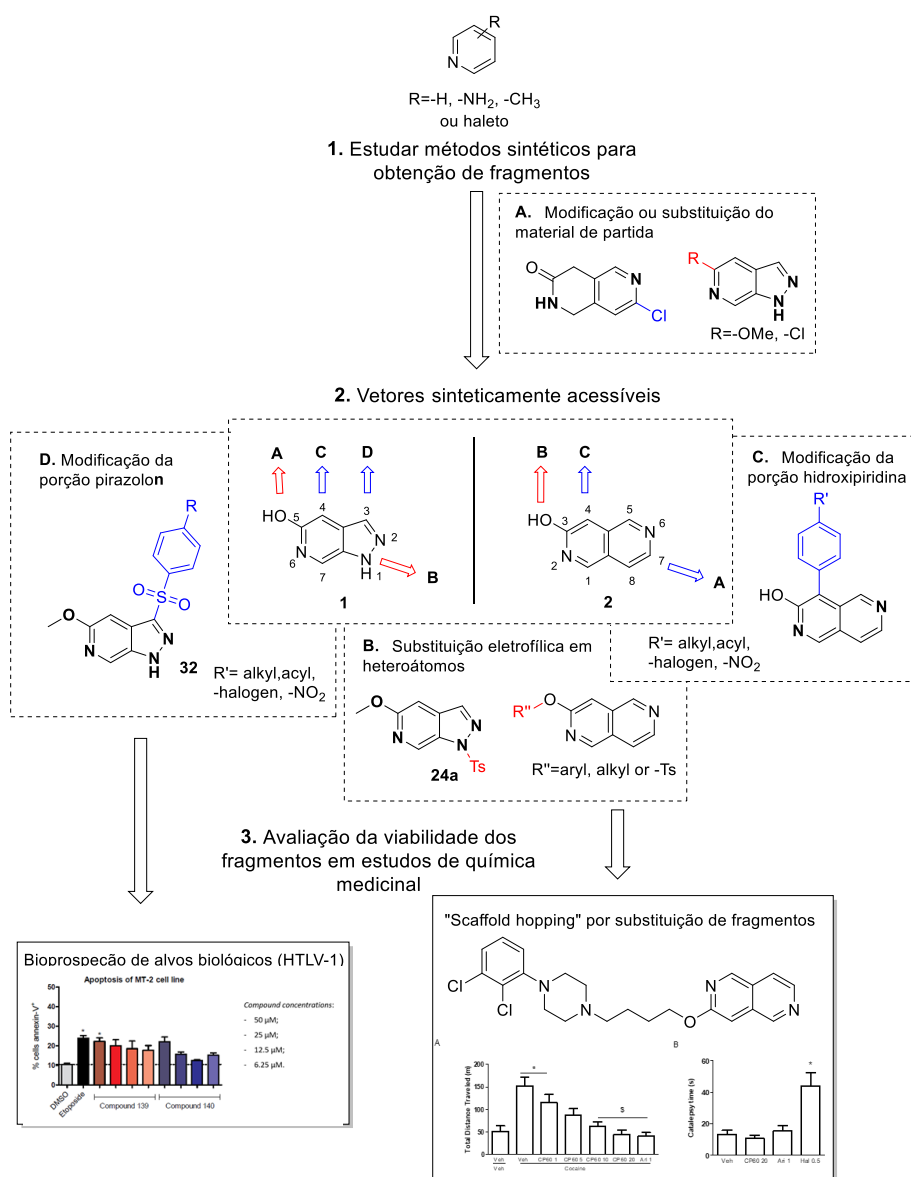


Figura 3. Resumo representativo dos resultados obtidos. Objetivo específico 1: estudo de métodos sintéticos para obtenção de fragmentos baseados na estrutura de **1** e **2**; objetivo específico 2: estudo da reatividade dos fragmentos com o objetivo de identificar vetores sinteticamente acessíveis; 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 α -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,⁴⁹ 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.²⁰

A continua 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.

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.; Almlöf, 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 1* **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-O₂ 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 NaNO₂-Ac₂O 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 ARIPIPRAZOLE 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.; Mkhalid, 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-Alky1-2-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., Deproto-metallation 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- 5-(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.; Adepur, R.; Sandra, S.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Deora, G. S.; Misra, P.; Pal, M., AlCl₃ mediated unexpected migration of sulfonyl groups: regioselective synthesis of 7-sulfonyl indoles of potential pharmacological interest. *Chemical Communications* **2012**, 48 (84), 10434-10436.

81. Javorskis, T.; Orentas, E., Chemoselective Deprotection of Sulfonamides Under Acidic Conditions: Scope, Sulfonyl Group Migration, and Synthetic Applications. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, 82 (24), 13423-13439.

82. Hu, Y.; Stumpfe, D.; Bajorath, J., Recent Advances in Scaffold Hopping. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (4), 1238-1246.
83. 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.
84. 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.
85. Böhm, H.-J.; Flohr, A.; Stahl, M., Scaffold hopping. *Drug Discovery Today: Technologies* **2004**, *1* (3), 217-224.
86. Silva-Junior, P.; Emery, F., Synthesis and Similarity Study of Promising Heteroaromatic Scaffolds for Drug Discovery Libraries. resultados não publicados.
87. (Midas), I. H. U.S. Pharmaceutical Sales - Q3 2013. (accessed 13/11/13).
88. Santa Fe, N. ROCS 3.2.0.4.
89. 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.
90. 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.
91. Castagne, V.; Moser, P. C.; Porsolt, R. D., Preclinical behavioral models for predicting antipsychotic activity. *Advances in pharmacology* **2009**, *57*, 381-418.
92. 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.

93. Dorman, D., Extrapiramidal system neurotoxicity: animal models. *Handbook of clinical neurology* **2015**, 131, 207-23.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Shimizu, S.; Mizuguchi, Y.; Tatara, A.; Kizu, T.; Andatsu, S.; Sobue, A.; Fujiwara, M.; Morimoto, T.; Ohno, Y., 5-HT_{1A} agonist alleviates serotonergic potentiation of extrapyramidal disorders via postsynaptic mechanisms. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **2013**, 46, 86-91.
98. 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.
99. 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.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.