UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese, funcionalização e prospecção biológica de
fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos
heteroaromáticos subexplorados**

Fernando Fumagalli

**Ribeirão Preto
2019**

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

FERNANDO FUMAGALLI

**Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos
heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos
subexplorados**

Ribeirão Preto
2019

FERNANDO FUMAGALLI

Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos subexplorados

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

Orientado: Fernando Fumagalli

Orientador(a): Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 18/01/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2019

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.

Fumagalli, F.
Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseado em núcleos heteroaromáticos subexplorados.
Ribeirão Preto, 2019.
218 p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos
Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

1. Núcleos heterocíclicos 2. Fragmentos 3. *N*-óxido 4. Piridona 5. Piridazinona 6. Furanopiridina

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernando Fumagalli

Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseado em núcleos heteroaromáticos subexplorados.

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: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais, exemplos de força, coragem, simplicidade e determinação.

Agradecimentos

À minha família, por todo apoio e confiança depositados em mim.

Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pelos ensinamentos e oportunidades que me ofereceu e pela enorme dedicação e entusiasmo durante o desenvolvimento deste projeto.

Aos meus amigos e colegas do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal (QHETEM) pelos ensinamentos e pelo clima descontraído e agradável para desenvolver o trabalho.

As minhas amigas, Luciana, Shaiani e Estela que tornaram essa etapa mais leve e feliz.

À FAPESP pelas bolsas concedidas e financiamento dos projetos (Doutorado Regular e BEPE [Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior] (processo FAPESP/CAPES nº 2015/06588-5 e 2016/24448-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)).

À CAPES (O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001) e CNPQ (41896/2015-9) pelo financiamento de projetos no Laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal.

Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Eleni Angeli Passos, Rafael Braga Poggi e Rosana dos Santos Florêncio, por toda a ajuda durante todo o doutorado.

A todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan e suas orientandas Camila Maríngolo Ribeiro e Mariana Cristina Solcia pela realização e discussão dos experimentos de avaliação da atividade antituberculose dos compostos furanopiridínicos sintetizados e apresentados nesta tese.

Ao técnico Murilo Helder de Paula pela enorme contribuição durante os experimentos e análises de RMN.

Aos técnicos José Carlos Tomaz, Izabel Cristina Casanova Turatti e Jacqueline Nakau Mendonça Galiote Silva pela realização das análises espectrometria de massas.

Ao técnico Vinicius Palaretti e Clóvis Reis da Silva Junior pela paciência na realização das análises de RMN e Infravermelho, respectivamente.

A todos os que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Success in research needs four Gs: Glück, Geduld, Geschick und Geld.

“Luck, patience, skill and money.”

Paul Ehrlich - Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908

Every story has an end

but in life

Every end is a new beginning

(Unknown)

RESUMO

FUMAGALLI, F. **Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos subexplorados**. 2018. 239 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

O aumento do conhecimento sobre os mecanismos macromoleculares de diversas doenças tem permitido a identificação de vários alvos terapêuticos, porém o desenvolvimento de fármacos para esses alvos não seguiu na mesma velocidade. Além disso, a presença de padrões estruturais inovadores nesses fármacos é baixa. Neste cenário, buscamos, ao mapear o espaço químico medicinal de compostos heteroaromáticos, introduzir novos fragmentos úteis no desenvolvimento de compostos bioativos inovadores. Para tanto, duas abordagens foram avaliadas: 1) Estudo da viabilidade de síntese de dois núcleos heteroaromáticos sem síntese descrita na literatura. 2) Estudo de uma nova rota sintética para obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, bem como a viabilidade de sua funcionalização e aplicação no desenvolvimento de compostos com atividade antituberculose. Em relação a primeira abordagem (Capítulo 1), para o núcleo 22 (piridazina-piridona) foi possível explorar uma rota sintética que, embora, ainda não tenha sido possível obter o composto desejado, o mesmo necessita apenas de uma etapa de aromatização para ser obtido. Já para o núcleo 20 (pirido-piridazinona), após o estudo de diversas estratégias sintéticas, foi possível obtê-lo, em baixos rendimentos, e, portanto, a otimização da rota sintética, bem como a completa caracterização dele, ainda serão necessários. Durante a exploração das diversas estratégias para a síntese do núcleo 20, foi possível, a partir de resultado inesperado em uma delas, verificar uma nova rota sintética para compostos furo[2-3-*b*]piridina substituídos nas posições C-2 e C-3, o que foi objeto de estudo da segunda abordagem descrita nesta tese (Capítulo 2). Utilizando condições brandas e livre de metais, foi possível obter diversas furanopiridinas com diferentes substituições em C-2 (arílico ou alquílico), utilizando diversos cloretos de ácidos ou anidridos. Além disso, foi verificado que o anel furânico do núcleo furanopiridínico é estável na reação de hidrólise do éster em C-3, porém quando na presença de hidrazina é formado um novo padrão estrutural com anel pirazolona, proveniente da abertura do anel furano. Em relação a reatividade química da porção piridínica desse núcleo, em reações de ativação da ligação C–H, foi possível realizar a borilação seguida de acoplamento cruzado de Suzuki na posição C-5. Já arilação radicalar ocorreu em C-4 e a fluorinação direta em C-6. Porém, os rendimentos destas reações não foram satisfatórios. Com isso, foi avaliado a reatividade do derivado *N*-óxido da furanopiridina com diferentes agentes ativantes e nucleófilos. Com o uso de anidrido trifílico como agente ativante, foi possível a iodação em C-5, bromação em C-4 e hidroxilação em C-4 e C-6. Já utilizando PyBroP, como ativante, foi possível realizar reações de aminação nas posições C-4, C-5 e C-6. Esses compostos tiveram a atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis* avaliada, onde um dos compostos apresentou atividade promissora, tanto contra cepas laboratoriais, quanto cepas de isolados clínicos multirresistentes. Além disso, esse composto apresentou alto índice de seletividade, e por ser um fragmento, permitirá futuras otimização estruturais.

Palavras-chave: Núcleos heterocíclicos; Fragmentos; *N*-óxido; Piridona; Piridazinona; Furanopiridina

ABSTRACT

FUMAGALLI, F. **Synthesis, functionalization and bioprospection of heterocyclic fragments based on underexplored heteroaromatic cores.** 2018. 239 f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

The increasing knowledge about the macromolecular mechanisms of different diseases allowed the identification of several therapeutic targets over the years. However, the development of drugs to these targets did not follow the same rate. In addition, the introduction of innovative frameworks in new drugs is unsatisfactory. In this scenario, we aim to introduce new useful fragments for application in the development of innovative bioactive compounds, by charting the medicinal chemical space of heteroaromatic compounds. For this purpose, two approaches were evaluated: 1) Develop a feasible synthetic strategy to obtain two new heteroaromatic cores (Cores 20 and 22); 2) Develop a new synthetic route to obtain the furo[2,3-*b*]pyridine core, chemical elaborate it and screening it against *Mycobacterium tuberculosis*. For the first approach (Chapter 1), one aromatization step is needed to obtain core 22 (pyridazine-pyridone). On the other hand, after evaluating several synthetic strategies, it was possible to obtain core 20 (pyrido-pyridazinone) in low yields. Therefore, a synthetic route optimization and a complete characterization are still required for 20. An unexpected result in attempt to obtain core 20, resulted in a new synthetic route to furo[2-3-*b*]pyridine, C-2 and C-3 substituted, that was explored in the second approach (Chapter 2). Using mild and metal-free conditions, it was possible to obtain various furopyridines with different substitutions patterns at C-2 (aryl or alkyl) using either acyl chlorides or anhydrides. In addition, the furan moiety in this core, showed to be stable under the C-3-ester hydrolysis, however, in solution, hydrazine opens the furan ring to form a new pyrazolone ring. Regarding the chemical reactivity of the pyridine moiety in the furopyridine core, it was possible to perform the C–H borylation followed by Suzuki coupling reaction at the C-5 position. Furthermore, radical arylation at C-4 and direct fluorination at C-6 had not satisfactory yields. Therefore, the reactivity of the furopyridine *N*-oxide derivative with nucleophiles using different activating agents was studied. Using triflic anhydride, as an activating agent, it was possible to iodinate at C-5, brominated at C-4 and hydroxylated at C-4 and C-6. Using PyBroP, as an activator, it was possible to perform amination reactions at positions C-4, C-5 and C-6. In the end, our *in-house* library of furopyridines was screened against *Mycobacterium tuberculosis* and it was found a promising selective bioactive compound against different multidrug-resistant strains of this mycobacteria. Furthermore, this compound is a fragment, which will allow future structural optimization.

Keywords: Heterocycle core; Fragments; *N*-oxide; pyridone; pyridazinone; furopyridine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos desenvolvidos com estratégias de FBDD, com os fragmentos iniciais destacados.	3
Figura 2. Fluxograma de FBDD, processos de seleção do alvo até a o ciclo de elaboração química de fragmentos.	4
Figura 3. Núcleos heteroaromáticos com potencial aplicação na química medicinal descritos por Pitt e colaboradores (Pitt et al., 2009).	8
Figura 4. Comparação da basicidade de ligação de hidrogênio dos núcleos 20 e 22 com outros anéis heterociclos conhecidos.	10
Figura 5. Diferenças no padrão do tipo ftalizinona e cinolinona e fármacos que contém esses padrões estruturais	11
Figura 6. Diferenças no padrão 2-quinolinona e isoquinolinona e fármacos que contém esses padrões estruturais	15
Figura 7. Comparativo dos espectros de RMN de ^1H de 43 e núcleo 20 com as principais atribuições de sinais com deslocamentos químicos na região de 6 a 9 ppm.	Erro! Indicador não definido.
Figura 8. Regioisômeros das furanopiridinas	25
Figura 9. Produtos naturais como núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina	26
Figura 10. Exemplos de compostos bioativos com o núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina	27
Figura 11. Exemplos de fármacos ou candidato a fármaco contento o anel pirazolona.	Erro! Indicador não definido.
Figura 12. Comparativo entre espectros de RMN de ^1H obtidos para reação entre 61a + PyBroP em CD_3CN (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de 64 e 30a em CD_3CN ; Linha 2: 73 em CD_3CN ; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente	Erro! Indicador não definido.
Figura 13. Comparativo entre espectros de RMN de ^1H obtidos para reação entre 61a + PyBroP + DIPEA em CD_3CN (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de 64 e 30a em CD_3CN ; Linha 2: 73 em CD_3CN ; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente....	Erro! Indicador não definido.
Figura 14. Principais fatores estruturais para atividade contra MTB.	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Técnicas que tiveram grande impacto, a partir da década de 60, no desenvolvimento de novos fármacos.	1
Esquema 2. Formas tautoméricas dos núcleos 20 e 22 e estruturas dos compostos benzofundidos relacionados.....	10
Esquema 3. Alternativas sintéticas para construção do anel piridazinona em padrões estruturais do tipo cinolinona.....	12
Esquema 4. Formação do anel piridazinona por condensação à carbonila em compostos dicetônicos.	13
Esquema 5. Formação do anel piridazinona a partir de monofenilhidrazona utilizando ilida de fósforo.	13
Esquema 6. Formação do anel piridazinona pelo rearranjo de 1-amino-oxindol.	14
Esquema 7. Formação do anel piridazinona a partir da ciclização de compostos dirail-diazo.....	14
Esquema 8. Possíveis rotas para preparação do núcleo 20 baseados em metodologias já descritas.....	15
Esquema 9. Alternativas sintéticas para construção do anel piridona em padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona.....	16
Esquema 10. Formação do anel piridona a partir da ciclização pela condensação de do grupamento amida a cetonas ou aldeídos	17
Esquema 11. Formação do anel piridona a partir da ciclização a partir de compostos ciano.....	18
Esquema 12. Formação do anel piridona a partir de reações do tipo Pomeranz–Fritsch.	18
Esquema 13. Formação do anel piridona a partir de cicloadição	19
Esquema 14. Formação do anel piridona a partir de reação de ciclização redutiva de Heck.	19
Esquema 15. Formação do anel piridona explorando a reatividade de nitronas.	20
Esquema 16. Formação do anel piridona através de ativação da ligação C–H.....	20
Esquema 17. Possíveis rotas para preparação do núcleo 22 baseados em metodologias já descritas.....	21
Esquema 18. Retrossíntese proposta para o núcleo 20 . Erro! Indicador não definido.	
Esquema 19. Retrossíntese proposta para o núcleo 22 . Erro! Indicador não definido.	
Esquema 20. Estratégias de síntese do núcleo 20 Erro! Indicador não definido.	
Esquema 21. Estratégia de síntese do núcleo 22 Erro! Indicador não definido.	
Esquema 22. Estratégia de introdução do grupo amino em C-2 de 23 Erro! Indicador não definido.	
Esquema 23. C–H fluorinação de 23a Erro! Indicador não definido.	
Esquema 24. Estratégia sintética para obtenção de 29 . Erro! Indicador não definido.	

Esquema 25. Cloração do <i>N</i> -óxido 28.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 26. Tentativas de aminação do composto 31a.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 27. Estratégia de heterociclização baseada na aminação direta na ligação C–H de derivados piridínicos.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 28. Continuação da estratégia de heterociclização baseada na aminação direta da ligação C–H.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 29 Tentativa de rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 41a e 43. ...	Erro! Indicador não definido.
Esquema 30. Propostas mecanísticas para o rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 41a e 43	Erro! Indicador não definido.
Esquema 31. Síntese do material de partida 24.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 32. Estratégia inicial para obtenção do núcleo 22.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 33. Reações de descarboxilação e heterociclização no preparo de intermediário da síntese do núcleo 20.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 34. Estratégias para a aromatização de 49.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 35. Estratégias de síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina a partir de derivados furânicos.....	27
Esquema 36. Estratégia sintética mais empregada para o preparo do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.....	28
Esquema 37. Principais estratégias sintéticas para compostos furo[2,3- <i>b</i>]piridínicos a partir de derivados piridínicos.....	29
Esquema 38. Tentativa de reação de Wittig-Horner com derivado do tipo Reissert fosfonado da furo[2,3- <i>b</i>]piridina.....	30
Esquema 39. Exploração da reatividade da porção piridínica de derivado <i>N</i> -óxido de furo[2,3- <i>b</i>]piridina	31
Esquema 40. Reação de bromação e nitração do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.	32
Esquema 41. Reação de litiação do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina seguida de adição eletrofílica.....	32
Esquema 42. Reações de abertura da porção furânica do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.	33
Esquema 43. Estratégias para obtenção seletiva e eficiente de 30a.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 44. Estratégia para avaliar a estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina	Erro! Indicador não definido.
Esquema 45. Estratégias de funcionalização direta ou com o derivado <i>N</i> -óxido do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 46. Rota inicial de síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 47. Equilíbrio entre DMAP e <i>N</i> -acetil DMAP.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 48. Mecanismo reacional proposto para a síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i>]piridina.....	Erro! Indicador não definido.
Esquema 49. Síntese de derivados piridina- <i>N</i> -óxidos.....	Erro! Indicador não definido.

- Esquema 50.** Escopo da reação de síntese do núcleo furanopiridínico **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 51.** Estudo da reatividade da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 52.** Mecanismo proposto para reação de abertura do anel furânico ... **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 53.** Formas tautoméricas do anel diidropirazolona **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 54.** Reação de fluorinação e arilação radicalar em **30a**. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 55.** Estratégia de borilação aplicada ao núcleo **30a**. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 56.** Mecanismo proposto para a borilação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 57.** Preparação do derivado *N*-óxido **61a** e tentativa de alquenação do núcleo furanopiridínico. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 58.** Reações de adição nucleofílica à **61a** utilizando anidrido trifílico como ativante e sais de tetrabutilamônio. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 59.** Reação de adição nucleofílica de **61a** utilizando anidrido trifílico e amônia **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 60.** Hidroxilação da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 61.** Reação de aminação direta C–H em **61a** utilizando PyBroP como agente ativante..... **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 62.** Preparação dos derivados *N*-óxido furo[2,3-*b*]piridina **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 63.** Escopo a reação de adição nucleofílica à **61** utilizando PyBroP como agente ativante..... **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 64.** Propostas mecanísticas para formação dos produtos de adição nucleofílica à **61** utilizando PyBroP como agente ativante. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 65.** Aaminação de **61c** com pirrolidina **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 66.** Reação de **61a** com PyBroP e DIPEA sem adição de nenhum nucleófilo **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 67.** Tentativa de cicloadição com o núcleo furanopiridínico e o anel furano **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 68.** Estratégia para a aplicação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina contra MTB.. **Erro! Indicador não definido.**
- Esquema 69.** Síntese dos derivados amidas **76a** e **76b** **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese do anel furo[2,3-*b*]piridina.....**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para reação de aminação direta de **61a****Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Nucleofilicidade e pKa dos nucleófilos utilizados na reação de aminação da furanopiridina *N*-óxido).**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4. Concentração inibitória mínima (MIC₉₀) contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, citotoxicidade (IC₅₀) contra macrófago (J774A.1) e fibroblasto pulmonar humano (MRC-5), e índice de seletividade (SI) dos compostos.**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 5. Concentração inibitória mínima (μM) dos compostos e antibióticos, utilizados no tratamento de tuberculose, contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e isolados clínicos resistentes e suas classificações (média ± desvio padrão). **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

®	Marca registrada
TOF	" <i>time-of-flight</i> " (tempo de voo)
JosiPhos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil di- <i>tert</i> -butilfosfina
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
CyJohnPhos	2-(Diciclohexilfosfino)bifenil
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
TFSA	Ácido triflico
TFA	Ácido trifluoracético
Aquec.	Aquecimento
TPSA	Área de superfície polar
BEPE	Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
cat.	Catalisador
COD	Ciclooctadieno
CYP ₄₅₀	Citocromo P450
EDCI	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetil-aminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
DCP	Clorofosfato de dietila
MIC ₉₀	Concentração Inibitória Mínima
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
pK _{BHX}	Constante de basicidade de ligação de hidrogênio
pK _a	Constante de dissociação ácida
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COSY	Correlação Espectroscópica
HMBC	Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação
HSQC	Correlação Heteronuclear Única Quântica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
FBDD	Desenvolvimento de Fármacos Baseado em Fragmentos
SBDD	Desenvolvimento de Fármacos baseado na Estrutura
δ	Deslocamento Químico
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAc	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

DME	Dimetoxietano
d	Dupleto
dd	duplo-dupleto
REMA	Ensaio de Microtitulação Resazurina
eq.	Equação
equiv.	Equivalente
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
BRAF	Gene humano que produz a proteína B-Raf
HBA	Grupos Aceptores de Ligação de Hidrogênio
HBD	Grupos Doadores de Ligação de Hidrogênio
Hal.	Halogênio
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfônio
PyBroP	Hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio
TBAOH	Hidróxido de tetrabutylamônio
IC ₅₀	Índice de Citotoxicidade
SI	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
TBAI	Iodeto de tetrabutylamônio
ESI	Ionização por eletronspray
Bcl-2	Linfoma de célula B 2
LogP	Logaritmo do coeficiente de partição óleo-água
LogS	Logaritmo do coeficiente de solubilidade em água
m	Multiplete
MDR	(Multidrug Resistance) Resistente a múltiplos fármacos
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NFSI	N-fluorbenzenosulfonimida
NFOBS	N-Fluor-o-benzenodisulfonimida
NMP	N-metilpirrolidina
Nu	Nucleófilo
ppm	Partes por milhão
UHP	Peróxido de carbamida
Bpin	Pinacol borana
Pyr	Pirrolidina
p. f.	Ponto de Fusão
V _{min}	Potencial eletrostático molecular minimizado
q	Quadruplete
LcK	Quinase específica de linfócito
CB1-R	Receptor Canabinóide do tipo 1
reflux.	Refluxo
RO3	Regra dos 3
m/z	Relação massa/carga
QSAR	Relação Quantitativa entre a Estrutura química e Atividade biológica

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SN _{Ar}	Substituição Nucleofílica Aromática
t.a.	Temperatura ambiente
Boc	terc-butoxicarbonila
TFE	Tetrafluoretileno
THF	Tetraidorfurano
TMS	Tetrametilsilano
HTS	Triagem de alto desempenho
TEA	Trietilamina
Tf	Triflato
t	Tripleto
TB	Tuberculose
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

RESUMO.....	I
ABSTRACT.....	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE ESQUEMAS	IV
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	VII
APRESENTAÇÃO	1
CAPÍTULO 1	7
1.1. INTRODUÇÃO	8
1.2. OBJETIVOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.2.1. Objetivos Gerais	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.2.2. Objetivos Específicos	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.3. MATERIAS E PLANEJAMENTO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.3.1. Materiais	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.3.2. Planejamento Sintético	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.4.1. Síntese do Núcleo 20	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.4.2. Síntese do Núcleo 22	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.5. CONCLUSÕES	22
1.6. EXPERIMENTAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.6.1. Metodologias sintéticas e dados espectrais	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
CAPÍTULO 2	24
2.1 INTRODUÇÃO	25
2.2 OBJETIVOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1. Objetivos Gerais	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.2.2. Objetivos Específicos.....	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.3 MATERIAS E PLANEJAMENTO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.3.1. Materiais	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.3.2. Planejamento Sintético	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.3.3. Avaliação da atividade biológica contra Mycobacterium tuberculosis	
<i>Erro! Indicador não definido.</i>	
2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.4.1. Estudo da nova metodologia para a síntese do núcleo furo[2,3-b]piridina	
<i>Erro! Indicador não definido.</i>	
2.4.2. Avaliação da estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3-b]piridina	
<i>Erro! Indicador não definido.</i>	

2.4.3. Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3- b]piridina através da funcionalização direta	Erro! Indicador não definido.
2.4.4. Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3- b]piridina através da funcionalização direta do derivado N-óxido. Erro! Indicador não definido.	
2.4.5. Avaliação da atividade biológica dos fragmentos com o núcleo furo[2,3- b]piridina contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Erro! Indicador não definido.
2.5 CONCLUSÕES	34
2.6. EXPERIMENTAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.6.1. Metodologias sintéticas e dados espectrais. Erro! Indicador não definido.	
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICES	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

APRESENTAÇÃO

O desenvolvimento de novos fármacos é uma necessidade bastante discutida na literatura (Kinch, Merkel, *et al.*, 2014). No entanto, o descobrimento de novas entidades químicas ou padrões estruturais inovadores, capazes de interagir seletivamente com um alvo molecular e possibilitar que esses compostos venham a se tornar um candidato a fármaco é um processo desafiador (O'connell *et al.*, 2012).

O processo evolutivo de descoberta de fármacos pode ter seu início definido na prospecção biológica de produtos naturais, sem envolvimento de planejamento teórico baseado em alvos moleculares. No entanto, com os avanços computacionais e tecnológicos, a abordagem se tornou mais racional e automatizada (Esquema 1) (Murray e Rees, 2009).

Esquema 1. Técnicas que tiveram grande impacto, a partir da década de 60, no desenvolvimento de novos fármacos. QSAR (relação quantitativa entre a estrutura química e atividade biológica), SBDD (Desenvolvimento de Fármacos baseado na estrutura), HTS (triagem de alto desempenho) e FBDD (Desenvolvimento de fármaco baseado em fragmento) (Murray e Rees, 2009).

Atualmente, a indústria farmacêutica utiliza diferentes abordagens para a descoberta de fármacos, usualmente, em paralelo. Por não existir uma abordagem ideal, a combinação de duas ou mais destas técnicas, como as acima apresentadas, aumenta a chance de obtenção de um novo composto líder. Neste contexto, compostos líderes – ou “*lead compounds*”, são compostos inovadores que apresentam atividade relevante em modelos vivos, e que tem mecanismo de ação, e propriedades farmacocinéticas e físico-químicas bem definidas (por exemplo: perfil de absorção, distribuição e metabolismo) (Murray e Rees, 2009; Hughes *et al.*, 2011; Katsuno *et al.*, 2015).

Ainda hoje, o desenvolvimento de compostos líderes é predominantemente baseado na otimização de compostos biologicamente ativos, descobertos em campanhas de bioprospecção de bibliotecas de origem natural ou sintética (Rees *et*

al., 2015). O processo de otimização, em geral, envolve apenas o incremento de características físico-químicas ou pequenas modificações estruturais em estudo das relações entre a estrutura química e atividade biológica (SAR ou QSAR). Esta abordagem tem grandes chances de gerar novos compostos líderes, no entanto são pobres em inovação estrutural, uma das razões que justificam o baixo número de fármacos inovadores lançado no mercado nos últimos anos (Kinch, Haynesworth, *et al.*, 2014; Kesselheim *et al.*, 2015).

É de se ressaltar então, que a falta de inovação estrutural em fármacos é resultado também da utilização, durante a triagem de novos candidatos, de grandes bibliotecas de compostos estruturalmente similares, com a consequente diminuição do sucesso na descoberta de fármacos. Neste cenário, surge um consenso de que, o tamanho da biblioteca utilizada não é o mais fundamental, mas sim a diversidade química desta (Galloway *et al.*, 2010; Rees *et al.*, 2015; Keserű *et al.*, 2016).

Mesmo com o desenvolvimento de métodos computacionais e/ou automatizados, como o HTS (*High Throughput Screening*), para a melhoria na qualidade e eficiência no descobrimento de novos fármacos, é indiscutível que esse alto investimento não resultou em um significativo aumento de novas entidades químicas introduzidas no mercado (Chen *et al.*, 2015; Kinch e Griesenauer, 2018). Embora se defenda que ainda é cedo para avaliar a produtividade das técnicas mais recentes (já que um fármaco pode levar de 10-15 anos para chegar no mercado), ainda há a necessidade de desenvolvimento de abordagens alternativas que acelerem a descoberta de novos candidatos terapêuticos para os mais diversos alvos moleculares (Hajduk e Greer, 2007). Assim, em função da pressão comercial e da predisposição dos químicos medicinais à busca pelo padrão estrutural mínimo que mantém atividade biológica em uma determinada estrutura de composto bioativo (Drysdale, 2015), surgiu a abordagem de descoberta de fármaco baseado em fragmentos (FBDD), que por muitos é considerada a técnica dos anos 2000s (Murray e Rees, 2009; Erlanson *et al.*, 2016; Murray e Rees, 2016).

No ambiente da descoberta de pequenas moléculas como fármacos, FBDD é hoje considerada uma estratégia validada tanto na academia quanto nas grandes empresas farmacêuticas (Keserű e Hann, 2017). Após mais de 20 anos da utilização dessa abordagem (Erlanson *et al.*, 2016), mais de 30 candidatos à fármacos foram

desenvolvidos e dois já chegaram ao mercado, Vemurafenib e Venetoclax (Figura 1) (Erlanson *et al.*, 2016).

Figura 1. Fármacos desenvolvidos com estratégias de FBDD, com os fragmentos iniciais destacados.

De forma resumida, fragmentos, em FBDD, apresentam tamanho e complexidade reduzidos, além de formar um número limitado de interações com o sítio ativo (Keserű e Hann, 2017). Podem também ser categorizados como compostos que possuem menos de 20 átomos (ideal 9–16) diferentes de hidrogênio (ou ‘átomos pesados’) (Erlanson *et al.*, 2016; Keserű *et al.*, 2016). Em geral, a estratégia de FBDD, utiliza fragmentos com baixa atividade, porém, tentando explorar a afinidade pelo alvo. De forma resumida, esta abordagem pode ser dividida em quatro etapas chave (Figura 2): 1) seleção do alvo de interesse; 2) desenvolvimento da biblioteca de fragmento; 3) triagem dos fragmentos e 4) elaboração do fragmento, orientado por uma combinação de informações estruturais, eficiência de ligação, concebidos *in silico* e por dados de bioafinidade (Scott *et al.*, 2012).

Umas das principais e fundamentais etapas em FBDD, é o desenvolvimento da biblioteca de fragmentos. Normalmente, os compostos usados neste processos respeitam a regra dos três (RO3), possuindo peso molecular <300 (ideal ~140–230), LogP<3 (ideal ~0.0–2.0), número de aceptores de ligação de hidrogênio ≤3, número doadores de ligação de hidrogênio ≤3 (Congreve *et al.*, 2003). O conceito RO3 é bem aceito e utilizado a mais de 10 anos para desenvolvimento de bibliotecas de fragmentos, tendo a incorporação de outros fatores com o passar dos anos, como, número de ligações rotacionáveis ≤3, número de centros quirais (0-1, as vezes 2), área de superfície polar ≤ 60 Å³, solubilidade em água (de preferência ≥5 mM em 5% DMSO) e estabilidade em solução maior que 24 horas (Keserű *et al.*, 2016).

Figura 2. Fluxograma de FBDD, processos de seleção do alvo até a o ciclo de elaboração química de fragmentos.

Um outro fator a ser considerando na construção de bibliotecas de fragmentos, é a presença de ^{19}F ou C–H aromáticos nos compostos, que facilitam o processo de triagem utilizando RMN (Ressonância Magnética Nuclear) (Keserű *et al.*, 2016; Skora e Jahnke, 2017), uma das principais técnicas utilizadas para determinação de afinidade entre ligante e alvo molecular (Harner *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2018).

A outra etapa importante e que envolve diretamente químicos sintéticos e medicinais, é o processo de otimização estrutural. Para tanto, são possíveis diferentes abordagens, sendo o crescimento de fragmento a mais utilizada e que possibilita o aumento da atividade destes compostos até a obtenção de protótipo à fármaco (Warr, 2009; Boyd *et al.*, 2012). Para que seja possível esse crescimento, é ideal a viabilidade de elaboração do fragmento em 3 dimensões de diferentes pontos de crescimento (“vetores sintéticos” (Figura 2)), utilizando metodologias previamente desenvolvidas e viáveis para o padrão estrutural estudado (Murray e Rees, 2016; Palmer *et al.*, 2016).

Apesar de a maioria de fragmentos moleculares apresentarem baixa atividade biológica e necessitarem de um processo de otimização estrutural, alguns compostos

com peso molecular < 300 chegam a se tornar fármacos. Esses fármacos são considerados “*Lead-like Drugs*” (Raymer e Bhattacharya, 2018). Dos aproximadamente 1500 fármacos aprovados para o uso em humanos, cerca de 290 (~ 19%) podem ser assim categorizados (DrugBank.com). Considerando os fármacos aprovados entre 2011-2016, 17% deles possuem peso molecular menor que 300, e dos top 200 fármacos mais prescritos, 36% deles também possuem peso molecular menor que 300 (Raymer e Bhattacharya, 2018).

Portanto, considerando as aprovações históricas e recentes de fármacos que possuem peso molecular abaixo do 300, essa classe de compostos representa uma área frutífera de pesquisa de novos fármacos. Muitos destes fármacos recentemente aprovados, são análogos próximos de outros fármacos ou substratos naturais já conhecidos, desenvolvidos com um foco principal de otimização da química medicinal, com redução de toxicidade e melhora no perfil de absorção e eliminação. No entanto, a disponibilidade de fragmentos como ponto de partida para o desenvolvimento dessa classe de fármacos é limitada e, portanto, é necessário a introdução de mais compostos com peso molecular menor que 300 em bibliotecas para a triagem de atividade biológica (Raymer e Bhattacharya, 2018).

Neste cenário, é muito comum encontrar anéis heteroaromáticos em fármacos (Taylor *et al.*, 2014), pois, assim como os compostos aromáticos carbocilos, eles possuem baixa liberdade conformacional, o que geralmente leva a um aumento na energia de ligação entre o ligante e o receptor, e consequentemente a um aumento na potência do composto (Ritchie e Macdonald, 2009). Outro fator a favor dos núcleos heteroaromáticos para utilização no desenvolvimento de fármacos é que eles geralmente incrementam a hidrossolubilidade de um dado composto, em comparação aos carbociclos aromáticos. Embora, os núcleos heteroalifáticos aparentam ser mais aplicáveis que os heteroaromáticos, quando considerado solubilidade, ligação à proteínas e inibição de do complexo CYP450 (Ritchie *et al.*, 2012).

Considerando a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, o sucesso do uso de FBDD nessa área, juntamente com a ampla e eficiente aplicabilidade de núcleos heterocíclicos para esse mesmo fim, nesse trabalho buscamos através da síntese e exploração química de núcleos heteroaromáticos

novos ou subexplorados quimicamente, gerar uma biblioteca diversificada de fragmentos para aplicação no desenvolvimento de novos compostos bioativos.

O trabalho está dividido em dois capítulos: em um está apresentado o estudo da viabilidade sintética de dois núcleos heteroaromáticos ainda sem síntese descrita na literatura e no segundo o estudo da viabilidade de síntese e exploração da reatividade do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, bem como a prospecção biológica destes compostos contra *Mycobacterium tuberculosis*.

CAPÍTULO 1

*Estudos da síntese de dois novos núcleos heteroaromáticos:
pirido-piridazinona e piridazina-piridona*

1.1. INTRODUÇÃO

Considerando a necessidade de inovação nos sistemas de anéis utilizados para a construção de novos fármacos e a eficácia da utilização de núcleos heteroaromáticos para esse mesmo fim, o trabalho de Pitt e colaboradores (Pitt *et al.*, 2009) se apresenta como uma alternativa para esta questão. Neste trabalho, os pesquisadores descreveram uma biblioteca virtual de heterociclos (VEHICLE) que reúne um conjunto de sistemas distintos de fragmentos heteroaromáticos (Figura 3), que, se aplicados em programas de FBDD, podem resolver a falta de inovação em anéis verificada em novos fármacos (Taylor *et al.*, 2014).

Figura 3. Núcleos heteroaromáticos com potencial aplicação na química medicinal descritos por Pitt e colaboradores (Pitt *et al.*, 2009).

Além do perfil adequado para estudos em FBDD, as estruturas listadas acima não foram de todo descritas na literatura ou as metodologias sintéticas apresentadas são ineficientes. Dos 22 núcleos descritos por Pitt e colaboradores, há quase 10 anos atrás (Figura 1), somente 2 (**8** e **18**, destacados em vermelho) já tiveram a síntese da sua estrutura exata descrita na literatura (Tsikouris *et al.*, 2008; Silva Junior *et al.*, 2016), e outros 6 foram construídos já com algum substituinte no anel [**1** (Slowinski *et al.*, 2013; Le Falher *et al.*, 2015); **5** (Kelemen *et al.*, 2016); **6** (Csimbók *et al.*, 2016); **11** (Kondo *et al.*, 2011); **12** (Sparey *et al.*, 2008; Nayak *et al.*, 2012; Luise e Wyatt, 2018); **15** (Duplantier *et al.*, 2010)], mostrando o quão desafiador é o desenvolvimento ou aplicação de metodologias sintéticas para a construção desses núcleos heteroaromáticos.

Visando ampliar o mapeamento do espaço químico desses compostos heteroaromáticos, neste trabalho estudamos a viabilidade de síntese de dois núcleos descritos por Pitt e colaboradores (**20**, pirido-piridazinona e **22**, piridazina-piridona), que não possuem síntese descrita na literatura.

Esses núcleos apresentam em comum uma porção piridazina, que é considerada como estrutura privilegiada no desenvolvimento de compostos bioativos (Wermuth, 2011). Entende-se estruturas privilegiadas como estruturas moleculares com propriedades de ligação versáteis, de tal forma que, um único padrão molecular é útil no desenvolvimento de ligantes potentes e seletivos para uma variedade de alvos biológicos através da modificação de grupos funcionais (Desimone *et al.*, 2004; Schneider e Schneider, 2017). Além de sua afinidade por um grande número de proteínas de alvos biológicos (Jaballah *et al.*, 2017), a substituição do anel fenil por seu correspondente anel piridazina, reduz o LogP e esses anéis podem agir como substituintes de grupos funcionais (p. ex. aminopiridazinas podem ser utilizadas como carboxiamida) (Wermuth, 2011).

Apesar de não terem síntese descrita na literatura, os núcleos **20** e **22** já foram objeto de estudos teóricos para predição de inibição de proteínas do complexo citocromo P450 (CYP450) e a basicidade dos grupos funcionais presentes nesses compostos. Nenhum dos dois núcleos apresentou elevado risco de inibir CYP450 (Leach e Kidley, 2011), e, considerando que a eficácia e a tolerabilidade de um composto são afetadas pelas CYPs, os núcleos **20** e **22** se destacam para uso no desenvolvimento de novos compostos bioativos seguros e eficientes.

O outro estudo computacional avaliou o potencial eletrostático molecular minimizado ($V_{\min}$) (Figura 4) para a predição da basicidade de ligação de hidrogênio (pK_{BHX}) (Graton *et al.*, 2016). Quando comparado os valores pK_{BHX} dos núcleos em questão com o de outros heterociclos (Kenny *et al.*, 2016), verifica-se que possuem uma basicidade intermediária entre triazina e piridinas, com valores mais próximos a piridina, mas não tão alto como o do imidazol, que é um forte acceptor de ligação de hidrogênio. Estes dados são importantes para os químicos medicinais, pois demonstram a força com que a molécula pode realizar ligações do tipo hidrogênio, fundamentais para interação com o alvo molecular ao qual um fármaco atua.

Figura 4. Comparação da basicidade de ligação de hidrogênio dos núcleos **20** e **22** com outros anéis heterociclos conhecidos.

Uma outra característica importante dos núcleos, objeto de estudo deste trabalho, é a presença de tautomerismo da porção piridona e piridazinona (Esquema 2). Para tanto, entende-se o tautomerismo como um fenômeno de coexistência de isômeros constitucionais, resultantes da migração de uma porção de uma molécula para outra com redistribuição simultânea de carga de elétrons π de ligações insaturadas. A interconversão reversível de tautômeros pode ocorrer no estado gasoso, líquido, dissolvido ou sólido, pode ser intra ou intermolecular, e a porção migrante, geralmente o átomo de hidrogênio, pode ser carregada ou neutra (Raczyńska *et al.*, 2005; Graff e Dobrowolski, 2013).

Esquema 2. Formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** e estruturas dos compostos benzofundidos relacionados.

Não há dados na literatura de quais das formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** é mais abundante. Quando se analisa os anéis piridona e piridazinona separadamente (que não estejam fundidos a outros anéis (hetero)aromáticos), a

forma hidoxi-piridina é mais abundante que a piridona (3:1) (Hatherley *et al.*, 1993), por ter característica mais aromática (Galvão *et al.*, 2013). No entanto, a posição de um nitrogênio extra no anel piridona, influência diretamente na forma tautomérica, sendo que, no caso da 3-piridazinona, a forma ceto é a única encontrada (Lapinski *et al.*, 1992; Graff e Dobrowolski, 2013).

Quando se analisa esses anéis piridona e piridazinona fundidos a um anel benzeno, para a 3-cinolinona a forma ceto é mais abundante (Baumgarten *et al.*, 1961; Katritzky e Lagowski, 1963), e no caso da 3-isoquinolinona, apenas a forma hidroxí é encontrada (Gerega *et al.*, 2007). Conforme observado, o anel fundido tem influência nas formas tautoméricas da piridona e piridazinona e, portanto, não é possível inferir quais das formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** é mais abundante sem dados experimentais.

Figura 5. Diferenças no padrão do tipo ftalizinona e cinolinona e fármacos que contêm esses padrões estruturais.

Avaliando o potencial de aplicação desses compostos no desenvolvimento de compostos bioativos, é possível verificar a presença de fármacos no mercado com anel piridona ou piridazinona fundido a outros anéis (hetero)aromáticos (Figura 5). Uma busca por fármacos ou candidatos a fármacos realizada no banco de dados drugbank (<https://www.drugbank.ca/>), retornou 25 entradas para a porção piridazinona (ou hidroxí-piridazina), sendo que nenhum dos compostos apresentava um sistema exclusivamente do tipo cinolinona (aril fundido na face [c]) (Figura 5). Três fármacos

foram encontrados com o anel piridazinona fundido à algum outro anel aromático (principalmente do tipo ftalizinona (Vila *et al.*, 2015)).

Esta maior aplicação do núcleo ftalizinona em relação à cinolinona, pode estar relacionado ao fato deste último ser subexplorado sinteticamente. As alternativas sintéticas desse padrão de fusão de anéis (hetero)aromáticos na face [c] da piridazinona, em geral são antigas, apenas com alguns avanços recentes (Esquema 3). Isto ressalta a necessidade de novas alternativas no preparo e funcionalização desses compostos para aplicação dos mesmos no desenvolvimento de novos compostos bioativos.

Esquema 3. Alternativas sintéticas para construção do anel piridazinona em padrões estruturais do tipo cinolinona. (Baumgarten *et al.*, 1969; Zey, 1972; Trofimov *et al.*, 1985; Zey, 1988; Hutchings e Devonald, 1989; Zey *et al.*, 1989; Soliman *et al.*, 1994; El-Emary *et al.*, 2001; Bahashwan *et al.*, 2012; Son *et al.*, 2015).

A equação 1 (Esquema 3) demonstra a estratégia sintética para obtenção do anel piridazinona a partir de compostos 1,2-dicetônicos (afla-dicetônicos) pela reação com 2-cianoacetohidrazida. Neste contexto, El-Emary e colaboradores, utilizaram a

reatividade da isatina para obter seu derivado hidrazona (Curtius e Thun, 1891), que a partir de uma ciclização catalisada por ortformiato de etila forneceu o composto oxapiridazino indol (Esquema 4) (El-Emary *et al.*, 2001). Mais recentemente, em estratégia semelhante, Bahashwan e colaboradores reagiram fenantreno-9,10-diona com 2-ciano-acetohidrazida para a obtenção do composto correspondente cianopiridazinona (Esquema 4) (Bahashwan *et al.*, 2012).

Esquema 4. Formação do anel piridazinona por condensação à carbonila em compostos dicetônicos.

Utilizando estratégia similar (Equação 2, Esquema 3), Soliman e colaboradores, reagiram monofenilhidrazonas, provenientes de compostos 1,2-dicetônico, com uma ilida de fósforo para obter o anel piridazinona em ótimos rendimentos (Esquema 5) (Soliman *et al.*, 1994).

Esquema 5. Formação do anel piridazinona a partir de monofenilhidrazona utilizando ilida de fósforo.

Uma alternativa sintética para a obtenção do padrão 3-cinolinona sem substituição no anel (Equação 2, Esquema 3) é o rearranjo de 1-amino-oxindol, obtido da ciclização do ácido *orto*-hidrazino-fenilacético (Baumgarten *et al.*, 1960), pela ação de acetato de chumbo IV ou hipoclorito de *terc*-butila, em bons rendimentos (Esquema 6) (Baumgarten *et al.*, 1969; Zey, 1972; 1988; Zey *et al.*, 1989).

Esquema 6. Formação do anel piridazinona pelo rearranjo de 1-amino-oxindol.

Uma última estratégia envolve a ciclização de compostos diaril-diazo. Na década de 80 foram descritas duas estratégias semelhantes, onde os compostos diazo seguiam a ciclização com a porção ácido do ácido fenilacético (Hutchings e Devonald, 1989) ou com o acetato do indol 2-acetato (Trofimov *et al.*, 1985), utilizando cloreto de oxalila e etóxido de sódio, respectivamente (Esquema 7).

Mais recentemente, Son e colaboradores desenvolveram um método sintético para preparação de cinolinonas, a partir da reação de azobenzenos simétricos (bem como assimétricos), com ácido de Meldrum diazotizado, via alquilação C–H catalisada por ródio seguida de ciclização (Esquema 7) (Son *et al.*, 2015).

Esquema 7. Formação do anel piridazinona a partir da ciclização de compostos diaril-diazo.

Analisando as alternativas sintéticas já descritas na literatura e discutidas acima, verifica-se a possibilidade de aplicação de pelo menos duas delas (Equações

3 e 4, Esquema 3) para a construção do núcleo **20** sem que apresente grupo substituinte em alguma das posições (Esquema 8).

Esquema 8. Possíveis rotas para preparação do núcleo **20** baseados em metodologias já descritas.

O mesmo fato observado no comparativo dos padrões estruturais do tipo ftalizinona vs cinolinona é verificado quando se compara quinolinonas e isoquinolinonas. Neste caso, a busca por fármacos ou candidatos a fármacos com a porção piridona (ou hidroxipiridina) no banco de dados drugbank (<https://www.drugbank.ca/>), retornou aproximadamente 150 entradas, sendo que nenhum apresentava um sistema exclusivamente do tipo 3-isoquinolinona, apesar de um dos fármacos (Duvelisibe) apresentar uma porção 1-isoquinolinona (Figura 6).

Figura 6. Diferenças no padrão 2-quinolinona e isoquinolinona e fármacos que contêm esses padrões estruturais.

Embora o sistema do tipo 3-isoquinolinona seja mais estudado que o tipo cinolinona, ele ainda é pouco explorado se comparado com as quinolinonas e a 1-isoquinolinona. Alternativas sintéticas diversas são descritas para esse padrão estrutural com fusão na face [c] da piridona com outros anéis aromáticos, destacando os vários avanços recentes, principalmente com reações de ativação da ligação C–H (Esquema 9).

Esquema 9. Alternativas sintéticas para construção do anel piridona em padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona. (Kanojia *et al.*, 1988; Durola *et al.*, 2006; Allan *et al.*, 2009; Micale *et al.*, 2009; Pati e Liu, 2009; Zheng *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2011; Che *et al.*, 2013; Fanté *et al.*, 2014; Moni *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016; Moni *et al.*, 2016; Pilgrim *et al.*, 2016; Silva Junior *et al.*, 2016; Wang, J. *et al.*, 2016; Kaiser *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018).

A equação 1 (Esquema 9) demonstra a estratégia sintética para obtenção do anel piridona a partir de compostos dicarbonílicos. Neste caso, a estratégia mais comum é o uso de compostos derivados de ácido fenilacético 2-ceto ou aldeído, que podem ser reagidos com hidróxido de amônio (Kanojia *et al.*, 1988; Allan *et al.*, 2009; Pilgrim *et al.*, 2016) ou formamida (Micale *et al.*, 2009) para a formação do anel piridona em bons rendimentos (Esquema 10). Em estratégia similar, Che e colaboradores descreveram esta ciclização, catalisada por ácido perclórico, a partir de um aldeído e o nitrogênio de uma amida, obtidos por uma reação multicomponente de Ugi (Esquema 10) (Che *et al.*, 2013).

Esquema 10. Formação do anel piridona a partir da ciclização pela condensação de do grupamento amida a cetonas ou aldeídos.

Outra estratégia utiliza a geração de um grupamento amina a partir de nitrilas, para ciclização com grupamento carboxílico vizinho. Pelo menos dois exemplos da literatura utilizam esta estratégia (Esquema 11). Um deles é resultado de um trabalho desenvolvido em nosso laboratório, onde foi abordado uma ciclização redutiva seguida de aromatização oxidativa (Silva Junior *et al.*, 2016). O outro, desenvolvido por Zheng e colaboradores, utiliza uma ciclização induzida por ácido utilizando o cloreto do ácido 2-ciano-5-metoxi-fenilacético (Zheng *et al.*, 2009).

Esquema 11. Formação do anel piridona a partir da ciclização a partir de compostos ciano.

A utilização de reações do tipo Pomeranz–Fritsch também é uma estratégia para construção desse anel piridona (Esquema 12). Durola e colaboradores realizaram a ciclização do derivado dietoxiacetamida de 2-bromobenzilamina, utilizando ácido sulfúrico como indutor da ciclização para a obtenção do anel 3-isoquinolinona em rendimento razoável (Durola *et al.*, 2006). Em estratégia semelhante, Fanté e colaboradores realizaram a ciclização de nitroacetamidas utilizando ácido trifílico (TFSA), porém o produto ciclizado foi obtido em baixo rendimento (Fanté *et al.*, 2014). Já Kaiser e colaboradores, utilizaram a reatividade de enolônios eletrofílicos (enolato com inversão de polaridade) para obtenção, inicialmente da lactama saturada, seguida de oxidação à forma aromática (Esquema 12) (Kaiser *et al.*, 2017).

Esquema 12. Formação do anel piridona a partir de reações do tipo Pomeranz–Fritsch.

Outra estratégia que já foi descrita para a construção de padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona é através de reação de cicloadição [4 + 2] de um arino formado *in situ*, como dienófilo, uma pirimidina *meso*-iômica (Esquema 13). Zang e colaboradores utilizaram desta estratégia para a síntese de compostos heteroacenos fluorescentes (Zhang *et al.*, 2011).

Esquema 13. Formação do anel piridona a partir de cicloadição.

Recentemente, diversas outras estratégias foram desenvolvidas para a construção do anel piridona utilizando catalisadores com metais de transição. Moni e colaboradores descreveram uma reação redutiva intramolecular de Heck utilizando catalisador de paládio, em compostos obtidos de uma prévia reação multicomponente de Ugi (Esquema 14) (Moni *et al.*, 2015; Moni *et al.*, 2016).

Esquema 14. Formação do anel piridona a partir de reação de ciclização redutiva de Heck.

A utilização de catalisador de rutênio para a ciclização de nitronas com alcinos terminais também permite a obtenção de 3-isoquinolinonas em bons rendimentos (Esquema 15) (Pati e Liu, 2009), se mostrando uma alternativa distinta das até então apresentadas.

Esquema 15. Formação do anel piridona explorando a reatividade de nitronas.

Por último, estratégias modernas de ativação da ligação C–H, utilizando catalisadores de cobalto ou ródio, foram aplicadas na síntese de 3-isoquinolinonas. Nestes casos os grupos imidato ou imina atuam como dirigentes da reação e, o reagente diazocetoéster é a fonte dos carbonos C-1 e C-2 da estrutura da 3-isoquinolinona (Esquema 16). A utilização de catalisadores de ródio para essas reações é possível quando, imidato ou imina são utilizados como grupo dirigentes, bem como com o uso de diferentes diazocetoésteres (Li *et al.*, 2016; Wang, J. *et al.*, 2016; Tian *et al.*, 2018). No entanto, catálise com cobalto foi apenas descrita para obtenção de 3-isoquinolinonas a partir de aril iminas (Esquema 16) (Kim *et al.*, 2016).

Esquema 16. Formação do anel piridona através de ativação da ligação C–H.

Analisando as alternativas sintéticas descritas na literatura para preparo de 3-isoquinolinonas, conforme apresentado acima, verifica-se a possibilidade de aplicação de pelo menos duas delas na síntese do núcleo **22** sem substituição nos anéis (Esquema 17). As demais estratégias apresentam limitação para a síntese de **22**. Por exemplo, considerando que o anel piridazina é desativado, não seria possível utilizar a metodologia do tipo Pomeranz-Fritsch. Por outro lado, nas reações catalisadas por metais haveria competição entre as porções moleculares (p. ex. grupo dirigente imida vs nitrogênios da piridazina) que poderiam coordenar com o metal.

Esquema 17. Possíveis rotas para preparação do núcleo **22** baseados em metodologias já descritas.

Considerando o abordado acima, este trabalho teve o objetivo de estudar a viabilidade de síntese de dois novos núcleos heteroaromáticos, que possuem potencial aplicação na química medicinal, introduzindo padrões inovadores para a aplicação no desenvolvimento de compostos bioativos. Para tanto, as estratégias sintéticas empregadas foram baseadas nas já descritas na literatura e apresentadas nesta introdução. Restará para estudos futuros, a avaliação da reatividade desses núcleos, que como já mencionado anteriormente, é um fator importante que determina a aplicabilidade de um fragmento em FBDD.

1.5. CONCLUSÕES

Diversas estratégias foram estudadas para obtenção dos núcleos heteroaromáticos **20** e **22**. Apenas o núcleo **20** foi obtido, porém para obtenção do núcleo **22** restou apenas a etapa final de aromatização. Essa etapa para obtenção de **22** se mostrou desafiadora, uma vez que vários métodos empregamos para a dehidrogenação de **49** não forneceu o produto aromatizado desejado.

No entanto, o composto **49** além de inédito na literatura, possui diversos atrativos do ponto de vista químico medicinal e pode ser aplicado em estratégias de desenvolvimento de novos fármacos inovadores, como em FBDD. Para obtenção de **49** foi realizada uma reação de substituição nucleofílica aromática entre o enolato do éster malônico e o derivado clorado da hidroxipiridazina **24**, seguida de reação de descarboxilação do tipo Krapcho e ciclização redutiva. Os rendimentos reacionais foram moderados em alguns casos, devido à baixa estabilidade dos compostos obtidos.

Além disso, o manuseio desses reagentes se mostrou desafiador, por serem muito polares, dificultando o processo de purificação e/ou solubilização. Do mesmo modo, esses problemas também foram enfrentados durante a exploração das estratégias de síntese do núcleo **20**, principalmente devido alta polaridade e reatividade da hidrazina e seus derivados.

Em relação às estratégias de síntese do núcleo **20**, a presença do substituinte etil-acetato em C-3 no material de partida **23** se mostrou reativo na porção benzílica tanto na reação de fluorinação quanto na reação de heterociclização para formação de um núcleo furanopiridínico, impedindo o avanço nestas duas primeiras estratégias exploradas. No entanto, foi possível introduzir o grupamento cloro na posição dois de **23**. Mesmo assim, nenhuma das reações de aminação direta ou catalisada realizadas na sequência com esse composto clorado forneceu os produtos desejados.

De modo geral, as reações diretas com hidrazina foram mais difíceis de ser realizadas pois, além de nucleófilo, a mesma pode atuar como agente redutor. Ainda os possíveis derivados hidrazínicos formados são bastante polares. Por isso foi necessário fazer reações de proteção, como por exemplo, com o grupamento Boc, o que permitiu desenvolvimento de uma estratégia de ciclização do *N*-óxido **40** ao

composto 1-amino-7-azaindolinona-2 **41a**. Apesar de não ter ciclizado à um anel de 6 membros desejado, foi possível rearranjar esse anel de 5 membros ao núcleo **20**, porém apenas após a desproteção do grupamento Boc. A caracterização completa do núcleo **20** ainda é necessária, no entanto foi possível obtê-lo em 6 etapas que ainda podem ser otimizadas e terem seus rendimentos melhorados.

Os resultados apresentados nesse capítulo 1, mostram o grande desafio que é trabalhar com esses núcleos que ainda não possuem síntese descrita na literatura. Porém, apesar das dificuldades, foi possível estudar melhor a reatividade, principalmente, do material de partida piridínico **23**, que levou a obtenção do núcleo **20** e ao desenvolvimento de uma nova estratégia sintética na síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, que será abordada com detalhes no capítulo 2 desta tese.

CAPÍTULO 2

*Síntese, funcionalização e prospecção biológica do núcleo
furo[2,3-b]piridina*

2.1 INTRODUÇÃO

A estrutura de furanopiridinas é caracterizada pela fusão de uma piridina π -deficiente com um anel furânico π -excessivo. Esta fusão dá origem a seis sistemas isoméricos possíveis, que se dividem em dois grupos (Figura 7): 1) aqueles que são estruturalmente relacionados com a quinolina (os sistemas [b] fundidos: furo[2,3-*b*]piridina (A), furo[3,2-*b*]piridina (B) e furo[3,4-*b*]piridina (C)) e 2) aqueles que são estruturalmente relacionados com a isoquinolina (os sistemas [c] fundidos, furo[2,3-*c*]piridina (D), furo[3,2-*c*]piridina (E) e furo [3,4-*c*]piridina (F)). Desses seis regioisômeros possíveis, apenas o núcleo C (Figura 7) ainda não possui síntese descrita na literatura (Shiotani, 1997; Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

Figura 7. Regioisômeros das furanopiridinas.

Considerando os dados experimentais referentes às constantes de ionização das furanopiridinas, A e B são menos básicas que piridina e quinolina, e, D e E possuem uma basicidade maior (Figura 7). Além disso, o pKa do núcleo furo[2,3-*b*]piridina (pKa(20°C) = 0.87) é extremamente baixo, o que pode ser devido a repulsão estérica dos pares de elétrons livres do nitrogênio e do oxigênio e/ou devido à instabilidade do íon *N*-protonado em água (Shiotani, 1997).

Ao contrário da quinolina, isoquinolina e benzofurano, as furanopiridinas não ocorrem amplamente na natureza e, apenas 3 três furanopiridinas de fontes naturais foram descritas na literatura (Figura 8). Do ponto de vista biossintético estes alcaloides são provenientes da oxidação do anel benzeno da estrutura de alguma furo[2,3-*b*]quinolina (p. ex. Skimianina), e, portanto, também podem ser denominados secofuroquinolinas (Arruda *et al.*, 1992; Fokialakis *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2003).

Figura 8. Produtos naturais como núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Devido ao nosso interesse principal no núcleo furo[2,3-*b*]piridina, depois de verificarmos uma nova rota sintética para construção do mesmo (apresentada no capítulo 1), os aspectos químicos relacionados à síntese e reatividade química deste núcleo será discutido com mais detalhes a seguir, neste capítulo. Informações detalhadas da síntese e reatividade dos outros regioisômeros furanopiridínicos podem ser encontrados em extensas revisões dessa classe de compostos (Shiotani, 1997; Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

O núcleo furo[2,3-*b*]piridina vem sendo bastante aplicado no desenvolvimento de novos compostos bioativos (Sirakanyan *et al.*, 2015) para diversas áreas terapêuticas (Figura 9). Alguns exemplos são: para o tratamento da obesidade (Inibidor de receptor canabinoide CB1R (Debenham *et al.*, 2010)); de câncer (inibidores de proteína quinase (Wu *et al.*, 2008)); de AIDS (inibidor de protease de HIV (Lin *et al.*, 1995)); como imunossupressor (inibidor de quinase específica de linfócitos (Martin *et al.*, 2007)); ou com atividade antiviral no tratamento de hepatite C (inibição da proteína 5B – NS5B (Eastman *et al.*, 2017)).

Figura 9. Exemplos de compostos bioativos com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Apesar da importância desse núcleo, as metodologias sintéticas para sua obtenção são limitadas (Arcadi *et al.*, 2002), e exploram a formação do anel furano ou do anel piridínico (Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

Para a obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina através da construção do anel piridínico, apenas poucos exemplos são descritos na literatura (Ramsden *et al.*, 2006). As estratégias (Esquema 18) exploram a reatividade de derivados amino furânicos com compostos dicarbonílicos (Snyder e Ebetino, 1966; Bhupathy *et al.*, 1995; Volochnyuk *et al.*, 2003) ou pela ciclização do grupamento amina, de um furano, com a porção malonitrila do mesmo, em altas temperaturas (Lythgoe *et al.*, 1993).

Esquema 18. Estratégias de síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina a partir de derivados furânicos.

Por outro lado, a obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina a partir de derivados piridínicos, se mostra mais viável na literatura. A maioria das estratégias utiliza uma

abordagem principal (Esquema 19). Nesta abordagem, o composto piridínico de partida pode ser substituído em C-3 por nitrila (originará uma amina em C-2 da furanopiridina), éster (originará um álcool em C-2 da furanopiridina) ou ainda uma cetona. Já na posição 2 da piridina pode estar presente um halogênio (em geral cloro ou flúor) ou uma hidroxila. Esses compostos piridínicos são então reagidos com alfa-hidroxi-éster/cetona ou alfa-halo-éster/cetona (Esquema 19), sendo que para todos os casos é necessária a utilização de uma base para que os processos de substituição nucleofílica e condensação ocorram favoravelmente, apresentando rendimentos de moderados a bons (Morita e Shiotani, 1986; Kaigorodova *et al.*, 2004; Cailly *et al.*, 2007; Hayakawa *et al.*, 2007; Beutner *et al.*, 2009; Taltavull *et al.*, 2011; Ibrahim *et al.*, 2018).

Esquema 19. Estratégia sintética mais empregada para o preparo do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Uma visão geral de todas as estratégias descritas para obtenção de furo[2,3-*b*]piridina a partir de piridinas está apresentada no Esquema 20, sendo a equação 1, um resumo retrosintético das estratégias apresentadas anteriormente. As equações

2 e 3 apresentam algumas outras estratégias que também já foram descritas para esse núcleo furanopiridínico. Eastman e colaboradores exploraram o acoplamento Sonogashira, produzindo piridinas com hidroxila em C-2 e um alcino em C-3, e estas foram submetidas à ciclização catalisada por paládio para fornecer o anel de furano (Equação 2, Esquema 20) (Eastman *et al.*, 2017). Esta estratégia de ciclização de alcinos já havia sido empregada previamente para outros compostos com acetileno protegido em C-3, utilizando cobre como catalisador (Houpis *et al.*, 1994). Já Cartwright e colaboradores descreveram a construção do núcleo furanopiridina pela anelação de piridinas perfluoradas utilizando derivados de 1,3-dicarbonílicos (Equação 3, Esquema 20) (Cartwright *et al.*, 2010).

Esquema 20. Principais estratégias sintéticas para compostos furo[2,3-*b*]piridínicos a partir de derivados piridínicos.

Analisando os exemplos acima (Esquema 20), para todos os casos, os diferentes compostos piridínicos pré-funcionalizados são utilizados para obter o núcleo furanopiridínico através de reação de heterociclicização. No entanto, na rota

sintética descrita nesta tese, que levou de forma inesperada à formação deste núcleo, conforme apresentado no capítulo 1 (Equação 4, Esquema 20), essa heterociclicização ocorre por uma reação de adição nucleofílica a uma ligação C–H de um derivado piridina *N*-óxido. Após a divulgação desta nova estratégia na literatura (Fumagalli e Da Silva Emery, 2016), onde os detalhes estão descritos mais adiante neste capítulo, outras estratégias baseadas nessa metodologia foram recentemente descritas (Wang *et al.*, 2018).

Um outro campo pouco explorado para esses compostos furo[2,3-*b*]piridinas é a funcionalização desse núcleo (Shiotani, 1997; Sirakanyan *et al.*, 2015). Em relação a reatividade da porção piridínica, na maioria dos casos reportados na literatura é necessário obter o derivado *N*-óxido do núcleo para se ter sucesso na sua funcionalização. Por exemplo, uma tentativa de se obter um derivado do tipo Reissert fosfonado e, com este, realizar uma reação de Wittig-Horner, não foi possível com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina (Shiotani *et al.*, 1997).

Esquema 21. Tentativa de reação de Wittig-Horner com derivado do tipo Reissert fosfonado da furo[2,3-*b*]piridina.

Por outro lado, com o derivado *N*-óxido da furo[2,3-*b*]piridina (Esquema 22) é possível realizar cianação (Shiotani e Taniguchi, 1997a) e arilação (Shiotani e Taniguchi, 1997), na posição C-6 em bons rendimentos. Já a cloração ocorre preferencialmente na posição C-4 em relação a C-6, quando é utilizando cloreto de fosforila (Shiotani e Taniguchi, 1997b). No entanto, na reação de acetoxilação uma variedade maior de produtos é formada, com preferência de acetoxilação na porção piridínica do núcleo (C-6 preferencial em relação a C-5), porém ainda é possível verificar produtos de acetoxilação na porção furânica (Esquema 22) (Shiotani *et al.*, 1996).

Esquema 22. Exploração da reatividade da porção piridínica de derivado *N*-óxido de furo[2,3-*b*]piridina.

Em relação a reatividade da porção furânica, algumas reações de substituição eletrofílica aromática já foram empregadas e descritas na literatura, como as reações de bromação e nitração, onde as posições C-2 e C-3 foram reativas (Esquema 23) (Shiotani *et al.*, 1984). Na reação de bromação com Br₂ é obtido a 2,3-diidro-furanopiridina 2,3-dibromada, porém, a consequente adição de base, em solução metanólica, fornece a furo[2,3-*b*]piridina monofuncionalizada por bromo em C-3. Já na reação de nitração, após a adição de solução aquosa básica é obtido o núcleo nitrado em C-2 a partir da 2-nitro-3-nitrato-2,3-furo[2,3-*b*]piridina previamente obtida (Esquema 23).

Esquema 23. Reação de bromação e nitração do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Na porção furânica da furo[2,3-*b*]piridina também é possível obter o composto litiado em C-2 (Esquema 24), e este, quando reagido com dissulfeto de difenila, permite a obtenção da tiofenilfuranopiridina (Shiotani e Morita, 1992). Já quando reagido com DMF é possível obter o produto formilado em C-2 em bons rendimentos (Morita e Shiotani, 1987). A estratégia de formilação de Vilsmeier também já foi avaliada para derivados desse núcleo furanopiridínico, porém com rendimento inferiores e formação de subprodutos indesejados (Shiotani *et al.*, 1988).

Esquema 24. Reação de litiação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina seguida de adição eletrofílica.

Uma característica peculiar das furanopiridinas é a possibilidade de abertura do anel furano por ação de uma base, como por exemplo, hidróxido de potássio (Esquema 25) (Morita e Shiotani, 1986). Em geral essa reação ocorre quando há um grupo retirador de elétrons em C-3. Baseados nisto, recentemente, Stroganova e colaboradores exploraram esta reatividade específica desta porção do núcleo para

realizar uma ciclização intramolecular com abertura do anel furano, formando um anel oxazol (Esquema 25) (Stroganova *et al.*, 2015).

Esquema 25. Reações de abertura da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Considerando os dados apresentados acima, podemos considerar que o núcleo furo[2,3-*b*]piridina é subexplorado, tanto em relação a sua construção, quanto na sua funcionalização. Portanto, tomando como partida o resultado inesperado apresentado no capítulo 1, onde foi obtido esse núcleo a partir de um derivado piridínico *N*-óxido, umas das metas deste trabalho foi estudar a viabilidade dessa nova rota para o preparo deste núcleo furanopiridínico.

2.5. CONCLUSÕES

Ao final deste trabalho, foi possível estabelecer uma nova rota para a síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina. Esta estratégia foi viável na preparação de compostos furo[2,3-*b*]piridina substituídos nas posições C-2 (Alquil ou aril) e C-3 através da exploração da reatividade de derivados piridínicos *N*-óxidos com diferentes fontes de acila (cloretos de ácidos e anidridos). Além disso, a estratégia apresenta a vantagem do uso de condições brandas sem o uso de metais e explora a ativação de ligação C–H de piridinas, que ainda não havia sido empregada anteriormente para o preparo desses compostos.

Apesar da possibilidade de o núcleo furo[2,3-*b*]piridina sofrer abertura do anel furânico na presença do íon hidróxido, os compostos furanopiridínicos obtidos neste trabalho se mostraram estáveis nessas condições. No entanto, em solução com hidrazina, ocorreu a abertura do anel furano com formação de um anel diidropirazolona em um padrão estrutural com promissora aplicação no desenvolvimento de compostos bioativos.

Em relação a elaboração química do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, na porção piridínica, foi possível funcionalizar as posições C-4, C-5 e C-6. Para tanto, a reação de fluorinação direta ocorreu em C-6, arilação radicalar em C-4, e a borilação na posição 5. Os rendimentos reacionais dessas funcionalizações diretas da ligação C–H foram baixos, demonstrando e ressaltando a dificuldade de explorar reações de ativação da ligação C–H em azinas.

Outra estratégia estudada para a funcionalização da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, foi através do preparo de seu derivado *N*-óxido. Esse derivado permitiu, como maior sucesso, a funcionalização nas três ligações C–H aromáticas reativamente disponíveis neste núcleo. Reações como, aminação (C-4, C-5 e C-6), iodação (C-5), bromação (C-4) e hidroxilação (C-4 e C-6) foram realizadas com sucesso através da ativação do derivado *N*-óxido com diferentes agentes ativantes, como PyBroP e anidrido trifílico. A regioseletividade dessas reações está relacionada tanto com as características eletrônicas, da porção piridínica ativada do núcleo, como com a nucleoflicidade e características estéricas dos nucleófilos.

Ao final do trabalho foi possível utilizar a estrutura do núcleo furo[2,3-*b*]piridina no desenvolvimento de um composto com atividade antituberculose promissora e seletiva contra cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. Esses resultados, juntamente com a possibilidade de elaboração química desse núcleo, e com a rota sintética simples, eficiente, escalonável e com poucas etapas, desenvolvida neste trabalho, certificam o núcleo furo[2,3-*b*]piridina como um potencial fragmento para estratégias de desenvolvimento de fármacos, como no caso de FBDD.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVITCH, R. A.; SAHA, J. G. Arylations using diazonium tetrafluoroborate and pyridine. **Tetrahedron**, v. 21, n. 12, p. 3297-3303, 1965a.

_____. Arylations using diazonium tetrafluoroborate and pyridine: A convenient source of aryl radicals. **Tetrahedron**, v. 21, n. 12, p. 3297-3303, 1965b.

AGGARWAL, A. et al. Development of a Novel Lead that Targets M. tuberculosis Polyketide Synthase 13. **Cell**, v. 170, n. 2, p. 249-259.e25, 2017.

ALDEGHI, M. et al. Two- and Three-dimensional Rings in Drugs. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 83, n. 4, p. 450-461, 2014.

ALLAN, K. M.; HONG, B. D.; STOLTZ, B. M. Expedient synthesis of 3-hydroxyisoquinolines and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones via one-pot aryne acyl-alkylation/condensation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 23, p. 4960-4964, 2009. ISSN 1477-0520.

ALLEN, L. J. et al. N-Acyloxypthalimides as Nitrogen Radical Precursors in the Visible Light Photocatalyzed Room Temperature C–H Amination of Arenes and Heteroarenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 15, p. 5607-5610, 2014.

ALONSO, J. A. et al. Structure–activity relationships (SAR) and structure–kinetic relationships (SKR) of bicyclic heteroaromatic acetic acids as potent CRTh2 antagonists I. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 21, p. 5118-5122, 2014.

ALSINA, J. et al. Pyrrolidide formation as a side reaction during activation of carboxylic acids by phosphonium salt coupling reagents. **Letters in Peptide Science**, v. 6, n. 4, p. 243-245, 1999.

ALVARADO, J.; HERRMANN, A. T.; ZAKARIAN, A. Stereoselective α -Fluorination of N-Acyloxazolidinones at Room Temperature within 1 h. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 13, p. 6206-6220, 2014.

AMES, D. E.; BYRNE, C. J. A. Cinnolines. Part XVII. Reactions of 4-chlorocinnoline-3-carbonitrile and preparation of 2,3-dihydro-3-imino-1H-pyrazolo[4,3-c]cinnolines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 6, p. 592-594, 1976.

ANACONA, J. R.; RINCONES, M. Tridentate hydrazone metal complexes derived from cephalexin and 2-hydrazinopyridine: Synthesis, characterization and antibacterial activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 141, p. 169-175, 2015.

ARBAČIAUSKIENĖ, E. et al. On the Tautomerism of N-Substituted Pyrazolones: 1,2-Dihydro-3H-pyrazol-3-ones versus 1H-Pyrazol-3-ols. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 129, 2018.

ARCADI, A. et al. Electrophilic Cyclization of o-Acetoxy- and o-Benzyloxyalkynylpyridines: An Easy Entry into 2,3-Disubstituted Furopyridines. **Organic Letters**, v. 4, n. 14, p. 2409-2412, 2002.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. Chapter 1 - Common Physical Techniques Used in Purification. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009a. p.1-60. ISBN 978-1-85617-567-8.

_____. Chapter 2 - Chemical Methods Used in Purification. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009b. p.61-79. ISBN 978-1-85617-567-8.

_____. Chapter 4 - Purification of Organic Chemicals. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009c. p.88-444. ISBN 978-1-85617-567-8.

_____. Chapter 5 - Purification of Inorganic and Metal-Organic Chemicals: (Including Organic compounds of B, Bi, P, Se, Si, and ammonium and metal salts of organic acids). In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009d. p.445-576. ISBN 978-1-85617-567-8.

ARRUDA, M. S. P. et al. Chemistry of Zanthoxylum rhoifolium: A new secofuroquinoline alkaloid. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 20, n. 2, p. 173-178, 1992.

BAHASHWAN, S. A. et al. Pharmacological activities of some new polycyclic triazolopyrazolopyridazine derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 51, n. 1, p. 7-17, 2012.

BAUDOUX, J.; CAHARD, D. Electrophilic Fluorination with N-F Reagents. In: (Ed.). **Organic Reactions**: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 9780471264187.

BAUER, L.; HIRSCH, A. L. The Chemistry of Pyridine. V. Ring Substitution of Picoline and Methylpyrazine N-Oxides by Mercaptans^{1,2}. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 1210-1214, 1966.

BAUMGARTEN, H. E.; CREGER, P. L.; ZEY, R. L. Cinnolines. VI. The Structure of Neber's Lactam. A New Synthesis of 3-Cinnolinol^{1,2}. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 15, p. 3977-3982, 1960.

BAUMGARTEN, H. E.; MURDOCK, W. F.; DIRKS, J. E. Cinnolines. VIII. The Reaction of 3-Aminocinnolines and 3-Aminoisoquinoline with Nitrous Acid^{1,2}. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 3, p. 803-808, 1961.

BAUMGARTEN, H. E.; WITTMAN, W. F.; LEHMANN, G. J. Cinnolines. X. The oxidative-rearrangement of 1-aminooxindoles to 3-cinnolinols. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 333-338, 1969.

BECK, H. et al. Discovery of Molidustat (BAY 85-3934): A Small-Molecule Oral HIF-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) Inhibitor for the Treatment of Renal Anemia. **ChemMedChem**, v. 13, n. 10, p. 988-1003, 2018.

BEUTNER, G. L.; KUETHE, J. T.; YASUDA, N. A facile synthesis of 2,3-disubstituted furo[2,3-b]pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 7, p. 781-784, 2009. ISSN 0040-4039.

BHUPATHY, M. et al. A practical synthesis of 5-(chloromethyl)furo[2,3-b]pyridine, a key intermediate for the HIV protease inhibitor, L-754,394. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 32, n. 4, p. 1283-1287, 1995.

BIAJOLI, A. F. P. et al. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 12, p. 2186-2214, 2014.

BODOR, N.; PEARLMAN, R. Formation, stability, and protonation of dihydropyridines. A MINDO/3 study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 16, p. 4946-4953, 1978.

BONCEL, S. et al. Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 7, p. 173-178, 2011.

BOYD, S. M.; TURNBULL, A. P.; WALSE, B. Fragment library design considerations. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 6, p. 868-885, 2012..

BREDIHHIN, A.; MÄEORG, U. Effective strategy for the systematic synthesis of hydrazine derivatives. **Tetrahedron**, v. 64, n. 28, p. 6788-6793, 2008.

BREMNER, D. H. et al. The Synthesis of Thienopyridines from ortho-Halogenated Pyridine Derivatives; Part 2. **Synthesis**, v. 1997, n. 08, p. 949-952, 1997.

BROTZEL, F.; CHU, Y. C.; MAYR, H. Nucleophilicities of Primary and Secondary Amines in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 10, p. 3679-3688, 2007.

CAHARD, D. et al. Fluorine & chirality: how to create a nonracemic stereogenic carbon-fluorine centre? **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 2, p. 558-568, 2010.

CAILLY, T. et al. Straightforward Access to Ethyl 3-Aminofuopyridine-2-carboxylates from 1-Chloro-2-cyano- or 1-Hydroxy-2-cyano-Substituted Pyridines. **Synthesis**, v. 2007, n. 20, p. 3247-3251, 2007.

CARTWRIGHT, M. W. et al. Annulation of perfluorinated heteroaromatic systems by 1,3-dicarbonyl derivatives. **Tetrahedron**, v. 66, n. 17, p. 3222-3227, 2010.

CHE, C. et al. One-Pot Syntheses of Isoquinolin-3-ones and Benzo-1,4-diazepin-2,5-diones Utilizing Ugi-4CR Post-Transformation Strategy. **ACS Combinatorial Science**, v. 15, n. 4, p. 202-207, 2013.

CHEN, H. et al. Evolutions in fragment-based drug design: the deconstruction-reconstruction approach. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 1, p. 105-113, 2015.

CHEN, J.; BAIRE, B.; HOYE, T. R. H. Cycloaddition reactions of azide, furan, and pyrrole units with benzynes generated by the hexadehydro-diels-alder (HDDA) reaction **Heterocycles**, v. 88, n. 2, p. 1191-1200, 2014.

CHEN, J.-J. et al. Furoquinoline Alkaloids and Cytotoxic Constituents from the Leaves of *Melicope semecarpifolia*. **Planta Med**, v. 69, n. 06, p. 542-546, 2003.

CHEN, X. et al. Cellulose Dissolution in a Mixed Solvent of Tetra(n-butyl)ammonium Hydroxide/Dimethyl Sulfoxide via Radical Reactions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 6, n. 3, p. 2898-2904, 2018.

CONGREVE, M. et al. A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 19, p. 876-877, 2003.

_____. Recent Developments in Fragment-Based Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 13, p. 3661-3680, 2008.

COX, P. A. et al. Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: pH–Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 29, p. 9145-9157, 2016.

COX, V.; FURIN, J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 21, n. 12, p. 1211-1213, 2017.

CRISENZA, G. E. M.; DAUNCEY, E. M.; BOWER, J. F. C2-Alkenylation of N-heteroaromatic compounds via Bronsted acid catalysis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 24, p. 5820-5825, 2016.

CSIMBÓK, E. et al. The first synthesis of isoxazolo[3,4-c]pyridine-7-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 39, p. 4401-4404, 2016.

CURTIUS, T.; THUN, K. Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Isatin und auf Phenole. **Journal für Praktische Chemie**, v. 44, n. 1, p. 187-191, 1891.

DAVIS, F. A.; HAN, W.; MURPHY, C. K. Selective, Electrophilic Fluorinations Using N-Fluoro-o-benzenedisulfonimide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 15, p. 4730-4737, 1995.

DEBENHAM, J. S. et al. Furo[2,3-b]pyridine-based cannabinoid-1 receptor inverse agonists: Synthesis and biological evaluation. Part 1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 4, p. 1448-1452, 2010.

DESIMONE, R. W. et al. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 7, n. 5, p. 473-493, 2004.

DEWICK, P. M. **Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry**. John Wiley & Sons, Ltd, 2006. 695 ISBN 978-1-118-68196-1.

DHEDA, K. et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? **Respirology**, v. 23, n. 1, p. 36-45, 2018.

DOS SANTOS FERNANDES, G. F. et al. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 20, p. 8647-8660, 2017.

DRYSDALE, M. J. Personal Essay: Adventures and Experiences in Fragment-Based Drug Discovery. In: (Ed.). **Fragment-Based Drug Discovery**: The Royal Society of Chemistry, 2015. p.P031-P050. ISBN 978-1-84973-908-5.

DUPLANTIER, A. J. et al. **HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONES AND DERIVATIVES THEREOF**. WO/2010/058314, 2010.

DUROLA, F.; SAUVAGE, J.-P.; WENGER, O. S. Sterically non-hindering endocyclic ligands of the bi-isoquinoline family. **Chemical Communications**, n. 2, p. 171-173, 2006. ISSN 1359-7345.

DÍAZ, M. et al. Synthesis of Ellipticine by Hetaryne Cycloadditions – Control of Regioselectivity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 23, p. 4543-4549, 2001.

EASTMAN, K. J. et al. The discovery of a pan-genotypic, primer grip inhibitor of HCV NS5B polymerase. **MedChemComm**, v. 8, n. 4, p. 796-806, 2017.

EKINS, S. et al. Bayesian Models Leveraging Bioactivity and Cytotoxicity Information for Drug Discovery. **Chemistry & Biology**, v. 20, n. 3, p. 370-378, 2013.

EL-EMARY, T. I.; AHMED, R. A.; BAKHITE, E. A. Synthesis of Some New Spiro, Isolated and Fused Heterocycles Based on 1H-indole-2-One. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 48, n. 5, p. 921-927, 2001.

ELBERT, B. L. et al. C–H Cyanation of 6-Ring N-Containing Heteroaromatics. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 59, p. 14733-14737, 2017.

ERLANSON, D. A. et al. Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery. **Nat Rev Drug Discov**, v. 15, n. 9, p. 605-619, 2016.

ERLANSON, D. A.; MCDOWELL, R. S.; O'BRIEN, T. Fragment-Based Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 14, p. 3463-3482, 2015/01/14 2004.

FANG, G. et al. Silver-Based Radical Reactions: Development and Insights. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 9, p. 1422-1502, 2017.

FANTÉ, B. et al. Cyclization of Nitroacetamide Derivatives with a Tethered Phenyl Ring in Triflic Acid. **Synlett**, v. 25, n. 07, p. 969-974, 2014.

FIER, P. S. A Bifunctional Reagent Designed for the Mild, Nucleophilic Functionalization of Pyridines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 28, p. 9499-9502, 2017.

FIER, P. S.; HARTWIG, J. F. Selective C-H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction. **Science**, v. 342, n. 6161, p. 956-960, 2013.

FOKIALAKIS, N. et al. Fuomegistines I and II, two furanopyridine alkaloids from the bark of *Sarcomelicope megistophylla*. **Phytochemistry**, v. 57, n. 4, p. 593-596, 2001.

FOO, K. et al. A Mild, Ferrocene-Catalyzed C-H Imidation of (Hetero)Arenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 14, p. 5279-5282, 2014.

FULLER, A. A. et al. In situ formation and reaction of 2-pyridylboronic esters. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 14, p. 2935-2938, 2003.

FUMAGALLI, F.; DA SILVA EMERY, F. Charting the Chemical Reactivity Space of 2,3-Substituted Furo[2,3-b]pyridines Synthesized via the Heterocyclization of Pyridine-N-oxide Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 21, p. 10339-10347, 2016.

FURST, A.; BERLO, R. C.; HOOTON, S. Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds (Catalytic Hydrazine Reductions). **Chemical Reviews**, v. 65, n. 1, p. 51-68, 1965.

GALLOWAY, W. R. J. D.; ISIDRO-LLOBET, A.; SPRING, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. **Nat Commun**, v. 1, p. 80, 2010.

GALVÃO, T. L. P. et al. From 2-Hydroxypyridine to 4(3H)-Pyrimidinone: Computational Study on the Control of the Tautomeric Equilibrium. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 47, p. 12668-12674, 2013.

GEREGA, A. et al. Systematic Effect of Benzo-Annellation on Oxo-Hydroxy Tautomerism of Heterocyclic Compounds. Experimental Matrix-Isolation and Theoretical Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 23, p. 4934-4943, 2007.

GONZÁLEZ-BOBES, F. et al. Preparation of the HIV Attachment Inhibitor BMS-663068. Part 5. Selective C-7 Bromination of the 6-Azaindole Core. **Organic Process Research & Development**, v. 21, n. 8, p. 1137-1144, 2017.

GOOSSEN, L. J. et al. Biaryl and Aryl Ketone Synthesis via Pd-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Carboxylate Salts with Aryl Triflates. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 37, p. 9336-9349, 2009.

GRAFF, M.; DOBROWOLSKI, J. C. On tautomerism of diazinones. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1026, p. 55-64, 2013.

GRATON, J. et al. Hydrogen-Bond Accepting Properties of New Heteroaromatic Ring Chemical Motifs: A Theoretical Study. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 56, n. 2, p. 322-334, 2016.

GROCHALA, W. et al. On the Covalency of Silver–Fluorine Bonds in Compounds of Silver(I), Silver(II) and Silver(III). **ChemPhysChem**, v. 4, n. 9, p. 997-1001, 2003.

GROCHALA, W.; MAZEJ, Z. Chemistry of silver(II): a cornucopia of peculiarities. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 373, n. 2037, 2015.

GUROVA, K.; WADE, W. **COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING CANCERS**: 33 p. WO/2014/153043, 2014.

HAJDUK, P. J.; GREER, J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, n. 3, p. 211-219, 2007.

HALL, H. K. Correlation of the Base Strengths of Amines¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 20, p. 5441-5444, 1957.

HARNER, M. J.; FRANK, A. O.; FESIK, S. W. Fragment-based drug discovery using NMR spectroscopy. **Journal of Biomolecular NMR**, v. 56, n. 2, p. 65-75, June 01 2013.

HATHERLEY, L. D. et al. Gas-phase tautomeric equilibrium of 2-pyridinone and 2-hydroxypyridine by microwave spectroscopy. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 46-51, 1993.

HAYAKAWA, M. et al. Synthesis and biological evaluation of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel PI3 kinase p110 α inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 9, p. 2438-2442, 2007.

HE, C. et al. Copper Catalyzed Arylation/C–C Bond Activation: An Approach toward α -Aryl Ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 24, p. 8273-8275, 2010.

HENDERSON, R. K. et al. Development of GSK's acid and base selection guides. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 945-949, 2015.

HEYSELL, S. K. et al. Sensititre MycoTB Plate Compared to Bactec MGIT 960 for First- and Second-Line Antituberculosis Drug Susceptibility Testing in Tanzania: a Call To Operationalize MICs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 11, p. 7104-7108, 2015.

HOUPIIS, I. N. et al. Synthesis of functionalized furo[2,3-b]pyridines via the Pd-catalyzed coupling of acetylenes to iodopyridones. Preparation of a key intermediate to a new HIV protease inhibitor L-754,394. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 50, p. 9355-9358, 1994.

HUGHES, J. P. et al. Principles of early drug discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

HUTCHINGS, M. G.; DEVONALD, D. P. Syntheses of 2-aryl-3-cinnolinones by cyclisation of diarylazo compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 28, p. 3715-3718, 1989.

HÖFLE, G.; STEGLICH, W.; VORBRÜGGEN, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. [New synthetic method (25)]. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 8, p. 569-583, 1978.

IAKOBSON, G. et al. Pyridine-promoted dediazonation of aryldiazonium tetrafluoroborates: Application to the synthesis of SF₅-substituted phenylboronic esters and iodobenzenes. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 1494-1502, 2015.

IBRAHIM, M. M. et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of new nicotinonitriles and their furo[2,3-b]pyridine derivatives. **Journal of the Iranian Chemical Society**, November 14 2018.

IGOE, N. et al. Design of a Biased Potent Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and PHD Finger-Containing (BRPF) Proteins Suitable for Cellular and in Vivo Studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 668-680, 2017.

IKEDA, R. et al. 3-(3-Phenoxybenzyl)amino- β -carboline: A novel antitumor drug targeting α -tubulin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 16, p. 4784-4787, 2011.

JABALLAH, M. Y.; SERVA, R. T.; ABOUZID, K. Pyridazine Based Scaffolds as Privileged Structures in anti-Cancer Therapy. **Drug Res (Stuttg)**, v. 67, n. 03, p. 138-148, 2017.

JASSELIN-HINSCHBERGER, A. et al. Elaboration of Furopyridine Scaffolds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 11, p. 2321-2331, 2015.

JIANG, L. et al. CuI/4-Hydro-L-proline as a More Effective Catalytic System for Coupling of Aryl Bromides with N-Boc Hydrazine and Aqueous Ammonia. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 12, p. 4542-4546, 2009.

KAIGORODOVA, E. A. et al. Alkylation of 3-cyano-4-methoxymethyl-6-methyl-2(1H)-pyridone by active halomethylene compounds. The molecular structure of 3-amino-2-benzoyl-4-methoxymethyl-6-methylfuro[2,3-b]pyridine. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 40, n. 11, p. 1442-1453, 2004.

KAISER, D. et al. Metal-Free Formal Oxidative C–C Coupling by In Situ Generation of an Enolonium Species. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 21, p. 5921-5925, 2017.

KANOJIA, R. M. et al. Cardiogenic agents. Synthesis and inotropic activity of a series of isoquinolin-3-ol derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 7, p. 1363-1368, 1988.

KANZIAN, T. et al. Nucleophilic Reactivities of Primary and Secondary Amines in Acetonitrile. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 36, p. 6379-6385, 2009. ISSN 1099-0690.

KATRITZKY, A. R.; LAGOWSKI, J. M. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: II. Six-Membered Rings. In: (Ed.). **Advances in Heterocyclic Chemistry**: Academic Press, v.1, 1963. p.339-437.

KATSUNO, K. et al. Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, p. 751, 2015.

KELEMEN, Á. A. et al. The first synthesis of furo[2,3-c]pyridazin-4(1H)-one derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 1, p. 64-66, 2016.

KENNY, P. W. et al. Hydrogen Bond Basicity Prediction for Medicinal Chemistry Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4278-4288, 2016.

KESERŰ, G. M. et al. Design Principles for Fragment Libraries: Maximizing the Value of Learnings from Pharma Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) Programs for Use in Academia. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 8189-8206, 2016.

KESERŰ, G. M.; HANN, M. M. What is the future for fragment-based drug discovery? **Future Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 13, p. 1457-1460, 2017.

KESSELHEIM, A. S. et al. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. **BMJ**, v. 351, 2015.

KHALILI, F.; HENNI, A.; EAST, A. L. L. pKa Values of Some Piperazines at (298, 303, 313, and 323) K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 54, n. 10, p. 2914-2917, 2009.

KHODAEI, M. M.; BAHRAMI, K.; KARIMI, A. H₂O₂/Tf₂O System: An Efficient Oxidizing Reagent for Selective Oxidation of Sulfanes. **Synthesis**, v. 2008, n. 11, p. 1682-1684, 2008.

KIM, J. H.; GREßIES, S.; GLORIUS, F. Cooperative Lewis Acid/Cp*CoIII Catalyzed C–H Bond Activation for the Synthesis of Isoquinolin-3-ones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 18, p. 5577-5581, 2016.

KINCH, M. S.; GRIESEN AUER, R. H. 2017 in review: FDA approvals of new molecular entities. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 8, p. 1469-1473, 2018.

KINCH, M. S. et al. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827–2013. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 8, p. 1033-1039, 2014.

KINCH, M. S.; MERKEL, J.; UMLAUF, S. Trends in pharmaceutical targeting of clinical indications: 1930–2013. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 11, p. 1682-1685, 2014.

KIRK, K. L. Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments. **Organic Process Research & Development**, v. 12, n. 2, p. 305-321, 2008.

KOLOMEITSEV, A. A. et al. Guanidinophosphazenes: Design, Synthesis, and Basicity in THF and in the Gas Phase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 50, p. 17656-17666, 2005.

KONDO, Y.; OTAKE, T. X. K. Y.; TOMIAKI, O. **pi ELECTRON CONJUGATED COMPOUND AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**. Japan. JP2011184353 (A) 2011.

KOPERNIKU, A.; LIU, H.; HURLEY, P. B. Mono- and Difluorination of Benz-yllic Carbon Atoms. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 5, p. 871-886, 2016.

KRAPCHO, A. P. et al. Decarbalkoxylations of geminal diesters and β -keto esters in wet dimethyl sulfoxide. Effect of added sodium chloride on the decarbalkoxylation rates of mono- and di-substituted Malonate esters. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 13, p. 1091-1094, 1974.

LANTAÑO, B.; POSTIGO, A. Radical fluorination reactions by thermal and photoinduced methods. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 47, p. 9954-9973, 2017.

LAPINSKI, L. et al. Relation between structure and tautomerism in diazinones and diazinethiones: an experimental matrix isolation and theoretical ab initio study. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 96, n. 15, p. 6250-6254, 1992.

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**, v. 136, n. 11, p. 4287-4299, 2014.

LE FALHER, L. et al. Preparation of Halogen-Containing 4H-Pyrido[e][1,3]oxazin-4-ones and Their Transformation into 2-Hydroxypyridinyl-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 17, p. 3830-3840, 2015.

LEACH, A. G.; KIDLEY, N. J. Quantitatively Interpreted Enhanced Inhibition of Cytochrome P450s by Heteroaromatic Rings Containing Nitrogen. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 5, p. 1048-1063, 2011.

LESSEM, E.; COX, V.; FURIN, J. Bedaquiline or delamanid for rifampin-resistant tuberculosis? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 10, p. 772-774, 2018/01/11 2017.

LI, F.; FRETT, B.; LI, H.-Y. Selective Reduction of Halogenated Nitroarenes with Hydrazine Hydrate in the Presence of Pd/C. **Synlett**, v. 25, n. 10, p. 1403-1408, 2014.

LI, X. G. et al. Access to Isoquinolines and Isoquinolin-3-ols via Rh(III)-Catalyzed Coupling/Cyclization Cascade Reaction of Arylimidates and Diazo Compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 9, p. 3901-3910, 2016.

LIAN, Y. et al. Preparation of Heteroaryl Ethers from Azine N-Oxides and Alcohols. **Organic Letters**, v. 18, n. 6, p. 1362-1365, 2016.

LIMA, H. M. et al. Total Synthesis of 7'-Desmethylkealiquinone. **Organic Letters**, v. 14, n. 9, p. 2274-2277, 2012.

LIN, J. H. et al. Time- and dose-dependent pharmacokinetics of L-754,394, an HIV protease inhibitor, in rats, dogs and monkeys. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 1, p. 264-269, 1995.

LIU, X.-J. et al. Palladium-catalyzed dehydrogenation of dihydro-heterocycles using isoprene as the hydrogen acceptor without oxidants. **Catalysis Science & Technology**, v. 7, n. 3, p. 565-569, 2017.

LONDREGAN, A. T.; JENNINGS, S.; WEI, L. General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines. **Organic Letters**, v. 12, n. 22, p. 5254-5257, 2010.

_____. Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-N-Oxides. **Organic Letters**, v. 13, n. 7, p. 1840-1843, 2011.

LOVERING, F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. **MedChemComm**, v. 4, n. 3, p. 515-519, 2013.

LOVERING, F.; BIKKER, J.; HUMBLET, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 6752-6756, 2009.

LUCAS, S. C. C. et al. Synthesis of 4-Arylthieno[2,3-b]pyridines and 4-Aminothieno[2,3-b]pyridines via a Regioselective Bromination of Thieno[2,3-b]pyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12594-12598, 2015.

LUISE, N.; WYATT, P. G. Generation of Polar Semi-Saturated Bicyclic Pyrazoles for Fragment-Based Drug-Discovery Campaigns. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 41, p. 10443-10451, 2018.

LYTHGOE, D. J.; MCCLENAGHAN, I.; RAMSDEN, C. A. A study of 2-aminofurans. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 30, n. 1, p. 113-117, 1993.

MA, R. et al. Process of Fragment-Based Lead Discovery—A Perspective from NMR. **Molecules**, v. 21, n. 7, p. 854, 2016.

MARTIN, M. W. et al. Discovery of novel 2,3-diarylfuro[2,3-b]pyridin-4-amines as potent and selective inhibitors of Lck: Synthesis, SAR, and pharmacokinetic properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 8, p. 2299-2304, 2007.

MECADON, H.; MYRBOH, B. Potassium Hydroxide Impregnated Alumina (KOH-Alumina) as a Recyclable Catalyst for the Solvent-Free Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Substituted Pyridazines and/or Substituted Pyridazin-3(2H)-ones under Microwave Irradiation. **ISRN Organic Chemistry**, v. 2011, p. 7, 2011.

MEESALA, R. et al. Iodine-catalyzed one-pot decarboxylative aromatization of tetrahydro- β -carbolines. **Tetrahedron**, v. 72, n. 52, p. 8537-8541, 2016.

MENDES, N. H. et al. Characterization of the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in São Paulo city, Brazil. **BMC Research Notes**, v. 4, n. 1, p. 269, July 29 2011.

MICALE, N. et al. Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 6505-6511, 2009.

MIKNIS, G. F. et al. Development of novel Asf1–H3/H4 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 4, p. 963-968, 2015.

MIYATA, M. et al. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Brazil: Phenotypic and genotypic methods. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 6, p. 456-459, 2011.

MONDAL, S. Recent advancement of Ullmann-type coupling reactions in the formation of C–C bond. **ChemTexts**, v. 2, n. 4, p. 17, 2016.

MONI, L. et al. Diversity-Oriented Synthesis of Intensively Blue Emissive 3-Hydroxyisoquinolines by Sequential Ugi Four-Component Reaction/Reductive Heck Cyclization. **Chemistry – A European Journal**, v. 21, n. 2, p. 753-762, 2015. .

_____. Highly Convergent Synthesis of Intensively Blue Emissive Furo[2,3-c]isoquinolines by a Palladium-Catalyzed Cyclization Cascade of Unsaturated Ugi Products. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 6, p. 2020-2031, 2016.

MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6954-6971, 2009.

MORGAN, K. M. et al. Electrospray Ionization (ESI) Fragmentations and Dimethyldioxirane Reactivities of Three Diverse Lactams Having Full, Half, and Zero Resonance Energies. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 2, p. 517-528, 2014..

MORITA, H.; SHIOTANI, S. Furopyridines. VI. Preparation and reactions of 2- and 3-substituted furo[2,3-b]pyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 23, n. 5, p. 1465-1469, 1986.

_____. Furopyridines. VII. Preparation and hydrolysis of 2-cyano and 3-cyano derivatives of furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 373-376, 1987.

MURAKAMI, K. et al. C–H Functionalization of Azines. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 13, p. 9302-9332, 2017.

MURALIRAJAN, K. et al. Rhodium(III)-Catalyzed in situ Oxidizing Directing Group-Assisted C–H Bond Activation and Olefination: A Route to 2-Vinylanilines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 4, p. 761-766, 2015.

MURRAY, C. W.; REES, D. C. The rise of fragment-based drug discovery. **Nat Chem**, v. 1, n. 3, p. 187-192, 2009.

_____. Opportunity Knocks: Organic Chemistry for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 2, p. 488-492, 2016.

MÉNDEZ-LUCIO, O.; MEDINA-FRANCO, J. L. The many roles of molecular complexity in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 1, p. 120-126, 2017.

NAYAK, M.; BATCHU, H.; BATRA, S. Straightforward copper-catalyzed synthesis of pyrrolopyrazoles from halogenated pyrazolecarbaldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 32, p. 4206-4208, 2012.

NIE, Y. et al. Synthesis and potential anticonvulsant activity of new aryl sulfonyl semicarbazide derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1-8, 2016.

NOFTLE, R. E.; CADY, G. H. Preparation and Properties of Bis(trifluoromethylsulfuryl) Peroxide and Trifluoromethyl Trifluoromethanesulfonate. **Inorganic Chemistry**, v. 4, n. 7, p. 1010-1012, 1965.

O'CONNELL, K. M. G. et al. Chapter 4: Diversity-Oriented Synthesis. In: LAM, P. H. T. A. Y. (Ed.). **Solid-Phase Organic Synthesis: Concepts, Strategies, and Applications**. First Edition. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. cap. 4,

OGATA, Y.; KAWASAKI, A. Equilibrium addition of nucleophiles to carbon-nitrogen double bonds. Kinetics of the addition of propanethiol to benzyldeneanilines in non-

aqueous solutions. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 134-139, 1975.

OUYANG, Y.; XU, X.-H.; QING, F.-L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 23, p. 6926-6929, 2018.

PALMER, N. et al. Design and synthesis of dihydroisoquinolones for fragment-based drug discovery (FBDD). **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1599-1610, 2016.

PALOMINO, J.-C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PATI, K.; LIU, R.-S. Efficient syntheses of α -pyridones and 3(2H)-isoquinolones through ruthenium-catalyzed cycloisomerization of 3-en-5-ynyl and o-alkynylphenyl nitrones. **Chemical Communications**, n. 35, p. 5233-5235, 2009.

PAUL, R.; ALI, M. A.; PUNNIYAMURTHY, T. Copper-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides with Tetrabutylammonium Hydroxide: Synthesis of Substituted Phenols and Alkyl Aryl Ethers. **Synthesis**, v. 2010, n. 24, p. 4268-4272, 2010.

PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898-1905, 2010.

PAZINATO, J. et al. Cytotoxicity of η^6 -areneruthenium-based molecules to glioblastoma cells and their recognition by multidrug ABC transporters. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 165-177, 2018.

PENG, J.-B. et al. Palladium-catalyzed synthesis of quinolin-2(1H)-ones: the unexpected reactivity of azodicarboxylate. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 1632-1635, 2018.

PIERRE, S. C. et al. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 4, p. 494-503, 2007.

PILGRIM, B. S. et al. Palladium-catalyzed enolate arylation as a key C–C bond-forming reaction for the synthesis of isoquinolines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 1065-1090, 2016.

PITT, W. R. et al. Heteroaromatic Rings of the Future. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 9, p. 2952-2963, 2013/10/26 2009.

PRACHAYASITTIKUL, S.; DOSS, G.; BAUER, L. Deoxydative substitution of pyridine 1-oxides by thiols. Part XX. Reactions of (2, 3, and 4-phenyl)-, 3-acetamido-, 3-bromo-, 3-acetoxy-, 3-ethoxypyridine 1-oxides with 1-adamantanethiol in acetic anhydride. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 1051-1060, 1991.

RACZYŃSKA, E. D. et al. Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 10, p. 3561-3612, 2005.

RAMSDEN, C. A.; MILATA, V.; KATRITZKY, A. R. 2-Aminofurans and 3-Aminofurans. In: (Ed.). **Advances in Heterocyclic Chemistry**: Academic Press, v.92, 2006. p.1-54.

RAYMER, B.; BHATTACHARYA, S. K. Lead-like Drugs: A Perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 23, p. 10375-10384, 2018.

REES, S. et al. Towards a hit for every target. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, p. 1, 2015.

REINECKE, M. G. Hetarynes. **Tetrahedron**, v. 38, n. 4, p. 427-498, 1982.

RITCHIE, T. J.; MACDONALD, S. J. F. The impact of aromatic ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design? **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21–22, p. 1011-1020, 2009.

_____. Physicochemical Descriptors of Aromatic Character and Their Use in Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 17, p. 7206-7215, 2014.

RITCHIE, T. J. et al. The developability of heteroaromatic and heteroaliphatic rings – do some have a better pedigree as potential drug molecules than others? **MedChemComm**, v. 3, n. 9, p. 1062-1069, 2012.

_____. Increasing small molecule drug developability in sub-optimal chemical space. **MedChemComm**, v. 4, n. 4, p. 673-680, 2013.

_____. The impact of aromatic ring count on compound developability: further insights by examining carbo- and hetero-aromatic and -aliphatic ring types. **Drug Discovery Today**, v. 16, n. 3–4, p. 164-171, 2011.

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**, v. 54, n. 10, p. 3451-3479, 2011.

RUDLER, H. et al. CF₃ radicals from triflic anhydride and collidine: Their trapping by a trimethylsilylenoether. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 131, n. 6, p. 738-741, 2010.

RUIZ-CASTILLO, P.; BUCHWALD, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 19, p. 12564-12649, 2016.

SADLER, S. A. et al. Iridium-catalyzed C–H borylation of pyridines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 37, p. 7318-7327, 2014.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. An Efficient and General Method for the Deoxygenation of Organic N-Oxides Using Zn(OTf)₂ and Cu(OTf)₂. **Synlett**, v. 2006, n. 03, p. 0395-0398, 2006.

SCALACCI, N. et al. Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, n. Supplement C, p. 147-158, 2017..

SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 5. Mitteilung. Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese. **Helvetica Chimica Acta**, v. 37, n. 1, p. 134-140, 1954.

SCHMITT, E. et al. A General Approach towards NH-Pyr-azoles That Bear Diverse Fluoroalkyl Groups by Means of Fluorinated Iminium Salts. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 27, p. 6052-6060, 2015.

SCHNEIDER, P.; SCHNEIDER, G. Privileged Structures Revisited. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 27, p. 7971-7974, 2017.

SCOTT, D. E. et al. Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. **Biochemistry**, v. 51, n. 25, p. 4990-5003, 2012.

SHEN, Q. et al. Highly Reactive, General, and Long-Lived Catalysts for Coupling Heteroaryl and Aryl Chlorides with Primary Nitrogen Nucleophiles. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 9, p. 1371-1375, 2005.

SHICHIRI, K. et al. Studies of Tertiary Amine Oxides. LXV. Reaction of Quinoline 1-Oxide with Tosyl Chloride in the Presence of Triethylamine. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 28, n. 2, p. 424-430, 1980.

SHIOTANI, S. Furopyridines. Synthesis and Properties. **Heterocycles**, v. 45, n. 5, p. 975-1011, 1997.

SHIOTANI, S.; MORITA, H. Furopyridines. XII. Reaction of 3-bromo, 2-phenylthio and 2-phenylthio-3-bromo derivatives of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine with several alkylolithiums. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 413-422, 1992.

SHIOTANI, S. et al. Furopyridines. II. Bromination and nitration of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 725-736, 1984.

_____. Furopyridines. IX. Syntheses and properties of 3-ethoxy derivatives of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 25, n. 4, p. 1205-1213, 1988.

SHIOTANI, S.; TANIGOCHI, K. Furopyridines. XXII. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 901-907, 1997.

SHIOTANI, S.; TANIGUCHI, K. Furopyridines. XXI. Synthesis of cyano derivatives of furo[2,3-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine and their conversion to derivatives having another carbon-substituent. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 493-499, 1997a.

_____. Furopyridines. XXIII. Synthesis and reactions of chloropyridine derivatives of furo[2,3-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 925-929, 1997b.

SHIOTANI, S. et al. Furopyridines. XIX. Reaction of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine with acetic anhydride. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 33, n. 3, p. 647-654, 1996.

SHIOTANI, S.; TSUKAMOTO, Y.; KITAGAWA, Y. Furopyridines. XX. Wittig-horner reaction of a phosphonate of reissert analogues of furo[3,2-c]-, -[2,3-c]- and -[3,2-b]pyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 129-141, 1997.

SILVA JUNIOR, P. E. et al. Synthesis of two 'heteroaromatic rings of the future' for applications in medicinal chemistry. **RSC Advances**, v. 6, n. 27, p. 22777-22780, 2016.

SINGH, M.; TAM, B.; AKABAYOV, B. NMR-Fragment Based Virtual Screening: A Brief Overview. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 233, 2018.

SIRAKANYAN, S. N.; HOVAKIMYAN, A. A.; NORAVYAN, A. S. Synthesis, transformations and biological properties of furo[2,3- b]pyridines. **Russian Chemical Reviews**, v. 84, n. 4, p. 441, 2015.

SKORA, L.; JAHNKE, W. ¹⁹F-NMR-Based Dual-Site Reporter Assay for the Discovery and Distinction of Catalytic and Allosteric Kinase Inhibitors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 6, p. 632-635, 2017.

SLOWINSKI, F. et al. Expeditive Access to 2-Substituted 4H-Pyrido[1,3]oxazin-4-ones via an Intramolecular O-Arylation. **Organic Letters**, v. 15, n. 14, p. 3494-3497, 2015/01/15 2013.

SNYDER, H. R.; EBETINO, F. F. A new synthesis of furo[2,3-b]pyridine derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 202-205, 1966.

SOLIMAN, F. M.; YAKOUT, E.-S. M.; SAID, M. M. Chemistry of Phosphorus Ylides, 131 Reactions with Phosphacumulenes. VII: Novel Synthesis of Pyridazinones and Pyridazinethiones from the Reaction of Cumulated Phosphorus Ylides with Monohydrazones of α -Diketones, Acenaphthenequinone, and Indantrione. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 67, n. 8, p. 2162-2166, 1994.

SON, J.-Y. et al. Synthesis of Cinnolin-3(2H)-one Derivatives from Rh-Catalyzed Reaction of Azobenzenes with Diazotized Meldrum's Acid. **Organic Letters**, v. 17, n. 10, p. 2518-2521, 2015.

SPAREY, T. et al. The discovery of fused pyrrole carboxylic acids as novel, potent d-amino acid oxidase (DAO) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 11, p. 3386-3391, 2008.

STANTON, M. G.; GAGNÉ, M. R. A Mild Protocol for the Conversion of Simple Esters to tert-Butyl Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 23, p. 8240-8242, 1997.

STEPHENS, D. E.; LARIONOV, O. V. Recent advances in the C–H-functionalization of the distal positions in pyridines and quinolines. **Tetrahedron**, v. 71, n. 46, p. 8683-8716, 2015.

STROGANOVA, T. A. et al. Novel Rearrangement of 3-Acylaminofuro[2,3-b]pyridines into 3-(oxazol-4-yl)pyridin-2-ones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 227-234, 2015.

TALTAVULL, J. et al. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel and potent phosphodiesterase type 4 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4946-4956, 2011.

TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings in Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 14, p. 5845-5859, 2014.

TIAN, M. et al. Rhodium(III)-Catalyzed Redox-Neutral Synthesis of Isoquinolinium Salts via C–H Activation of Imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 12, p. 6477-6488, 2018.

TIMOTHY, S.; YANIS BEN, A. Global Introduction of New Multidrug-Resistant Tuberculosis Drugs—Balancing Regulation with Urgent Patient Needs. **Emerging Infectious Disease journal**, v. 22, n. 3, 2016.

TROFIMOV, F. A.; GARNOVA, V. I.; TSYSHKOVA, N. G. A study of the intramolecular cyclization of esters of 3-arylazoindol-2-ylacetic acids. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 21, n. 5, p. 538-541, 1985.

TSIKOURIS, O. et al. NMR study of 5-substituted pyrazolo[3,4-c]pyridine derivatives. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 643-649, 2008.

UTO, Y. et al. Synthesis and evaluation of novel stearyl-CoA desaturase 1 inhibitors: 1'-(6-[5-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridazin-3-yl)-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine] analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 11, p. 4788-4796, 2010.

VARALA, R.; NUVULA, S.; ADAPA, S. R. Molecular Iodine-Catalyzed Facile Procedure for N-Boc Protection of Amines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 21, p. 8283-8286, 2006.

VERBELEN, B. et al. Radical C–H Arylation of the BODIPY Core with Aryldiazonium Salts: Synthesis of Highly Fluorescent Red-Shifted Dyes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 15, p. 4612-4616, 2015.

VILA, N. et al. Phthalazin-1(2H)-one as a remarkable scaffold in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 462-482, 2015.

VILLA, S. et al. Behaviour of 5,6-dihydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-one and 5,6-dihydrothieno[3,2-h]cinnolin-3(2H)-one towards hydrazine. Synthesis of thienocinnolinones and of 4-aminothienocinnolinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 36, n. 5, p. 1253-1257, 1999.

VOLOCHNYUK, D. M. et al. Electron-Rich Amino Heterocycles for Regiospecific Synthesis of Trifluoro-methyl-Containing Fused Pyridines. **Synthesis**, v. 2003, n. 10, p. 1531-1540, 2003.

WANG, D. et al. Access to Furo[2,3-b]pyridines by Transition-Metal-Free Intramolecular Cyclization of C3-substituted Pyridine N-oxides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 879-882, 2018.

_____. A General and Efficient Synthesis of 2-Pyridones, 2-Quinolinones, and 1-Isoquinolinones from Azine N-Oxides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, n. 12, p. 1442-1446, 2016.

WANG, J. et al. Synthesis of isoquinolines via Rh-catalyzed C–H activation/C–N cyclization with diazodiester or diazoketoesters as a C2 source. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 21, p. 4848-4852, 2016.

WANG, Y.; ZHANG, L. Recent Developments in the Chemistry of Heteroaromatic N-Oxides. **Synthesis**, v. 47, n. 03, p. 289-305, 2015.

WARR, W. Fragment-based drug discovery. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 23, n. 8, p. 453-458, 2009.

WERMUTH, C. G. Are pyridazines privileged structures? **MedChemComm**, v. 2, n. 10, p. 935-941, 2011.

WU, Z. et al. Rapid assembly of diverse and potent allosteric Akt inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 6, p. 2211-2214, 2008.

XIA, H. et al. Synthesis of 2-Alkenylquinoline by Reductive Olefination of Quinoline N-Oxide under Metal-Free Conditions. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1796-1799, 2016.

XIE, L.-Y. et al. Fast, Base-Free and Aqueous Synthesis of Quinolin-2(1H)-ones under Ambient Conditions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 11, p. 10407-10412, 2017.

_____. Selectfluor-mediated regioselective nucleophilic functionalization of N-heterocycles under metal- and base-free conditions. **Green Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 760-764, 2018.

XU, L. et al. Recent advances in catalytic C–H borylation reactions. **Tetrahedron**, v. 73, n. 51, p. 7123-7157, 2017.

YAN, G.; BORAH, A. J.; YANG, M. Recent Advances in Catalytic Functionalization of N-Oxide Compounds via C–H Bond Activation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 11-12, p. 2375-2394, 2014.

ZEY, R. L. A convenient preparation of 3-Cinnolinol. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1177-1177, 1972.

_____. The oxidative-rearrangement of nitrogen heterocycles with lead tetraacetate and t-butyl hypochlorite. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 847-849, 1988.

ZEY, R. L.; RICHTER, G.; RANDA, H. The oxidative-rearrangement of 1-amino-2-indolinones. A synthesis of 2-substituted-3(2H)-cinnolinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 5, p. 1437-1439, 1989.

ZHANG, F.; SONG, J. Z. A novel general method for preparation of α -fluoro- α -arylcarboxylic acid. Direct fluorination of silyl ketene acetals with Selectfluor®. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 43, p. 7641-7644, 2006.

ZHANG, Q. et al. Synthesis, Characterization, and Physical Properties of a Conjugated Heteroacene: 2-Methyl-1,4,6,7,8,9-hexaphenylbenz(g)isoquinolin-3(2H)-one (BIQ). **Chemistry – An Asian Journal**, v. 6, n. 3, p. 856-862, 2011.

ZHANG, Z. et al. Iodine-Catalyzed Direct C–H Alkenylation of Azaheterocycle N-Oxides with Alkenes. **Organic Letters**, v. 19, n. 3, p. 440-443, 2017.

ZHENG, Z. B. et al. Improved Synthesis of 1-Chloro-6-methoxy-isoquinolin-3-ol and Its Derivatives. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 7, p. 1264-1272, 2009.

ZHOU, G. et al. Selective Fluorination of 4-Substituted 2-Aminopyridines and Pyridin-2(1H)-ones in Aqueous Solution. **Organic Letters**, v. 20, n. 16, p. 4858-4861, 2018.