

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estratégias de heterociclização aplicadas a produtos naturais e sintéticos subexplorados pela química medicinal

Paulo Eliandro da Silva Júnior

Ribeirão Preto
2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estratégias de heterociclização aplicadas a produtos naturais e sintéticos subexplorados pela química medicinal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientado: Paulo Eliandro da Silva Júnior

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 26/03/2014. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2014

RESUMO

SILVA-JÚNIOR, P. E. **Estratégias de heterociclização aplicadas a produtos naturais e sintéticos subexplorados pela química medicinal**. 2014 151f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

O presente trabalho divide-se em três capítulos: Capítulo I – Nova síntese de α -xiloidona: rearranjo de Claisen em hidroxinaftoquinonas; Capítulo II – Síntese e estudo de reatividade de promissores núcleos heteroaromáticos subexplorados pela química medicinal; Capítulo III – Análise computacional de similaridade e propriedades físico-químicas dos núcleos heterocíclicos do capítulo II. O capítulo I descreve uma nova rota para a síntese de α -xiloidona, um produto natural relacionado ao lapachol, subexplorado pela química medicinal. Esta rota é baseada no rearranjo propargílico de Claisen, a partir da reação de lausona com 3-cloro-3-metilbutino sob catálise de CuCl_2/I_2 . Este capítulo também descreveu a síntese de um derivado furano naftoquinoidal, o qual pode ser utilizado como precursor de α -duniona, via rearranjo de Claisen aril-alílico. Além da realização desta metodologia substituindo o 3-cloro-3-metilbutino por cinco diferentes alcinos. Este novo processo ofereceu como vantagens principais o menor custo dos catalisadores empregados, os rendimentos melhorados e o reduzido número de etapas reacionais em relação as rotas descritas na literatura para obtenção de α -xiloidona. O Capítulo II apresenta o desenvolvimento de métodos sintéticos novos e eficazes para 3 núcleos heterocíclicos (naftiridinona, pirazolopiridinona e dihidropirrolpirazinona) pouco explorados pela química medicinal porém com potencial para descoberta de fármacos. Buscando abranger metodologias orientadas pela diversidade, neste capítulo foi realizado um estudo preliminar de reatividade destes núcleos frente diferentes abordagens, tanto frente métodos diretos de arilação quanto metodologias clássicas de modificação de anéis aromáticos. Além disso, no capítulo III foram realizados estudos de similaridade para a obtenção de padrões estruturais que possam ser aplicados em programas de descoberta de fármacos assim como o estudo de propriedades físico-químicas dos núcleos do capítulo II. Todo este trabalho permitiu desenvolver 10 moléculas inéditas na literatura, bem como novas metodologias para a síntese de compostos previamente descritos.

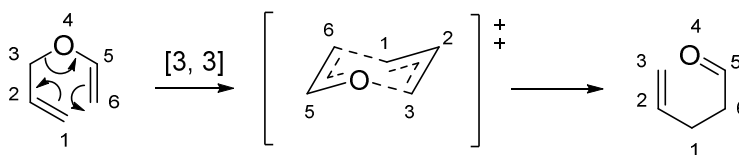
Palavras-chave: Heterociclos; Naftoquinonas; Rearranjo de Claisen.

CAPÍTULO I - NOVA SÍNTESE DE α -XILOIDONA: REARRANJO DE CLAISEN EM HIDROXINAFTOQUINONAS

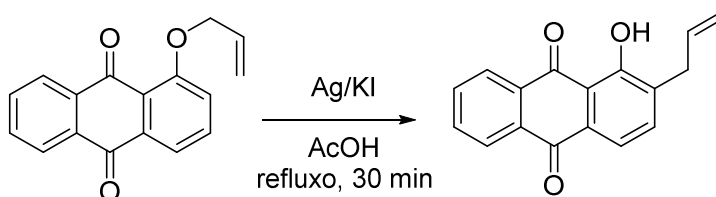
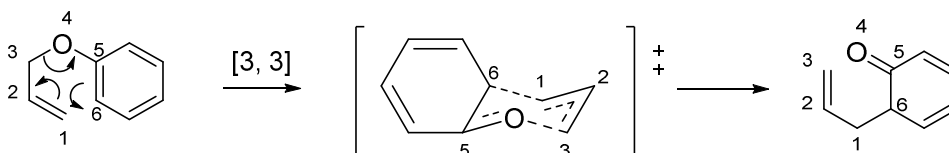
Introdução

Desde a primeira publicação do rearranjo de Claisen por Ludwig Claisen, em 1912,¹ essa versátil ferramenta sintética é base para um grande número de trabalhos,² abrangendo a síntese de compostos bioativos,^{1,2} síntese assimétrica,³ produção de blocos de construção⁴ e estratégias orientadas pela diversidade.⁵ O rearranjo de Claisen é fundamentalmente descrito como um processo [3,3]-sigmatrópico de conversão de éteres aril-álíco em compostos carbonílicos γ , δ -insaturados.⁶ Algumas variações desse tipo de reação incluem a substituição de grupos vinílicos, e a introdução de grupos arílicos, propargílicos ou heteroátomos (Esquema 1.1).^{6,7}

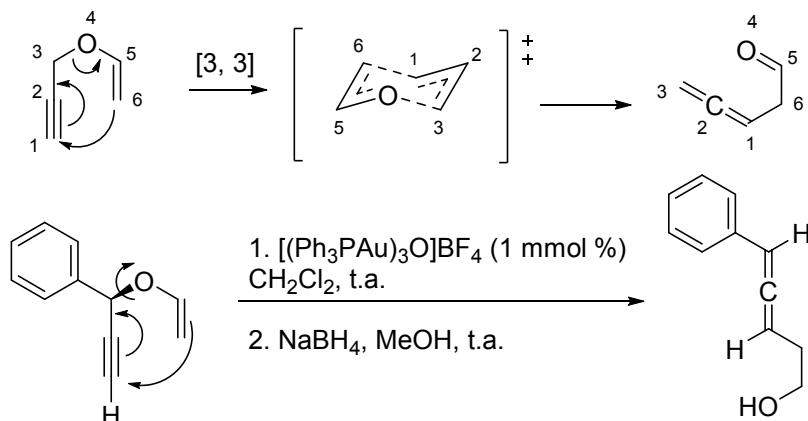
Rearranjo vinil-álíco



Rearranjo aril-álíco



Rearranjo vinil-propargílico



Esquema 1. 1. Variações do Rearranjo de Claisen, vinil-álíco, vinil-propargílico, e aril-álíco.

Dentre as variações mais comuns, o rearranjo propargílico de Claisen, conhecido por proporcionar a obtenção de alenos funcionalizados por transformação [3,3]-sigmatrópica de éteres vinil-propargílicos (Esquema 1.1). Estes alenos são intermediários com grande utilidade na preparação de heterociclos e compostos funcionalizados (Figura 1.1).⁷

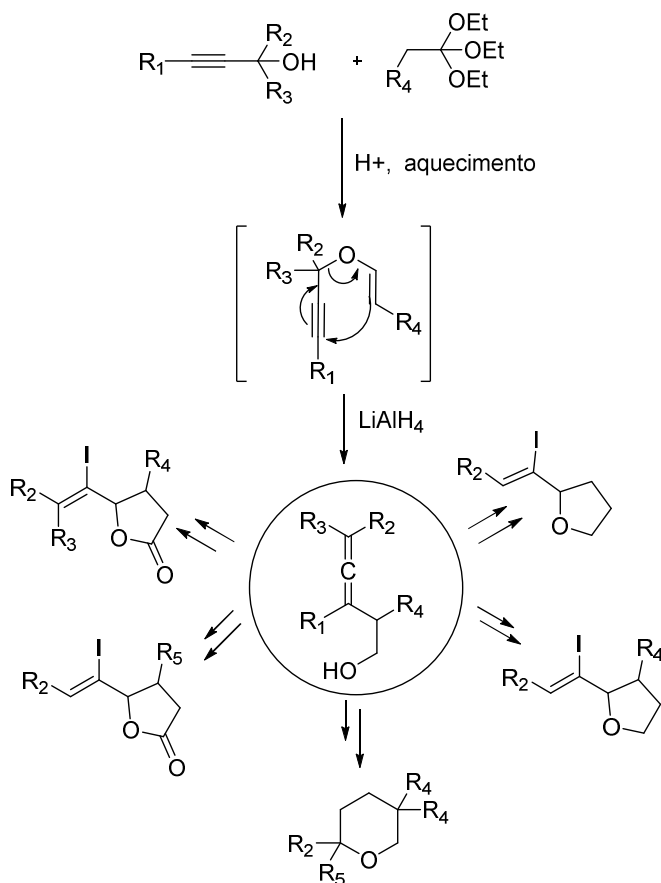
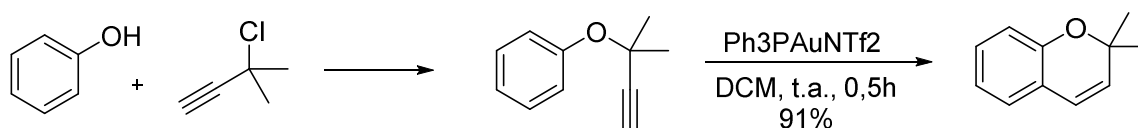


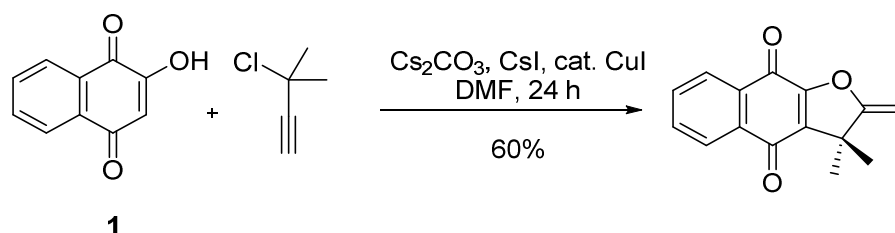
Figura 1.1. Funcionalizações de alenos intermediários de transformações [3,3]-sigmatrópicas de éteres vinil-propargílicos.

A síntese de 2,2-dimetil-2H-cromenos é bem estabelecida na literatura a partir de éteres propargílicos provenientes da reação de fenol e 3-cloro-3-metilbutino. Em particular, os 2,2-dimetil-cromenos tiveram a síntese descrita por Hlubucek em 1969,⁸ Meepagala em 2010,⁹ e Lykakis em 2011.¹⁰ Destacando-se o método mediado por catalisador de ouro ($\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$) descrito por Lykakis (Esquema 1.2).



Esquema 1. 2. Esquema de catalisadores empregados para síntese de 2,2-dimetil-cromenos.

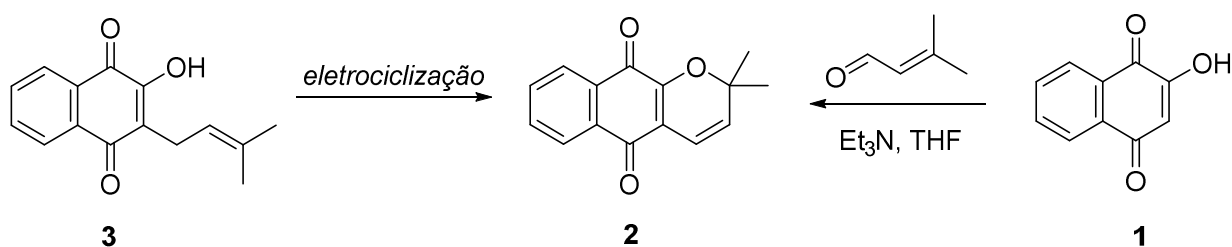
Alguns trabalhos como de Bonifazi em 2010,¹¹ Rathwell em 2009¹² e Naito em 1986,¹³ descrevem o rearranjo de Claisen aril-alílico aplicado a 2-hidroxi-naftoquinonas. Porém o rearranjo estrutural propargílico de Claisen é pouco descrito na literatura. Recentemente, Perez mostrou um exemplo deste rearranjo em que a reação entre lausona **1** e 3-cloro-3-metilbutino, utilizando como sistema catalítico Cs_2CO_3 , CsI e CuI em DMF, que resultou na formação de um furano naftoquinoidal (Esquema 1.3).¹⁴



Esquema 1. 3. Rearranjo de Claisen aplicado a 2-hidroxiquinonas descrito por Perez.¹⁴

Considerando a possibilidade de explorar essa classe de reações e estruturas, observou-se que um dos mais interessantes cromenos, devido suas atividades biológicas,¹⁵⁻¹⁷ é a α -xiloidona **2**, a qual é comumente extraída da casca de árvores pertencentes a família *Bignoneacea*.¹⁵ Estruturalmente, esse composto é uma naftoquinona relacionada ao lapachol **3**. A α -xiloidona **2** apresenta uma estrutura de 2,2-dimetilcromeno presente em diversos derivados naturais.

Atualmente são descritas diversas rotas sintéticas para α -xiloidona **2**. Sendo obtida principalmente a partir de dois materiais de partida, lapachol **3** e lausona **1**. Quando utilizado o lapachol **3**, a síntese pode seguir métodos de eletrociclicização, como refluxo em piridina,¹⁸ métodos mediados por DDQ,¹⁹ manganês,²⁰ sais de Tálcio III¹⁵ e Pd(OAc)₂,²¹ e também métodos de biotransformação.²² Partindo da lausona **1**, geralmente é utilizada a reação entre esta e 3-metil-2-butenal, 3-metil-2-butenal, resulta na formação de α -xiloidona **2** (Esquema 1.4).²³⁻²⁵



Esquema 1. 4. Rotas sintéticas para obtenção de α -xiloidona **2**.

Considerando os custos, tanto de materiais de partida quanto sistemas catalíticos, e os rendimentos descritos, este capítulo do trabalho propôs a obtenção de uma nova rota sintética para a obtenção de **2** a partir da reação de **1** com 3-cloro-3-metilbutino sob catálise térmica ou metálica,²⁶ e subsequente rearranjo sigmatrópico [3,3] propargílico de Claisen.²⁷ O presente foi realizado a fim de proporcionar mais opções sintéticas para a obtenção desse produto natural subexplorado pela química medicinal, assim como adicionar mais dados a literatura sobre esta útil ferramenta sintética, o rearranjo de Claisen. Estabelecida a rota sintética para obtenção de **2**, propôs-se também um estudo sobre a reatividade química da lausona **1** frente diversos alcinos utilizando as mesmas condições de Rearranjo de Claisen empregadas para a obtenção de **2**.

Conclusão

O primeiro capítulo deste trabalho apresenta uma nova rota para a síntese de α -xiloidona **2** baseada no Rearranjo propargílico de Claisen, bem como a síntese do derivado furano naftoquinoidal **6**, o qual pode ser utilizado como precursor de α -duniona,⁸ via rearranjo de Claisen aril-álílico. Este novo processo oferece como vantagem econômica principal o menor custo dos catalisadores empregados em relação aos catalisadores utilizados nas sínteses anteriormente descritas de **2**. Assim, esta técnica é um método promissor para a formação seletiva de derivados

do tipo dimetilcromeno e furânicos de naftoquinonas a partir de lausona **1**, tais como **2** e **6**, respectivamente. Além do custo reduzido e da simplicidade do sistema catalítico, outras vantagens do método proposto são os rendimentos melhorados e o reduzido número de etapas reacionais. Por outro lado, esta estratégia não foi eficiente ao utilizar haletos primários de alcinos, visto, que sob as mesmas condições de obtenção de **2** não apresentaram a formação de cromenonaftoquinona mas sim de intermediários propargílicos ainda que em baixos rendimentos, sugerindo a necessidade de estudos complementares a essa rota de rearranjo de Claisen. Desse modo, mais material é proporcionado para futuros estudos dessas classes pouco exploradas sob a perspectiva da química medicinal, além de expandir ainda mais a base de dados sobre rearranjos de Claisen 100 anos após sua primeira publicação.

Referências do Capítulo I

1. Majumdar, K. C.; Nandi, R. K., The Claisen rearrangement in the syntheses of bioactive natural products. *Tetrahedron* 2013, 69, 6921-6957.
2. Hai, N.; Khatri, H. R.; Zhu, J., Reductive iodonio-Claisen rearrangement of iodothiophene diacetates with allylsilanes: formal synthesis of Plavix (R). *Tetrahedron Letters* 2013, 54, 5464-5466.
3. Tan, J.; Cheon, C.-H.; Yamamoto, H., Catalytic Asymmetric Claisen Rearrangement of Enolphosphonates: Construction of Vicinal Tertiary and All-Carbon Quaternary Centers. *Angewandte Chemie-International Edition* 2012, 51, 8264-8267.
4. Hiratani, K.; Albrecht, M., The tandem Claisen rearrangement in the construction of building blocks for supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews* 2008, 37, 2413-2421.
5. Kotha, S.; Mandal, K.; Tiwari, A.; Mobin, S. M., Diversity-oriented approach to biologically relevant molecular frameworks starting with beta-naphthol and using the Claisen rearrangement and olefin metathesis as key steps. *Chemistry-a European Journal* 2006, 12, 8024-8038.
6. Osuna, S.; Kim, S.; Bollot, G.; Houk, K. N., Aromatic Claisen Rearrangements of O-Prenylated Tyrosine and Model Prenyl Aryl Ethers: Computational Study of the Role of Water on Acceleration of Claisen Rearrangements. *European Journal of Organic Chemistry* 2013, 2823-2831.
7. Tejedor, D.; Mendez-Abt, G.; Cotos, L.; Garcia-Tellado, F., Propargyl Claisen rearrangement: allene synthesis and beyond. *Chemical Society Reviews* 2013, 42, 458-471.

8. Hlubucek, J.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. Synthesis of 2,2-dimethylchromenes. *Tetrahedron Letters* 1969, 1369-&.
9. Meepagala, K. M.; Schrader, K. K.; Burandt, C. L.; Wedge, D. E.; Duke, S. O., New Class of Algicidal Compounds and Fungicidal Activities Derived from a Chromene Amide of *Amyris texana*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010, 58, 9476-9482.
10. Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M., Ph₃PAuNTf₂ as a Superior Catalyst for the Selective Synthesis of 2H-Chromenes: Application to the Concise Synthesis of Benzopyran Natural Products. *European Journal of Organic Chemistry* 2011, 2334-2338.
11. Bonifazi, E. L.; Rios-Luci, C.; Leon, L. G.; Burton, G.; Padron, J. M.; Misico, R. I., Antiproliferative activity of synthetic naphthoquinones related to lapachol. First synthesis of 5-hydroxylapachol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, 18, 2621-2630.
12. Rathwell, D. C. K.; Yang, S.-H.; Tsang, K. Y.; Brimble, M. A., An Efficient Formal Synthesis of the Human Telomerase Inhibitor (+/-)-gamma-Rubromycin. *Angewandte Chemie-International Edition* 2009, 48, 7996-8000.
13. Naito, T.; Makita, Y.; Yazaki, S.; Kaneko, C. Cycloadditions in syntheses .26. 1,2-dihydrocyclobuta beta -naphthalene-3,8-diones - synthesis by photochemical means and their reactions via 2,3-dimethylene-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1986, 34, 1505-1517.
14. Perez, A. L.; Lamoureux, G.; Sanchez-Kopper, A., Efficient syntheses of streptocarpone and (+/-)-alpha-dunnione. *Tetrahedron Letters* 2007, 48, 3735-3738.
15. Ribeiro, C. M. R.; de Souza, P. P.; Ferreira, L.; Pinto, L. A.; de Almeida, L. S.; de Jesus, J. G., Cyclization of lapachol induced by thallium salts. *Química Nova* 2008, 31, 759-762.
16. Bala, B. D.; Rajesh, S. M.; Perumal, S., An eco-friendly sequential catalyst- and solvent-free four-component stereoselective synthesis of novel 1,4-pyranonaphthoquinones. *Green Chemistry* 2012, 14, 2484-2490.
17. da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M., An overview of the chemistry and pharmacology of naphthoquinones with emphasis on beta-lapachone and derivatives. *Química Nova* 2003, 26, 407-416.
18. De Lima, O. G.; D'Albuquerque, I. L.; Borba, M. A. P.; Mello, J. F., *Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco* 1966, 6, 2.
19. Eyong, K. O.; Kumar, P. S.; Kuete, V.; Folefoc, G. N.; Nkengfack, E. A.; Baskaran, S., Semisynthesis and antitumoral activity of 2-acetylfuranonaphthoquinone and other naphthoquinone derivatives from lapachol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18, 5387-5390.
20. Pires, S. M. G.; De Paula, R.; Simoes, M. M. Q.; Silva, A. M. S.; Domingues, M. R. M.; Santos, I. C. M. S.; Vargas, M. D.; Ferreira, V. F.; Neves, M. G. P. M. S.;

Cavaleiro, J. A. S., Novel biomimetic oxidation of lapachol with H₂O₂ catalysed by a manganese(III) porphyrin complex. *Rsc Advances* 2011, 1, 1195-1199.

21. Adonias, J. Reações de ciclo-oxidação de derivados nitrogenados do lapachol-aminação alílica utilizando complexos de paládio (II) catalítico. Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2010.

22. Crombie, L.; Rossiter, J. T.; Vanbruggen, N.; Whiting, D. A., DEGUELIN CYCLASE, A PRENYL TO CHROMEN TRANSFORMING ENZYME FROM TEPHROSIA-VOGELLII. *Phytochemistry* 1992, 31, 451-461.

23. Ferreira, S. B.; da Silva, F. d. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F., Syntheses of Chromenes and Chromanes via o-Quinone Methide Intermediates. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2009, 46, 1080-1097.

24. Kumar, S.; Malachowski, W. P.; DuHadaway, J. B.; LaLonde, J. M.; Carroll, P. J.; Jaller, D.; Metz, R.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J., Indoleamine 2,3-dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone-based inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51, 1706-1718.

25. Jung, E. J.; Park, B. H.; Lee, Y. R., Environmentally benign, one-pot synthesis of pyrans by domino Knoevenagel/6 pi-electrocyclization in water and application to natural products. *Green Chemistry* 2010, 12, 2003-2011.

26. Godfrey, J. D.; Mueller, R. H.; Sedergran, T. C.; Soundararajan, N.; Colandrea, V. J. Improved synthesis of aryl 1,1-dimethylpropargyl ethers. *Tetrahedron Letters* 1994, 35, 6405-6408.

27. Coombes, C. L.; Moody, C. J., First syntheses of 2,2-dimethyl-7-(2'-methylbut-3'-en-2'-yl)-2H-chromen-6-ol and 2-(3'-methylbut-2'-enyl)-5-(2'-methylbut-3'-en-2'-yl)-1,4-benzoquinone, novel prenylated quinone derivatives from the New Zealand brown alga *Perithalia capillaris*. *Journal of Organic Chemistry* 2008, 73, 6758-6762.

28. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.; Chai, C. L. L., Purification of Laboratory Chemicals, *6th Edition*. 2009; p 1-743.

29. Grigoryan, L. G. et al, Reactions of unsaturated compounds. LXXXV. Chlorophenylation of dimethyl(vinylethynyl)carbinol. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 1982; Vol. 35, pp 247-251.

30. Shih, T. L.; Holmes, M. A.; Mrozik, H.; Fisher, M. H. Synthesis of an avermectin-nemadectin hybrid. *Tetrahedron Letters* 1991, 32, 3663-3666.

CAPÍTULO II- SÍNTESE E ESTUDO DE REATIVIDADE DE PROMISSORES NÚCLEOS HETEROAROMÁTICOS SUBEXPLORADOS PELA QUÍMICA MEDICINAL

Introdução

Estima-se que o espaço químico de moléculas de baixo peso molecular, inferior a 500 Da, seja de aproximadamente 10^{62} compostos, no entanto, apenas uma pequena fração deste espaço é atualmente explorada para a descoberta de fármacos.³¹

Ao longo das últimas décadas, o *pipeline* para a descoberta de pequenas moléculas de fármacos na indústria farmacêutica tornou-se dependente de abordagens de triagens de alto rendimento (HTS), abrangendo grandes bibliotecas de compostos (10^6) que são adquiridas/desenvolvidas ao longo do tempo. Entretanto, a manutenção da diversidade e da qualidade destas bibliotecas é um constante desafio.³²

Inevitavelmente, a pesquisa em empresas tende ao desenvolvimento de moléculas derivadas de esqueletos conhecidos e disponíveis comercialmente, muitas vezes derivados de produtos naturais.³² Desse modo, a variação estrutural para alternativas menos conhecidas, porém biológica e quimicamente equivalentes, é subexplorada, mesmo quando sinteticamente viáveis.³³

Conseqüentemente a subexploração de alternativas de variação estrutural, as bibliotecas de compostos geralmente apresentam moléculas que não apresentam características de fármacos. O conceito de característica de fármaco (do inglês Drug-like) relaciona características moleculares simples, como peso molecular, propriedades físico-químicas, número de ligações rotacionáveis, lipofilicidade ou número de anéis aromáticos, ao sucesso de descoberta de fármacos. Normalmente essas características são associadas a propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção- ADME) e segurança.^{34,35} Como consequência, os falsos positivos são constantemente observados na descoberta de fármacos, ou seja apesar das moléculas possuírem atividades biológicas elas não possuem características de fármacos, assim não sendo bons pontos de partida para o desenvolvimento de fármacos.³²

Considerando este cenário aberto para inovação em bibliotecas químicas, somado ao imenso espaço químico de moléculas com baixo peso molecular (<500 Da), Pitt e colaboradores propuseram um estudo computacional que resultou na descrição de uma biblioteca virtual de heterociclos (VEHICLE).³³ Esta biblioteca reúne um conjunto de sistemas heteroaromáticos, estruturas comuns em pequenas moléculas bioativas (Figura 2.1), para servir como fonte de inspiração para projetos de pesquisa, assim como para construção de bibliotecas para programas de descoberta de fármacos.

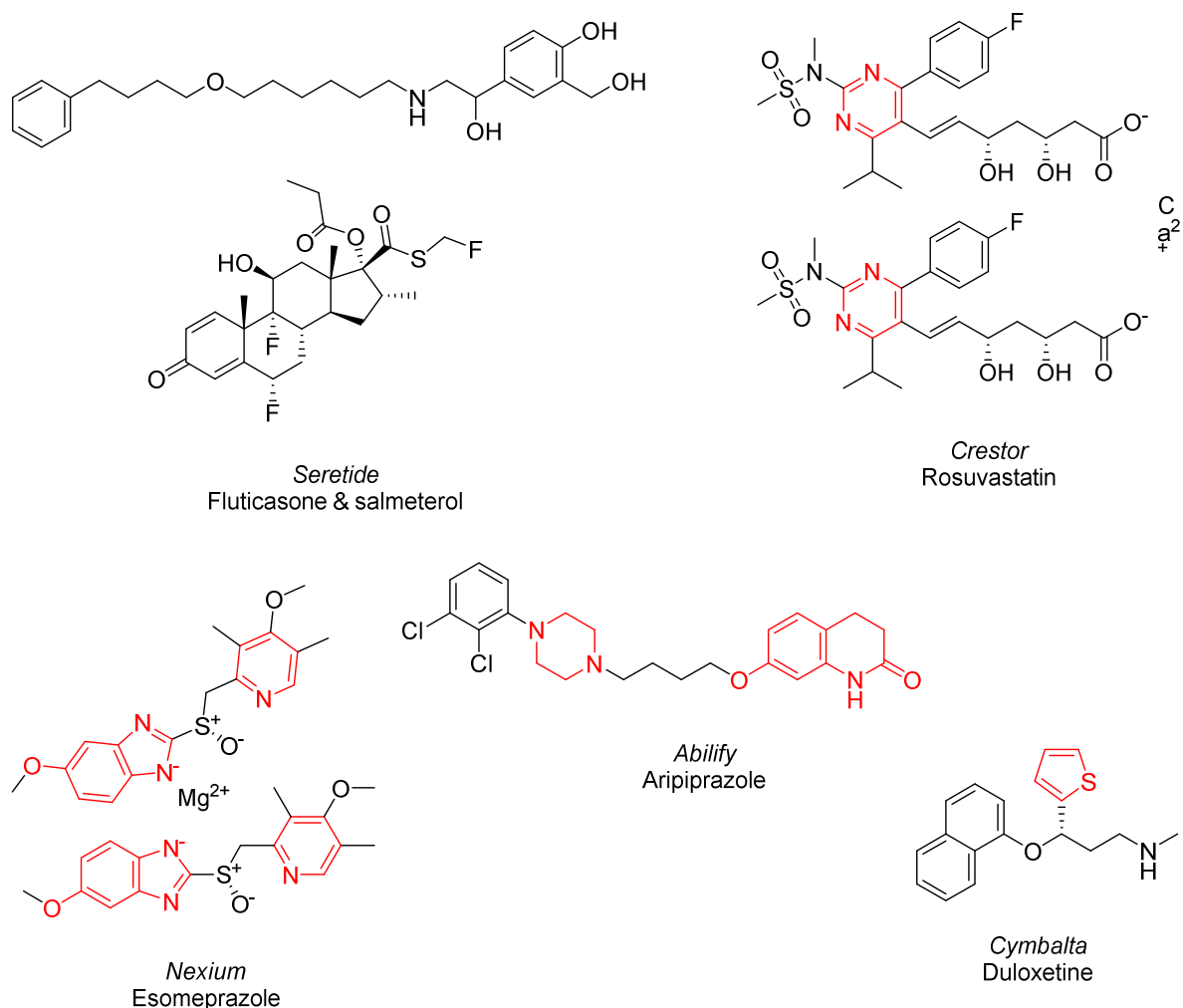


Figura 2. 1. Dentre os 10 fármacos mais vendidos, 5 são pequenas moléculas, destacando-se 4 (vermelho) com fragmentos heterocíclicos.³⁶

Dentre as estruturas propostas por Pitt³³ é possível destacar algumas características que as tornam altamente relevantes para descoberta de fármacos: (a) a alta eficiência para realizar ligações com proteínas devido à sua forma e natureza hidrofóbica, (b) a falta de flexibilidade, combinada com o potencial de realização de

ligações de hidrogênio de seus heteroátomos, fornecendo maior nível de seletividade, (c) potencial para adição de diferentes substituintes facilitada pela capacidade de reações frente às diversas abordagens de derivação estrutural, tais como a formação de ligação aril- aril (Acoplamentos de Suzuki e Stille, por exemplo), ou outras reações de acoplamento mediadas por paládio, (d) os fragmentos possuem duas ou mais posições de substituição possíveis de serem exploradas sem a complicação de criação de centros estereogênicos, e (e) são sistemas heteroaromáticos, muitas vezes inéditos, que podem gerar novidades suficientes para aplicação de patente ou publicações a partir da elaboração de metodologias ou padrões de substituição.³³

Surpreendentemente, a maior parte dos compostos propostos por Pitt³³ não apresentam síntese conhecida ou apresentam metodologias pouco versáteis, o que torna essas estruturas muitas vezes indisponíveis em bibliotecas comerciais, corroborando a informação de que a produção de novos esqueletos heterocíclicos segue uma taxa de 5-10 por ano.³³

Inspirados pela biblioteca de compostos de Pitt,³³ foram selecionados 3 fragmentos heterocíclicos para estudo sintético: naftiridinona **16**, pirazolopiridinona **17** e dihidropirrolpirazinona **18** (Figura 2.2).

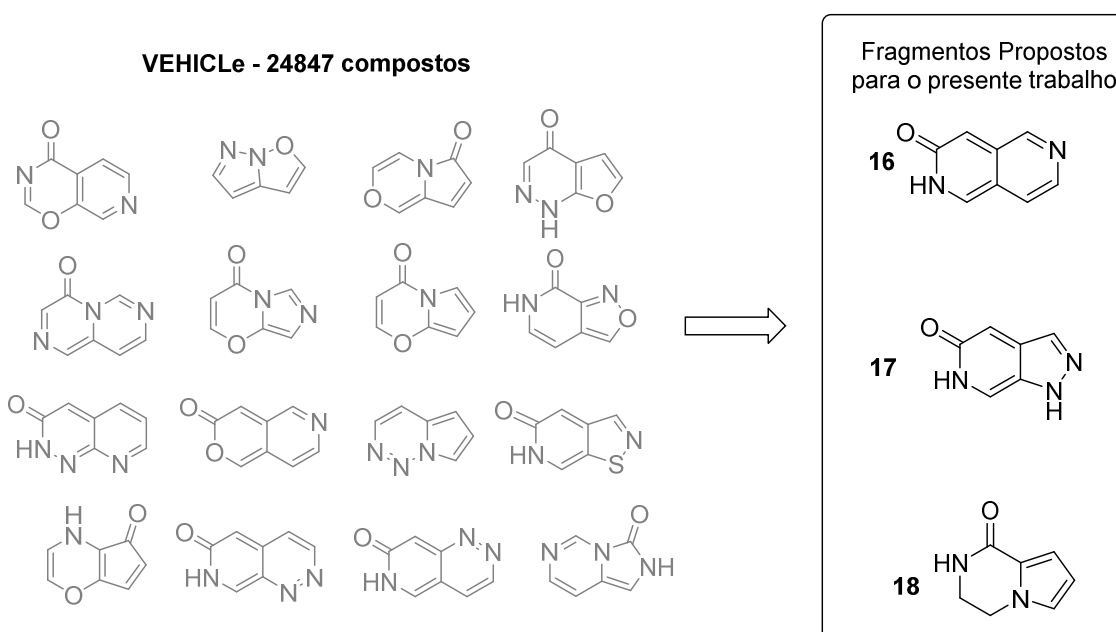


Figura 2. 2. Fragmentos heterocíclicos propostos para estudo - **16**, **17**, **18** a partir de biblioteca de fragmentos desenhada por Pitt e colaboradores (2009).³³

Os três núcleos selecionados podem ser ditos subexplorados do ponto de vista químico medicinal, ou seja, apresentam reduzido número de relatos na literatura, tanto relacionados à síntese e modificações estruturais quanto atividades biológicas. O núcleo **16** é uma estrutura que ainda não apresentava síntese descrita até o presente trabalho, apenas relatado em estudos computacionais em 2011 por Leach³⁷ e Gumus.³⁸ O núcleo **17**, assim como os núcleos **16** e **18**, foi selecionado com base nos promissores fragmentos de Pitt³³, todavia já apresenta síntese descrita por Tsikouris em 2008³⁹ e também é citado no trabalho de Leach.³⁷ Já o núcleo **18**, apresenta maior número de trabalhos relacionados, dentre eles duas sínteses descritas por Brimble em 1988⁴⁰ e Campiani em 1999,⁴¹ e uma reação de metilação também descrita por Brimble em 1988.⁴⁰

Desse modo, caracteriza-se um cenário aberto tanto para a exploração da síntese dos núcleos selecionados, quanto para estudos de reatividade química visando modificações estruturais aplicadas a essas três promissoras estruturas, aumentando a diversidade de compostos disponíveis no espaço químico.

Conclusões

O Capítulo II descreve a síntese de um novo núcleo heterocíclico **16**, uma nova rota para obtenção de um sistema pouco explorado **18**, e avaliou a eficácia da síntese de **17**, assim como comprova que os métodos são robustos e escaláveis. Os núcleos selecionados representam núcleos promissores para a descoberta de fármacos, bem como para obtenção de bibliotecas, devido suas capacidades de reação em várias posições como foi observado neste trabalho. Uma variedade de estratégias sintéticas foi aplicada aos núcleos, revelando a versatilidade e reatividade de tais estruturas frente diferentes abordagens, tanto frente métodos diretos de arilação quanto metodologias consideradas clássicas. Os dados gerados a partir destas reações podem ser inspiração para o desenvolvimento de novas bibliotecas de compostos, assim como para estudos biológicos e computacionais para essas novas e promissoras classes.

Referências do Capítulo II

31. Leeson, P. D.; Davis, A. M.; Steele, J., Drug-like properties: guiding principles for design – or chemical prejudice? *Drug Discovery Today: Technologies* 2004, 1, 189-195.
32. Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C., Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. *Biochemistry* 2012, 51, 4990-5003.
33. Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R., Heteroaromatic Rings of the Future. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 52, 2952-2963.
34. Lipinski, C. A., Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2000, 44, 235-249.
35. Yusof, I.; Segall, M. D., Considering the impact drug-like properties have on the chance of success. *Drug Discovery Today* 2013, 18, 659-666.
36. Mullin, R., THE FUTURE IS NOW. *Chemical & Engineering News* 2013, 91, 12-17.
37. Leach, A. G.; Kidley, N. J., Quantitatively Interpreted Enhanced Inhibition of Cytochrome P450s by Heteroaromatic Rings Containing Nitrogen. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2011, 51, 1048-1063.
38. Gumus, S., The aromaticity of substituted diazanaphthalenes. *Computational and Theoretical Chemistry* 2011, 963, 263-267.
39. Tsikouris, O.; Bartl, T.; Tousek, J.; Lougiakis, N.; Tite, T.; Marakos, P.; Pouli, N.; Mikros, E.; Marek, R., NMR study of 5-substituted pyrazolo 3,4-c pyridine derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2008, 46, 643-649.
40. Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Hodges, R.; Lane, G. A., Synthesis of 2-methylpyrrolo1,2-A-pyrazin-1(2H)-one. *Australian Journal of Chemistry* 1988, 41, 1583-1590.
41. Campiani, G.; Morelli, E.; Gemma, S.; Nacci, V.; Butini, S.; Hamon, M.; Novellino, E.; Greco, G.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Cervo, L.; Dalla Valle, F.; Fracasso, C.; Caccia, S.; Mennini, T., Pyrroloquinoxaline derivatives as high-affinity and selective 5-HT₃ receptor agonists: Synthesis, further structure-activity relationships, and biological studies. *Journal of Medicinal Chemistry* 1999, 42, 4362-4379.
42. Katritzky, A. R.; Lan, X. F.; Zhang, Z. X. Novel routes to 1-aryl-1,4-dihydro-3(2h)-isoquinolinones and 2-substituted or 2,3-disubstituted benzofurans by intramolecular cyclizations. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1993, 30, 381-387.
43. Bock, M. G. N. I. f. B. R., Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge Massachusetts, 02139, US), GaulL, Christoph (Novartis Pharma AG, Werk

KlybeckPostfach, Basel, CH-4002, CH), Gummadi, Venkateshwar Rao (Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Roa, Bangalore Karnataka 0, 560 10, IN), MOEBITZ, Henrik (Novartis Pharma AG, Werk KlybeckPostfach, Basel, CH-4002, CH), SENGUPTA, Saumitra (Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Roa, Bangalore Karnataka 0, 560 10, IN) 17 α -HYDROXYLASE/C17,20-LYASE INHIBITORS. WO/2012/035078, 2012.

44. Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U., A facile and efficient multi-gram synthesis of N-protected 5-(Guanidinocarbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxylic acids. *European Journal of Organic Chemistry* 2008, 324-329.

45. La Regina, G.; Silvestri, R.; Artico, M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Befani, O.; Turini, P.; Agostinelli, E., New pyrrole inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 922-931.

46. (Midas), I. H. U.S. Pharmaceutical Sales - Q3 2013. (accessed 13/11/13).

47. Grant, J. A.; Gallardo, M. A.; Pickup, B. T., A fast method of molecular shape comparison: A simple application of a Gaussian description of molecular shape. *Journal of Computational Chemistry* 1996, 17, 1653-1666.

48. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Nicholls, A., Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 74-82.

49. Santa Fe, N. ROCS 3.2.0.4.

50. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Warren, G. L.; Ellingson, B. A.; Stahl, M. T., Conformer Generation with OMEGA: Algorithm and Validation Using High Quality Structures from the Protein Databank and Cambridge Structural Database. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2010, 50, 572-584.

51. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Warren, G. L.; Ellingson, B. A.; Stahl, M. T. OMEGA 2.5.1.4.

52. Hohenberg, P.; Kohn, W., INHOMOGENEOUS ELECTRON GAS. *Physical Review B* 1964, 136, B864-+.

53. Kohn, W.; Sham, L. J., Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review* 1965, 140, 1133-&.

54. Parr RG, Y. W., Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, Oxford, 1989.

55. Park, G. L.; Kong, H. S.; Lee, C.; Jang, J. Temperature-dependence of photoluminescence in hydrogenated amorphous-silicon. *Physical Review B* 1988, 38, 13200-13205.

56. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. Results obtained with the correlation-energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters* 1989, 157, 200-206.
57. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry .3. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics* 1993, 98, 5648-5652.
58. Ditchfie.R; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods .9. Extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *Journal of Chemical Physics* 1971, 54, 724-&.
59. Hehre, W. J.; Ditchfie.R; Pople, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods .12. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular-orbital studies of organic-molecules. *Journal of Chemical Physics* 1972, 56, 2257-&.
60. Harihara.Pc; Pople, J. A. Influence of polarization functions on molecular-orbital hydrogenation energies. *Theoretica Chimica Acta* 1973, 28, 213-222.
61. Spartan'10, Wavefunction. Inc., Irvine, CA: 2010.
62. Zradni, F. Z.; Hamelin, J.; Derdour, A., Synthesis of amides from esters and amines under microwave irradiation. *Synthetic Communications* 2002, 32, 3525-3531.
63. Engbersen, J. F. J.; Koudijs, A.; Joosten, M. H. A.; Vanderplas, H. C., Synthesis of 2-aminomethyl-1,10-phenanthroline - a new chelating agent and versatile synthon for other compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1986, 23, 989-990.
64. Tanaka, T.; Okunaga, K.-i.; Hayashi, M., Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its related compounds: comparison of Pd/C-ethylene system and activated carbon-O₂ system. *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 4633-4635.
65. Buchstaller, H.-P.; Burgdorf, L.; Finsinger, D.; Stieber, F.; Sirrenberg, C.; Amendt, C.; Grell, M.; Zenke, F.; Krier, M., Design and synthesis of isoquinolines and benzimidazoles as RAF kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2011, 21, 2264-2269.
66. Sotiriou-Leventis, C.; Mao, Z.; Rawashdeh, A. M. M., A convenient synthesis and spectroscopic characterization of N,N'-bis(2-propenyl)-2,7-diazapyrenium quaternary salts. *Journal of Organic Chemistry* 2000, 65, 6017-6023.
67. Ishikura, M.; Hino, A.; Yaginuma, T.; Agata, I.; Katagiri, N., A novel entry to pyrido 4,3-b carbazoles: An efficient synthesis of ellipticine. *Tetrahedron* 2000, 56, 193-207.
68. Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K., Indole Synthesis via Rhodium Catalyzed Oxidative Coupling of Acetanilides and Internal Alkynes. *Journal of the American Chemical Society* 2008, 130, 16474-+.

69. Hou, J. Y.; Wang, Y. L.; Wang, J. Y., A simple and efficient method for the N-nitrosation of secondary amines with NaNO₂-Ac₂O under mild conditions. *Journal of Chemical Research* 2003, 626-627.
70. Chapman, D.; Hurst, J., Pyrazolopyridines 5: preparation and reactions of pyrazolo-3,4-C pyridines. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1980, 2398-2402.
71. Huang, Y.-S.; Zhang, W.-Q.; Zhang, X.; Wang, J.-Z., Manufacturing synthesis of 5-hydroxy-2-methyl-1H-indole. *Research on Chemical Intermediates* 2010, 36, 975-983.
72. Botman, P. N. M.; Postma, M.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; Schenk, H.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H., Synthesis and resolution of BICOL, a carbazole analogue of BINOL. *European Journal of Organic Chemistry* 2002, 1952-1955.
73. Masatoshi; Tanimura; Watanabe, N.; Ijuin, H. K.; Matsumoto, M., Base-Induced Chemiluminescent Decomposition of Bicyclic Dioxetanes Bearing a (Benzothiazol-2-yl)-3-hydroxyphenyl Group: A Radiationless Pathway Leading to Marked Decline of Chemiluminescence Efficiency. *Journal of Organic Chemistry* 2012, 77, 4725-4731.
74. Hirata, Y.; Ito, S.; Kawamoto, H.; Kimura, T.; Nagatomi, Y.; Ohta, H.; Sato, A.; Satoh, A.; Suzuki, G., Diaryl-substituted five-membered heterocycle derivative. *Google Patents*: 2005.

CAPÍTULO III - INOVAÇÃO EM PROCESSOS DE DESCOBERTA DE FÁRMACOS: ANÁLISE COMPUTACIONAL DE SIMILARIDADE E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS NÚCLEOS SINTETIZADOS

1. Introdução

Ao longo das últimas décadas, o *pipeline* para a descoberta de pequenas moléculas de fármacos na indústria farmacêutica tornou-se dependente de abordagens de triagens de alto rendimento (HTS), abrangendo grandes bibliotecas de compostos (10^6) que são adquiridas/desenvolvidas ao longo do tempo. Entretanto, a manutenção da diversidade e da qualidade destas bibliotecas é um constante desafio. Inevitavelmente, as bibliotecas contêm moléculas que não apresentam características de fármacos, eles podem ser relativamente lipofílicos, ou ter solubilidade termodinâmica inadequada. Como consequência, os falsos positivos são constantemente observados, não podendo ser bons pontos de partida para desenvolvimento de fármacos. Outro ponto crucial é que inevitavelmente estas bibliotecas representam apenas uma fração muito pequena do espaço químico, reduzindo o sucesso ou a chance de inovação nas buscas. Além de tudo isso, mesmo se a estrutura obtida em um HTS for ativa frente ao alvo, ela pode apresentar grupos que contribuem negativamente com a energia de ligação, levando a ambiguidade sobre a melhor forma de aumentar a potência.³²

Considerando estas limitações, uma alternativa emergente para otimizar esse processo é o planejamento de fármaco assistido por computador (do inglês *Computer-Aided Drug Design-CADD*).

Esta estratégia vem ganhando destaque na descoberta de fármacos por sua capacidade de redução de custos, visto que muitos compostos podem ser previstos como inativos, e assim ser descartados em HTS, de modo a priorizar aqueles

previstos como mais ativos. Isso reduz o custo e a carga de trabalho de ensaios de HTS sem comprometer todo o processo.⁷⁵ Além disso, os ensaios de HTS tradicionais muitas vezes requerem maiores esforços para o desenvolvimento e validação dos testes para poderem ser usados.⁷⁵ Já o CADD requer muito menos tempo de preparação, podendo ser realizados simultaneamente ao HTS. O fato de ambas as ferramentas poderem ser utilizadas em paralelo, proporciona um benefício adicional para CADD em projetos de descoberta de fármacos. O CADD é capaz de aumentar a taxa de sucesso na obtenção de novos compostos ativos, por ser mais específico do que os tradicionais HTS e a química combinatória. O CADD não só tem como objetivo explicar a base molecular da atividade terapêutica, mas também prever possíveis derivados que com melhores atividades.⁷⁵

Em processos de descoberta de fármacos o CADD é usado geralmente para três principais propósitos: (1) filtrar bibliotecas de compostos grandes em conjuntos menores de compostos ativos previstos, que podem ser testadas experimentalmente; (2) orientar a otimização dos compostos líderes, seja para aumentar sua afinidade ou otimizar o metabolismo e propriedades farmacocinética (DMPK), incluindo absorção, distribuição, metabolismo, excreção, e potencial de toxicidade (ADMET) da molécula; (3) design inovador dos compostos, seja pelo "crescimento" a partir de um grupo de moléculas ativas ou reunindo fragmentos em novos quimiotipos.⁷⁵

O CADD pode ser classificado em duas categorias: abordagem baseada em estruturas (SBCADD- do inglês *structure-based Computer-Aided Drug Design*), e a baseada em ligantes (LBCADD- do inglês *ligand-based Computer-Aided Drug Design*).⁷⁵

A primeira abordagem, baseada em estrutura, é uma técnica muito robusta, que envolve a aquisição das informações tridimensionais relativas à estrutura do alvo molecular (proteína), através de métodos experimentais, tais como acristalografia de raio-X, espectroscopia de RMN ou modelagem de homologia, seguido pelo projeto de compostos promissores com base na eficiência de ligação (EL) e seletividade para os seus alvos moleculares.^{76, 77}

A LBCADD é um processo indireto de desenvolvimento de compostos farmacologicamente ativos a partir de estudos estruturais e físicos de moléculas com conhecida interação com o alvo biológico de interesse.⁷⁸ O CADD baseado em ligantes utiliza-se geralmente da construção de modelos de previsão, modelos de relação quantitativa de estrutura-atividade (QSAR).⁷⁵ O QSAR clássico envolve a correlação de recursos eletrônicos, hidrofóbicos e estéricos com a atividade biológica resultante.

Além de QSAR, a LBCADD utiliza também metodologias de pesquisa de similaridade, as quais buscam em bancos de dados visando estruturas semelhantes ao composto alvo a ser estudado, proporcionando a obtenção de derivados mais ativos. Estas buscas podem ser realizadas por métodos de *fingerprint* por farmacóforos.⁷⁵ Técnicas baseadas em *fingerprints* moleculares tentam representar moléculas de tal forma a permitir uma rápida comparação estrutural em um esforço para identificar estruturalmente moléculas similares ou para coleções de *cluster* baseada em similaridade estrutural.⁷⁵ Já modelos de similaridade por farmacóforos, buscam resumir recursos estéricos e eletrônicos necessários para ótima interação de um ligante com um alvo específico. As principais propriedades utilizadas para definir farmacóforos são ligações de hidrogênioceptoras e

doadoras, grupos ácidos, cargas parciais, porções hidrofóbicas alifáticas e aromáticos.⁷⁵

Características de farmacóforo vem sendo amplamente utilizadas em processos de descoberta de fármacos para ensaios virtuais para *design de novo* e otimizações de compostos líderes. Além dos modelos de farmacóforos poderem ser utilizados para pesquisar banco de dados para obtenção de promissoras bibliotecas, estes também podem ser utilizados por algoritmos de planejamento *de novo* para orientar a concepção de novos compostos.⁷⁵

Assim o presente capítulo propôs a aplicação de técnicas de CADD aos núcleos obtidos no capítulo II buscando validar seus promissores potenciais para processos de descoberta de fármacos, já descrito por Pitt.³³ De modo a gerar um banco de dados que possa servir como fonte de inspiração e inovação para o desenvolvimento de bibliotecas de análogos ou otimizações estruturais.

2. Conclusões

Neste capítulo foram descritos estudos computacionais de similaridade e estruturais, realizados com auxílio do Pós-doutorando Vinícius Maltarollo, os quais revelaram características promissoras relacionadas as propriedades físico-químicas dos núcleos propostos no capítulo II, assim como sugere a possibilidade de substituição de fragmentos derivados de fármacos por estes núcleos. Assim os núcleos heteroaromáticos selecionados, uma vez descritos por Pitt,³³ representam estruturas promissoras para a obtenção de bibliotecas. Assim, a aplicação destes núcleos, bem como a estratégias de substituição proposta neste trabalho é uma ferramenta promissora para gerar inovação em processos de descoberta de fármacos.³³

Referências do Capítulo III

32. Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C., Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. *Biochemistry* 2012, 51, 4990-5003.
33. Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R., Heteroaromatic Rings of the Future. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 52, 2952-2963.
75. Sliwoski, G.; Kothiwale, S.; Meiler, J.; Lowe, E. W., Jr., Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological Reviews* 2014, 66, 334-395.
76. Tanaka, T.; Sugawara, H.; Maruoka, H.; Imajo, S.; Muto, T., Discovery of novel series of 6-benzyl substituted 4-aminocarbonyl-1,4-diazepane-2,5-diones as human chymase inhibitors using structure-based drug design. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013, 21, 4233-4249.
77. P, A., Structure-Based Drug Design. . J Pharmacovigilance 2013.
78. Acharya, C.; Coop, A.; Polli, J. E.; MacKerell, A. D., Jr., Recent Advances in Ligand-Based Drug Design: Relevance and Utility of the Conformationally Sampled Pharmacophore Approach. *Current Computer-Aided Drug Design* 2011, 7, 10-22.
79. (Midas), I. H. U.S. Pharmaceutical Sales - Q3 2013. (accessed 13/11/13).
80. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Warren, G. L.; Ellingson, B. A.; Stahl, M. T., OMEGA 2.5.1.4: OpenEye Scientific Software. Santa Fe, NM. <http://www.eyesopen.com>.
81. Grant, J. A.; Gallardo, M. A.; Pickup, B. T., A fast method of molecular shape comparison: A simple application of a Gaussian description of molecular shape. *Journal of Computational Chemistry* 1996, 17, 1653-1666.
82. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Nicholls, A., Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 74-82.
83. Santa Fe, N. ROCS 3.2.0.4.
84. Koester, H.; Craan, T.; Brass, S.; Herhaus, C.; Zentgraf, M.; Neumann, L.; Heine, A.; Klebe, G., A Small Nonrule of 3 Compatible Fragment Library Provides High Hit Rate of Endothiapepsin Crystal Structures with Various Fragment Chemotypes. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54, 7784-7796.