

ALINE RENATA PAVAN

Planejamento e síntese de novos inibidores e degradadores (*PROteolysis TArgeting Chimera* – PROTAC) de histonas deacetilases (HDACs) 1 e 2 para anemia falciforme

Volume II

Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

Araraquara

2023

P337p Pavan, Aline Renata
Planejamento e síntese de novos inibidores e degradadores
(PROteolysis TArgeting Chimera – PROTAC) de histonas
deacetilases (HDACs) 1 e 2 para anemia falciforme / Aline
Renata Pavan. -- Araraquara, 2023
655 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Jean Leandro dos Santos

1. Anemia falciforme. 2. Hemoglobinopatia. 3. Epigenética. 4.
Síntese orgânica. 5. Hemoglobina. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do
Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Planejamento e síntese de novos inibidores e degradadores (*PROteolysis TArgeting Chimera* – PROTAC) de histonas deacetilases (HDACs) 1 e 2 para anemia falciforme "

AUTORA: ALINE RENATA PAVAN

ORIENTADOR: JEAN LEANDRO DOS SANTOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Química, pela Comissão Examinadora:

Jean Leandro dos
Santos:29736821854

Assinado de forma digital por Jean
Leandro dos Santos:29736821854
Dados: 2023.06.12 09:06:00 -03'00'

Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de
Araraquara da Unesp



CAROLINA LANARO
Data: 21/06/2023 11:56:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Drª. CAROLINA LANARO (Participação Presencial)
Hemocentro da UNICAMP / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



Documento assinado digitalmente
CHUNG MAN CHIN
Data: 19/06/2023 10:01:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. CHUNG MAN CHIN (Participação Presencial)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de
Araraquara da Unesp

Profª. Drª. LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
Lilian Sibelle Campos Bernardes
Data: 14/06/2023 10:58:50-0300
CPF: ***.487.066-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Profª. Drª. DANIARA CRISTINA FERNANDES (Participação Presencial)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo - IFSP - Matão



Documento assinado digitalmente
DANIARA CRISTINA FERNANDES
Data: 16/06/2023 19:47:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Araraquara, 06 de junho de 2023

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Etapa sintética de obtenção do composto (1)	17
Figura 2. Etapa sintética de obtenção do composto (2)	18
Figura 3. Etapa sintética de obtenção do composto (3)	19
Figura 4. Etapa sintética de obtenção do composto (4)	20
Figura 5. Etapa sintética de obtenção do composto (5)	21
Figura 6. Etapa sintética de obtenção do composto (6)	22
Figura 7. Etapa sintética de obtenção do composto (7)	23
Figura 8. Etapa sintética de obtenção do composto (8)	24
Figura 9. Etapa sintética de obtenção do composto (9)	25
Figura 10. Etapa sintética de obtenção do composto (10)	26
Figura 11. Etapa sintética de obtenção do composto (11)	27
Figura 12. Etapa sintética de obtenção do composto (12)	28
Figura 13. Etapa sintética de obtenção do composto (13)	29
Figura 14. Etapa sintética de obtenção do composto (14)	31
Figura 15. Etapa sintética de obtenção do composto (15)	32
Figura 16. Etapa sintética de obtenção do composto (16)	33
Figura 17. Etapa sintética de obtenção do composto (17)	34
Figura 18. Etapa sintética de obtenção do composto (18)	35
Figura 19. Etapa sintética de obtenção do composto (19)	33
Figura 20. Etapa sintética de obtenção do composto (20)	37
Figura 21. Etapa sintética de obtenção do composto (21)	38
Figura 22. Etapa sintética de obtenção do composto (22)	39
Figura 23. Etapa sintética de obtenção do composto (23)	40
Figura 24. Etapa sintética de obtenção do composto (24)	41
Figura 25. Etapa sintética de obtenção do composto (25)	42
Figura 26. Etapa sintética de obtenção do composto (29)	43
Figura 27. Etapa sintética de obtenção do composto (30)	44
Figura 28. Etapa sintética de obtenção do composto (31)	45
Figura 29. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-01	113
Figura 30. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-02	114
Figura 31. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-03	115
Figura 32. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-04	116
Figura 33. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-05	117
Figura 34. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-06	118
Figura 35. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-07	119
Figura 36. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-10	120
Figura 37. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-11	121

Figura 38. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-12	122
Figura 39. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-13	123
Figura 40. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-14	124
Figura 41. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-16	125
Figura 42. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-17	126
Figura 43. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-18	127
Figura 44. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-19	128
Figura 45. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-20	129
Figura 46. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-21	131
Figura 47. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-22	132
Figura 48. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-23	133
Figura 49. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-24	134
Figura 50. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-25	135
Figura 51. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-26	137
Figura 52. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-27	138
Figura 53. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-28	139
Figura 54. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-29	140
Figura 55. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-30	141
Figura 56. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-31	142
Figura 57. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-32	143
Figura 58. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-33	144
Figura 59. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-34	146
Figura 60. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-35	147
Figura 61. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-36	148
Figura 62. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-37	149
Figura 63. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-38	151
Figura 64. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-39	152
Figura 65. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-40	153
Figura 66. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-41	155
Figura 67. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-42	156
Figura 68. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-43	157
Figura 69. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-44	158
Figura 70. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-45	160
Figura 71. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-46	161
Figura 72. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-47	162
Figura 73. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-48	164
Figura 74. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-49	165
Figura 75. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-50	167

Figura 76. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-51	168
Figura 77. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-52	169
Figura 78. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-53	171
Figura 79. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-54	172
Figura 80. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-55	174
Figura 81. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-56	175
Figura 82. Etapa sintética de obtenção do composto ARP-58	177

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de RMN de ^1H do composto (1) (600 MHz, DMSO - d_6)	48
Espectro 2. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1) (151 MHz, DMSO - d_6)	49
Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H do composto (2) (600 MHz, DMSO - d_6)	50
Espectro 4. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (2) (151 MHz, DMSO - d_6)	51
Espectro 5. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (2)	52
Espectro 6. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (2)	53
Espectro 7. Espectro de RMN de ^1H do composto (3) (600 MHz, DMSO - d_6)	54
Espectro 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3) (151 MHz, DMSO - d_6)	55
Espectro 9. Espectro de RMN de ^1H do composto (4) (600 MHz, DMSO - d_6)	56
Espectro 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (4) (151 MHz, DMSO - d_6)	57
Espectro 11. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (4)	58
Espectro 12. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (4)	59
Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H do composto (5) (600 MHz, DMSO - d_6)	60
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (5) (151 MHz, DMSO - d_6)	61
Espectro 15. Espectro de RMN de ^1H do composto (6) (600 MHz, DMSO - d_6)	62
Espectro 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (6) (151 MHz, DMSO - d_6)	63
Espectro 17. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (6)	64
Espectro 18. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (6)	65
Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H do composto (7) (600 MHz, DMSO - d_6)	66
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) (151 MHz, DMSO - d_6)	67
Espectro 21. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) composto (7)	68
Espectro 22. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) composto (7)	69
Espectro 23. Espectro de RMN de ^1H do composto (8) (600 MHz, DMSO - d_6)	70
Espectro 24. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (8) (151 MHz, DMSO - d_6)	71
Espectro 25. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) composto (8)	72
Espectro 26. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) composto (8)	73
Espectro 27. Espectro de RMN de ^1H do composto (9) (600 MHz, DMSO - d_6)	74
Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (9) (151 MHz, DMSO - d_6)	75
Espectro 29. Espectro de RMN de ^1H do composto (10) (600 MHz, DMSO - d_6)	76
Espectro 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (10) (151 MHz, DMSO - d_6)	77
Espectro 31. Espectro de RMN de ^1H do composto (11) (600 MHz, DMSO - d_6)	78
Espectro 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (11) (151 MHz, DMSO - d_6)	79
Espectro 33. Espectro de RMN de ^1H do composto (12) (600 MHz, DMSO - d_6)	80
Espectro 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (12) (151 MHz, DMSO - d_6)	81
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H do composto (13) (600 MHz, DMSO - d_6)	82

Espectro 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (13) (151 MHz, DMSO - d_6)	83
Espectro 37. Espectro de RMN de ^1H do composto (14) (600 MHz, DMSO - d_6)	84
Espectro 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (14) (151 MHz, DMSO - d_6)	85
Espectro 39. Espectro de RMN de ^1H do composto (15) (600 MHz, DMSO - d_6)	86
Espectro 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (15) (151 MHz, DMSO - d_6)	87
Espectro 41. Espectro de RMN de ^1H do composto (16) (600 MHz, DMSO - d_6)	88
Espectro 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (16) (151 MHz, DMSO - d_6)	89
Espectro 43. Espectro de RMN de ^1H do composto (17) (600 MHz, DMSO - d_6)	90
Espectro 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) (151 MHz, DMSO - d_6)	91
Espectro 45. Espectro de RMN de ^1H do composto (18) (600 MHz, DMSO - d_6)	92
Espectro 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (18) (151 MHz, DMSO - d_6)	93
Espectro 47. Espectro de RMN de ^1H do composto (19) (600 MHz, DMSO - d_6)	94
Espectro 48. Espectro de RMN de ^1H do composto (20) (600 MHz, DMSO - d_6)	95
Espectro 49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (20) (151 MHz, DMSO - d_6)	96
Espectro 50. Espectro de RMN de ^1H do composto (21) (600 MHz, DMSO - d_6)	97
Espectro 51. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (21) (151 MHz, DMSO - d_6)	98
Espectro 52. Espectro de RMN de ^1H do composto (22) (600 MHz, DMSO - d_6)	99
Espectro 53. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (22) (151 MHz, DMSO - d_6)	100
Espectro 54. Espectro de RMN de ^1H do composto (23) (600 MHz, DMSO - d_6)	101
Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (23) (151 MHz, DMSO - d_6)	102
Espectro 56. Espectro de RMN de ^1H do composto (24) (600 MHz, DMSO - d_6)	103
Espectro 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (24) (151 MHz, DMSO - d_6)	104
Espectro 58. Espectro de RMN de ^1H do composto (25) (600 MHz, DMSO - d_6)	105
Espectro 59. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (25) (151 MHz, DMSO - d_6)	106
Espectro 60. Espectro de RMN de ^1H do composto (29) (600 MHz, DMSO - d_6)	107
Espectro 61. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (29) (151 MHz, DMSO - d_6)	108
Espectro 62. Espectro de RMN de ^1H do composto (30) (600 MHz, DMSO - d_6)	109
Espectro 63. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (30) (151 MHz, DMSO - d_6)	110
Espectro 64. Espectro de RMN de ^1H do composto (31) (600 MHz, DMSO - d_6)	111
Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (31) (151 MHz, DMSO - d_6)	112
Espectro 66. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-01 (400MHz – DMSO- d_6)	180
Espectro 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-01 (101MHz – DMSO- d_6)	181
Espectro 68. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-01	182
Espectro 69. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-01	183
Espectro 70. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-01	184
Espectro 71. Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-01 (376 MHz, DMSO- d_6)	185
Espectro 72. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-02 (400MHz – DMSO- d_6)	186
Espectro 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-02 (101MHz – DMSO- d_6)	187

Espectro 74. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-02	188
Espectro 75. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-02	189
Espectro 76. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-02	190
Espectro 77. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-03 (400MHz – DMSO- d_6)	191
Espectro 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-03 (101MHz – DMSO- d_6)	192
Espectro 79. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-03	193
Espectro 80. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-03	194
Espectro 81. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-03	195
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-04 (400MHz – DMSO- d_6)	196
Espectro 83. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-04 (101MHz – DMSO- d_6)	197
Espectro 84. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-04	198
Espectro 85. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-04	199
Espectro 86. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-04	200
Espectro 87. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-05 (400MHz – CDCl_3)	201
Espectro 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-05 (400MHz – CDCl_3)	202
Espectro 89. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-05	203
Espectro 90. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-05	204
Espectro 91. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-05	205
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-06 (400MHz – CD_3OD)	206
Espectro 93. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-06 (400MHz – CD_3OD)	207
Espectro 94. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-06	208
Espectro 95. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-06	209
Espectro 96. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-06	210
Espectro 97. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-07 (400MHz – DMSO- d_6)	211
Espectro 98. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-07 (101MHz – DMSO- d_6)	212
Espectro 99. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-07	213
Espectro 100. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-07	214
Espectro 101. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-07	215
Espectro 102. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-10 (400MHz – CDCl_3)	216
Espectro 103. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-10 (400MHz – CDCl_3)	217
Espectro 104. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-10	218
Espectro 105. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-10	219
Espectro 106. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-10	220
Espectro 107. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-11 (400MHz – CDCl_3)	221
Espectro 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-11 (400MHz – CDCl_3)	222
Espectro 109. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-11	223
Espectro 110. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-11	224
Espectro 111. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-11	225

Espectro 112. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-12 (400MHz – DMSO- d_6)	226
Espectro 113. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-12 (101MHz – DMSO- d_6)	227
Espectro 114. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-12	228
Espectro 115. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-12	229
Espectro 116. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-12	230
Espectro 117. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-13 (400MHz – DMSO- d_6)	231
Espectro 118. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-13 (101MHz – DMSO- d_6)	232
Espectro 119. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-13	233
Espectro 120. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-13	234
Espectro 121. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-13	235
Espectro 122. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-14 (400MHz – DMSO- d_6)	236
Espectro 123. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-14 (101MHz – DMSO- d_6)	237
Espectro 124. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-14	238
Espectro 125. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-14	239
Espectro 126. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-14	240
Espectro 127. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-16 (400MHz – CDCl_3)	241
Espectro 128. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-16 (400MHz – CDCl_3)	242
Espectro 129. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-16	243
Espectro 130. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-16	244
Espectro 131. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-16	245
Espectro 132. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-17 (400MHz – DMSO- d_6)	246
Espectro 133. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-17 (101MHz – DMSO- d_6)	247
Espectro 134. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-17	248
Espectro 135. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-17	249
Espectro 136. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-17	250
Espectro 137. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-18 (400MHz – CDCl_3)	251
Espectro 138. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-18 (400MHz – CDCl_3)	252
Espectro 139. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-18	253
Espectro 140. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-18	254
Espectro 141. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-18	255
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-19 (400MHz – CD_3OD)	256
Espectro 143. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-19 (101MHz – CD_3OD)	257
Espectro 144. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-19	258
Espectro 145. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-19	259
Espectro 146. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-19	260
Espectro 147. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-20 (400MHz – DMSO- d_6)	261
Espectro 148. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-20 (101MHz – DMSO- d_6)	262
Espectro 149. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-20	263

Espectro 150.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-20	264
Espectro 151.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-20	265
Espectro 152.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-21 (400MHz – CDCl ₃)	266
Espectro 153.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-21 (101MHz – CDCl ₃)	267
Espectro 154.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-21	268
Espectro 155.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-21	269
Espectro 156.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-21	270
Espectro 157.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-22 (400MHz – CDCl ₃)	271
Espectro 158.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-22 (101MHz – CDCl ₃)	272
Espectro 159.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-22	273
Espectro 160.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-22	274
Espectro 161.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-22	275
Espectro 162.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-23 (400MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	276
Espectro 163.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-23 (101MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	277
Espectro 164.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-24 (400MHz – CDCl ₃)	278
Espectro 165.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-24 (101MHz – CDCl ₃)	279
Espectro 166.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-24	280
Espectro 167.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-24	281
Espectro 168.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-24	282
Espectro 169.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-25 (400MHz – CDCl ₃)	283
Espectro 170.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-25 (101MHz – CDCl ₃)	284
Espectro 171.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-25	285
Espectro 172.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-25	286
Espectro 173.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-25	287
Espectro 174.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-26 (400MHz – CDCl ₃)	288
Espectro 175.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-26 (101MHz – CDCl ₃)	289
Espectro 176.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-26	290
Espectro 177.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-26	291
Espectro 178.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-26	292
Espectro 179.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-27 (400MHz – CDCl ₃)	293
Espectro 180.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-27 (101MHz – CDCl ₃)	294
Espectro 181.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-27	295
Espectro 182.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-27	296
Espectro 183.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-27	297
Espectro 184.	Espectro de RMN de ¹ H do composto ARP-28 (400MHz – CDCl ₃)	298
Espectro 185.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto ARP-28 (101MHz – CDCl ₃)	299
Espectro 186.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-28	300
Espectro 187.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-28	301

Espectro 188.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-28	302
Espectro 189.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-29 (400MHz – CDCl ₃)	303
Espectro 190.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-29 (101MHz – CDCl ₃)	304
Espectro 191.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-29	305
Espectro 192.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-29	306
Espectro 193.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-29	307
Espectro 194.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-30 (400MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	308
Espectro 195.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-30 (101MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	309
Espectro 196.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-30	310
Espectro 197.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-30	311
Espectro 198.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-30	312
Espectro 199.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-31 (400MHz – CDCl ₃)	313
Espectro 200.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-31 (101MHz – CDCl ₃)	314
Espectro 201.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-31	315
Espectro 202.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-31	316
Espectro 203.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-31	317
Espectro 204.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-32 (400MHz – CDCl ₃)	318
Espectro 205.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-32 (101MHz – CDCl ₃)	319
Espectro 206.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-32	320
Espectro 207.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-32	321
Espectro 208.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-32	322
Espectro 209.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-33 (400MHz – CDCl ₃)	323
Espectro 210.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-33 (101MHz – CDCl ₃)	324
Espectro 211.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-33	325
Espectro 212.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-33	326
Espectro 213.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-33	327
Espectro 214.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-34 (400MHz – CDCl ₃)	328
Espectro 215.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-34 (101MHz – CDCl ₃)	329
Espectro 216.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-34	330
Espectro 217.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-34	331
Espectro 218.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-34	332
Espectro 219.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-35 (400MHz – CDCl ₃)	333
Espectro 220.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-35 (101MHz – CDCl ₃)	334
Espectro 221.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-35	335
Espectro 222.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-35	336
Espectro 223.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-35	337
Espectro 224.	Espectro de RMN de 1H do composto ARP-36 (400MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	338
Espectro 225.	Espectro de RMN de 13C do composto ARP-36 (101MHz – DMSO- <i>d</i> ₆)	339

Espectro 226.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-36	340
Espectro 227.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-36	341
Espectro 228.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-36	342
Espectro 229.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-37 (400MHz – CDCl_3)	343
Espectro 230.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-37 (101MHz – CDCl_3)	344
Espectro 231.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-37	345
Espectro 232.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-37	346
Espectro 233.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-37	347
Espectro 234.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-38 (400MHz – CDCl_3)	348
Espectro 235.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-38 (101MHz – CDCl_3)	349
Espectro 236.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-38	350
Espectro 237.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-38	351
Espectro 238.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-38	352
Espectro 239.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-39 (400MHz – CDCl_3)	353
Espectro 240.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-39 (101MHz – CDCl_3)	354
Espectro 241.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-39	355
Espectro 242.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-39	356
Espectro 243.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-39	357
Espectro 244.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-40 (400MHz – CDCl_3)	358
Espectro 245.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-40 (101MHz – CDCl_3)	359
Espectro 246.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-40	360
Espectro 247.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-40	361
Espectro 248.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-40	362
Espectro 249.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-41 (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	363
Espectro 250.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-41 (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	364
Espectro 251.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-41	365
Espectro 252.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-41	366
Espectro 253.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-41	367
Espectro 254.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-41 (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	368
Espectro 255.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-42 (400MHz – CDCl_3)	369
Espectro 256.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-42 (101MHz – CDCl_3)	370
Espectro 257.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-42	371
Espectro 258.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-42	372
Espectro 259.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-42	373
Espectro 260.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-43 (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	374
Espectro 261.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-43 (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	375
Espectro 262.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-43	376
Espectro 263.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-43	377

Espectro 264.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-43	378
Espectro 265.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-43 (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	379
Espectro 266.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-44 (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	380
Espectro 267.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-44 (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	381
Espectro 268.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-44	382
Espectro 269.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-44	383
Espectro 270.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-44	384
Espectro 271.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-44 (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	385
Espectro 272.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-45 (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	386
Espectro 273.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-45 (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)	387
Espectro 274.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-45	388
Espectro 275.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-45	389
Espectro 276.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-45	390
Espectro 277.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-45 (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	391
Espectro 278.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-46 (400MHz – CDCl_3)	392
Espectro 279.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-46 (101MHz – CDCl_3)	393
Espectro 280.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-46	394
Espectro 281.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-46	395
Espectro 282.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-46	396
Espectro 283.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-46 (376 MHz, CDCl_3)	397
Espectro 284.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-47 (400MHz – CDCl_3)	398
Espectro 285.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-47 (101MHz – CDCl_3)	399
Espectro 286.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-47	400
Espectro 287.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-47	401
Espectro 288.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-47	402
Espectro 289.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-47 (376 MHz, CDCl_3)	403
Espectro 290.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-48 (400MHz – CDCl_3)	404
Espectro 291.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-48 (101MHz – CDCl_3)	405
Espectro 292.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-48	406
Espectro 293.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-48	407
Espectro 294.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-48	408
Espectro 295.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-48 (376 MHz, CDCl_3)	409
Espectro 296.	Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-49 (400MHz – CDCl_3)	410
Espectro 297.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-49 (101MHz – CDCl_3)	411
Espectro 298.	Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-49	412
Espectro 299.	Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-49	413
Espectro 300.	Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-49	414
Espectro 301.	Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-49 (376 MHz, CDCl_3)	415

Espectro 302. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-50 (400MHz – CDCl_3)	416
Espectro 303. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-50 (101MHz – CDCl_3)	417
Espectro 304. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-50	418
Espectro 305. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-50	419
Espectro 306. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-50	420
Espectro 307. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-51 (400MHz – CDCl_3)	421
Espectro 308. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-51 (101MHz – CDCl_3)	422
Espectro 309. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-51	423
Espectro 310. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-51	424
Espectro 311. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-51	425
Espectro 312. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-52 (400MHz – CDCl_3)	426
Espectro 313. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-52 (101MHz – CDCl_3)	427
Espectro 314. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-52	428
Espectro 315. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-52	429
Espectro 316. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-52	430
Espectro 317. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-53 (400MHz – CDCl_3)	431
Espectro 318. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-53 (101MHz – CDCl_3)	432
Espectro 319. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-53	433
Espectro 320. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-53	434
Espectro 321. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-53	435
Espectro 322. Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-53 (376 MHz, CDCl_3)	436
Espectro 323. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-54 (400MHz – CDCl_3)	437
Espectro 324. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-54 (101MHz – CDCl_3)	438
Espectro 325. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-54	439
Espectro 326. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-54	440
Espectro 327. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-54	441
Espectro 328. Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-54 (376 MHz, CDCl_3)	442
Espectro 329. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-55 (400MHz – CDCl_3)	443
Espectro 330. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-55 (101MHz – CDCl_3)	444
Espectro 331. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-55	445
Espectro 332. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-55	446
Espectro 333. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-55	447
Espectro 334. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-56 (400MHz – CDCl_3)	448
Espectro 335. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-56 (101MHz – CDCl_3)	449
Espectro 336. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-56	450
Espectro 337. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-56	451
Espectro 338. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-56	452
Espectro 339. Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-56 (376 MHz, CDCl_3)	453

Espectro 340. Espectro de RMN de ^1H do composto ARP-58 (400MHz – CDCl_3)	454
Espectro 341. Espectro de RMN de ^{13}C do composto ARP-58 (101MHz – CDCl_3)	455
Espectro 342. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto ARP-58	456
Espectro 343. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto ARP-58	457
Espectro 344. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto ARP-58	458
Espectro 345. Espectro de RMN de ^{19}F do composto ARP-58 (376 MHz, CDCl_3)	459

SUMÁRIO

1. METODOLOGIA SINTÉTICA DOS INIBIDORES DE HDAC.....	15
2. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS INIBIDORES DE HDAC	45
3. METODOLOGIA SINTÉTICA DAS PROTACs.....	111
4. APÊNDICE IV – CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL (PROTACs)	177

1. METODOLOGIA SINTÉTICA DOS INIBIDORES DE HDAC

1.1. Síntese do composto *tert*-butil (4-bromo-2-nitrofenil) carbamato (**1**)

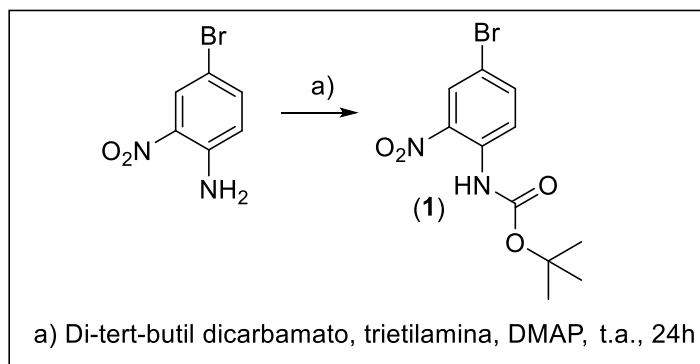


Figura 1. Etapa sintética de obtenção do composto (**1**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 4,61mmol de 4-bromo-2-nitroanilina, 10mL de DCM, 13,82mmol de trietilamina, 6,91mmol de di-*tert*-butil dicarbamato e 0,5mmol de DMAP. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por cerca de duas horas. Ao final da reação, adicionou-se 100mL de DCM e realizou-se a lavagem com água destilada (3x50mL). A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel flash como fase estacionária e fase móvel de 9:1 hexano:acetato de etila para obtenção do produto (**1**) como um sólido amarelo em um rendimento de 33% e com faixa de fusão entre 97,3 e 101°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 152.29 (s), 141.72 (s), 136.77 (s), 131.93 (s), 127.57 (s), 125.84 (s), 114.95 (s), 80.87 (s), 27.90 (s).

1.2. Síntese do composto *tert*-butil (4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil) carbamato (**2**)

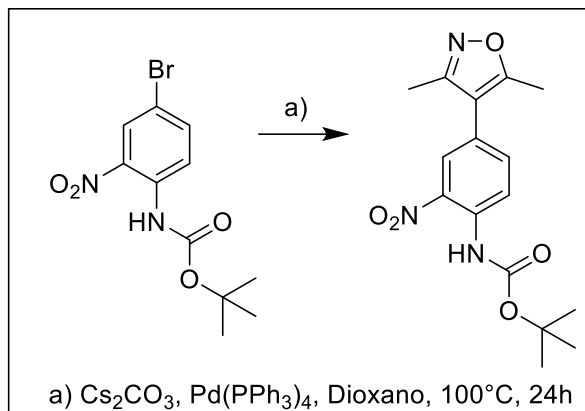


Figura 2. Etapa sintética de obtenção do composto (**2**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 3,2 mmol do composto (**1**), 4,16 mmol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borônico pinacol ester, 8,3 mmol de carbonato de cézio (solução aquosa), 0,16 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e 20 mL de dioxano. Manteve-se a reação em agitação a 100°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 9:1 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 9:1 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**2**) como um sólido amarelo em um rendimento de 82,9% e com faixa de fusão entre $104,7$ - $106,6^\circ\text{C}$.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.99 (s), 158.14 (s), 152.50 (s), 141.42 (s), 134.37 (s), 131.68 (s), 125.74 (s), 125.10 (s), 124.51 (s), 114.03 (s), 80.70 (s), 27.92 (s), 11.31 (s), 10.33 (s).

1.3. Síntese do composto *tert*-butil (2-nitro-4-tiofen-2-il) fenil carbamato (**3**)

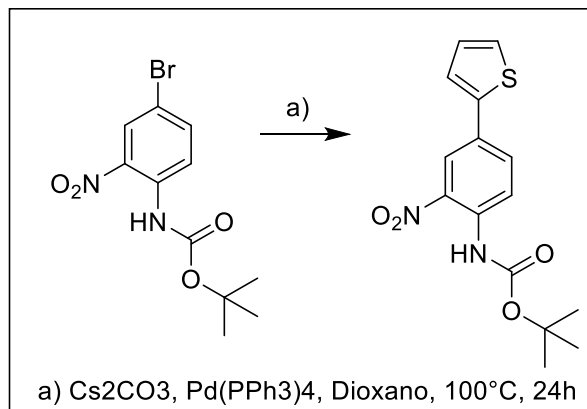


Figura 3. Etapa sintética de obtenção do composto (**3**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 3,2 mmol do *tert*-butil (4-bromo-2-nitrofenil)carbamato, 4,16 mmol de ácido 2-tiofeno-borônico, 8,3 mmol de carbonato de cério (solução aquosa), 0,16 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (Pd(PPh₃)₄) e 20 mL de dioxano. Manteve-se a reação em agitação a 100°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 9:1 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 9:1 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**3**) como um sólido amarelo em um rendimento de 66% e com faixa entre fusão de 122,8-125°C.

Caracterização:

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 152.36 (s), 141.41 (s), 140.54 (s), 131.44 (s), 130.65 (s), 129.68 (s), 128.80 (s), 126.72 (s), 125.01 (s), 124.66 (s), 121.26 (s), 80.64 (s), 27.90 (s).

1.4. Síntese do composto *tert*-butil (3-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il) carbamato (**4**)

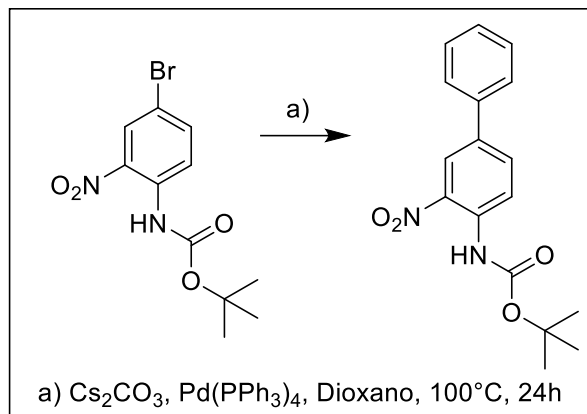


Figura 4. Etapa sintética de obtenção do composto (**4**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 3,2 mmol do *tert*-butil (4-bromo-2-nitrofenil)carbamato, 4,16 mmol de ácido fenil-borônico, 8,3 mmol de carbonato de cézio (solução aquosa), 0,16 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e 20 mL de dioxano. Manteve-se a reação em agitação a 100°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 9:1 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 9:1 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**4**) como um sólido laranja, em um rendimento de 77,5% e com faixa de fusão entre $125,7$ - $127,1^\circ\text{C}$.

Caracterização:

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 152.52 (s), 141.55 (s), 137.53 (s), 135.87 (s), 132.11 (s), 131.77 (s), 129.27 (s), 128.27 (s), 126.67 (s), 124.56 (s), 122.83 (s), 80.76 (s), 27.97 (s).

1.5. Síntese do composto *tert*-butil (4'-fluoro-3-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il) carbamato (5)

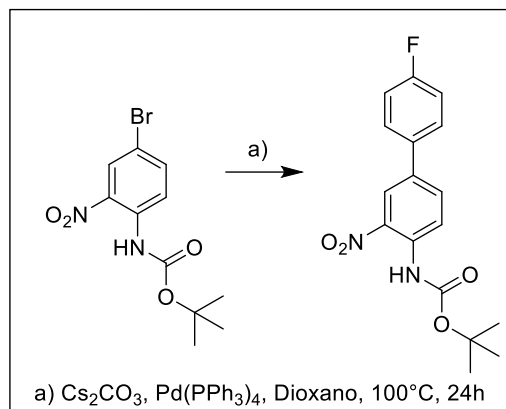


Figura 5. Etapa sintética de obtenção do composto (5)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 3,2 mmol do *tert*-butil (4-bromo-2-nitrofenil)carbamato, 4,16 mmol de ácido 4-fluorofenil-borônico, 8,3 mmol de carbonato de cézio (solução aquosa), 0,16 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e 20 mL de dioxano. Manteve-se a reação em agitação a 100°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 9:1 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 9:1 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (5) como um sólido amarelo, em um rendimento de 70% e com faixa de fusão de $154,8\text{-}157,6^\circ\text{C}$.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 162.23 (d, $J = 245.8$ Hz), 152.42 (s), 141.51 (s), 134.75 (s), 134.00 (d, $J = 3.1$ Hz), 131.93 (s), 131.62 (s), 128.78 (d, $J = 8.3$ Hz), 124.47 (s), 122.78 (s), 115.97 (d, $J = 21.5$ Hz), 80.60 (s), 27.90 (s).

1.6. Síntese do composto *tert*-butil (2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) fenil) carbamato (**6**)

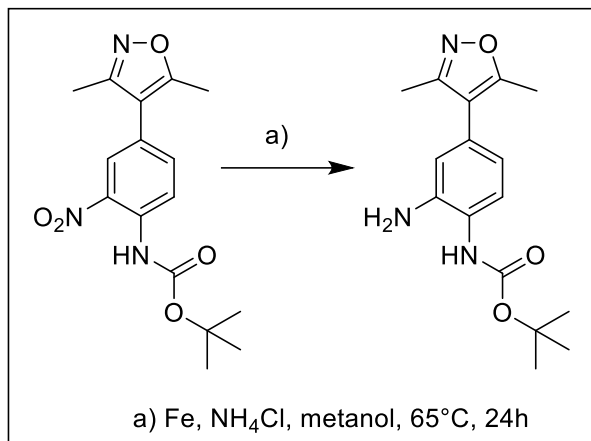


Figura 6. Etapa sintética de obtenção do composto (**6**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 9 mmol de ferro metálico, 15 mmol de cloreto de amônio (solução aquosa), 3 mmol do composto (**2**) e 20mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 6:4 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 6:4 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**6**) como um sólido amarelo, em um rendimento de 68% e com faixa de fusão entre 189,9-192,3°C.

Caracterização:

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 164.58 (s), 158.22 (s), 153.73 (s), 141.40 (s), 126.30 (s), 124.72 (s), 123.26 (s), 116.99 (s), 116.15 (s), 115.97 (s), 79.00 (s), 28.22 (s), 11.41 (s), 10.63 (s).

1.7. Síntese do composto *tert*-butil (2-amino-4-(tiofen-2-il) fenil) carbamato (**7**)

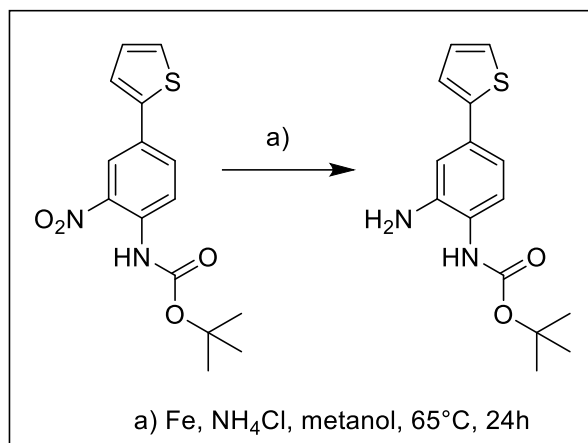


Figura 7. Etapa sintética de obtenção do composto (**7**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 4,68 mmol de ferro metálico, 7,8 mmol de cloreto de amônio (solução aquosa), 1,56 mmol do composto (**3**) e 20mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 6:4 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 6:4 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**7**) como um sólido bege, em um rendimento de 57,4% e com faixa de fusão de 161,6-163,2°C.

Caracterização:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 153.54 (s), 144.02 (s), 141.27 (s), 130.25 (s), 128.28 (s), 124.62 (s), 123.52 (s), 122.50 (s), 113.72 (s), 112.44 (s), 78.90 (s), 28.17 (s).

1.8. Síntese do composto *tert*-butil (3-amino-[1,1'-bifenil]4-il) carbamato (**8**)

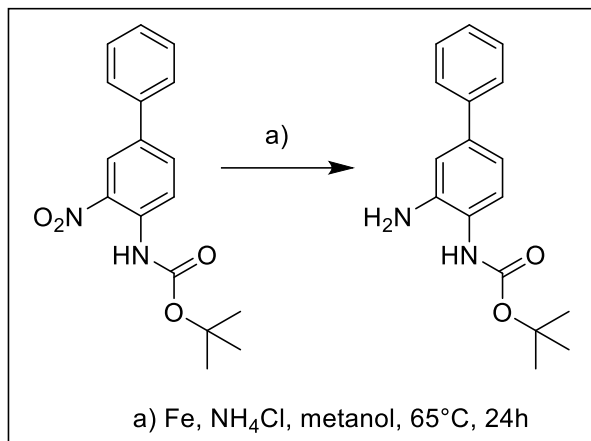


Figura 8. Etapa sintética de obtenção do composto (**8**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 4,68 mmol de ferro metálico, 7,8 mmol de cloreto de amônio (solução aquosa), 1,56 mmol do composto (**4**) e 20mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 6:4 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 6:4 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**8**) como um sólido branco, em um rendimento de 69% e com faixa de fusão de 141,9-143°C.

Caracterização:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 153.74 (s), 141.36 (s), 140.57 (s), 136.86 (s), 128.90 (s), 127.02 (s), 126.33 (s), 124.72 (s), 123.54 (s), 114.95 (s), 113.86 (s), 78.97 (s), 28.28 (s).

1.9. Síntese do composto *tert*-butil (3-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) carbamato (**9**)

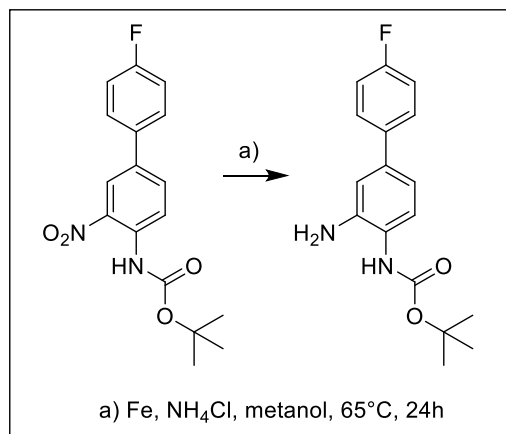


Figura 9. Etapa sintética de obtenção do composto (**9**)

Procedimento:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 4,68 mmol de ferro metálico, 7,8 mmol de cloreto de amônio (solução aquosa), 1,56 mmol do composto (**5**) e 20mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C durante 24 horas. Após o término da reação, filtrou-se o meio reacional em celite e realizou-se isolamento com 100 mL de acetato de etila e água destilada (4 x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel isocrática de 6:4 hexano:acetato de etila. Após isolamento identificado por cromatografia em camada delgada (FM: 6:4 hexano:acetato de etila) o solvente foi evaporado a pressão reduzida para obtenção do composto (**9**) como um sólido amarelo, em um rendimento de 77% e com faixa de fusão entre 182-183,6°C.

Caracterização:

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 161.51 (d, *J* = 243.7 Hz), 153.56 (s), 141.23 (s), 137.00 (d, *J* = 2.6 Hz), 135.63 (s), 128.06 (d, *J* = 8.0 Hz), 124.48 (s), 123.42 (s), 115.54 (d, *J* = 21.5 Hz), 114.71 (s), 113.65 (s), 78.81 (s), 28.18 (s).

1.10. Síntese do composto tert-butil (4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-nitrobenzamida)fenil) carbamato (10)

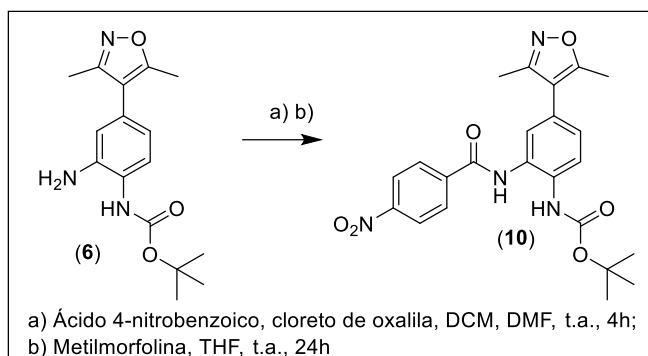


Figura 10. Etapa sintética de obtenção do composto (10)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 1,98mmol do ácido 4-nitrobenzoico, 15mL de DCM, 2.5mmol de cloreto de oxalila e 3 gotas de DMF. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, ou até consumo total do reagente de partida, e então evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em outro balão de 50mL adicionou-se 0,98mmol do composto (6), 1,98mmol de 4-metilmorfolina e 20mL de THF anidro e deixou-se a reação sob agitação em banho de gelo por 1 hora. Por fim, solubilizou-se o conteúdo do balão contendo o cloreto de acila em THF anidro e adicionou-se gota a gota ao balão contendo o composto (6). Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim, evaporou-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100mL de acetato de etila e realizou-se a lavagem com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica flash gel e fase móvel 5:5 hexano:acetato de etila para obtenção do composto (10) como um sólido amarelo, em um rendimento de 50% e com faixa de fusão entre 219,1-221,5°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.06 (s), 164.01 (s), 158.06 (s), 153.27 (s), 149.27 (s), 140.14 (s), 131.66 (s), 129.28 (s), 128.97 (s), 126.87 (s), 126.40 (s), 125.12 (s), 123.66 (s), 123.55 (s), 115.19 (s), 79.73 (s), 28.07 (s), 11.29 (s), 10.46 (s).

1.11. Síntese do composto *tert*-butil (2-(4-nitrobenzamida)-4-(thiophen-2-il)fenil) carbamato (**11**)

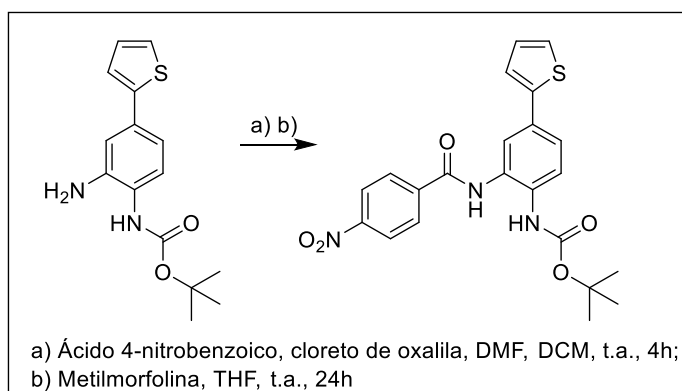


Figura 11. Etapa sintética de obtenção do composto (**11**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 1,98mmol do ácido 4-nitrobenzoico, 15mL de DCM, 2.5mmol de cloreto de oxalila e 3 gotas de DMF. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, ou até consumo total do reagente de partida, e então evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em outro balão de 50mL adicionou-se 0,98mmol do composto (**7**), 1,98mmol de metilmorfolina e 20mL de THF anidro e deixou-se a reação sob agitação em banho de gelo por 1 hora. Por fim, solubilizou-se o conteúdo do balão contendo o cloreto de acila em THF anidro e adicionou-se gota a gota ao balão contendo o composto (**7**). Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim, evaporou-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100mL de acetato de etila e realizou-se a lavagem com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro

à fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica flash gel e fase móvel 5:5 hexano:acetato de etila para obtenção do composto (**11**) como um sólido amarelo, em um rendimento de 86% e com faixa de fusão entre 216,9-217,7°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 164.10 (s), 153.15 (s), 149.27 (s), 142.57 (s), 140.13 (s), 131.97 (s), 129.34 (s), 129.13 (s), 128.52 (s), 125.44 (s), 123.76 (s), 123.54 (s), 123.43 (s), 123.38 (s), 123.16 (s), 79.70 (s), 28.05 (s).

1.12. Síntese do composto *tert*-butil (3-(4-(nitrobenzamida)-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**12**)

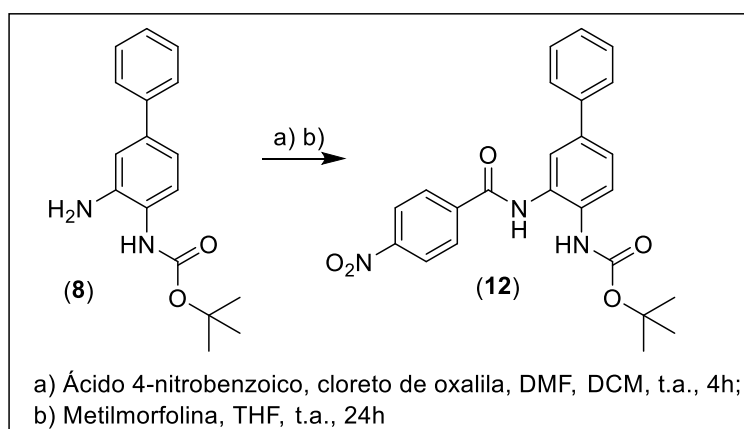


Figura 12. Etapa de obtenção do composto (**12**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 1,98mmol do ácido 4-nitrobenzoico, 15mL de DCM, 2,5mmol de cloreto de oxalila e 3 gotas de DMF. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, ou até consumo total do reagente de partida, e então evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em outro balão de 50mL adicionou-se 0,98mmol do composto (**8**), 1,98mmol de metilmorfolina e 20mL de THF anidro e deixou-se a reação sob agitação em banho de gelo por

1 hora. Por fim, solubilizou-se o conteúdo do balão contendo o cloreto de acila em THF anidro e adicionou-se gota a gota ao balão contendo o composto (**8**). Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim, evaporou-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100mL de acetato de etila e realizou-se a lavagem com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica flash gel e fase móvel 5:5 hexano:acetato de etila para obtenção do composto (**12**) como um sólido branco, em um rendimento de 82% e com faixa de fusão entre 195,4-199,1°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 164.12 (s), 153.28 (s), 149.29 (s), 140.24 (s), 139.23 (s), 135.53 (s), 131.95 (s), 129.32 (s), 129.11 (s), 129.02 (s), 127.39 (s), 126.36 (s), 124.66 (s), 124.31 (s), 123.72 (s), 123.60 (s), 79.71 (s), 28.09 (s).

1.13. Síntese do composto *tert*-butil (4'-fluoro-3-(4-nitrobenzamida)-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**13**)

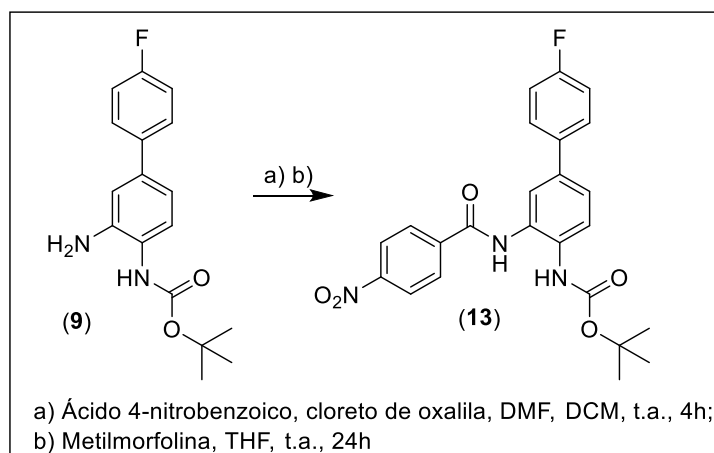


Figura 13. Etapa sintética de obtenção do composto (**13**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 1,98mmol do ácido 4-nitrobenzoico, 15mL de DCM, 2,5mmol de cloreto de oxalila e 3 gotas de DMF. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, ou até consumo total do reagente de partida, e então evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em outro balão de 50mL adicionou-se 0,98mmol do composto (**9**), 1,98mmol de metilmorfolina e 20mL de THF anidro e deixou-se a reação sob agitação em banho de gelo por 1 hora. Por fim, solubilizou-se o conteúdo do balão contendo o cloreto de acila em THF anidro e adicionou-se gota a gota ao balão contendo o composto (**9**). Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim, evaporou-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100mL de acetato de etila e realizou-se a lavagem com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x 50mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro à fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica flash gel e fase móvel 5:5 hexano:acetato de etila para obtenção do composto (**13**) como um sólido bege, em um rendimento de 78% e com faixa de fusão entre 211-213°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 164.10 (s), 161.77 (d, J = 245.5 Hz), 153.24 (s), 149.28 (s), 140.18 (s), 135.69 (s), 134.46 (s), 131.91 (s), 129.26 (s), 129.07 (s), 128.34 (s), 124.58 (s), 124.22 (s), 123.72 (s), 123.58 (s), 115.76 (d, J = 21.5 Hz), 79.69 (s), 28.06 (s).

1.14. Síntese do composto *tert*-butil (2-(4-aminobenzamida)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)carbamato (**14**)

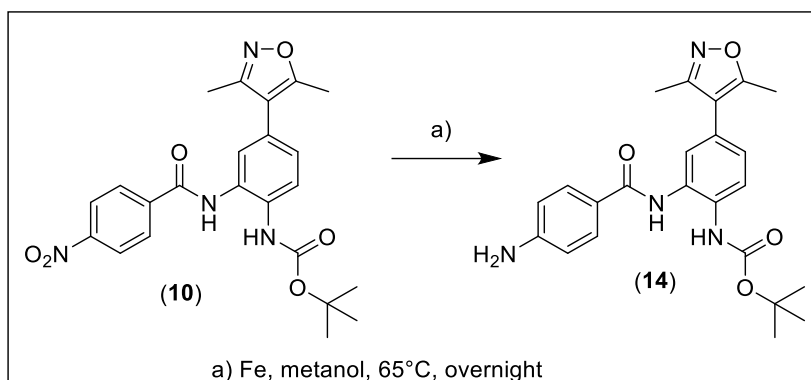


Figura 14. Etapa sintética de obtenção do composto (**14**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 2,34mmol de ferro, 3,9mmol de cloreto de amônio em solução aquosa, 0,78mmol do composto (**10**) e 15mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C por 6h. Após o término da reação diluiu-se o meio reacional com metanol, filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em seguida, e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica flash com fase móvel gradiente (7:3 – 5:5 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**14**) como um sólido bege com rendimento de 65% e faixa de fusão de 209,9 a 211,3°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.26 (s), 165.03 (s), 158.08 (s), 153.55 (s), 152.54 (s), 130.69 (s), 130.38 (s), 129.30 (s), 125.91 (s), 125.59 (s), 125.27 (s), 124.20 (s), 120.07 (s), 115.32 (s), 112.61 (s), 79.88 (s), 28.03 (s), 11.32 (s), 10.51 (s).

1.15. Síntese do composto *tert*-butil (2-(4-aminobenzamida)-4-(tiofen-2-il)fenil)carbamato (**15**)

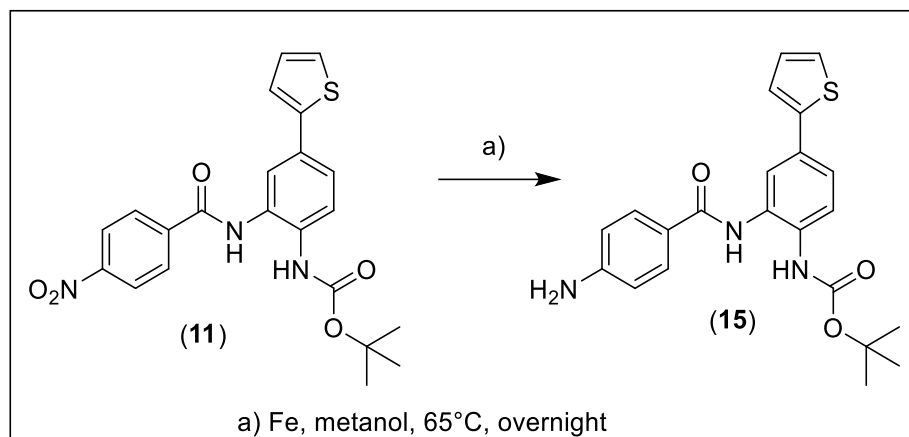


Figura 15. Etapa sintética de obtenção do composto (**15**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 2,34mmol de ferro, 3,9mmol de cloreto de amônio em solução aquosa, 0,78mmol do composto (**11**) e 15mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C por 6h. Após o término da reação diluiu-se o meio reacional com metanol, filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em seguida, e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica flash com fase móvel gradiente (7:3 – 5:5 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**15**) como um sólido bege com rendimento de 72% e faixa de fusão de 186,2 a 189,0°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.39 (s), 153.38 (s), 152.55 (s), 142.78 (s), 130.82 (s), 130.69 (s), 129.73 (s), 129.37 (s), 128.49 (s), 125.40 (s), 124.28 (s), 123.37 (s), 122.41 (s), 122.03 (s), 120.01 (s), 112.61 (s), 79.83 (s), 28.04 (s).

1.16. Síntese do composto *tert*-butil (3-(4-aminobenzamida)-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**16**)

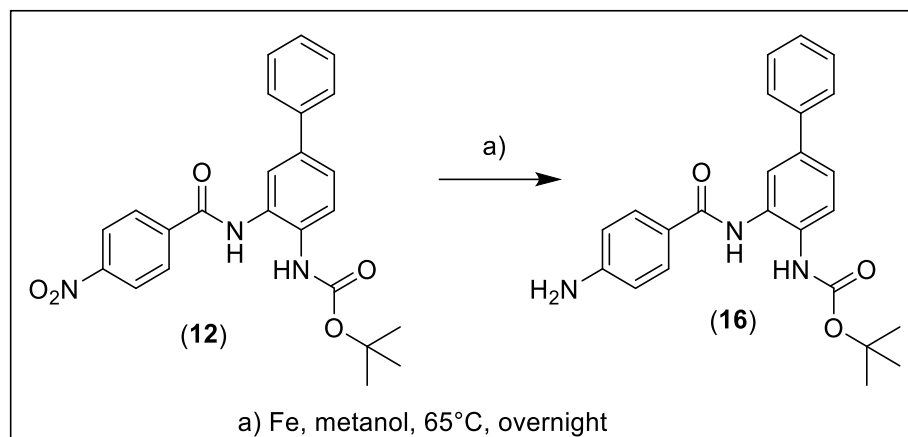


Figura 16. Etapa sintética de obtenção do composto (**16**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 2,34mmol de ferro, 3,9mmol de cloreto de amônio em solução aquosa, 0,78mmol do composto (**12**) e 15mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C por 6h. Após o término da reação diluiu-se o meio reacional com metanol, filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em seguida, e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica flash com fase móvel gradiente (7:3 – 5:5 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**16**) como um sólido amarelo com rendimento de 76% e faixa de fusão de 179,3 a 181,0°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.40 (s), 153.54 (s), 152.57 (s), 139.47 (s), 136.03 (s), 130.81 (s), 130.70 (s), 129.37 (s), 129.02 (s), 127.37 (s), 126.42 (s), 124.29 (s), 123.76 (s), 123.23 (s), 120.13 (s), 112.67 (s), 79.86 (s), 28.08 (s).

1.17. Síntese do composto *tert*-butil (3-(4-aminobenzamida)-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**17**)

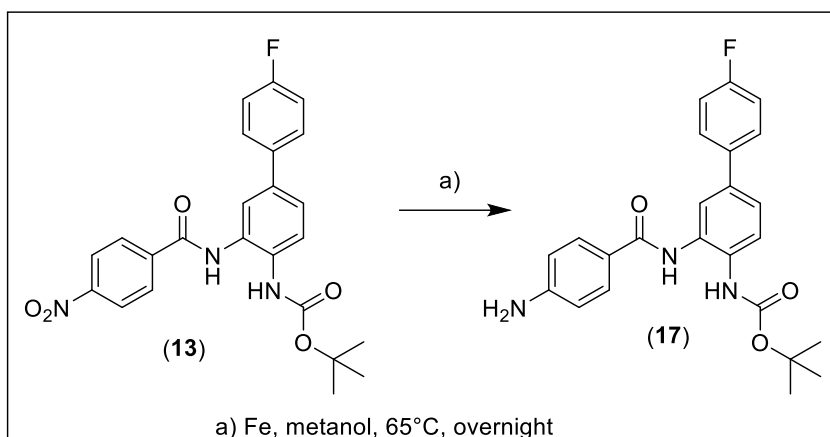


Figura 17. Etapa sintética de obtenção do composto (**17**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 2,34mmol de ferro, 3,9mmol de cloreto de amônio em solução aquosa, 0,78mmol do composto (**13**) e 15mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C por 6h. Após o término da reação diluiu-se o meio reacional com metanol, filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Em seguida, e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica flash com fase móvel gradiente (7:3 – 5:5 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**17**) como um sólido amarelo com rendimento de 72% e faixa de fusão de 145,9 a 149,0°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.32 (s), 161.74 (d, J = 247.2 Hz), 153.47 (s), 152.52 (s), 135.92 (s), 134.94 (s), 130.77 (s), 130.62 (s), 129.31 (s), 128.33 (d, J = 8.0 Hz), 124.23 (s), 123.67 (s), 123.12 (s), 120.09 (s), 115.81 (s), 115.67 (s), 112.62 (s), 79.81 (s), 28.04 (s).

1.18. Síntese do composto 4-amino-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)benzamida (**18**)

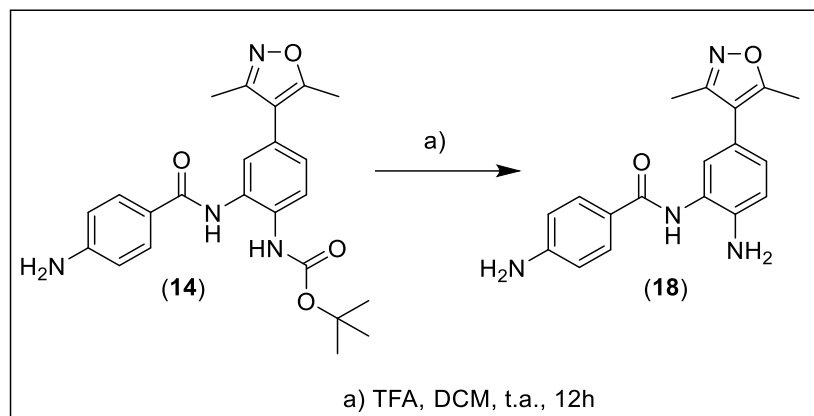


Figura 18. Etapa sintética de obtenção do composto (**18**)

Procedimento:

Em um balão de 10mL adicionou-se 0,10mmol do composto (**14**) e 0,30mmol de ácido trifluoroacético. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação acertou-se o pH para 7 e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto (**18**) como um sólido amarelo em um rendimento de 90% e faixa de fusão 223,2-227,3°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.26 (d, J = 2.9 Hz), 163.99 (s), 158.23 (s), 152.08 (s), 142.27 (s), 129.49 (s), 126.72 (s), 126.40 (s), 124.33 (s), 120.80 (s), 117.38 (s), 116.45 (s), 115.97 (s), 112.52 (s), 11.32 (s), 10.59 (s).

1.19. Síntese do composto 4-amino-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida (**19**)

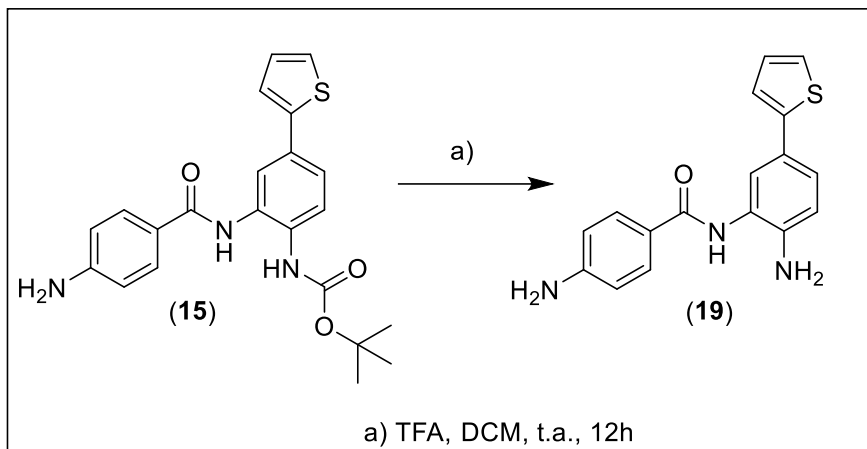


Figura 19. Etapa sintética de obtenção do composto (**19**)

Procedimento:

Em um balão de 10mL adicionou-se 0,10mmol do composto (**15**) e 0,30mmol de ácido trifluoroacético. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação acertou-se o pH para 7 e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto (**19**) como um sólido marrom em um rendimento de 77% e faixa de fusão 190,6-193,6°C.

Caracterização:

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.06 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 114.35, 115.92, 120.82, 121.40, 122.42, 126.91, 127.69, 128.80, 130.87, 130.93, 132.02, 140.80, 147.59, 152.59, 166.67

1.20. Síntese do composto 4-amino-N-(4-amino-[1,1'-bifenila]-3-il)benzamida (**20**)

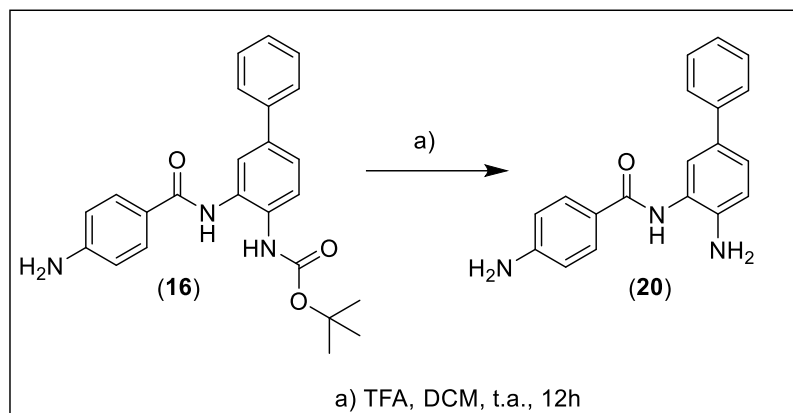


Figura 20. Etapa sintética de obtenção do composto (**20**)

Procedimento:

Em um balão de 10mL adicionou-se 0,10mmol do composto (**16**) e 0,30mmol de ácido trifluoroacético. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação acertou-se o pH para 7 e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto (**20**) como um sólido laranja em um rendimento de 94% e faixa de fusão 205,7-209°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.01 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.33 (s), 152.06 (s), 142.63 (s), 140.34 (s), 129.49 (s), 128.84 (s), 128.31 (s), 126.04 (s), 125.55 (s), 124.57 (s), 124.51 (s), 124.15 (s), 120.88 (s), 116.68 (s), 112.57 (s).

1.21. Síntese do composto 4-amino-N-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)benzamida (**21**)

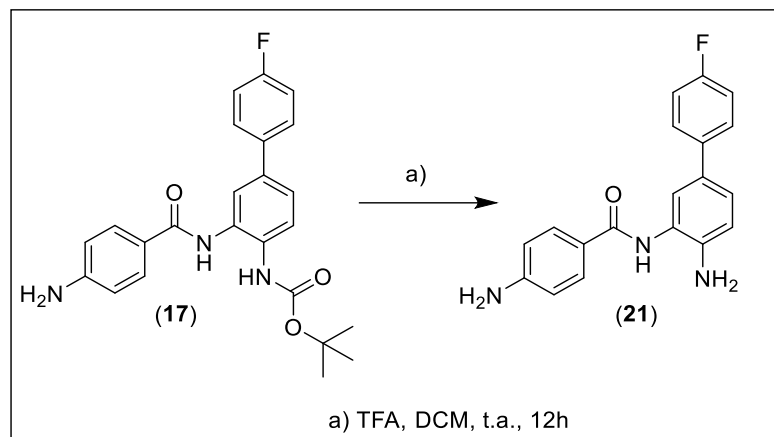


Figura 21. Etapa sintética de obtenção do composto (**21**)

Procedimento:

Em um balão de 10mL adicionou-se 0,10mmol do composto (**17**) e 0,30mmol de ácido trifluoroacético. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação acertou-se o pH para 7 e realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a fase orgânica à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto (**21**) como um sólido laranja em um rendimento de 92% e faixa de fusão 192,7-193,5°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.02 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.31 (s), 161.02 (d, J = 242.5 Hz), 152.05 (s), 142.54 (s), 136.87 (d, J = 2.9 Hz), 129.48 (s), 127.34 (d, J = 8.0 Hz), 124.56 (s), 124.47 (s), 124.09 (s), 120.86 (s), 116.66 (s), 115.53 (d, J = 21.2 Hz), 112.55 (s).

1.22. Síntese do composto *terc-butil* (4-mercaptofenil)carbamato (**22**)

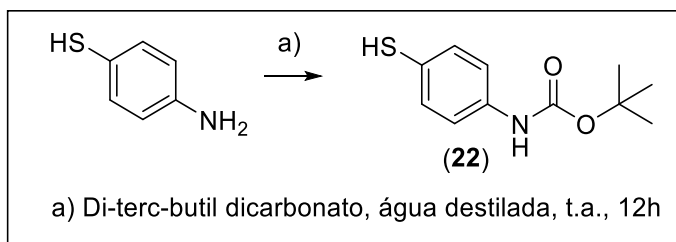


Figura 22. Etapa sintética de obtenção do composto (**22**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 2,39 mmol de 4-aminotiofenol, 3,58 mmol de di-terc-butil dicarbonato e 15mL de água destilada. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 2h. Ao final da reação, filtrou-se o precipitado. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica flash como fase estacionária e fase móvel isocrática (8:2 hexano:acetato de etila), para obtenção do produto (**22**) como um sólido bege em um rendimento de 93% e com faixa de fusão de 188,2 a 190,6°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 7H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 152.61 (s), 139.99 (s), 130.71 (s), 128.33 (s), 118.73 (s), 79.41 (s), 28.06 (s).

1.23. Síntese do composto metil 4-(clorometil)benzoato (**23**)

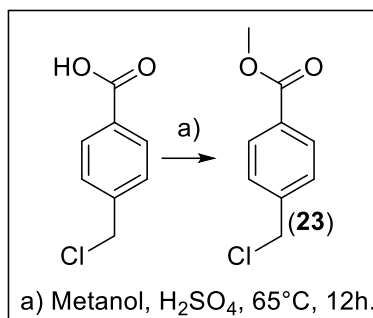


Figura 23. Etapa sintética de obtenção do composto (**23**)

Procedimento:

Em um balão de 125mL adicionou-se 4,0 mmol do ácido 4-clorometilbenzoico, 0,5 mL de ácido sulfúrico e 30mL de metanol. Manteve-se a reação sob agitação à 65°C por 12h. Ao final da reação resfriou-se o meio reacional em banho de gelo para precipitação do produto e em seguida filtrou-se o precipitado para obtenção do produto (**23**) como um sólido branco em um rendimento de 85% e com faixa de fusão de 40,2 a 41,3°C.

Caracterização:

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.86 (s, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.87 (s), 142.87 (s), 129.53 (s), 129.41 (s), 129.12 (s), 52.26 (s), 45.22 (s).

1.24. Síntese do composto metil 4-(((4-tert-butpxicarbonil)amino)fenil)tio)metil)benzoato (**24**)

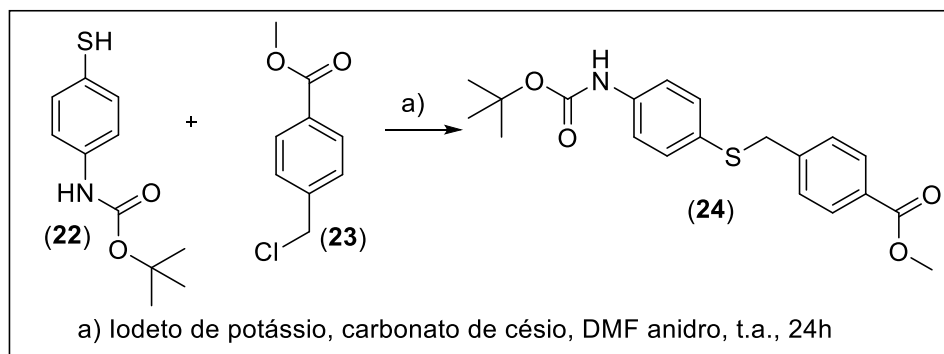


Figura 24. Etapa sintética de obtenção do composto (**24**)

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,665 mmol do composto (**22**), 0,665 mmol do composto (**23**), 0,7315 mmol de iodeto de potássio, 1,33 mmol de carbonato de cézio e 15mL de DMF anidro. Manteve-se a reação sob agitação em temperatura ambiente por 24h. Ao final da reação realizou-se extração com acetato de etila e água destilada (3 x 50mL), adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se sílica flash como fase estacionária e fase móvel isocrática (7:3 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**24**) como um sólido branco em um rendimento de 60% e com faixa de fusão de 111,7 a 112,9°C.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.46 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 28.08, 38.00, 52.06, 79.17, 118.40, 126.73, 128.14, 129.13, 131.28, 131.31, 138.61, 143.88, 152.62, 165.99.

1.25. Síntese do composto ácido 4-(((4-tert-butoxicarbonil)amino)fenil)tio)metil)benzoico (**25**)

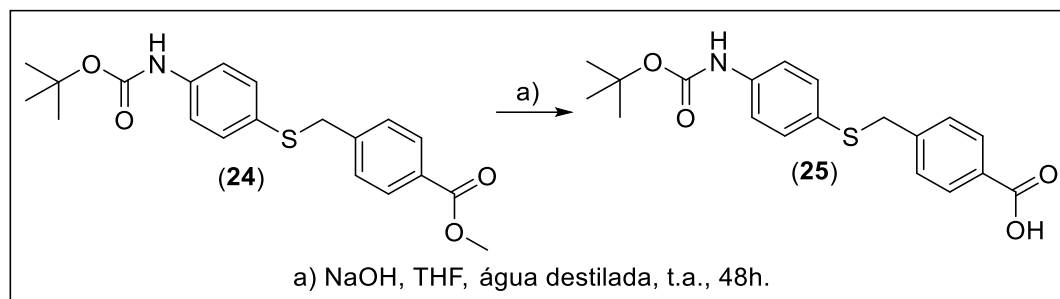


Figura 25. Etapa sintética de obtenção do composto (**25**)

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,6694 mmol do composto (**24**), 1,67 mmol de hidróxido de sódio em solução aquosa (50%) e 15mL de THF. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 48h. Ao final da reação ajustou-se o pH para 2 e filtrou-se o precipitado para obtenção do composto (**25**) como um sólido branco com rendimento de 83%.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 1.45 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.11 (s), 152.69 (s), 143.38 (s), 138.65 (s), 131.18 (s), 129.33 (s), 128.97 (s), 126.92 (s), 118.53 (s), 79.21 (s), 28.11 (s).

1.26. Síntese do composto *N*-(2-amino-5-(tiofen-2-il)-4-(((4-aminofenil)tio)metil)benzamida (**29**)

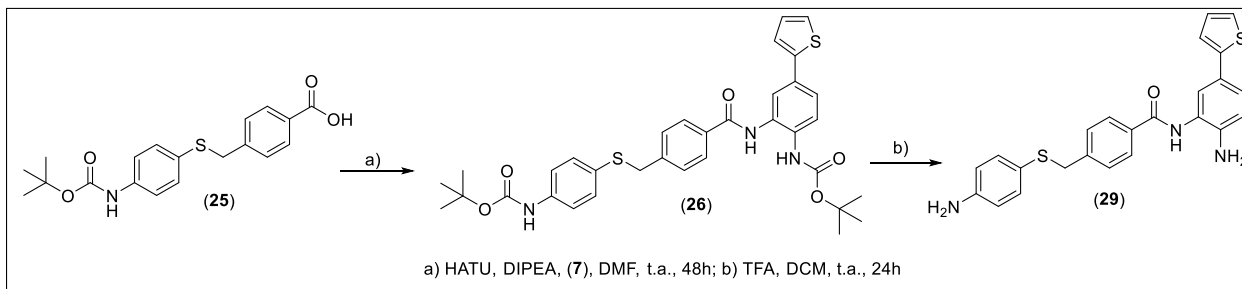


Figura 26. Etapa sintética de obtenção do composto (**29**)

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,48mmol do composto (**25**) (1,1eq), 7mL de DMF anidro, 0,886mmol de DIPEA (2eq) e 0,5316mmol de HATU (1,2eq) e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,443mmol do composto (**7**) (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 48 horas. Adicionou-se 100mL de acetato de etila ao meio reacional e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (50:50 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto (**26**) como um sólido laranja em um rendimento de 63%. Em seguida, solubilizou-se 0,3 mmol do composto (**26**) em 10 mL de DCM e adicionou-se 0,9mmol de TFA. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100 mL de acetato de etila e realizou-se extração com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (1x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 5CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto (**29**) como um sólido marrom e rendimento de 85%.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.02 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.23 (s), 148.67 (s), 144.25 (s), 143.05 (s), 142.46 (s), 134.03 (s), 132.77 (s), 128.63 (s), 128.22 (s), 127.76 (s), 123.94 (s), 123.40 (s), 123.20 (s), 122.22 (s), 121.00 (s), 118.12 (s), 116.34 (s), 114.32 (s).

1.27. Síntese do composto *N*-(4-amino-[1,1'-bifenila]-3-il)-4-(((4-aminofenil)tio)metil)benzamida
(30)

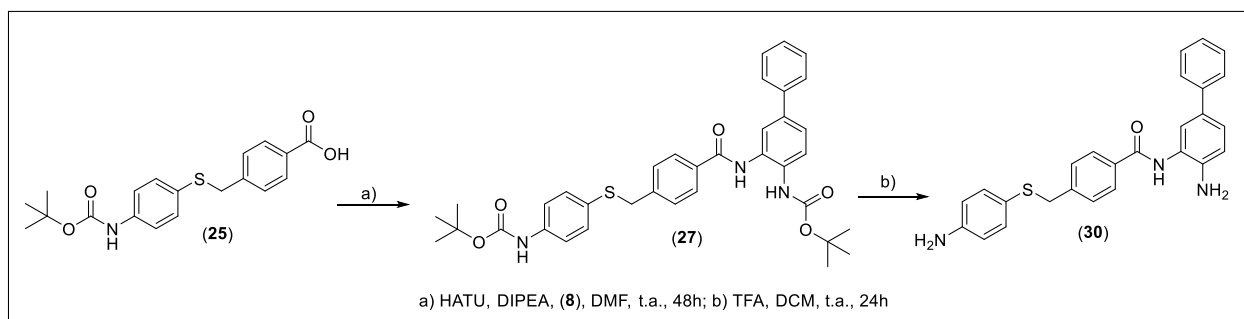


Figura 27. Etapa sintética de obtenção do composto (30)

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,48mmol do composto (25) (1,1eq), 7mL de DMF anidro, 0,886mmol de DIPEA (2eq) e 0,5316mmol de HATU (1,2eq) e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,443mmol do composto (8) (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 48 horas. Adicionou-se 100mL de acetato de etila ao meio reacional e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (50:50 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto

(**27**) como um sólido laranja em um rendimento de 63%. Em seguida, solubilizou-se 0,3 mmol do composto (**27**) em 10 mL de DCM e adicionou-se 0,9mmol de TFA. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100 mL de acetato de etila e realizou-se extração com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (1x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 5CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto (**30**) como um sólido laranja e rendimento de 89%.

Caracterização:

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.02 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.26 (s), 148.70 (s), 142.86 (s), 142.47 (s), 140.22 (s), 134.09 (s), 132.90 (s), 128.84 (s), 128.68 (s), 128.13 (s), 127.79 (s), 126.06 (s), 125.54 (s), 124.85 (s), 124.71 (s), 123.63 (s), 118.14 (s), 116.54 (s), 114.37 (s), 40.13 (s).

1.28. Síntese do composto *N*-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-4-(((4-aminofenil)tio)metil)benzamida (**31**)

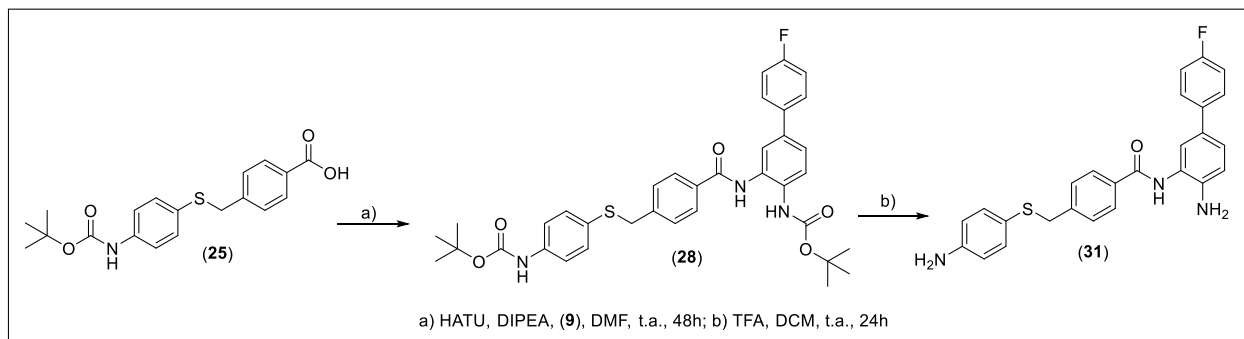


Figura 28. Etapa sintética de obtenção do composto (**31**)

Procedimento:

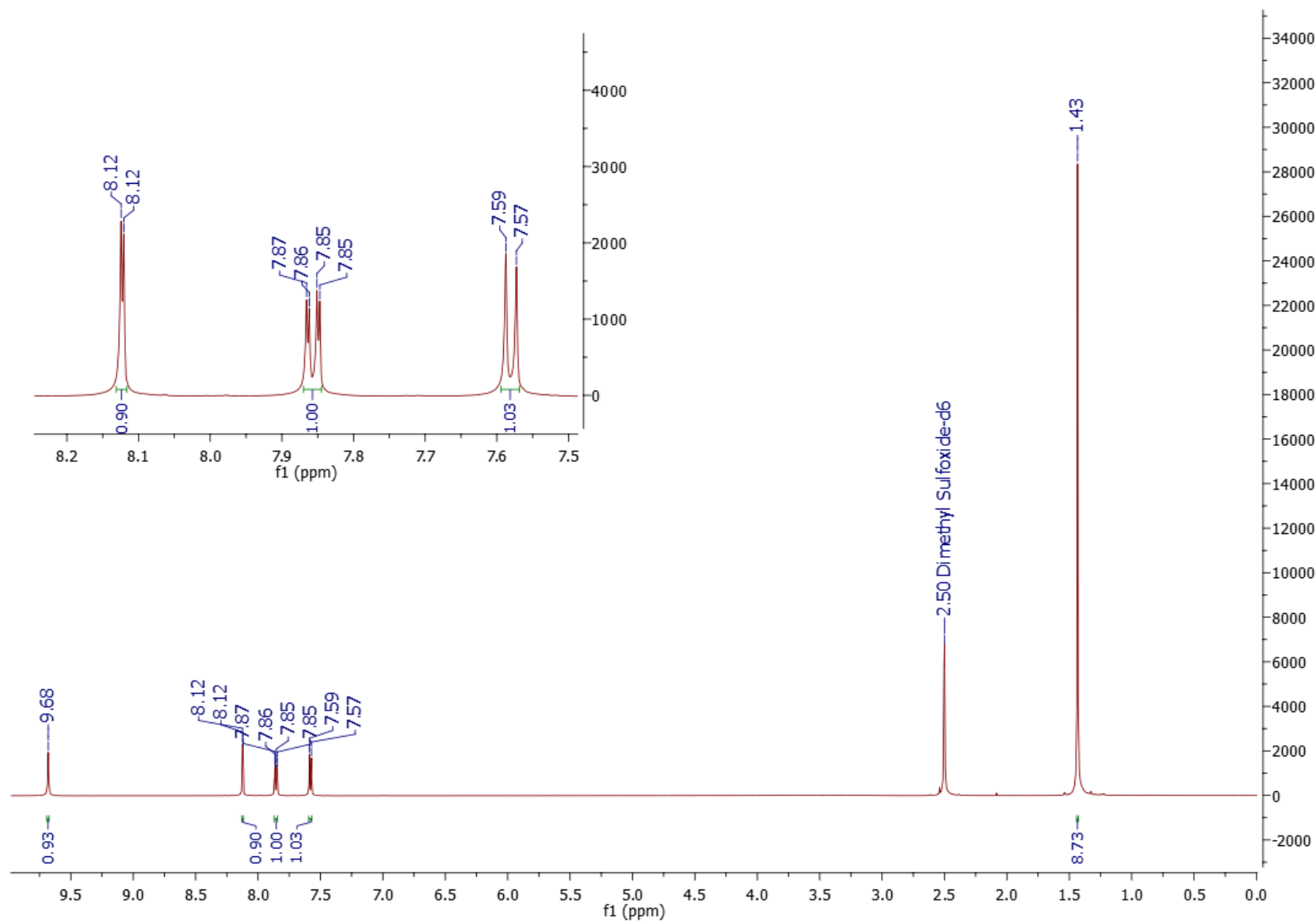
Em um balão de 25mL foram adicionados 0,48mmol do composto **(25)** (1,1eq), 7mL de DMF anidro, 0,886mmol de DIPEA (2eq) e 0,5316mmol de HATU (1,2eq) e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,443mmol do composto **(9)** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 48 horas. Adicionou-se 100mL de acetato de etila ao meio reacional e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (50:50 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **(28)** como um sólido laranja em um rendimento de 63%. Em seguida, solubilizou-se 0,3 mmol do composto **(28)** em 10 mL de DCM e adicionou-se 0,9mmol de TFA. Manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se 100 mL de acetato de etila e realizou-se extração com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (1x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 5CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto **(31)** como um sólido laranja e rendimento de 88%.

Caracterização:

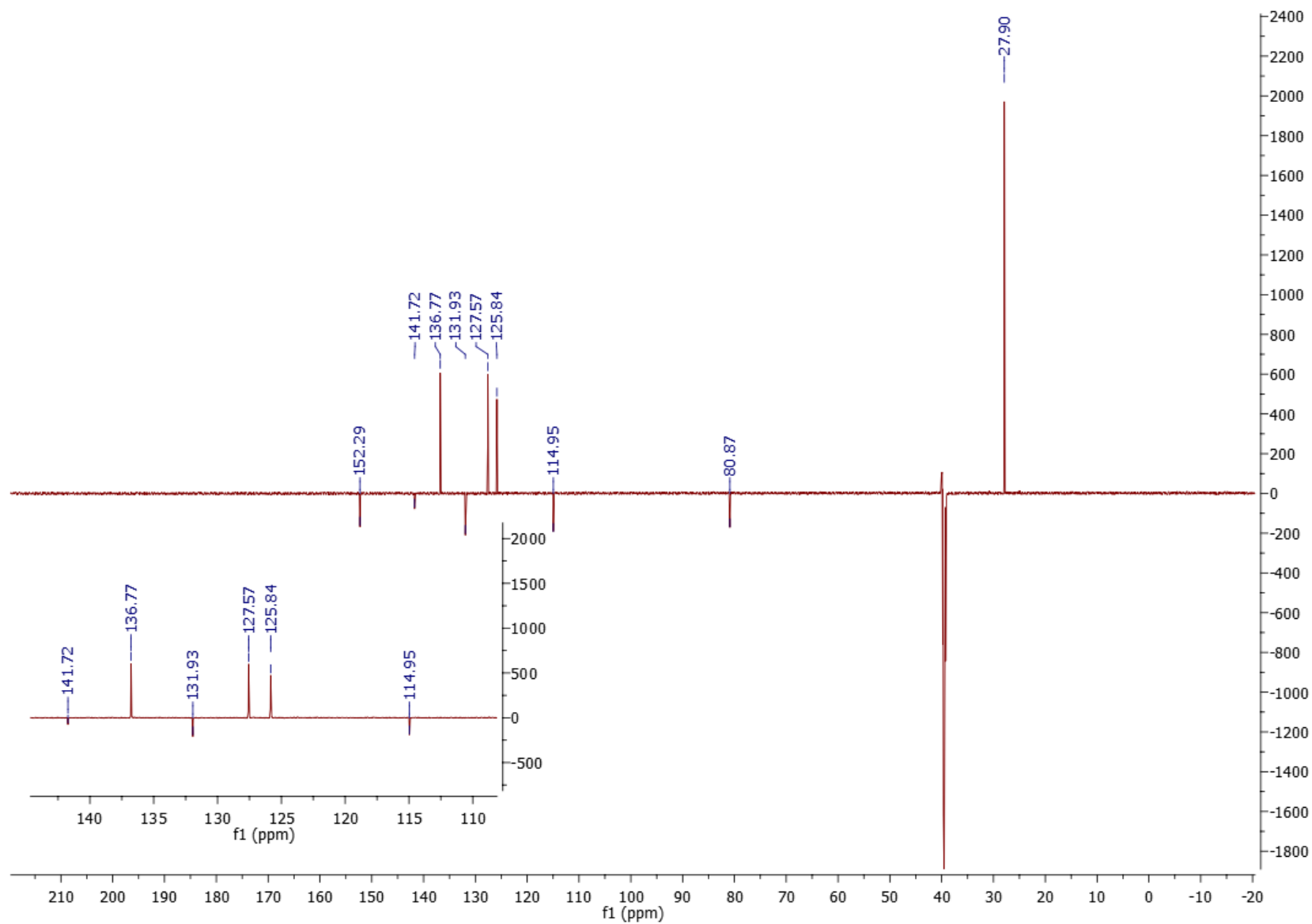
^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.01 (s, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 165.24 (s), 160.95 (s), 148.69 (s), 142.80 (s), 142.45 (s), 136.74 (s), 134.07 (s), 132.88 (s), 128.66 (s), 127.77 (s), 127.33 (d, J = 7.9 Hz), 127.13 (s), 124.74 (d, J = 24.3 Hz), 118.12 (s), 116.51 (s), 115.53 (d, J = 21.2 Hz), 114.34 (s), 30.73 (s).

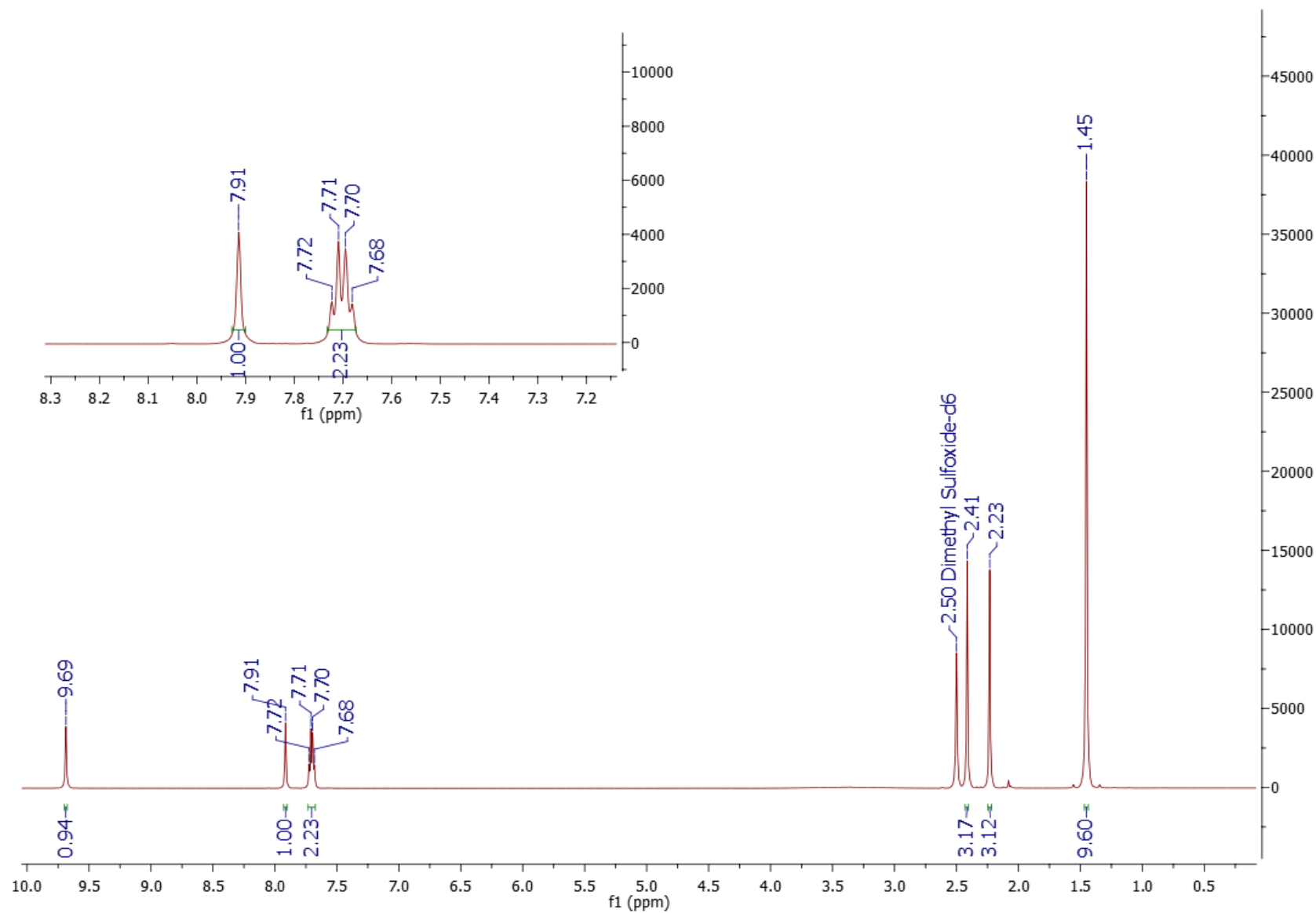
2. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS INIBIDORES DE HDAC



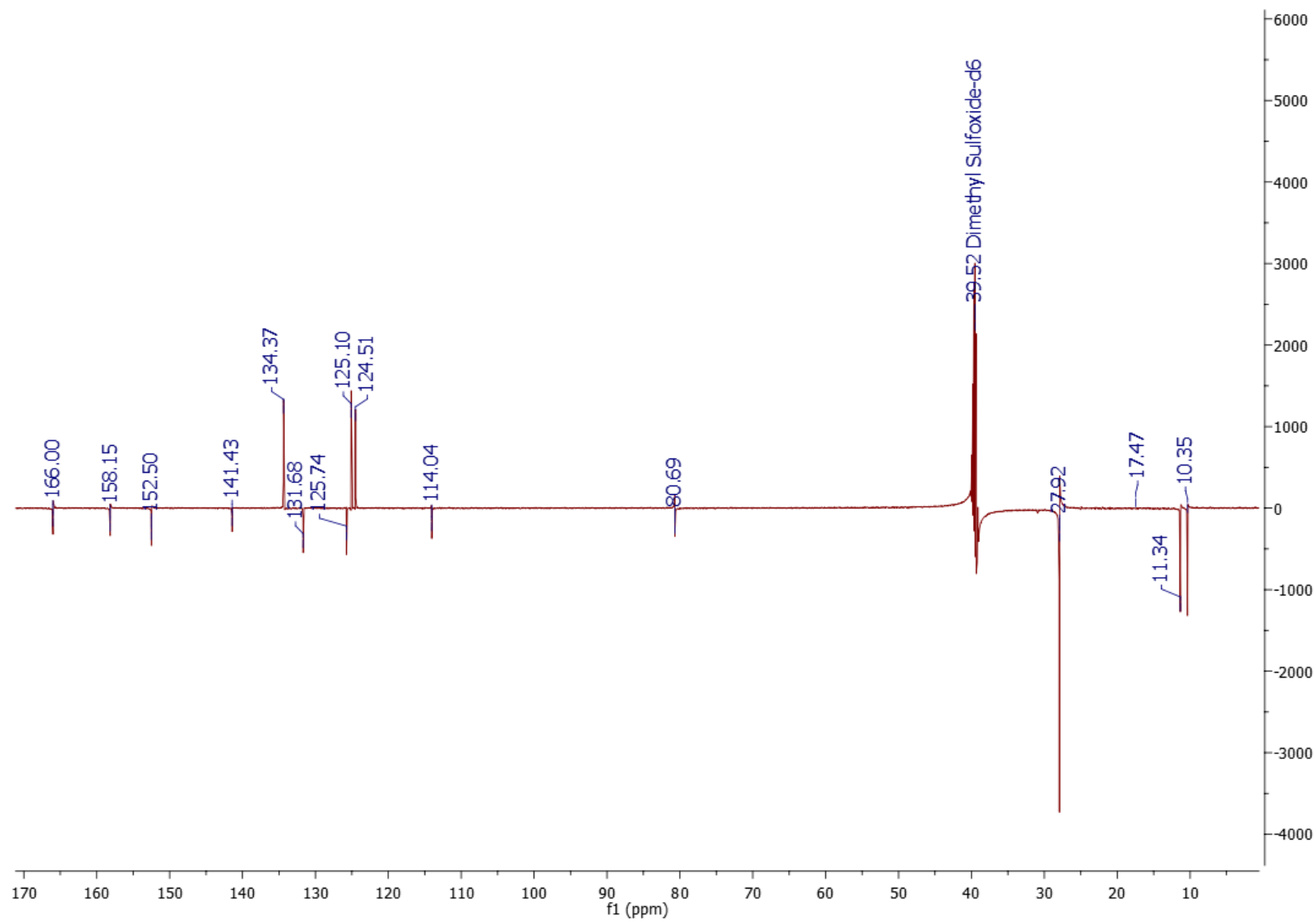
Espectro 1. Espectro de RMN de ^1H do composto (1) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



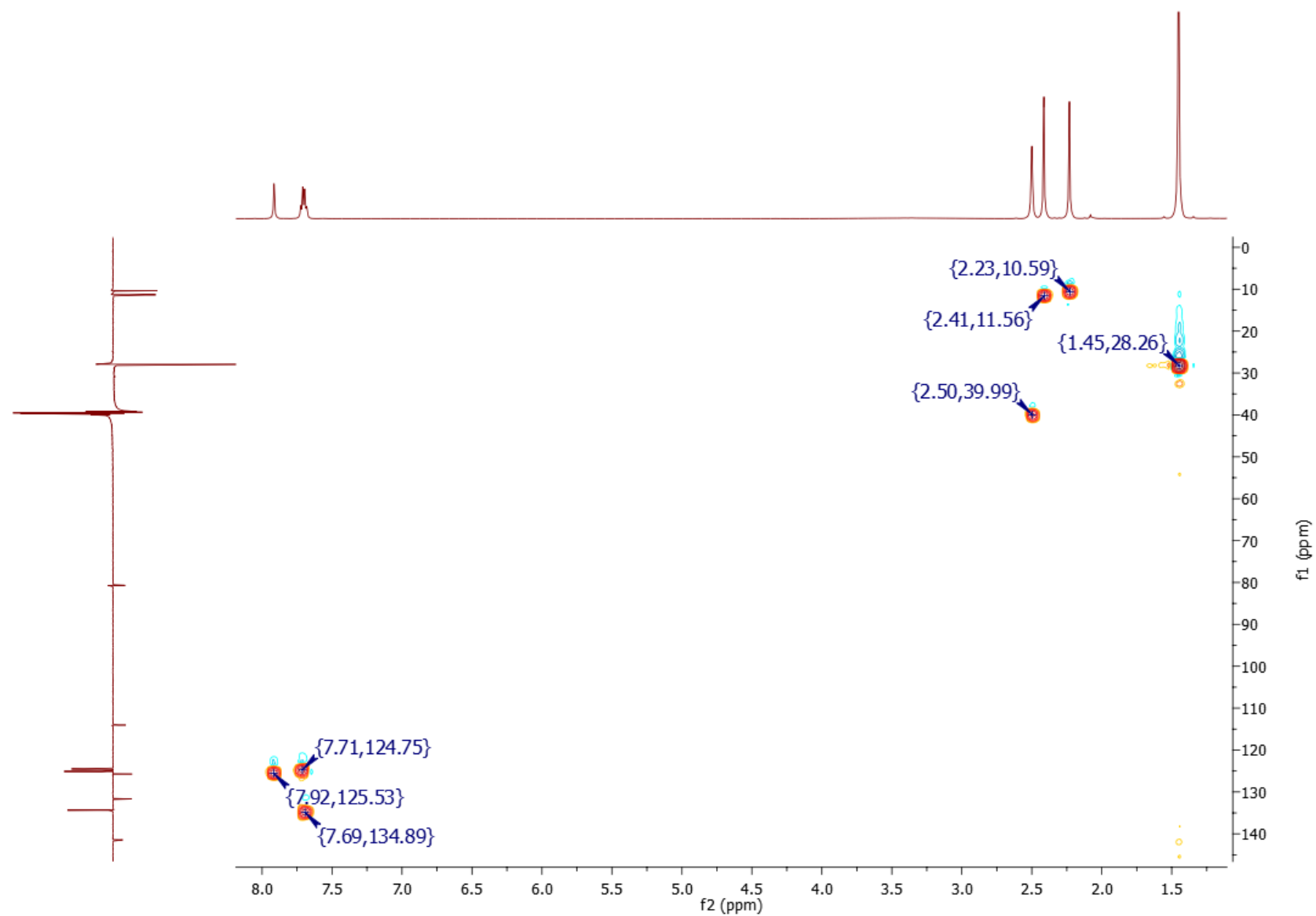
Espectro 2. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(1)** (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



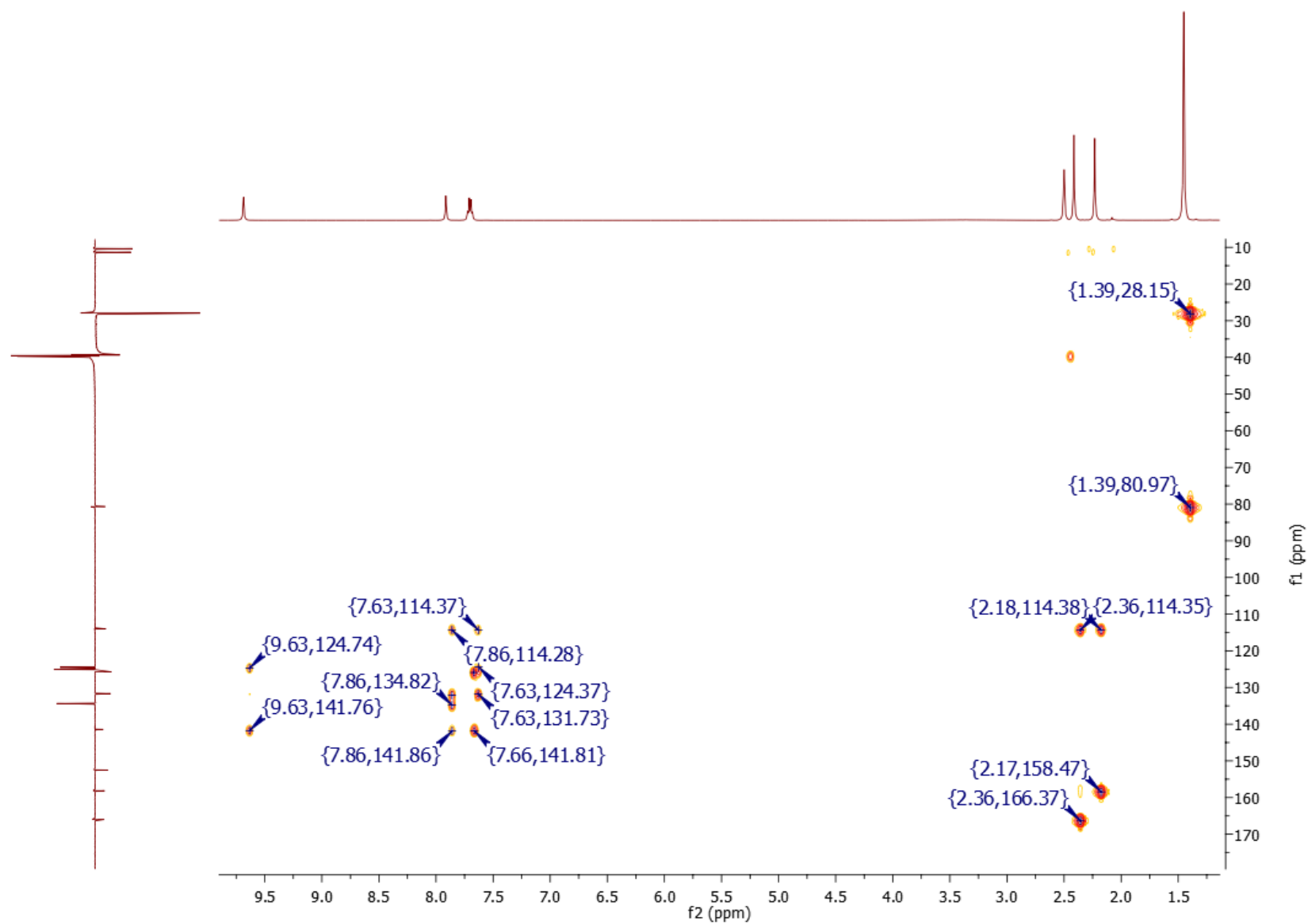
Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H do composto (2) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



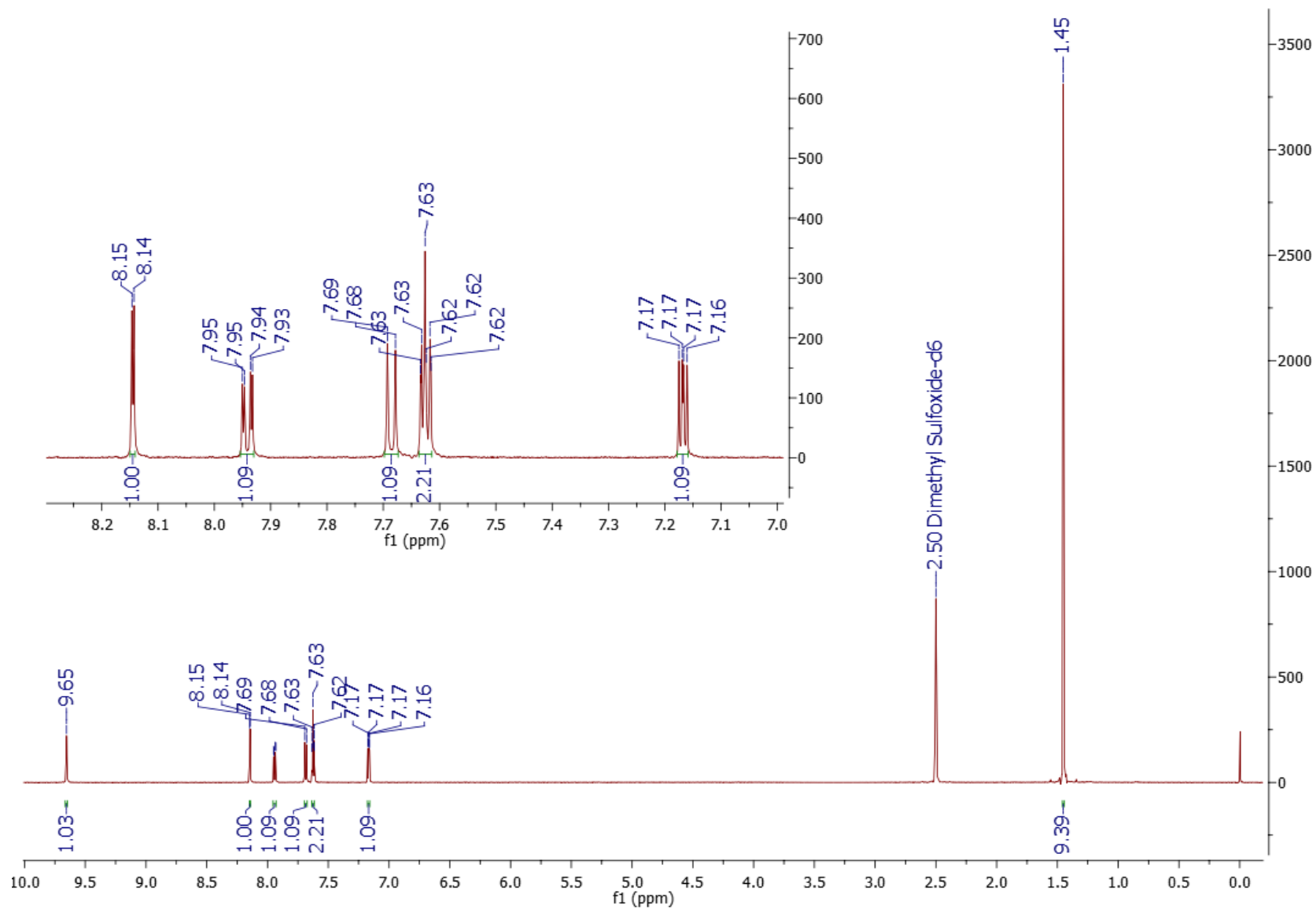
Espectro 4. Espectro de RMN de ¹³C do composto (2) (151 MHz, DMSO -d₆)



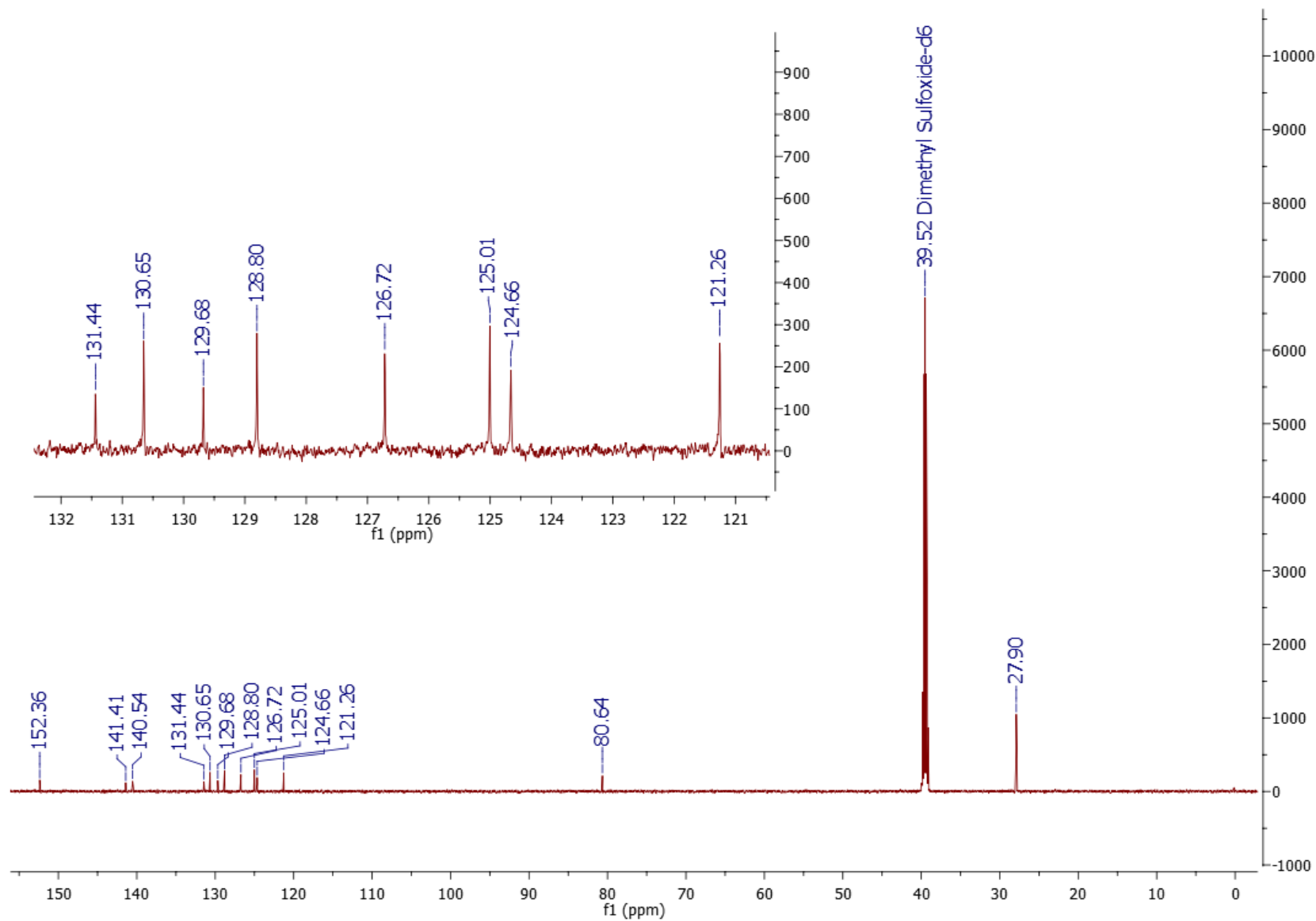
Espectro 5. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (2)



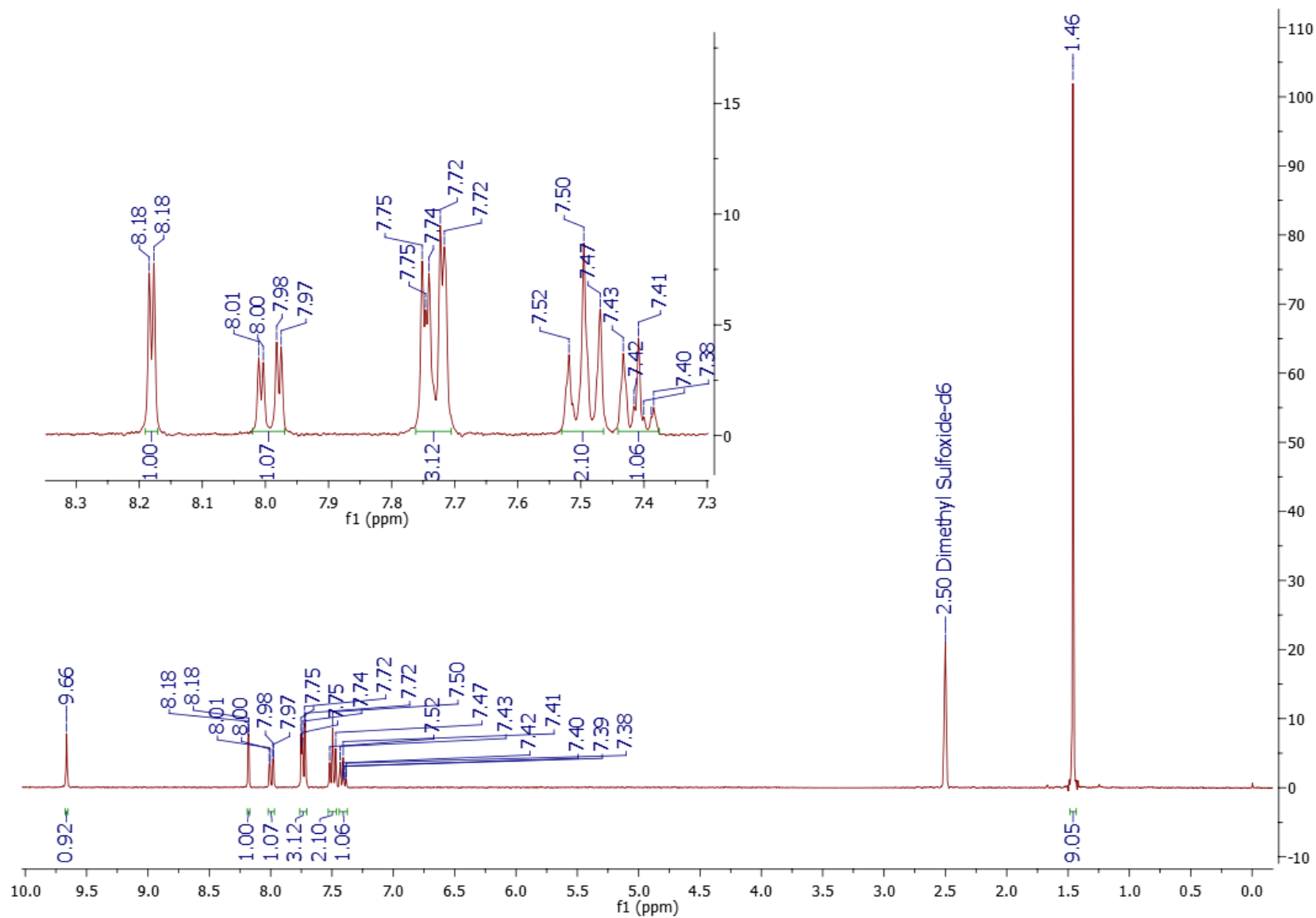
Espectro 6. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (**2**)



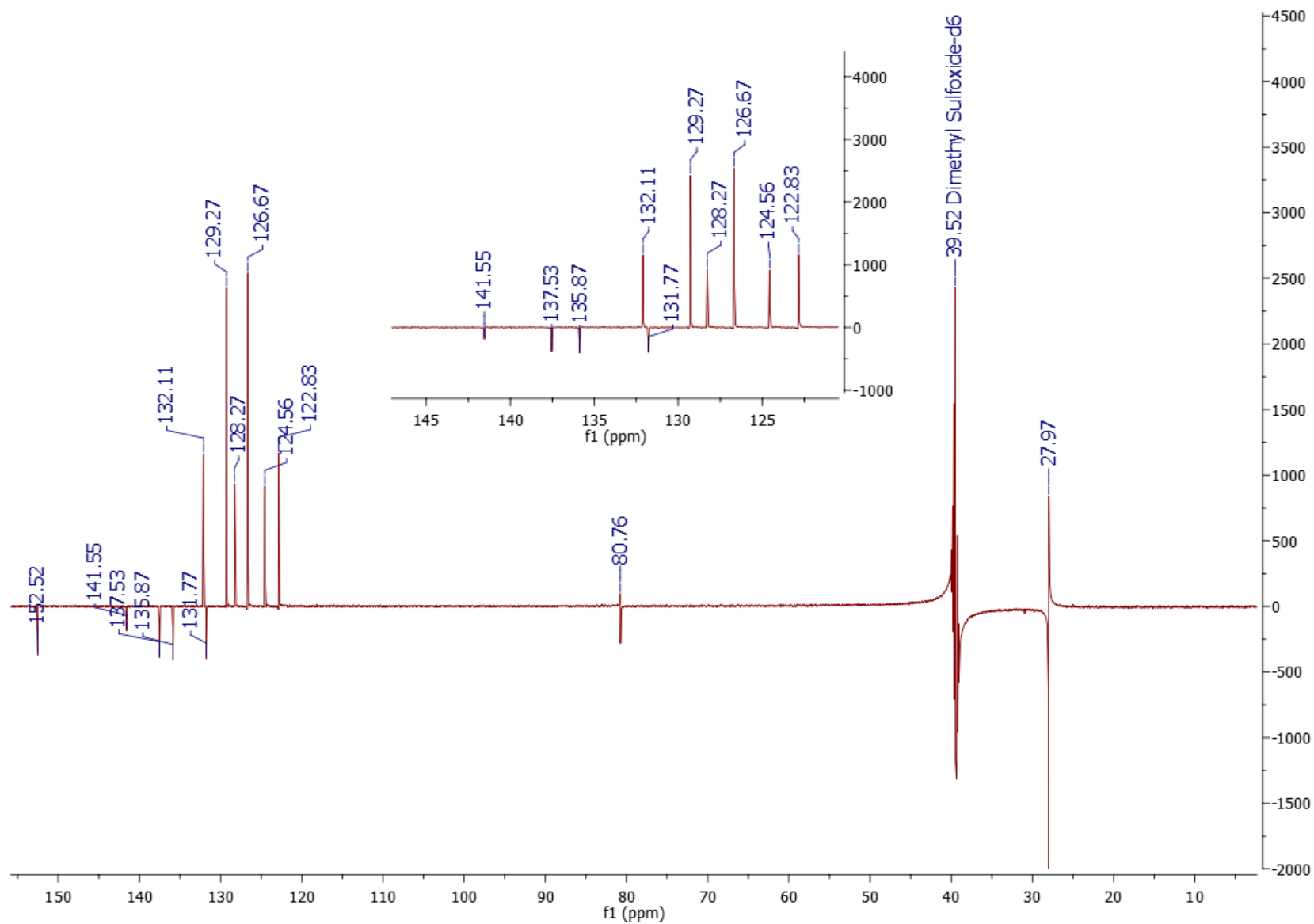
Espectro 7. Espectro de RMN de ^1H do composto (3) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



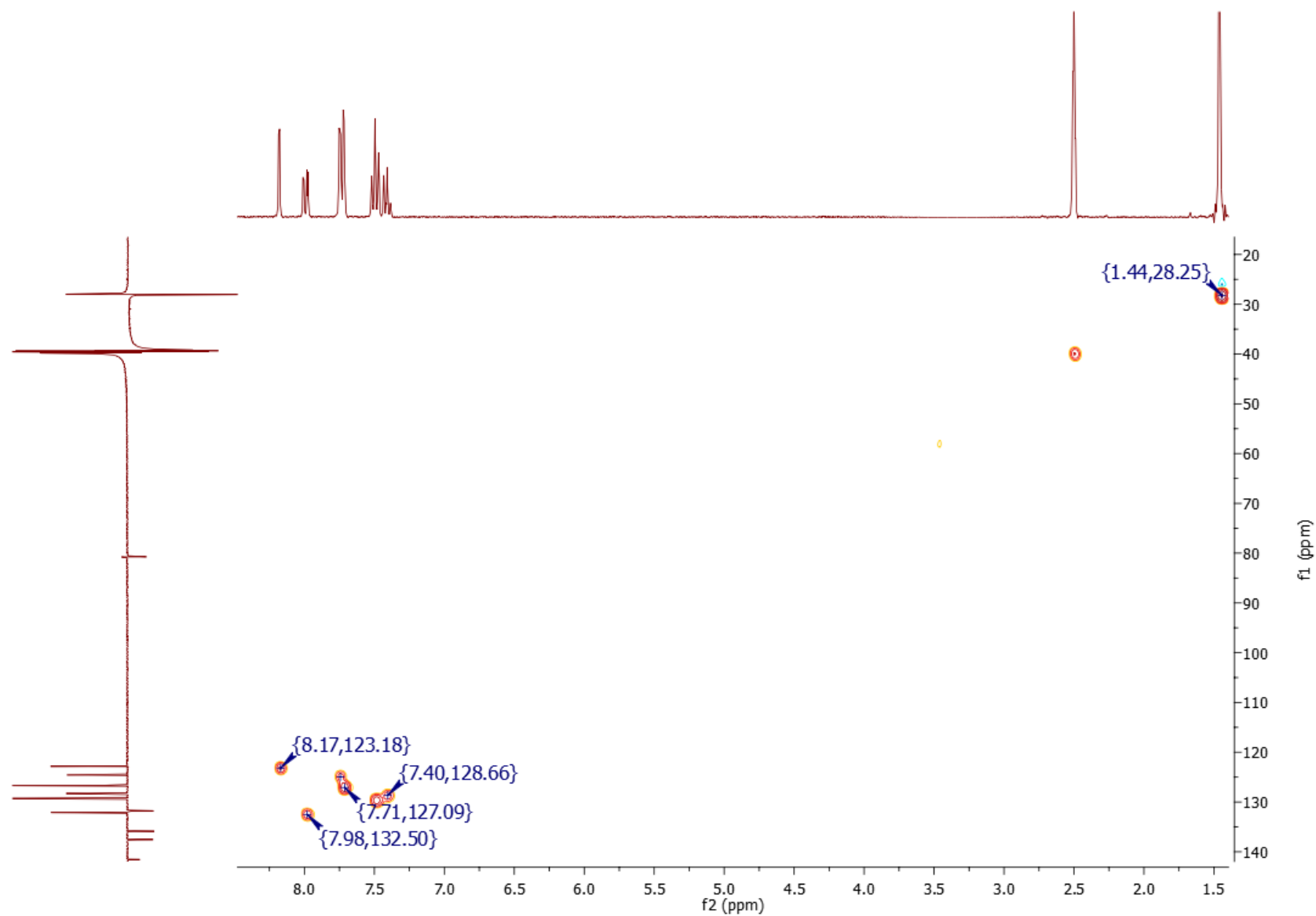
Espectro 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



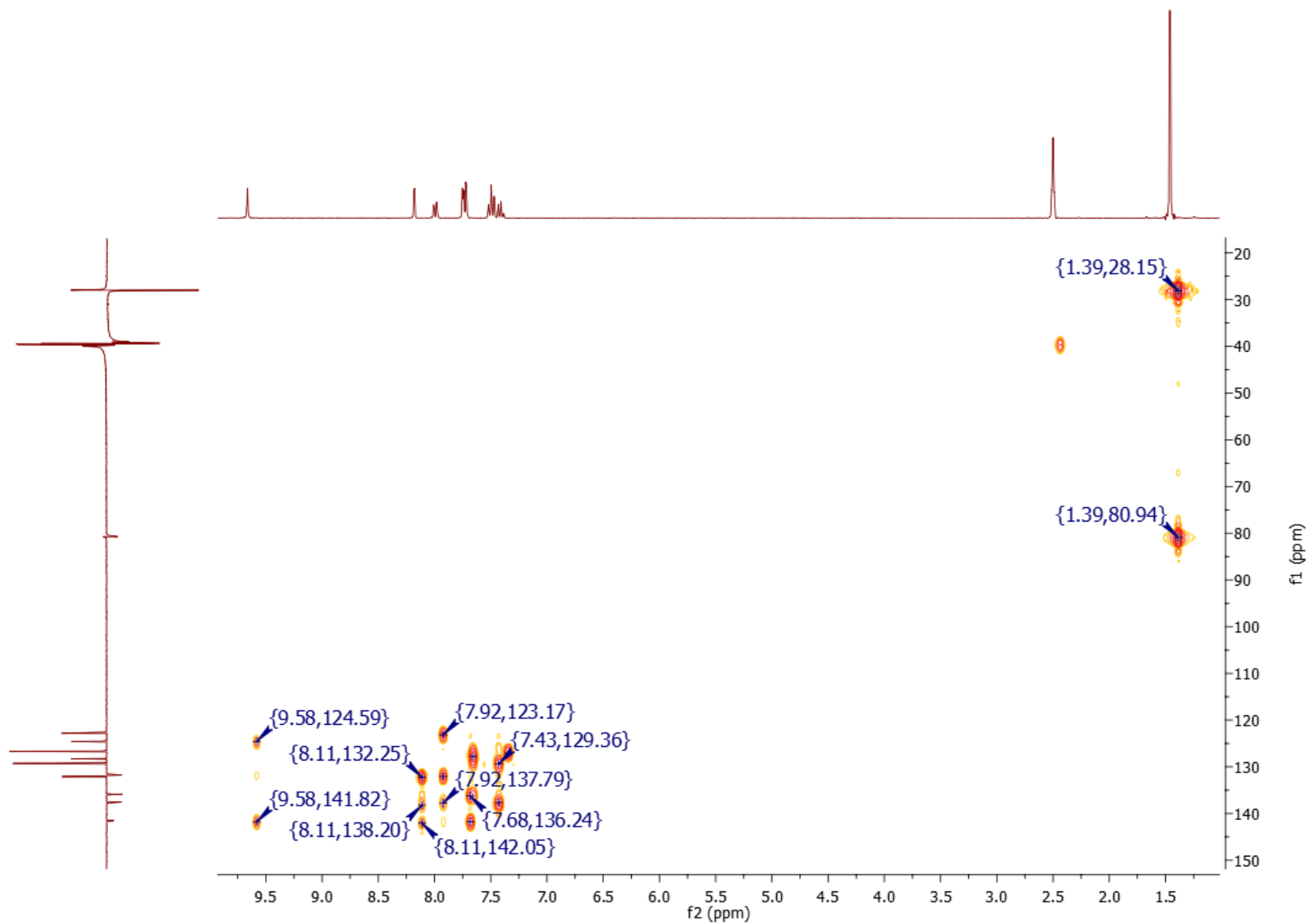
Espectro 9. Espectro de RMN de ^1H do composto (4) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



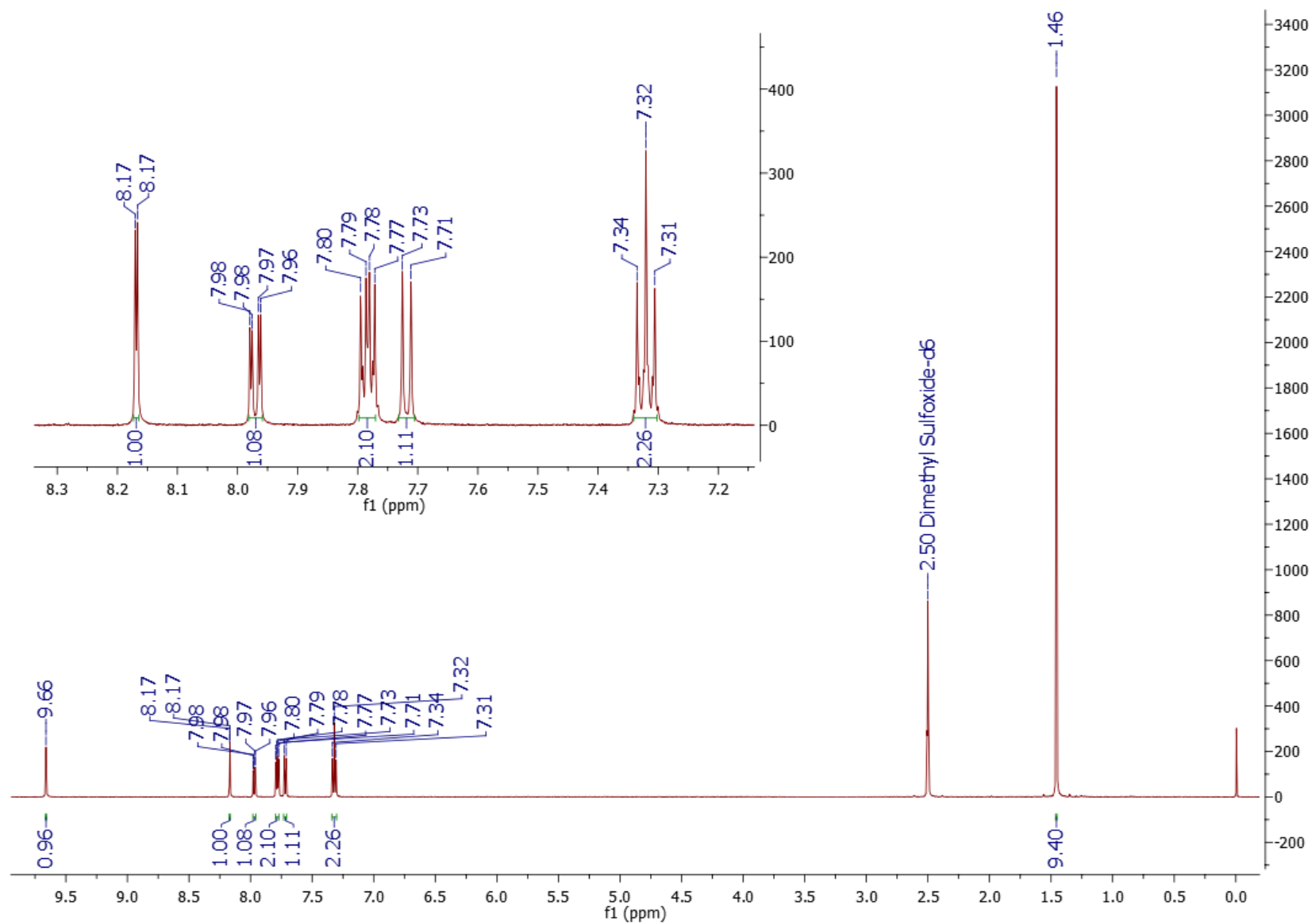
Espectro 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(4)** (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



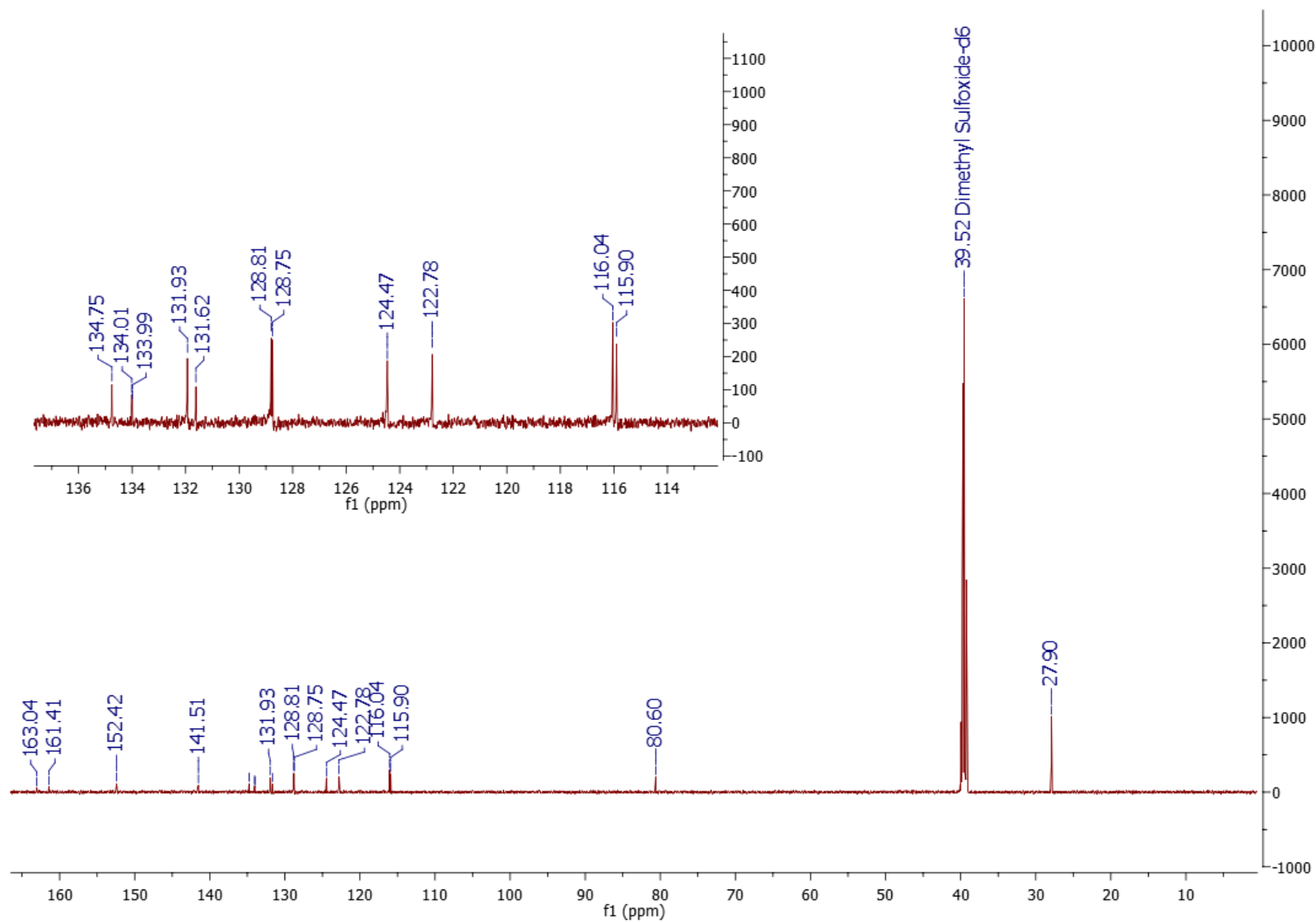
Espectro 11. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (4)



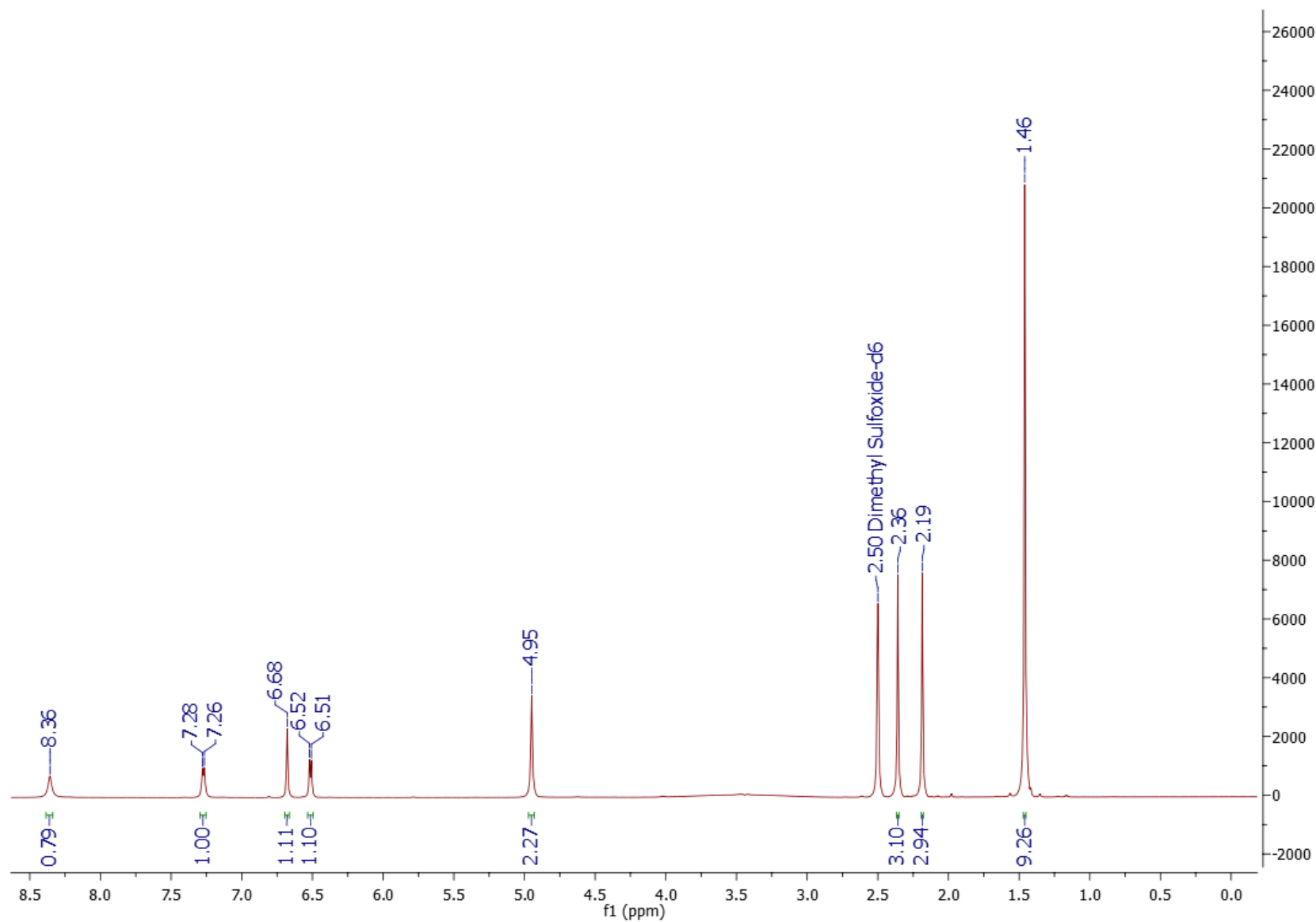
Espectro 12. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (4)



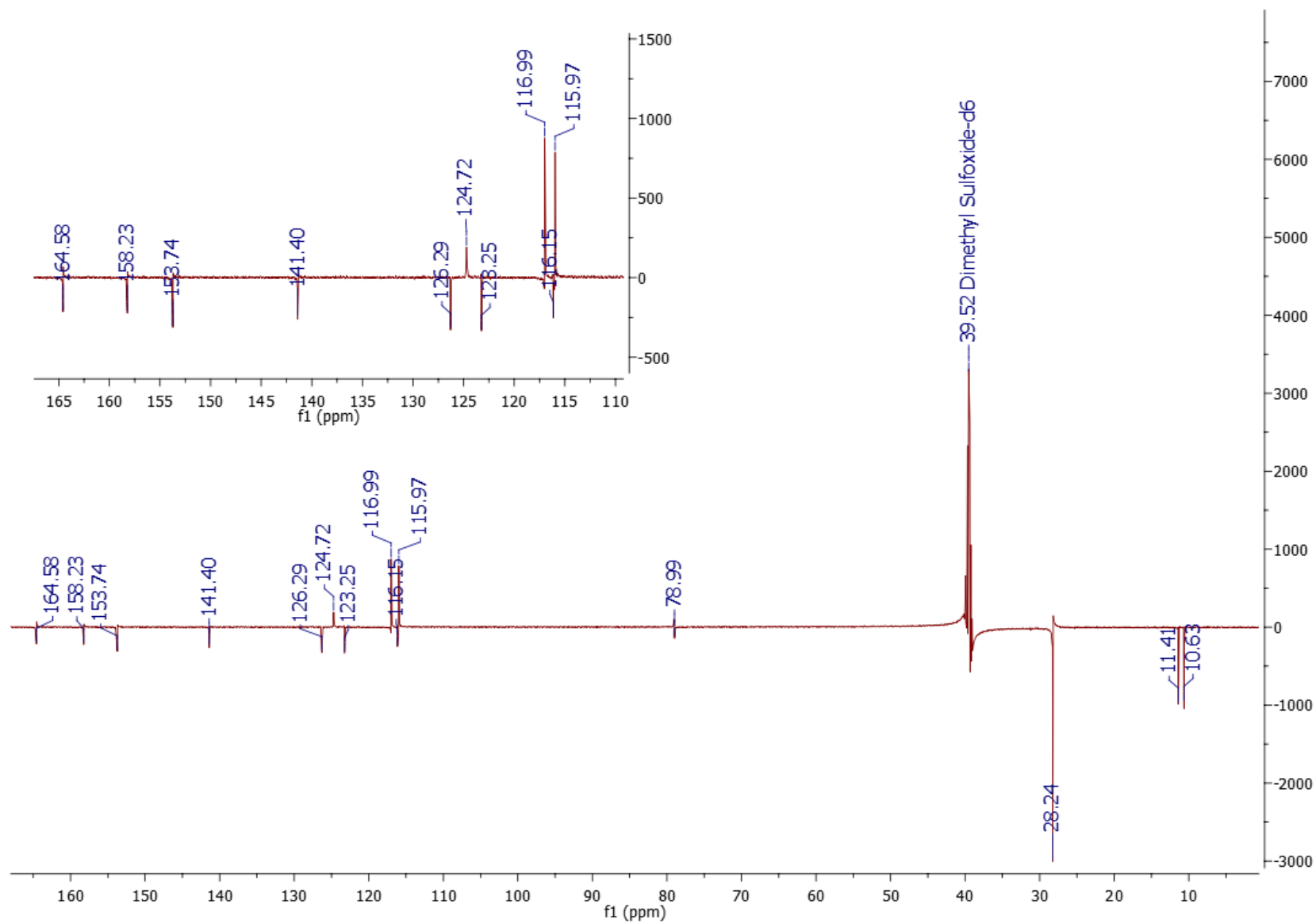
Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H do composto (5) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



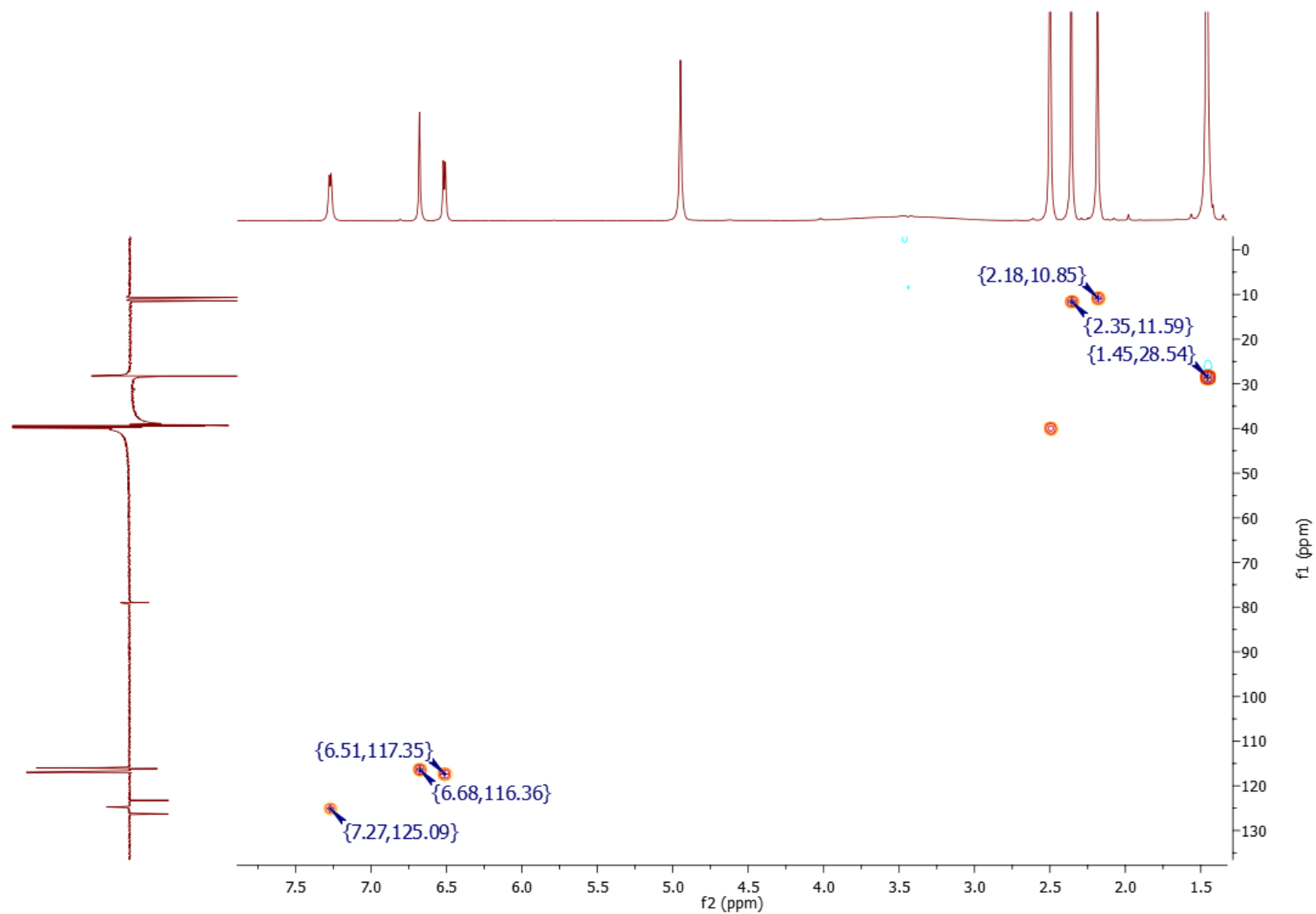
Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (5) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



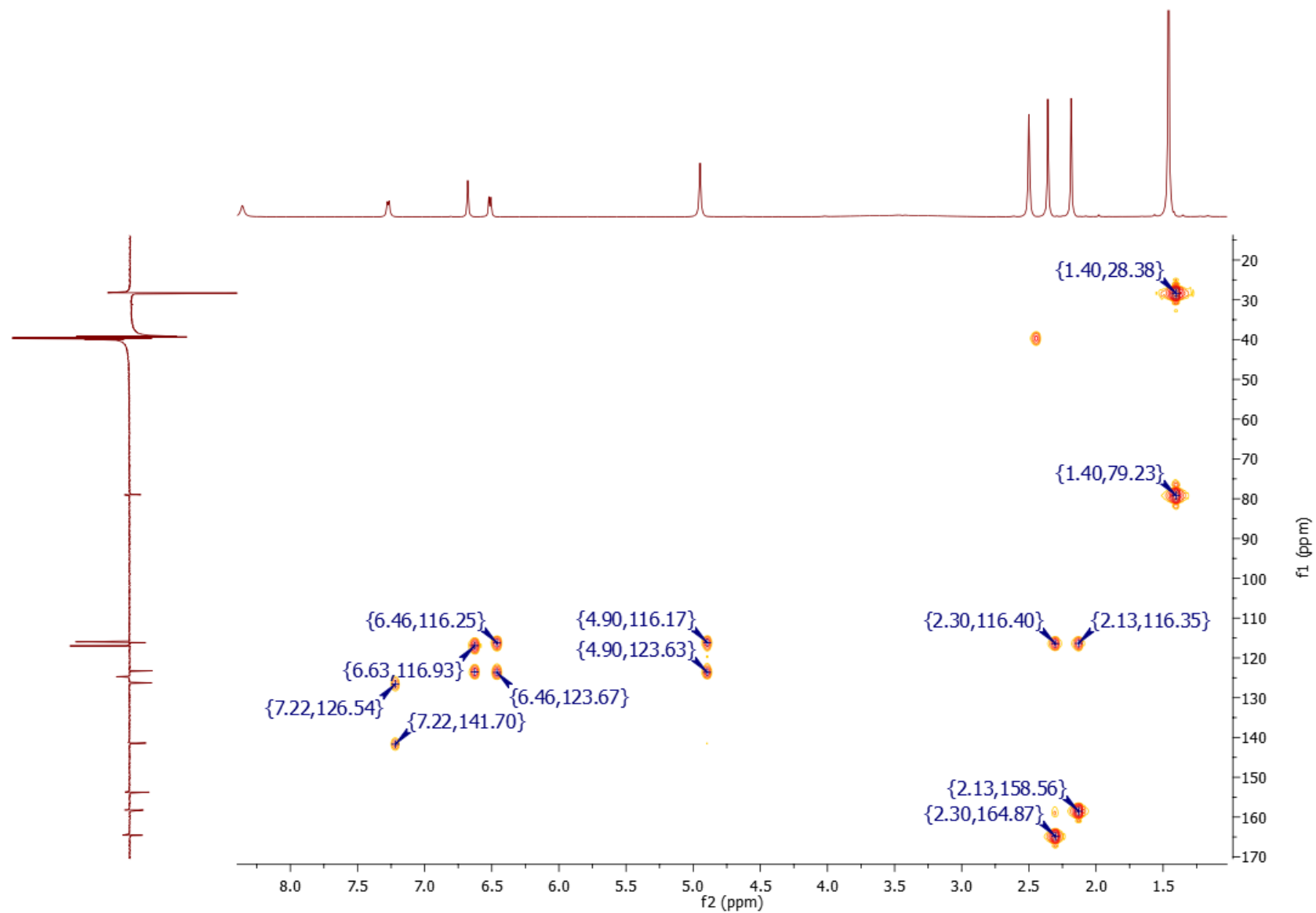
Espectro 15. Espectro de RMN de 1H do composto (6) (600 MHz, DMSO -d₆)



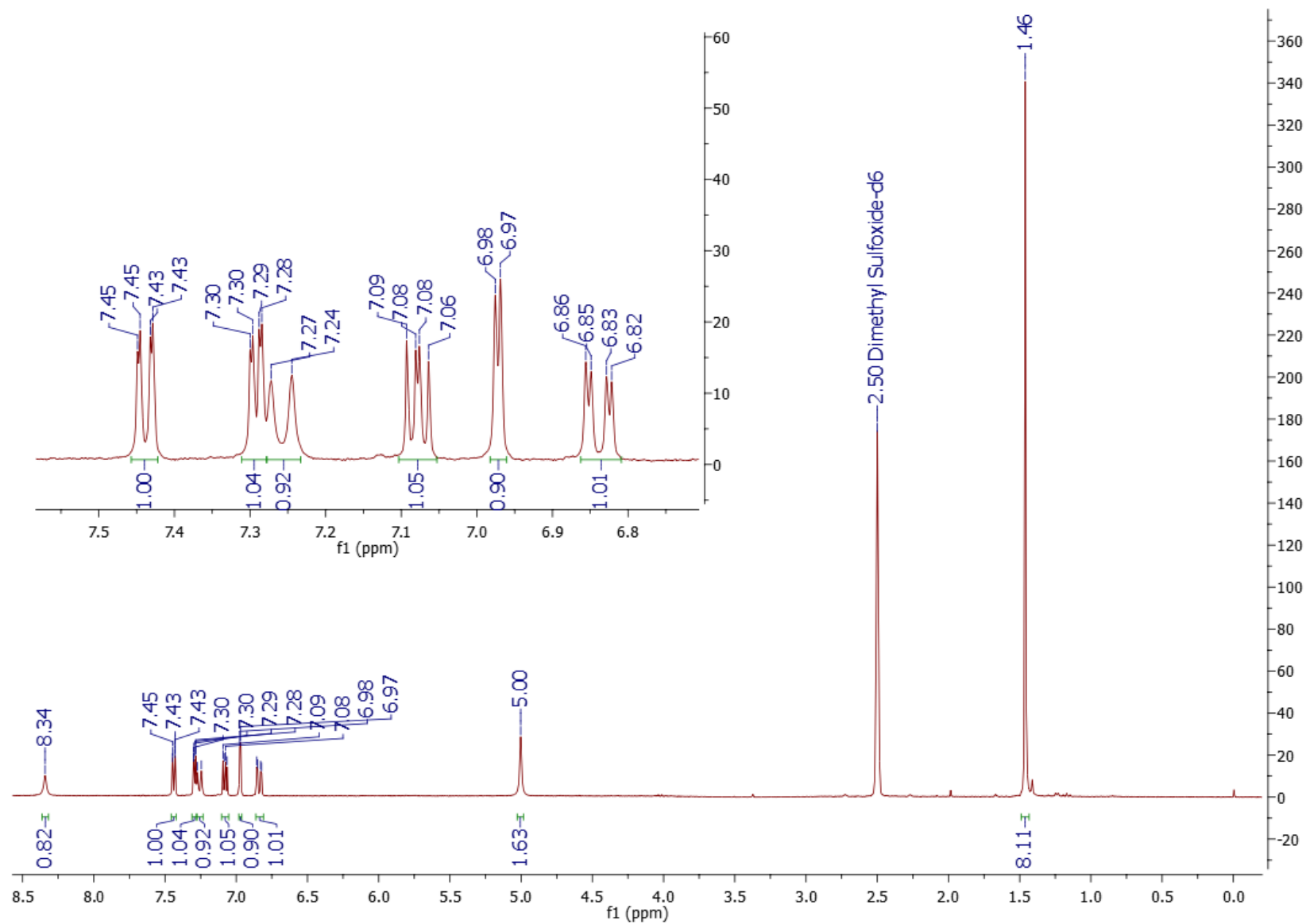
Espectro 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(6)** (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



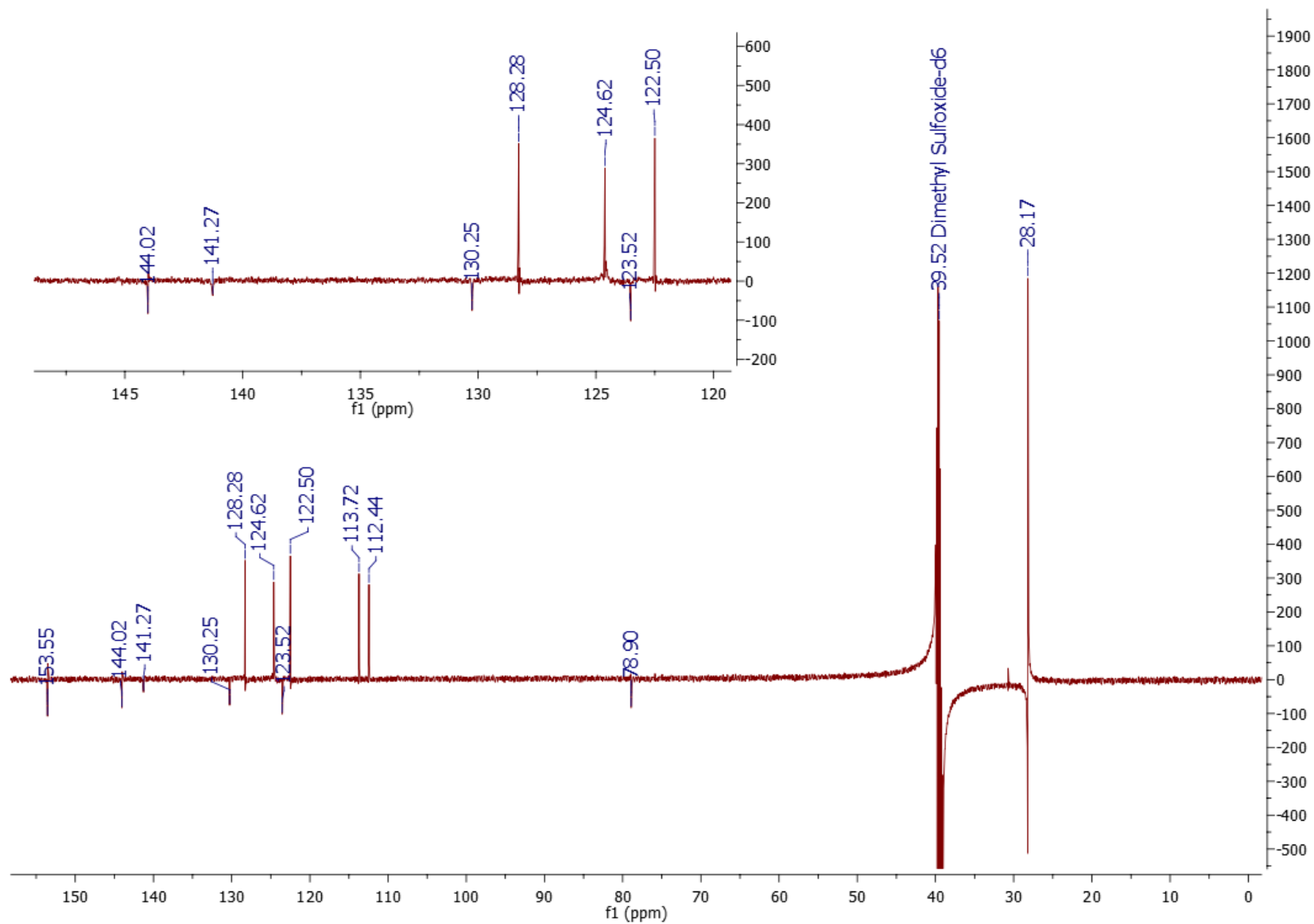
Espectro 17. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto (6)



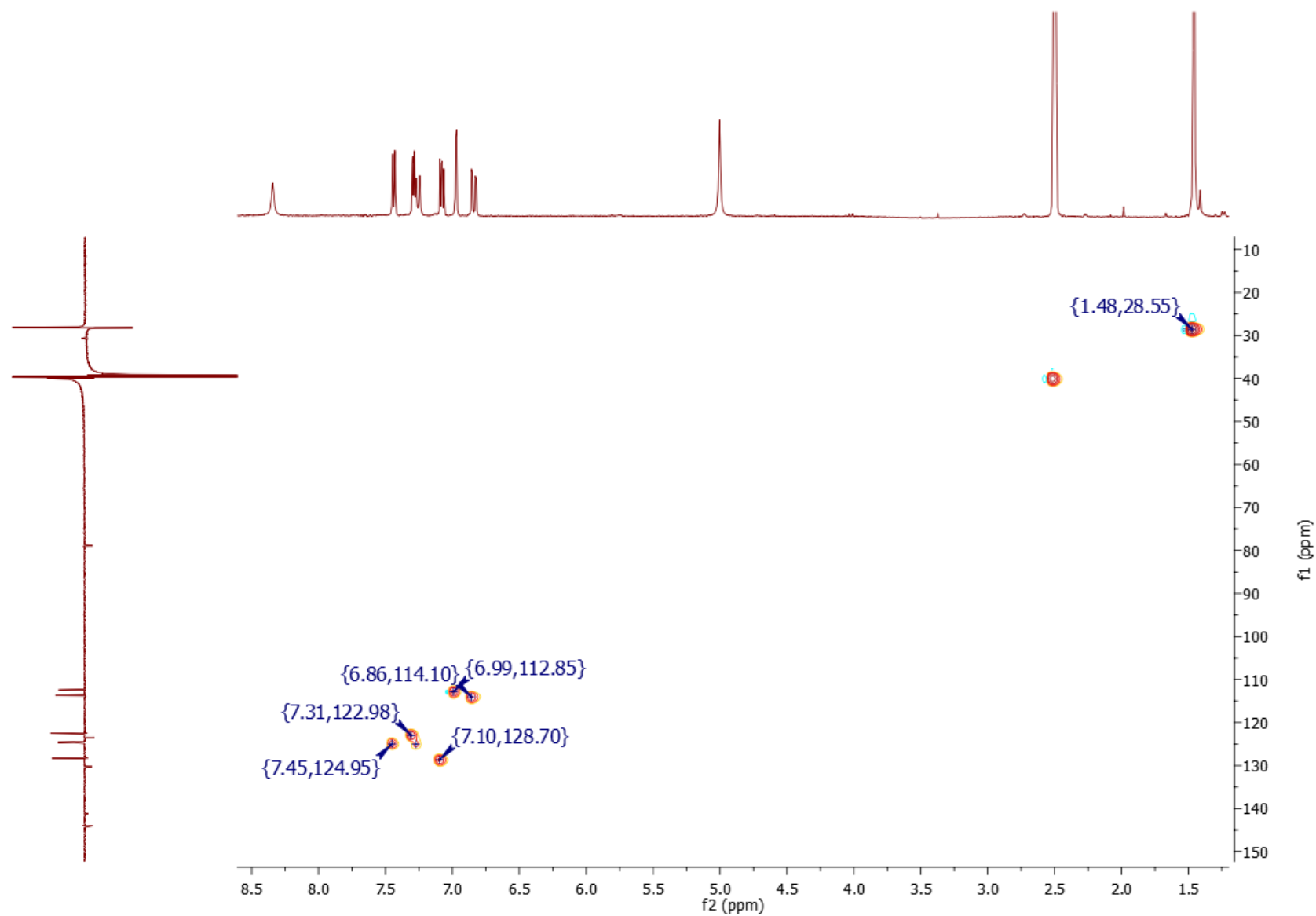
Espectro 18. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto (6)



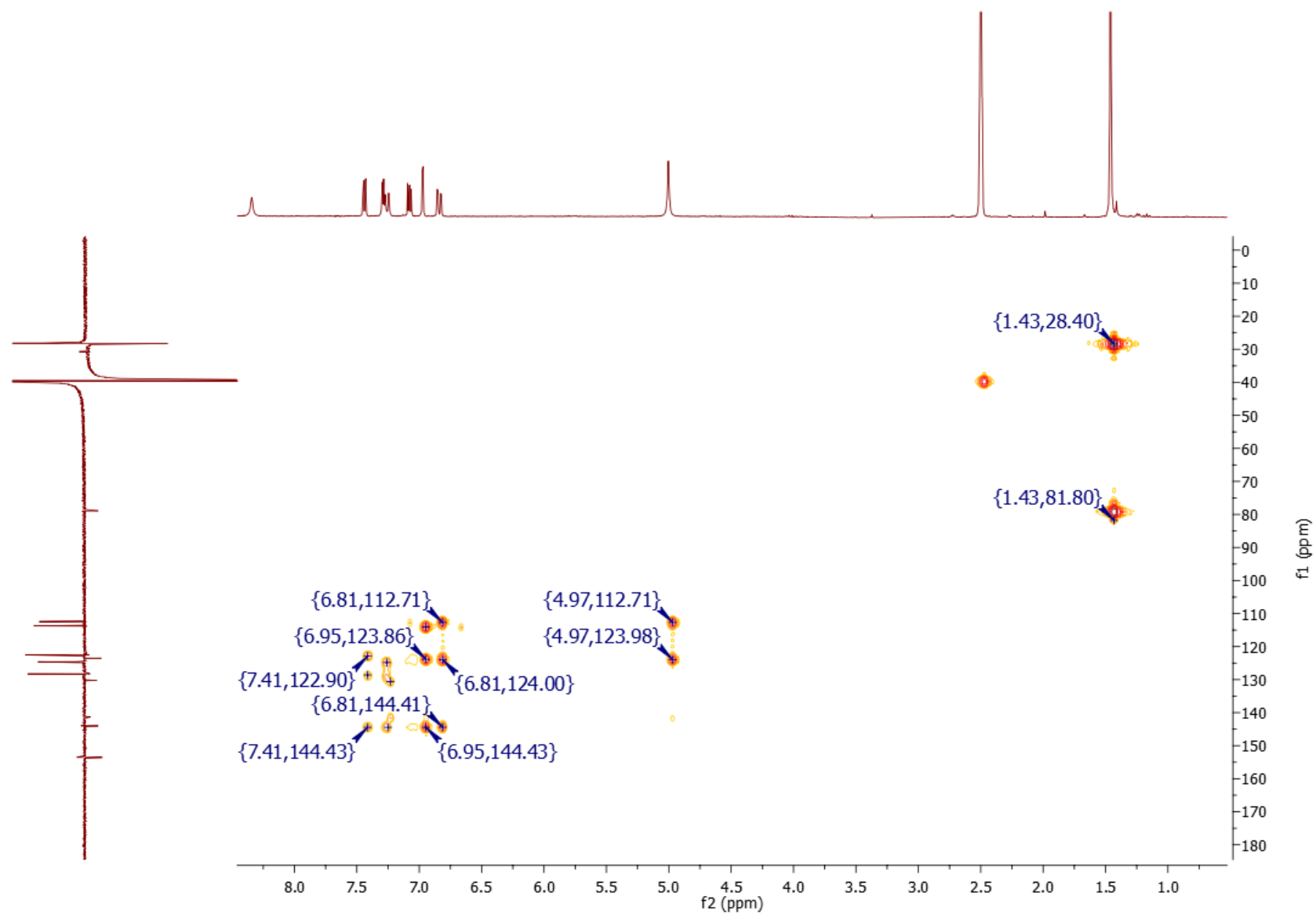
Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H do composto (7) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



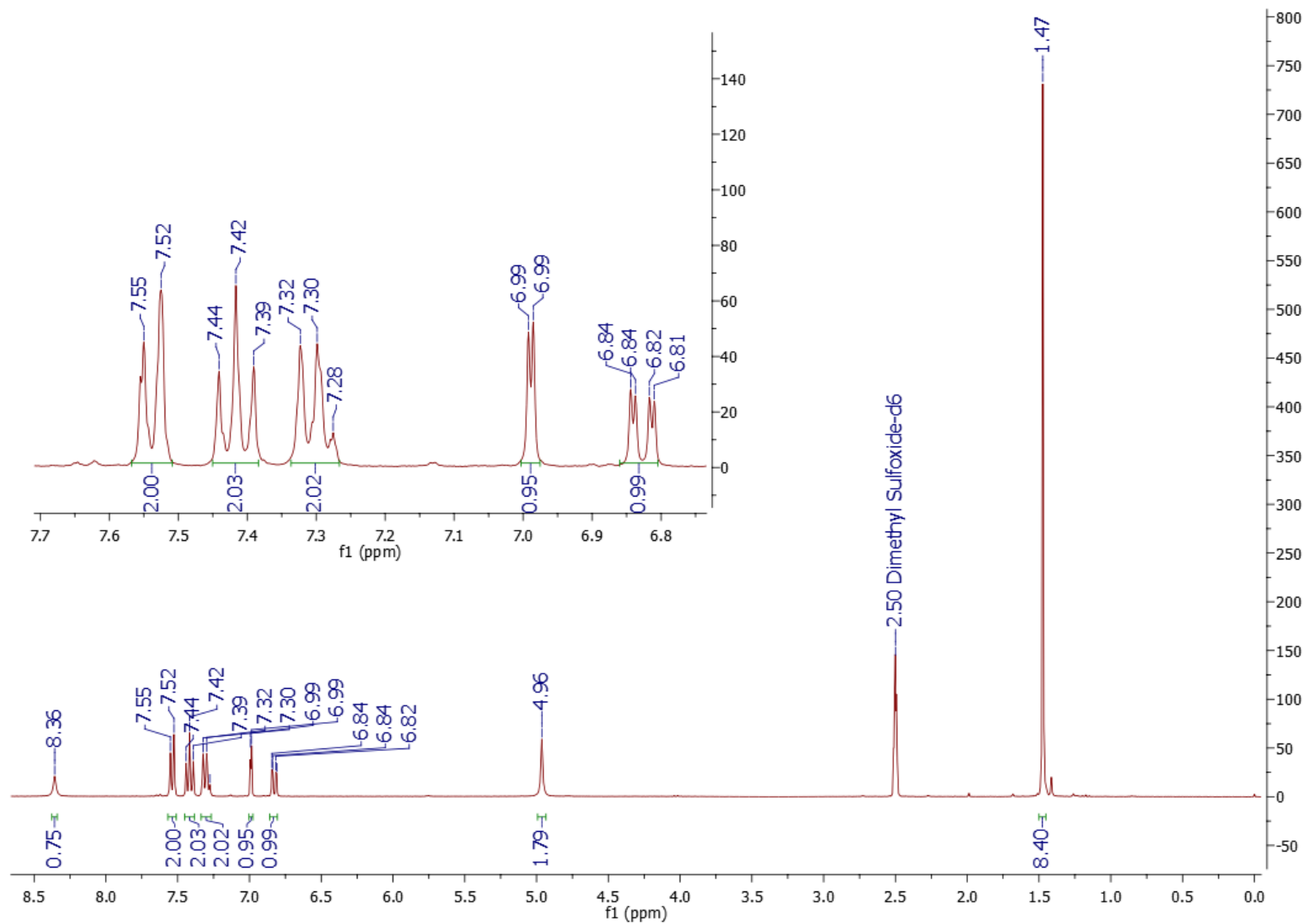
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



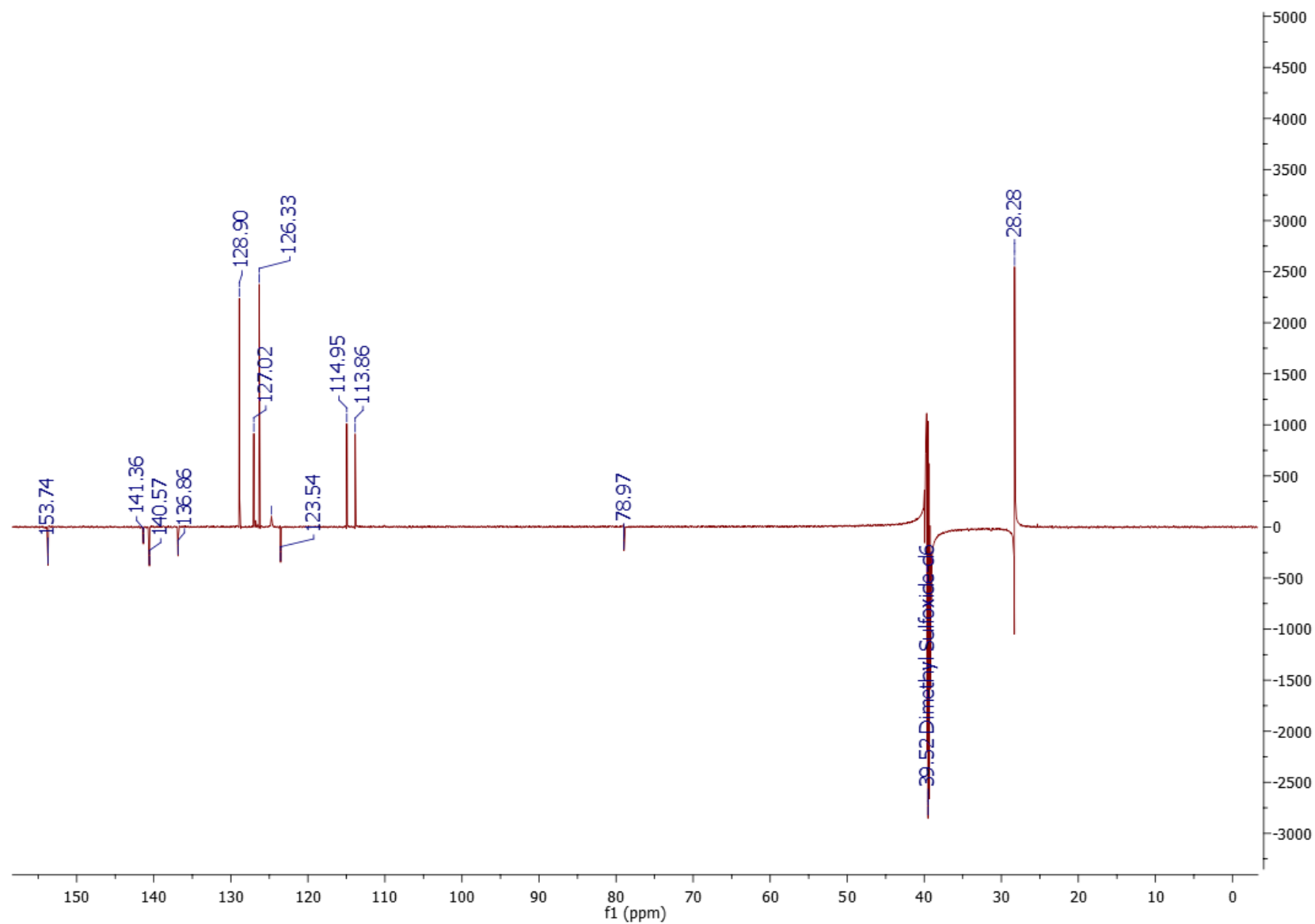
Espectro 21. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) composto (7)



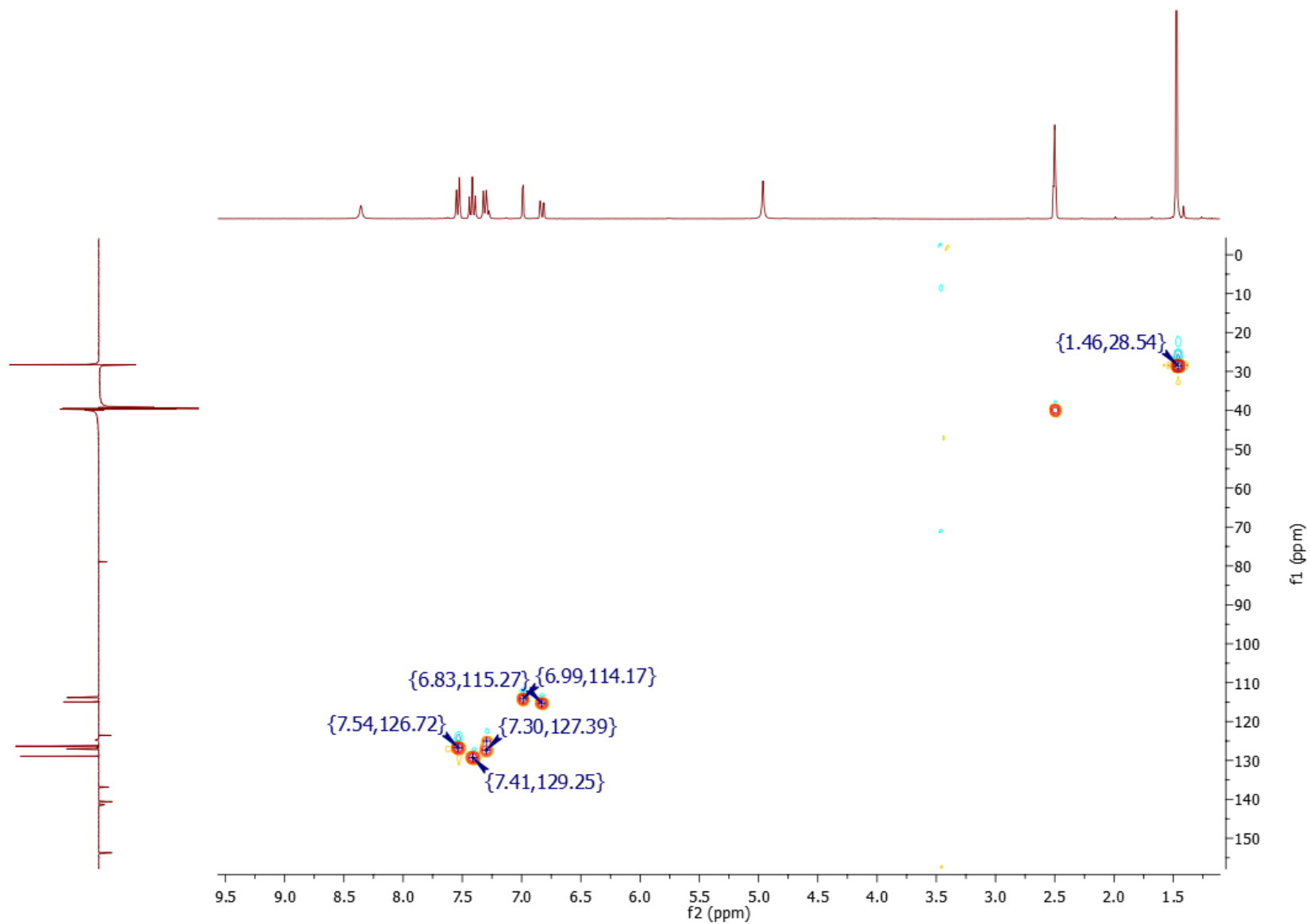
Espectro 22. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) composto (7)



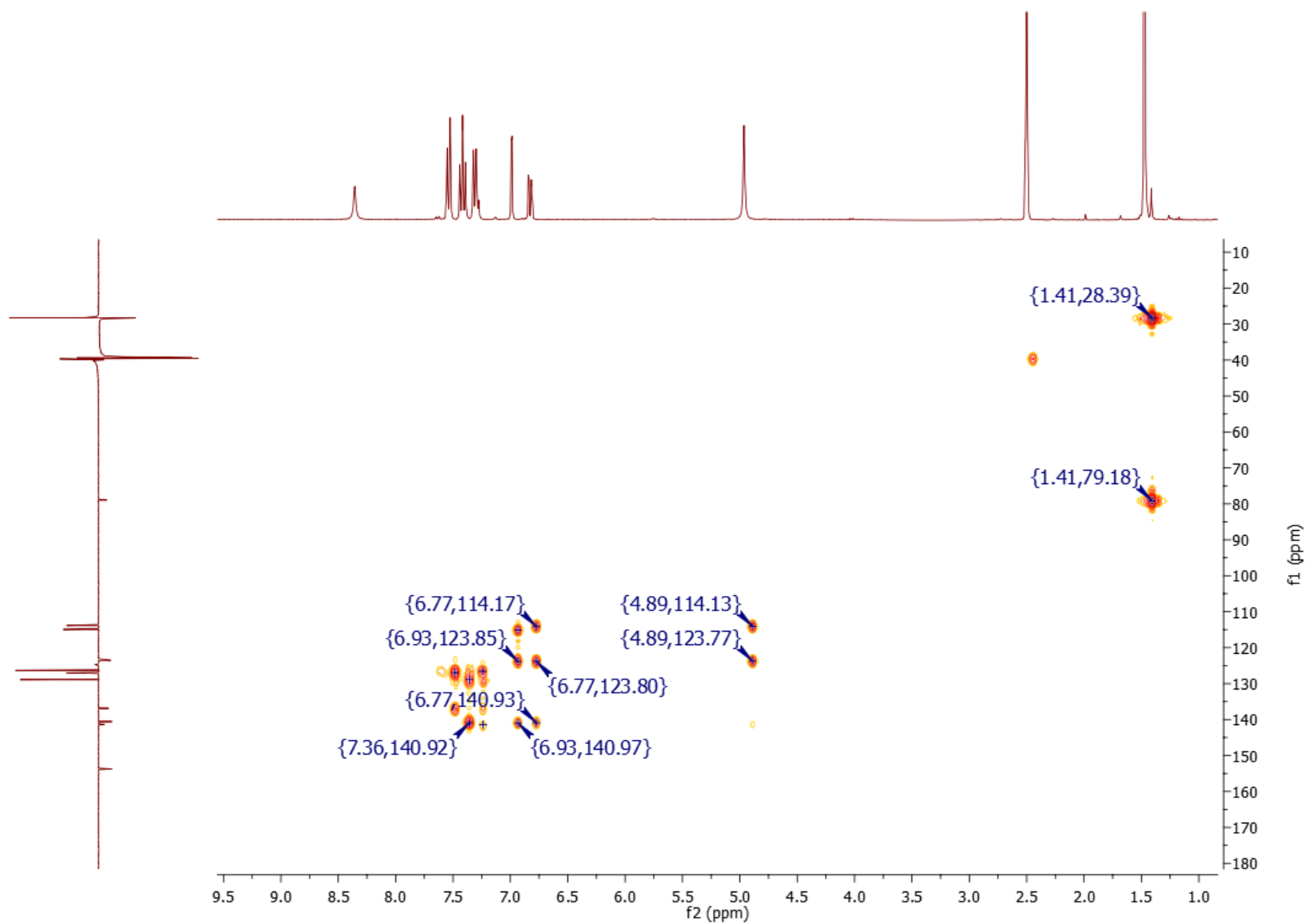
Espectro 23. Espectro de RMN de ^1H do composto (8) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



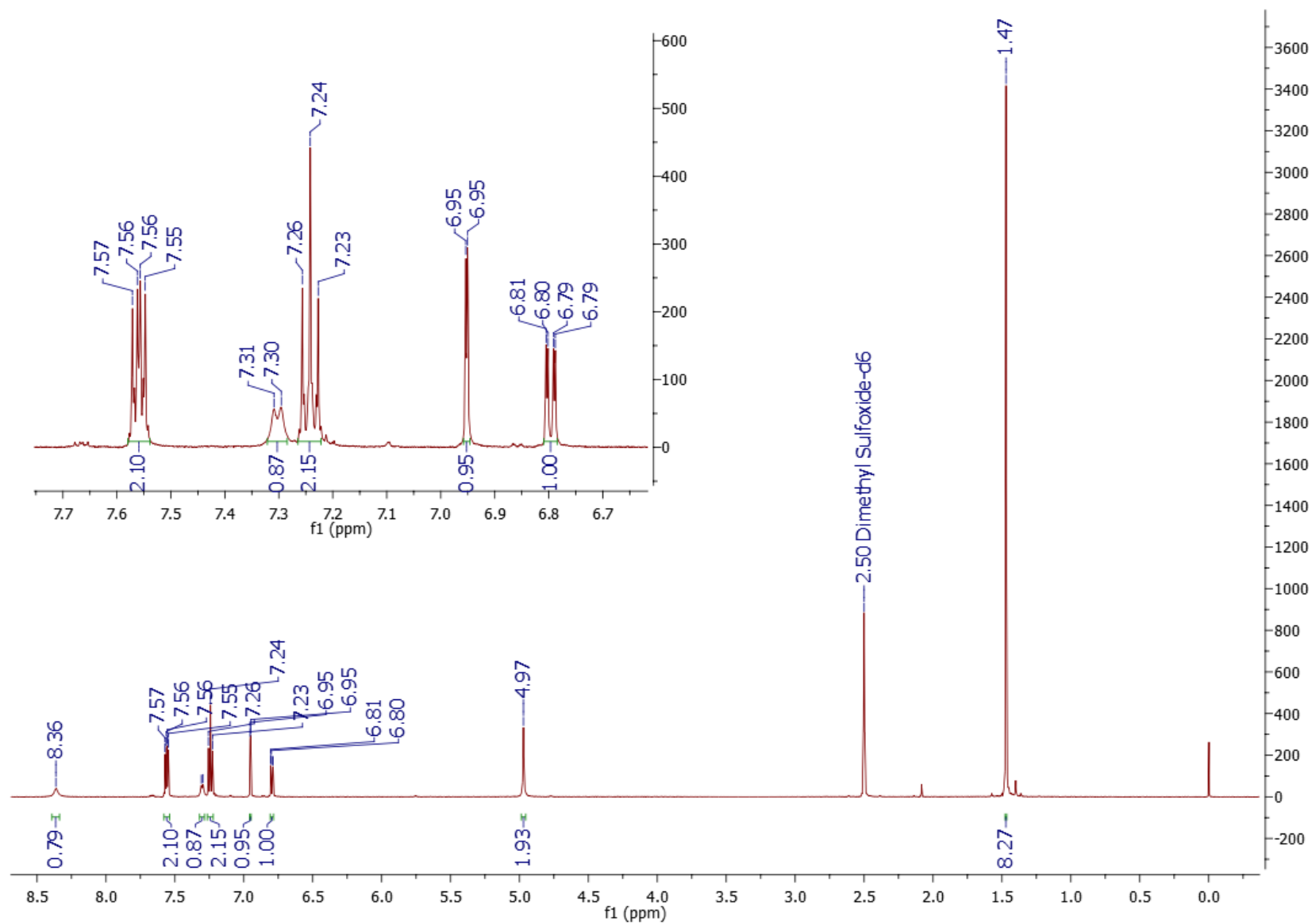
Espectro 24. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**8**) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



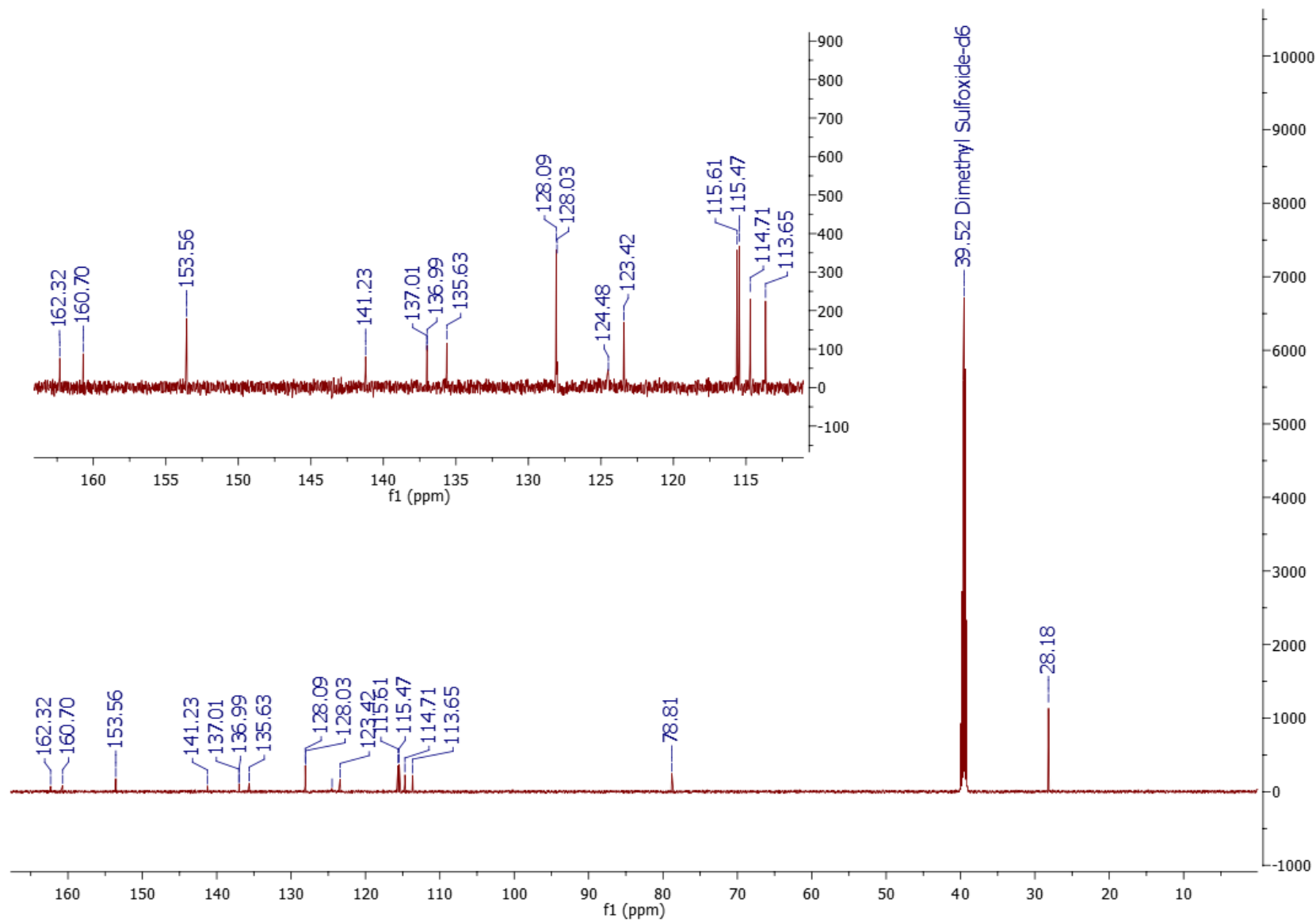
Espectro 25. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) composto (8)



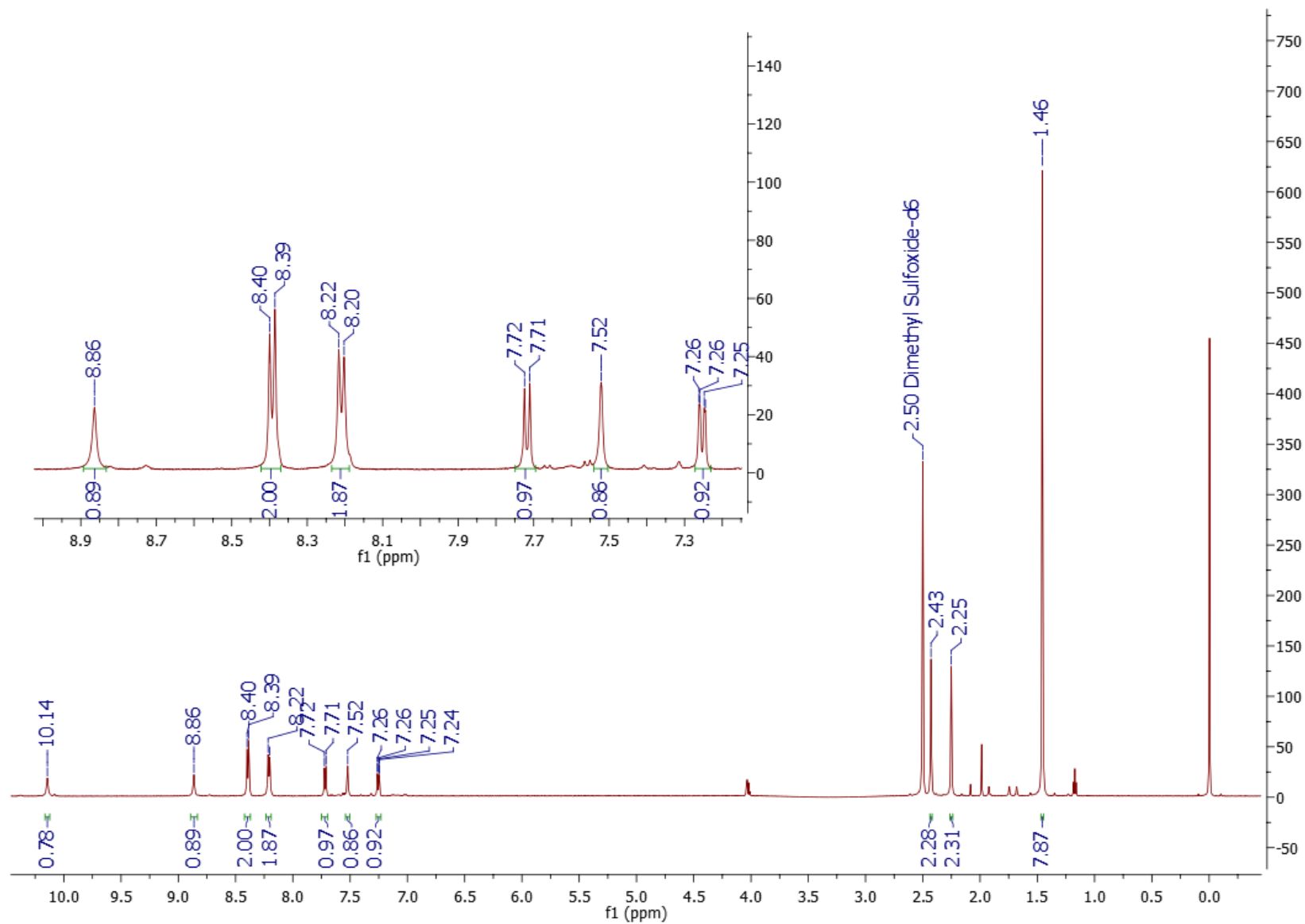
Espectro 26. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) composto **(8)**



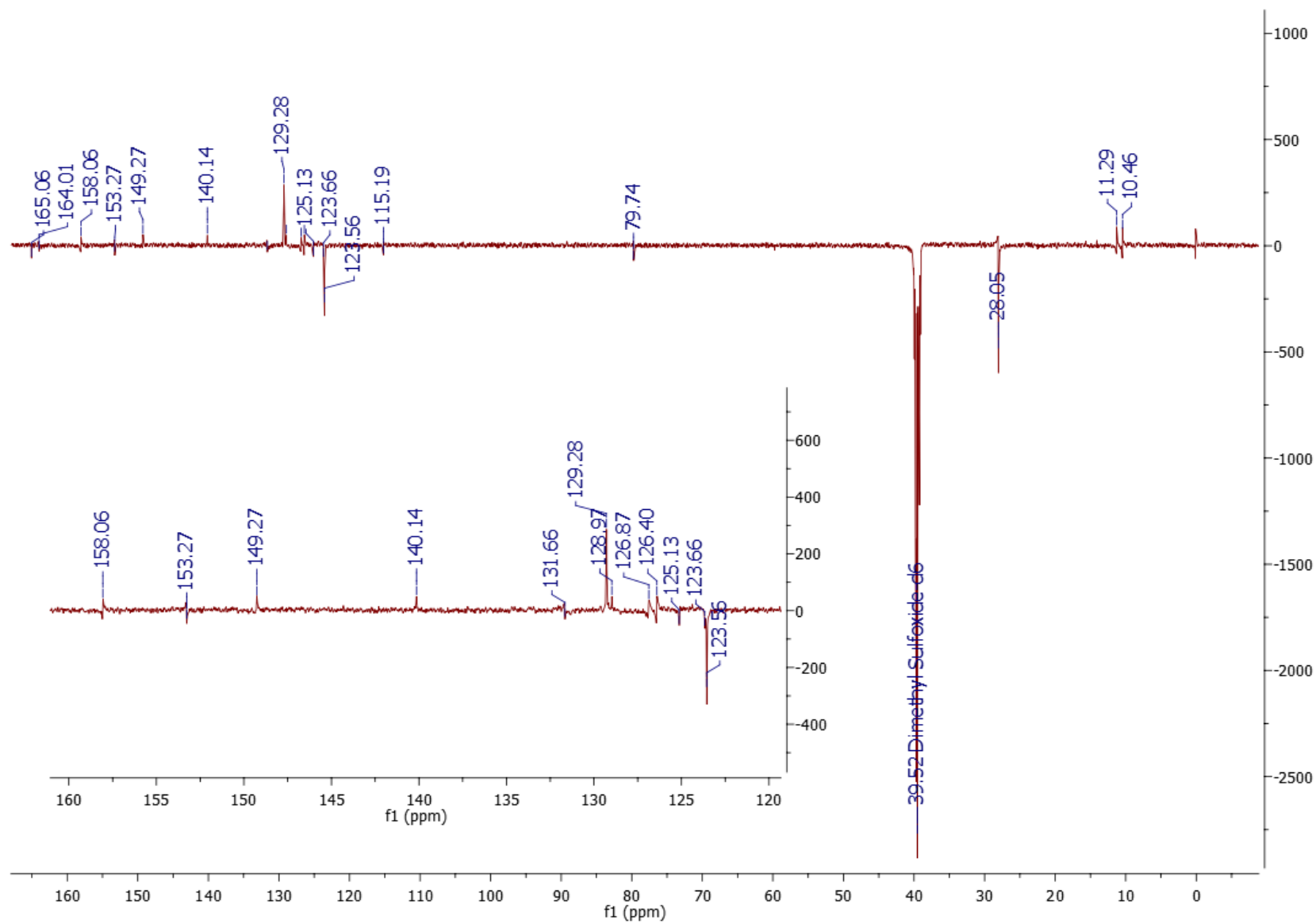
Espectro 27. Espectro de RMN de ^1H do composto (9) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



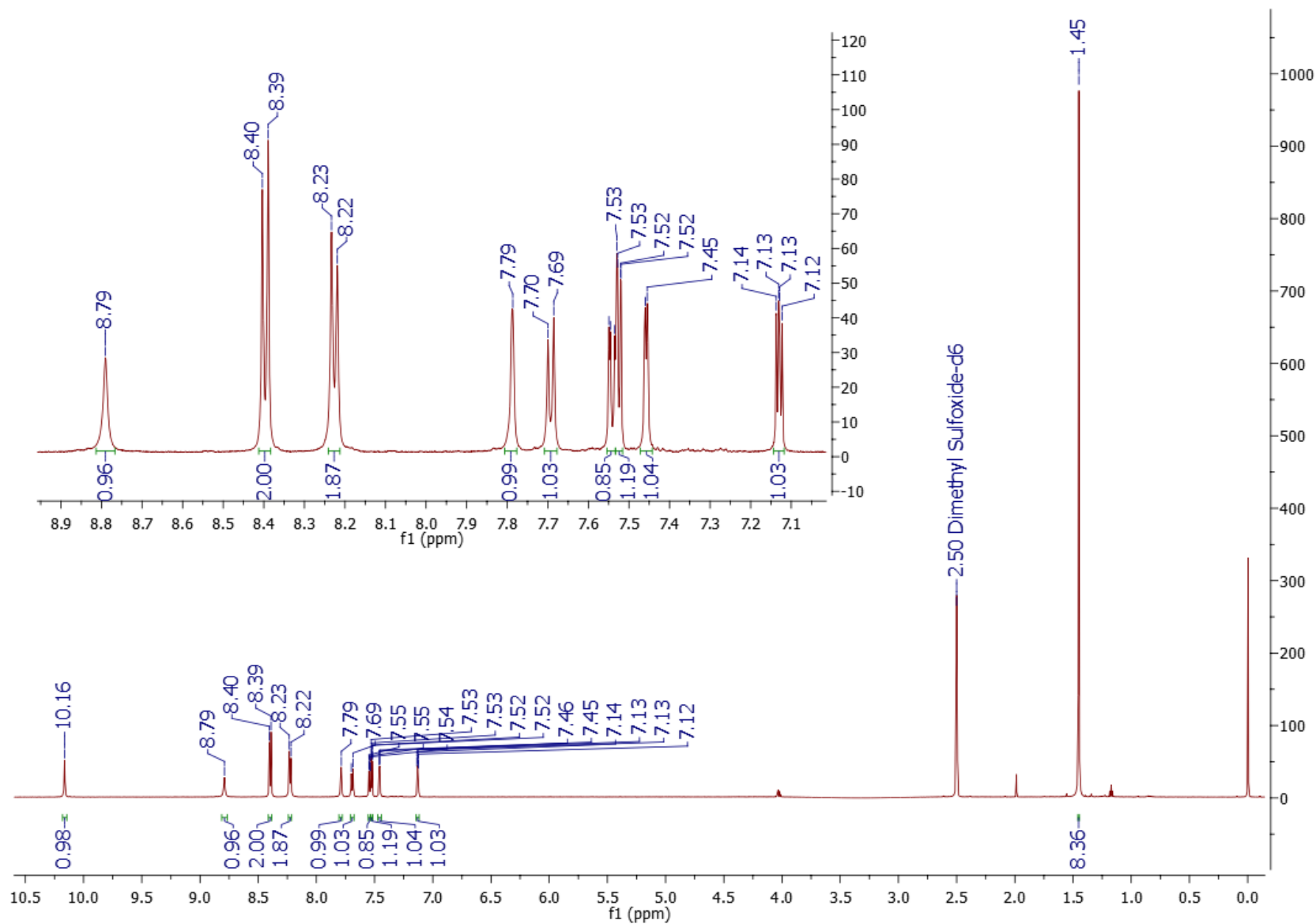
Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (9) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



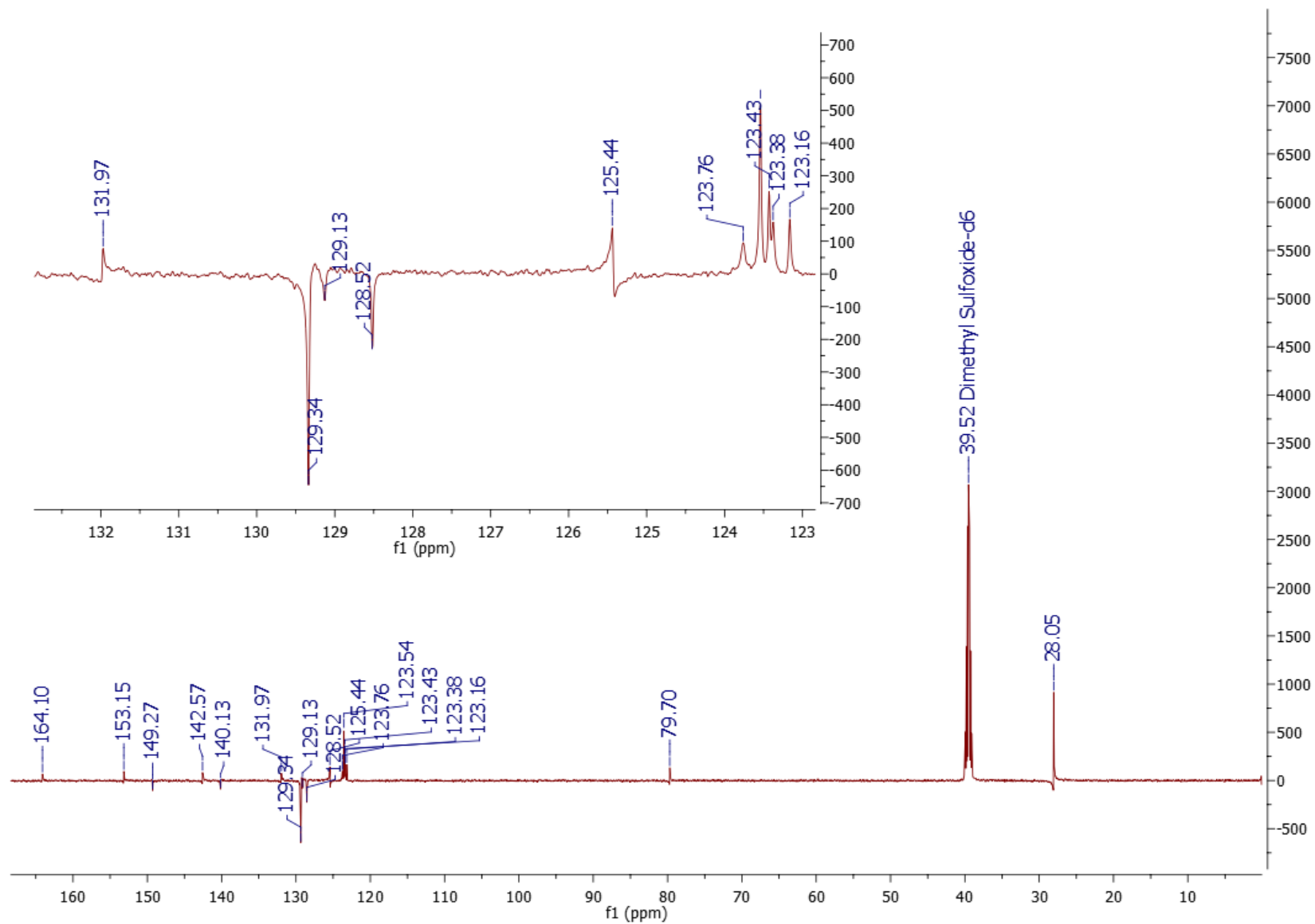
Espectro 29. Espectro de RMN de ^1H do composto (**10**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



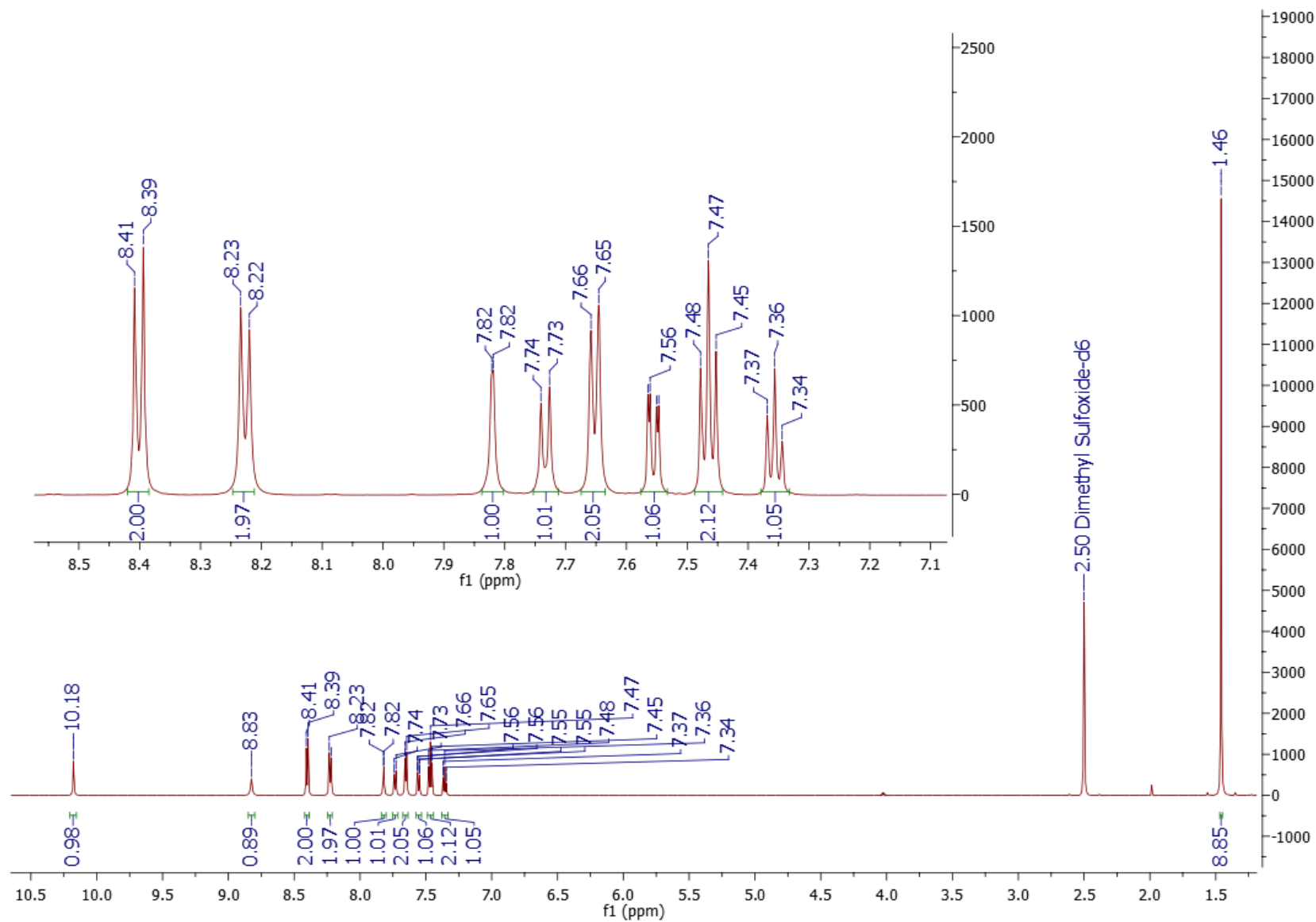
Espectro 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**10**) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Espectro 31. Espectro de RMN de ^1H do composto (**11**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

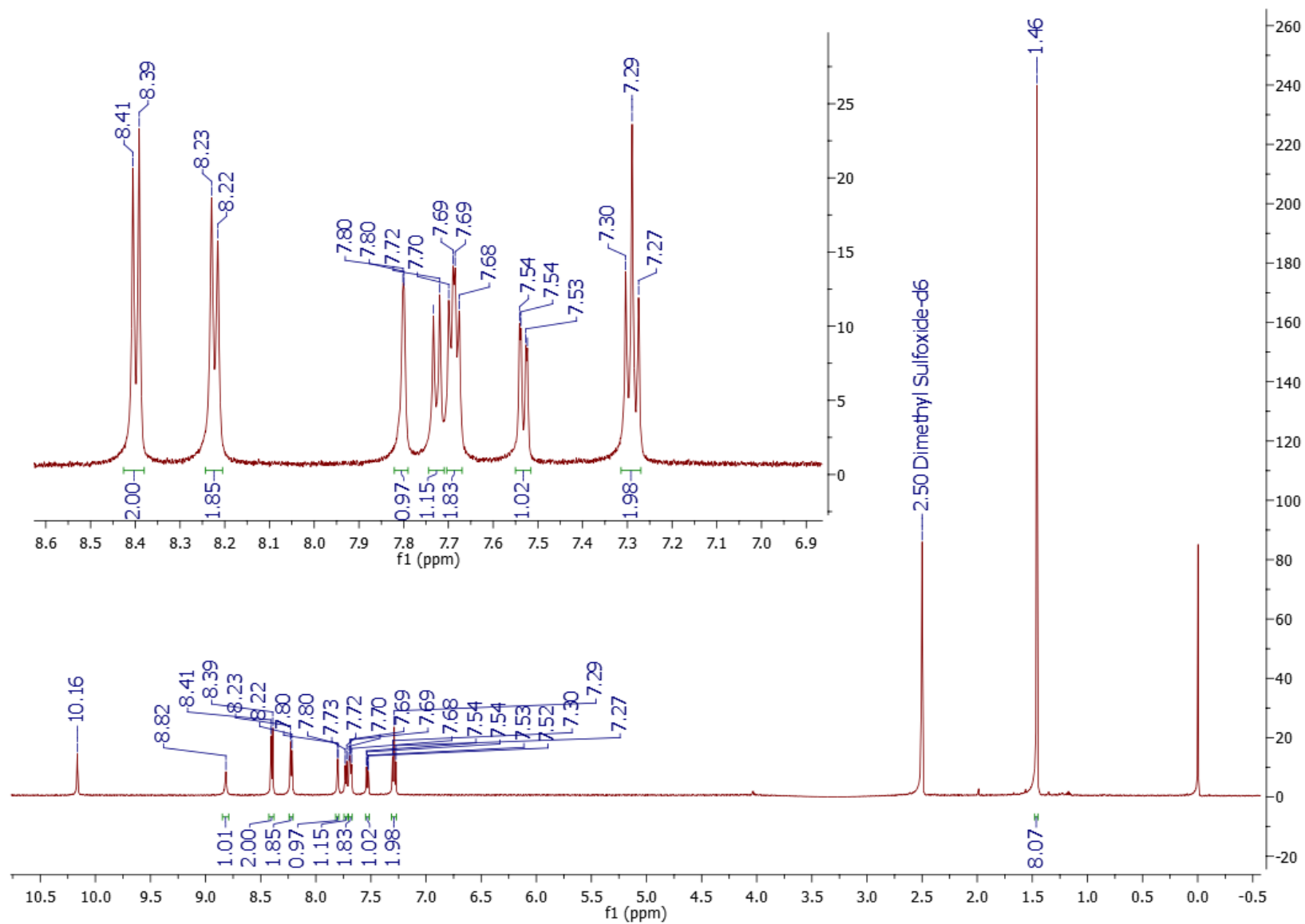


Espectro 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (11) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

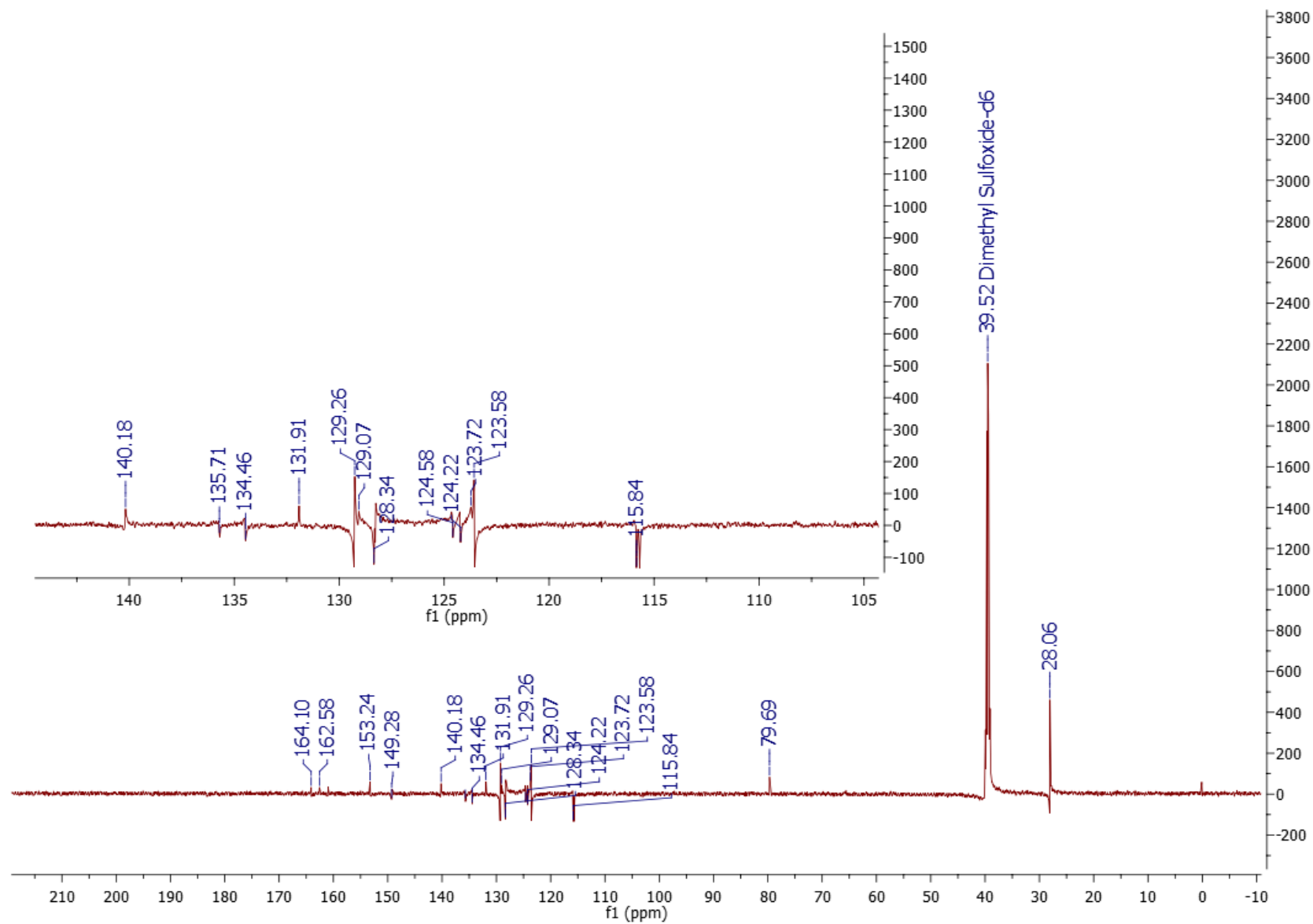


Espectro 33. Espectro de RMN de ^1H do composto (**12**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

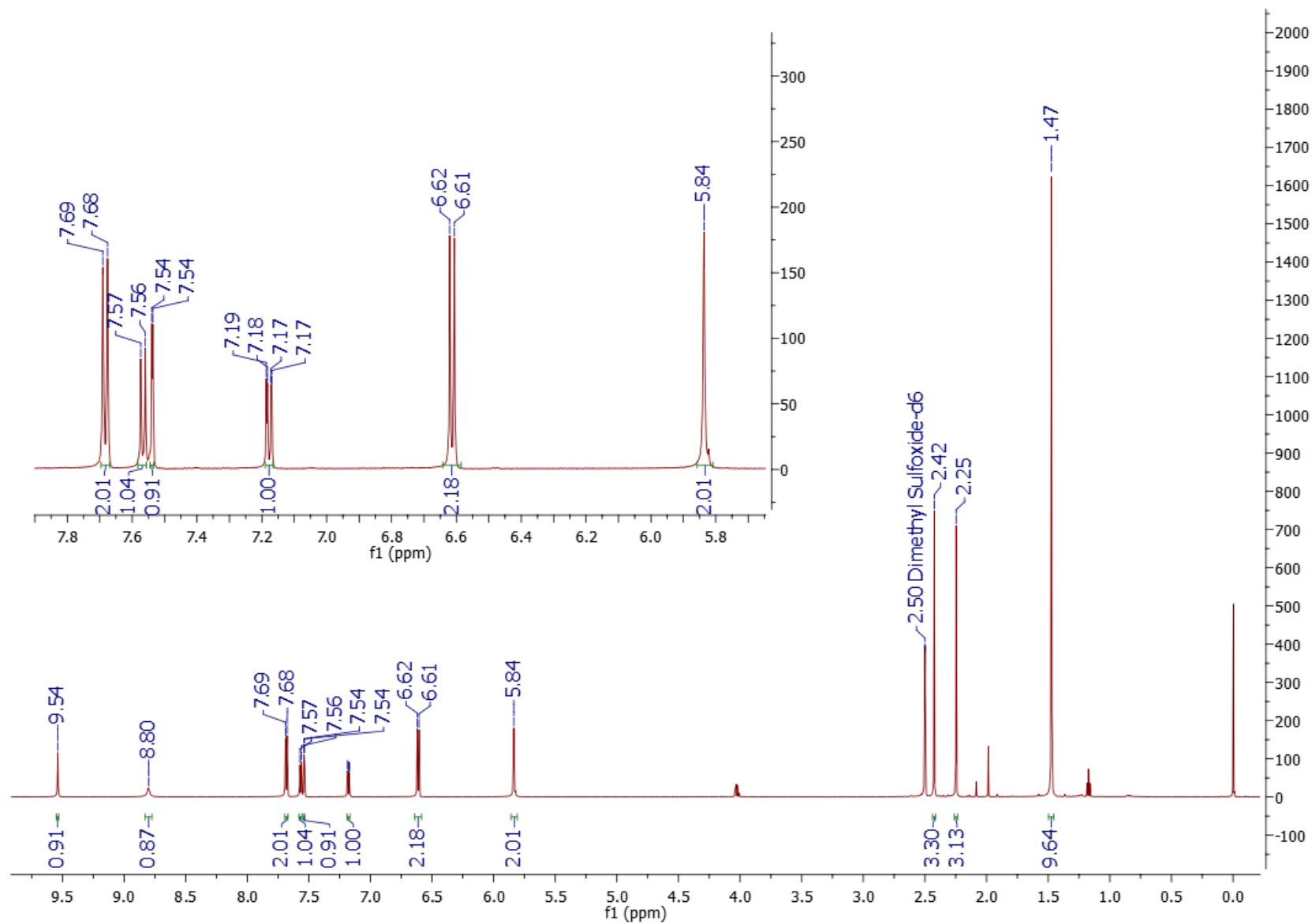
Espectro 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**12**) (151 MHz, DMSO- d_6)



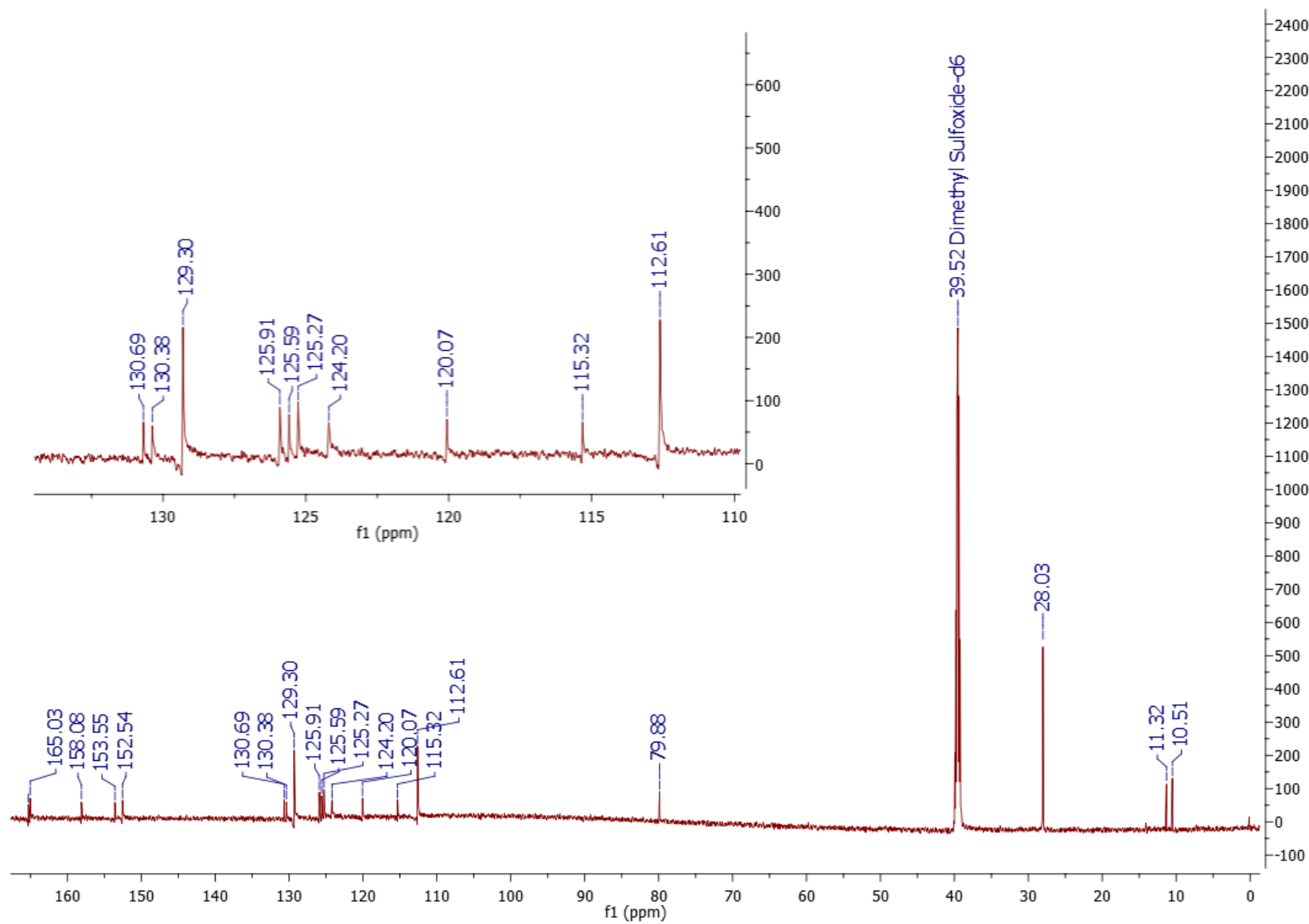
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H do composto (**13**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



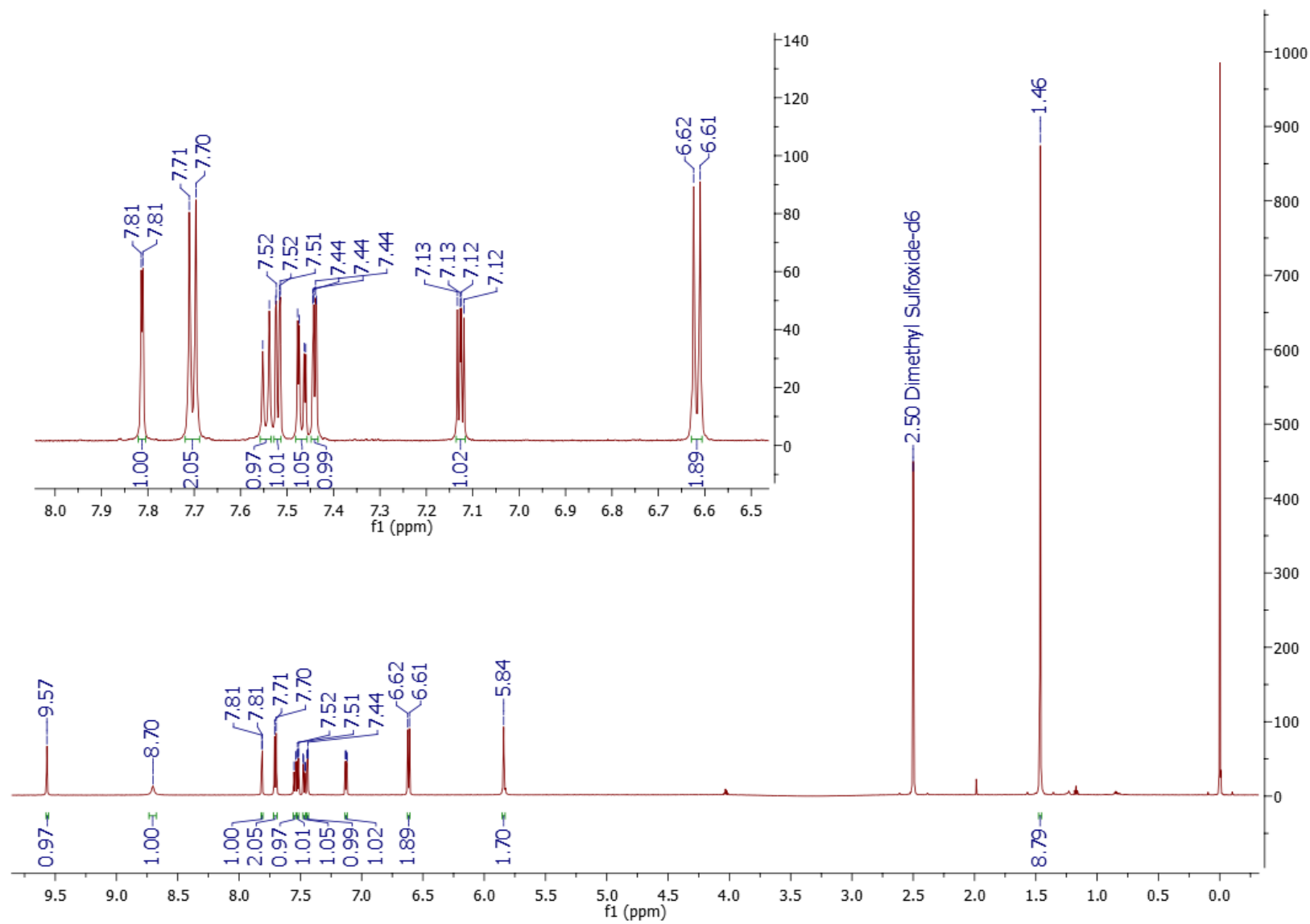
Espectro 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**13**) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



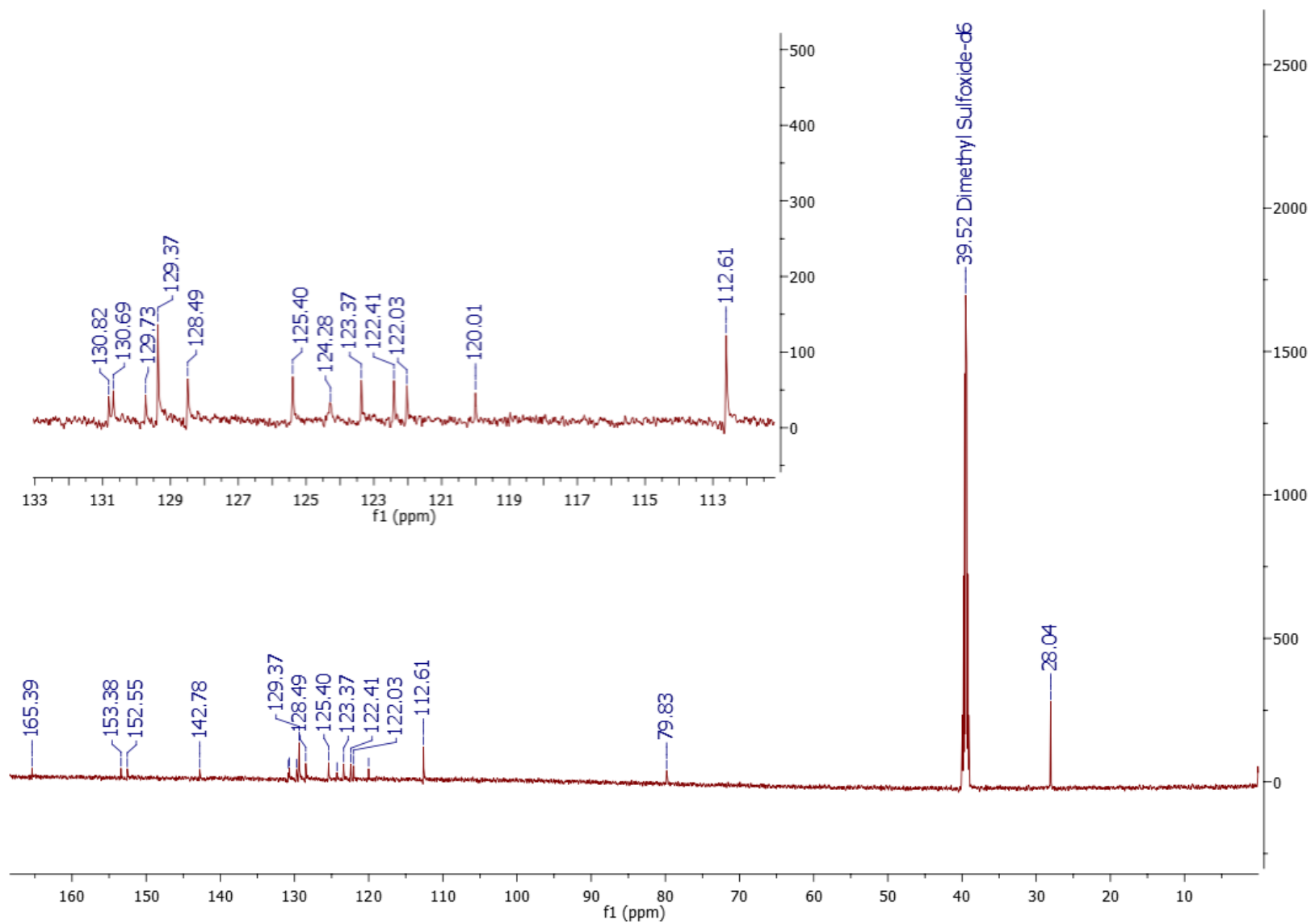
Espectro 37. Espectro de RMN de ¹H do composto (**14**) (600 MHz, DMSO -*d*₆)



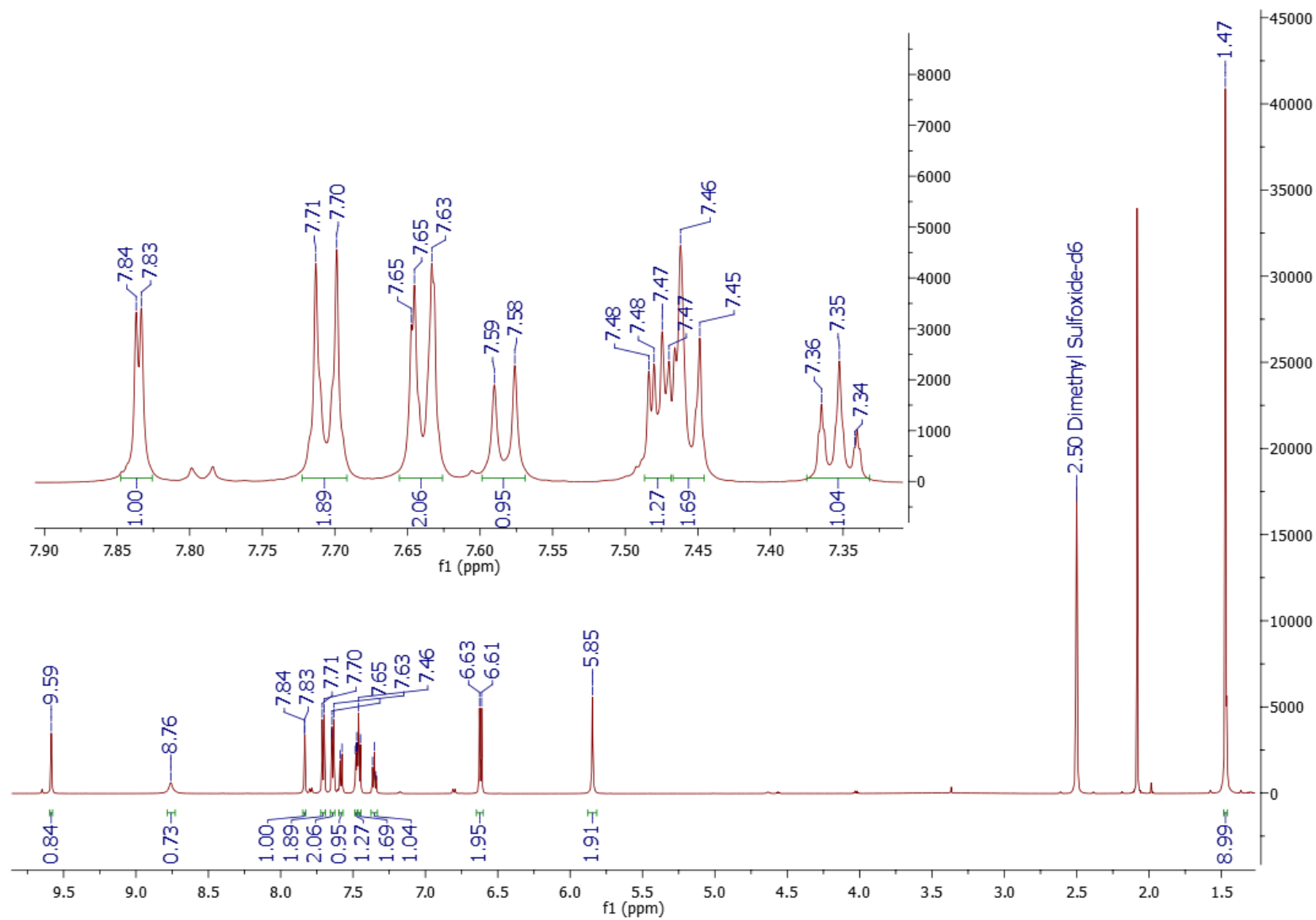
Espectro 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**14**) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



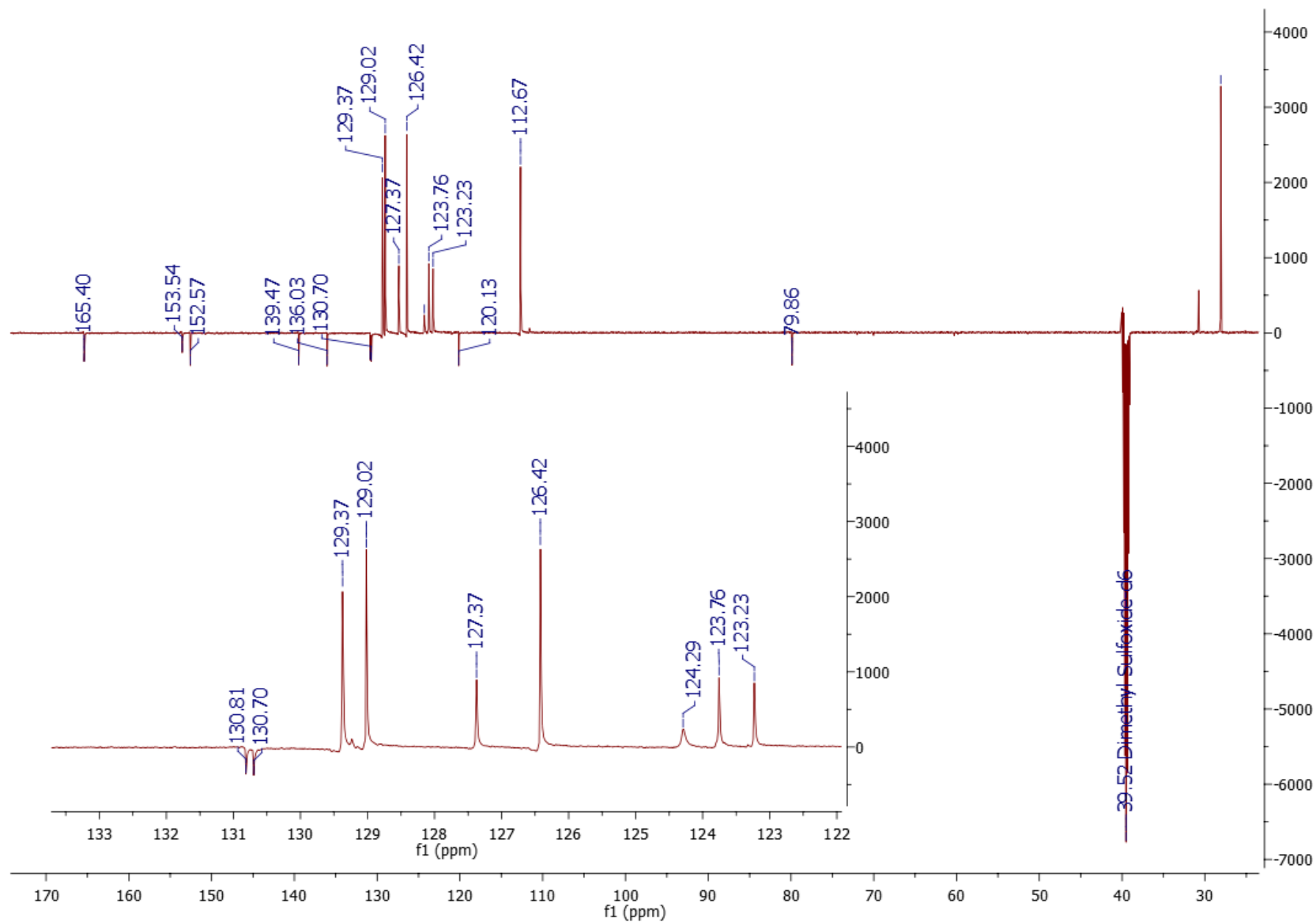
Espectro 39. Espectro de RMN de ^1H do composto (15) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



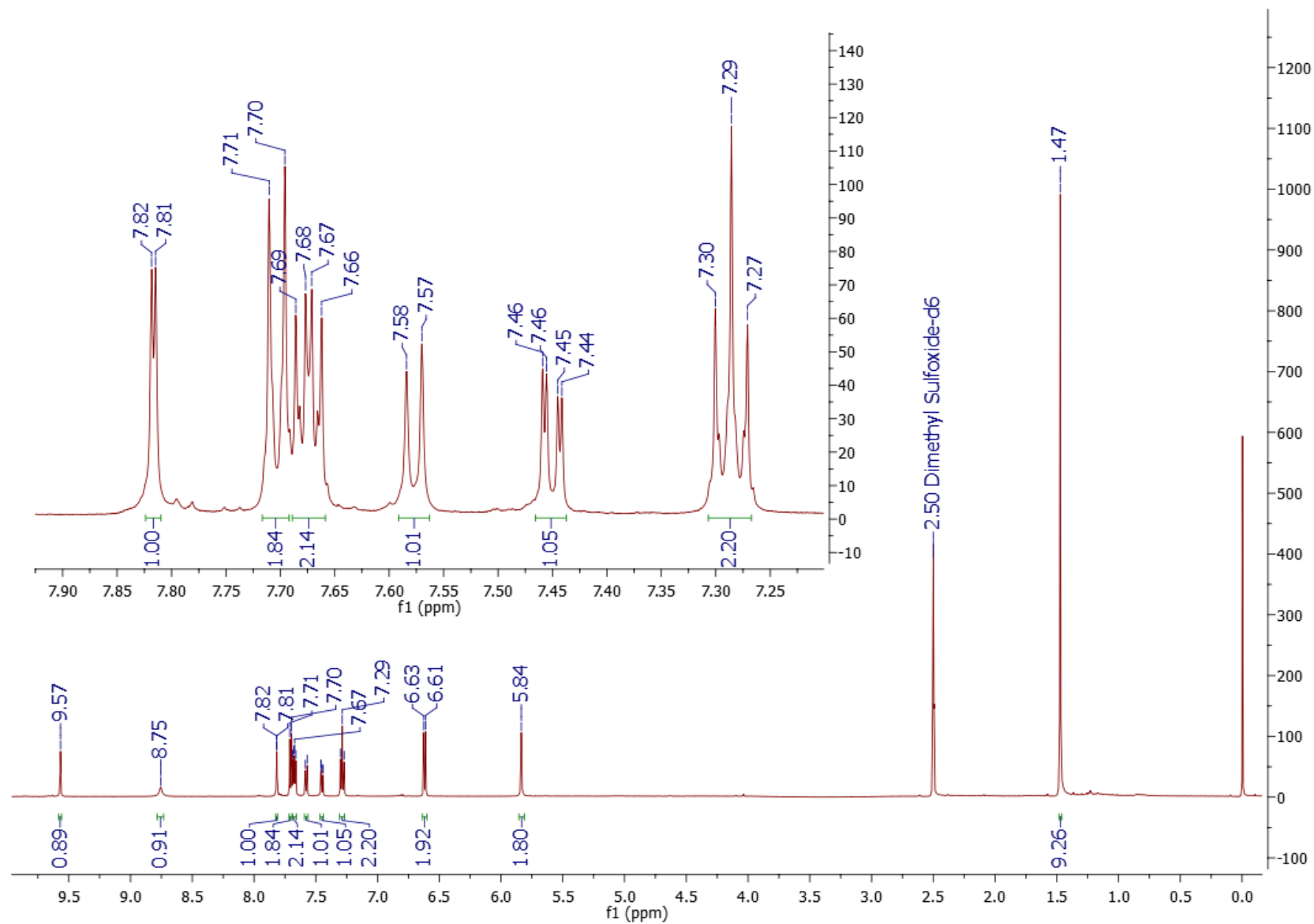
Espectro 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (15) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



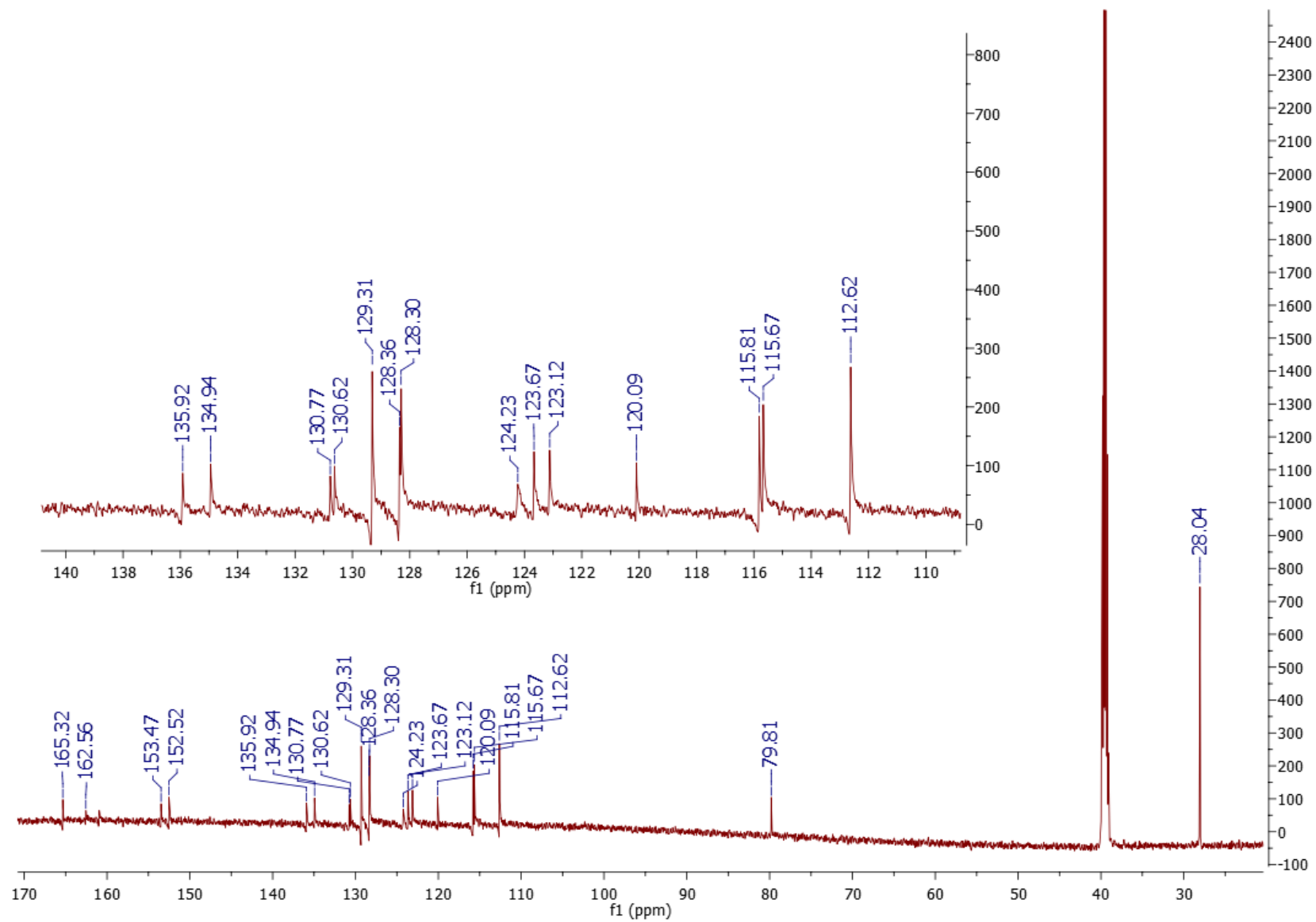
Espectro 41. Espectro de RMN de ^1H do composto (**16**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



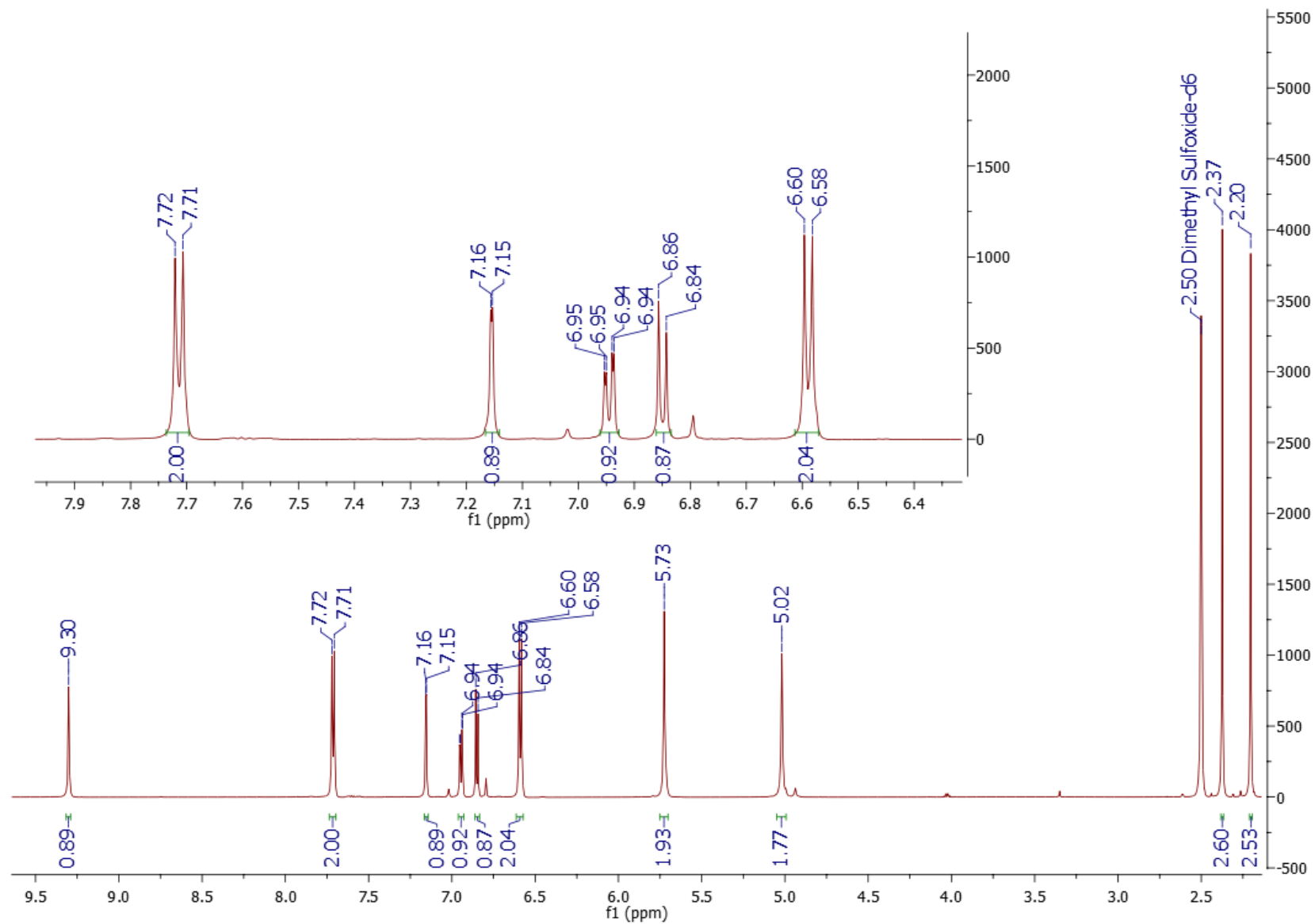
Espectro 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (16) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



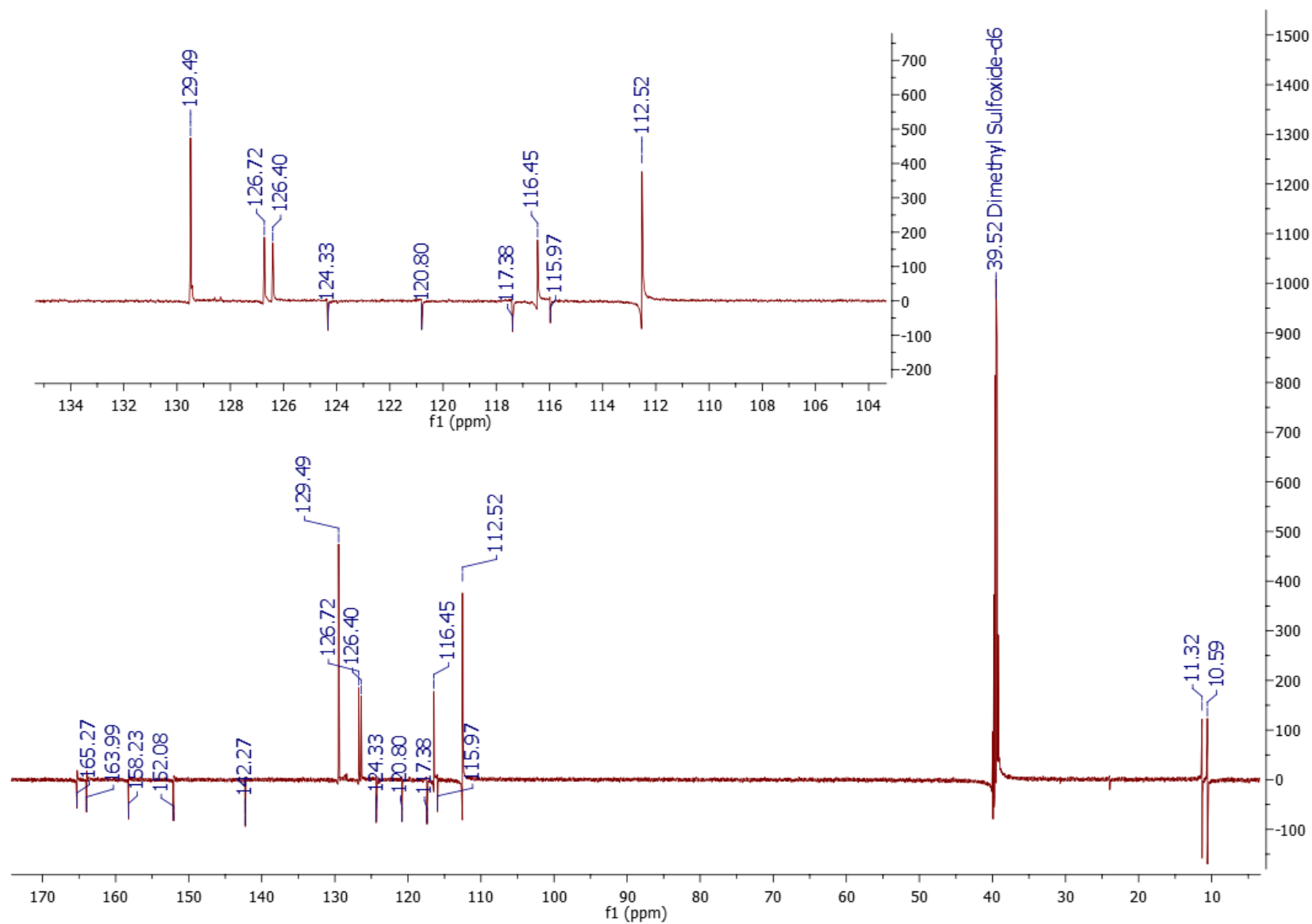
Espectro 43. Espectro de RMN de ^1H do composto (17) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



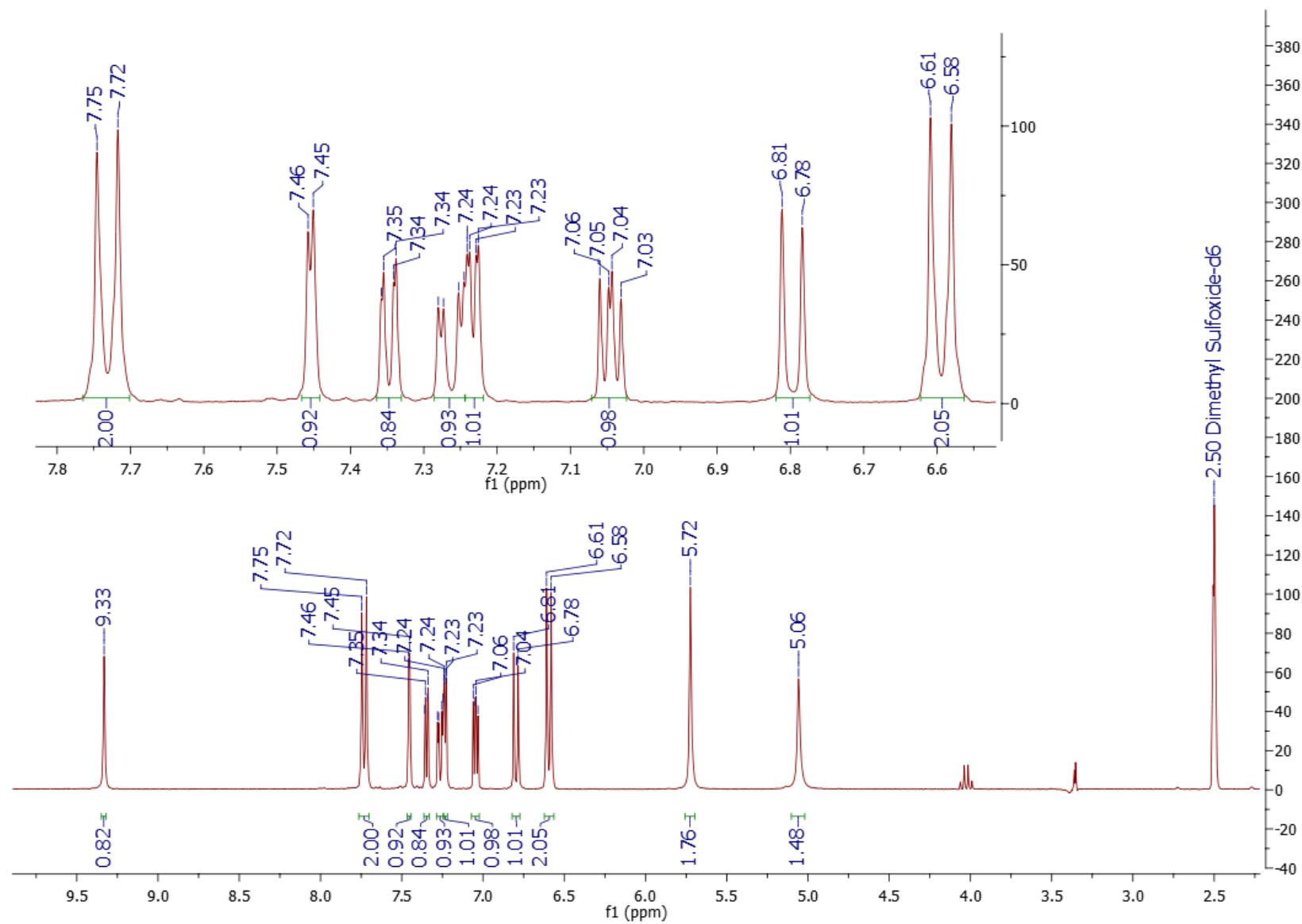
Espectro 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



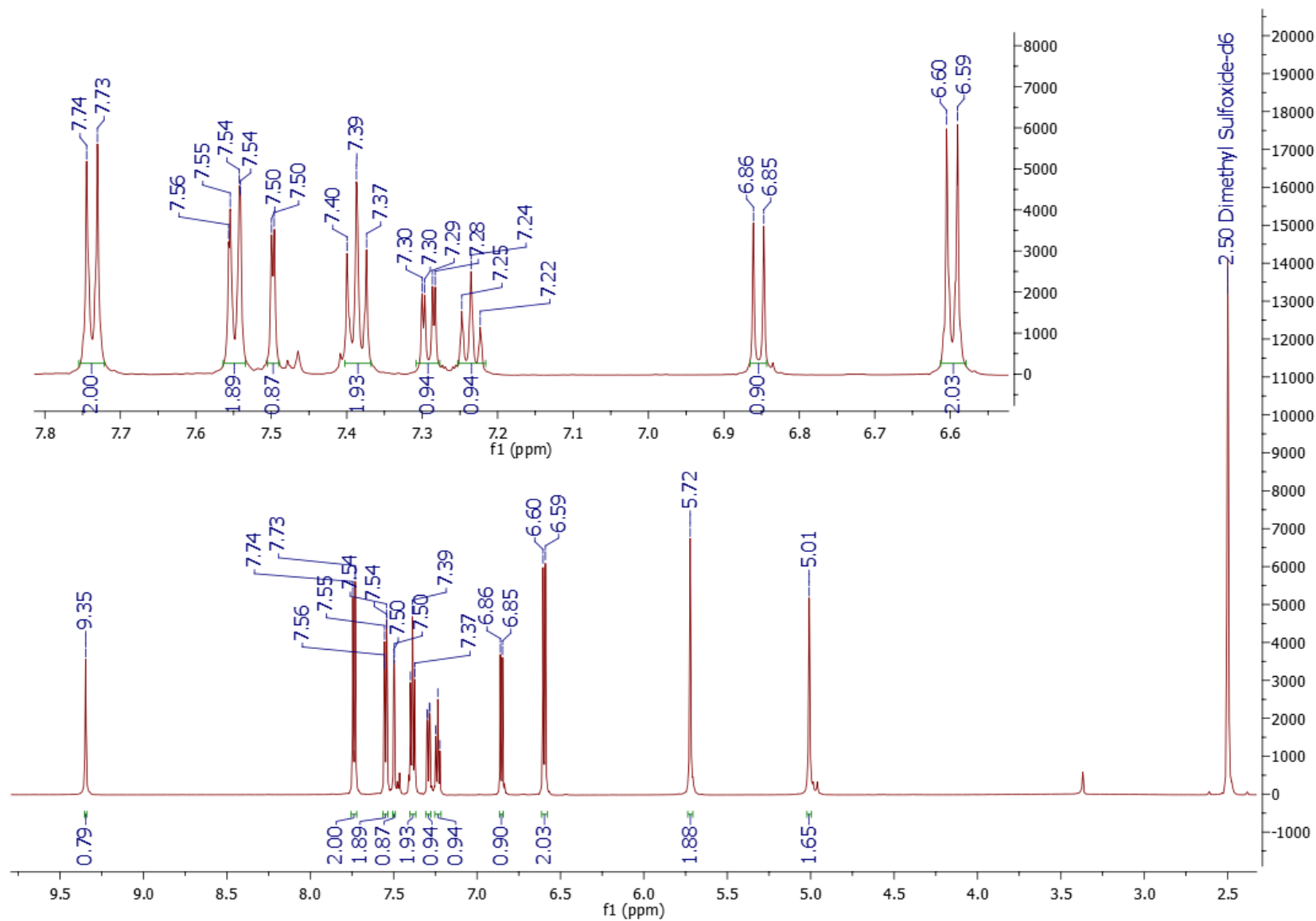
Espectro 45. Espectro de RMN de ^1H do composto (18) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



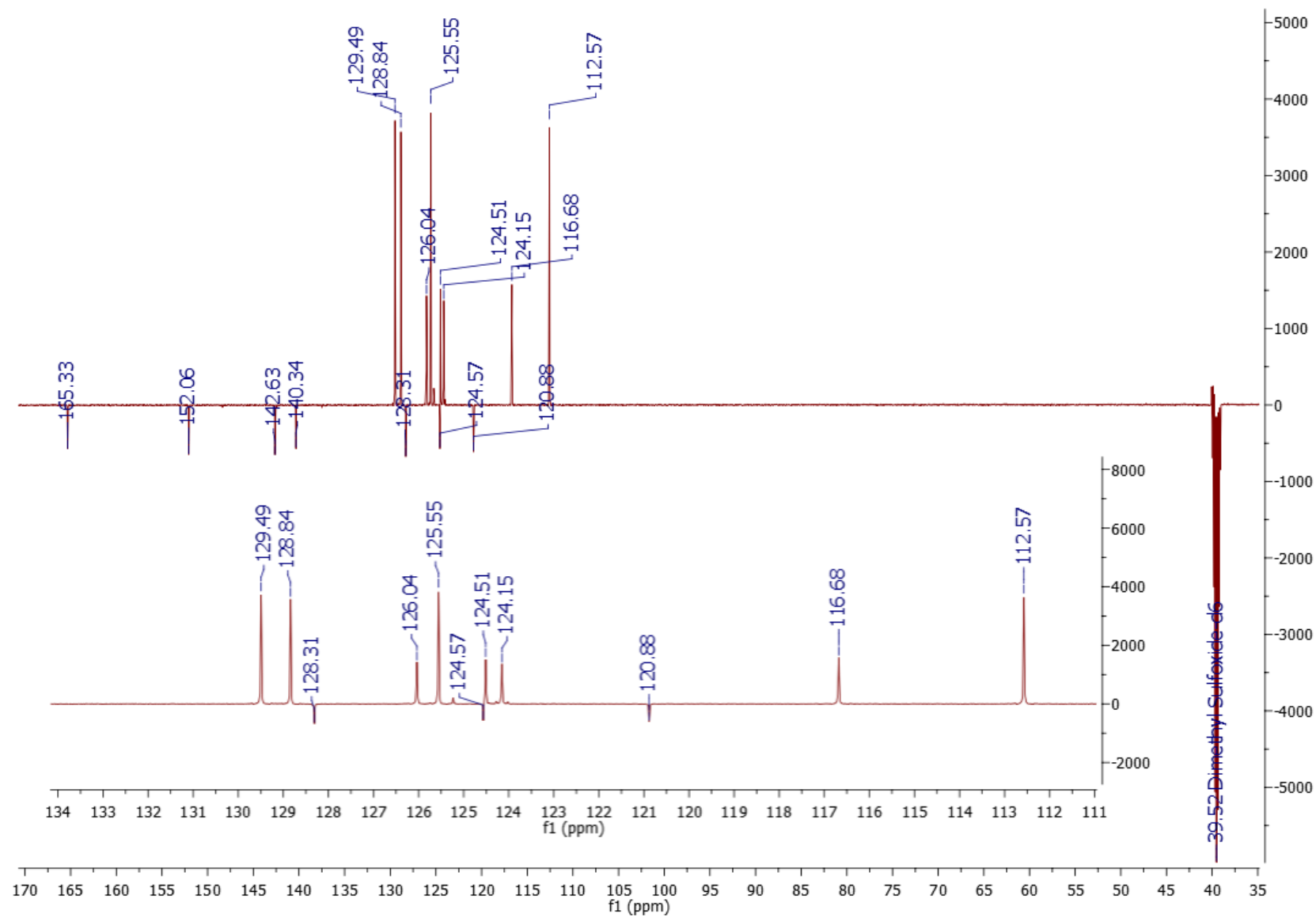
Espectro 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**18**) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



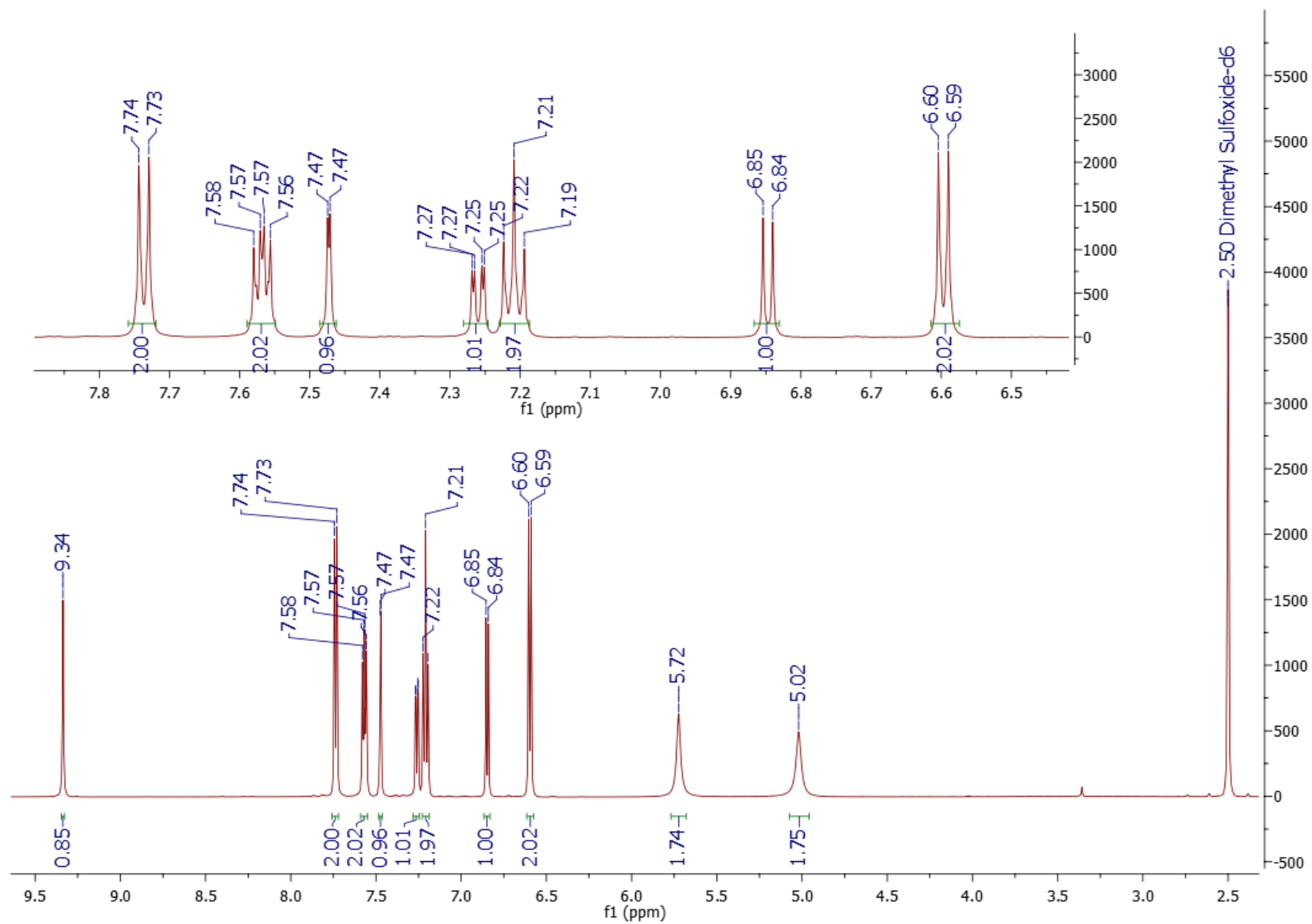
Espectro 47. Espectro de RMN de ^1H do composto (19) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



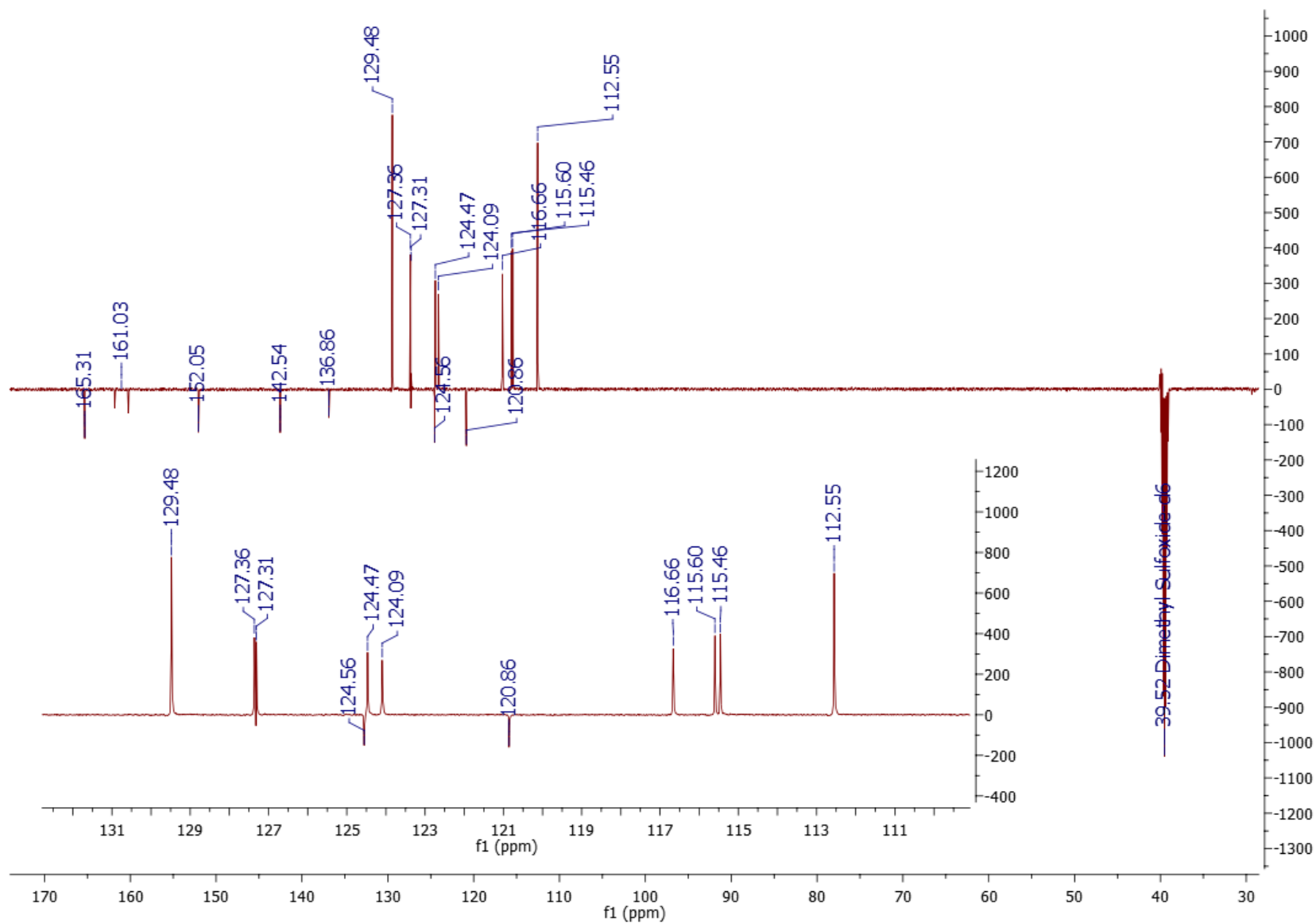
Espectro 48. Espectro de RMN de ^1H do composto (20) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



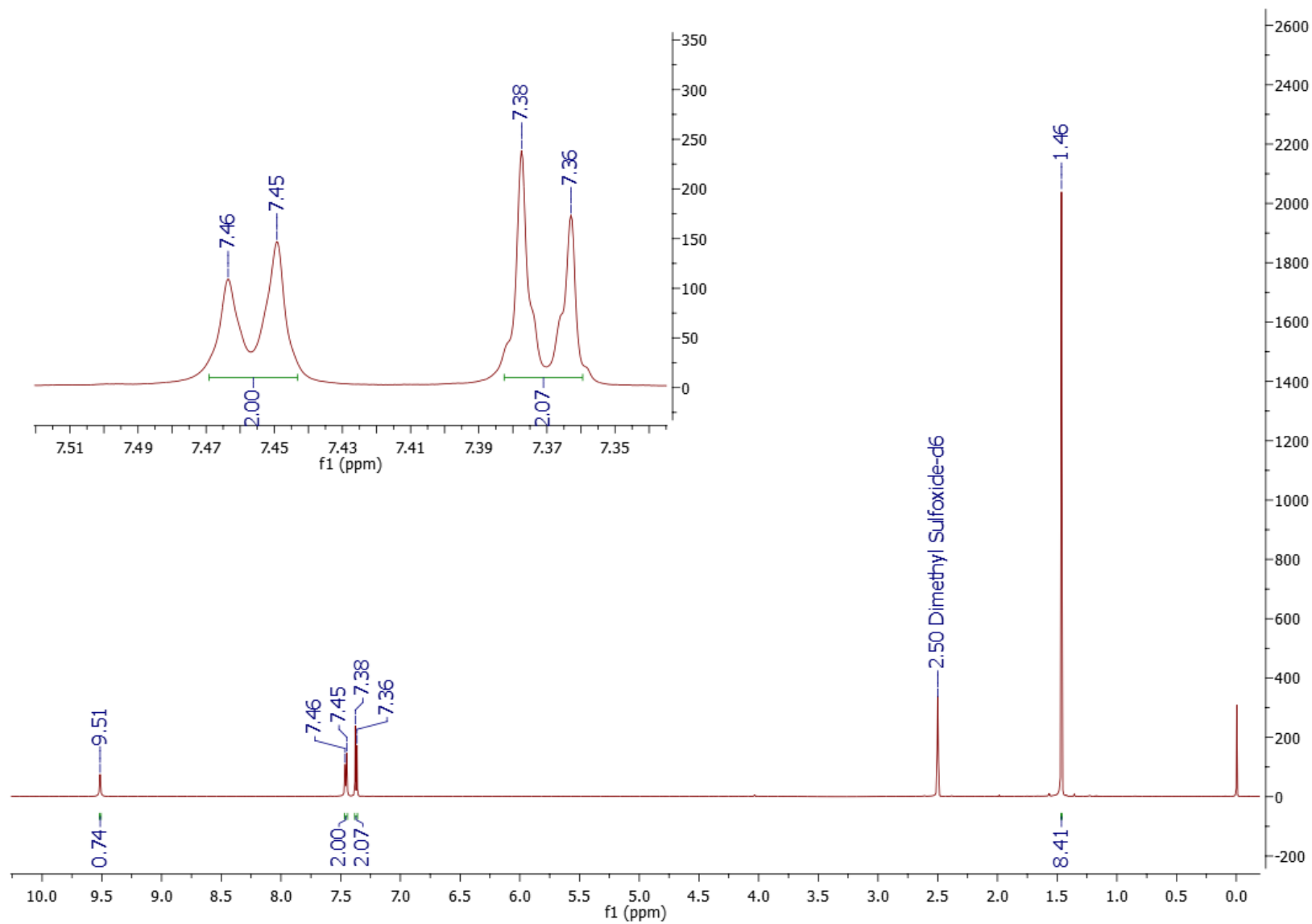
Espectro 49. Espectro de RMN de ¹³C do composto (20) (151 MHz, DMSO -*d*₆)



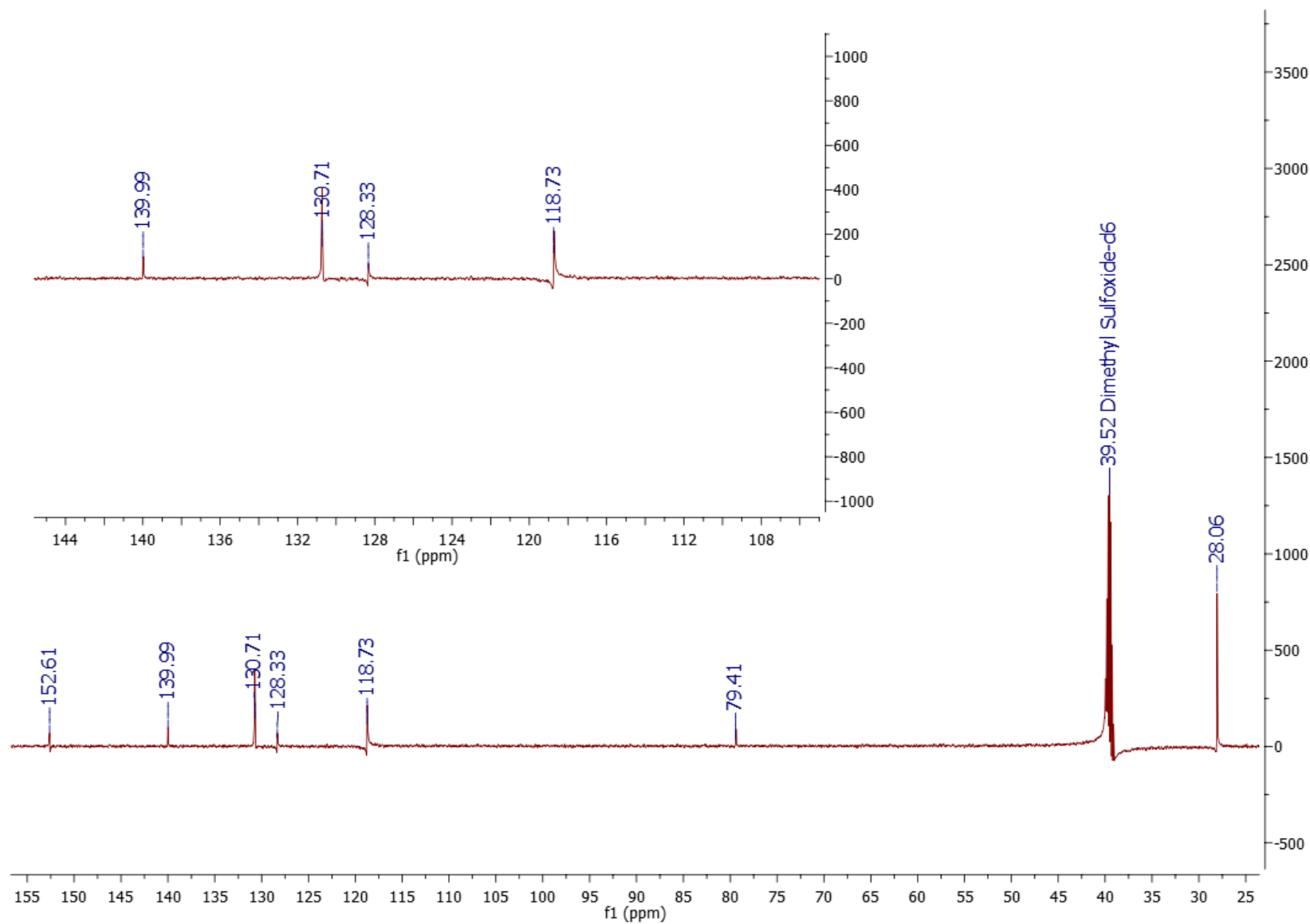
Espectro 50. Espectro de RMN de ^1H do composto (21) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



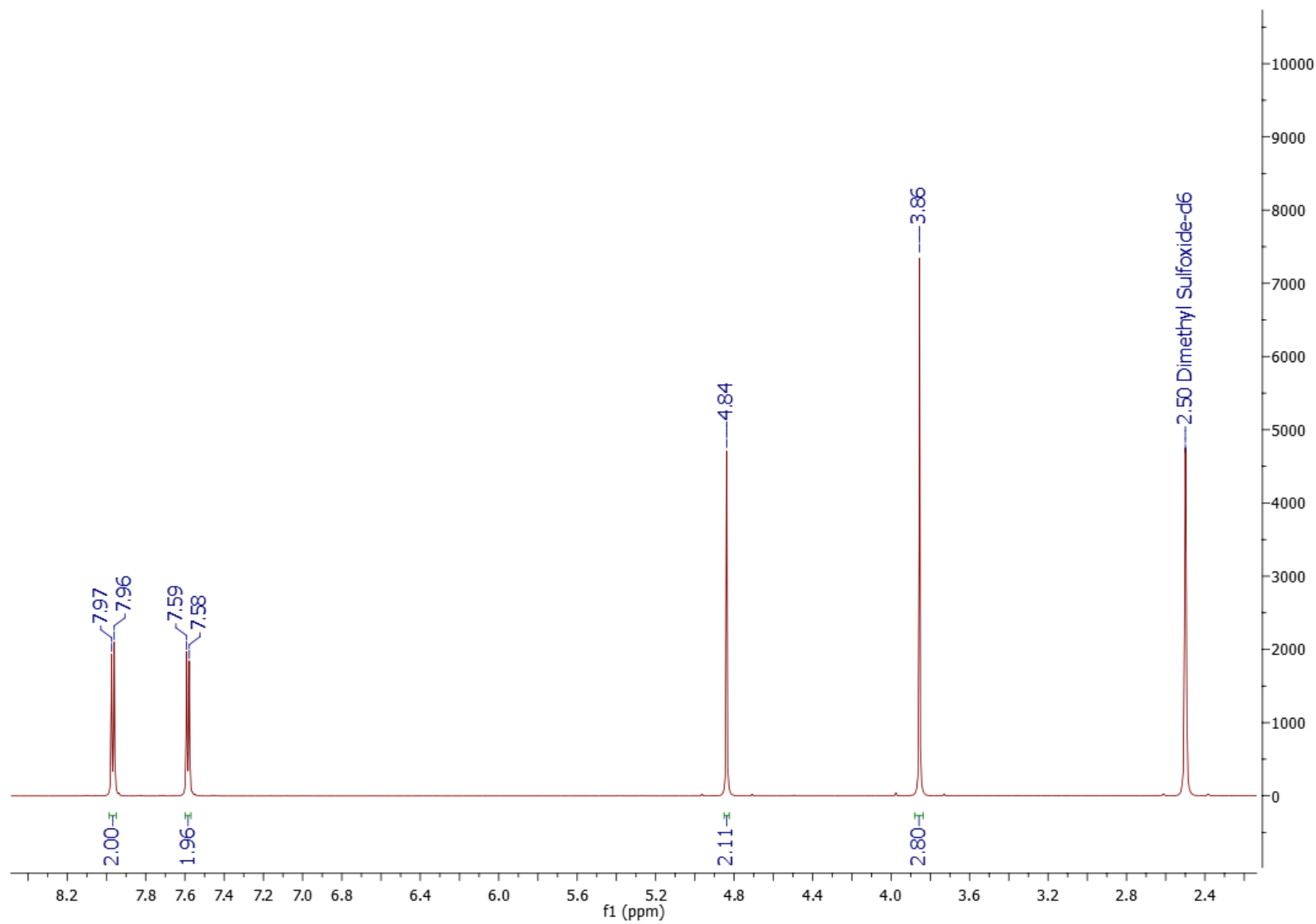
Espectro 51. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(21)** (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



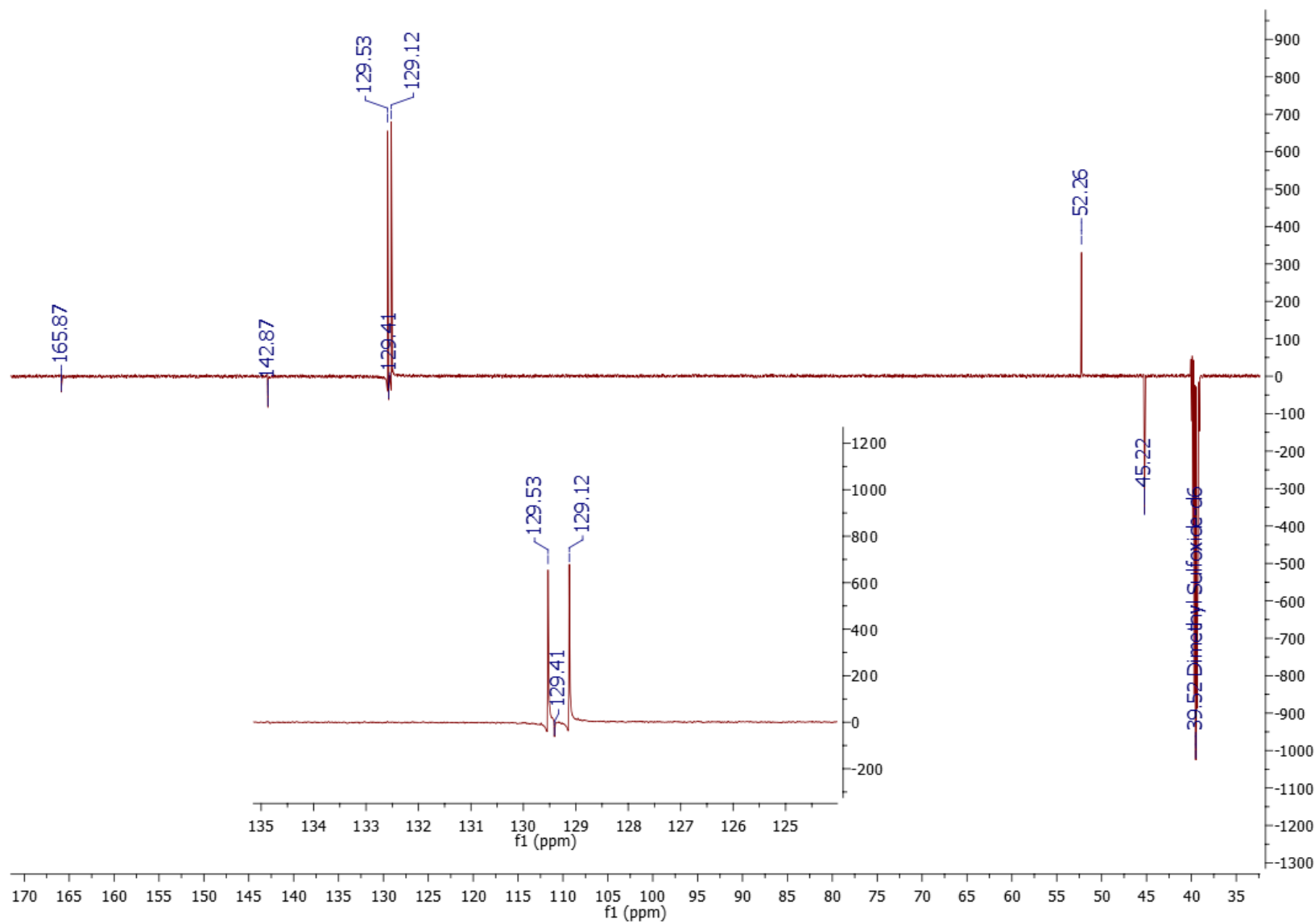
Espectro 52. Espectro de RMN de ^1H do composto (22) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



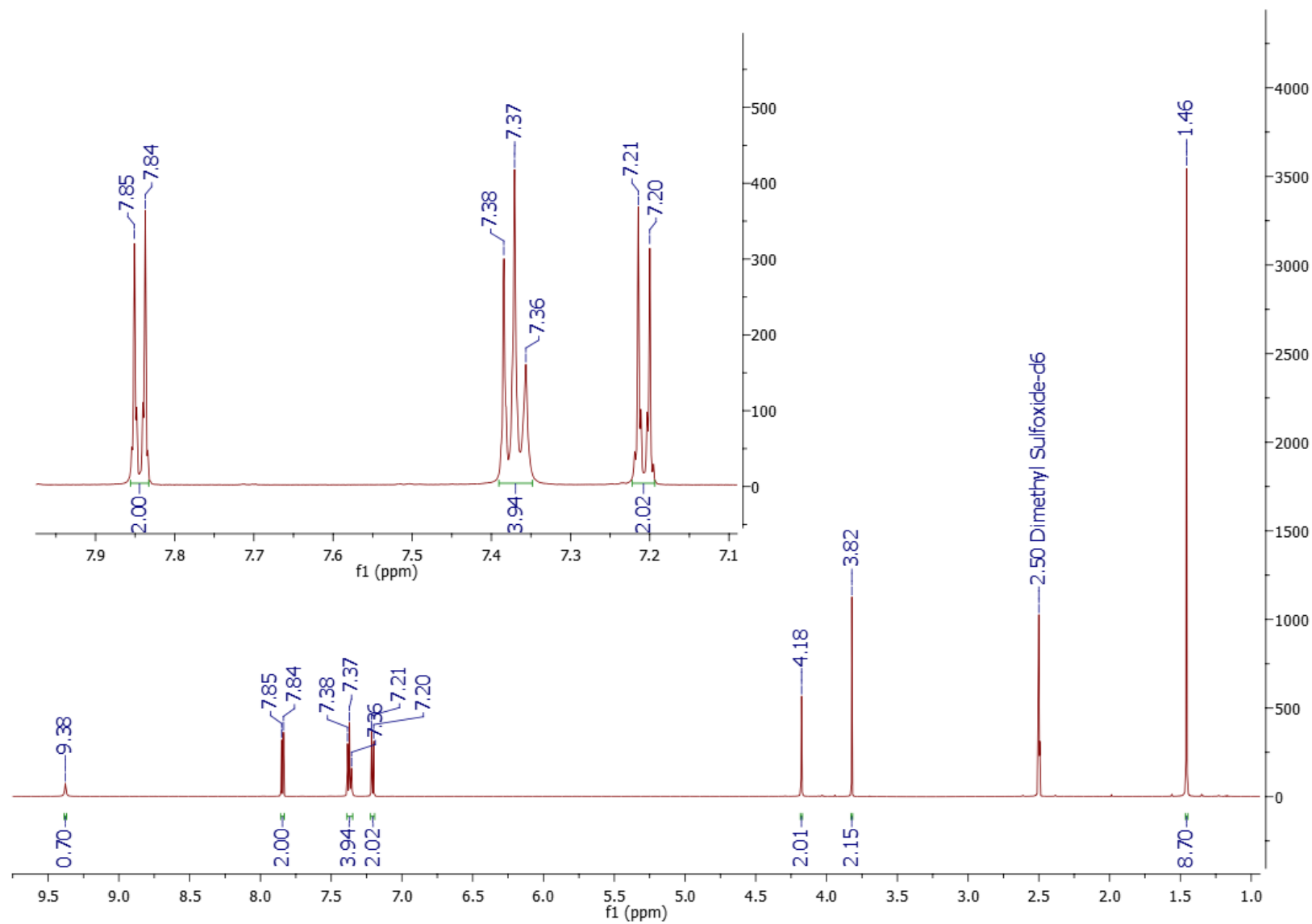
Espectro 53. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (22) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



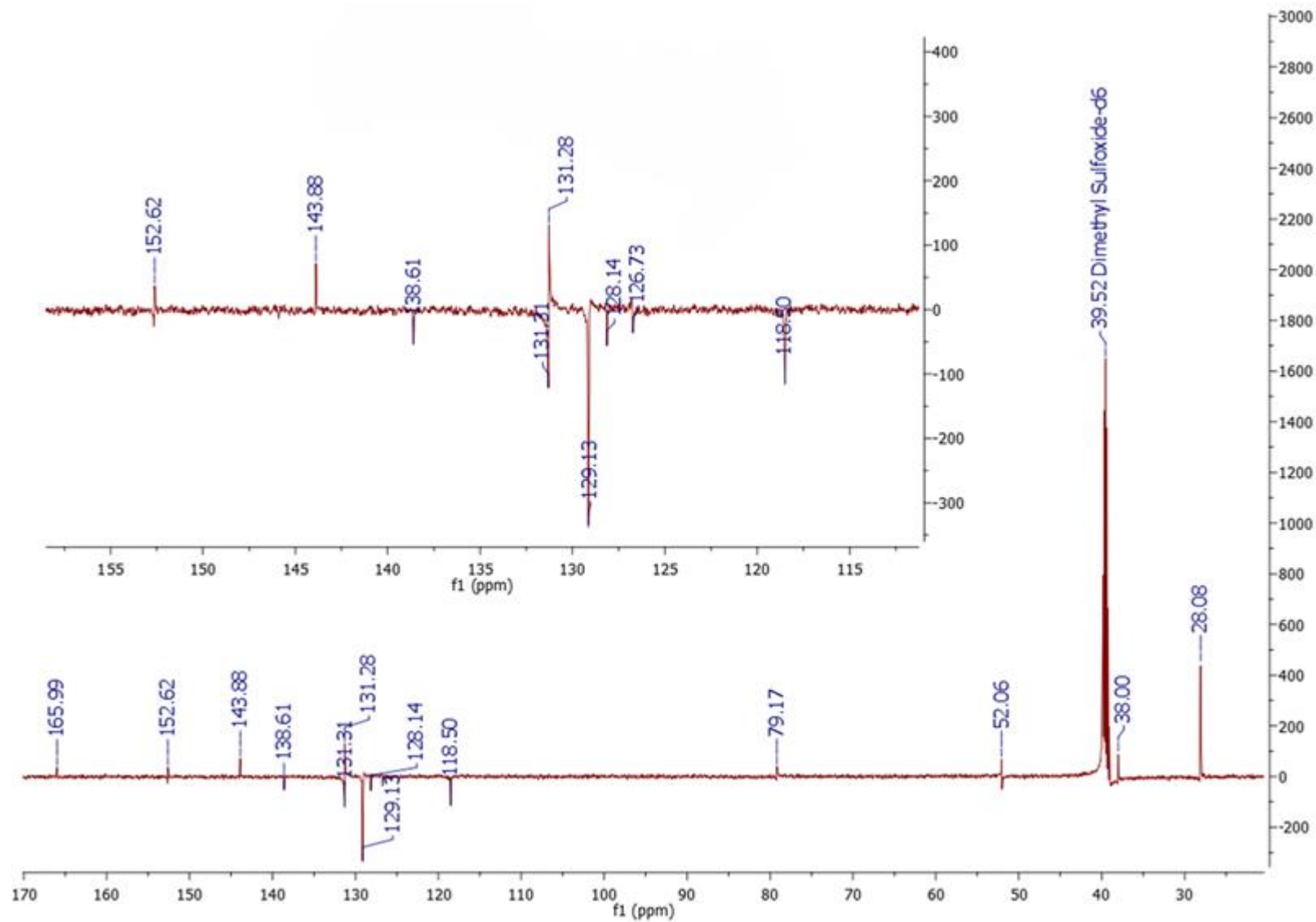
Espectro 54. Espectro de RMN de ^1H do composto (**23**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



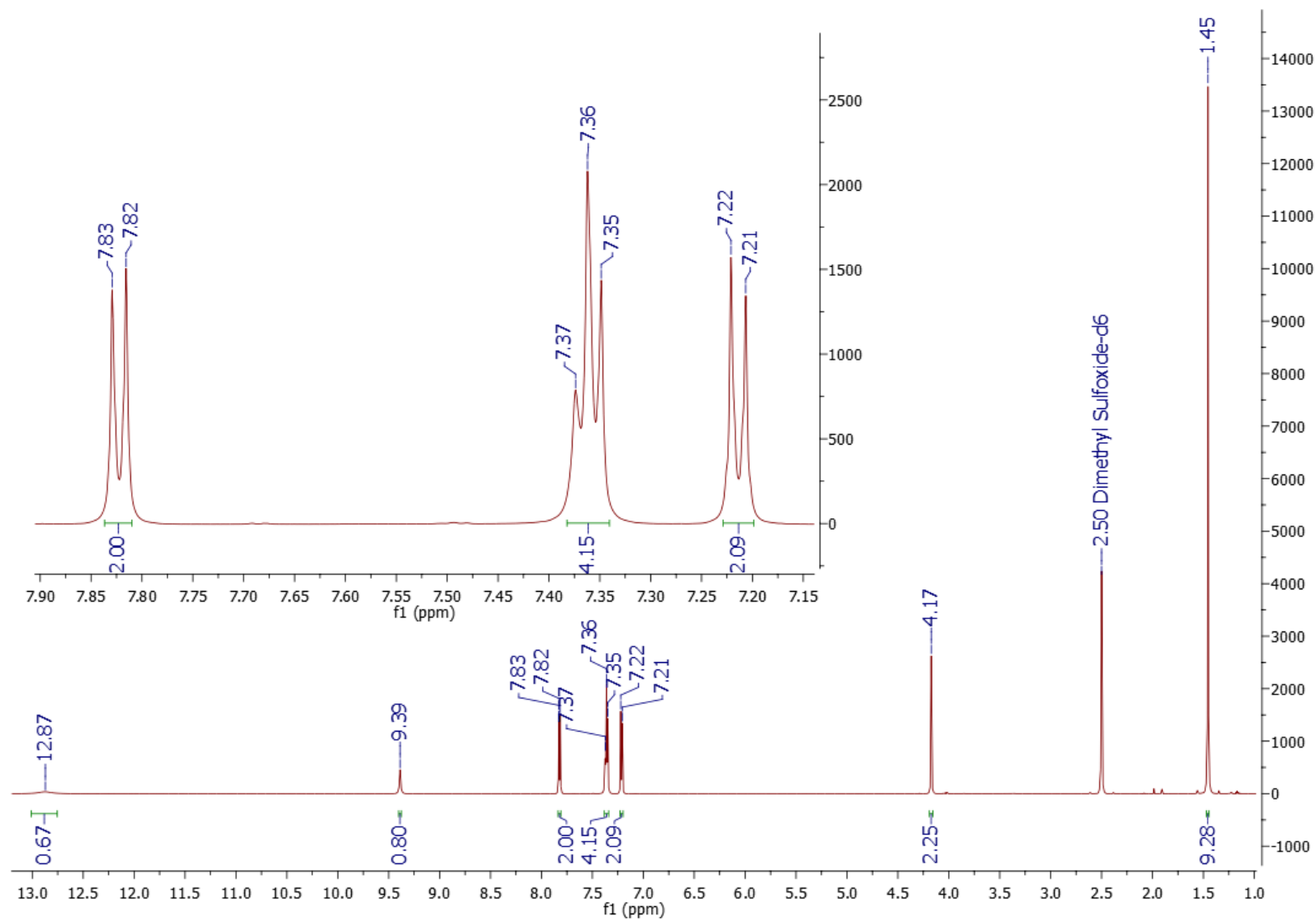
Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (23) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



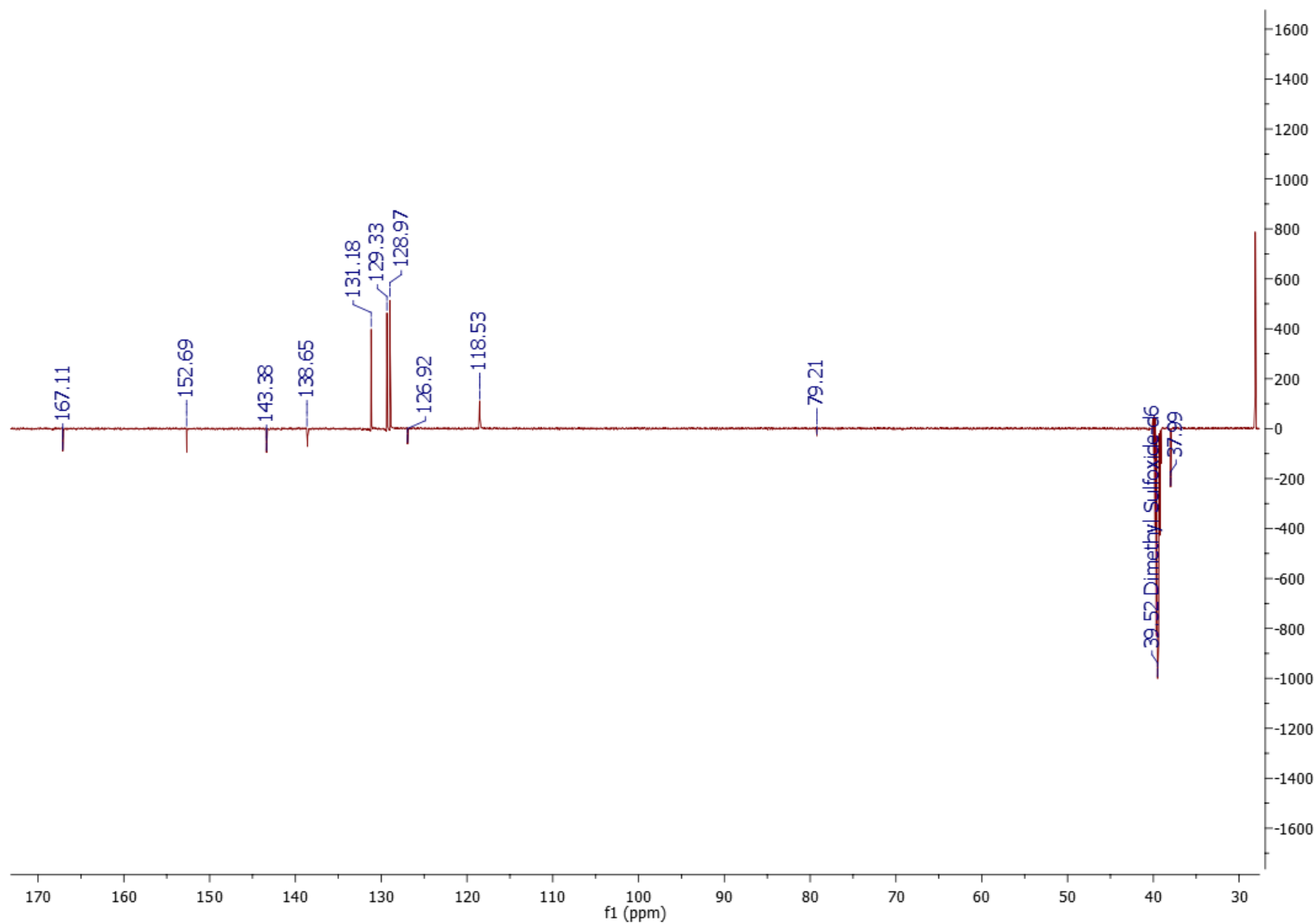
Espectro 56. Espectro de RMN de ^1H do composto (24) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



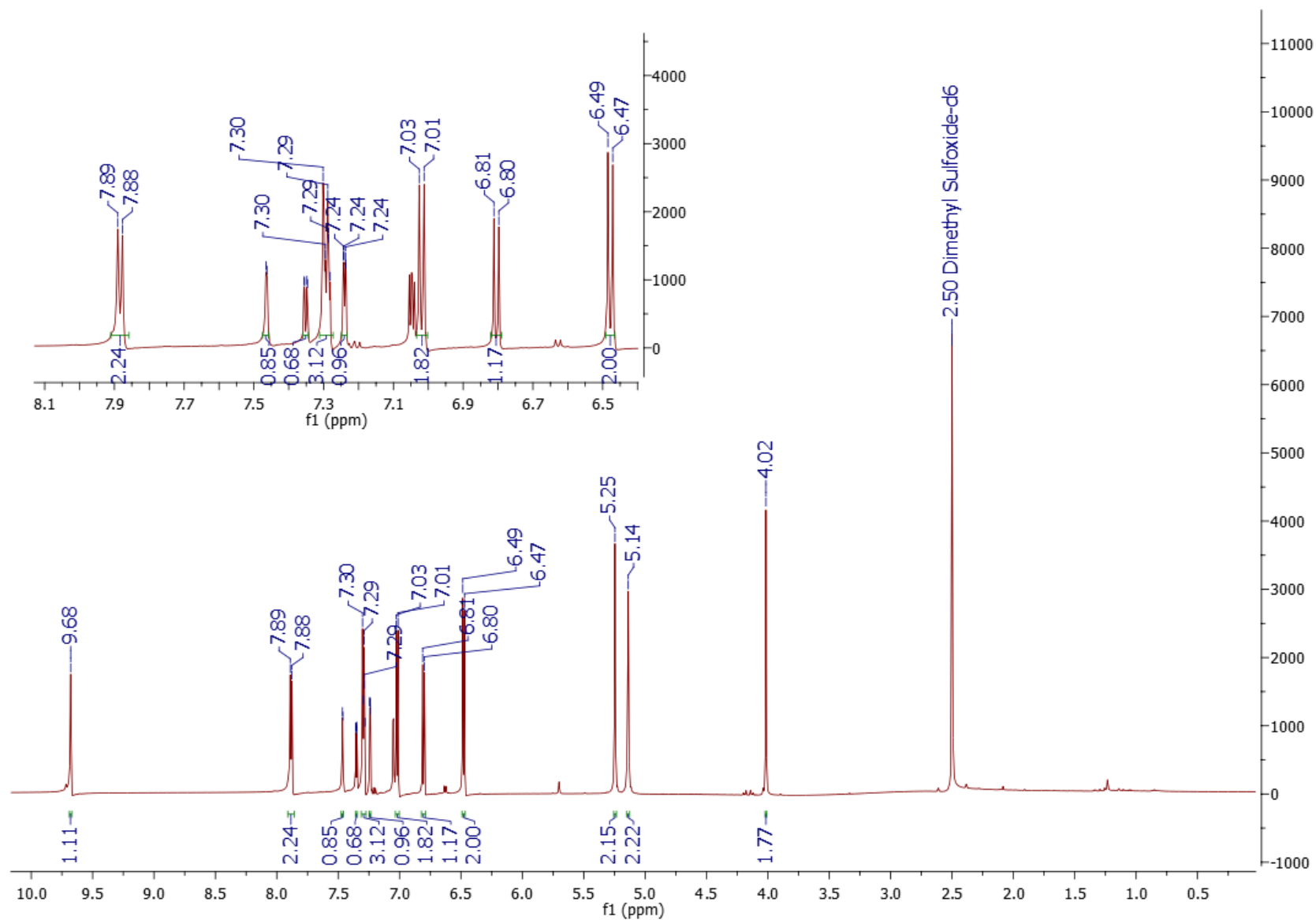
Espectro 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (24) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



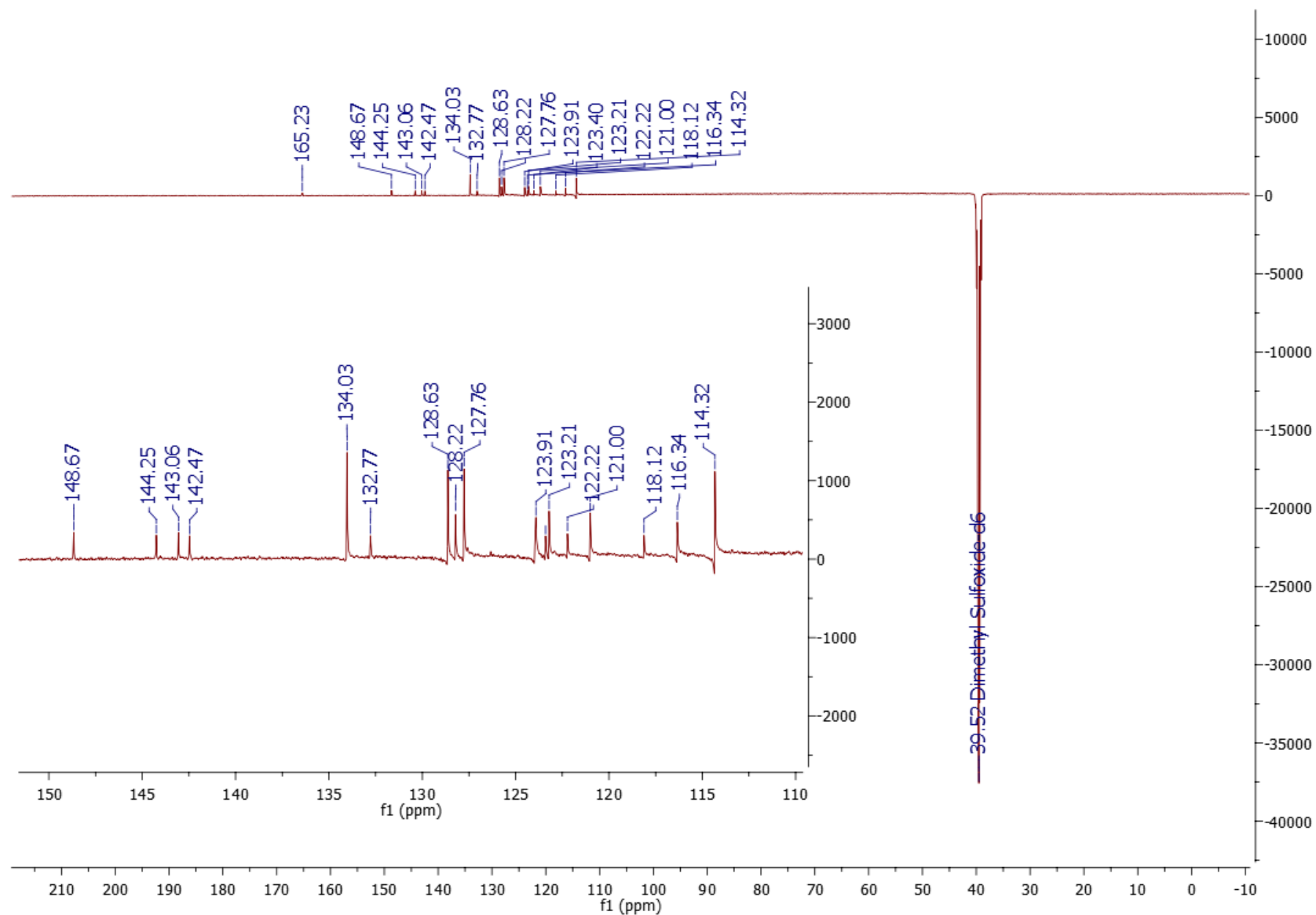
Espectro 58. Espectro de RMN de ^1H do composto (25) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



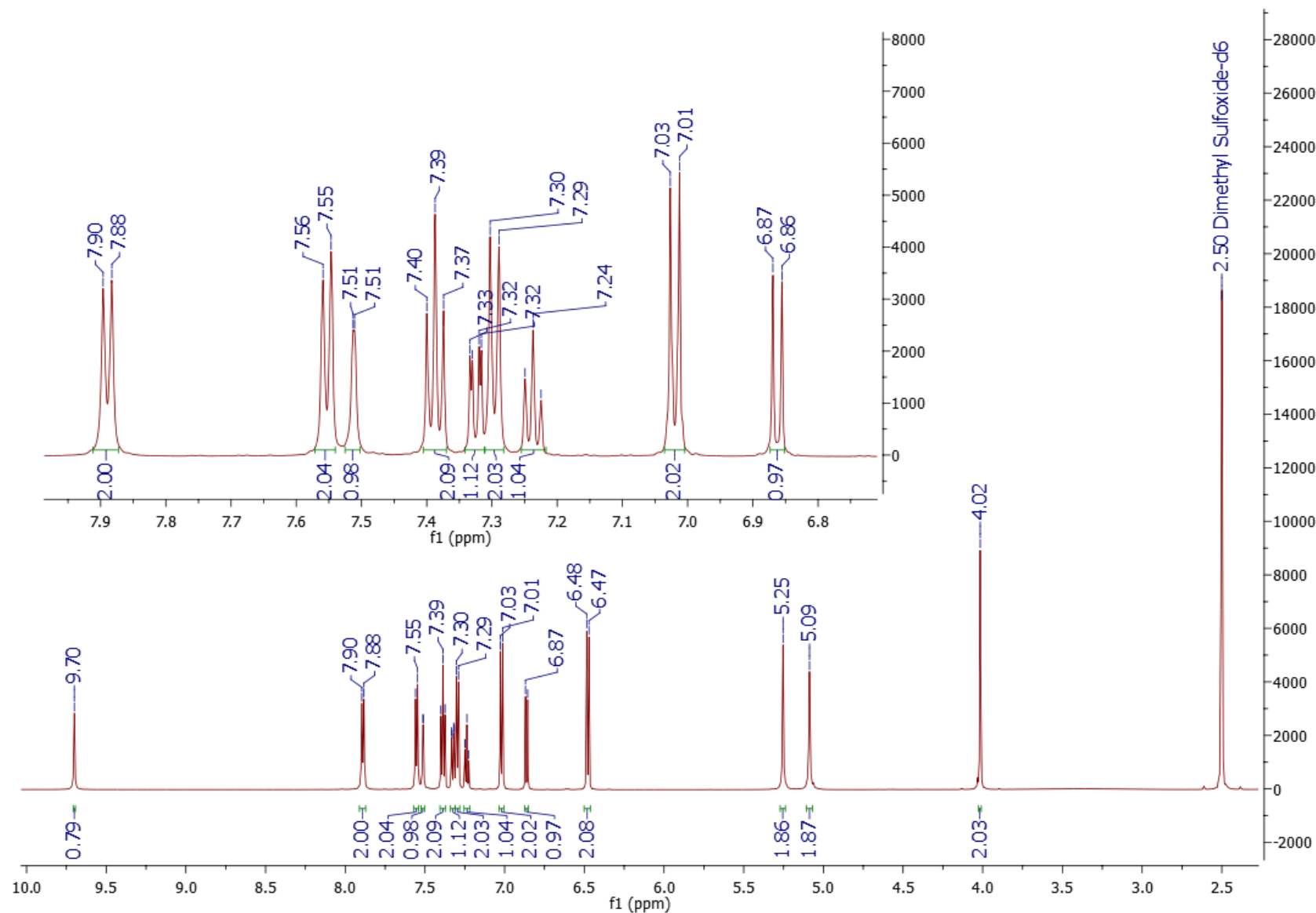
Espectro 59. Espectro de RMN de ¹³C do composto (25) (151 MHz, DMSO -d₆)



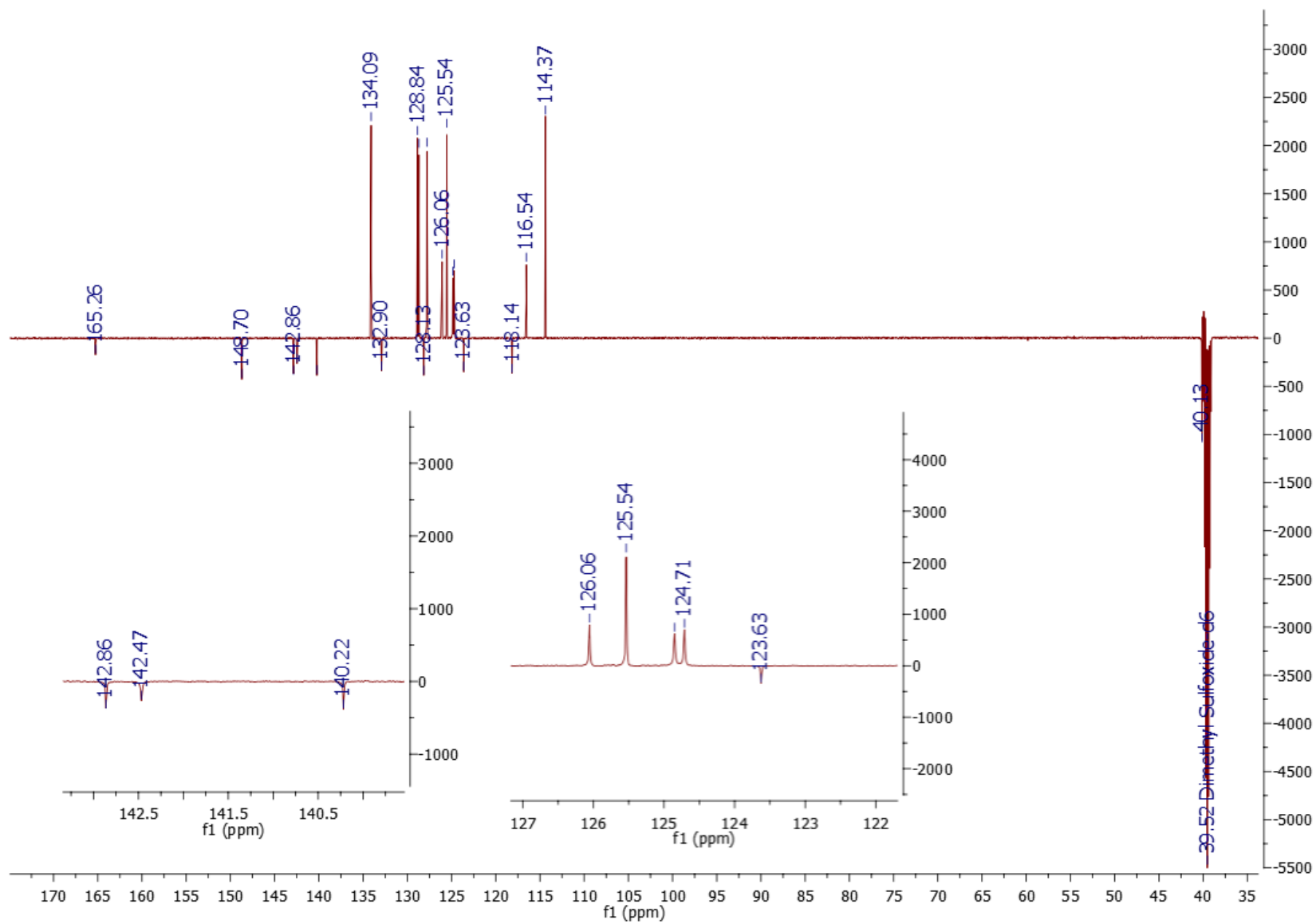
Espectro 60. Espectro de RMN de ^1H do composto (29) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



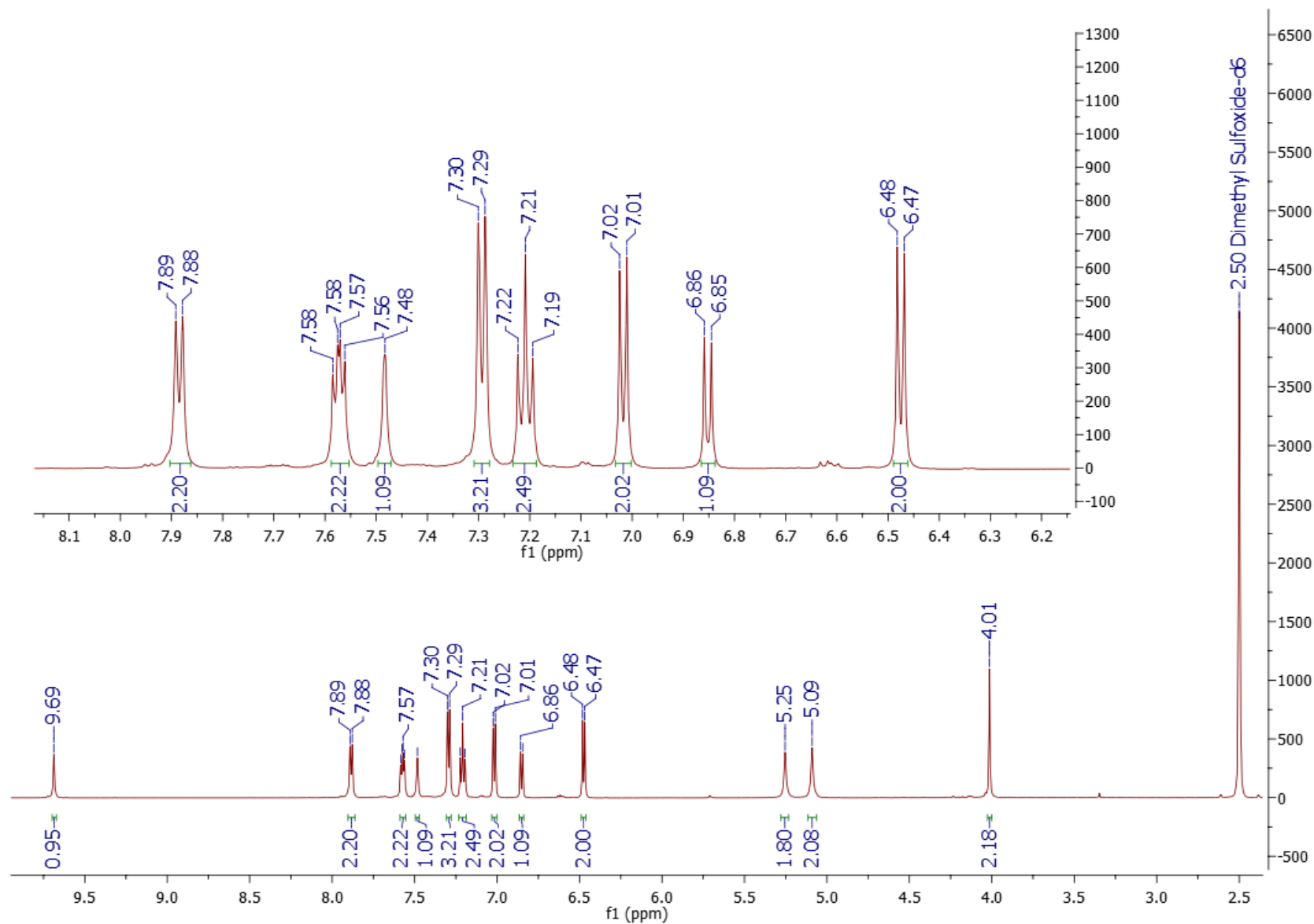
Espectro 61. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (29) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



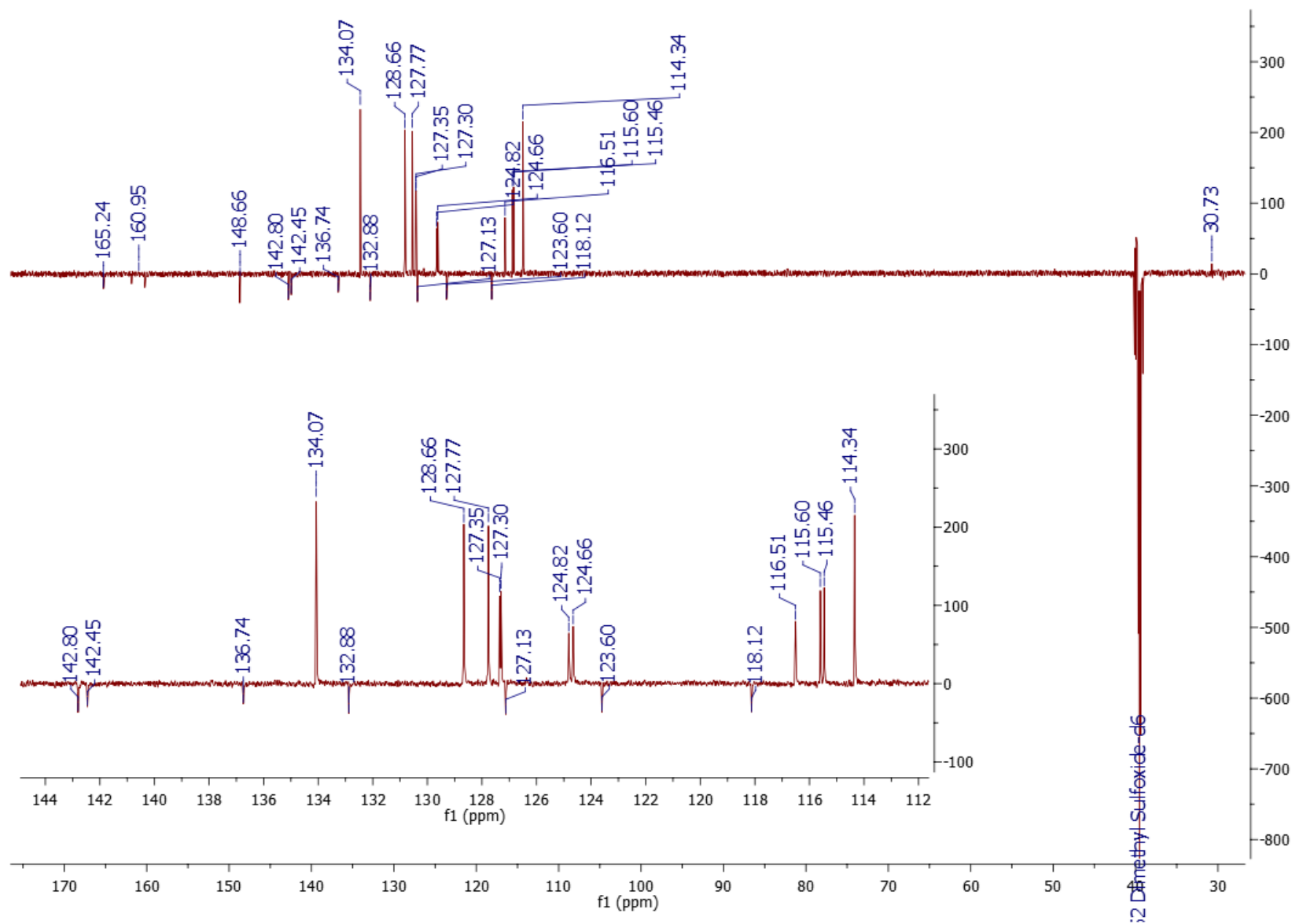
Espectro 62. Espectro de RMN de ^1H do composto (**30**) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Espectro 63. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (30) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Espectro 64. Espectro de RMN de ^1H do composto (31) (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (31) (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

3. METODOLOGIA SINTÉTICA DAS PROTACs

3.1. Síntese do composto 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoroisoindoline-1,3-diona (**ARP-01**)

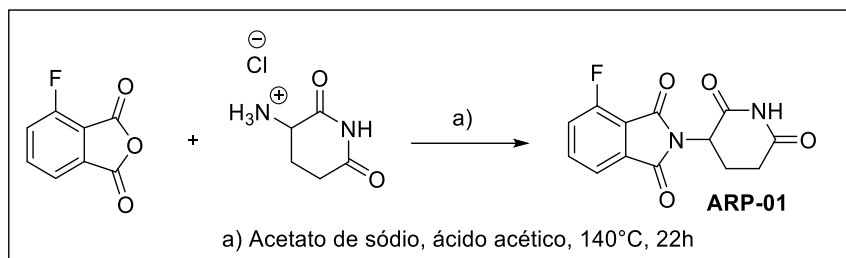


Figura 29. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-01**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 1,8mmol (1eq) de hidrocloreto de 3-aminopiperidina-2,6-diona, 2,16mmol (1,2eq) de acetato de sódio e 1.8mmol (1eq) de anidrido 3-fluoroftálico em 15mL de ácido acético, mantendo-se a reação sob refluxo (140°C) por 24 horas. Resfriou-se o meio reacional à temperatura ambiente e reduziu-se o volume de ácido acético à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (4% de metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-01** como um sólido branco em um rendimento de 77%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.4, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 17.1, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.73 (s), 169.68 (s), 166.10 (d, J = 2.8 Hz), 163.97 (s), 156.81 (d, J = 262.4 Hz), 138.05 (d, J = 7.9 Hz), 133.45 (d, J = 1.3 Hz), 123.00 (d, J = 19.5 Hz), 120.04 (d, J = 3.2 Hz), 117.03 (d, J = 12.6 Hz), 49.09 (s), 30.90 (s), 21.84 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -114.67 (s).

MS (ESI) m/z 299 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 277 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 275 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: 277.0625, found 277.0626

3.2. Síntese do composto *tert*-butil (2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)etil)carbamato (**ARP-02**)

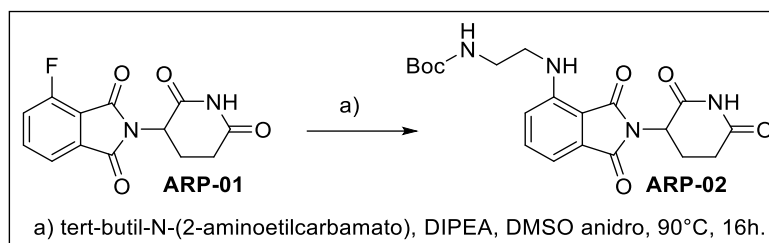


Figura 30. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-02**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,72mmol (1eq) do composto **ARP-01**, 0,864mmol (1,2eq) de *tert*-butil-N-(2-aminoetilcarbamato), 1,44mmol (2eq) de DIPEA e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação à 90°C por 16 horas. Resfriou-se a reação até temperatura ambiente, adicionou-se 100mL de acetato de etila e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (50:50 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-02** como um sólido amarelo em um rendimento de 27.6%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.12 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.89 (ddd, $J = 17.2, 13.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.36 (s, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.81 (s), 170.06 (s), 168.71 (s), 167.30 (s), 155.88 (s), 146.40 (s), 136.17 (s), 132.22 (s), 117.07 (s), 110.49 (s), 109.23 (s), 77.78 (s), 48.51 (s), 41.57 (s), 30.97 (s), 28.20 (s), 22.17 (s).

MS (ESI) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 439 $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$, 415 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{20}H_{24}N_4O_6$: 417.1774, found 417.1768, $[M+Na]^+$ calculated for $C_{20}H_{24}N_4O_6Na$: 439.1594, found 439.1584

3.3. Síntese do composto 4-((2-aminoetil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (**ARP-03**)

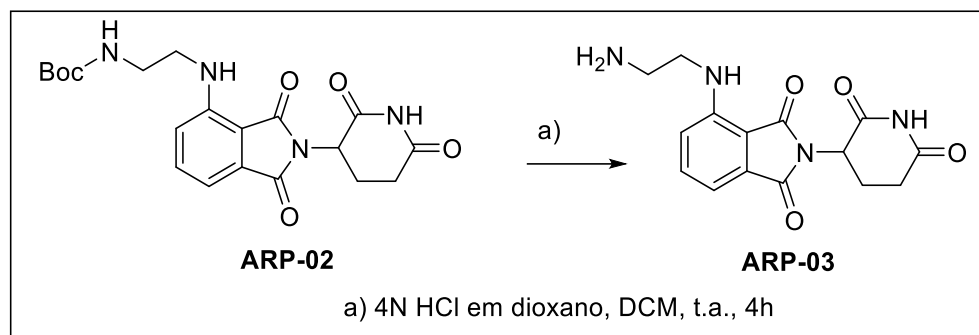


Figura 31. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-03**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 2mL de HCl em dioxano foi adicionado à uma solução do composto **ARP-02** (0.18mmol) em diclorometano (5mL) e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas. O meio reacional foi concentrado à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-03** como um sólido amarelo em um rendimento de 95%.

Caracterização:

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.61 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.86 (s), 170.08 (s), 168.60 (s), 167.29 (s), 145.85 (s), 136.32 (s), 132.28 (s), 117.34 (s), 111.05 (s), 110.02 (s), 66.36 (s), 48.57 (s), 37.66 (s), 31.00 (s), 22.20 (s).

MS (ESI) m/z 317 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{15}H_{17}N_4O_4$: 317.1250, found 317.1248

3.4. Síntese do composto ácido 6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexanoico (**ARP-04**)

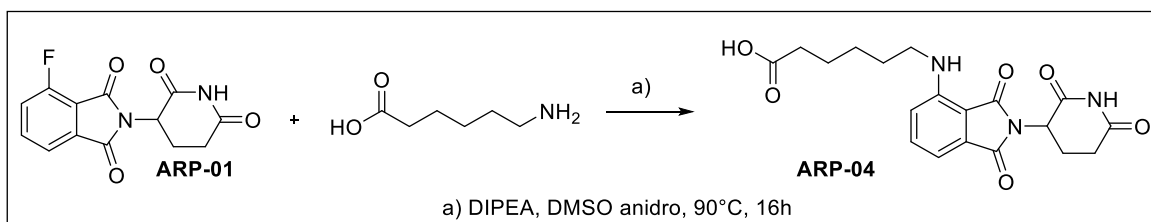


Figura 32. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-04**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,72mmol de **ARP-01** (1eq), 1,44mmol de DIPEA (2eq), 0,864mmol de ácido 6-aminohexanoico (1,2eq) e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 16 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (30:70 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-04** como um sólido amarelo em um rendimento de 20,1%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 2.88 (ddd, J = 17.2, 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.55 (tt, J = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.52 (s), 172.85 (s), 170.14 (s), 168.96 (s), 167.34 (s), 146.44 (s), 136.31 (s), 132.22 (s), 117.21 (s), 110.41 (s), 109.03 (s), 48.56 (s), 41.76 (s), 33.68 (s), 31.01 (s), 28.48 (s), 25.93 (s), 24.29 (s), 22.18 (s).

MS (ESI) m/z 410 $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$, 386 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{19}H_{22}N_3O_6$: 388.1509, found 388.1515, $[M+Na]^+$ calculated for $C_{19}H_{21}N_3O_6Na$: 410.1328, found 410.1336

3.5. Síntese do composto ácido 9-(benziloxi)-9-oxononanoico (**ARP-05**)

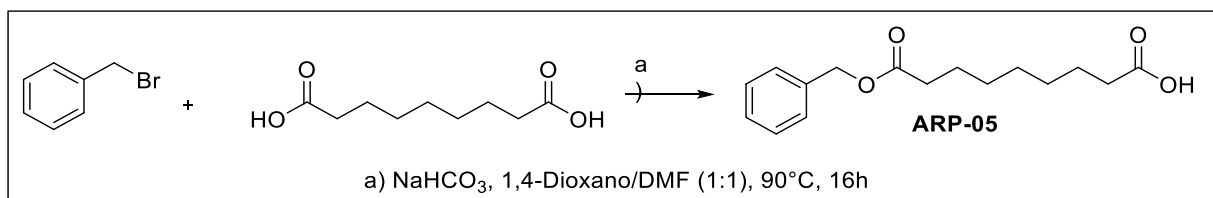


Figura 33. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-05**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 6,36mmol de ácido azelaico (1eq), 6,36mmol de brometo de benzila (1eq), 6,519mmol de $NaHCO_3$ (1,025eq) e 8mL de uma solução de 1,4-Dioxano/DMF (1:1) e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 16 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada à pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraíu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (60:40 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-05** como um sólido branco em um rendimento de 31,3%.

Caracterização:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.30 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.34 (td, J = 7.5, 5.7 Hz, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 179.58 (s), 173.77 (s), 136.25 (s), 128.69 (s), 128.34 (s), 66.25 (s), 34.40 (s), 34.03 (s), 28.99 (d, J = 4.5 Hz), 24.99 (s), 24.70 (s).

MS (ESI) m/z 301 $[M+Na]^+$, 277 $[M-H]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calculated for $C_{16}H_{22}N_4O_4$: 301.1416, found 301.1422

3.6. Síntese do composto benzil 9-((2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)etil)amino)-9-oxononoato (**ARP-06**)

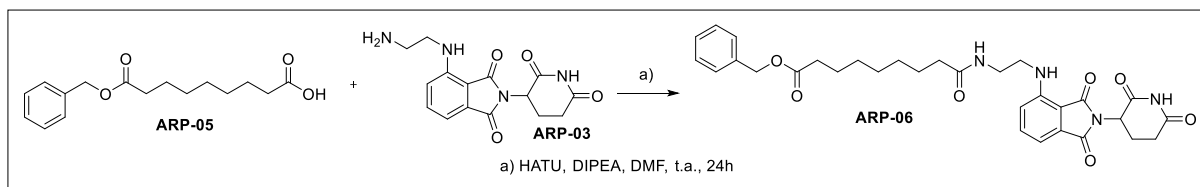


Figura 34. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-06**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,48mmol do composto **ARP-05** (1,1eq), 7mL de DMF anidro, 0,886mmol de DIPEA (2eq) e 0,5316mmol de HATU (1,2eq) e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,443mmol do composto **ARP-03** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação á temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio por 24 horas. Adicionou-se 100mL de acetato de etila ao meio reacional e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 5CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-06** como um sólido amarelo em um rendimento de 42%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 4H), 1.31 – 1.25 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.85 (s), 175.24 (s), 174.66 (s), 171.55 (s), 170.56 (s), 169.27 (s), 148.12 (s), 137.74 (s), 137.22 (s), 133.96 (s), 129.53 (s), 129.18 (d, J = 3.2 Hz), 118.01 (s), 112.08 (s), 111.42 (s), 67.11 (s), 50.18 (s), 42.74 (s), 39.76 (s), 37.03 (s), 35.00 (s), 32.20 (s), 29.93 (d, J = 8.1 Hz), 26.83 (s), 25.95 (s), 23.79 (s).

MS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$, 599 $[M+Na]^+$, 575 $[M-H]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{31}H_{36}N_4O_7$: 577.2662, found 577.2661, $[M+Na]^+$ calculated for $C_{15}H_{17}N_4O_4$: 599.2482, found 599.2488

3.7. Síntese do composto ácido 12-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)dodecanoico (**ARP-07**)

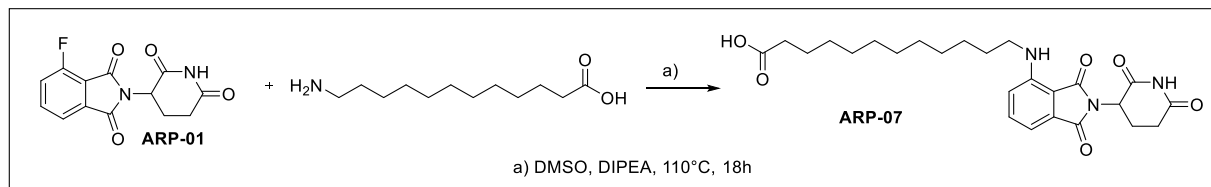


Figura 35. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-07**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,51mmol de **ARP-01** (1eq), 1,02mmol de DIPEA (2eq), 0,612mmol de ácido 12-aminododecanoico (1,2eq) e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação sob agitação à 110°C por 18 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 5CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-07** como um sólido amarelo em um rendimento de 71%.

Caraterização:

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.56 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (dt, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 16H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.51 (s), 172.81 (s), 170.09 (s), 168.95 (s), 167.31 (s), 146.44 (s), 136.27 (s), 132.19 (s), 117.19 (s), 110.36 (s), 109.00 (s), 48.54 (s), 41.83 (s), 33.66 (s), 30.98 (s), 29.02 – 28.51 (m), 26.30 (s), 24.49 (s), 22.15 (s).

MS (ESI) m/z 494 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 470 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$: 472.2448, found 472.2442, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 494.2267, found 494.2255

3.8. Síntese do composto *tert*-butil (2-aminofenil)carbamato (**ARP-10**)

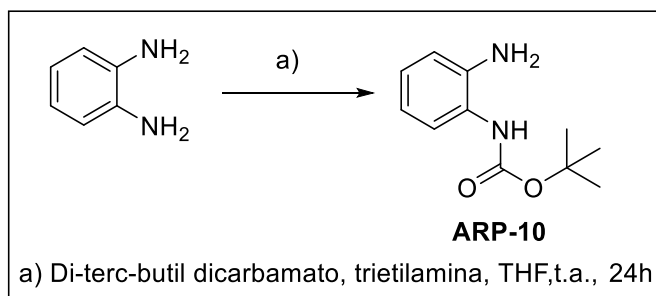


Figura 36. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-10**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 29mmol de o-fenilenodiamina (1eq), 28mmol de di-*tert*-butil dicarbamato (1eq), 33,7mmol de trietilamina (1,2eq) e 30mL de THF. Manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 2,5 horas e então à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas. A mistura reacional foi concentrada à pressão reduzida, adicionou-se 100mL de acetato de etila e extraiu-se com solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando-se cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 25g Snap Ultra® com fase móvel gradiente (3CV 90:10 hexano:acetato de etila, 4CV 80:20 hexano:acetato de etila, 4CV – gradient de 80:20 até 100% acetato de etila e 2CV 100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-10** como um sólido rosa claro em um rendimento de 69%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 1H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.96 (s), 140.06 (s), 126.27 (s), 124.93 (s), 124.79 (s), 119.77 (s), 117.76 (s), 80.66 (s), 28.47 (s).

MS (ESI) m/z 231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 231.1109, found 231.1111

3.9. Síntese do composto metil 5-(4-((benziloxi)carbonil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato (ARP-11)

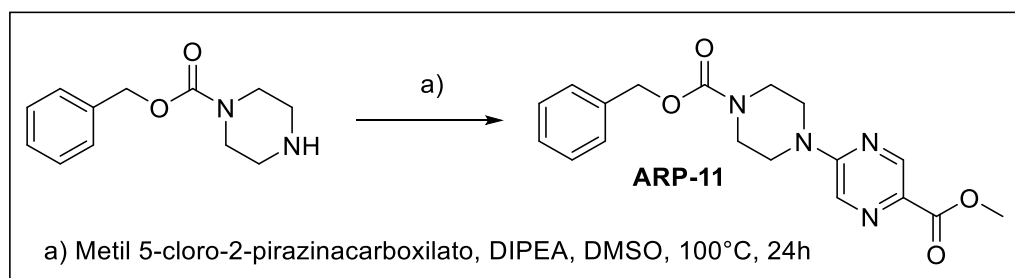


Figura 37. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-11**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 5,79mmol de Cbz-piperazina (1eq), 8,7mmol de metil 5-cloro-2-pirazinacarboxilato (1,5eq), 8,7mmol de DIPEA (1,5eq) e 8mL de DMSO. A reação foi mantida sob agitação à 100C por 20 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se diclorometano (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (20:80 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-11** como um sólido marrom em um rendimento de 78,3%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 3.66 (dd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.17 (s), 155.28 (s), 155.06 (s), 145.35 (s), 136.45 (s), 131.51 (s), 129.46 (s), 128.71 (s), 128.38 (s), 128.18 (s), 67.67 (s), 52.49 (s), 44.04 (s), 43.34 (s)

MS (ESI) m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 357.1563, found 357.1559, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$: 379.1382, found 379.1365

3.10. Síntese do composto ácido 5-(4-((benziloxi)carbonil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico (ARP-12)

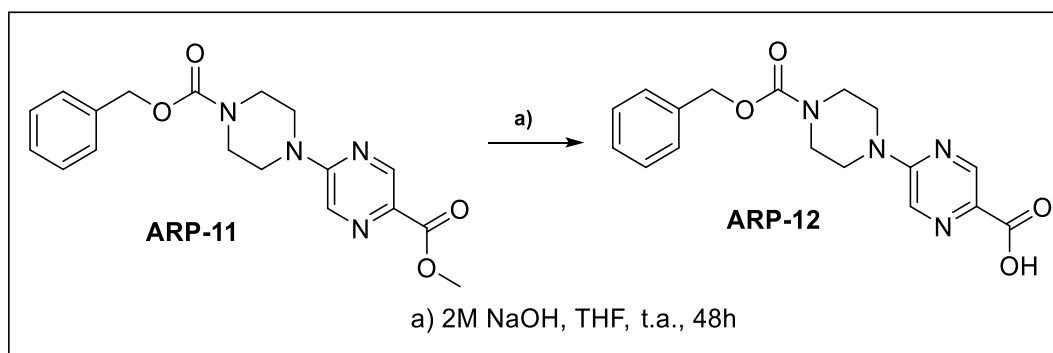


Figura 38. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-12**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 2,81mmol do composto **ARP-11** (1eq), 9,3mmol de solução 2M de hidróxido de sódio (3,3eq) e 30mL de THF. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com solução saturada de bissulfato de potássio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-12** como um sólido amarelo em um rendimento de 82%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.45 (s), 154.48 (s), 144.34 (s), 136.77 (s), 130.93 (s), 130.29 (s), 128.44 (s), 127.90 (s), 127.64 (s), 66.41 (s), 43.38 (s), 42.84 (s).

MS (ESI) m/z 365 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 341 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 343.1406, found 343.1405

3.11. Síntese do composto benzil 4-(5-((2-((tert-butoxicarbonil)amino)fenil)carbamoil)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato (ARP-13**)**

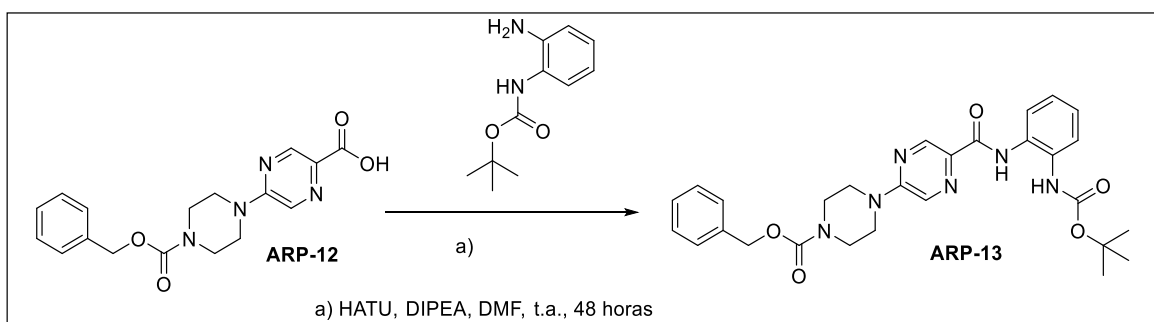


Figura 39. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-13**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 1,73mmol do composto **ARP-12** (1,2eq), 1,87mmol de HATU (1,3eq), 2,16mmol de DIPEA (1,5eq) e 7mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, foi adicionado uma solução de 1,44mmol do composto **ARP-10** (1eq) em 3mL de DMF e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). O produto precipitou na fase orgânica, então filtrou-se para obtenção do composto **ARP-13** como um sólido amarelo em um rendimento de 75%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.56 (s, 4H), 1.48 (s, 8H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.65 (s), 155.08 (s), 154.50 (s), 153.92 (s), 142.15 (s), 136.78 (s), 132.32 (s), 132.05 (s), 129.56 (s), 128.79 (s), 128.45 (s), 127.91 (s), 127.63 (s), 125.64 (s), 125.45 (s), 79.67 (s), 66.41 (s), 43.53 (s), 42.83 (s), 28.08 (s).

MS (ESI) m/z 433 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 555 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1087 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 533.2512, found 533.2512; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{Na}$: 555.2332, found 555.2325

3.12. Síntese do composto tert-butil (2-(5-(piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-14)

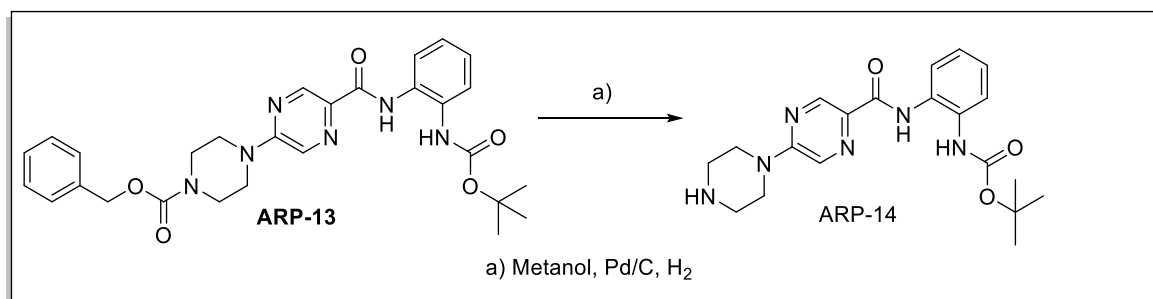


Figura 40. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-14**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 0,14mmol do composto **ARP-13**, 10% m/m de Pd/C e 15 mL de metanol. O meio reacional foi preparado de forma anidra utilizando-se linha de Schlenk e nitrogênio. Em seguida, um balão de hidrogênio foi adicionado ao sistema e a reação foi mantida selada e sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Filtrou-se o meio reacional em celite e o solvente foi removido à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-14** como um sólido branco em um rendimento de 70%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (t, 4H), 2.79 (t, 4H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.79 (s), 155.33 (s), 153.95 (s), 142.31 (s), 132.15 (s), 131.69 (s), 129.54 (s), 128.59 (s), 125.71 (s), 125.51 (s), 124.53 (s), 123.57 (s), 79.71 (s), 45.35 (s), 45.19 (s), 28.11 (s).

MS (ESI) m/z 299 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$, 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 399.2145, found 399.2143; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{Na}$: 421.1964, found 421.1960.

3.13. Síntese do composto 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((6-hidroxi-hexil)amino)isoindolina-1,3-diona (ARP-16**)**

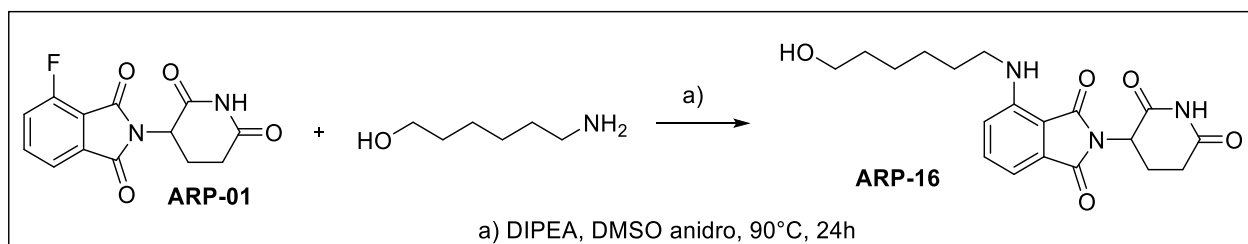


Figura 41. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-16**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,72mmol do composto **ARP-01** (1eq), 0,868mmol do 6-aminohexan-1-ol (1,2eq), 1,44mmol de DIPEA (2eq) e 10mL de DMSO anidro. A reação foi mantida sob agitação à 90°C por 16 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (30:70 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-16** como um sólido amarelo em um rendimento de 60%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 12.7, 7.0$ Hz, 2H), 2.92 – 2.67 (m, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.13 (s), 169.67 (s), 168.48 (s), 167.76 (s), 147.14 (s), 136.27 (s), 132.63 (s), 116.79 (s), 111.56 (s), 110.00 (s), 62.91 (s), 49.00 (s), 42.70 (s), 32.68 (s), 31.55 (s), 29.30 (s), 26.86 (s), 25.62 (s), 22.95 (s).

MS (ESI) m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 769 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 1142 $[3\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$: 374.1716, found 374.1716, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$: 396.1535, found 396.1541

3.14. Síntese do composto 4-((6-bromohexyl)amino)2-2(2,6-dioxopiperidin-3-il-isoindolina-1,3-diona (ARP-17)

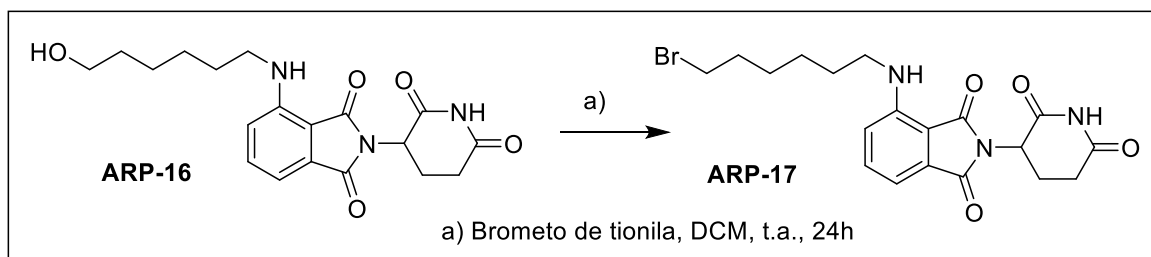


Figura 42. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-17**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,54mmol do composto **ARP-16** (1eq), 1,6mmol de brometo de tionila (3eq) e 5mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Adicionou-se 50mL de DCM e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (50:50 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-17** como um sólido amarelo em um rendimento de 89%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.88 (ddd, J = 17.3, 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.81 (s), 170.09 (s), 168.93 (s), 167.30 (s), 146.41 (s), 136.28 (s), 132.20 (s), 117.19 (s), 110.38 (s), 109.03 (s), 48.53 (s), 41.74 (s), 35.11 (s), 32.16 (s), 30.97 (s), 28.50 (s), 27.26 (s), 25.41 (s), 22.15 (s).

MS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 79Br, 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 81Br

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 79Br: 436.0872, found 436.0871, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 81Br: 438.0851, found 438.0853

3.15. Síntese do composto *tert*-butil (2-(5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-18)

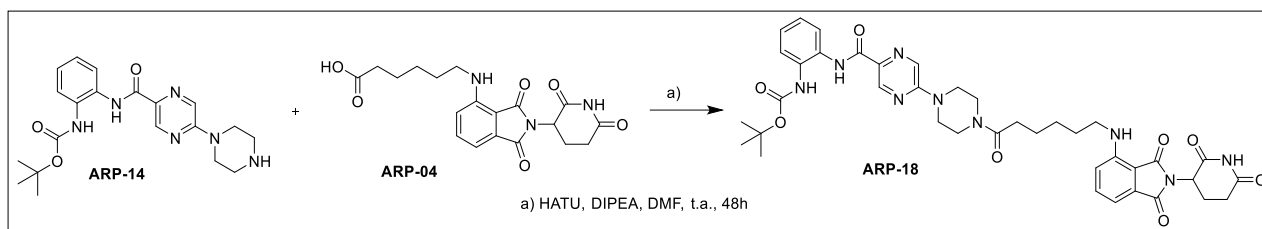


Figura 43. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-18**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,3mmol do composto **ARP-04** (1,2eq), 0,35mmol de HATU (1,4eq), 0,40mmol de DIPEA (1,6eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,25mmol do composto **ARP-14** em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna

utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-18** como um sólido amarelo em um rendimento de 30%.

Caracterização

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 4H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 3.29 (dd, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.90 – 2.71 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 6H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.67 (s), 169.67 (s), 168.56 (s), 167.69 (s), 162.70 (s), 155.38 (s), 154.03 (s), 147.07 (s), 143.29 (s), 136.31 (s), 133.44 (s), 132.60 (s), 130.94 (s), 127.74 (s), 126.11 (s), 125.58 (s), 125.13 (s), 124.45 (s), 116.77 (s), 111.62 (s), 110.02 (s), 80.81 (s), 45.00 (s), 44.50 (s), 44.09 (s), 42.46 (s), 40.94 (s), 33.10 (s), 31.53 (s), 29.15 (s), 28.45 (s), 26.77 (s), 24.84 (s), 22.96 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_8$: 768.3469, found 768.3464

3.16. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (**ARP-19**)

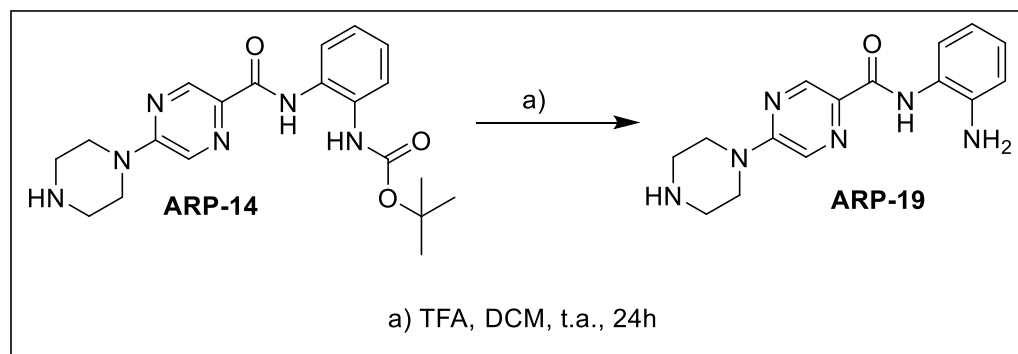


Figura 44. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-19**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,12mmol do composto **ARP-14** (1eq), 2,5mmol de TFA (20eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se 20mL de metanol e resina, deixando-se a solução em agitação à temperatura ambiente por 4 horas.

Filtrou-se a resina e removeu-se o solvente orgânico à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se alumina como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% de metanol em DCM) para obtenção do composto **ARP-19** como um sólido branco cristalino em um rendimento de 85%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 3.75 (t, 4H), 2.94 (t, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 164.91 (s), 156.93 (s), 143.54 (s), 142.86 (s), 133.72 (s), 130.00 (s), 127.94 (s), 126.48 (s), 125.36 (s), 119.84 (s), 118.74 (s), 46.15 (s), 45.95 (s).

MS (ESI) m/z 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 619 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}$: 299.1621, found 299.1620; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{ONa}$: 321.1442, found 321.1440.

3.17. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (**ARP-20**)

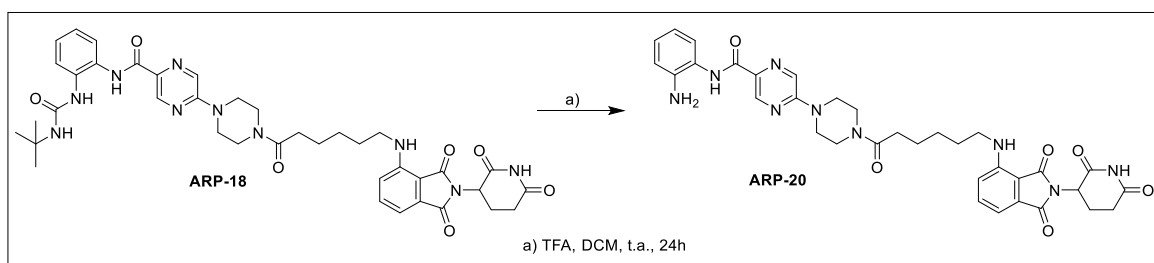


Figura 45. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-20**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,06mmol do composto **ARP-18** (1eq), 0,18mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação á temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e

removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada utilizando-se cromatografia de média pressão no equipamento Isolera (Biotage®), em coluna de 10g Snap Ultra® com fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-20** como um sólido amarelo em um rendimento de 49%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 3H), 3.63 – 3.58 (m, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.59 (tt, J = 14.7, 7.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.34 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.81 (s), 170.88 (s), 170.10 (s), 168.95 (s), 167.29 (s), 161.85 (s), 154.93 (s), 146.43 (s), 141.92 (s), 141.60 (s), 136.29 (s), 132.93 (s), 132.19 (s), 128.83 (s), 125.61 (s), 124.42 (s), 124.30 (s), 117.20 (s), 117.06 (s), 116.79 (s), 110.37 (s), 108.99 (s), 48.54 (s), 44.21 (s), 43.91 (s), 43.72 (s), 41.75 (s), 40.41 (s), 32.15 (s), 30.98 (s), 30.69 (s), 28.56 (s), 26.06 (s), 24.44 (s), 22.16 (s).

MS (ESI) m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 690 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1357 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_6$: 668.2945, found 668.2954

3.18. Síntese do composto tert-butil (2-(5-(4-(12-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino_dodecanoil)piperazin-1-il)piprazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-21)

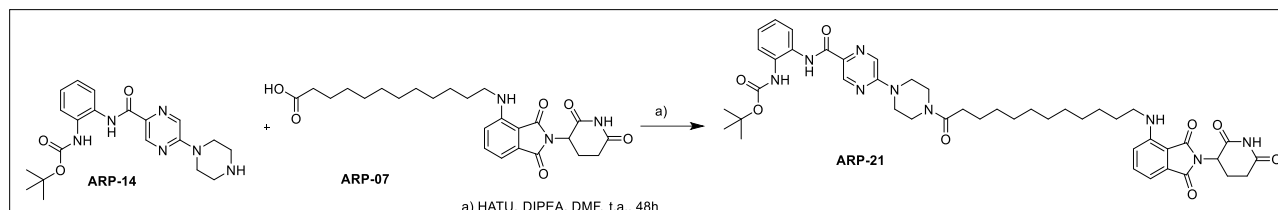


Figura 46. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-21**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,21mmol do composto **ARP-07** (1,1eq), 0,25mmol de HATU (1,3eq), 0,28mmol de DIPEA (1,5eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,19mmol do composto **ARP-14** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (10:90 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-21** como um sólido amarelo em um rendimento de 65%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.73 – 3.60 (m, 4H), 3.25 (dd, $J = 12.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.92 – 2.67 (m, 4H), 2.40 – 2.35 (m, 2H), 2.12 (ddd, $J = 9.5, 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 4H), 1.40 – 1.27 (m, 14H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.23 (s), 171.18 (s), 169.65 (s), 168.50 (s), 167.78 (s), 162.75 (s), 155.42 (s), 154.03 (s), 147.17 (s), 143.33 (s), 136.24 (s), 133.41 (s), 133.38 (s), 132.63 (s), 127.72 (s), 126.15 (s), 125.61 (s), 125.09 (s), 124.47 (s), 116.78 (s), 111.47 (s), 109.95 (s), 80.81 (s), 49.00 (s), 45.07 (s), 44.56

(s), 44.13 (s), 42.78 (s), 40.91 (s), 33.46 (s), 31.56 (s), 29.83 (s), 29.57 (s), 29.54 (s), 29.51 (s), 29.38 (s), 29.34 (s), 28.45 (s), 27.03 (s), 25.37 (s), 22.95 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{45}H_{58}N_9O_8$: 852.4408, found 852.4407; : $[M+Na]^+$ calculated for $C_{45}H_{57}N_9O_8Na$: 874.4228, found 874.4227.

3.19. Síntese do composto tert-butil (2-(5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexil)piperazin-1-il)pirazina)-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-22)

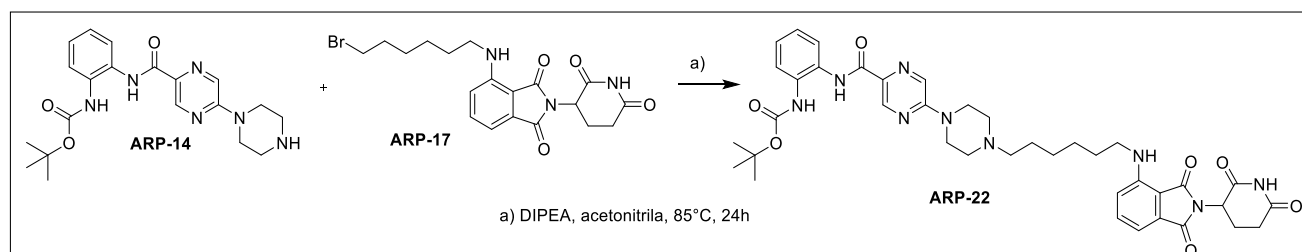


Figura 47. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-22**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,12mmol do composto **ARP-14** (1eq), 0,14mmol do composto **ARP-17** (1,1eq), 0,19mmol de DIPEA (1,5eq) e 10mL de acetonitrila. Manteve-se a reação sob agitação à 85°C por 24 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (50mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 50:50 hexano:acetato de etila, 4CV 100% acetato de etila e 1% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-22** como um sólido amarelo em um rendimento de 53%.

Caracterização:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 2.92 – 2.70 (m, 3H), 2.58 – 2.53 (m, 4H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 – 1.36 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.15 (s), 169.67 (s), 168.53 (s), 167.72 (s), 162.98 (s), 155.59 (s), 154.00 (s), 147.12 (s), 143.39 (s), 136.27 (s), 132.64 (s), 132.56 (s), 127.72 (s), 126.10 (s), 125.46 (s), 125.01 (s), 124.51 (s), 116.75 (s), 111.57 (s), 110.02 (s), 80.71 (s), 58.53 (s), 52.83 (s), 49.01 (s), 44.44 (s), 42.70 (s), 31.06 (s), 29.32 (s), 28.45 (s), 27.30 (s), 26.97 (s), 26.73 (s), 22.96 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_7$: 754.3677, found 754.3684

3.20. Síntese do composto ácido 9-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)etil)amino)-9-oxononanoico (ARP-23)

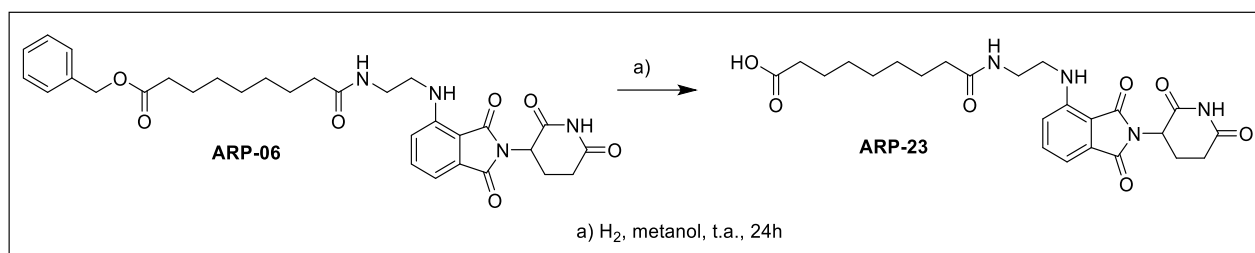


Figura 48. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-23**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 0,52mmol do composto **ARP-06**, 10% m/m de Pd/C e 15 mL de metanol. O meio reacional foi preparado de forma anidra utilizando-se linha de Schlenk e nitrogênio. Em seguida, um balão de hidrogênio foi adicionado ao sistema e a reação foi mantida selada e sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Filtrou-se o meio reacional em celite e o solvente foi removido à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-23** como um sólido amarelo em um rendimento de 93%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 16.9, 13.9, 4.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 3H), 1.54 – 1.38 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.67 (s), 172.86 (s), 171.87 (s), 170.11 (s), 168.74 (s), 167.35 (s), 146.42 (s), 136.24 (s), 132.23 (s), 117.20 (s), 110.59 (s), 109.26 (s), 48.56 (s), 41.52 (s), 35.40 (s), 33.86 (s), 31.01 (s), 28.53 (s), 28.48 (s), 25.18 (s), 24.57 (s), 22.22 (s).

MS (ESI) m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 509 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7$: 487.2193, found 487.2186, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$: 509.2012, found 509.1996

3.21. Síntese do composto *tert*-butil (2-(5-(4-(9-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)etil)amino)-9-oxononanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-24)

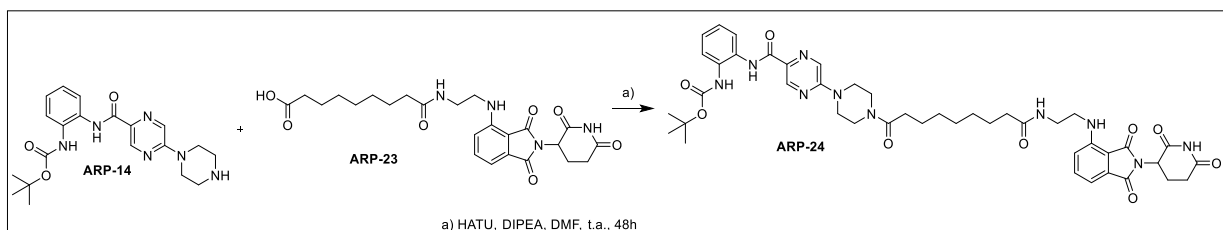


Figura 49. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-24**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,30mmol do composto **ARP-23** (1,2eq), 0,35 de HATU (1,4eq), 0,4mmol de DIPEA (1,6eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,25mmol do composto **ARP-14** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (6% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-24** como um sólido amarelo em um rendimento de 24%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 4H), 3.74 – 3.60 (m, 4H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 2.91 – 2.68 (m, 4H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.38 – 1.22 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.06 (s), 172.22 (s), 171.38 (s), 169.56 (s), 168.72 (s), 167.65 (s), 162.76 (s), 155.41 (s), 154.04 (s), 146.92 (s), 143.31 (s), 136.42 (s), 133.40 (s), 132.61 (s), 127.75 (s), 125.62 (s), 125.07 (s), 124.81 (s), 124.53 (s), 116.92 (s), 112.07 (s), 110.48 (s), 80.83 (s), 49.08 (s), 45.05 (s), 44.50 (s), 44.11 (s), 42.22 (s), 40.92 (s), 39.15 (s), 36.60 (s), 33.26 (s), 31.59 (s), 29.13 (s), 29.02 (s), 28.97 (s), 28.46 (s), 27.58 (s), 25.57 (s), 25.12 (s), 22.90 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_9$: 867.4153, found 867.4145

3.22. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboaxamida (**ARP-25**)

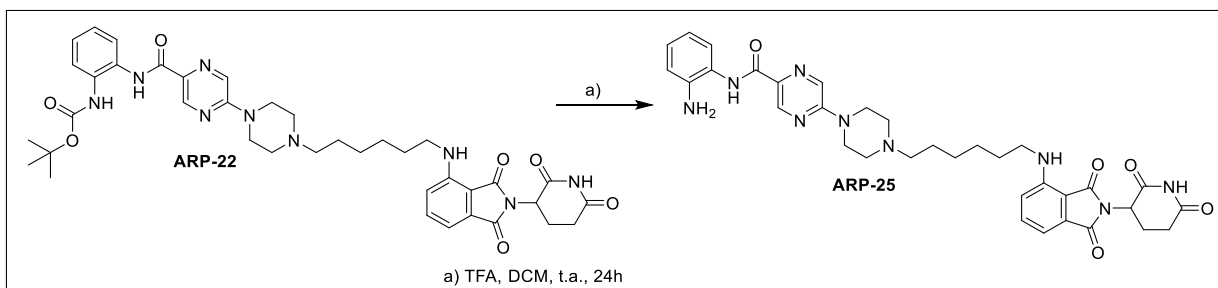


Figura 50. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-25**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,053mmol do composto **ARP-22** (1eq), 0,15mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em

coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-25** como um sólido amarelo em um rendimento de 72%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 6.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.27 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 2H), 2.91 – 2.70 (m, 3H), 2.61 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.56 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.24 (s), 169.67 (s), 168.60 (s), 167.73 (s), 162.40 (s), 155.52 (s), 147.11 (s), 143.14 (s), 140.58 (s), 136.27 (s), 132.78 (s), 132.63 (s), 127.76 (s), 126.81 (s), 124.84 (s), 124.60 (s), 119.67 (s), 118.16 (s), 116.75 (s), 111.56 (s), 110.01 (s), 58.50 (s), 52.77 (s), 49.01 (s), 44.35 (s), 42.68 (s), 31.55 (s), 29.29 (s), 27.27 (s), 26.94 (s), 26.62 (s), 22.95 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_5$: 654.3152, found 654.3152; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_5\text{Na}$: 676.2972, found 676.2970.

3.23. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(12-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)dodecanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (**ARP-26**)

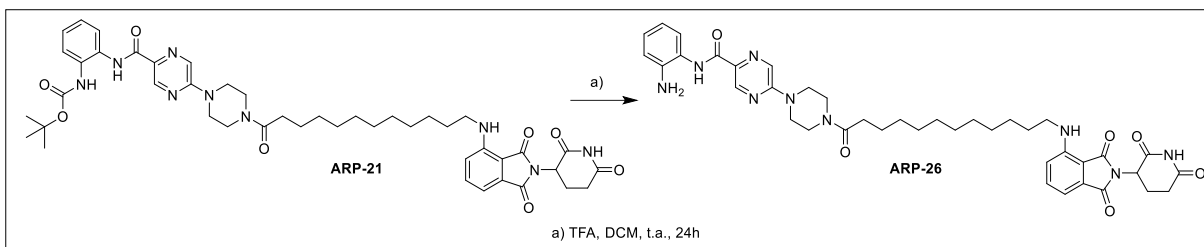


Figura 51. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-26**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,066mmol do composto **ARP-21** (1eq), 0,19mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-26** como um sólido amarelo em um rendimento de 62%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 4H), 3.74 – 3.58 (m, 4H), 3.25 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 2H), 2.93 – 2.69 (m, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 4H), 1.41 – 1.24 (m, 14H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.24 (s), 171.16 (s), 169.65 (s), 168.50 (s), 167.78 (s), 162.20 (s), 155.38 (s), 147.18 (s), 143.11 (s), 140.53 (s), 136.25 (s), 133.54 (s), 132.63 (s), 127.75 (s), 126.93 (s), 124.84 (s), 124.53 (s), 119.77 (s), 118.27 (s), 116.79 (s), 111.48 (s), 109.95 (s), 49.01 (s), 45.09 (s), 44.55 (s), 44.13 (s), 42.78 (s), 40.93 (s), 33.46 (s), 31.56 (s), 29.84 (s), 29.57 (s), 29.55 (s), 29.51 (s), 29.39 (s), 29.34 (s), 27.03 (s), 25.38 (s), 22.95 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{40}H_{50}N_9O_6$: 752.3884, found 752.3878; : $[M+Na]^+$ calculated for $C_{40}H_{49}N_9O_6Na$: 774.3704, found 774.3691.

3.24. Síntese do composto N-(2-aminofenil)-5-(4-(9-((2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)etil)amino)-9-oxononanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-27)

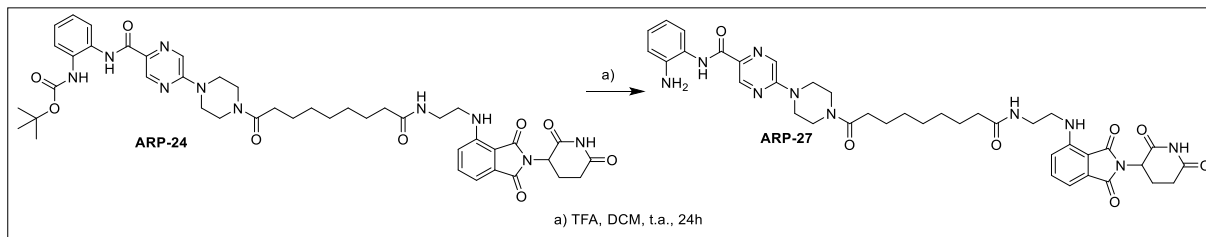


Figura 52. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-27**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,057mmol do composto **ARP-24** (1eq), 0,17mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (8% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-27** como um sólido amarelo em um rendimento de 67%.

Caracterização:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 4H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.51 – 3.44 (m, 4H), 2.91 – 2.68 (m, 3H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.04 (s), 172.21 (s), 171.29 (s), 169.56 (s), 168.65 (s), 167.65 (s), 162.21 (s), 155.38 (s), 146.92 (s), 143.10 (s), 140.57 (s), 136.44 (s), 133.55 (s), 132.63 (s), 127.78 (s), 126.94 (s), 124.85 (s), 124.51 (s), 119.75 (s), 118.24 (s), 116.92 (s), 112.10 (s), 110.52 (s), 49.08 (s), 45.06 (s), 44.50 (s), 44.11 (s), 42.23 (s), 40.93 (s), 39.17 (s), 36.62 (s), 33.27 (s), 31.60 (s), 29.14 (s), 29.02 (s), 28.97 (s), 25.58 (s), 25.13 (s), 22.91 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_7$: 767.3629, found 767.3632

3.25. Síntese do composto *tert*-butil (4-bromo-2-nitrofenil)carbamato (**ARP-28**)

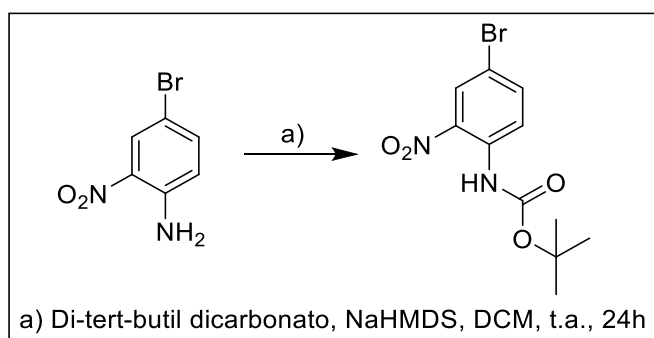


Figura 53. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-28**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 2,3mmol de 4-bromo-2-nitroanilina (1eq) e 15mL de DCM anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de NaHMDS (5mL) em 10mL de DCM anidro e deixou-se reagir por 2 horas à 0°C. Adicionou-se lentamente uma solução de 0,27mmol di-*tert*-butil dicarbonato (1,2eq) em 5mL de DCM anidro ao meio reacional e manteve-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (2x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (75:25 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-28** como um sólido amarelo em um rendimento de 33%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.2, 1.4$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.10 (s), 138.68 (s), 136.32 (s), 135.28 (s), 128.41 (s), 122.35 (s), 113.88 (s), 82.46 (s), 28.32 (s).

3.26. Síntese do composto *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazine-1-carboxilato (**ARP-29**)

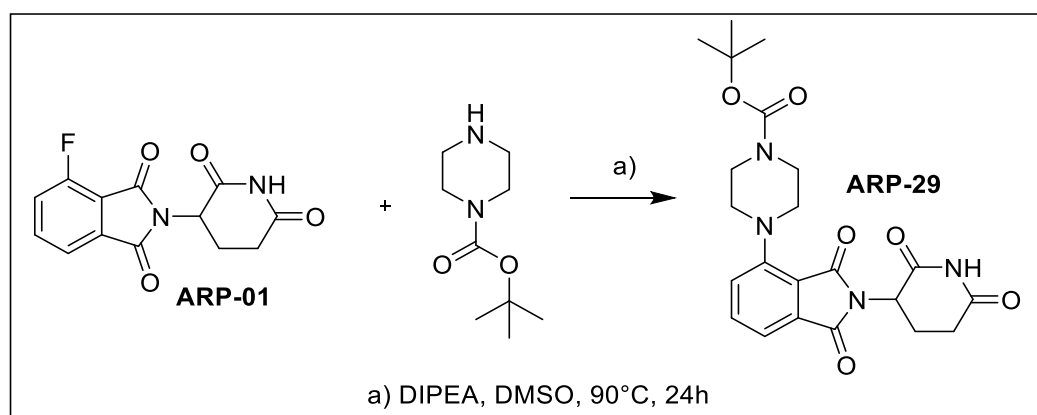


Figura 54. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-29**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,9mmol de **ARP-01** (1eq), 1,8mmol de DIPEA (2eq), 0,99mmol de 1-Boc-piperazina (1,1eq) e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 24 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 40:60 hexano:acetato de etila, 3CV 30:70 hexano:acetato de etila e 20:80 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-29** como um sólido amarelo em um rendimento de 67%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.28 (dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 4H), 2.94 – 2.67 (m, 3H), 2.13 (tdd, $J = 11.3, 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.91 (s), 168.20 (s), 167.37 (s), 166.72 (s), 154.89 (s), 150.45 (s), 135.91 (s), 134.31 (s), 123.54 (s), 118.05 (s), 116.34 (s), 80.20 (s), 51.42 (s), 49.33 (s), 43.40 (s), 31.56 (s), 28.57 (s), 22.81 (s).

MS (ESI) m/z 343 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$, 387 $[\text{M-tert-butyl}]^+$, 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 465 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 441 $[\text{M}-\text{H}]^-$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6$: 443.1931, found 443.1930

3.27. Síntese do composto 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (ARP-30)

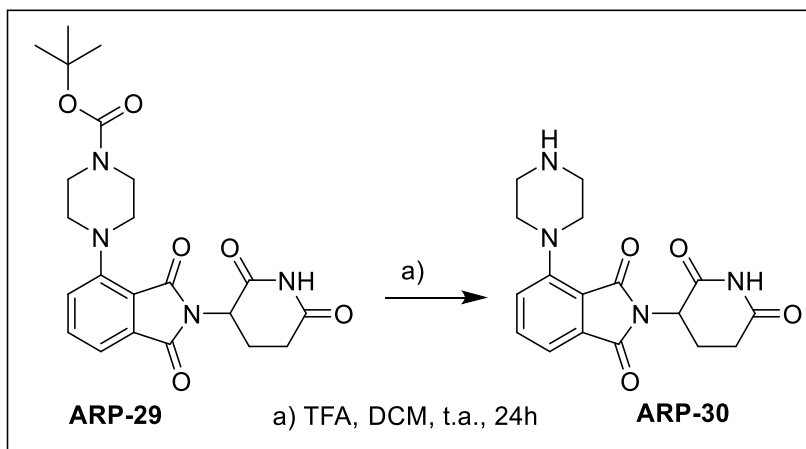


Figura 55. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-30**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,88mmol do composto **ARP-29** (1eq), 2,64mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e

removeu-se o solvente à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-30** como um sólido amarelo em um rendimento de 82%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 2.92 – 2.82 (m, 5H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.80 (s), 170.02 (s), 167.08 (s), 166.28 (s), 150.33 (s), 135.83 (s), 133.71 (s), 123.62 (s), 116.36 (s), 114.58 (s), 51.93 (s), 48.77 (s), 45.53 (s), 30.96 (s), 22.05 (s).

MS (ESI) m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 343.1408, found 343.1406

3.28. Síntese do composto benzil 9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoato (**ARP-31**)

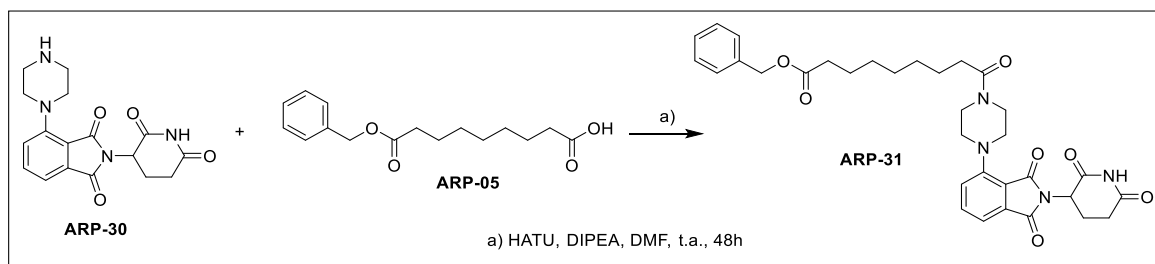


Figura 56. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-31**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,64mmol do composto **ARP-05** (1,1eq), 0,75mmol de HATU (1,3eq), 0,87mmol de DIPEA (1,5eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,58mmol do composto **ARP-30** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase

estacionária e fase móvel isocrática (10:90 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-31** como um sólido amarelo em um rendimento de 54%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.91 – 3.67 (m, 4H), 3.41 – 3.24 (m, 4H), 2.94 – 2.68 (m, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 4H), 1.39 – 1.28 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.75 (s), 171.94 (s), 170.95 (s), 168.23 (s), 167.29 (s), 166.77 (s), 150.08 (s), 136.24 (s), 135.98 (s), 134.28 (s), 128.68 (s), 128.30 (s), 123.52 (s), 118.17 (s), 116.56 (s), 66.22 (s), 52.16 (s), 50.45 (s), 49.35 (s), 45.87 (s), 41.49 (s), 34.39 (s), 33.43 (s), 31.06 (s), 29.38 (s), 29.16 (s), 29.08 (s), 25.35 (s), 24.99 (s), 22.80 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_7$: 603.2819, found 603.2817; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$: 625.2638, found 625.2636

3.29. Síntese do composto ácido 3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propanoico (**ARP-32**)

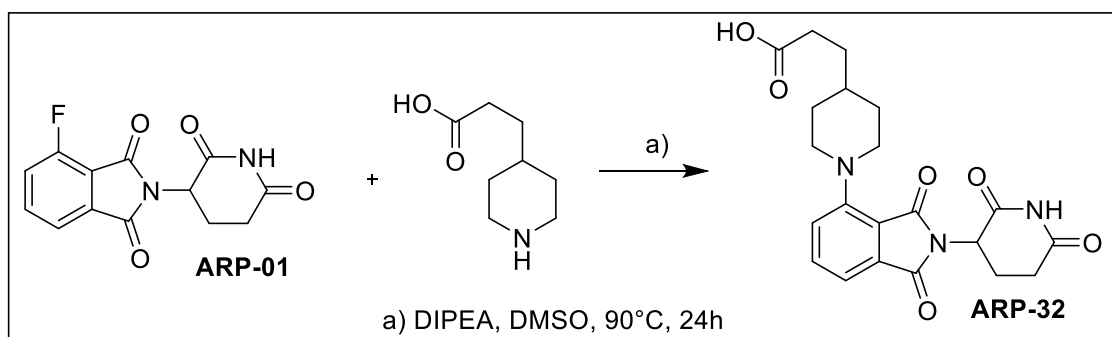


Figura 57. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-32**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,72mmol de **ARP-01** (1,1eq), 1,9mmol de DIPEA (3eq), 0,65mmol de ácido 3-(piperidin-4-il)propanoico (1,0eq) e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 24 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada

(3x50mL) e solução saturada de bissulfato de potássio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-32** como um sólido amarelo em um rendimento de 81,6%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.93 – 2.70 (m, 5H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.68 (dd, $J = 12.7, 7.5$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.69 (s), 171.40 (s), 168.57 (s), 167.57 (s), 166.83 (s), 150.99 (s), 135.64 (s), 134.26 (s), 123.80 (s), 117.34 (s), 115.48 (s), 52.11 (s), 51.76 (s), 49.23 (s), 34.98 (s), 32.11 (s), 31.55 (s), 31.27 (s), 31.24 (s), 31.08 (s), 22.82 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$: 414.1665, found 414.1666, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 436.1485, found 436.1483

3.30. Síntese do composto 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (**ARP-33**)

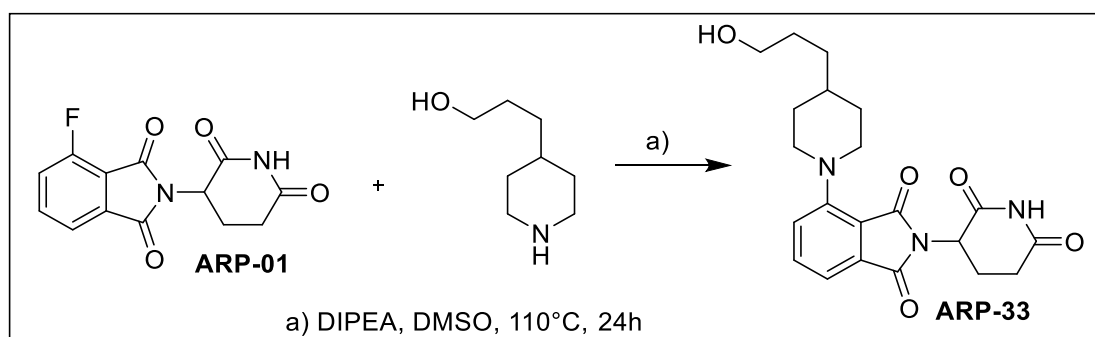


Figura 58. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-33**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,72mmol de **ARP-01** (1,1eq), 1,9mmol de DIPEA (3eq), 0,66mmol de 3-(piperidin-4-il)propano-1-ol (1,0eq) e 10mL de DMSO anidro e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 24 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (100mL) e extraiu-se com água destilada (3x50mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (100% de acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-33** como um sólido amarelo em um rendimento de 68,5%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.67 (m, 5H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.84 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 3H), 1.42 – 1.34 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.12 (s), 168.36 (s), 167.59 (s), 166.82 (s), 151.08 (s), 135.58 (s), 134.27 (s), 123.79 (s), 117.21 (s), 115.33 (s), 63.29 (s), 52.28 (s), 51.94 (s), 49.23 (s), 35.47 (s), 32.64 (s), 32.50 (s), 32.48 (s), 31.55 (s), 30.04 (s), 22.82 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$: 400.1872, found 400.1873, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$: 422.1692, found 422.1693

3.31. Síntese do composto *N*-(2-(3-(*tert*-butil)ureido)fenil)-5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (**ARP-34**)

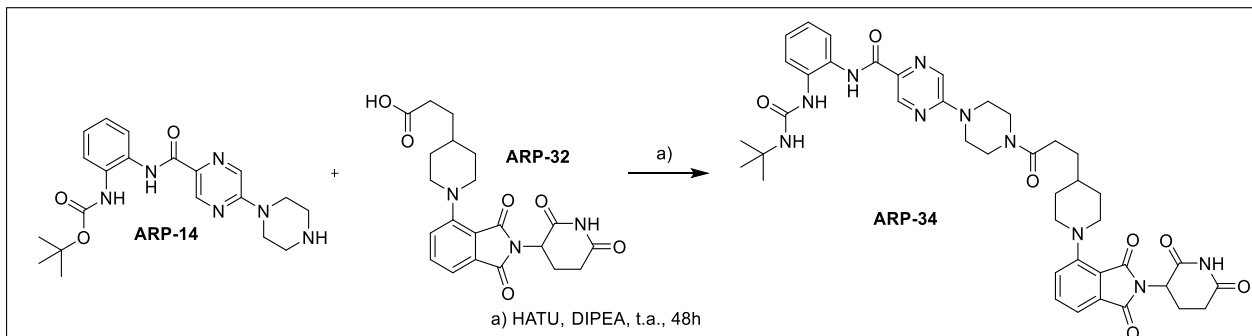


Figura 59. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-34**

Procedure:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,24mmol do composto **ARP-32** (1,1eq), 0,28mmol de HATU (1,3eq), 0,33mmol de DIPEA (1,5eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,22mmol do composto **ARP-14** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-34** como um sólido amarelo em um rendimento de 63%.

Caracterização:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 4.96 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.89 – 3.62 (m, 10H), 2.92 – 2.68 (m, 5H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.57 – 1.53 (m, 3H), 1.51 (s, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.89 (s), 171.05 (s), 168.34 (s), 167.53 (s), 166.87 (s), 162.71 (s), 155.40 (s), 154.01 (s), 150.99 (s), 143.32 (s), 135.65 (s), 134.25 (s), 133.49 (s), 127.70 (s), 126.17 (s), 125.62 (s), 125.12 (s), 124.43 (s), 123.78 (s), 117.33 (s), 115.49 (s), 52.14 (s), 51.80 (s), 49.24 (s), 45.04 (s), 44.53 (s), 44.09 (s), 40.97 (s), 35.16 (s), 32.27 (s), 31.66 (s), 31.55 (s), 31.07 (s), 30.42 (s), 28.45 (s), 22.83 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_8$: 794.3626, found 794.3630, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_8\text{Na}$: 816.3445, found 816.3453

3.32. Síntese do composto 4-(4-(3-bromopropil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (**ARP-35**)

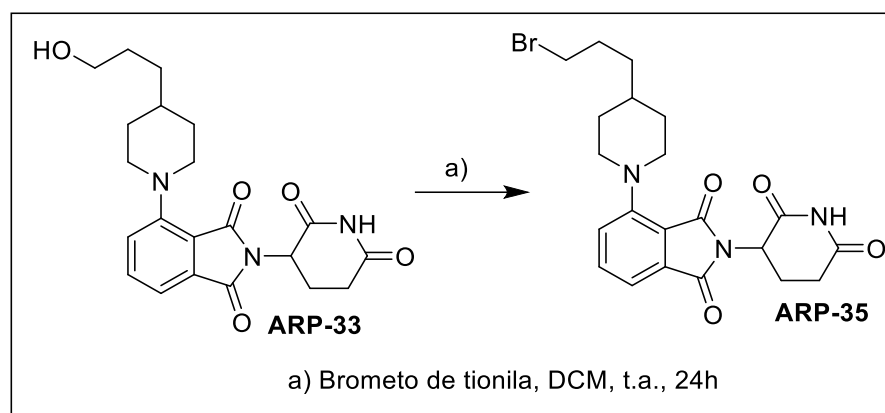


Figura 60. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-35**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 0,37mol do composto **ARP-33** (1eq), 1,1mmol de brometo de tionila (3eq) e 5mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Adicionou-se 50mL de DCM e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (60:40 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-35** como um sólido amarelo em um rendimento de 64%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 – 2.64 (m, 6H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.93 (dt, $J = 12.1, 5.9$ Hz, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.03 (s), 168.30 (s), 167.55 (s), 166.82 (s), 151.02 (s), 135.61 (s), 134.27 (s), 123.78 (s), 117.29 (s), 115.41 (s), 52.20 (s), 51.87 (s), 49.24 (s), 35.08 (s), 35.03 (s), 34.07 (s), 32.40 (s), 32.38 (s), 31.55 (s), 30.21 (s), 22.83 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 462.1028, found 462.1025, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 464.1008, found 464.1009

3.33. Síntese do composto ácido 9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoico (ARP-36)

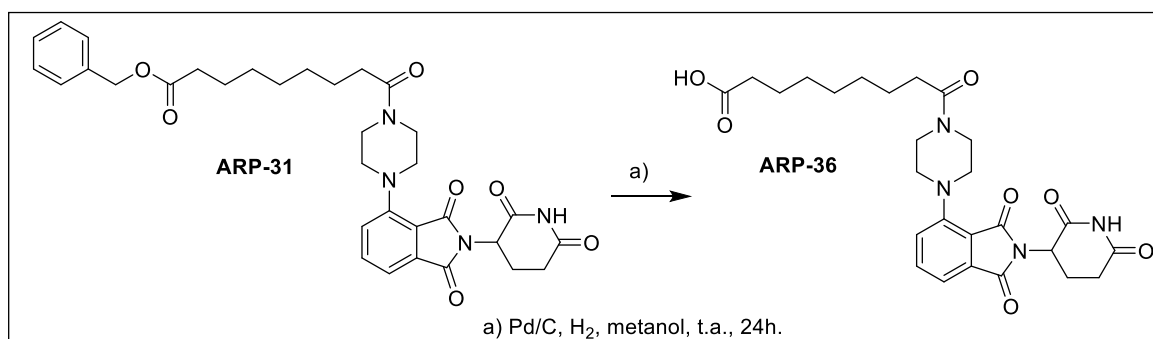


Figura 61. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-36**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 0,28mmol do composto **ARP-31**, 10% m/m de Pd/C e 15 mL de metanol. O meio reacional foi preparado de forma anidra utilizando-se linha de Schlenk e nitrogênio. Em seguida, um balão de hidrogênio foi adicionado ao sistema e a reação foi mantida selada e sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Filtrou-se o meio reacional em celite e o solvente foi removido à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-36** como um sólido amarelo em um rendimento de 95%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.88 (ddd, J = 17.3, 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 4H), 1.31 – 1.23 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.70 (s), 172.80 (s), 170.86 (s), 169.97 (s), 167.02 (s), 166.35 (s), 149.46 (s), 135.94 (s), 133.61 (s), 123.88 (s), 116.91 (s), 115.22 (s), 50.95 (s), 50.30 (s), 48.82 (s), 44.95 (s), 40.90 (s), 34.02 (s), 32.26 (s), 30.95 (s), 28.67 (s), 28.61 (s), 28.54 (s), 24.77 (s), 24.62 (s), 22.04 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$: 513.2349, found 513.2338, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$: 535.2169, found 535.2151

3.34. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-37)

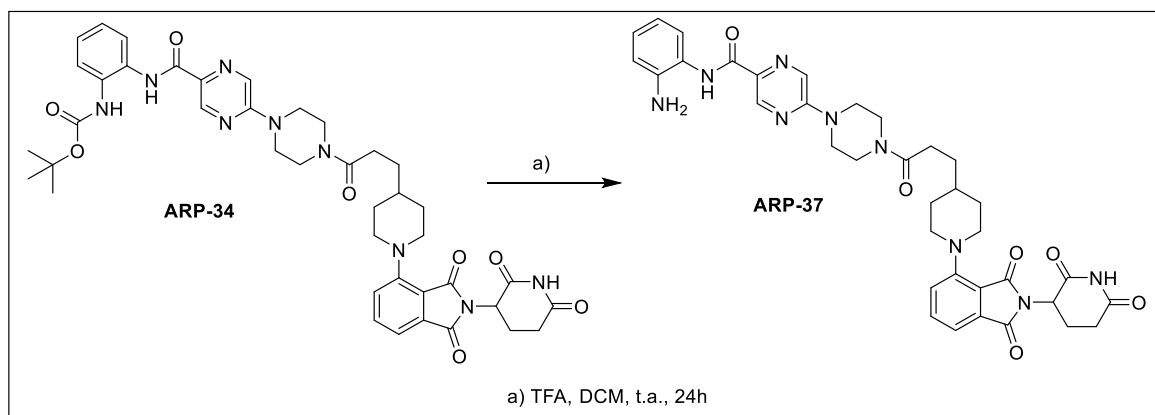


Figura 62. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-37**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,063mmol do composto **ARP-34** (1eq), 0,18mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e

removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-37** como um sólido amarelo em um rendimento de 82,4%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.95 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.86 – 3.62 (m, 11H), 2.94 – 2.66 (m, 6H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.59 – 1.49 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.89 (s), 171.11 (s), 168.38 (s), 167.53 (s), 166.86 (s), 162.16 (s), 155.35 (s), 150.98 (s), 143.09 (s), 140.53 (s), 135.64 (s), 134.24 (s), 133.59 (s), 127.74 (s), 126.92 (s), 124.80 (s), 124.51 (s), 123.78 (s), 119.74 (s), 118.24 (s), 117.32 (s), 115.48 (s), 52.13 (s), 51.80 (s), 49.23 (s), 45.05 (s), 44.50 (s), 44.09 (s), 40.97 (s), 35.15 (s), 32.25 (s), 31.66 (s), 31.54 (s), 30.41 (s), 22.82 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_6$: 694.3102, found 694.3102, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_6\text{Na}$: 716.2921, found 716.2916

3.35. Síntese do composto *tert*-butil (2-(5-(4-(9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoil)piperazina-1-il)pirazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (**ARP-38**)

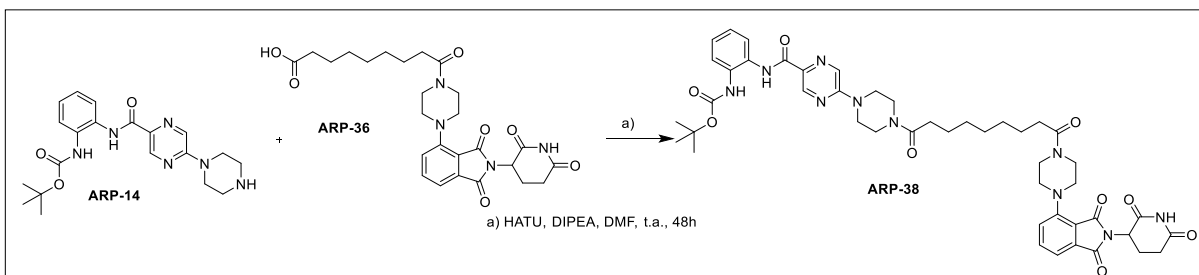


Figura 63. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-38**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,24mmol do composto **ARP-33** (1,2eq), 0,28mmol de HATU (1,4eq), 0,32mmol de DIPEA (1,6eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,20mmol do composto **ARP-14** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (20:80 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-38** como um sólido amarelo em um rendimento de 69,4%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.96 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.91 – 3.61 (m, 12H), 3.41 – 3.25 (m, 4H), 2.91 – 2.71 (m, 3H), 2.37 (td, $J = 7.7, 3.0$ Hz, 4H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.66 (s, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.37 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.09 (s), 171.93 (s), 171.00 (s), 168.28 (s), 167.28 (s), 166.79 (s), 162.73 (s), 155.42 (s), 154.02 (s), 150.04 (s), 143.32 (s), 135.99 (s), 133.41 (s), 130.84 (s), 127.71

(s), 126.13 (s), 125.59 (s), 125.06 (s), 124.47 (s), 123.51 (s), 118.16 (s), 116.57 (s), 80.81 (s), 52.15 (s), 50.43 (s), 49.35 (s), 45.88 (s), 45.05 (s), 44.53 (s), 44.14 (s), 41.50 (s), 40.91 (s), 33.39 (s), 33.36 (s), 31.54 (s), 29.36 (s), 29.33 (s), 29.29 (s), 28.45 (s), 25.32 (s), 25.22 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{46}H_{57}N_{10}O_9$: 893.4310, found 893.4305, $[M+Na]^+$ calculated for $C_{46}H_{56}N_{10}O_9Na$: 915.4129, found 915.4128

3.36. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-39**)**

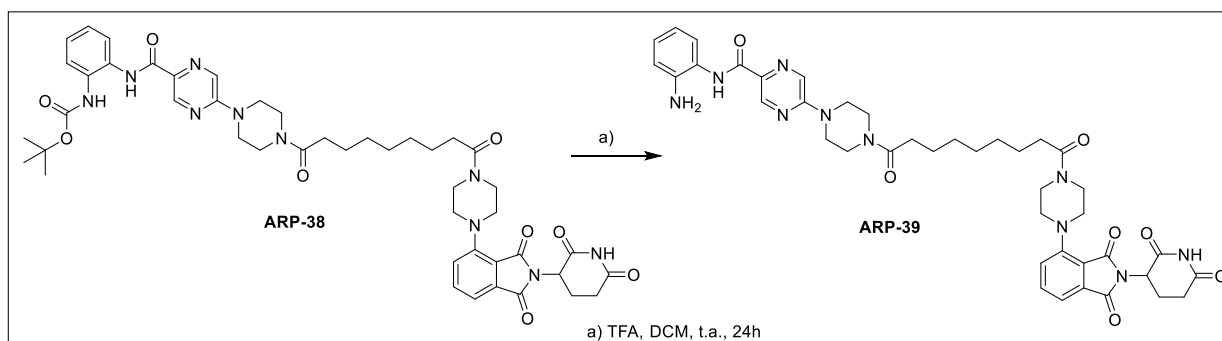


Figura 64. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-39**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,056mmol do composto **ARP-38** (1eq), 0,168mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-39** como um sólido amarelo em um rendimento de 35%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.92 – 3.62 (m, 12H), 3.42 – 3.24 (m, 4H), 2.93 – 2.69 (m, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 4H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.37 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.09 (s), 171.92 (s), 171.00 (s), 168.29 (s), 167.28 (s), 166.78 (s), 162.18 (s), 155.38 (s), 150.04 (s), 143.09 (s), 140.54 (s), 135.98 (s), 134.27 (s), 133.53 (s), 127.75 (s), 126.90 (s), 124.80 (s), 124.52 (s), 123.50 (s), 119.72 (s), 118.22 (s), 118.16 (s), 116.56 (s), 52.14 (s), 50.44 (s), 49.35 (s), 45.87 (s), 45.06 (s), 44.53 (s), 44.15 (s), 41.49 (s), 40.91 (s), 33.39 (s), 33.36 (s), 31.53 (s), 29.35 (s), 29.32 (s), 29.28 (s), 25.31 (s), 25.22 (s), 22.80 (s).

MS (ESI) m/z 793 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_7$: 793.3786, found 793.3782; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{Na}$: 815.3605, found 815.3600

3.37. Síntese do composto *tert*-butil (2-(5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)fenil)carbamato (ARP-40)

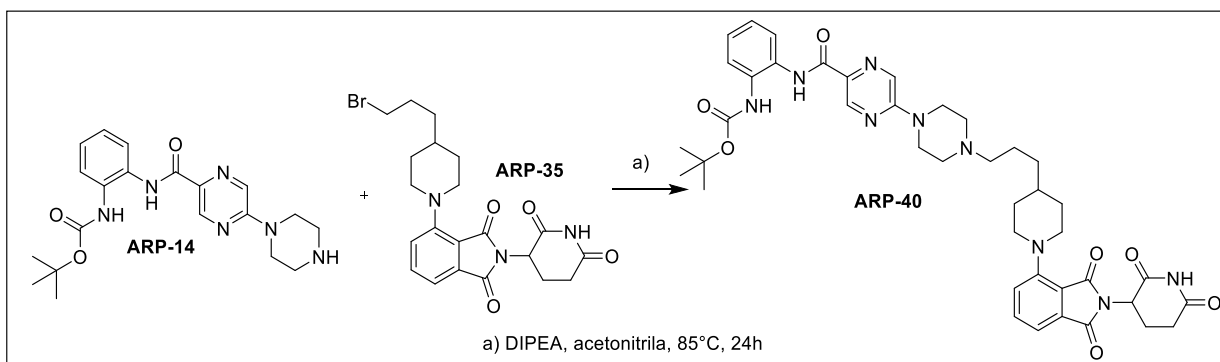


Figura 65. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-40**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,25mmol do composto **ARP-14** (1eq), 0,30mmol do composto **ARP-35** (1,2eq), 0,37mmol de DIPEA (1,5eq) e 10mL de acetonitrila. Manteve-se a reação sob agitação à 85°C por 24 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (50mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (2% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-40** como um sólido amarelo em um rendimento de 40%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 6H), 2.93 – 2.70 (m, 5H), 2.59 (s, 4H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.11 (s), 168.39 (s), 167.56 (s), 166.85 (s), 162.96 (s), 155.56 (s), 155.56 (s), 154.00 (s), 154.00 (s), 151.06 (s), 151.06 (s), 143.40 (s), 135.60 (s), 134.26 (s), 132.64 (s), 127.71 (s), 126.12 (s), 125.48 (s), 125.01 (s), 124.47 (s), 123.78 (s), 117.25 (s), 115.37 (s), 80.72 (s), 58.87 (s), 52.79 (s), 52.27 (s), 51.94 (s), 49.24 (s), 44.35 (s), 35.56 (s), 34.35 (s), 32.51 (s), 32.48 (s), 31.56 (s), 28.46 (s), 23.95 (s), 22.83 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_9\text{O}_7$: 780.3833, found 780.3835, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_7\text{Na}$: 802.3653, found 802.3657

3.38. Síntese do composto *tert*-butil (4'-fluoro—nitro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**ARP-41**)

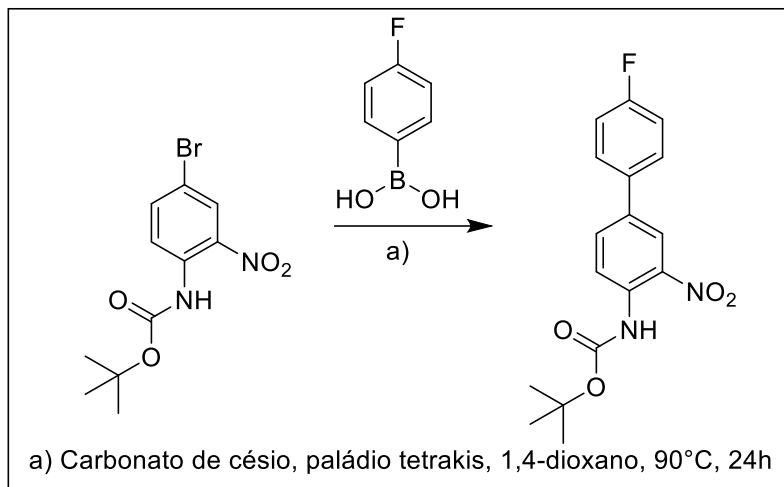


Figura 66. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-41**

Procedimento:

Em um balão de 50mL foram adicionados 1,58mmol do composto **ARP-28** (1eq) 2,05mmol de ácido 4-fluorofenilborônico (1,3eq), 4,1mmol de carbonato de céσιο (2,6eq) e 0,079mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (5mol%) e 20mL de dioxano e manteve-se a reação sob agitação à 90°C por 24 horas. Resfriou-se a reação à temperatura ambiente e removeu-se o solvente à pressão reduzida. Adicionou-se 50mL de acetato de etila ao meio reacional e filtrou-se em celite, lavando o mesmo com 100mL de acetato de etila. Reduziu-se o volume à pressão reduzida e lavou-se a fase orgânica com água destilada (4x50mL). A purificação foi realizada utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (90:10 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-41** como um sólido amarelo em um rendimento de 54%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.22 (d, J = 245.4 Hz), 152.40 (s), 141.47 (s), 134.74 (s), 133.99 (d, J = 3.0 Hz), 131.94 (s), 131.64 (s), 128.76 (d, J = 8.3 Hz), 124.44 (s), 122.77 (s), 115.96 (d, J = 21.5 Hz), 80.60 (s), 27.90 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -114.41 (s).

3.39. Síntese do composto *N*-(2-aminofenil)-5-(4-(3-(1-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-42)

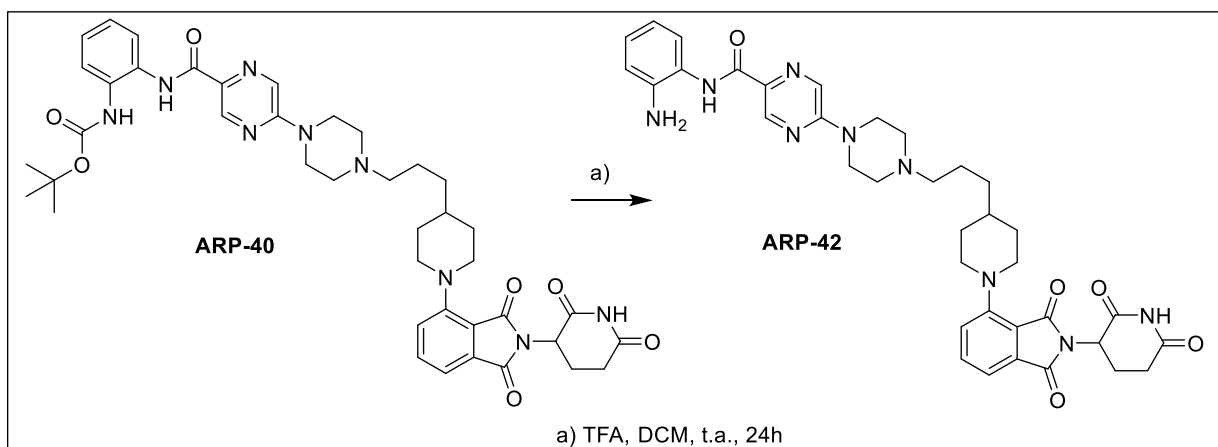


Figura 67. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-42**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,051mmol do composto **ARP-40** (1eq), 0,153mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-42** como um sólido amarelo em um rendimento de 68%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (dd, $J = 14.3, 8.8$ Hz, 6H), 2.93 – 2.67 (m, 5H), 2.60 – 2.55 (m, 4H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.12 (s), 168.39 (s), 167.56 (s), 166.85 (s), 162.40 (s), 155.56 (s), 151.07 (s), 143.16 (s), 140.57 (s), 135.59 (s), 134.27 (s), 132.76 (s), 127.73 (s), 126.80 (s), 124.82 (s), 124.62 (s), 123.78 (s), 119.68 (s), 118.18 (s), 117.24 (s), 115.36 (s), 58.92 (s), 52.86 (s), 52.28 (s), 51.96 (s), 49.24 (s), 44.45 (s), 35.58 (s), 34.39 (s), 32.52 (s), 32.49 (s), 31.56 (s), 24.08 (s), 22.83 (s).

MS (ESI) m/z 702.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 680.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_5$: 680.3309, found 680.3314; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_5\text{Na}$: 702.3128, found 702.3132

3.40. Síntese do composto *tert*-butil (3-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (ARP-43)

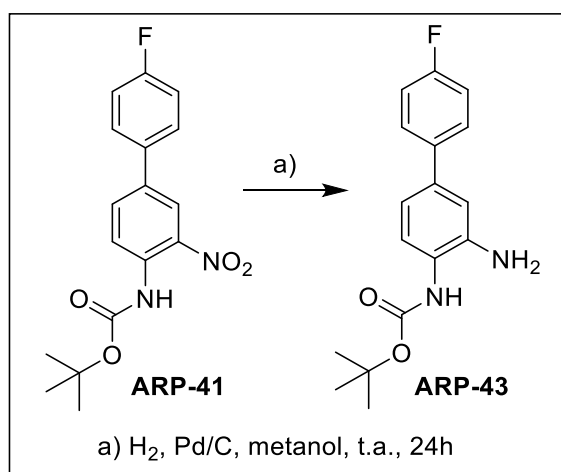


Figura 68. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-43**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 0,64mmol do composto **ARP-41**, 10% m/m de Pd/C e 15 mL de metanol. O meio reacional foi preparado de forma anidra utilizando-se linha de Schlenk e nitrogênio. Em seguida, um balão de hidrogênio foi adicionado ao sistema e a reação foi mantida selada e sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Filtrou-se o meio reacional em celite e o solvente foi removido à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-43** como um sólido branco em um rendimento de 93%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.50 (d, J = 243.4 Hz), 153.56 (s), 141.22 (s), 136.97 (s), 135.63 (s), 128.05 (d, J = 8.0 Hz), 124.52 (s), 123.42 (s), 115.52 (d, J = 21.2 Hz), 114.71 (s), 113.65 (s), 78.80 (s), 28.17 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -116.36 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 303.1509, found 303.1511

3.41. Síntese do composto benzil 4-(5-((4-*tert*-butoxicarbonil)amino)-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)carbamoil)pirazina-2-il)piperazina-1-carboxilato (ARP-44**)**

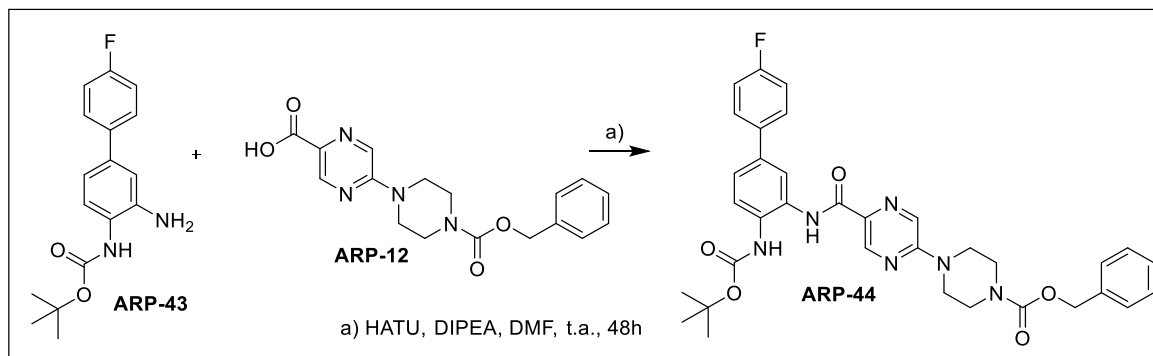


Figura 69. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-44**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,59mmol do composto **ARP-12** (1,2eq), 0,69mmol de HATU (1,4eq), 1,3mmol de DIPEA (2,8eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,49mmol do composto **ARP-43** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (100% acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-44** como um sólido branco em um rendimento de 67%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 3H), 7.44 – 7.27 (m, 9H), 5.13 (s, 3H), 3.81 – 3.77 (m, 4H), 3.57 (s, 4H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.87 (s), 161.85 (d, J = 244.8 Hz), 155.10 (s), 154.50 (s), 153.88 (s), 142.24 (s), 136.78 (s), 136.18 (s), 136.04 (d, J = 2.9 Hz), 132.25 (s), 132.11 (s), 128.95 (d, J = 22.8 Hz), 128.52 (s), 128.45 (s), 127.92 (s), 127.64 (s), 125.85 (s), 122.80 (s), 121.91 (s), 115.79 (d, J = 21.4 Hz), 79.83 (s), 66.42 (s), 43.54 (s), 42.90 (s), 28.09 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -115.50 (s)

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{F}$: 627.2731, found 627.2733; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5\text{FNa}$: 649.2551, found 649.2553

3.42. Síntese do composto *tert*-butil (4'-fluoro-3-(5-(piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (**ARP-45**)

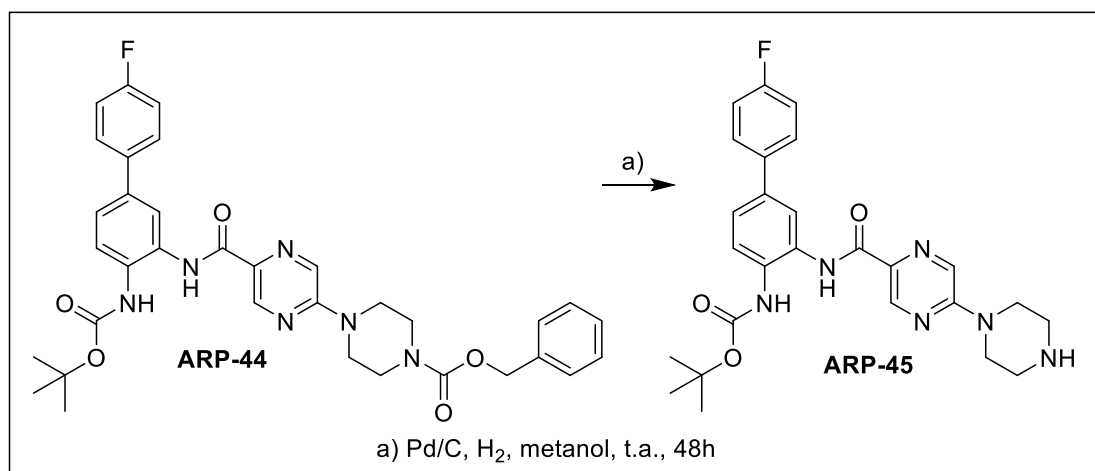


Figura 70. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-45**

Procedimento:

Em um balão de 100mL foram adicionados 0,64mmol do composto **ARP-44**, 10% m/m de Pd/C e 15 mL de metanol. O meio reacional foi preparado de forma anidra utilizando-se linha de Schlenk e nitrogênio. Em seguida, um balão de hidrogênio foi adicionado ao sistema e a reação foi mantida selada e sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Filtrou-se o meio reacional em celite e o solvente foi removido à pressão reduzida para obtenção do composto **ARP-45** como um sólido branco em um rendimento de 89%.

Caracterização:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H), 3.71 – 3.67 (m, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.96 (s), 161.85 (d, *J* = 244.5 Hz), 155.27 (s), 153.88 (s), 142.33 (s), 136.06 (d, *J* = 3.0 Hz), 132.20 (s), 131.76 (s), 129.02 (s), 128.64 (s), 128.48 (d, *J* = 8.2 Hz), 125.88 (s), 122.75 (s), 121.86 (s), 115.79 (d, *J* = 21.4 Hz), 79.83 (s), 45.01 (s), 44.76 (s), 28.08 (s).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -115.51 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{26}H_{30}N_6O_3F$: 493.2363, found 493.2368; $[M+Na]^+$ calculated for $C_{26}H_{29}N_6O_3FNa$: 515.2183, found 515.2188

3.43. Síntese do composto tert-butil (3-(5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (ARP-46)

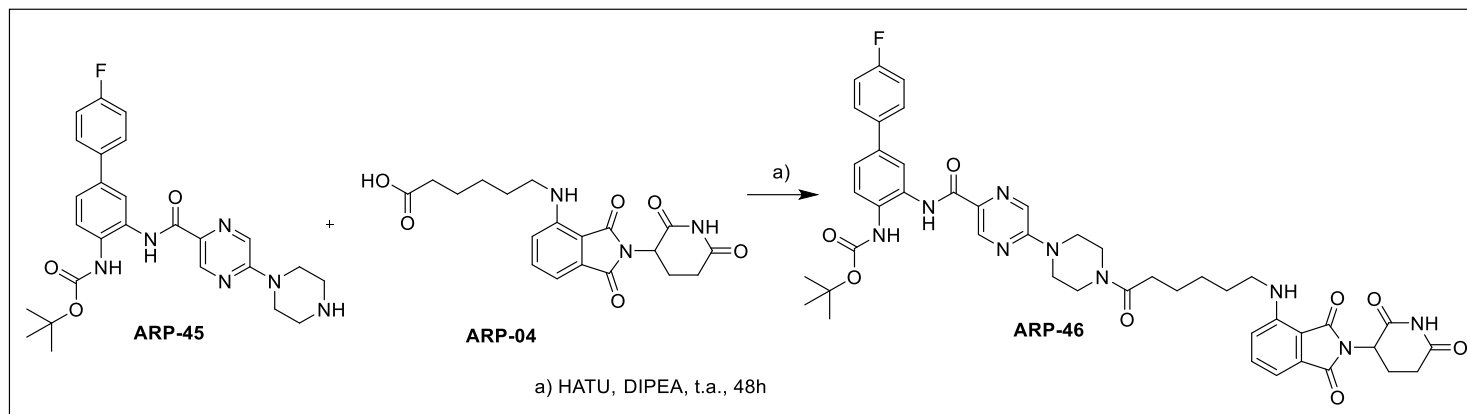


Figura 71. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-46**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,25mmol do composto **ARP-04** (1,1eq), 0,30mmol de HATU (1,2eq), 0,61mmol de DIPEA (2,6eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,23mmol do composto **ARP-45** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 20:80 hexano:acetato de etila, 5:95 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-46** como um sólido amarelo em um rendimento de 55,3%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.74 – 3.60 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 12.6, 6.7 Hz, 2H), 2.91 – 2.71 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 11H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.67 (s), 171.14 (s), 169.68 (s), 168.54 (s), 167.69 (s), 165.65 (s), 162.83 (s), 162.62 (d, J = 246.7 Hz), 155.41 (s), 154.02 (s), 147.08 (s), 143.36 (s), 136.44 (s), 136.32 (s), 133.36 (s), 132.61 (s), 128.74 (d, J = 8.1 Hz), 127.76 (s), 125.41 (s), 124.57 (s), 122.85 (s), 116.78 (s), 115.75 (d, J = 21.5 Hz), 111.65 (s), 110.03 (s), 81.00 (s), 49.01 (s), 45.02 (s), 44.51 (s), 44.10 (s), 42.47 (s), 40.98 (s), 33.11 (s), 31.54 (s), 29.15 (s), 28.46 (s), 26.78 (s), 24.85 (s), 22.97 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.59 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_8\text{F}$: 862.3688, found 862.3690, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_8\text{FNa}$: 884.3508, found 884.3509

3.44. Síntese do composto *N*-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-47)

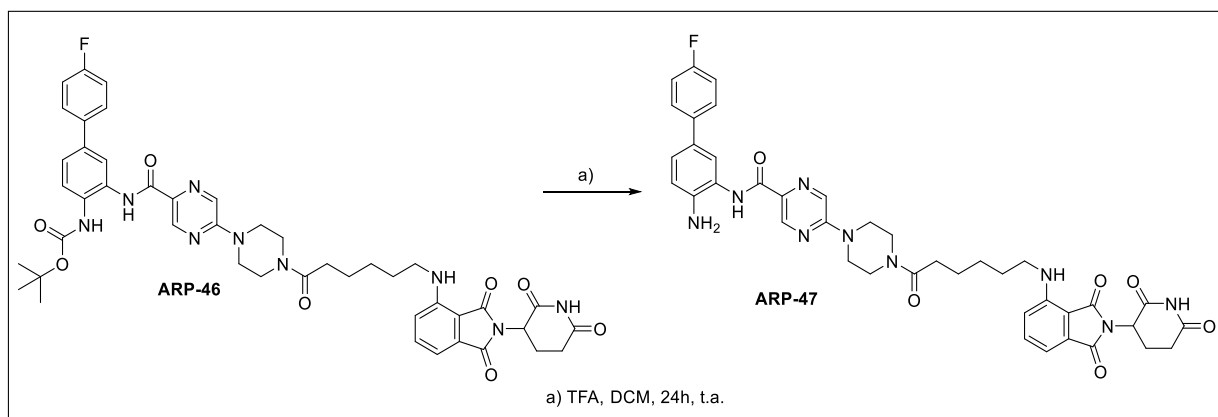


Figura 72. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-47**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,046mmol do composto **ARP-46** (1eq), 0,138mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (3% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-47** como um sólido amarelo em um rendimento de 68%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 6.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.67 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.73 (dq, J = 15.1, 7.4 Hz, 4H), 1.49 (dt, J = 15.8, 7.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.66 (s), 171.12 (s), 169.67 (s), 168.53 (s), 167.69 (s), 162.30 (s), 162.17 (d, J = 245.4 Hz), 155.38 (s), 147.07 (s), 143.14 (s), 139.78 (s), 136.89 (d, J = 3.1 Hz), 136.32 (s), 133.47 (s), 132.61 (s), 131.98 (s), 128.20 (d, J = 7.9 Hz), 127.79 (s), 125.32 (s), 124.85 (s), 123.26 (s), 118.55 (s), 116.78 (s), 115.60 (d, J = 21.4 Hz), 111.63 (s), 110.03 (s), 49.01 (s), 45.02 (s), 44.51 (s), 44.09 (s), 42.46 (s), 40.96 (s), 33.11 (s), 31.54 (s), 29.15 (s), 26.77 (s), 24.85 (s), 22.96 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.82 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_6\text{F}$: 762.3164, found 761.3162; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_6\text{FNa}$: 784.2983, found 784.2987

3.45. Síntese do composto *N*-(4-(3-(*tert*-butil)ureido)-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxoisopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (**ARP-48**)

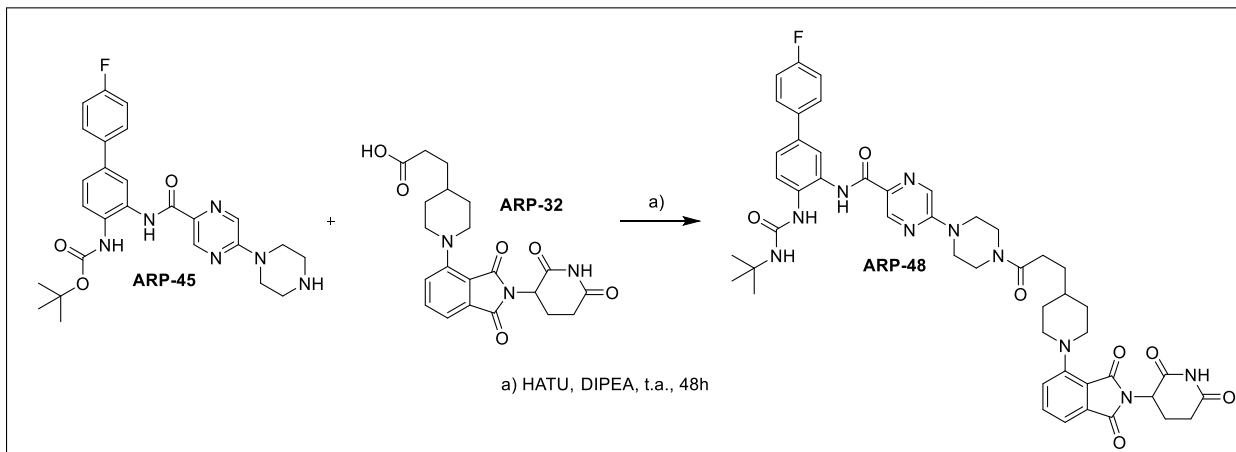


Figura 73. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-48**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,21mmol do composto **ARP-32** (1,2eq), 0,25mmol de HATU (1,4eq), 0,50mmol de DIPEA (2,8eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,18mmol do composto **ARP-45** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (10:90 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-48** como um sólido amarelo em um rendimento de 53%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.96 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.92 – 3.54 (m, 11H), 2.96 –

2.67 (m, 7H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.71 (dd, $J = 14.2$, 7.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.89 (s), 171.03 (s), 168.32 (s), 167.52 (s), 166.88 (s), 162.83 (s), 162.63 (d, $J = 246.3$ Hz), 155.43 (s), 154.01 (s), 150.99 (s), 143.37 (s), 137.72 (s), 136.42 (d, $J = 3.3$ Hz), 135.66 (s), 134.25 (s), 133.39 (s), 128.80 – 128.79 (m), 128.74 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.71 (s), 125.38 (s), 124.61 (s), 123.79 (s), 122.93 (s), 117.34 (s), 115.75 (d, $J = 21.4$ Hz), 115.50 (s), 81.00 (s), 52.14 (s), 51.81 (s), 49.25 (s), 45.04 (s), 44.53 (s), 44.12 (s), 40.98 (s), 35.16 (s), 32.27 (s), 31.66 (s), 31.56 (s), 31.07 (s), 30.42 (s), 28.47 (s), 22.83 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.57 (s).

3.46. Síntese do composto *N*-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-49)

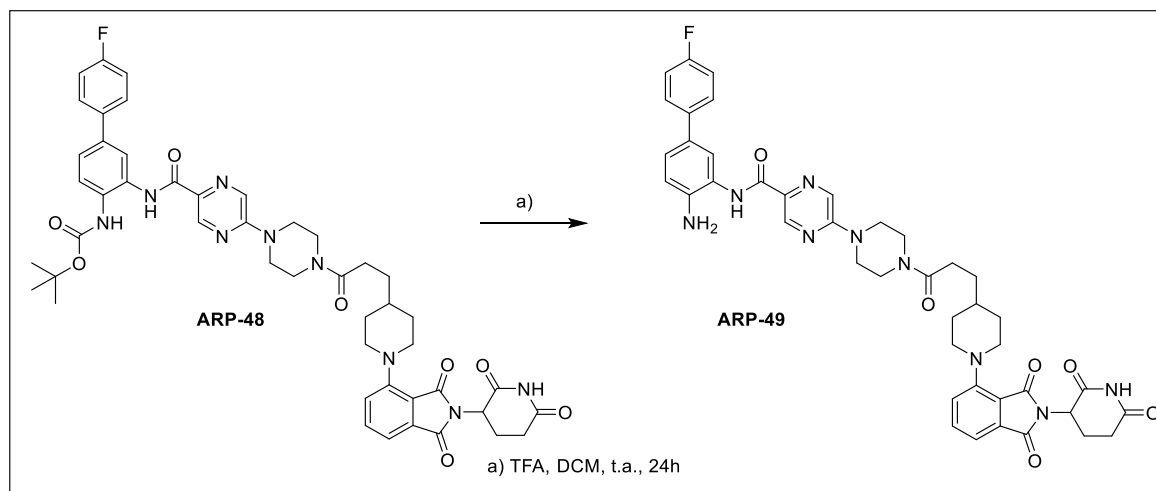


Figura 74. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-49**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,056mmol do composto **ARP-48** (1eq), 0,168mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e

removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-49** como um sólido amarelo em um rendimento de 75%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.89 – 3.63 (m, 10H), 2.93 – 2.67 (m, 5H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.88 (s), 171.04 (s), 168.34 (s), 167.52 (s), 166.87 (s), 162.29 (s), 162.17 (d, J = 245.5 Hz), 155.39 (s), 150.99 (s), 143.15 (s), 139.77 (s), 136.88 (d, J = 3.1 Hz), 135.65 (s), 134.25 (s), 133.49 (s), 132.00 (s), 128.20 (d, J = 7.9 Hz), 127.74 (s), 125.33 (s), 124.86 (s), 123.78 (s), 123.23 (s), 118.58 (s), 117.34 (s), 115.71 (s), 115.50 (s), 52.15 (s), 51.80 (s), 49.24 (s), 45.04 (s), 44.52 (s), 44.10 (s), 40.97 (s), 35.16 (s), 32.26 (s), 31.66 (s), 31.55 (s), 30.41 (s), 22.83 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.80 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_9\text{O}_6\text{F}$: 788.3320, found 788.3313, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_6\text{FNa}$: 810.3140, found 810.3134

3.47. Síntese do composto tert-butil (3-(5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (ARP-50)

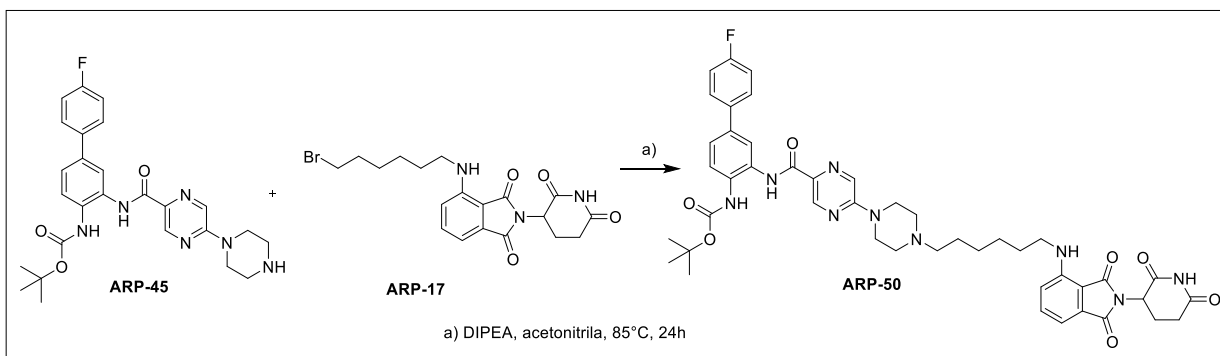


Figura 75. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-50**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,18mmol do composto **ARP-45** (1eq), 0,21mmol do composto **ARP-17** (1,2eq), 0,27mmol de DIPEA (1,5eq) e 10mL de acetonitrila. Manteve-se a reação sob agitação à 85°C por 24 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (50mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (2CV 50:50 hexano:acetato de etila, 3CV 100% acetato de etila e 1% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-50** como um sólido amarelo em um rendimento de 37%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 2.93 – 2.72 (m, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 4H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48 – 1.39 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.96 (s), 168.26 (s), 165.66 (s), 163.10 (s), 162.61 (d, $J = 246.4$ Hz), 155.62 (s), 154.00 (s), 146.52 (s), 143.46 (s), 140.68 (s), 136.47 (d, $J = 3.0$ Hz), 132.48 (s),

129.41 (s), 128.74 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.74 (s), 125.31 (s), 124.49 (s), 122.78 (s), 118.43 (s), 115.73 (d, $J = 21.5$ Hz), 111.64 (s), 103.65 (s), 80.91 (s), 58.52 (s), 52.84 (s), 49.17 (s), 44.46 (s), 42.81 (s), 31.52 (s), 29.25 (s), 28.47 (s), 27.28 (s), 26.94 (s), 26.73 (s), 22.85 (s).

MS (ESI) m/z 870.4 $[M+Na]^+$, 848.6 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ calculated for $C_{45}H_{51}N_9O_7$: 848.3895, found 848.3929; $[M+Na]^+$ calculated for $C_{45}H_{50}N_9O_7Na$: 870.3715, found 870.3749

3.48. Síntese do composto tert-butil (3-(5-(4-(12-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)dodecanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (ARP-51)

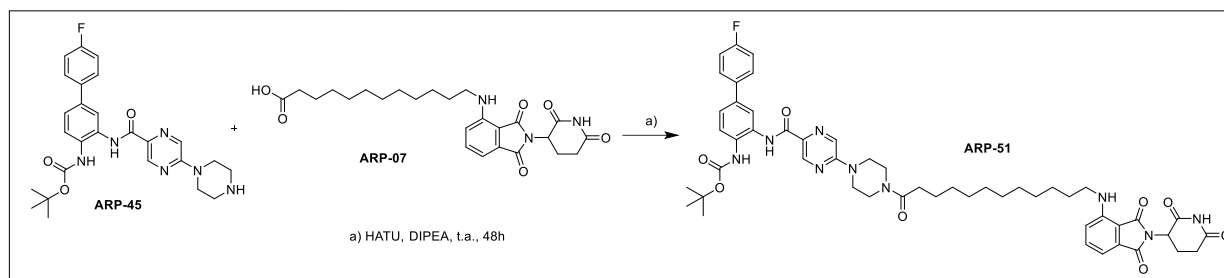


Figura 76. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-51**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,19mmol do composto **ARP-07** (1,2eq), 0,22mmol de HATU (1,4eq), 0,44mmol de DIPEA (2,8eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,16mmol do composto **ARP-45** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (10:90 hexano:acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-51** como um sólido amarelo em um rendimento de 50%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.26 (dd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 3H), 2.89 – 2.70 (m, 5H), 2.40 – 2.35 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 6H), 1.53 (s, 8H), 1.34 – 1.28 (m, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.23 (s), 171.10 (s), 169.66 (s), 168.45 (s), 167.77 (s), 162.87 (s), 162.64 (d, $J = 246.5$ Hz), 155.47 (s), 154.00 (s), 147.19 (s), 143.40 (s), 136.25 (s), 133.34 (s), 132.64 (s), 128.76 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.72 (s), 125.87 (s), 124.22 (s), 123.22 (s), 116.79 (s), 115.75 (d, $J = 21.4$ Hz), 111.49 (s), 109.97 (s), 80.98 (s), 49.01 (s), 45.08 (s), 44.58 (s), 44.14 (s), 42.79 (s), 40.92 (s), 33.46 (s), 31.57 (s), 29.67 (s), 29.64 (s), 29.62 (s), 29.60 (s), 29.57 (s), 29.55 (s), 29.52 (s), 29.39 (s), 29.34 (s), 28.47 (s), 22.96 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_9\text{O}_8\text{F}$: 946.4627, found 946.4660; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{N}_9\text{O}_8\text{FNa}$: 968.4447, found 968.4481

3.49. Síntese do composto *tert*-butil (3-(5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilna]-4-il)carbamato (ARP-52)

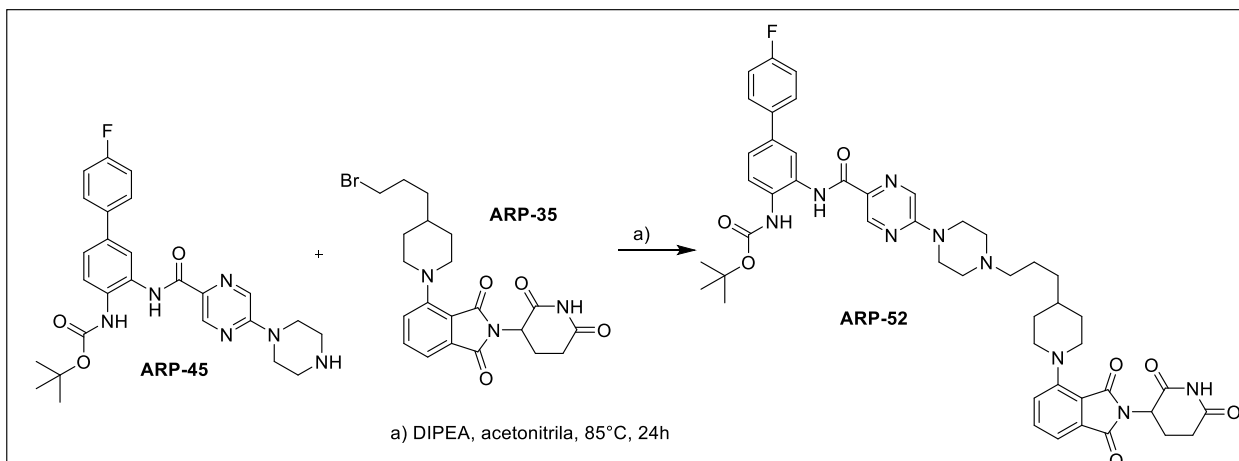


Figura 77. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-52**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,18mmol do composto **ARP-45** (1eq), 0,21mmol do composto **ARP-35** (1,2eq), 0,27mmol de DIPEA (1,5eq) e 10mL de acetonitrila. Manteve-se a reação sob agitação à 85°C por 24 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (50mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 100% acetato de etila, 2% metanol em acetato de etila) para obtenção do composto **ARP-52** como um sólido amarelo em um rendimento de 36%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 6H), 2.92 – 2.70 (m, 5H), 2.60 – 2.53 (m, 4H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.49 – 1.46 (m, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.09 (s), 168.37 (s), 167.55 (s), 166.85 (s), 163.10 (s), 162.60 (d, $J = 246.2$ Hz), 155.62 (s), 153.99 (s), 151.07 (s), 143.46 (s), 137.56 (s), 136.46 (d, $J = 3.1$ Hz), 135.60 (s), 134.27 (s), 132.45 (s), 128.73 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.72 (s), 125.34 (s), 124.51 (s), 123.78 (s), 122.82 (s), 117.25 (s), 115.72 (d, $J = 21.4$ Hz), 115.37 (s), 80.89 (s), 58.92 (s), 52.86 (s), 52.28 (s), 51.95 (s), 49.24 (s), 44.47 (s), 35.59 (s), 34.38 (s), 32.52 (s), 32.50 (s), 31.56 (s), 24.09 (s), 22.84 (s).

MS (ESI) m/z 874.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_7\text{F}$: 874.4052, found 874.4051; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_9\text{O}_7\text{FNa}$: 896.3871, found 896.3870

3.50. Síntese do composto N-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila/-3-il)5-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisodindolin-4-il)amino-hexil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida
(**ARP-53**)

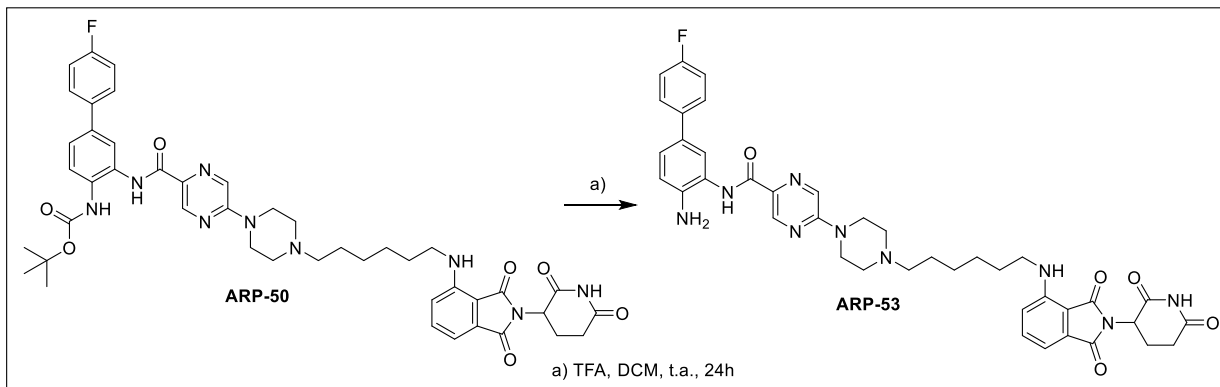


Figura 78. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-53**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,063mmol do composto **ARP-50** (1eq), 0,189mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (5% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-53** como um sólido amarelo em um rendimento de 13%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.93 – 2.72 (m, 4H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.89 (s), 168.28 (s), 168.21 (s), 165.66 (s), 162.53 (s), 162.17 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.60 (s), 146.53 (s), 143.23 (s), 140.69 (s), 139.81 (s), 136.95 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.98 (s), 129.42 (s), 128.22 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.76 (s), 125.25 (s), 123.27 (s), 118.52 (s), 118.43 (s), 115.59 (d, $J = 21.4$ Hz), 111.65 (s), 58.54 (s), 52.86 (s), 49.18 (s), 44.48 (s), 42.82 (s), 31.52 (s), 29.26 (s), 27.30 (s), 26.95 (s), 26.76 (s), 22.86 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.90 (s).

MS (ESI) m/z 748.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_9\text{O}_5\text{F}$: 748.3371, found 748.3372; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_5\text{FNa}$: 770.3191, found 770.3195

3.51. Síntese do composto N-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-5-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperidin-4-il)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-54)

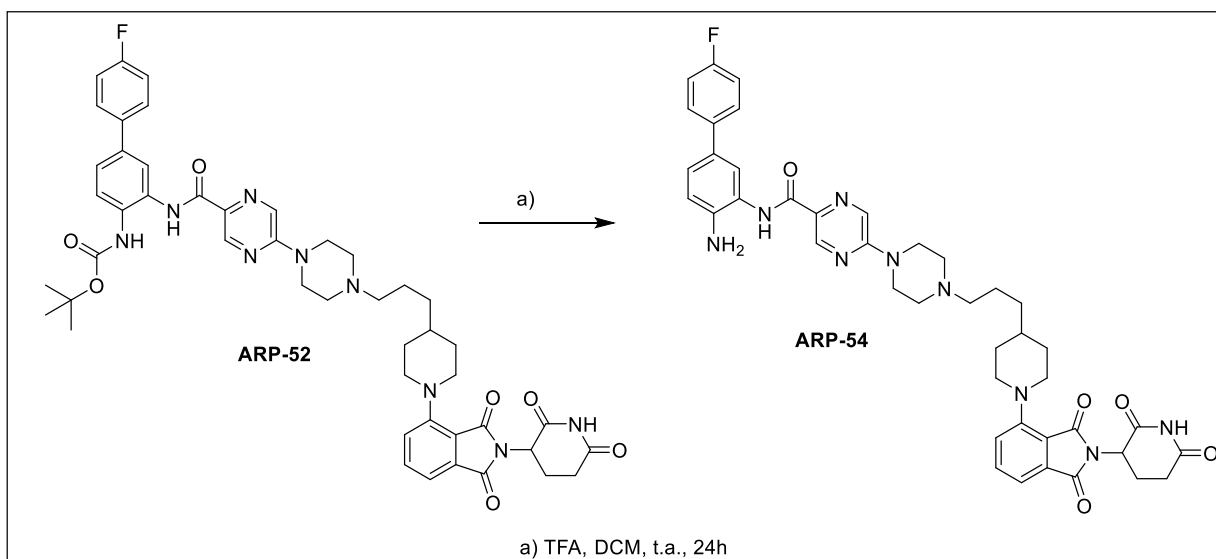


Figura 79. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-54**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,048mmol do composto **ARP-52** (1eq), 0,144mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio

(2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (2% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-54** como um sólido amarelo em um rendimento de 48%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 6H), 2.92 – 2.66 (m, 6H), 2.60 – 2.55 (m, 4H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 1.52 – 1.45 (m, 3H), 1.40 – 1.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.06 (s), 168.35 (s), 167.56 (s), 166.86 (s), 162.54 (s), 162.16 (d, $J = 245.3$ Hz), 155.59 (s), 151.08 (s), 143.23 (s), 139.81 (s), 136.94 (d, $J = 3.2$ Hz), 135.60 (s), 134.27 (s), 132.63 (s), 131.95 (s), 128.20 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.74 (s), 125.23 (s), 124.96 (s), 123.78 (s), 123.26 (s), 118.51 (s), 117.25 (s), 115.58 (d, $J = 21.4$ Hz), 115.37 (s), 58.93 (s), 52.87 (s), 52.29 (s), 51.96 (s), 49.24 (s), 44.48 (s), 35.59 (s), 34.39 (s), 32.52 (s), 32.50 (s), 31.56 (s), 24.10 (s), 22.84 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.90 (s).

3.52. Síntese do composto tert-butil (3-(5-(4-(9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoil)piperain-1-il)pirazina-2-carboxamida)-41-fluoro-[1,1'-bifenila]-4-il)carbamato (ARP-55)

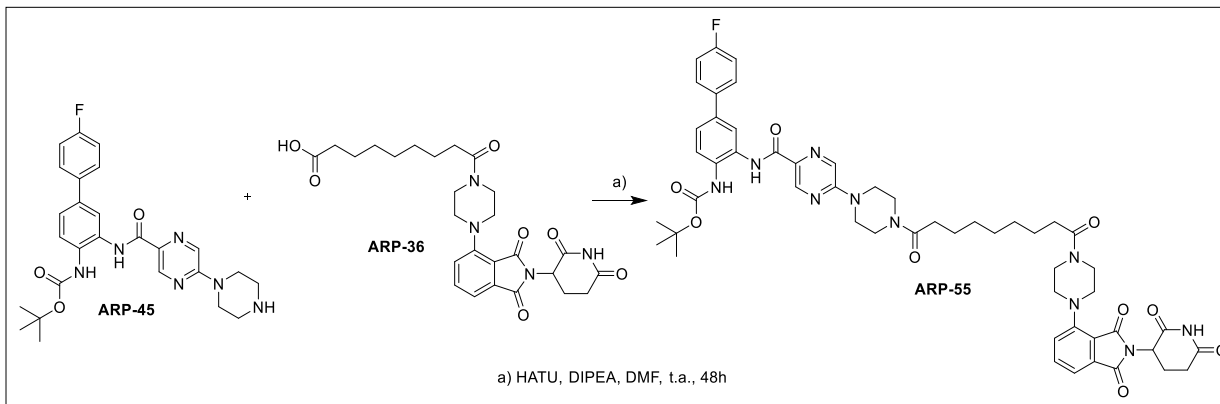


Figura 80. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-55**

Procedimento:

Em um balão de 50mL adicionou-se 0,26mmol do composto **ARP-36** (2eq), 0,29mmol de HATU (2,2eq), 0,53mmol de DIPEA (4,4eq) e 5mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação à 0°C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,13mmol do composto **ARP-45** (1eq) em 3mL de DMF anidro e manteve-se a reação sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por 48 horas. Adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (3x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel gradiente (3CV 100% diclorometano, 7CV 0-5% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-55** como um sólido amarelo em um rendimento de 57,6%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz,

¹H), 3.92 – 3.61 (m, 13H), 3.42 – 3.25 (m, 4H), 2.93 – 2.71 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 5H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 5H), 1.52 (s, 9H), 1.37 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.11 (s), 171.95 (s), 171.00 (s), 168.28 (s), 167.28 (s), 166.79 (s), 162.86 (s), 162.62 (d, *J* = 246.7 Hz), 155.45 (s), 154.02 (s), 150.04 (s), 143.37 (s), 137.70 (s), 136.41 (d, *J* = 3.2 Hz), 136.00 (s), 134.27 (s), 133.31 (s), 128.74 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.73 (s), 125.39 (s), 124.60 (s), 123.51 (s), 122.86 (s), 118.16 (s), 116.58 (s), 115.74 (d, *J* = 21.5 Hz), 80.99 (s), 52.16 (s), 50.43 (s), 49.35 (s), 45.89 (s), 45.05 (s), 44.54 (s), 44.14 (s), 41.51 (s), 40.91 (s), 33.40 (s), 33.36 (s), 31.54 (s), 29.36 (s), 29.33 (s), 29.29 (s), 28.46 (s), 25.32 (s), 25.22 (s), 22.80 (s).

MS (ESI) *m/z* 987.8 [M+H]⁺

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calculated for C₅₂H₆₀N₁₀O₉F: 987.4529, found 987.4548; [M+Na]⁺ calculated for C₅₂H₅₉N₁₀O₉FNa: 1009.4348, found 1009.4363

3.53. Síntese do composto N-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila-3-il]-5-(4-(9-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)piperazin-1-il)-9-oxononanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-56)

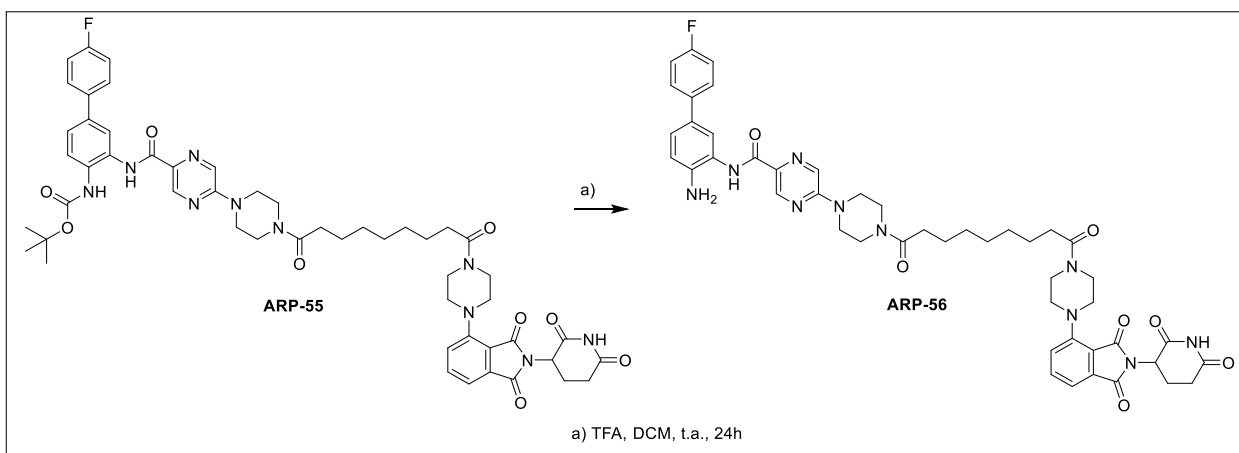


Figura 81. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-56**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,051mmol do composto **ARP-55** (1eq), 0,153mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato

de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (2% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-54** como um sólido amarelo em um rendimento de 61%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 – 3.62 (m, 13H), 3.43 – 3.22 (m, 5H), 2.94 – 2.69 (m, 4H), 2.41 – 2.34 (m, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.38 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.10 (s), 171.93 (s), 170.96 (s), 168.27 (s), 167.28 (s), 166.79 (s), 162.32 (s), 162.17 (d, $J = 245.5$ Hz), 155.42 (s), 150.05 (s), 143.15 (s), 139.79 (s), 136.88 (d, $J = 3.1$ Hz), 135.99 (s), 134.28 (s), 133.42 (s), 131.98 (s), 128.20 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.76 (s), 125.33 (s), 124.85 (s), 123.51 (s), 123.25 (s), 118.56 (s), 118.16 (s), 116.57 (s), 115.60 (d, $J = 21.4$ Hz), 52.16 (s), 50.43 (s), 49.35 (s), 45.88 (s), 45.07 (s), 44.54 (s), 44.14 (s), 41.50 (s), 40.92 (s), 33.40 (s), 33.36 (s), 31.54 (s), 29.36 (s), 29.32 (s), 29.29 (s), 25.32 (s), 25.23 (s), 22.80 (s).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.82 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{F}$: 887.4004, found 887.4005; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{FNa}$: 909.3824, found 909.3821

3.54. Síntese do composto N-(4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenila]-3-il)-5-(4-(12-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisodindolin-4-il)amino)dodecanoil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (ARP-58)

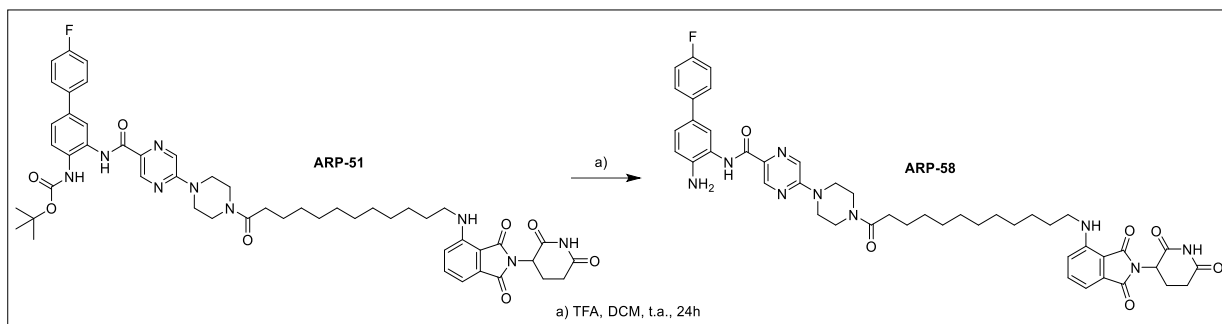


Figura 82. Etapa sintética de obtenção do composto **ARP-58**

Procedimento:

Em um balão de 25mL foram adicionados 0,052mmol do composto **ARP-51** (1eq), 0,156mmol de TFA (3eq) e 10mL de DCM. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Removeu-se o solvente do meio reacional à pressão reduzida, adicionou-se acetato de etila (100mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50mL) e água destilada (2x50mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica, filtrou-se e removeu-se o solvente à pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se sílica como fase estacionária e fase móvel isocrática (2% metanol em diclorometano) para obtenção do composto **ARP-58** como um sólido amarelo em um rendimento de 59%.

Caracterização:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 4H), 6.89 (t, 2H), 6.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.76 – 3.61 (m, 5H), 3.25 (dd, $J = 12.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.92 – 2.69 (m, 3H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 4H), 1.43 – 1.27 (m, 14H).

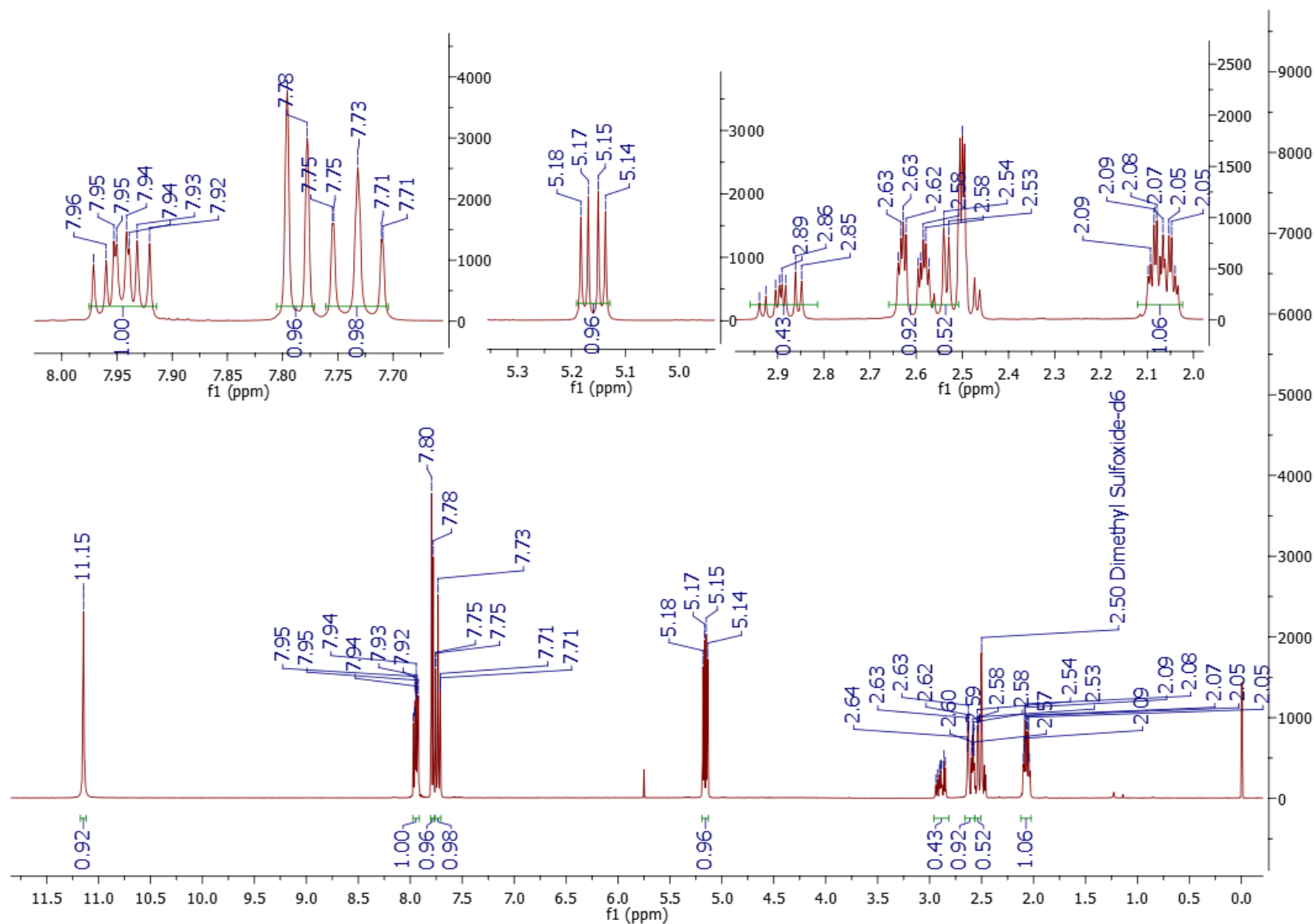
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.22 (s), 171.13 (s), 169.65 (s), 168.48 (s), 167.77 (s), 162.31 (s), 162.17 (d, $J = 245.3$ Hz), 155.42 (s), 147.17 (s), 143.17 (s), 139.79 (s), 136.89 (d, $J = 3.1$ Hz),

136.24 (s), 133.43 (s), 132.63 (s), 131.99 (s), 128.20 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.75 (s), 125.33 (s), 124.85 (s), 123.27 (s), 118.56 (s), 116.78 (s), 115.60 (d, $J = 21.4$ Hz), 111.48 (s), 109.96 (s), 49.00 (s), 45.08 (s), 44.55 (s), 44.14 (s), 42.78 (s), 40.91 (s), 33.46 (s), 31.56 (s), 29.56 (s), 29.54 (s), 29.51 (s), 29.39 (s), 29.34 (s), 25.37 (s), 22.95 (s).

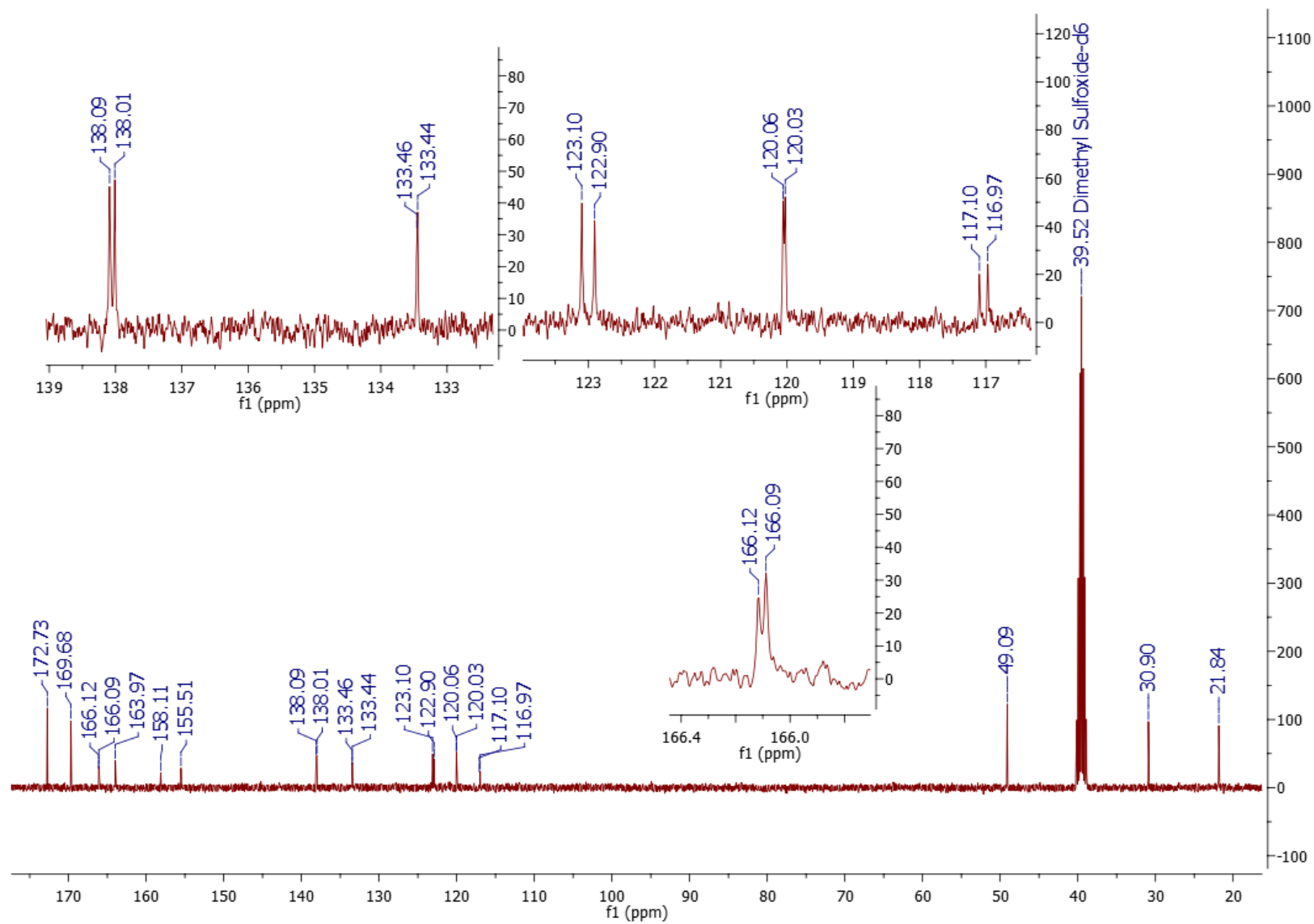
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.83 (s).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_6\text{F}$: 846.4103, found 846.4122; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_9\text{O}_6\text{FNa}$: 868.3922, found 868.3941.

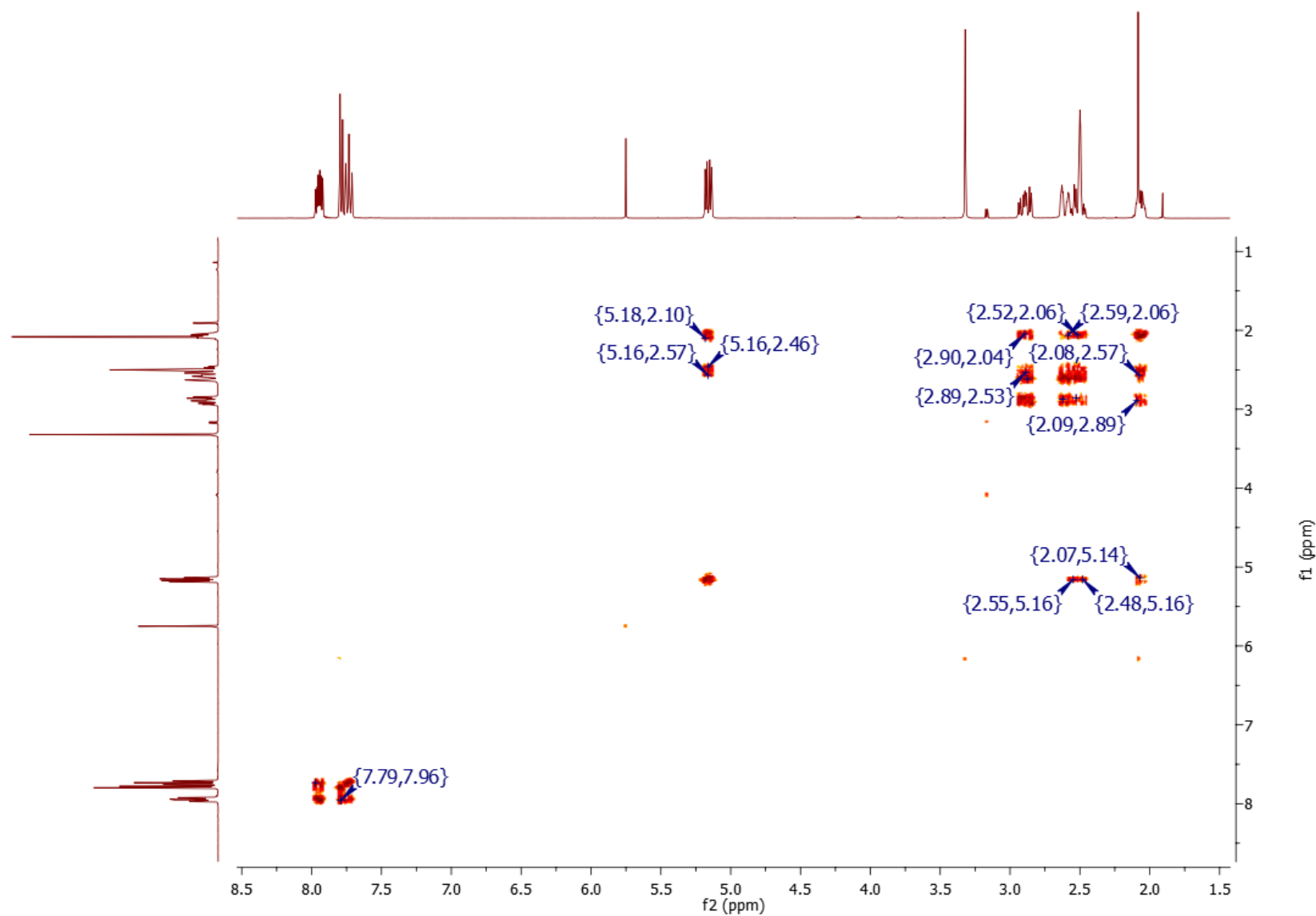
4. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL (PROTACs)



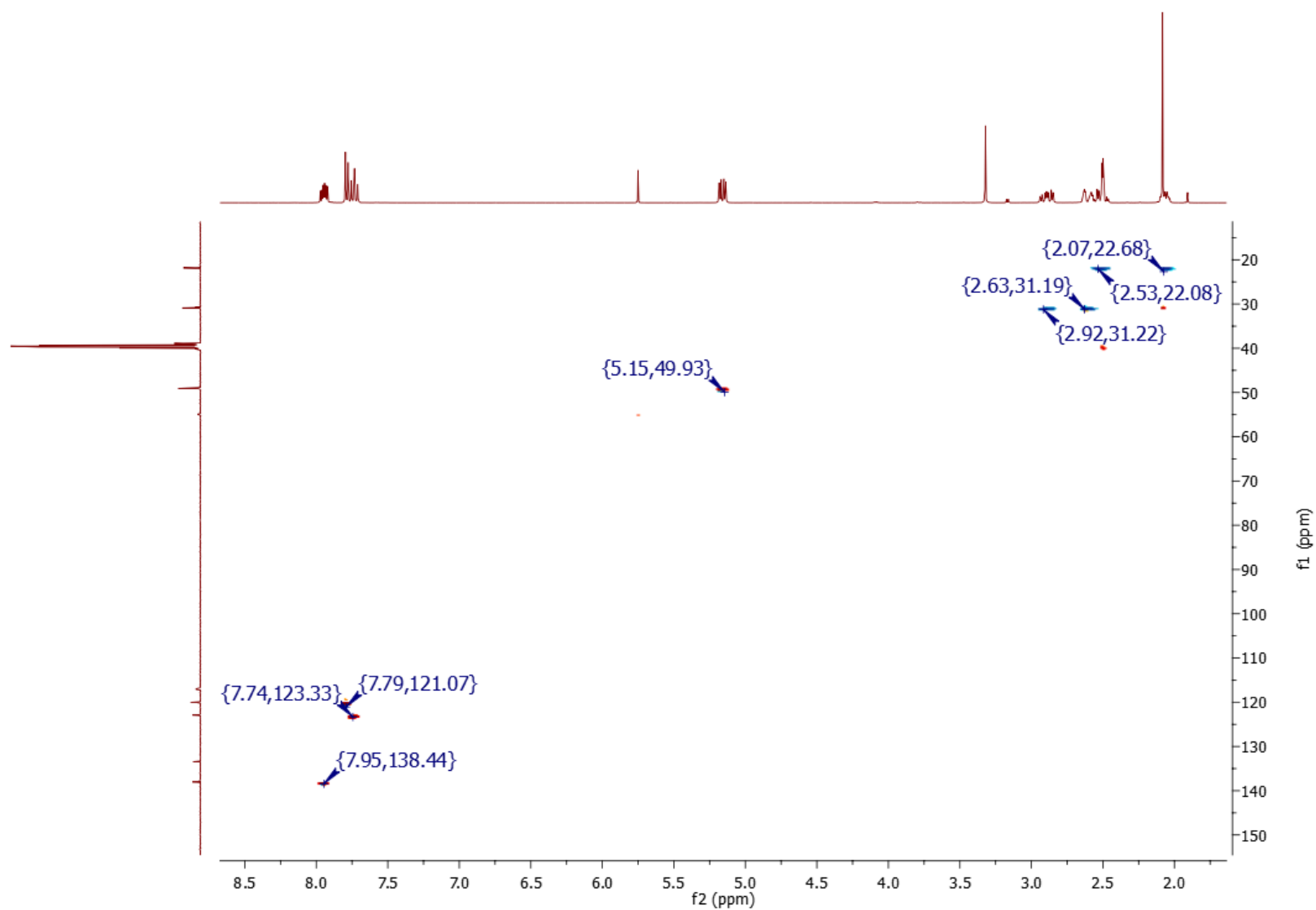
Espectro 66. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-01** (400MHz – DMSO-d_6)



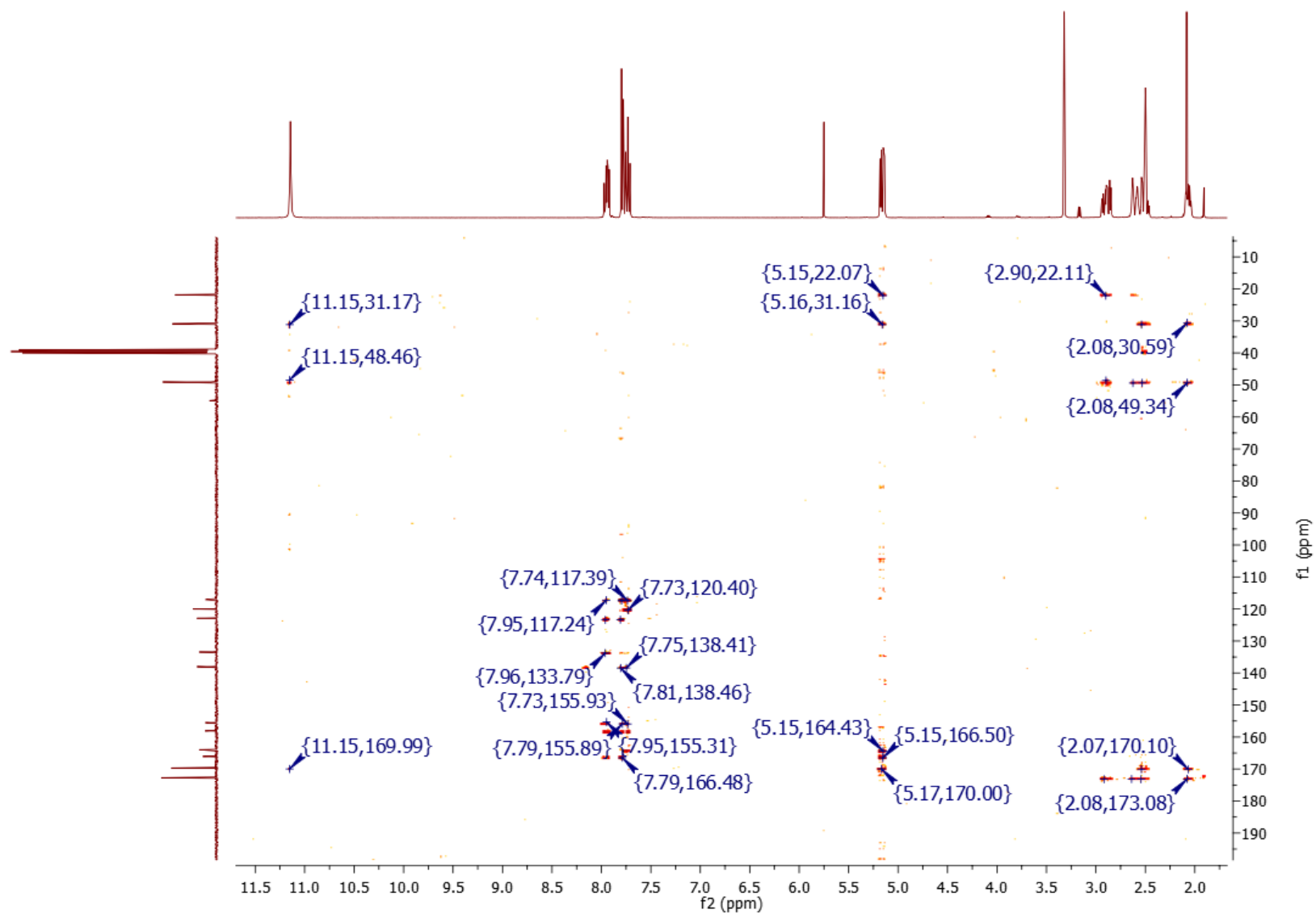
Espectro 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-01** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



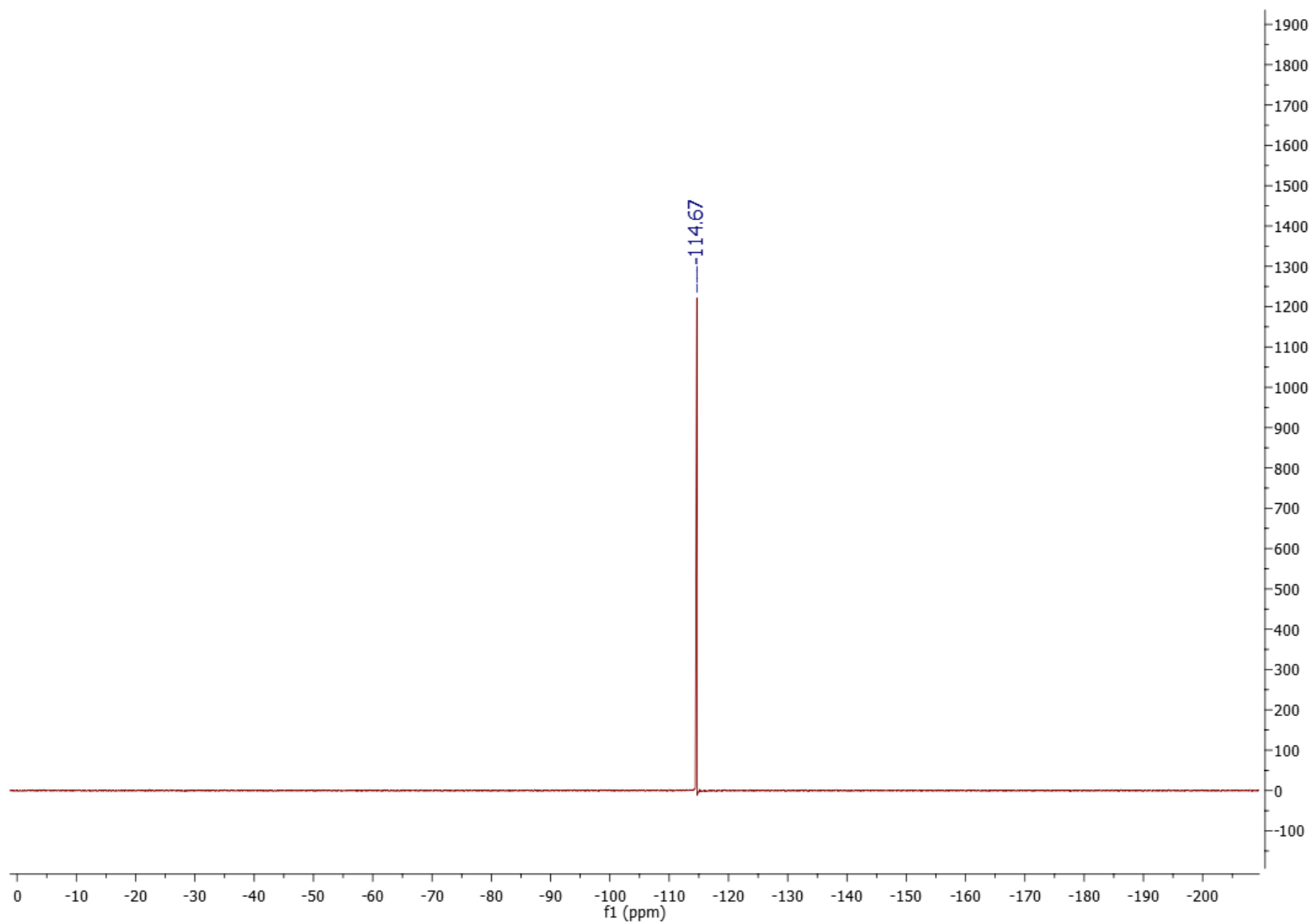
Espectro 68. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-01**



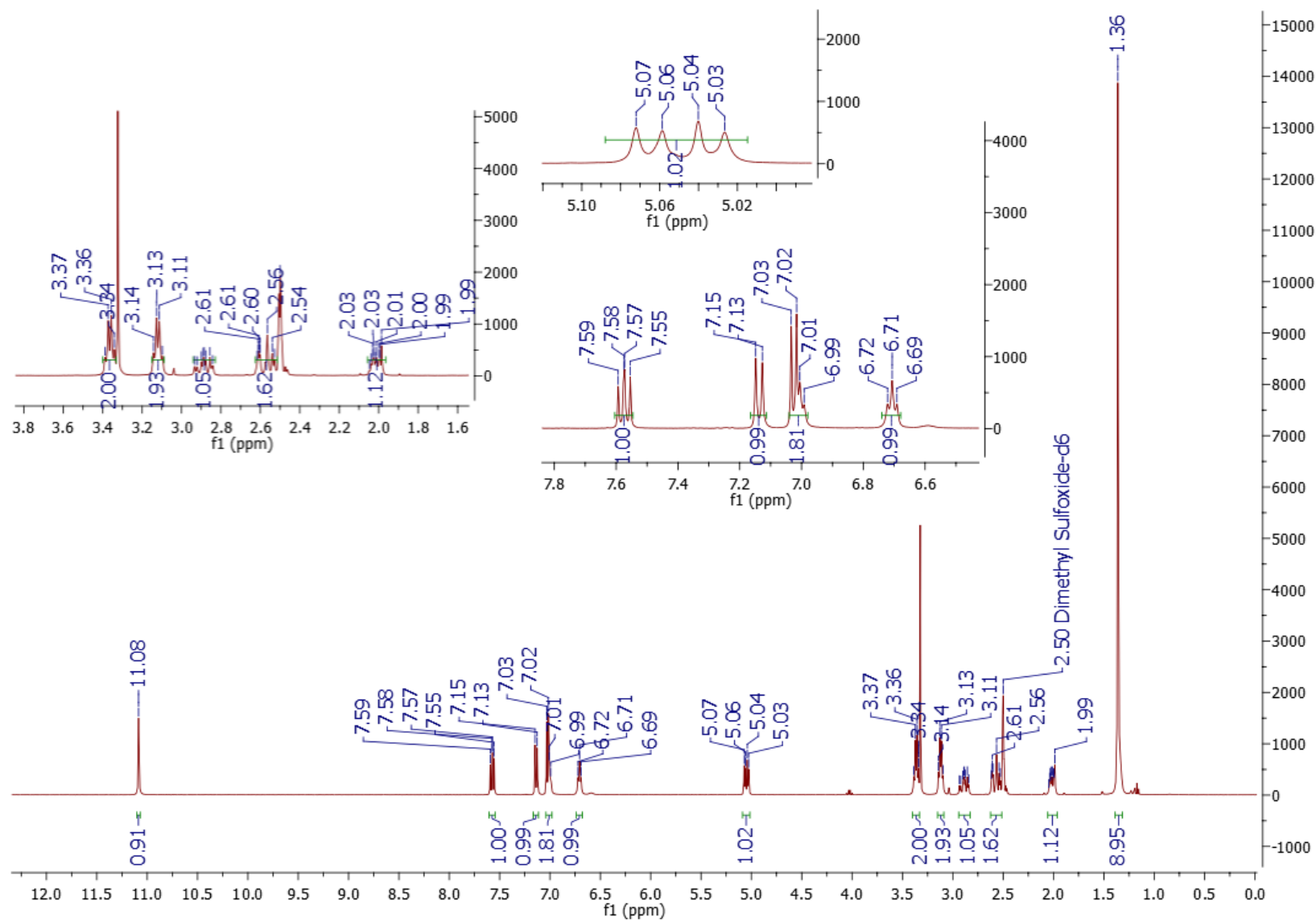
Espectro 69. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-01**



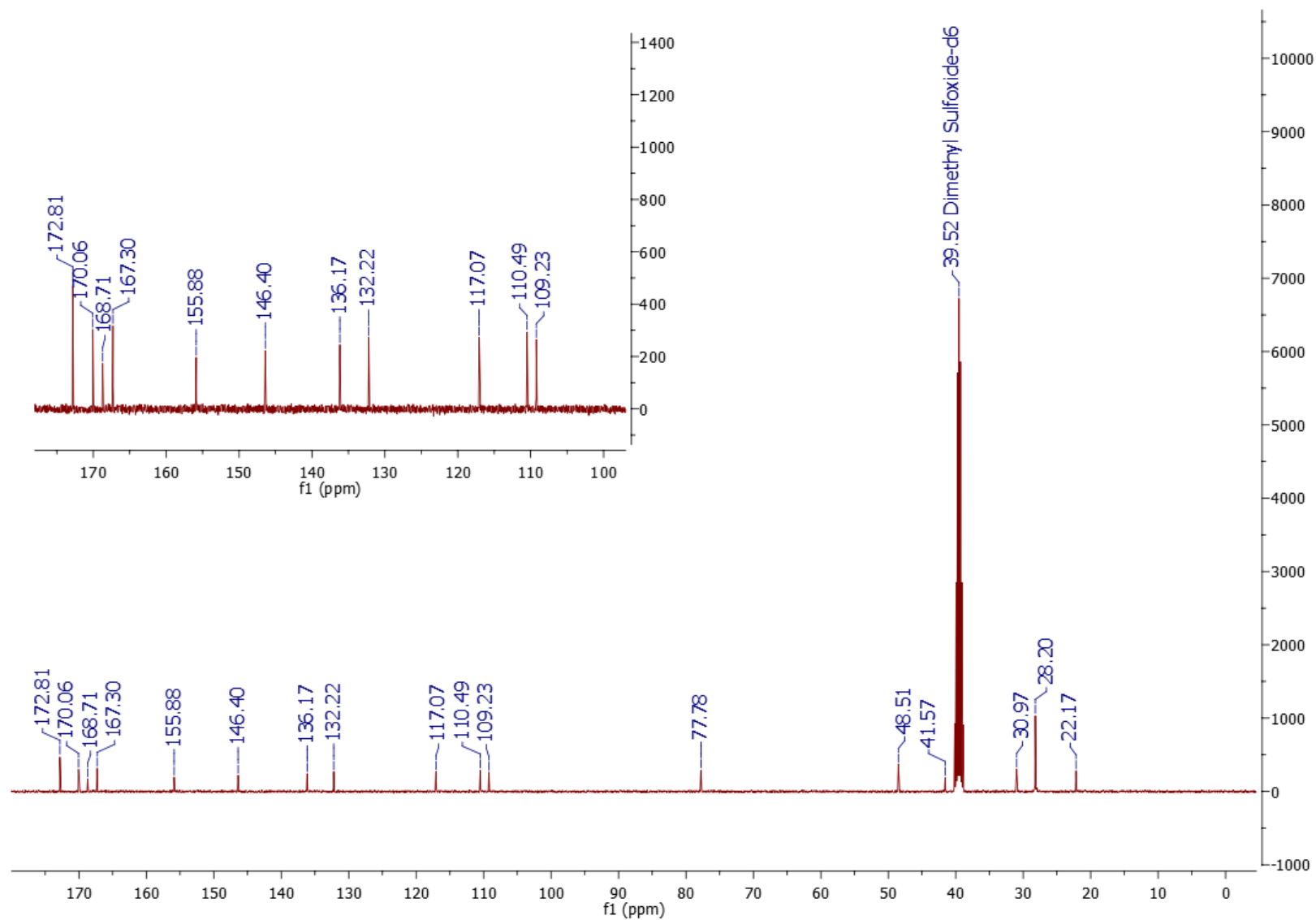
Espectro 70. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-01**



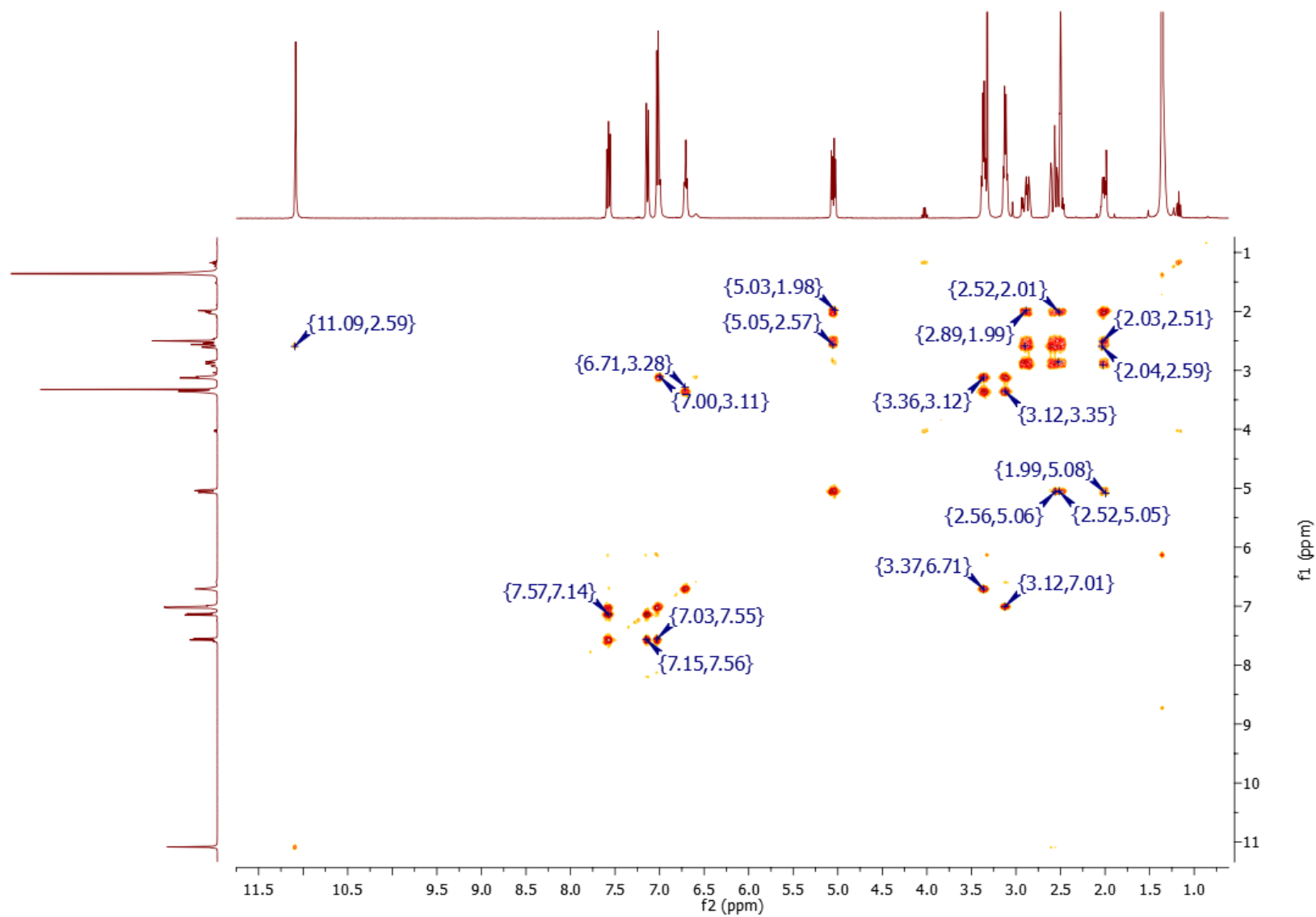
Espectro 71. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-01** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



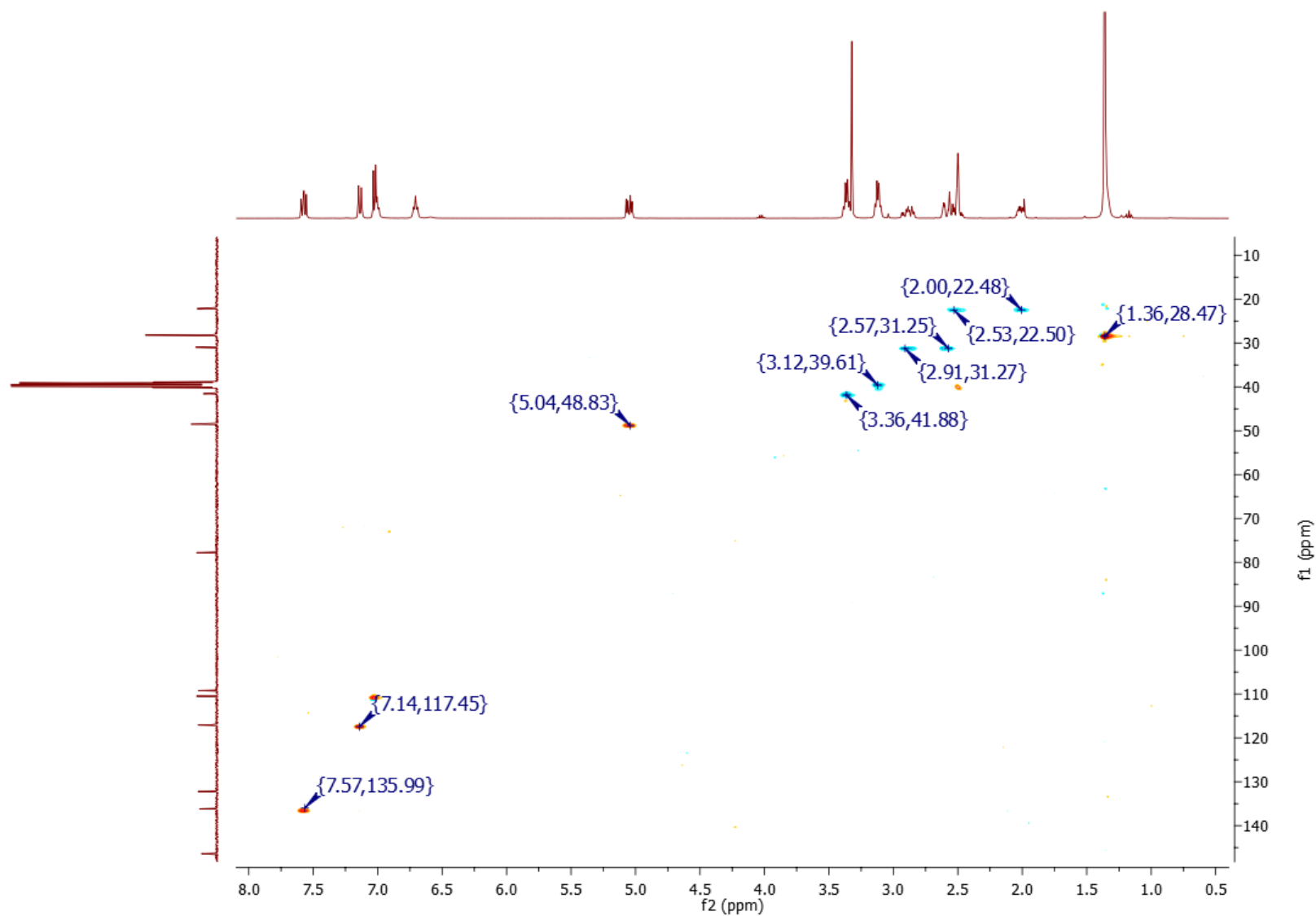
Espectro 72. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-02** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



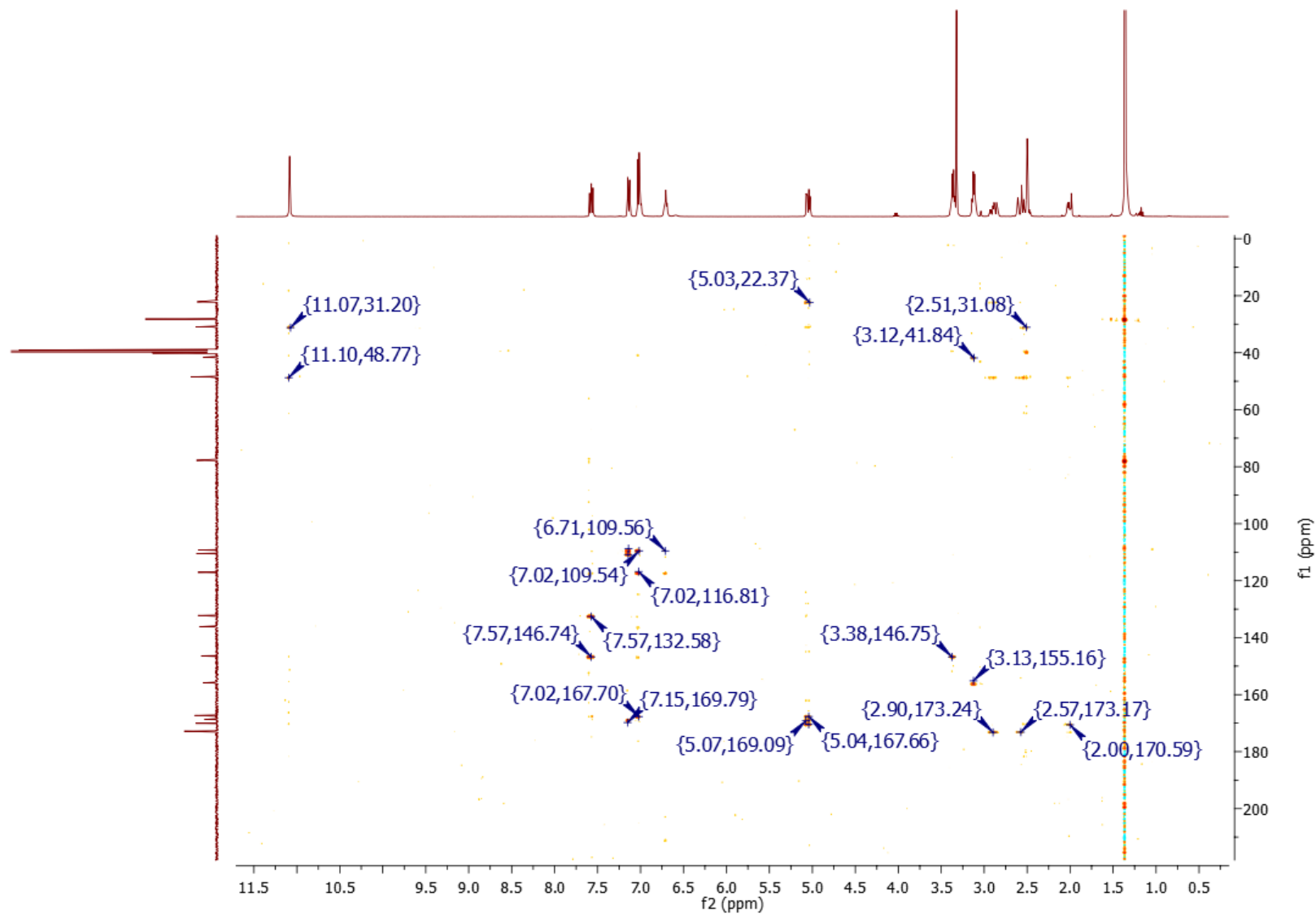
Espectro 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-02** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



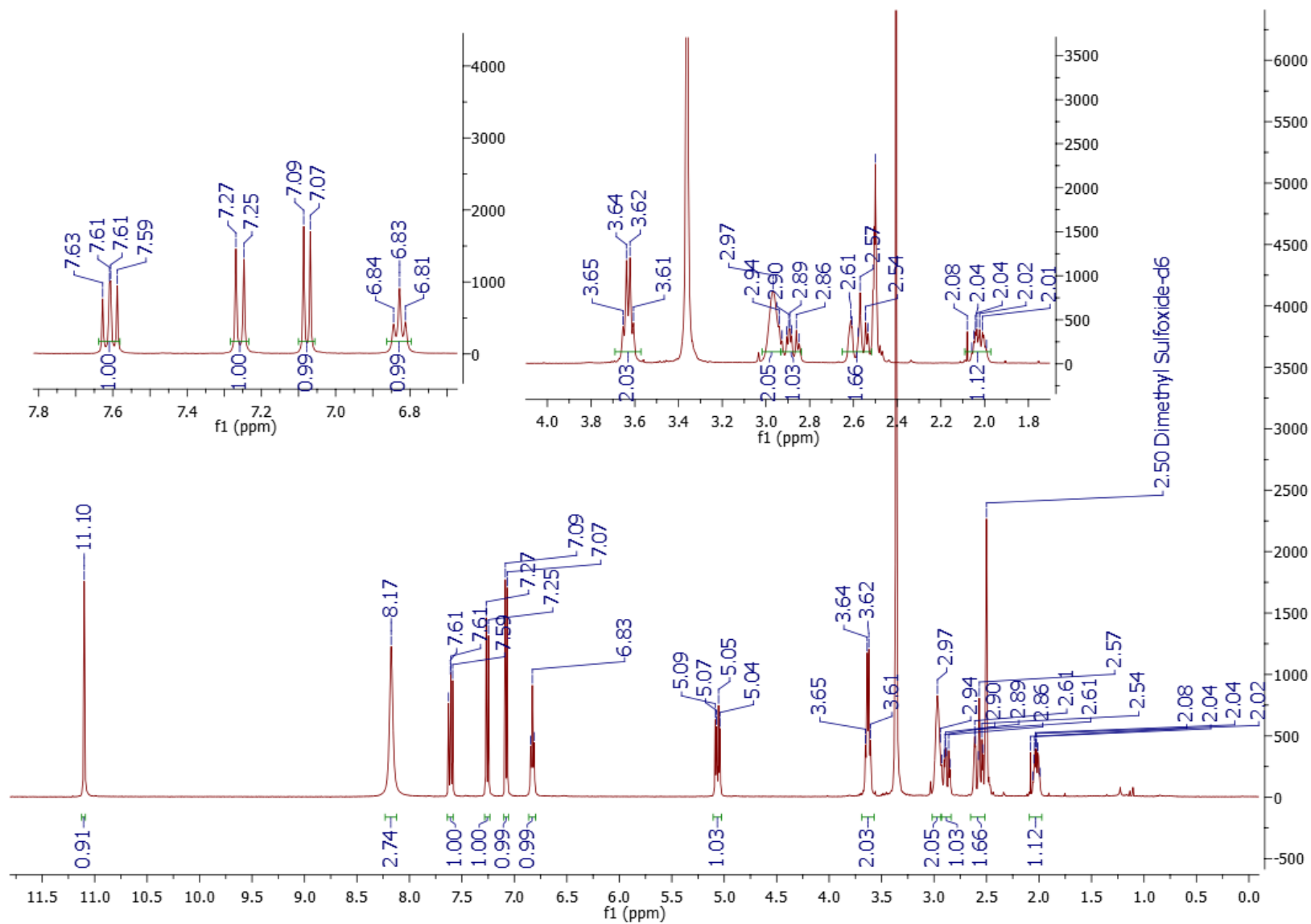
Espectro 74. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-02**



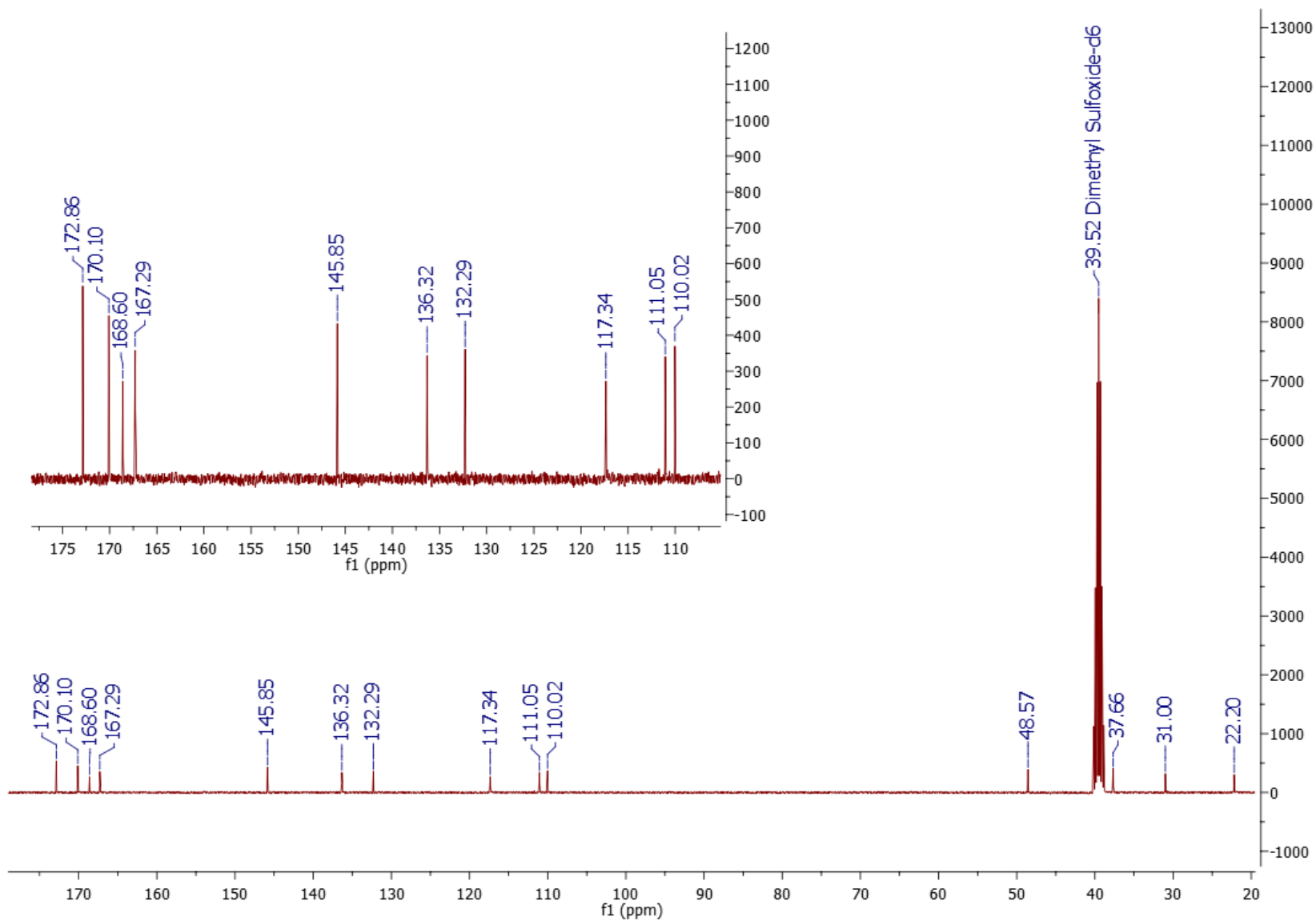
Espectro 75. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-02**



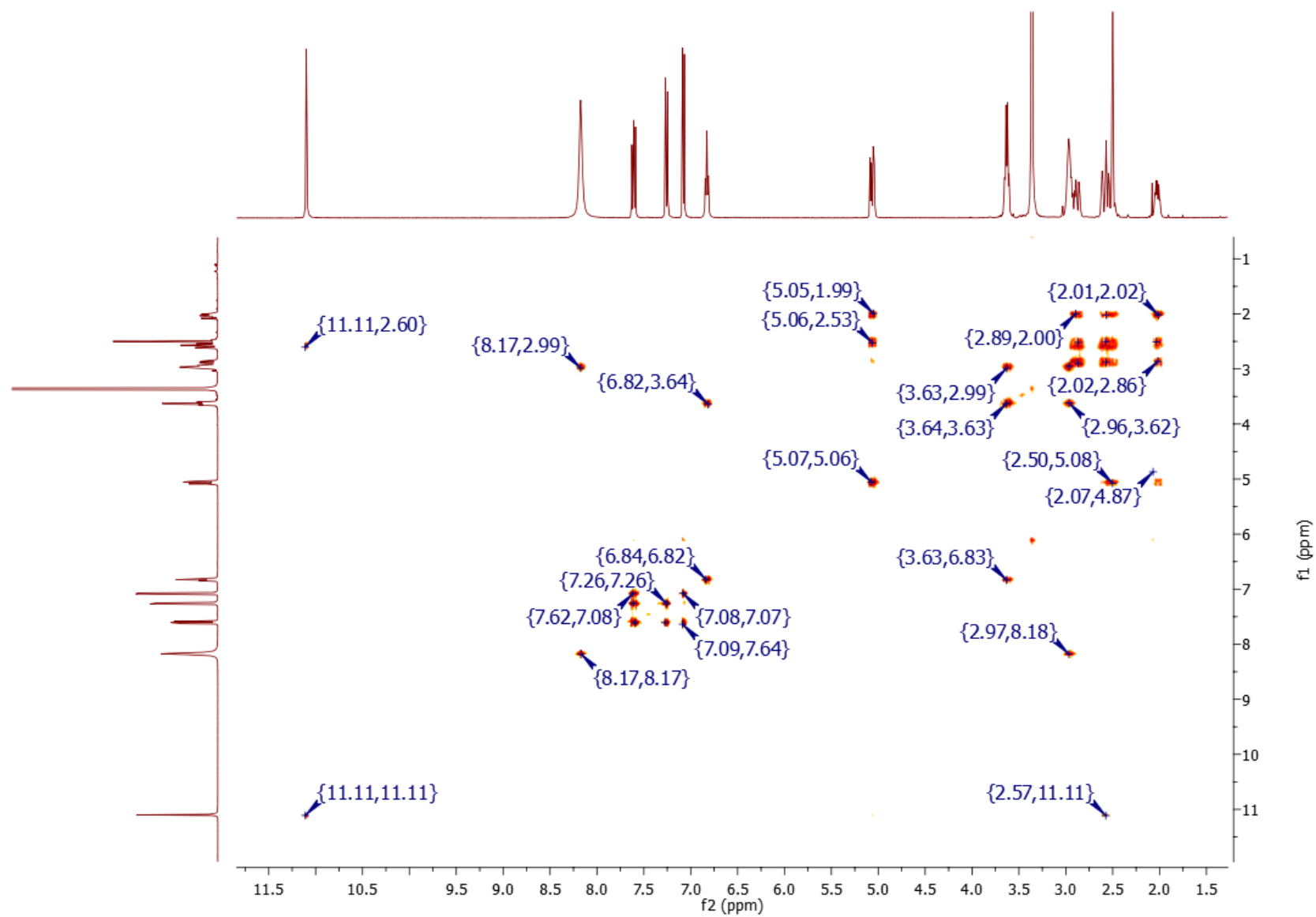
Espectro 76. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-02**



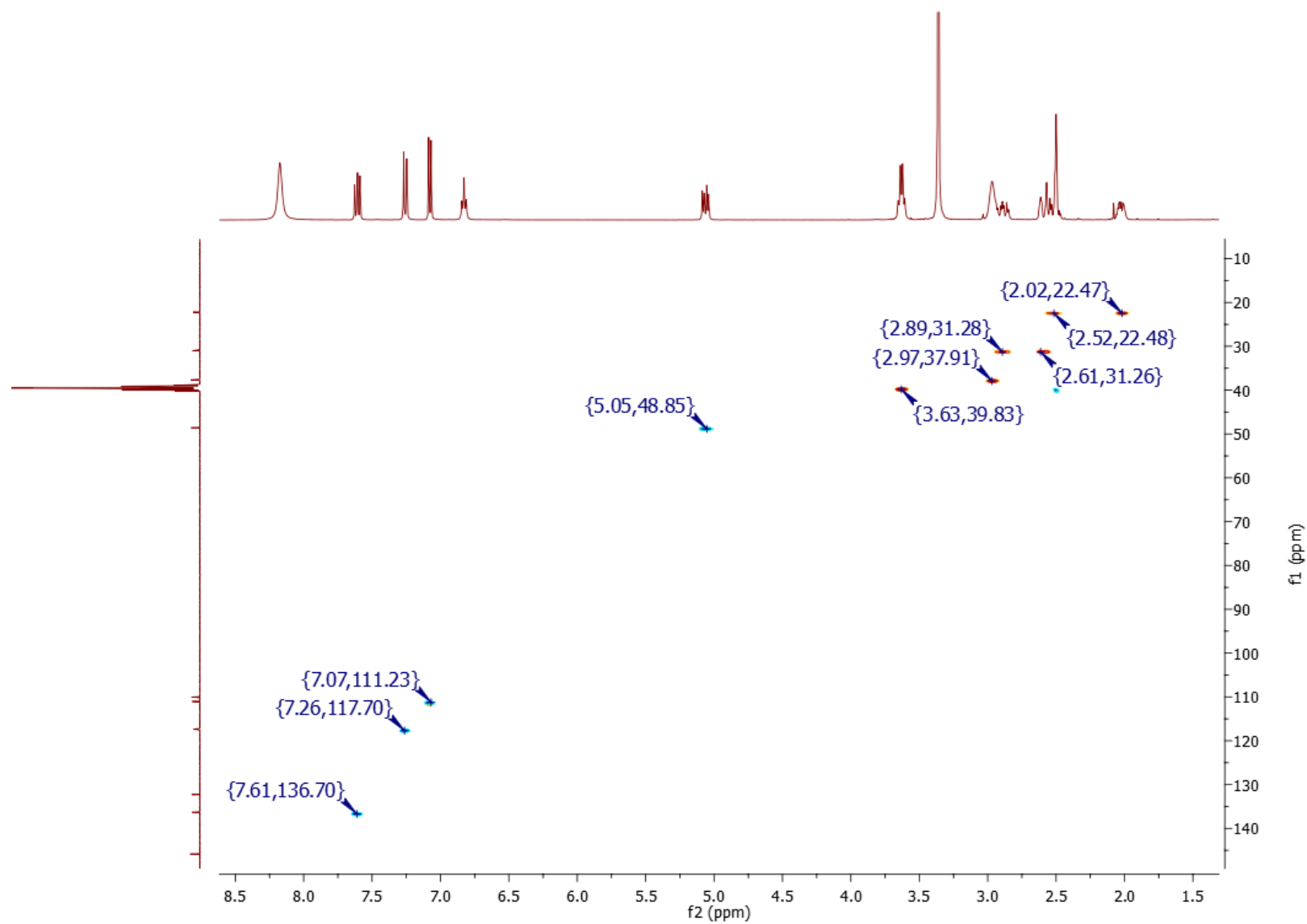
Espectro 77. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-03** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



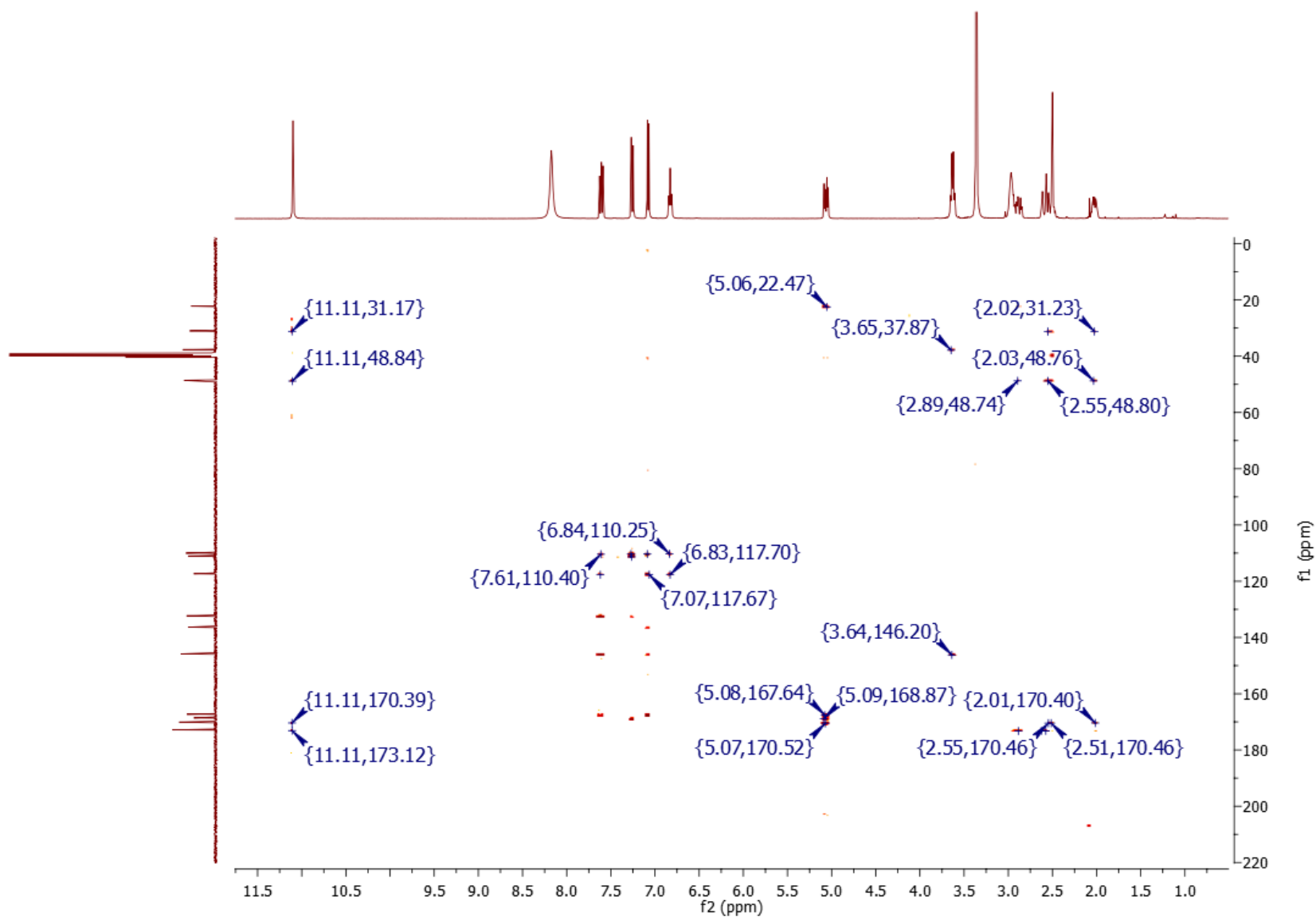
Espectro 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-03** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



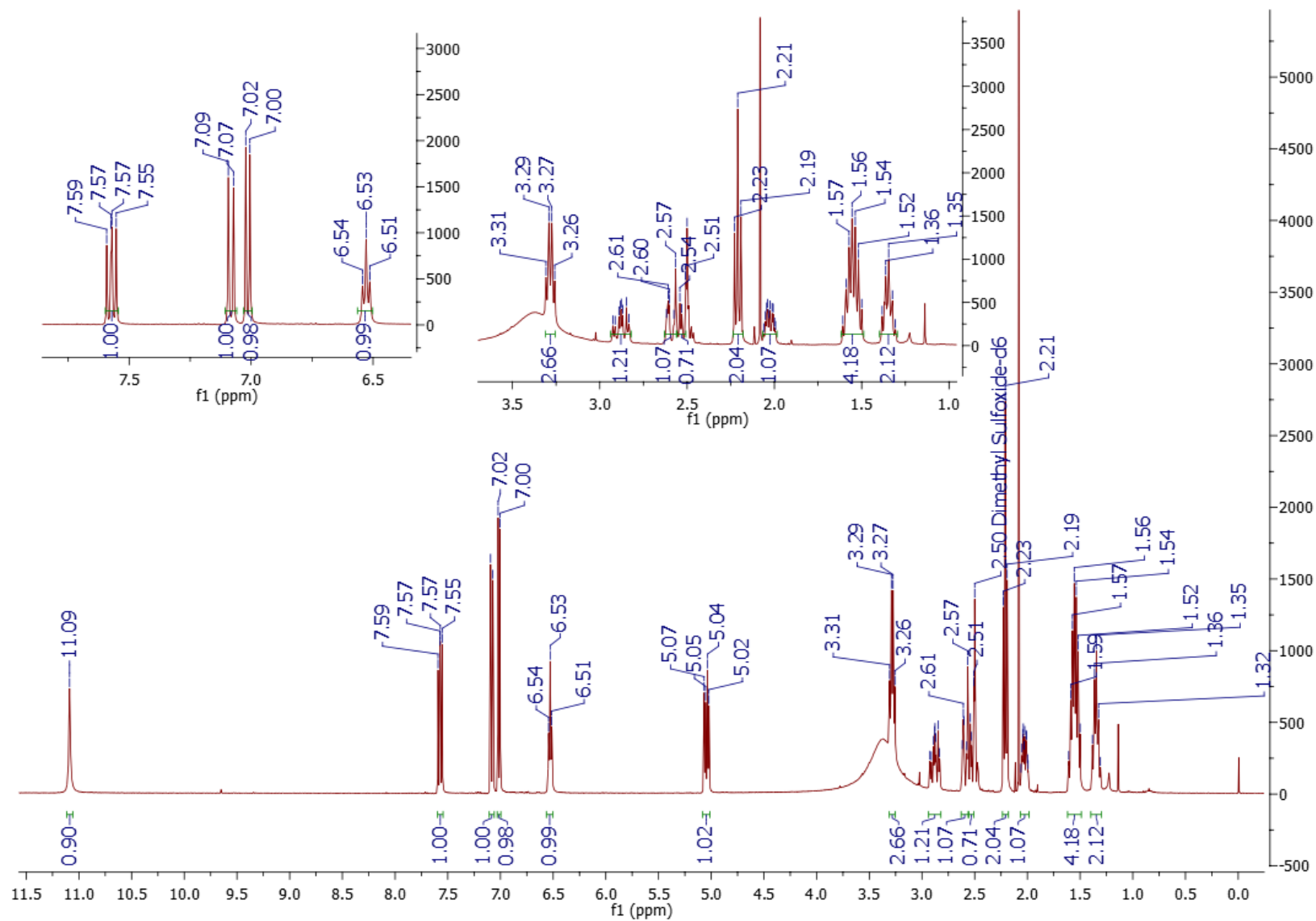
Espectro 79. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-03**



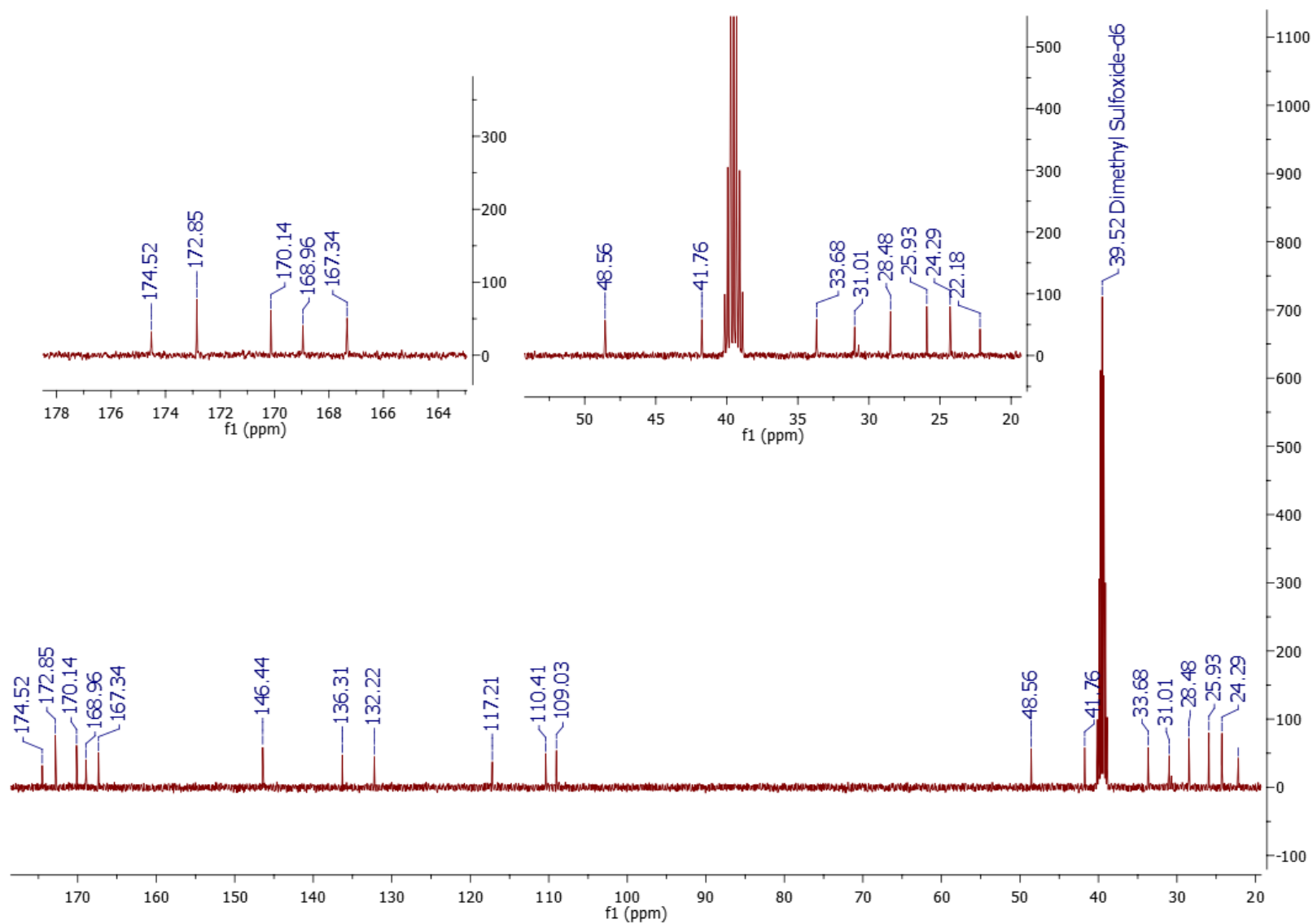
Espectro 80. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-03**



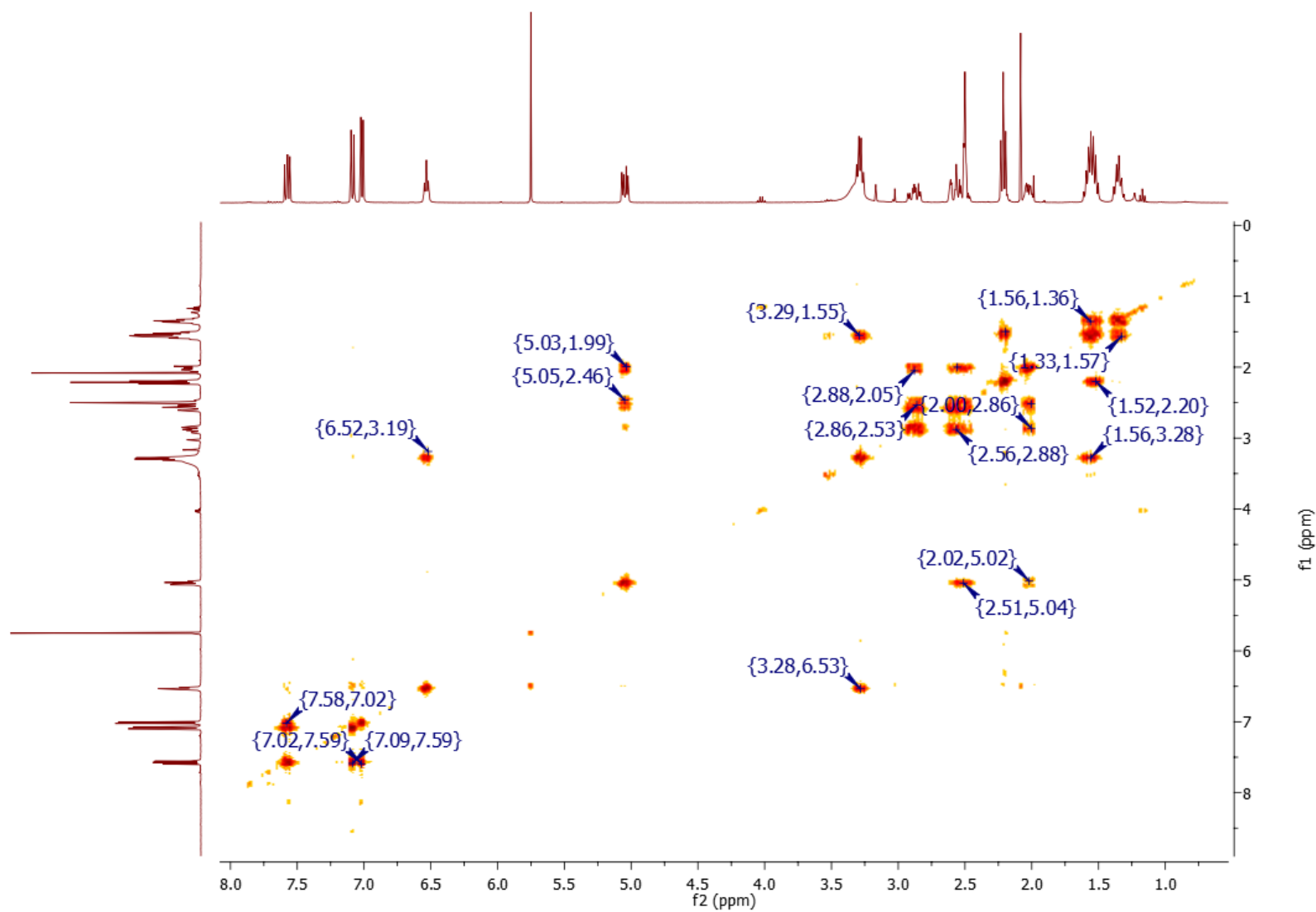
Espectro 81. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-03**



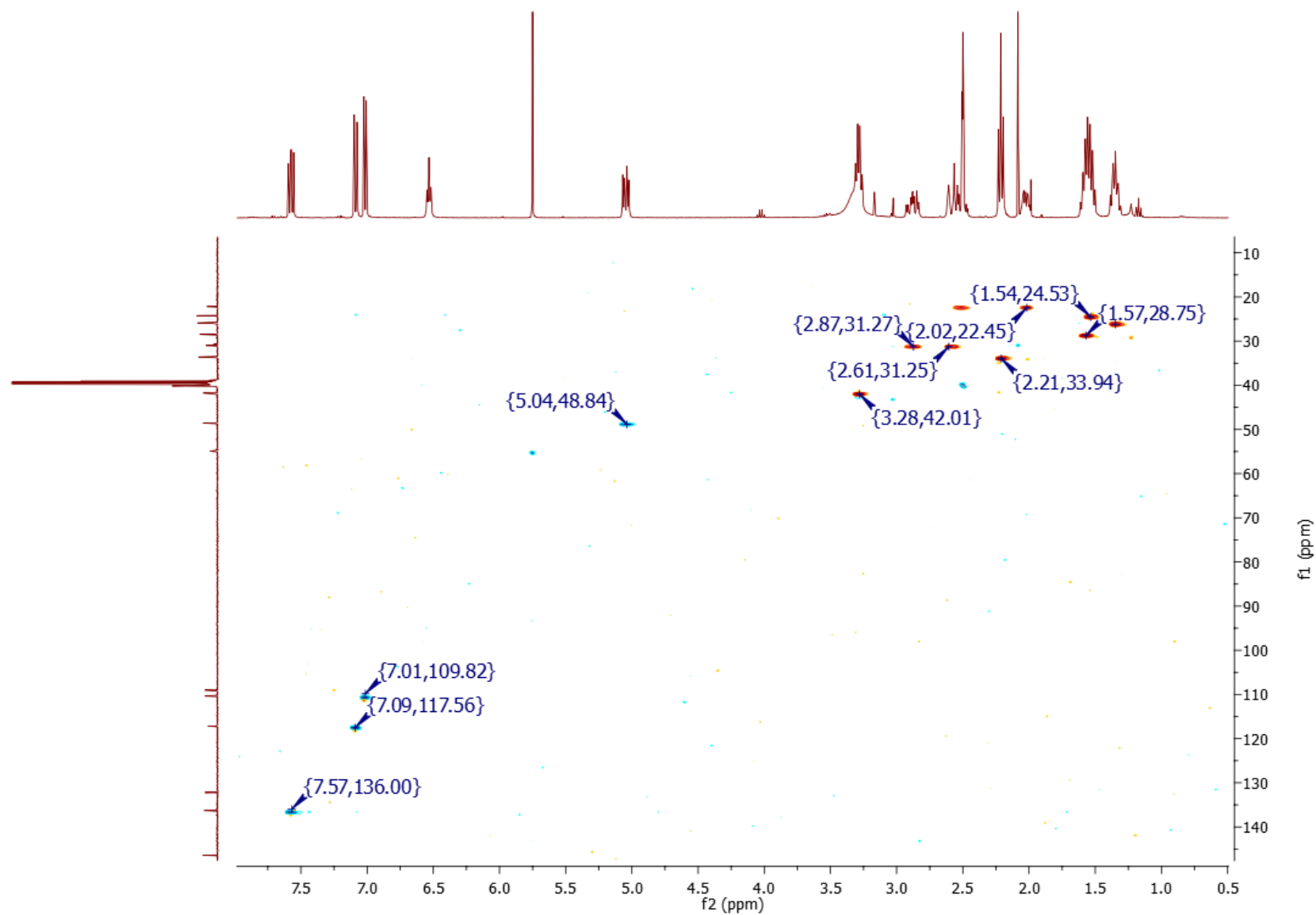
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-04** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



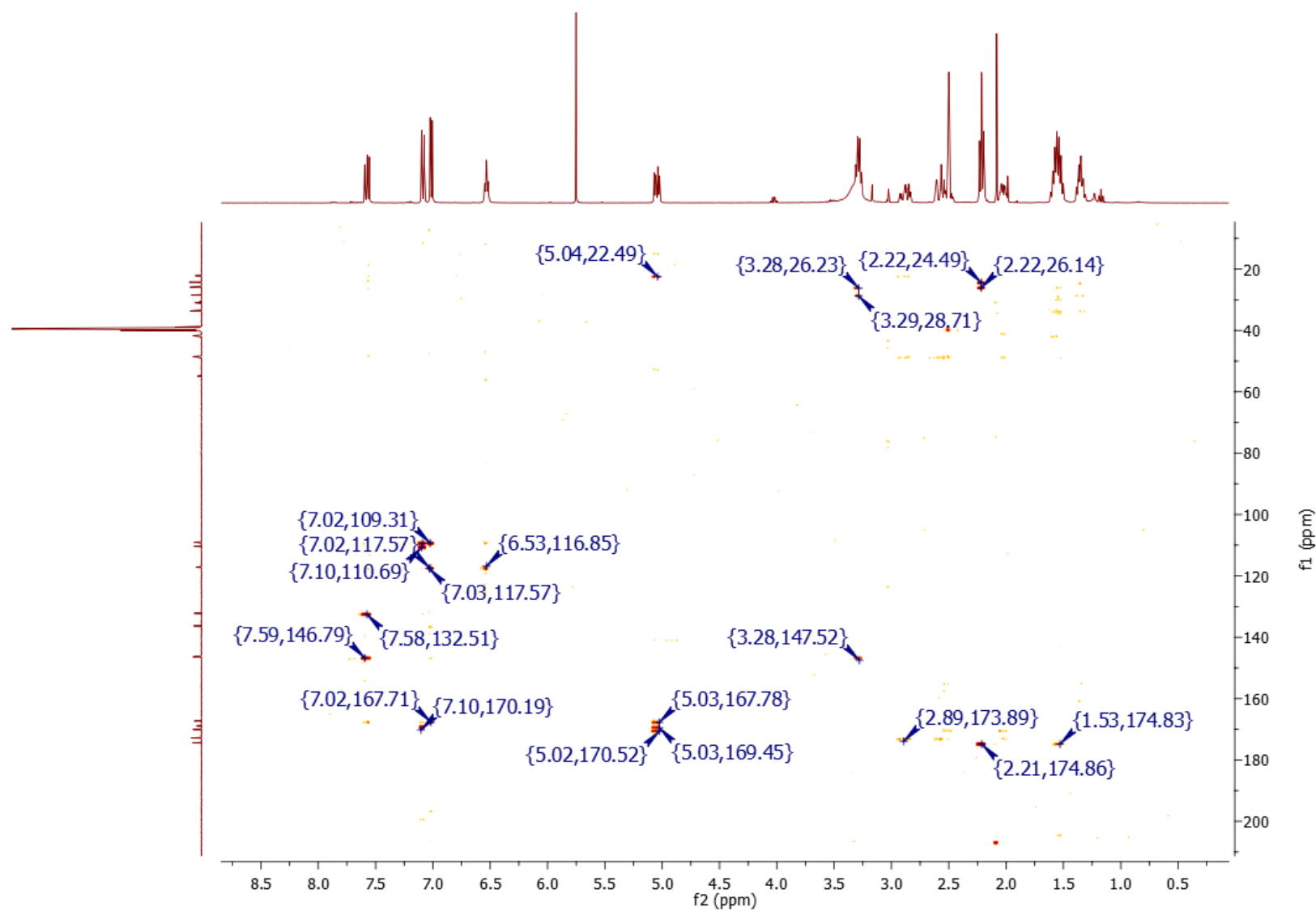
Espectro 83. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-04** (101MHz – $\text{DMSO-}d_6$)



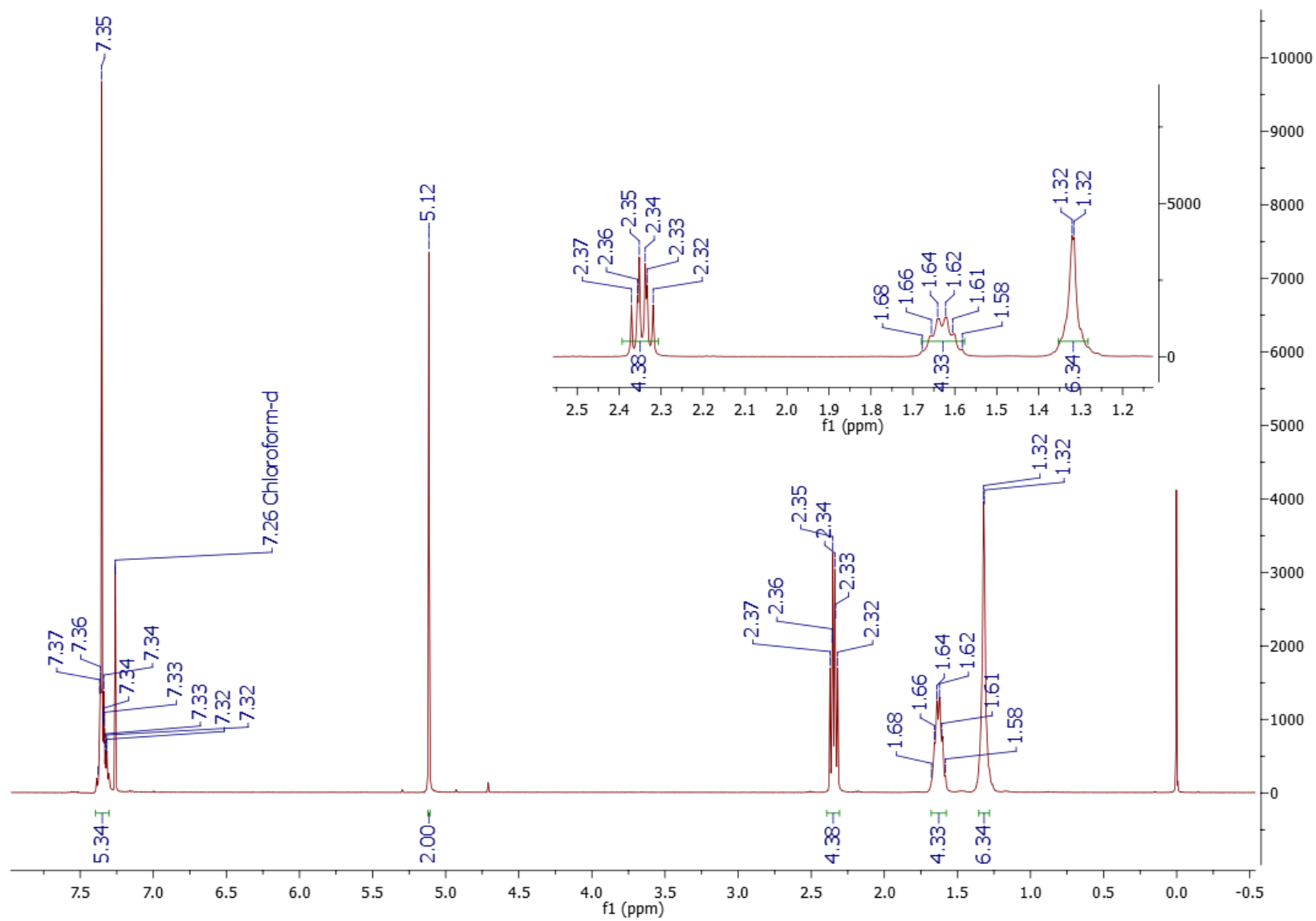
Espectro 84. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-04**



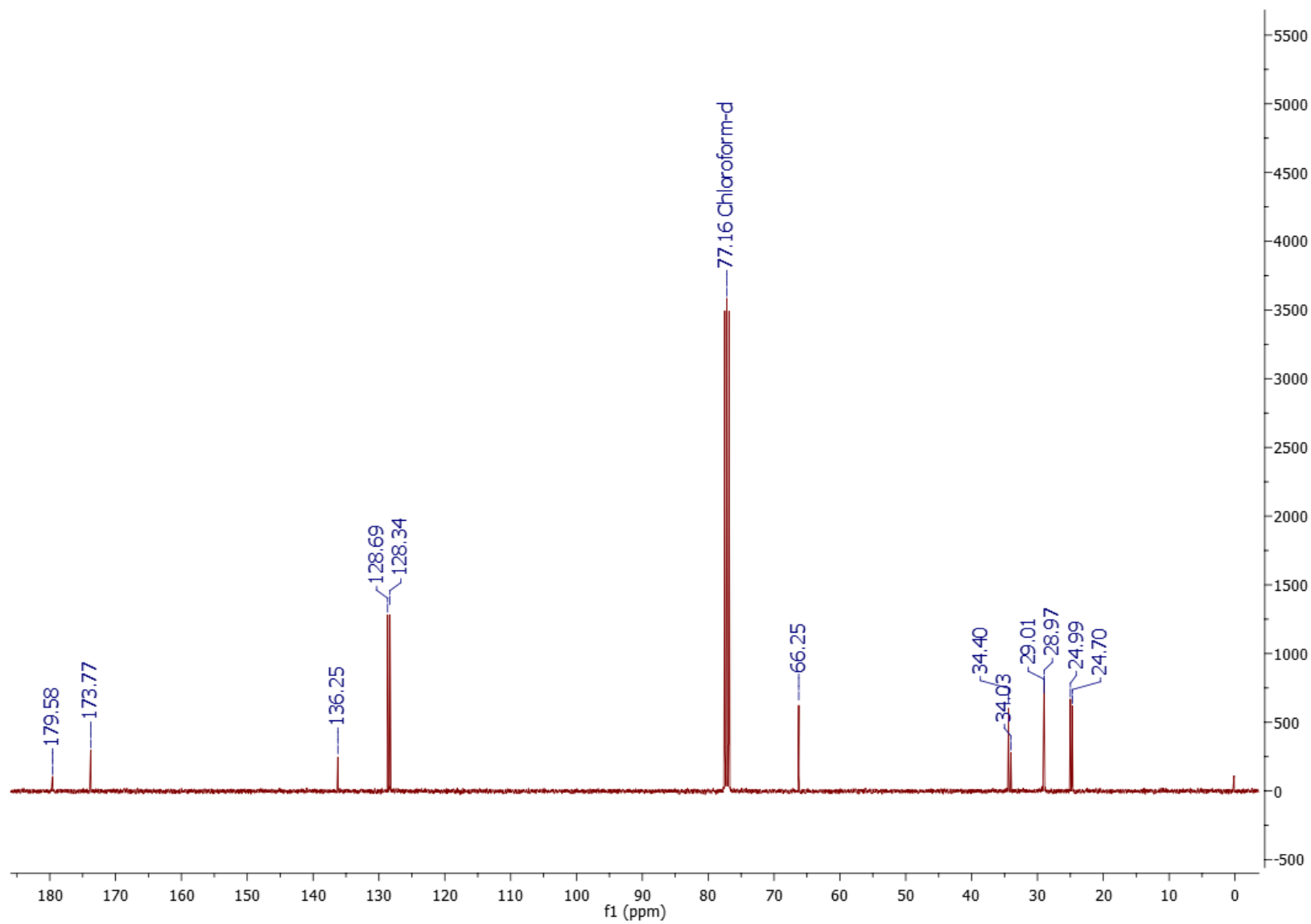
Espectro 85. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-04**



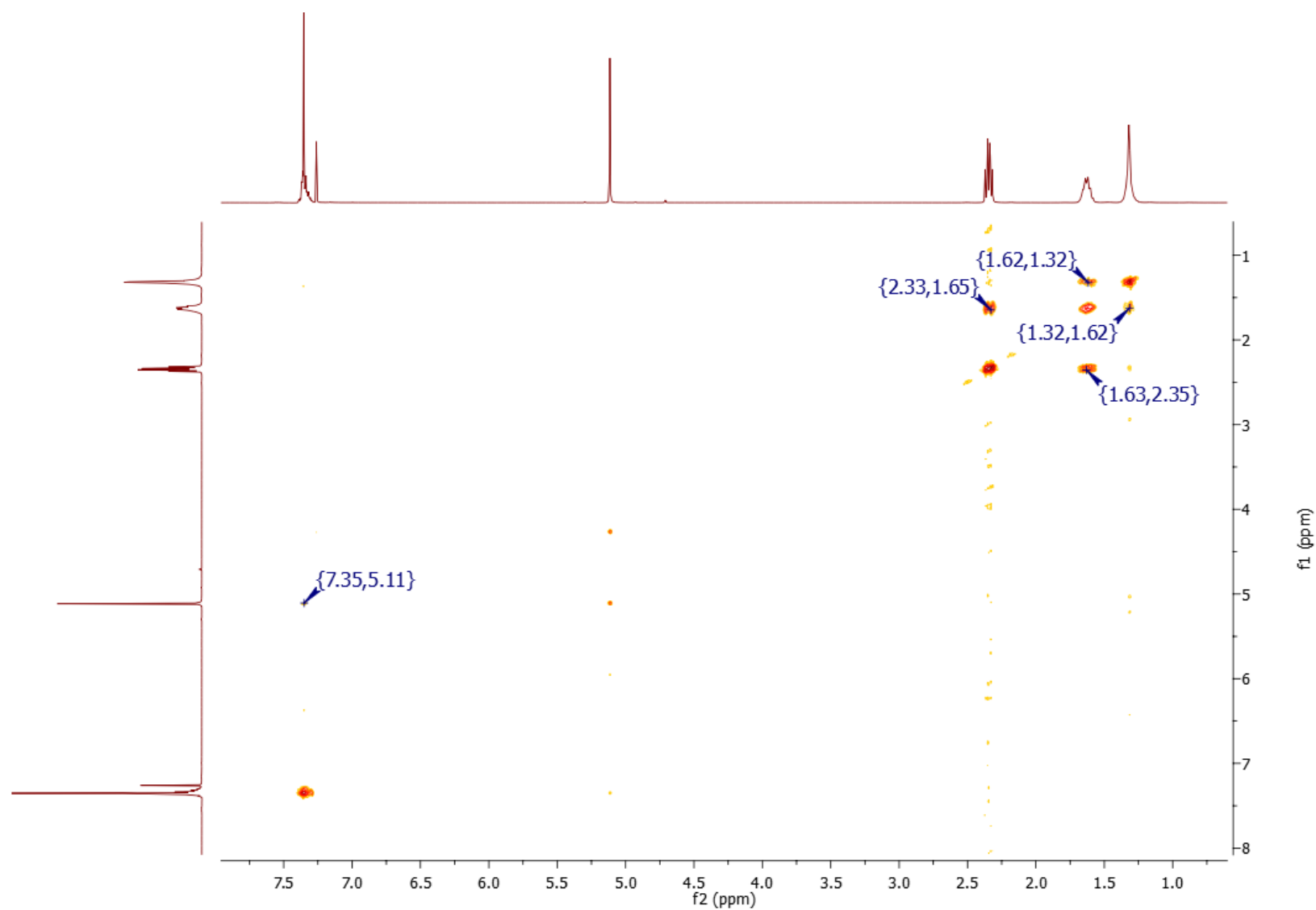
Espectro 86. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-04**



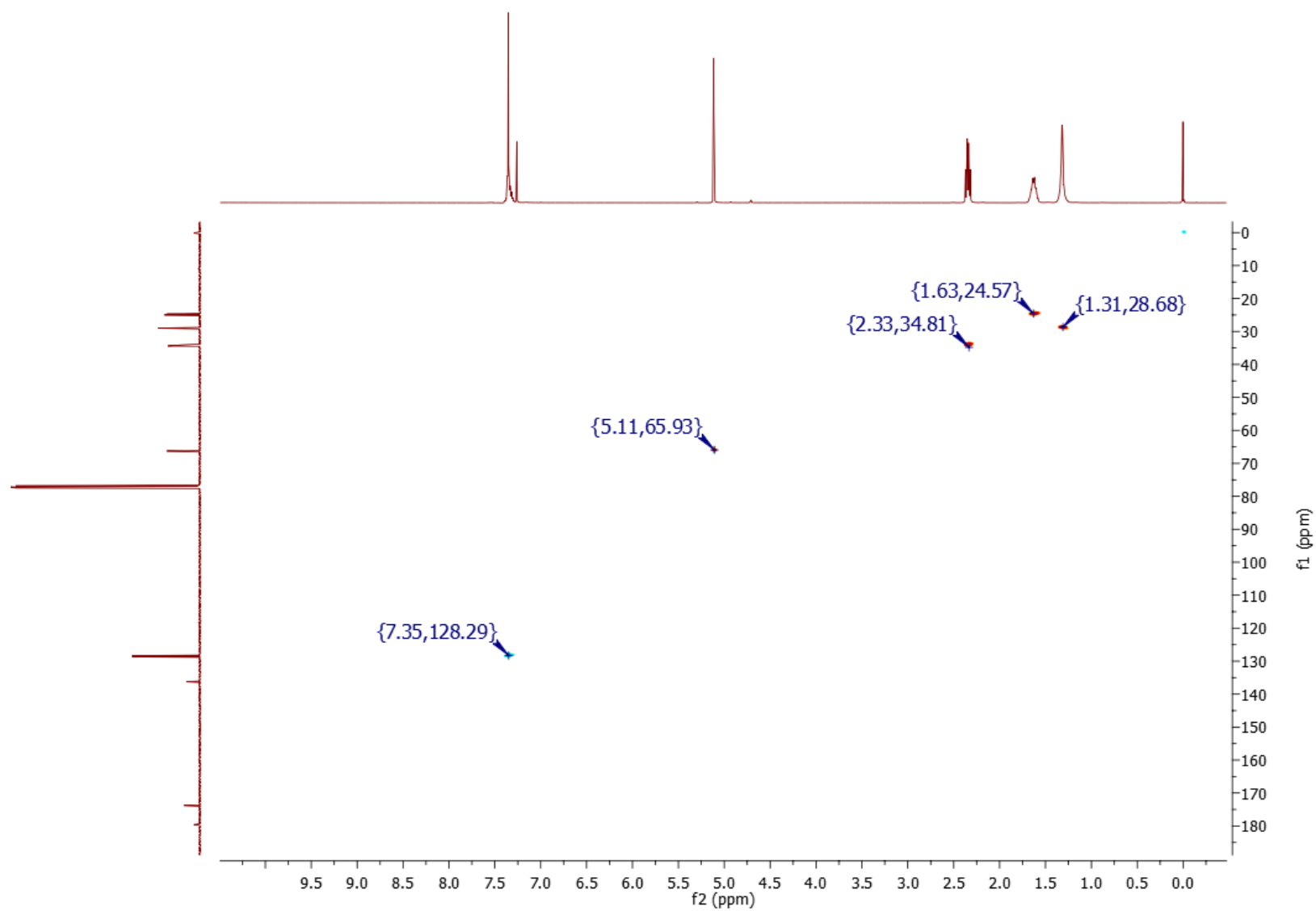
Espectro 87. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-05** (400MHz – CDCl_3)



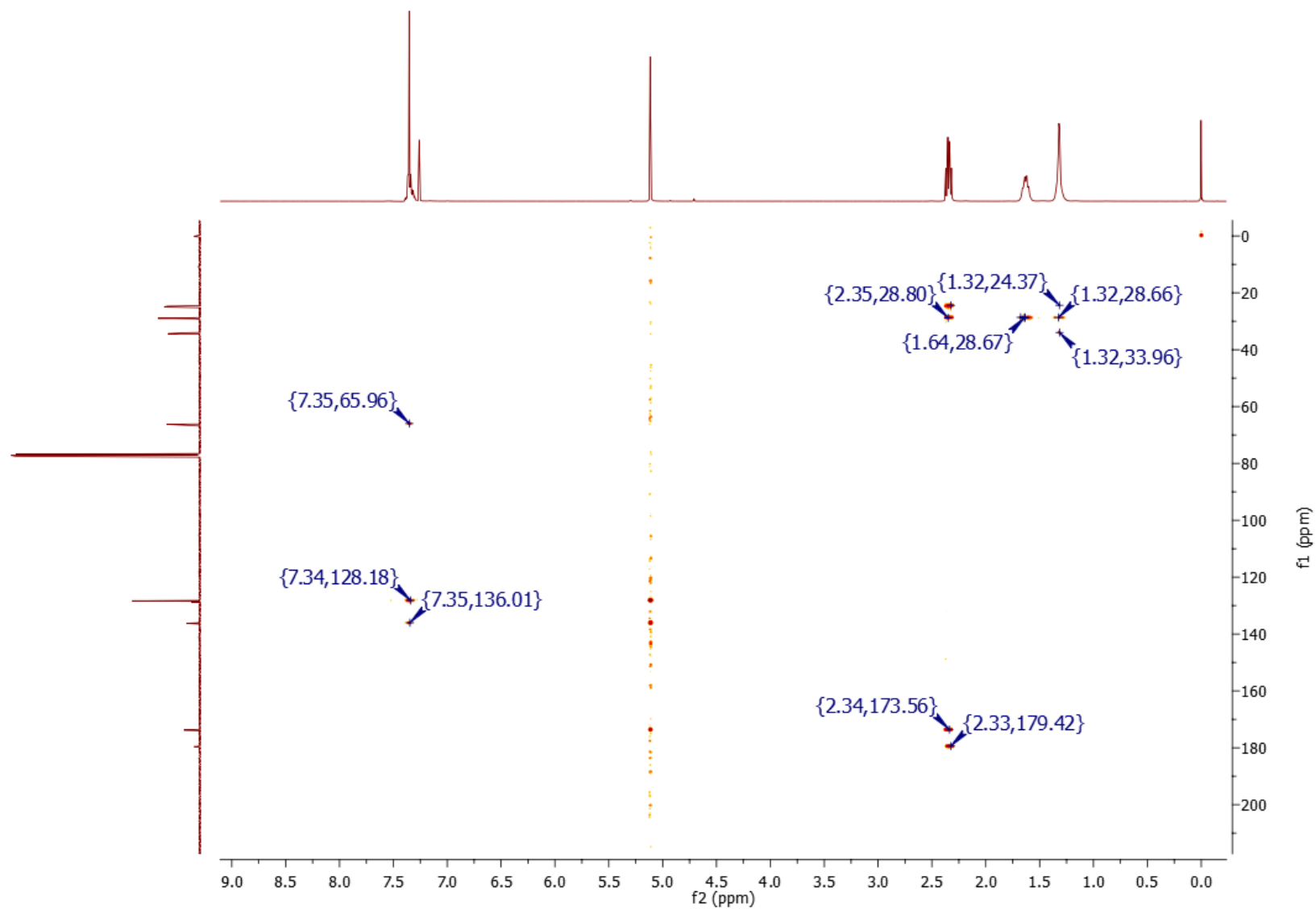
Espectro 88. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-05** (400MHz – CDCl₃)



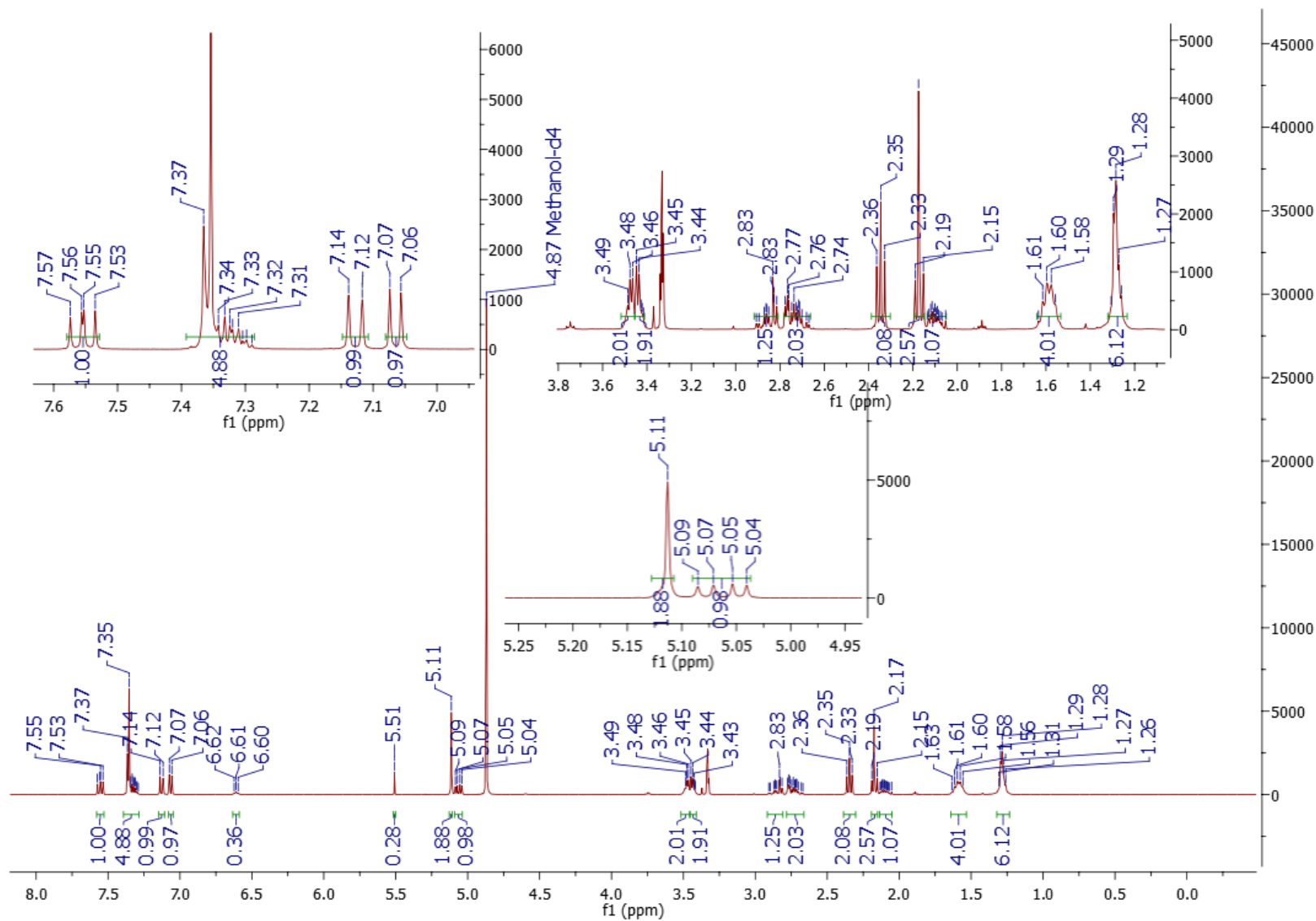
Espectro 89. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-05**



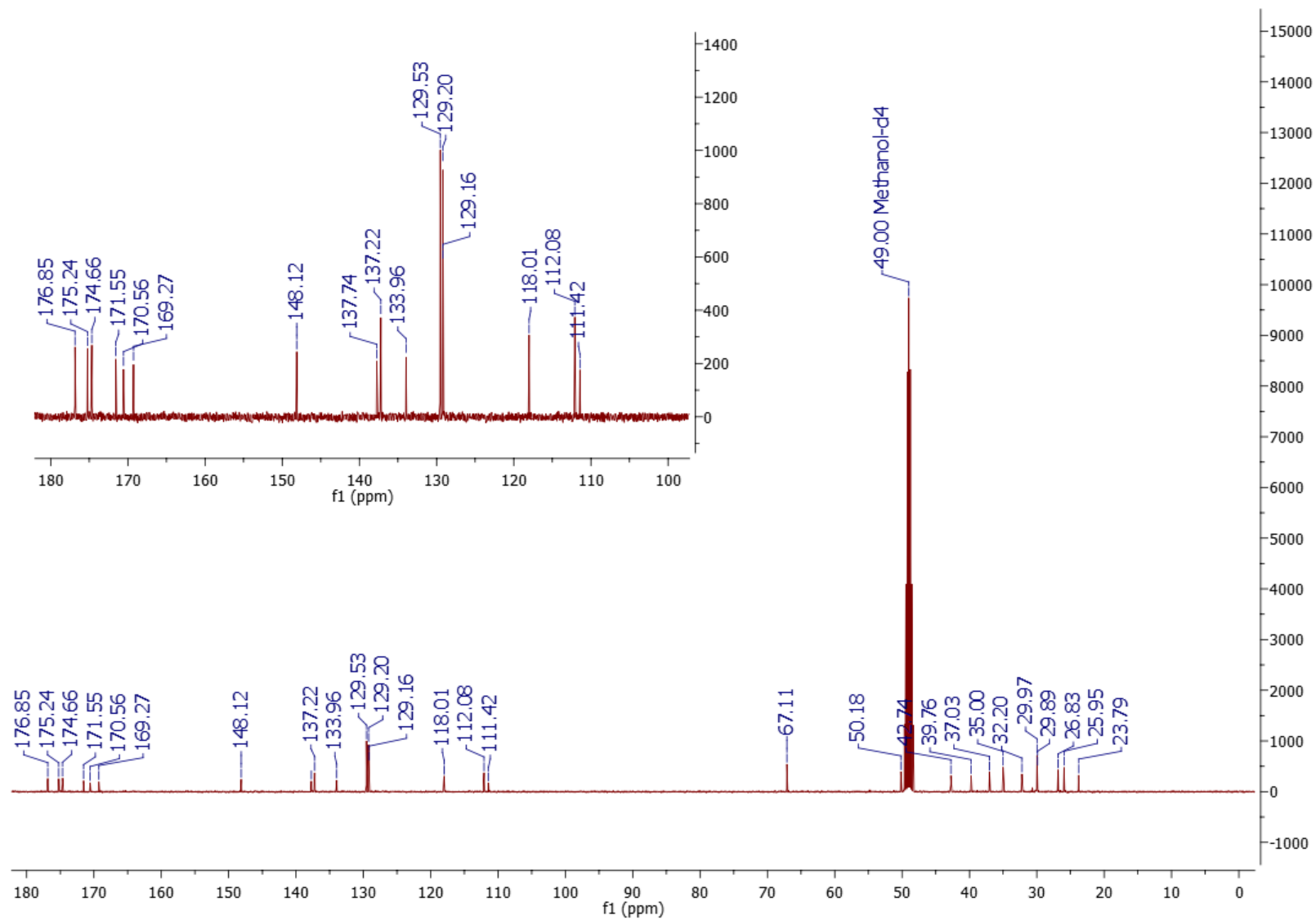
Espectro 90. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-05**



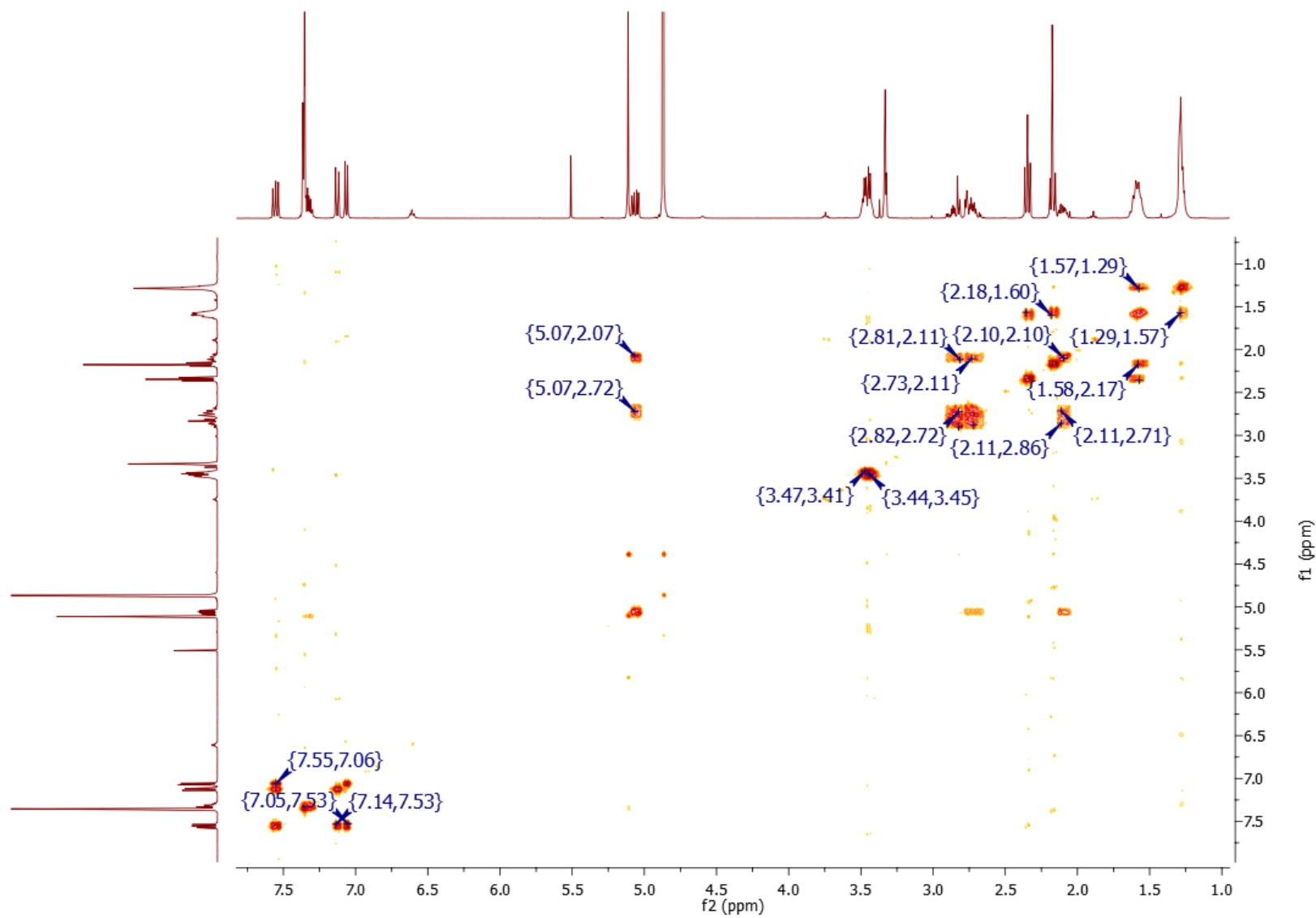
Espectro 91. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-05**



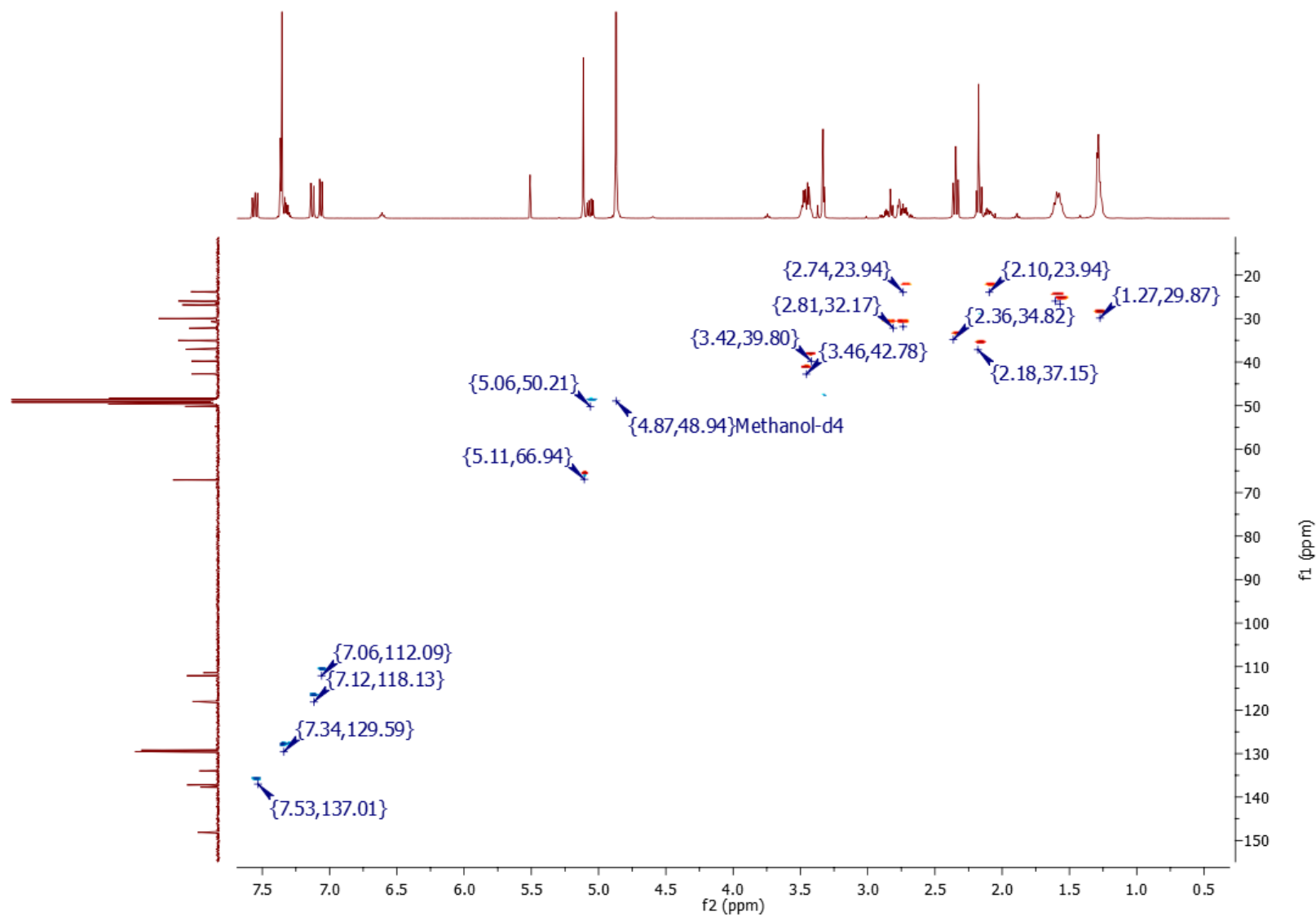
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-06** (400MHz – CD_3OD)



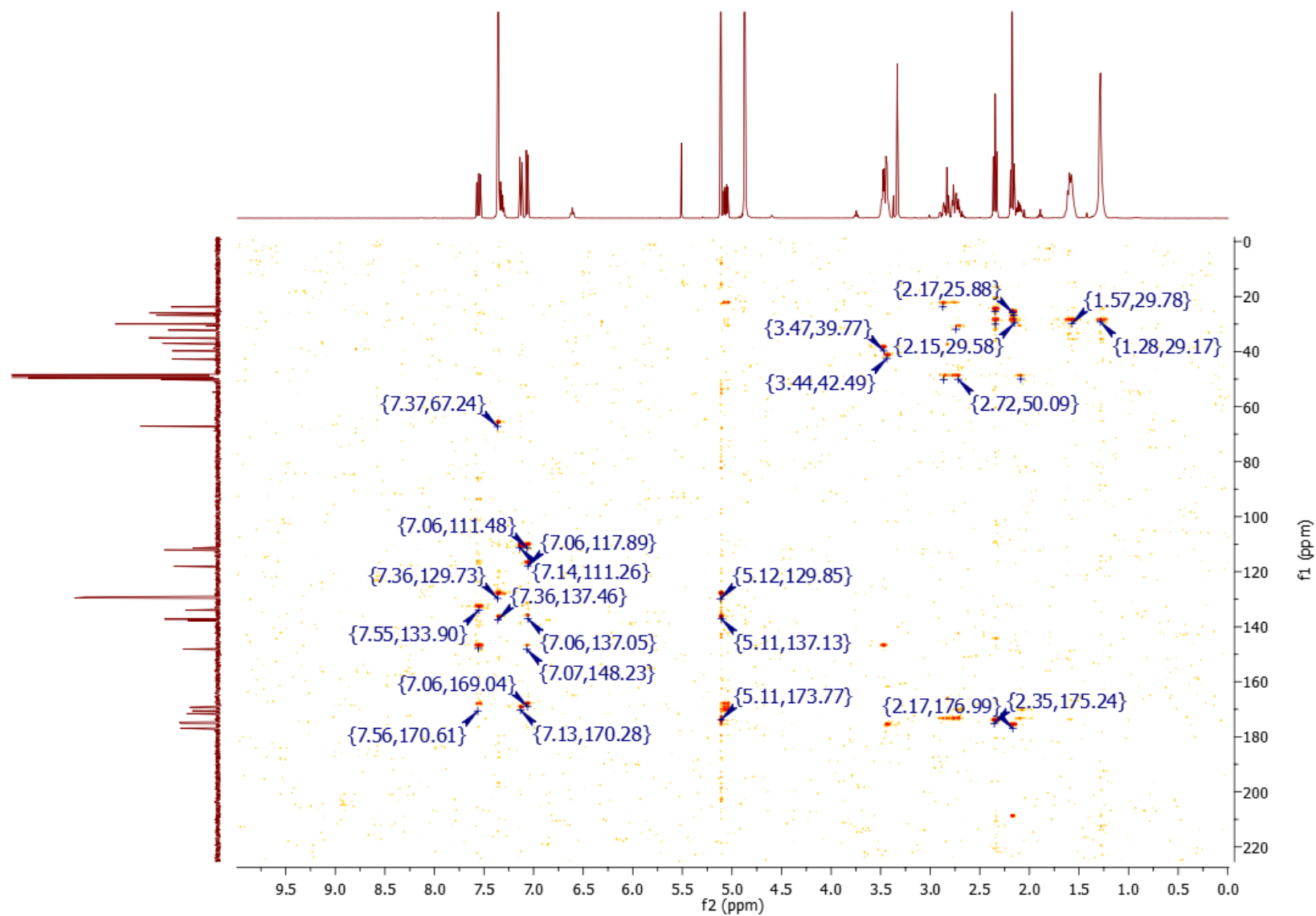
Espectro 93. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-06** (400MHz – CD_3OD)



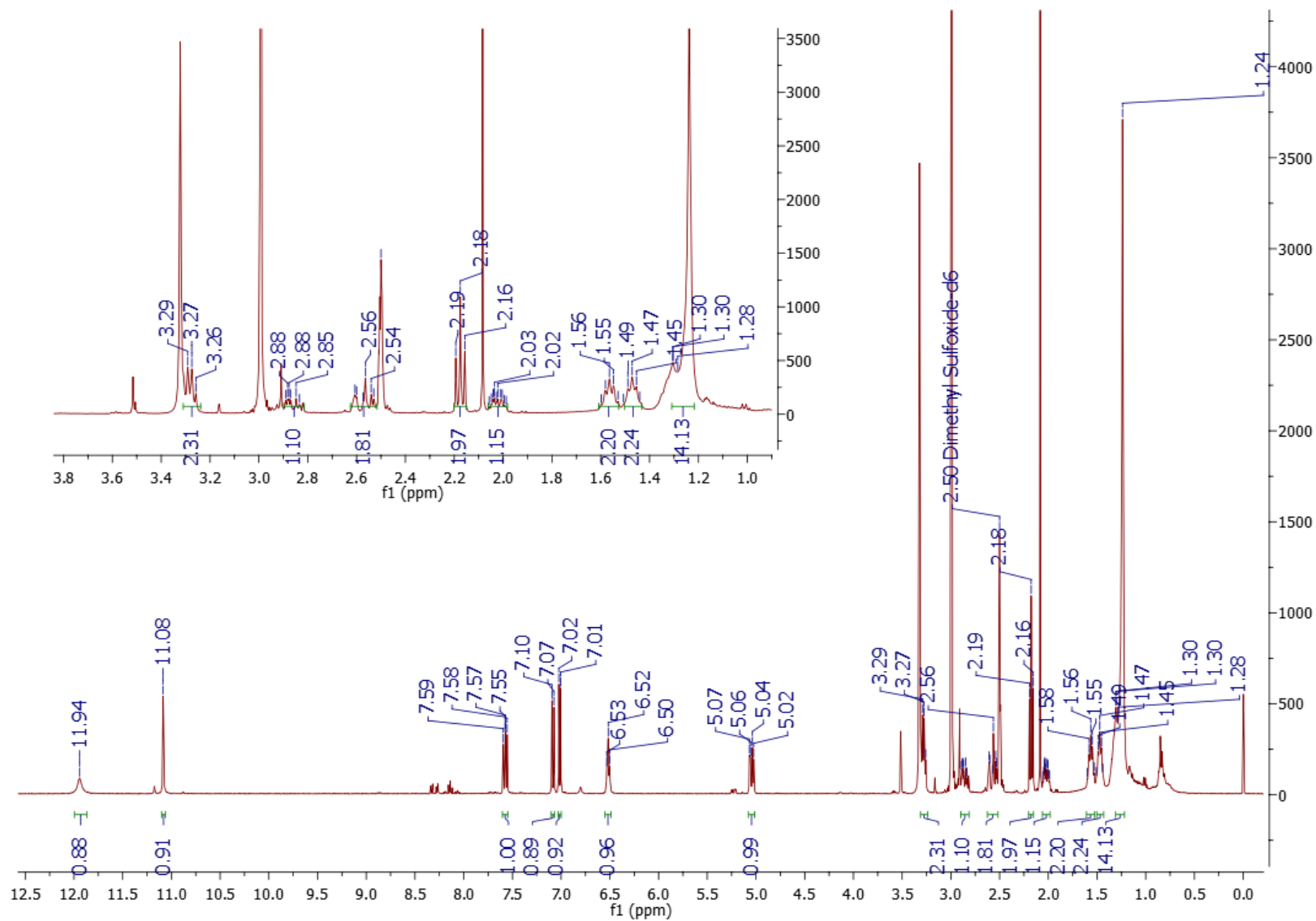
Espectro 94. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-06**



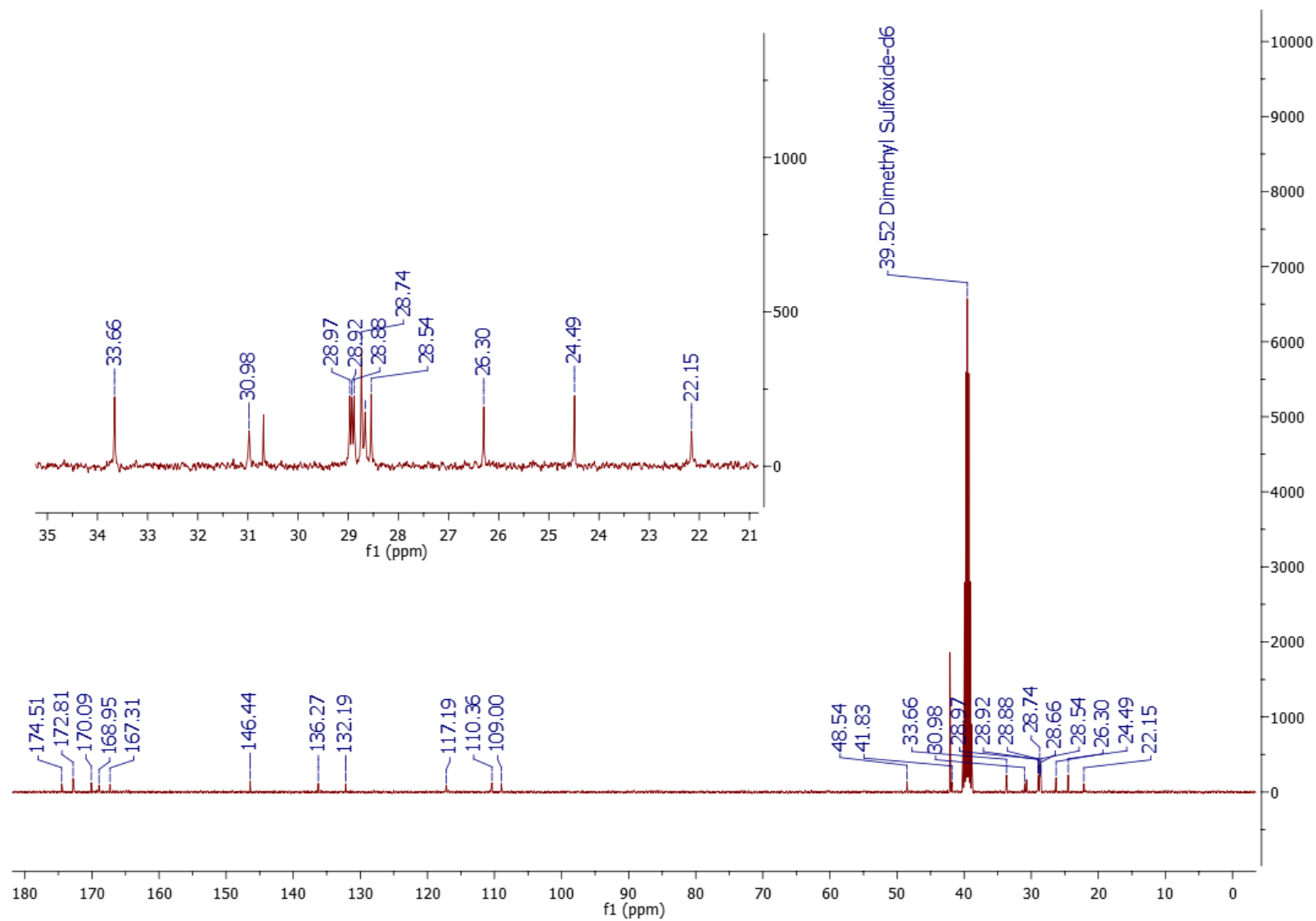
Espectro 95. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-06**



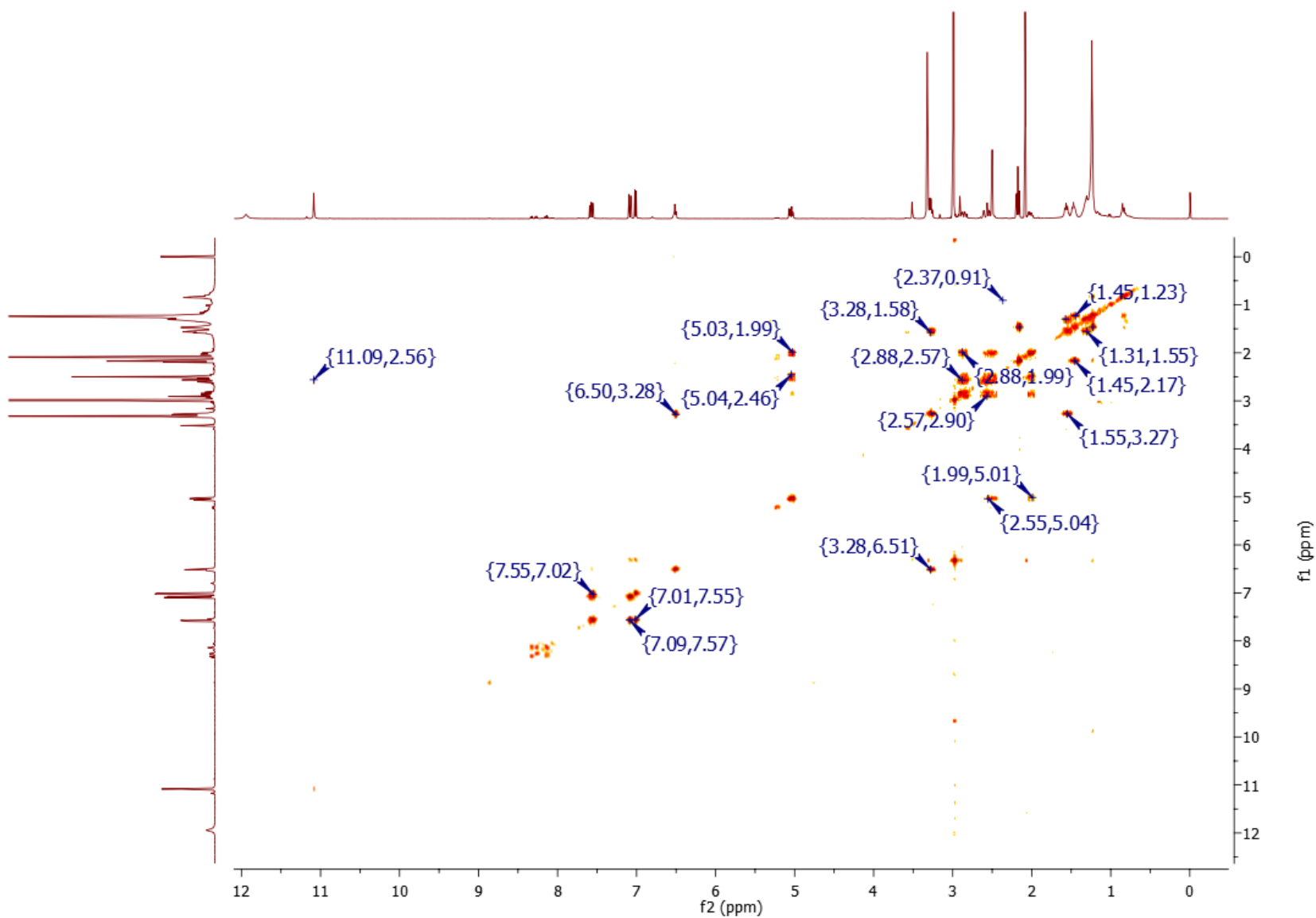
Espectro 96. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-06**



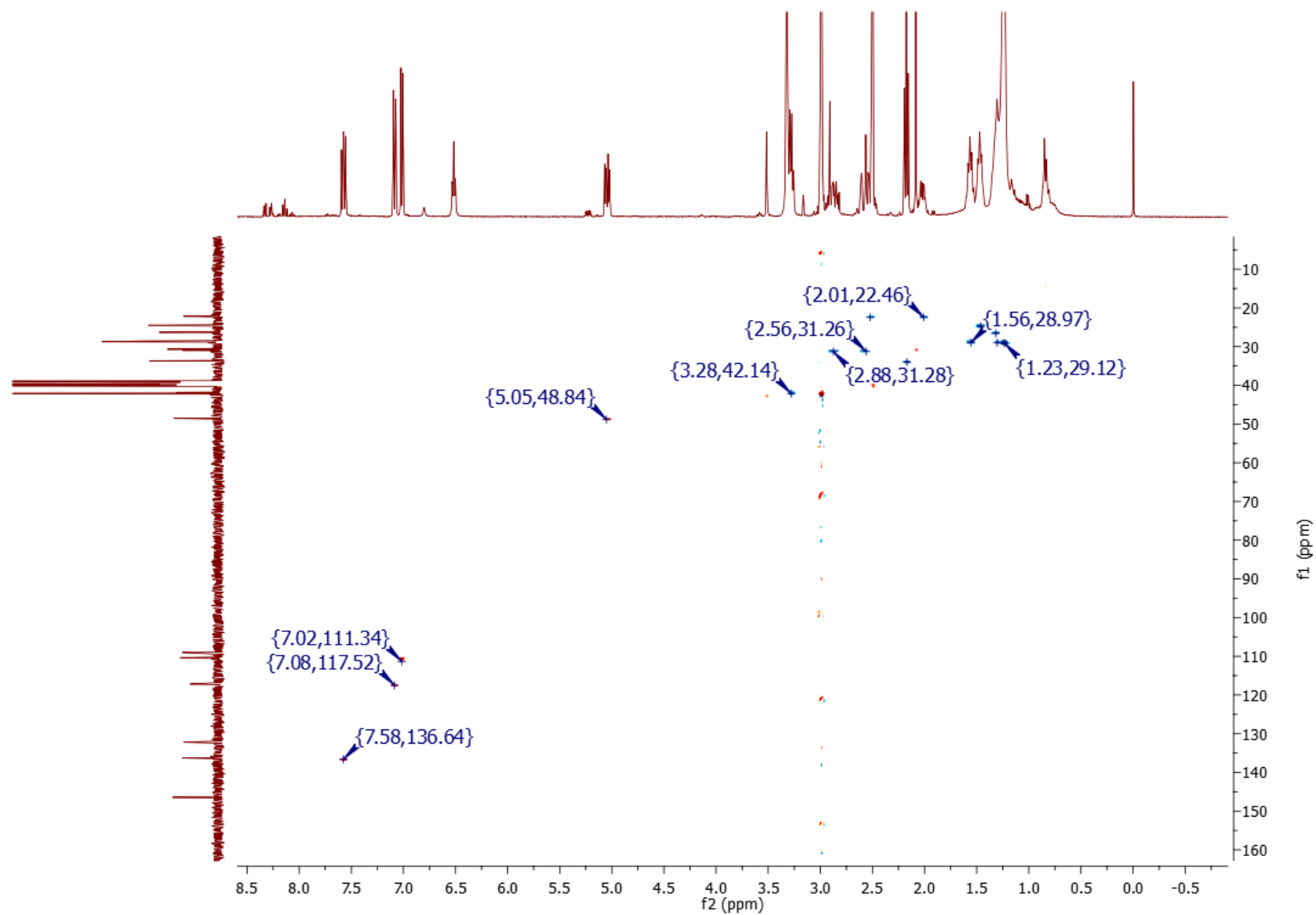
Espectro 97. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-07** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



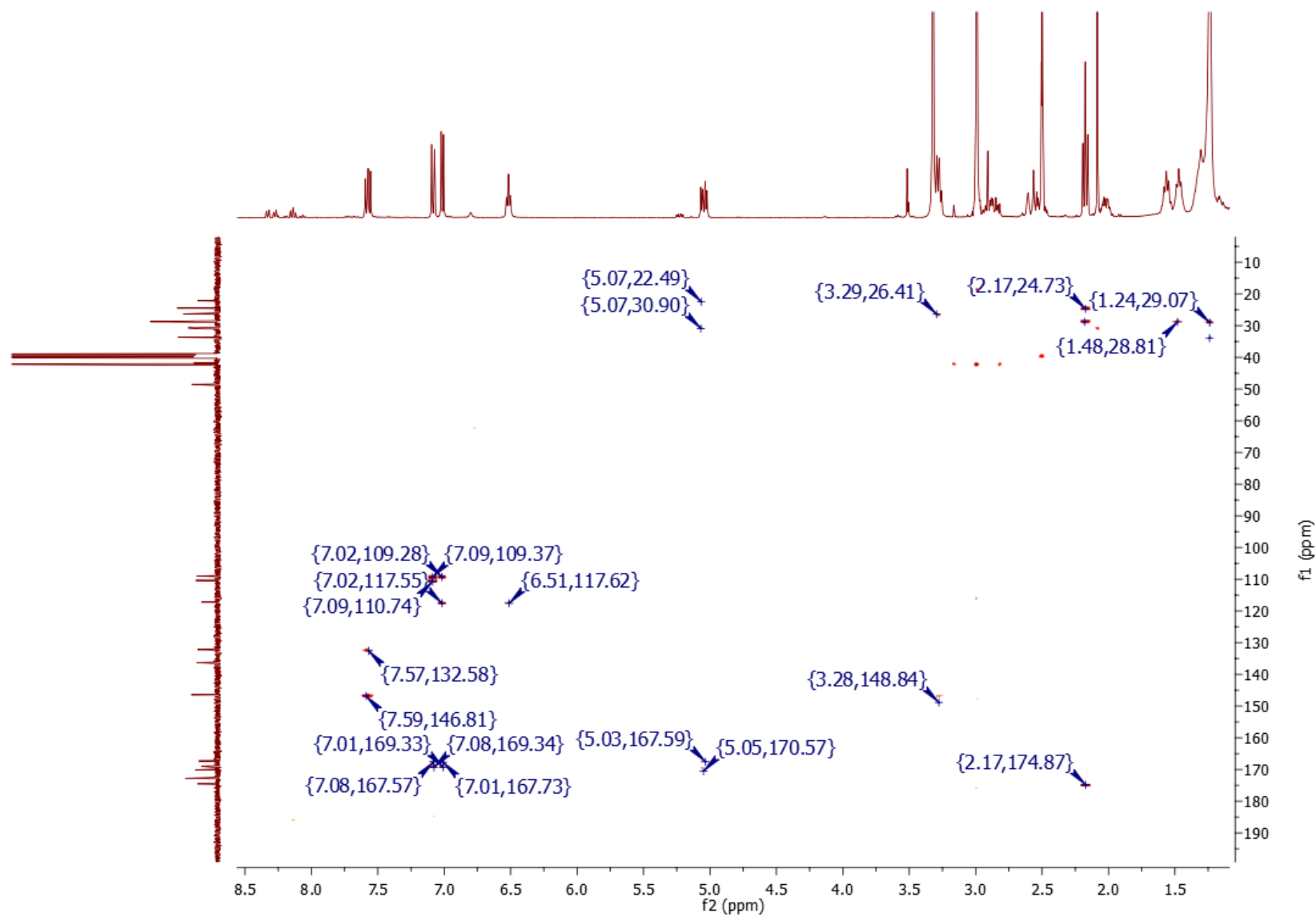
Espectro 98. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-07** (101MHz – DMSO-*d*₆)



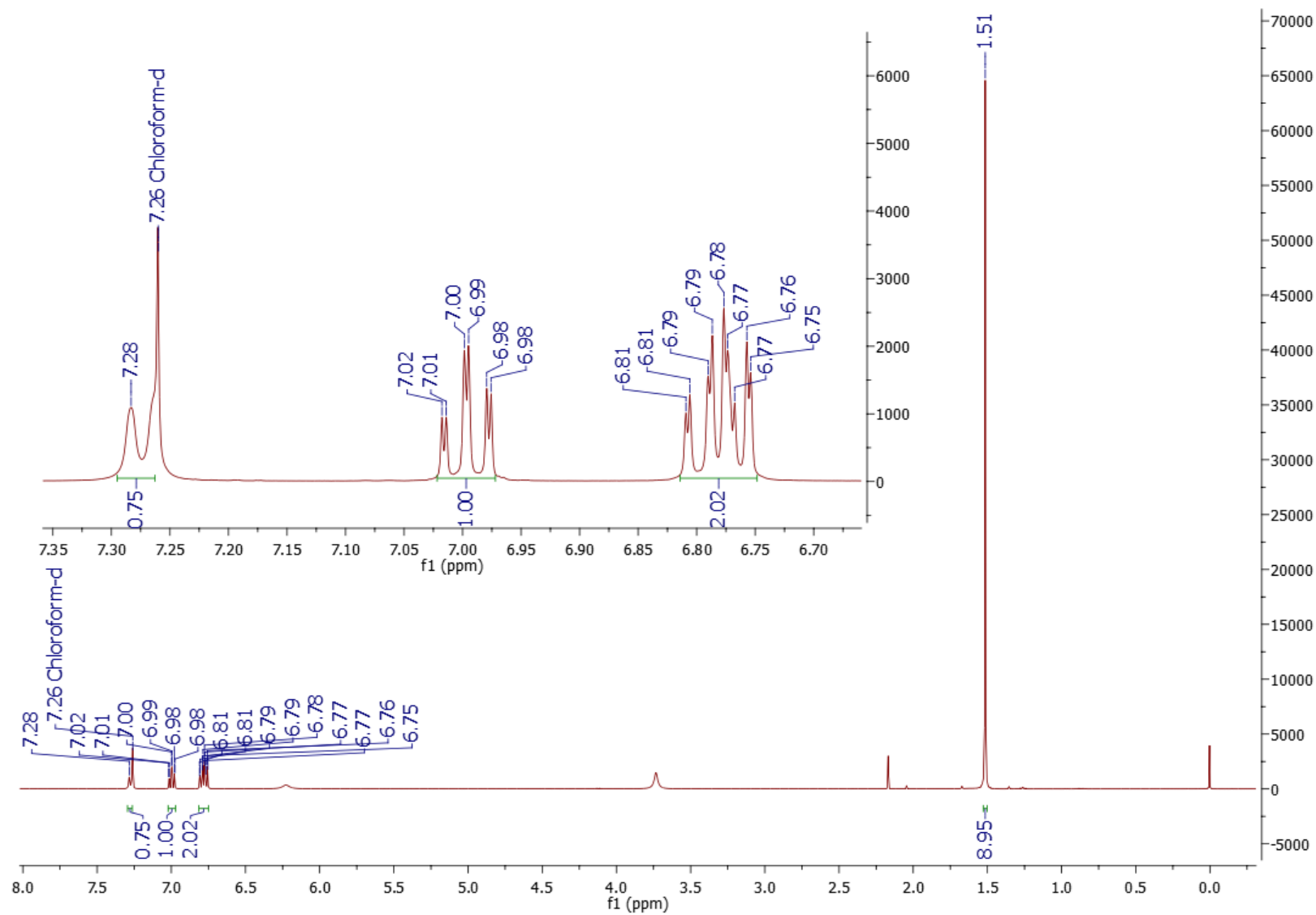
Espectro 99. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-07**



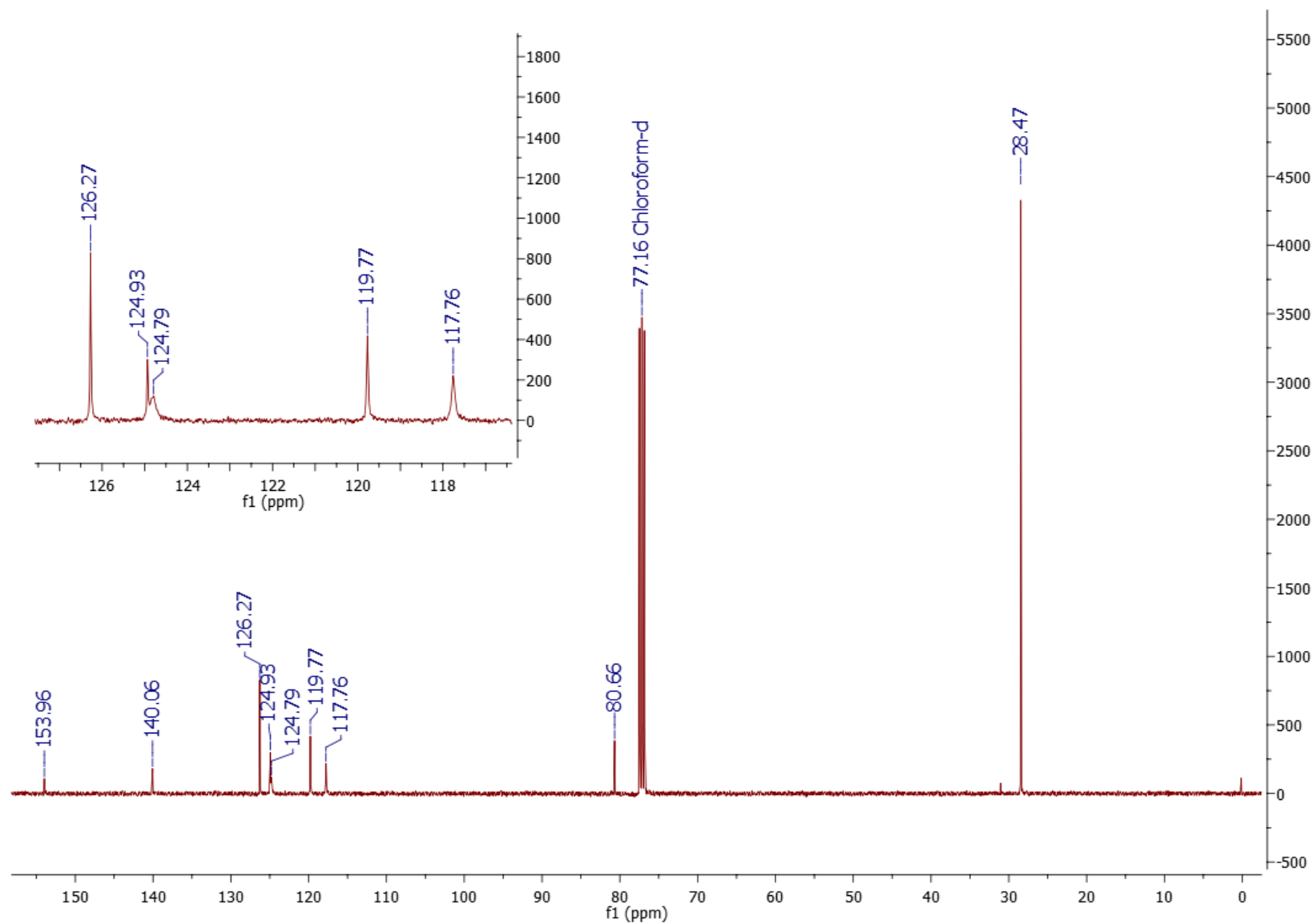
Espectro 100. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-07**



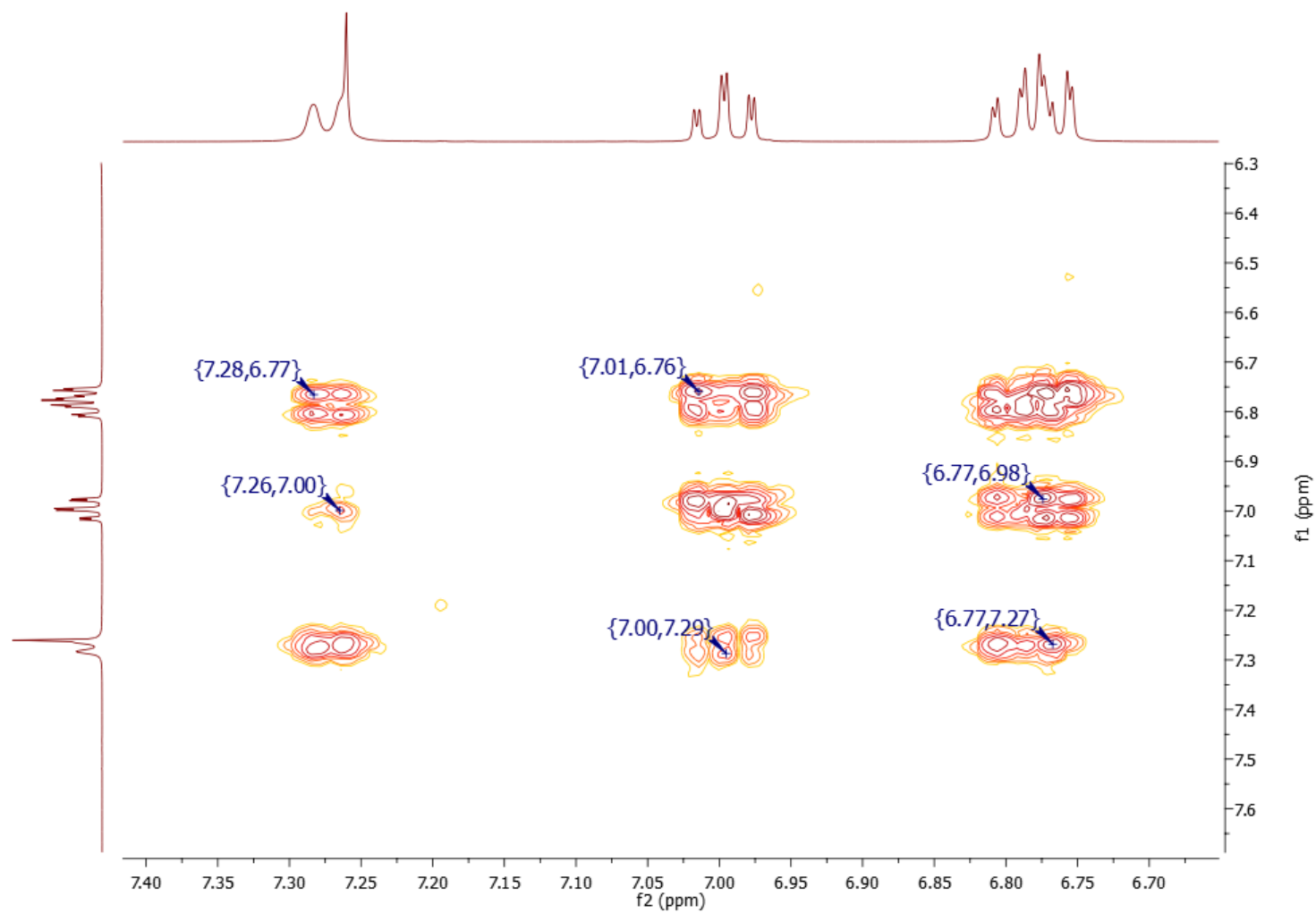
Espectro 101. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-07**



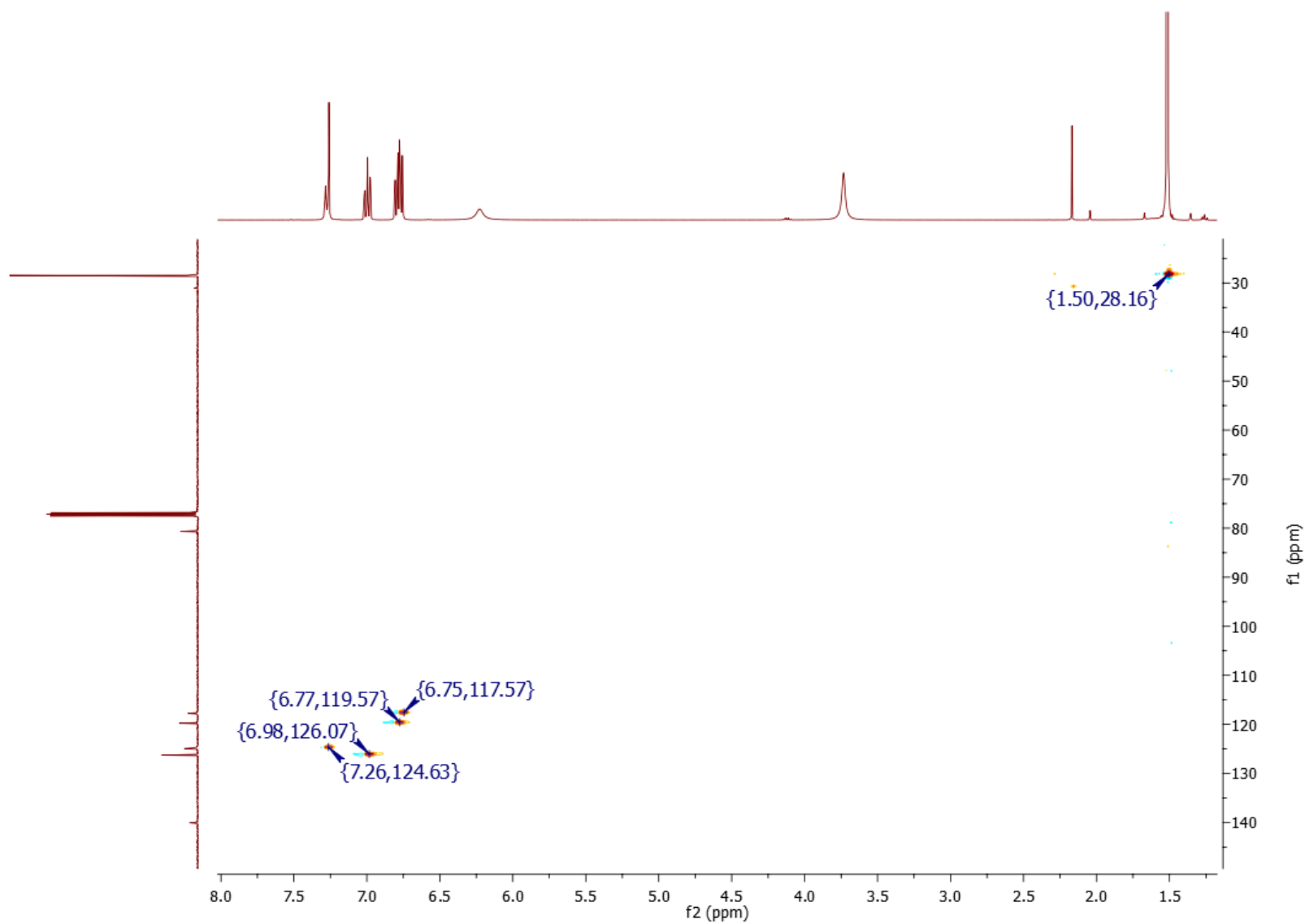
Espectro 102. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-10** (400MHz – CDCl₃)



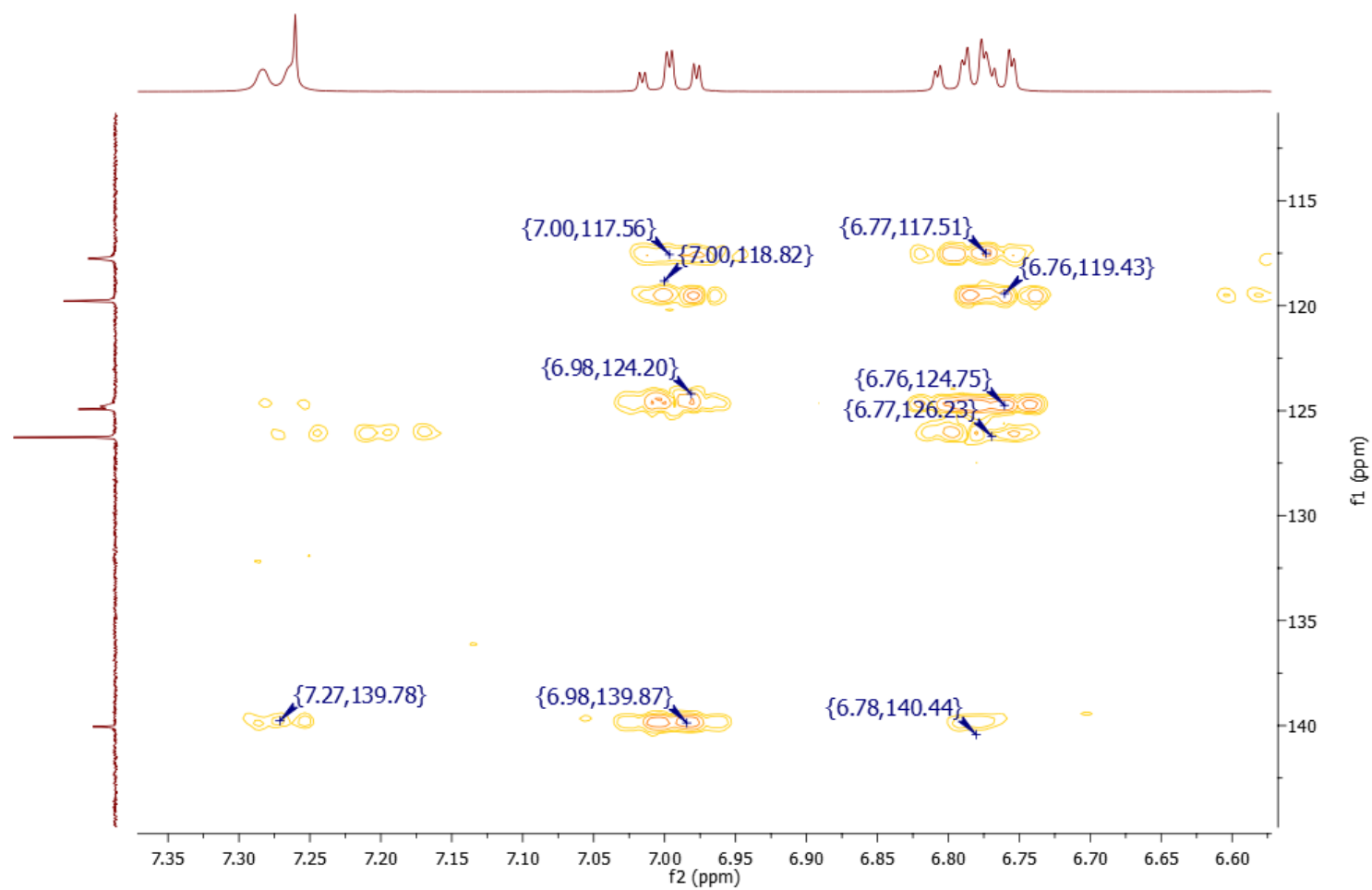
Espectro 103. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-10** (400MHz – CDCl_3)



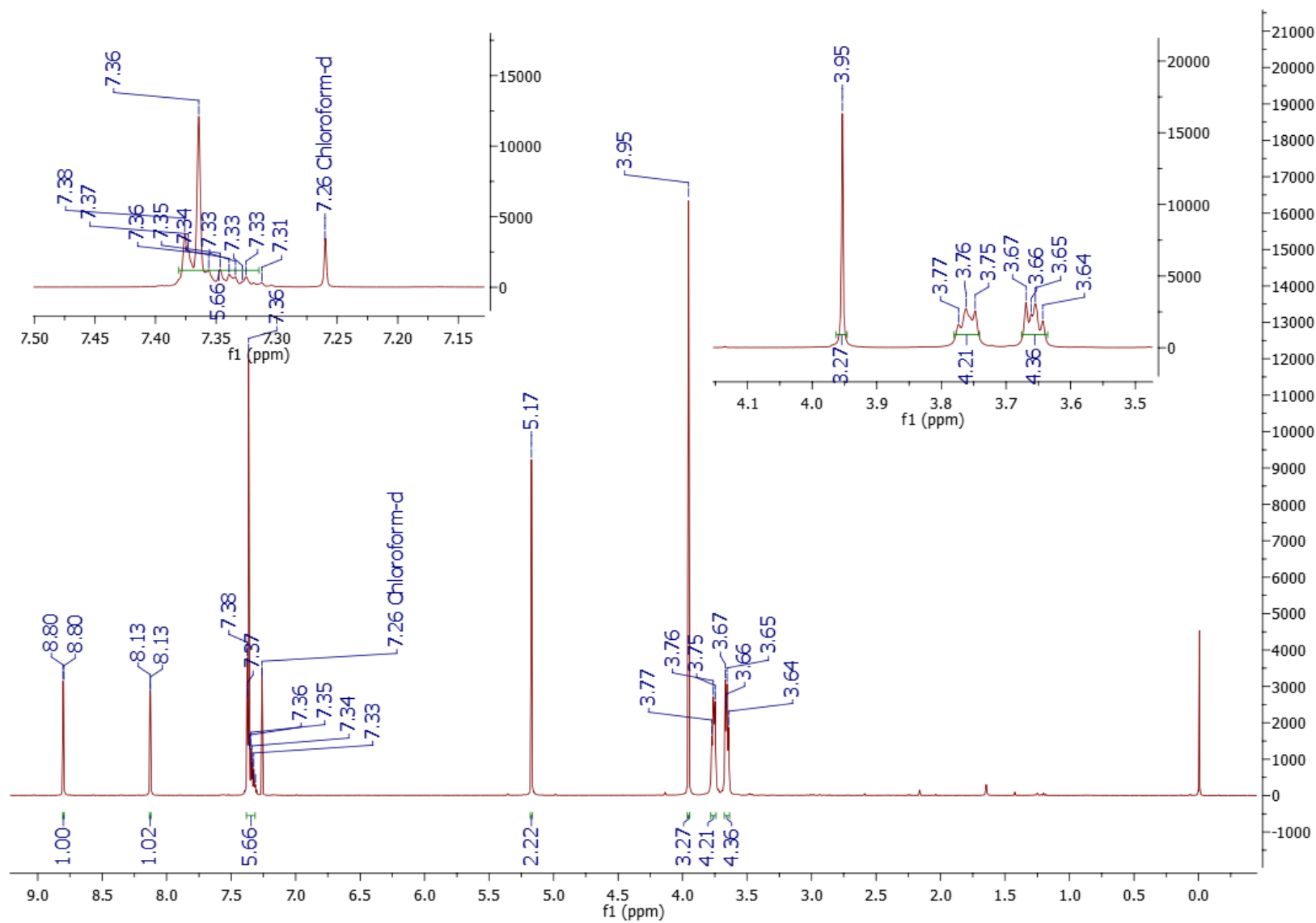
Espectro 104. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-10**



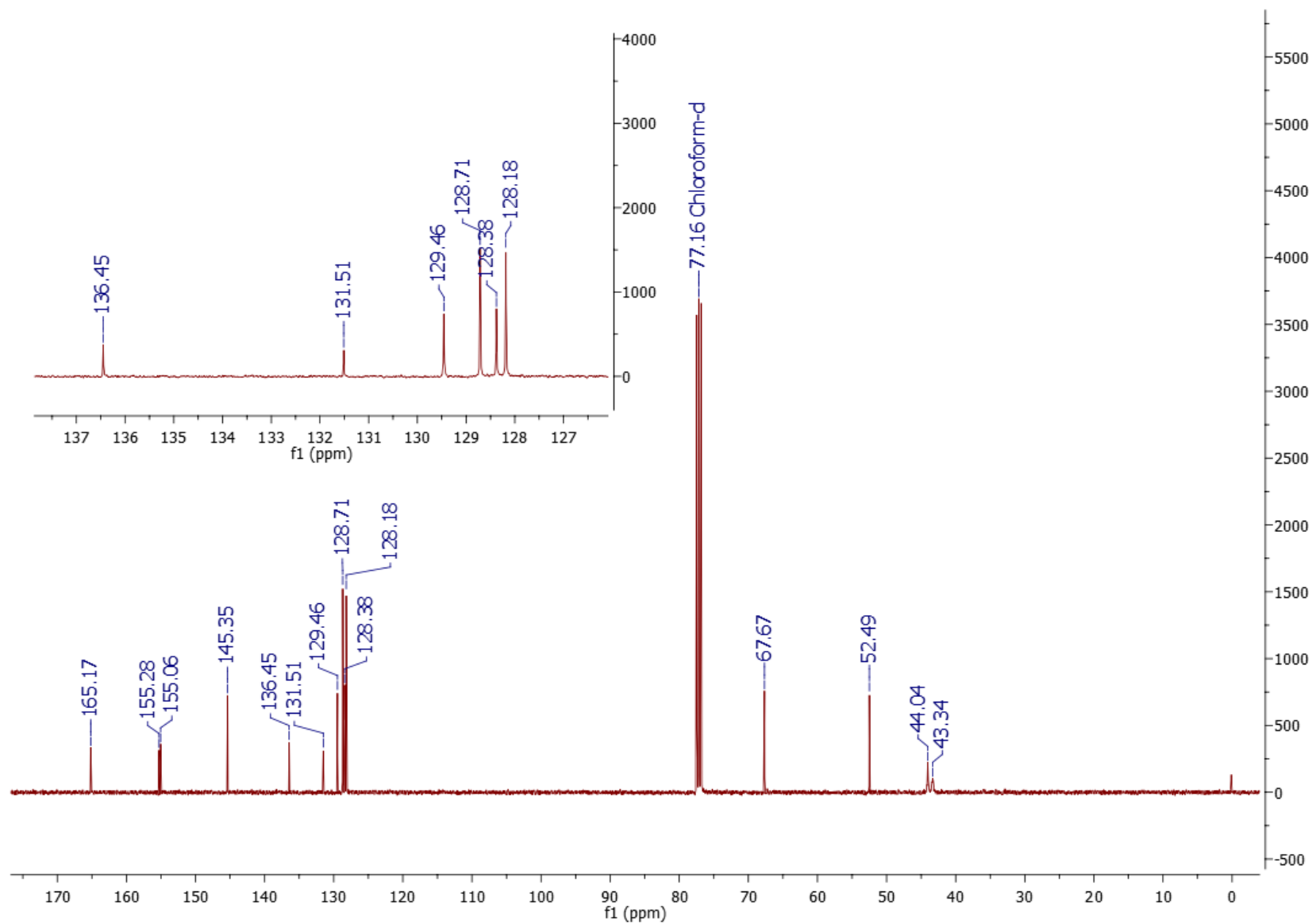
Espectro 105. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-10**



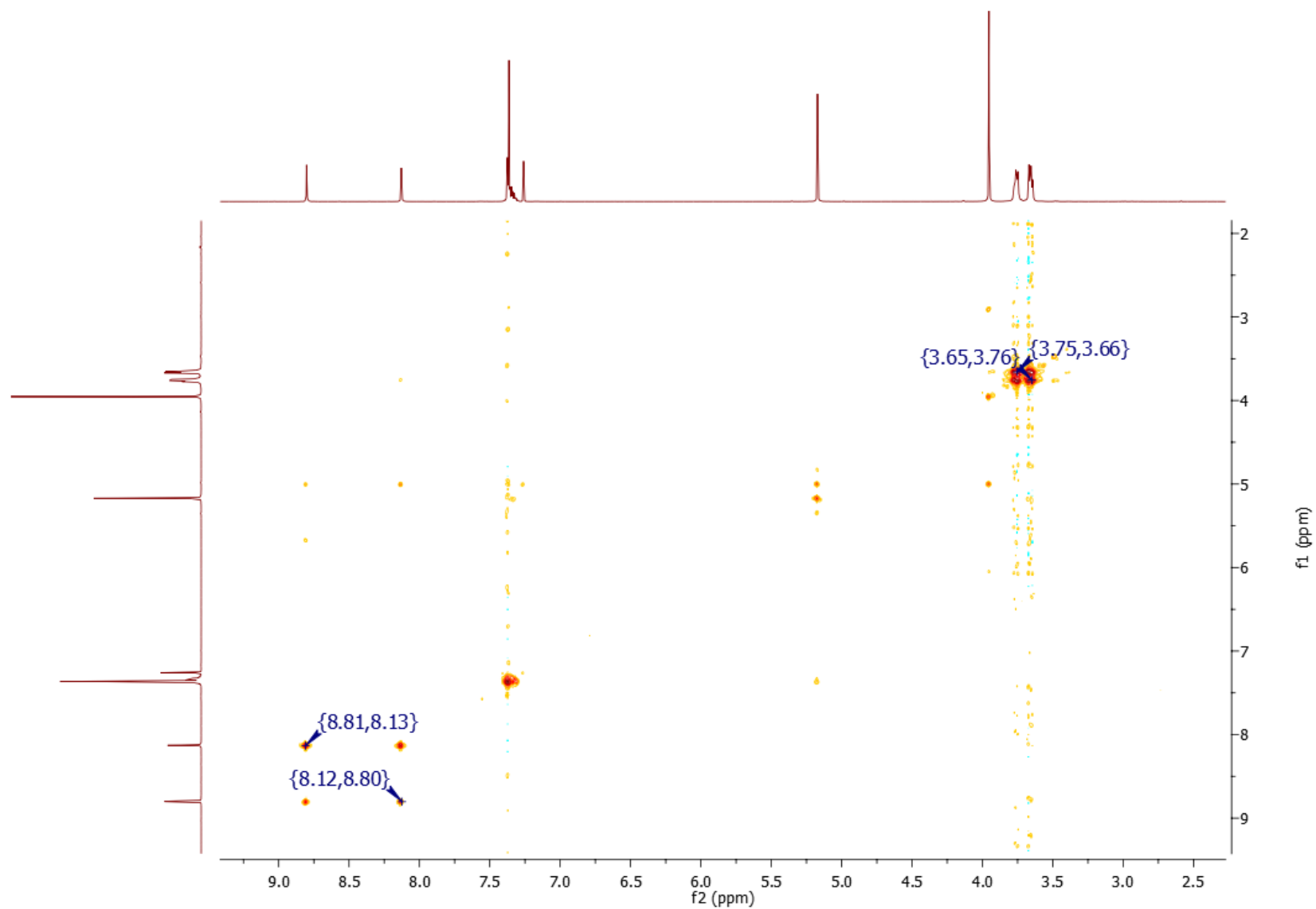
Espectro 106. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-10**



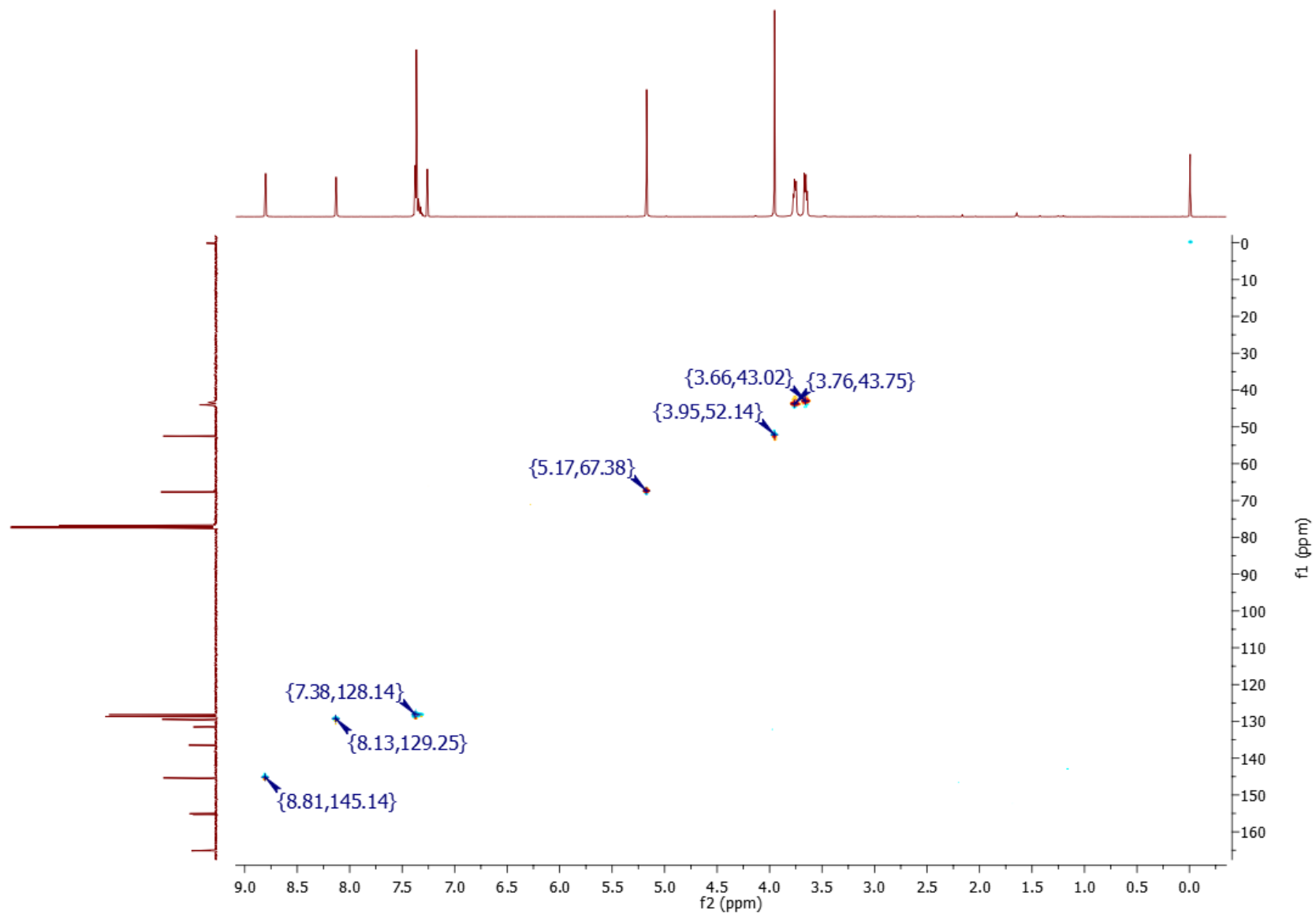
Espectro 107. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-11** (400MHz – CDCl_3)



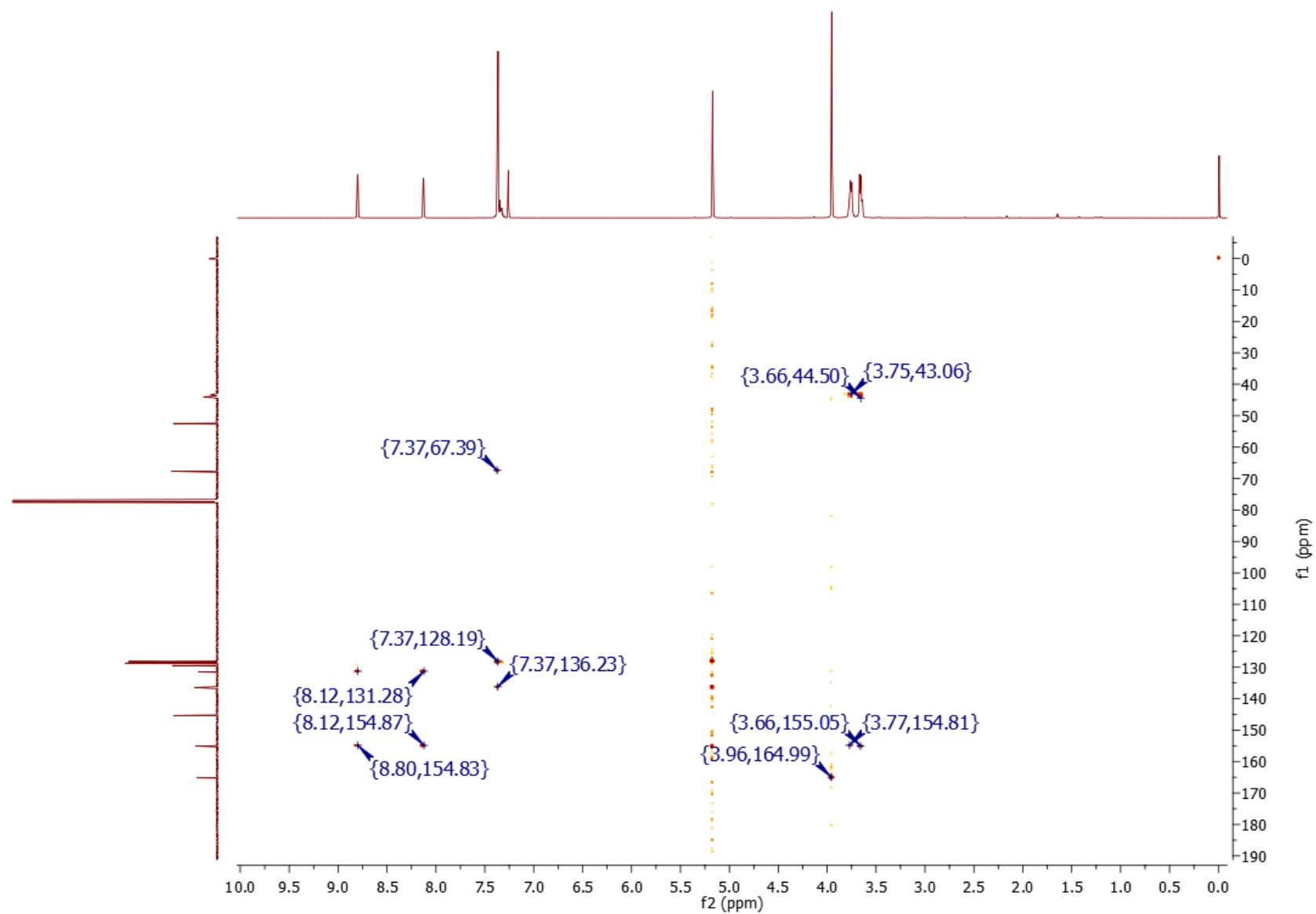
Espectro 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-11** (400MHz – CDCl_3)



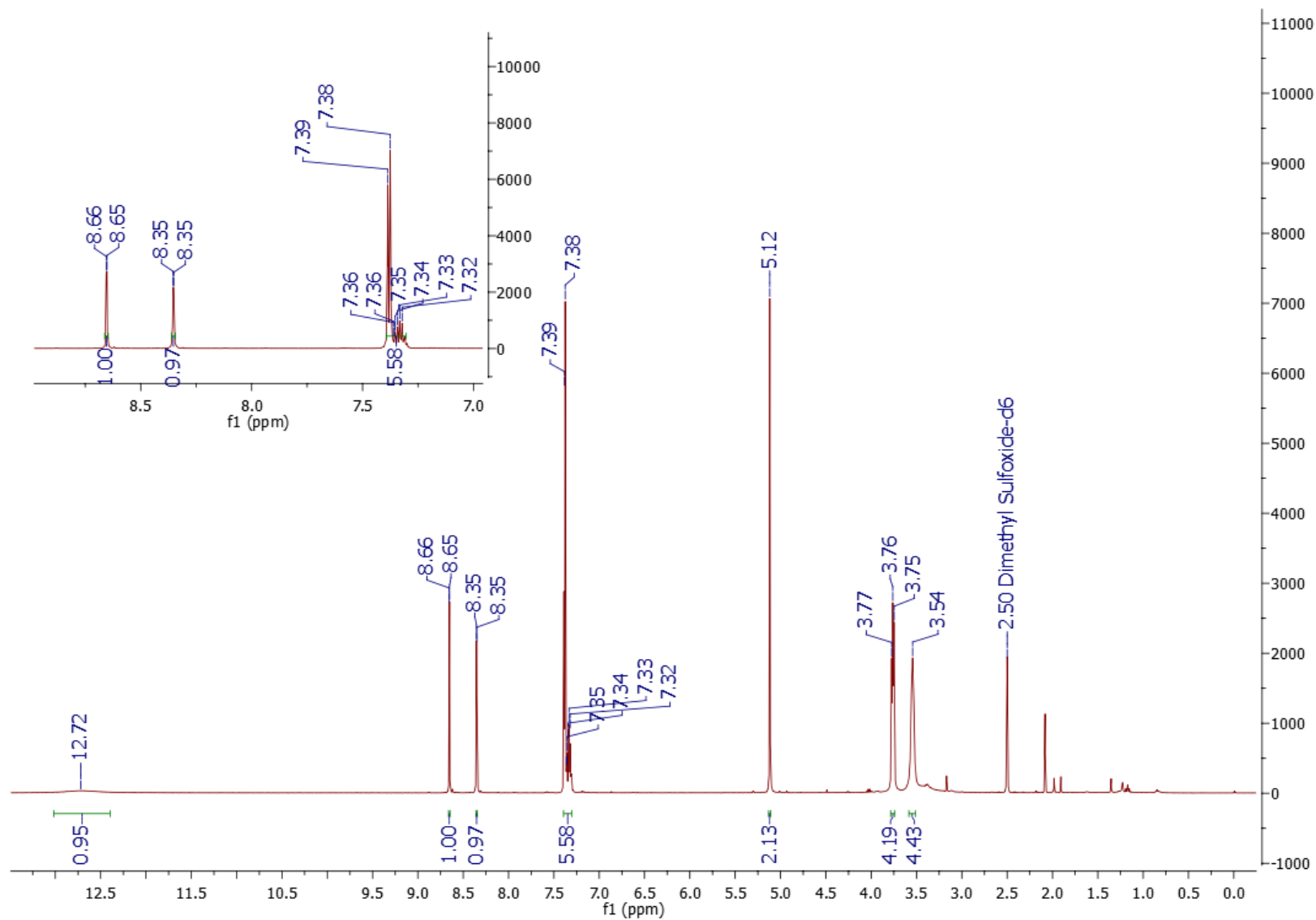
Espectro 109. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-11**



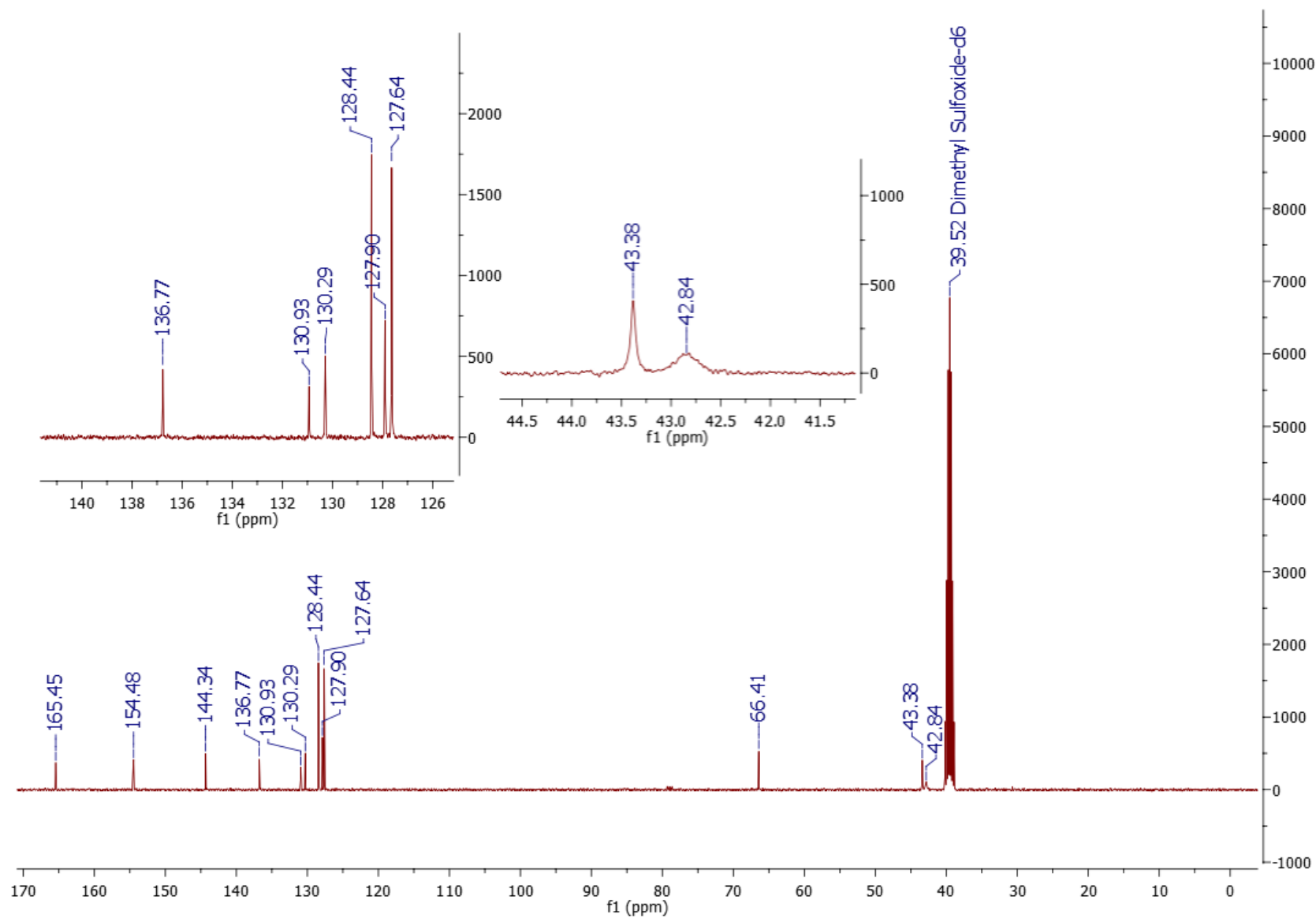
Espectro 110. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-11**



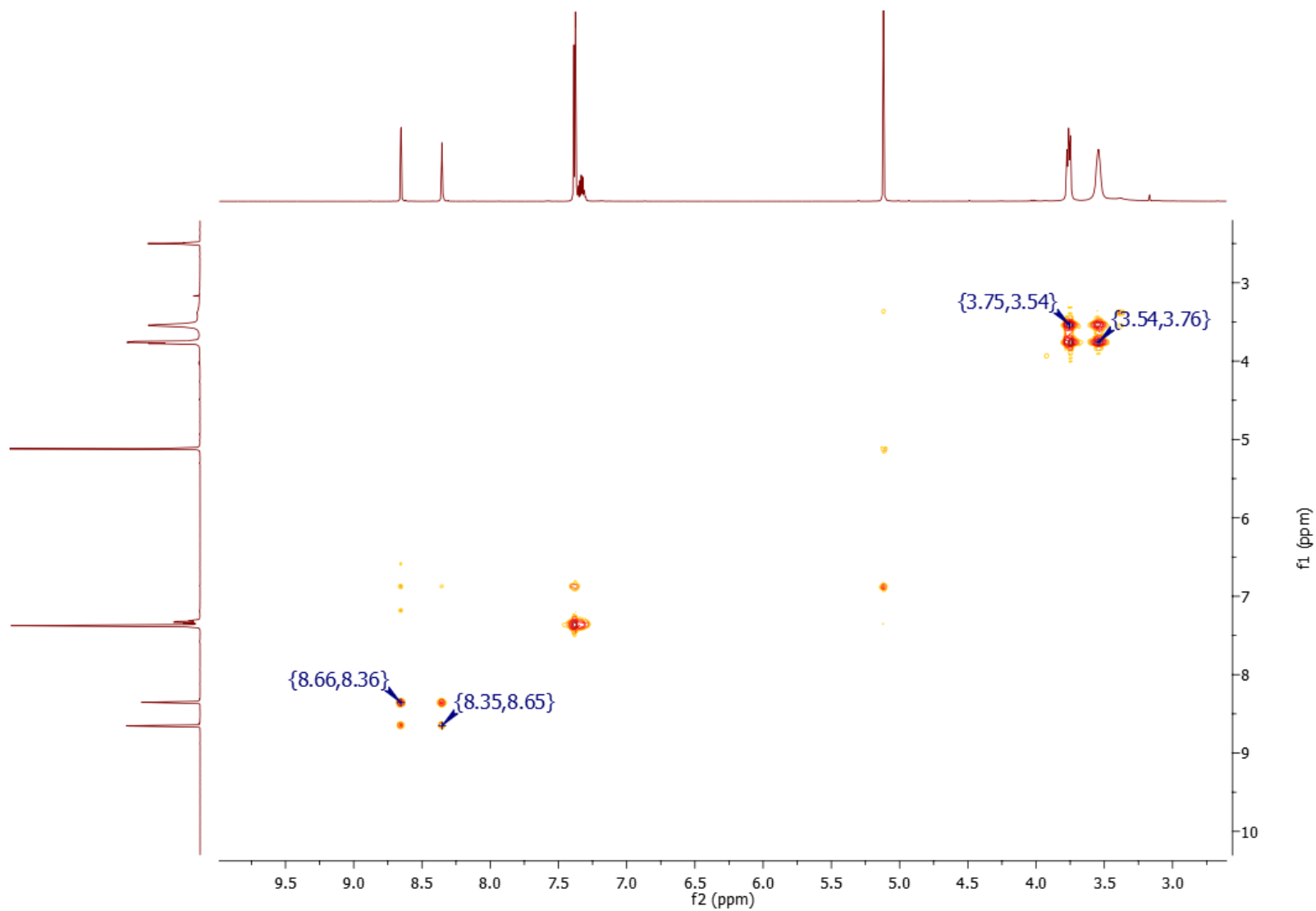
Espectro 111. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-11**



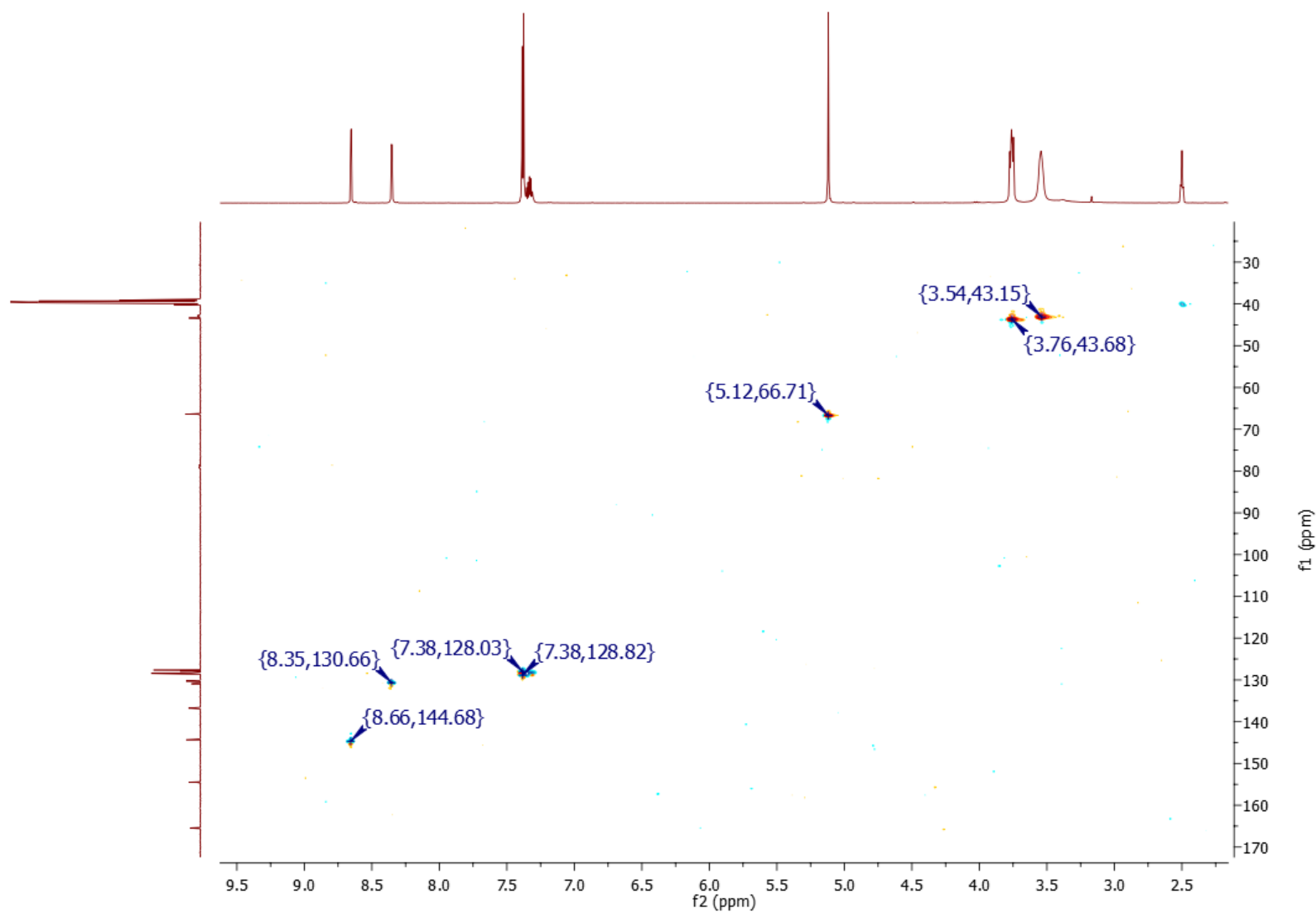
Espectro 112. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-12** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



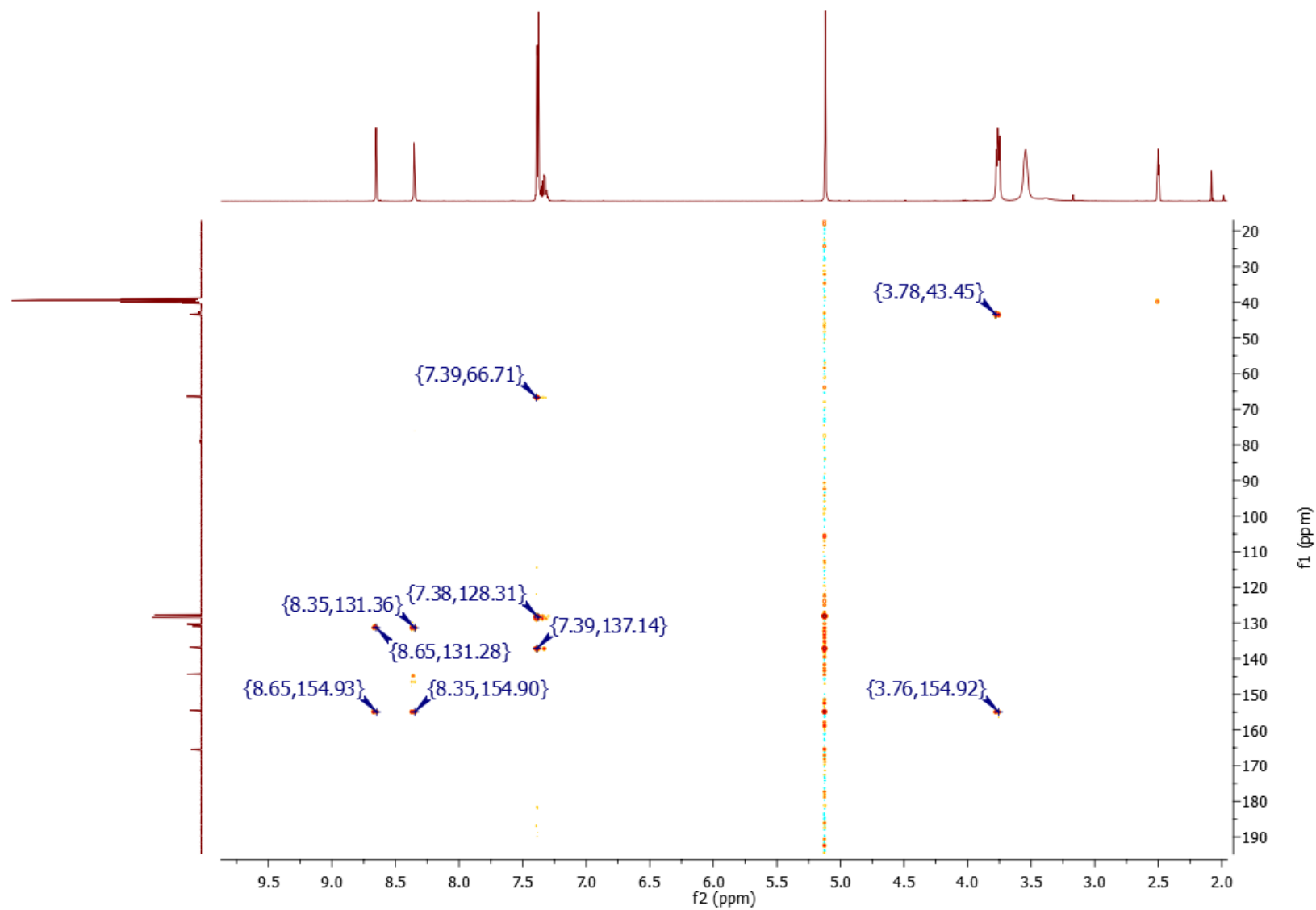
Espectro 113. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-12** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



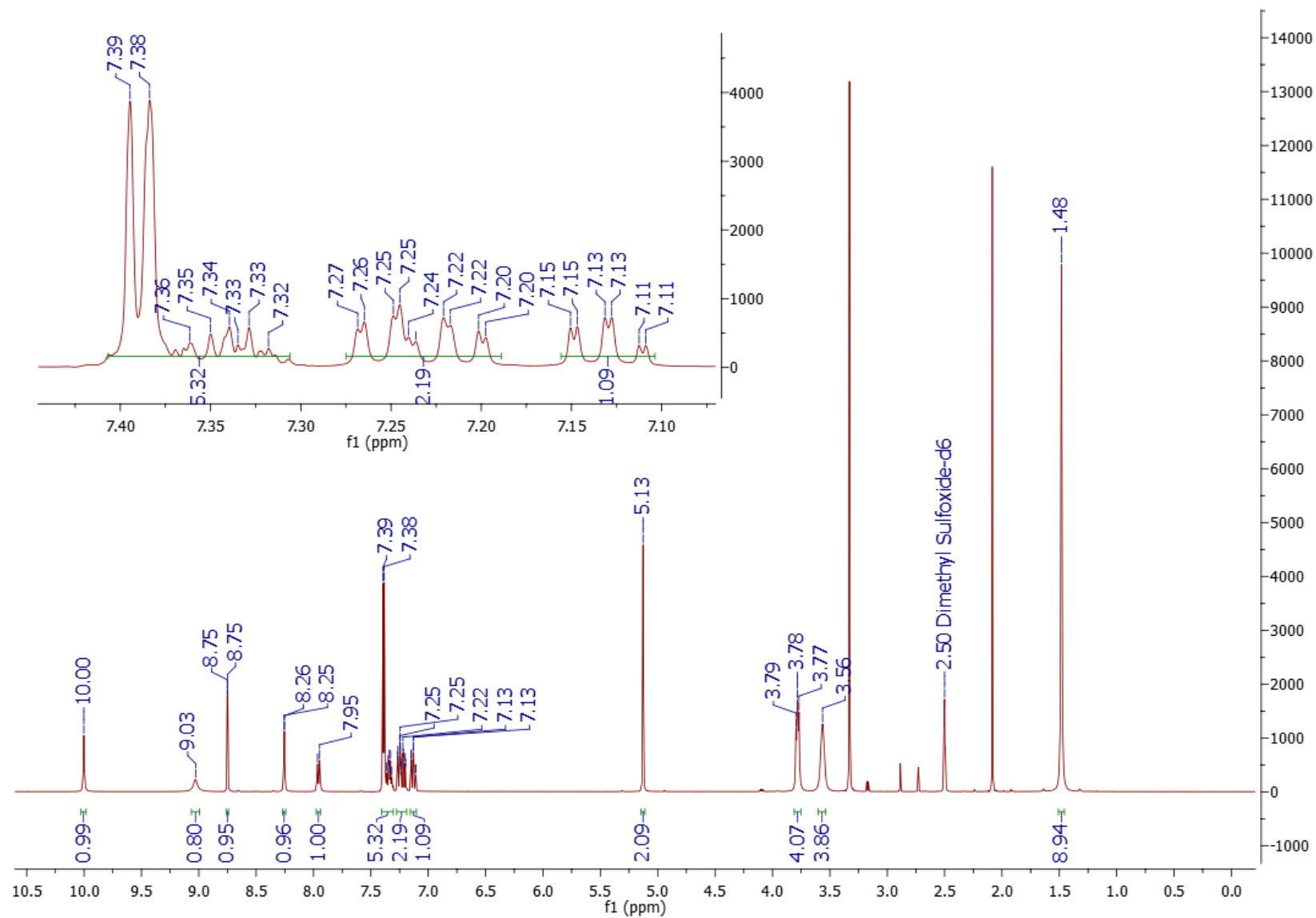
Espectro 114. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-12**



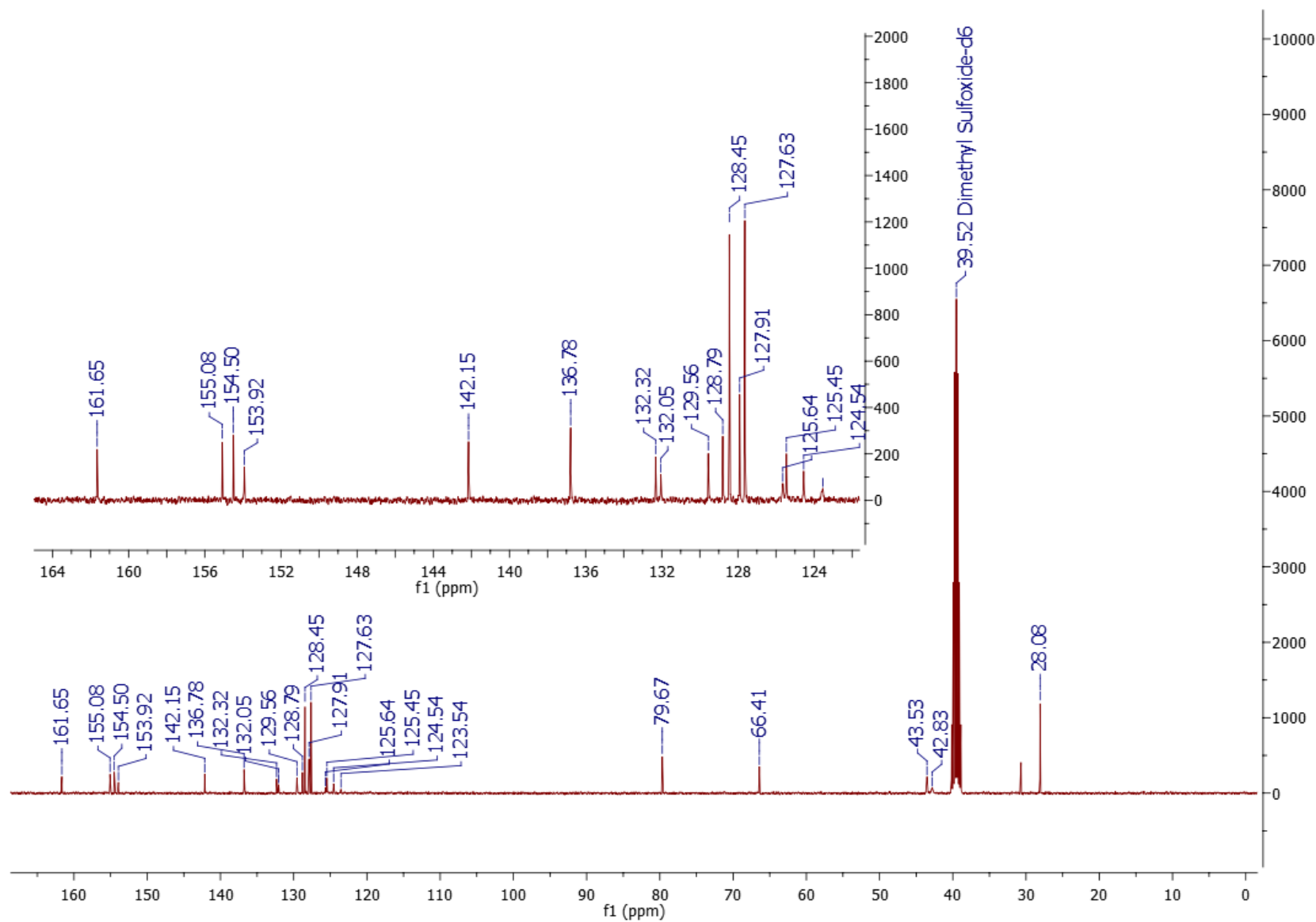
Espectro 115. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-12**



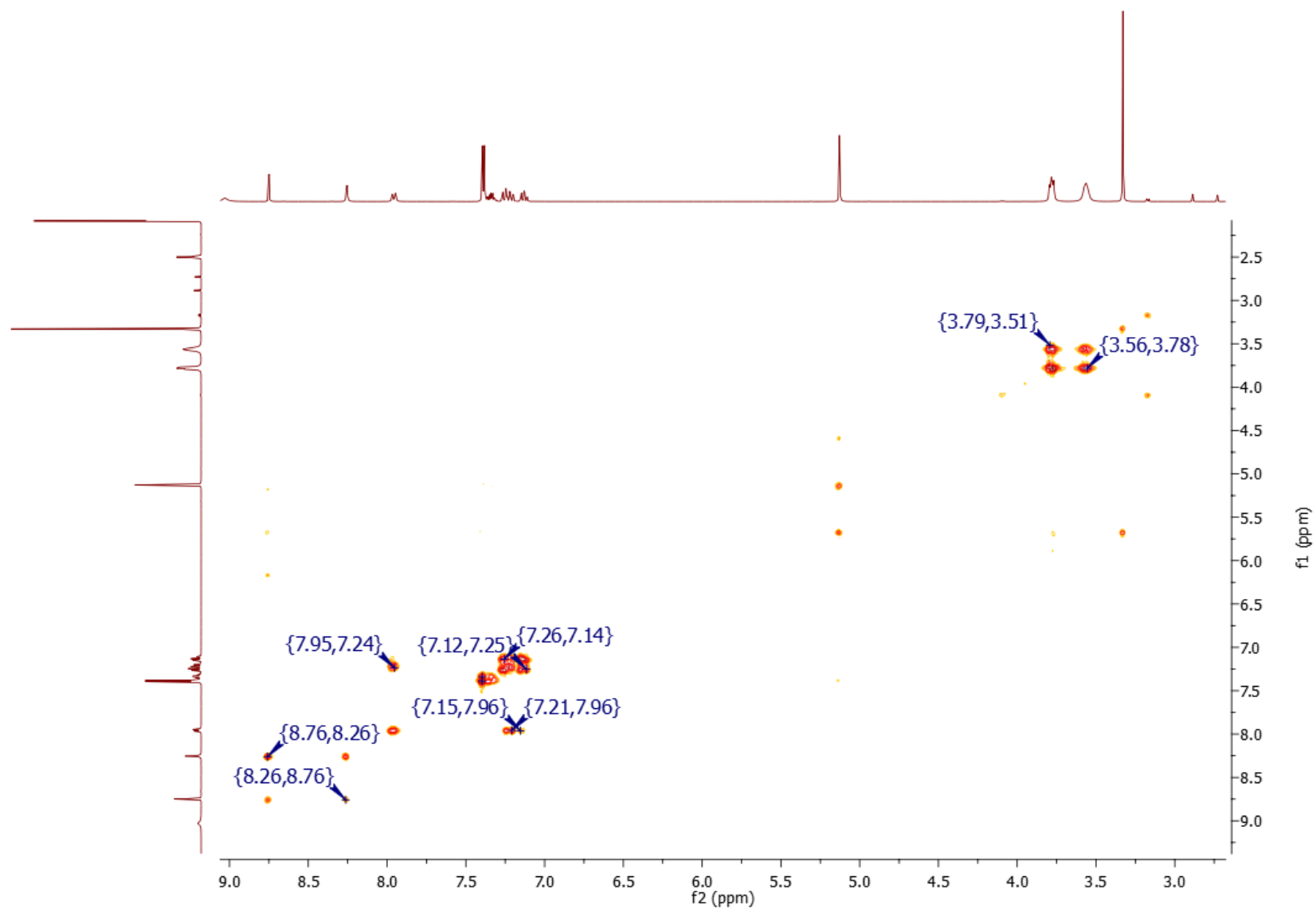
Espectro 116. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-12**



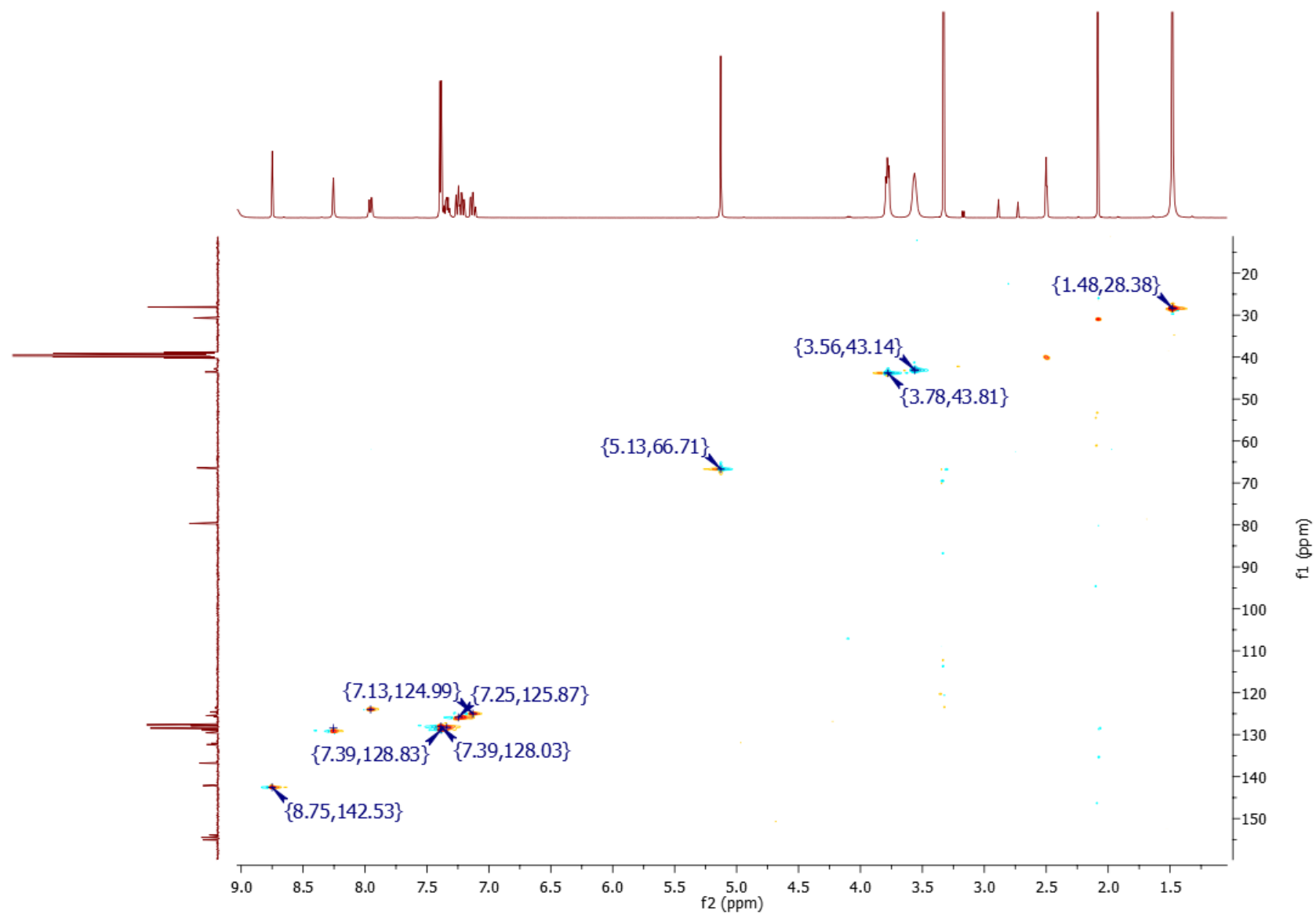
Espectro 117. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-13** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



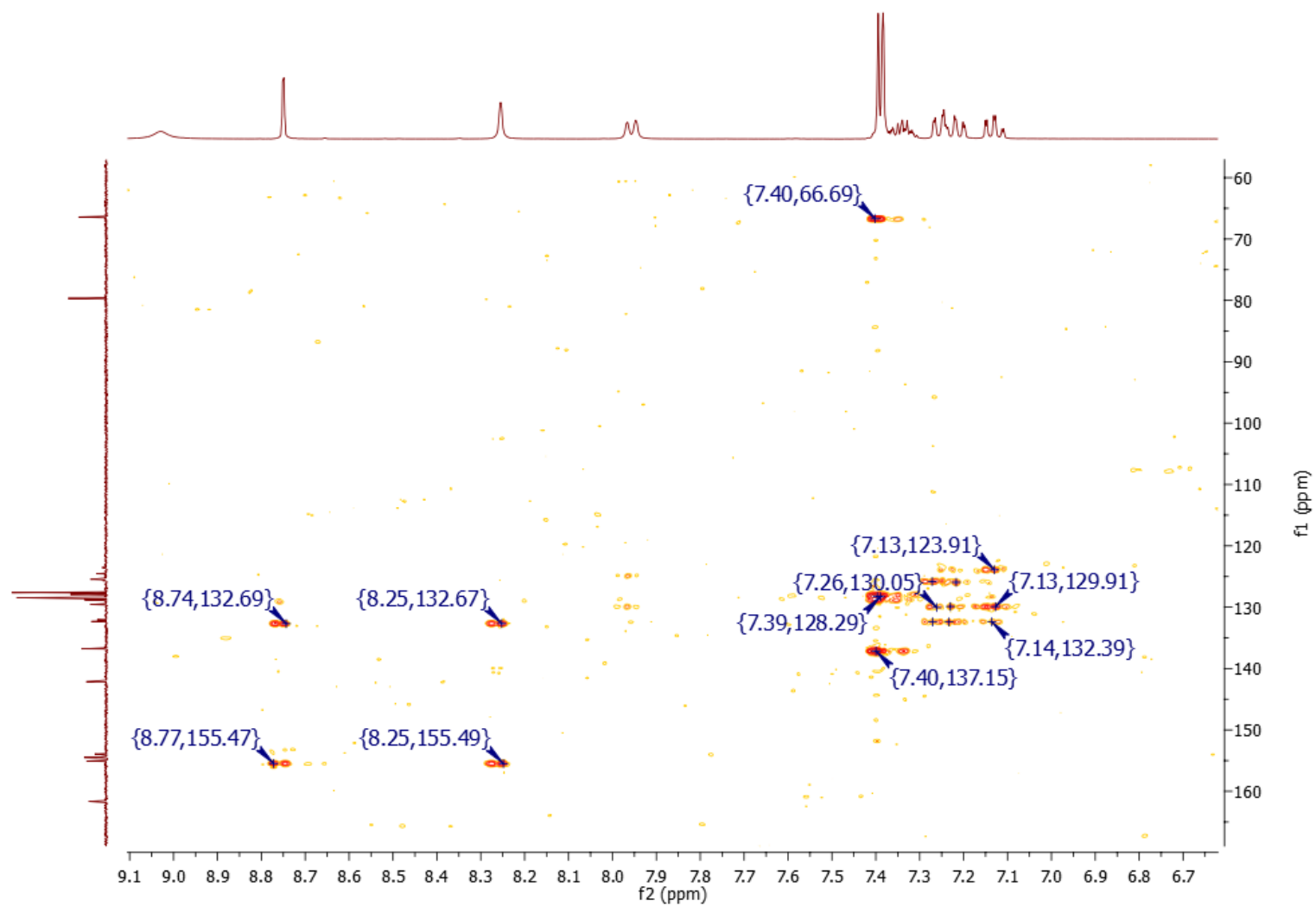
Espectro 118. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-13** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



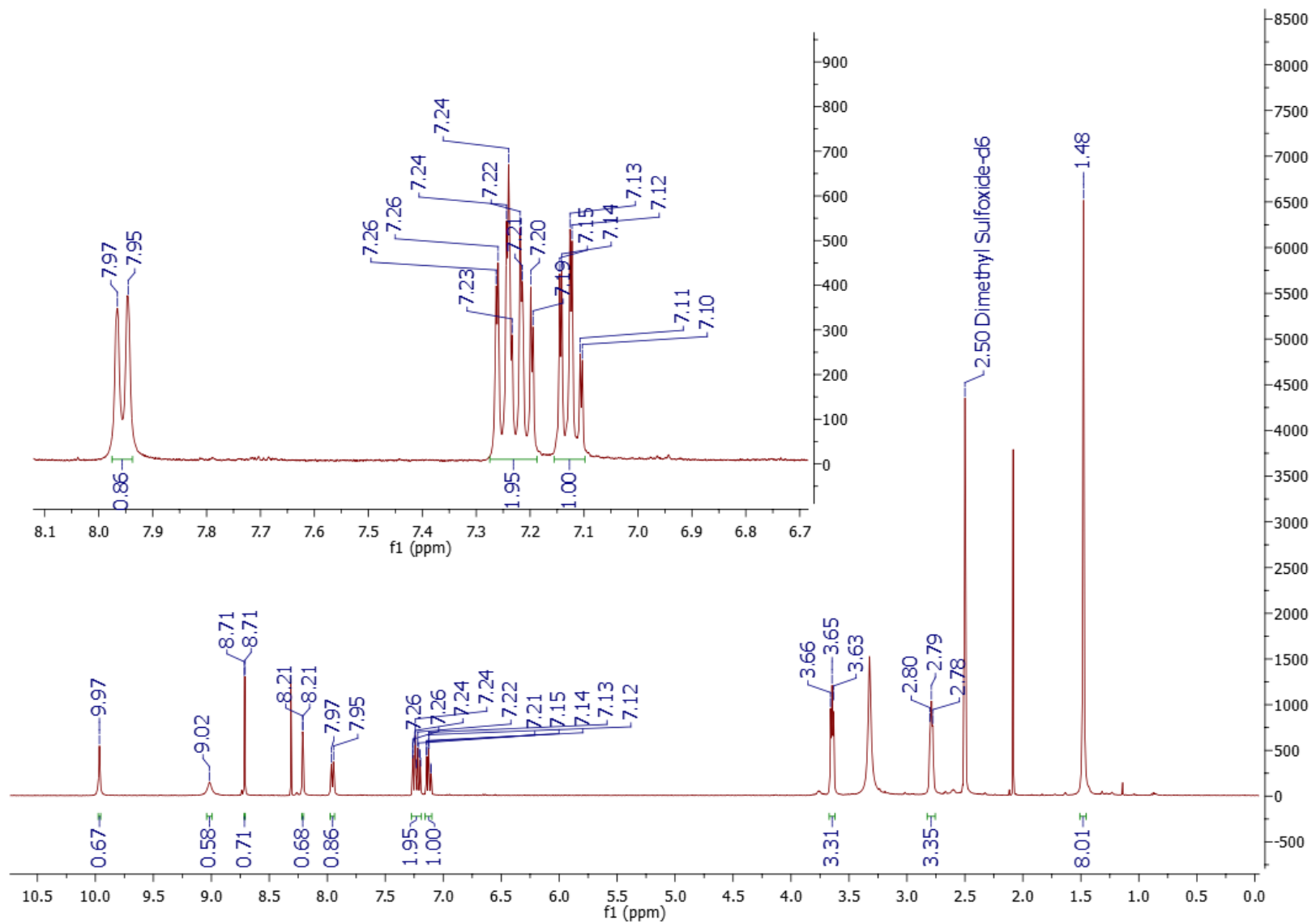
Espectro 119. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-13**



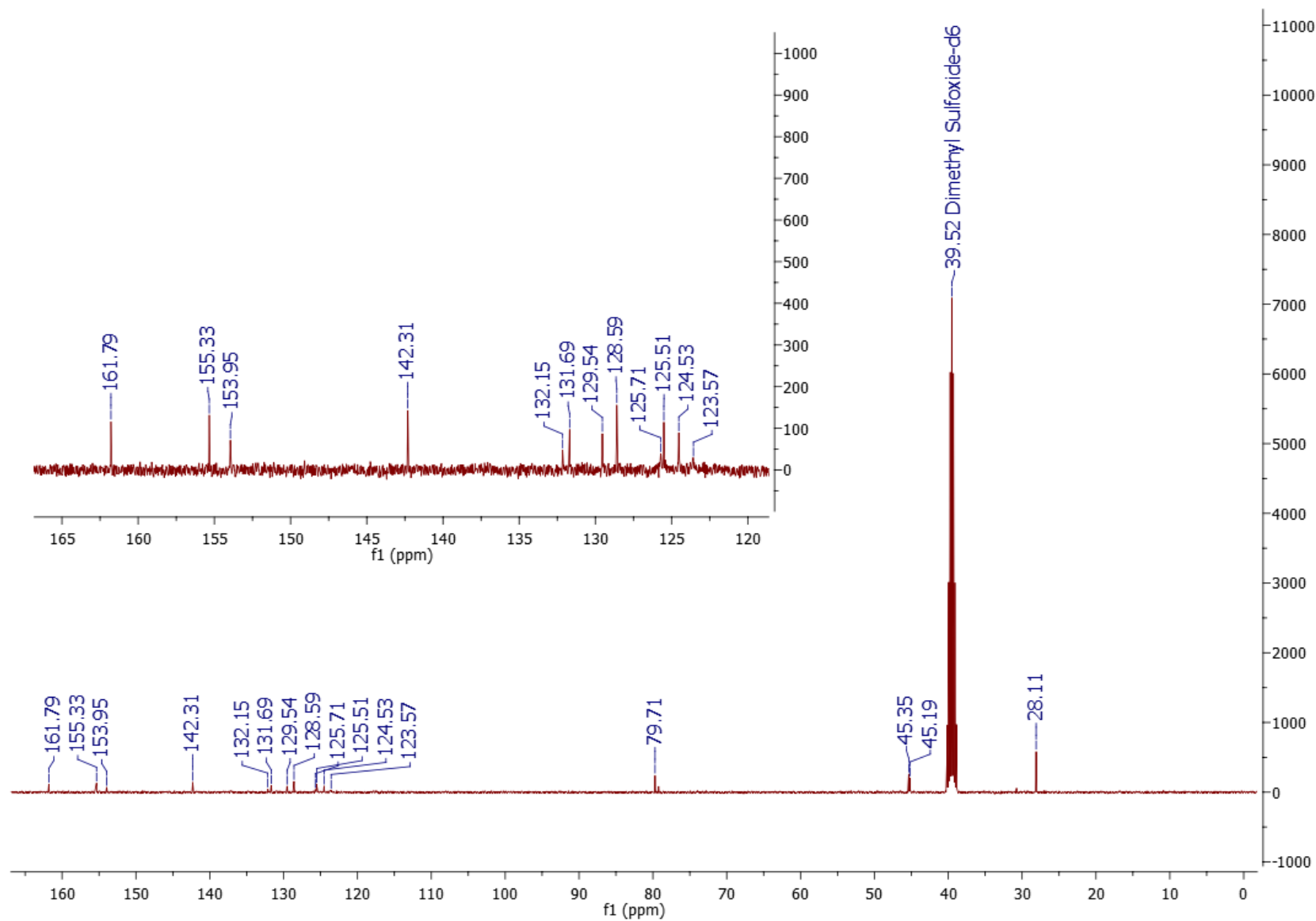
Espectro 120. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-13**



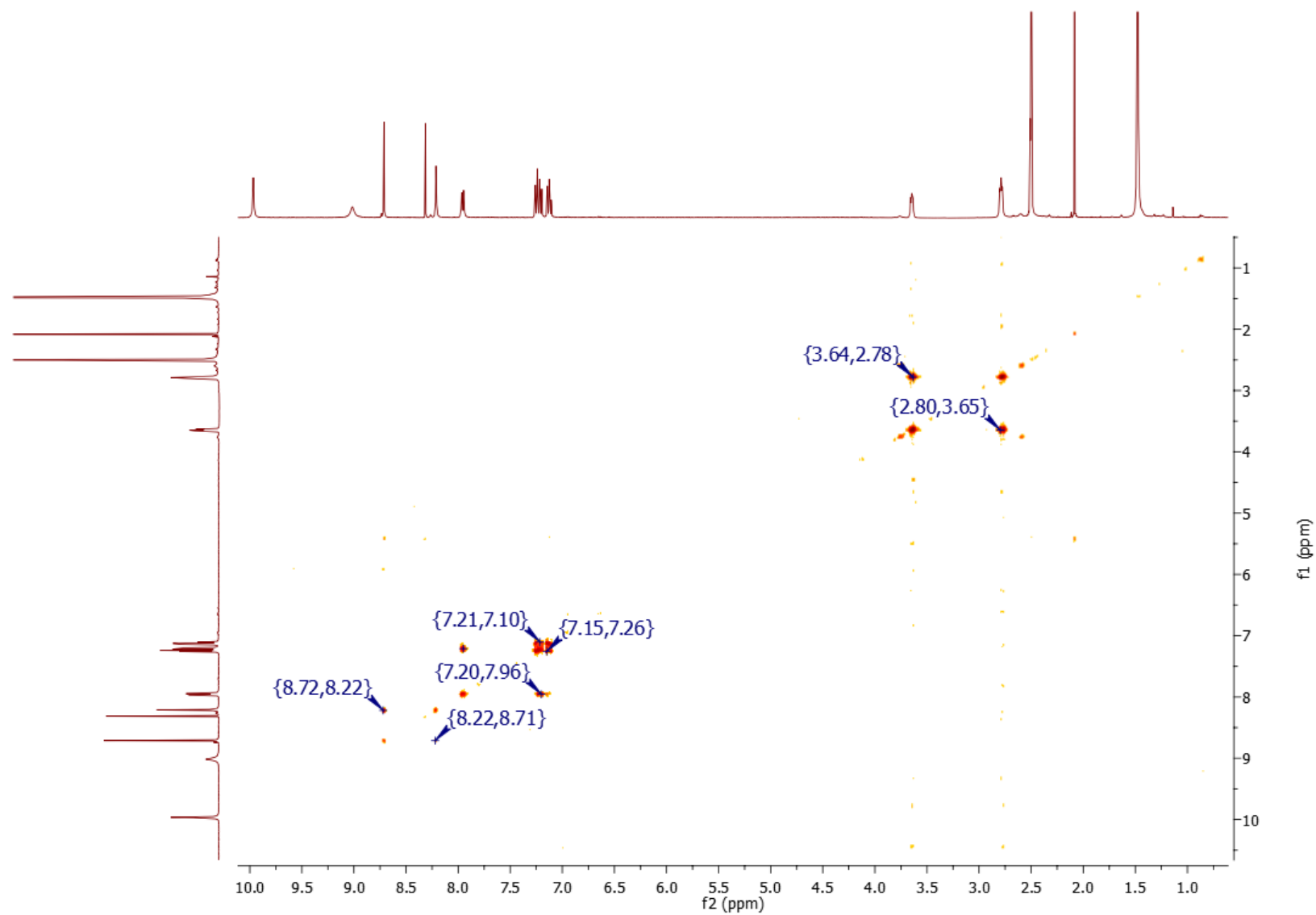
Espectro 121. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-13**



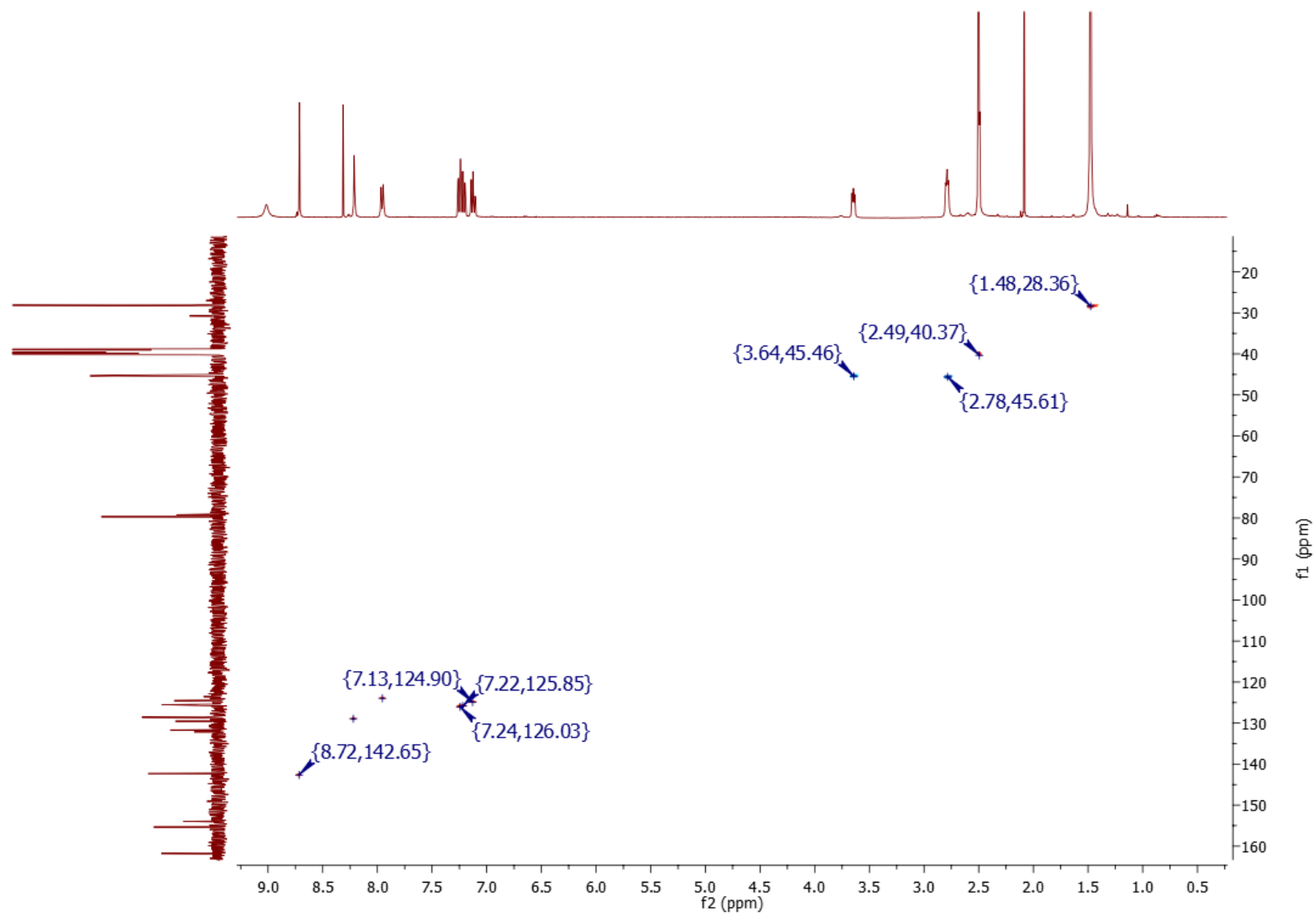
Espectro 122. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-14** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



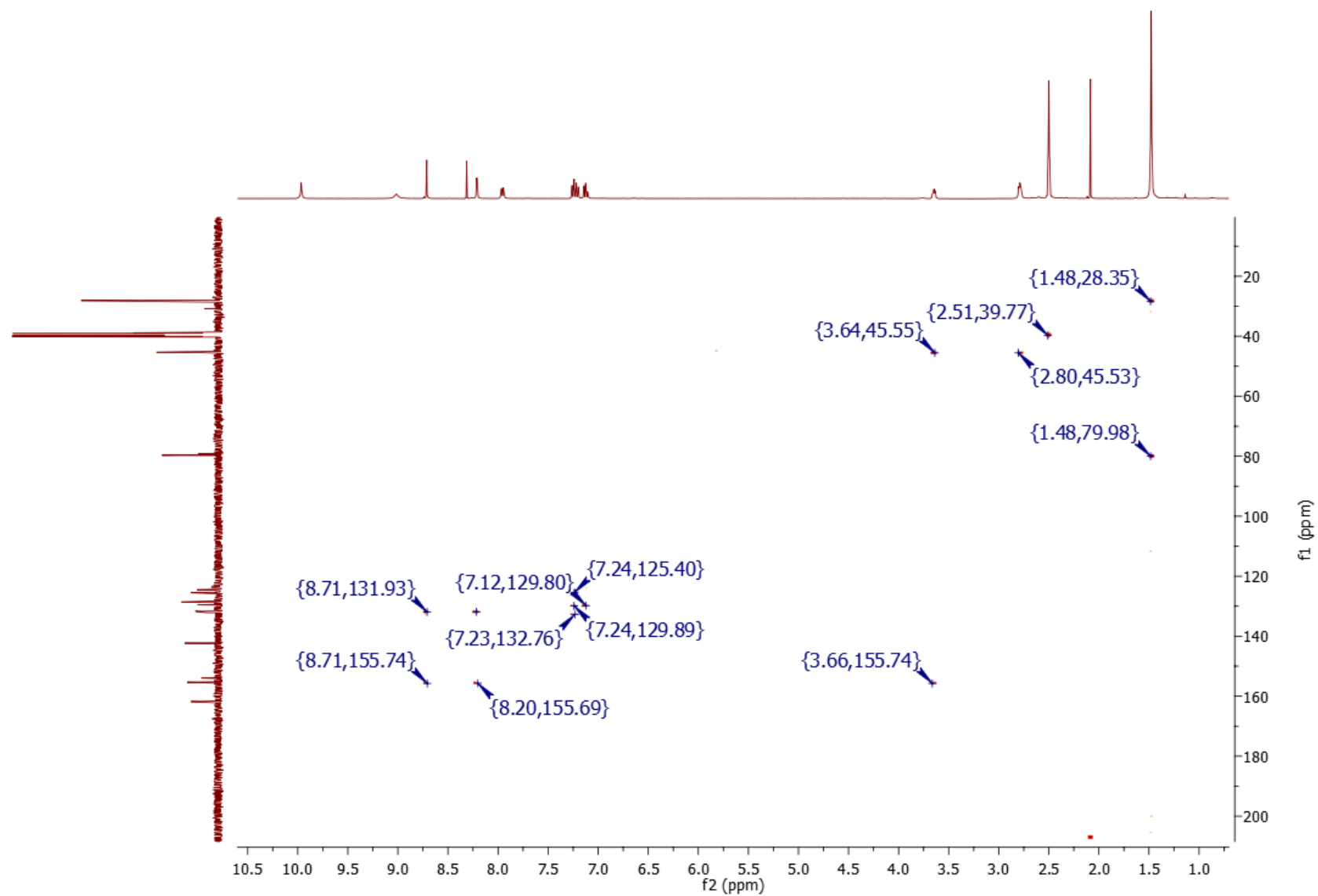
Espectro 123. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-14** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



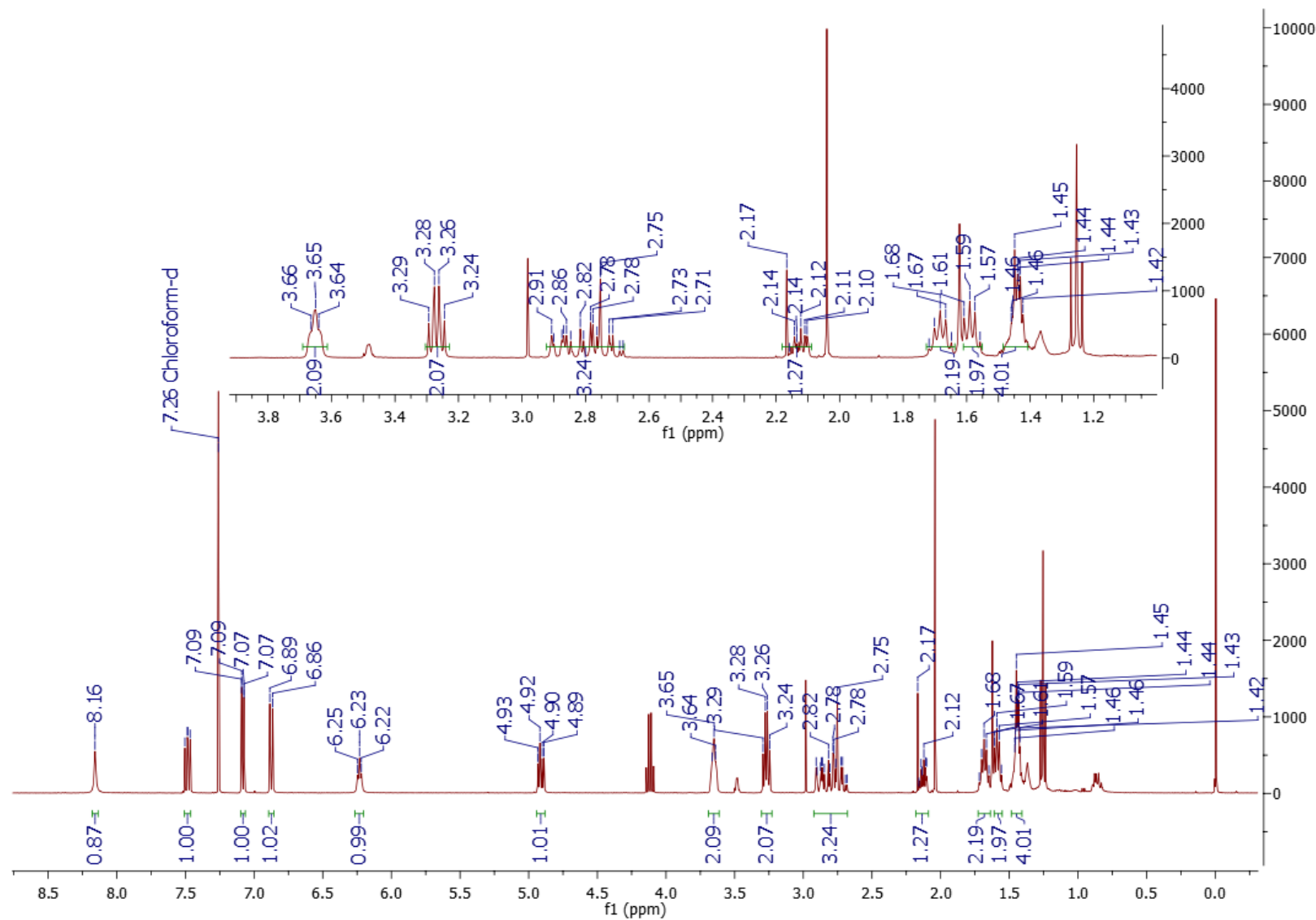
Espectro 124. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-14**



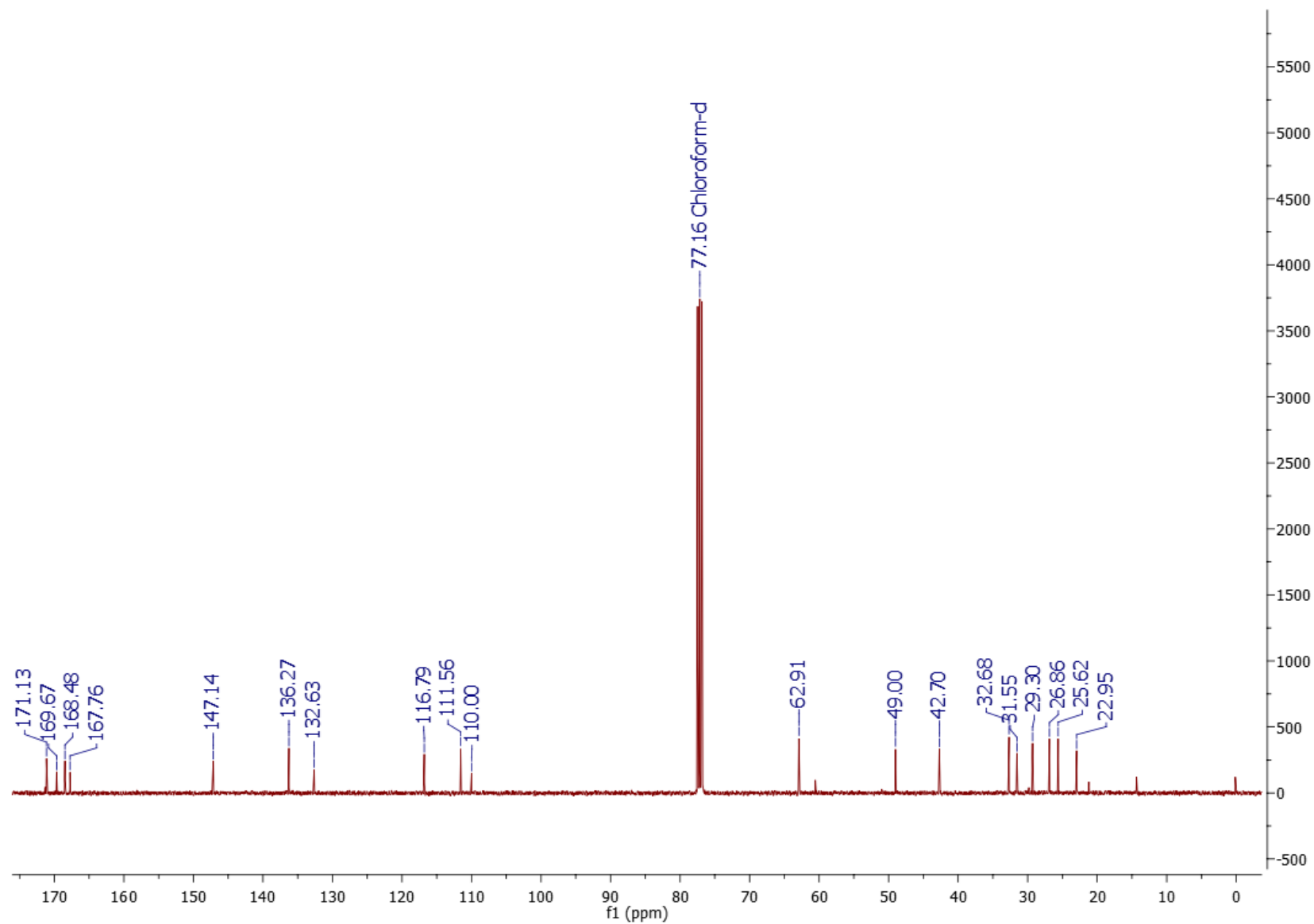
Espectro 125. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-14**



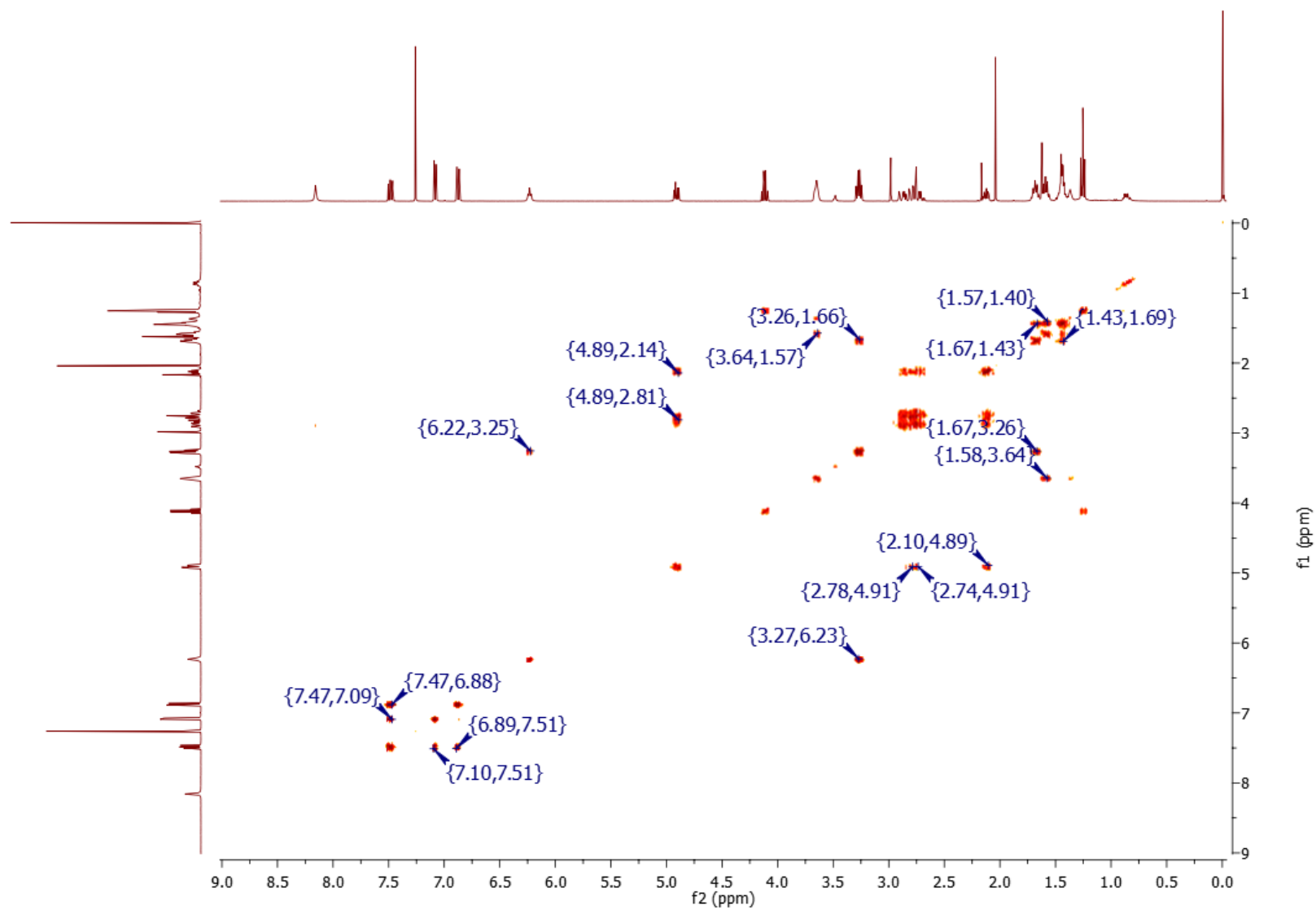
Espectro 126. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-14**



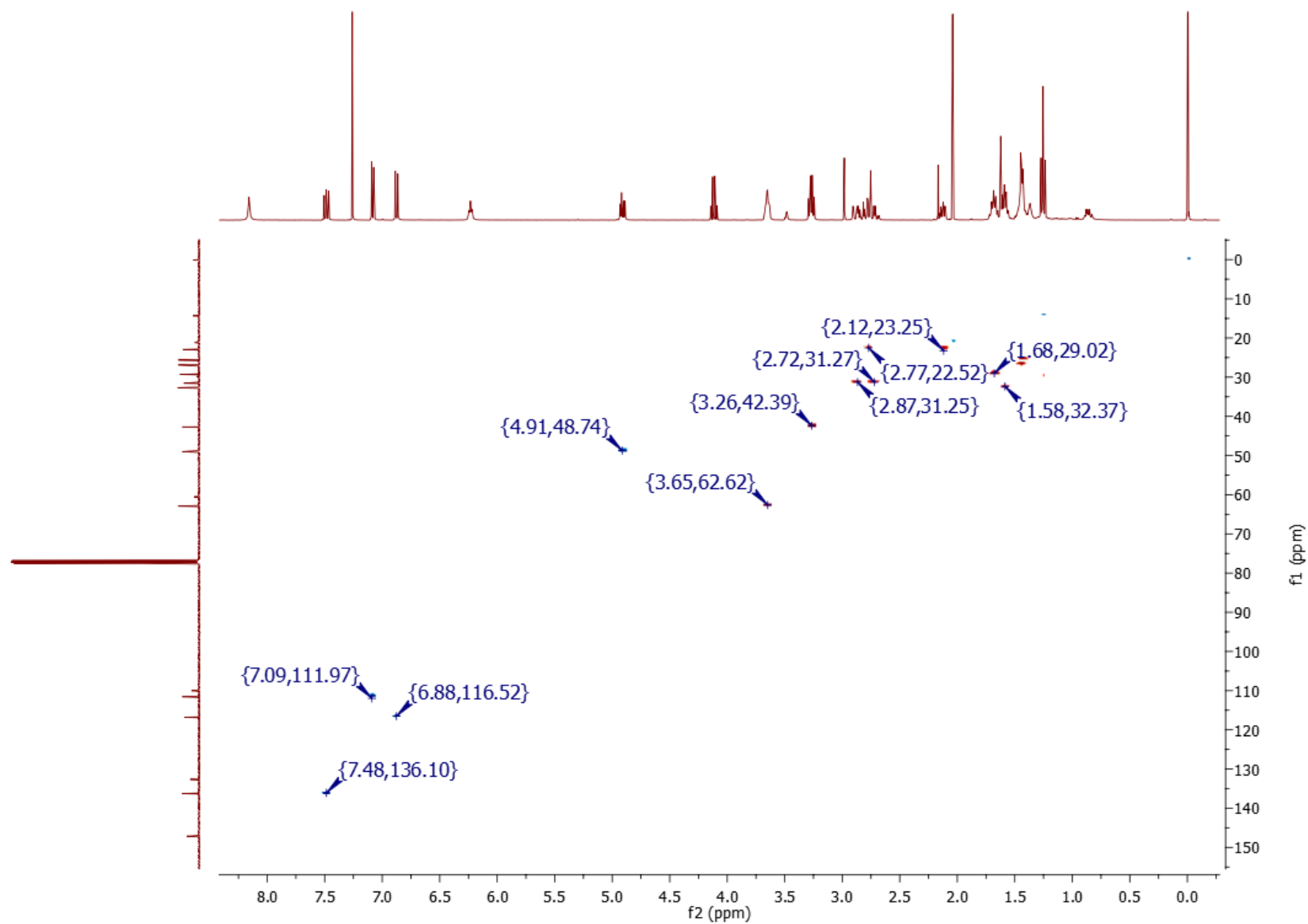
Espectro 127. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-16** (400MHz – CDCl_3)



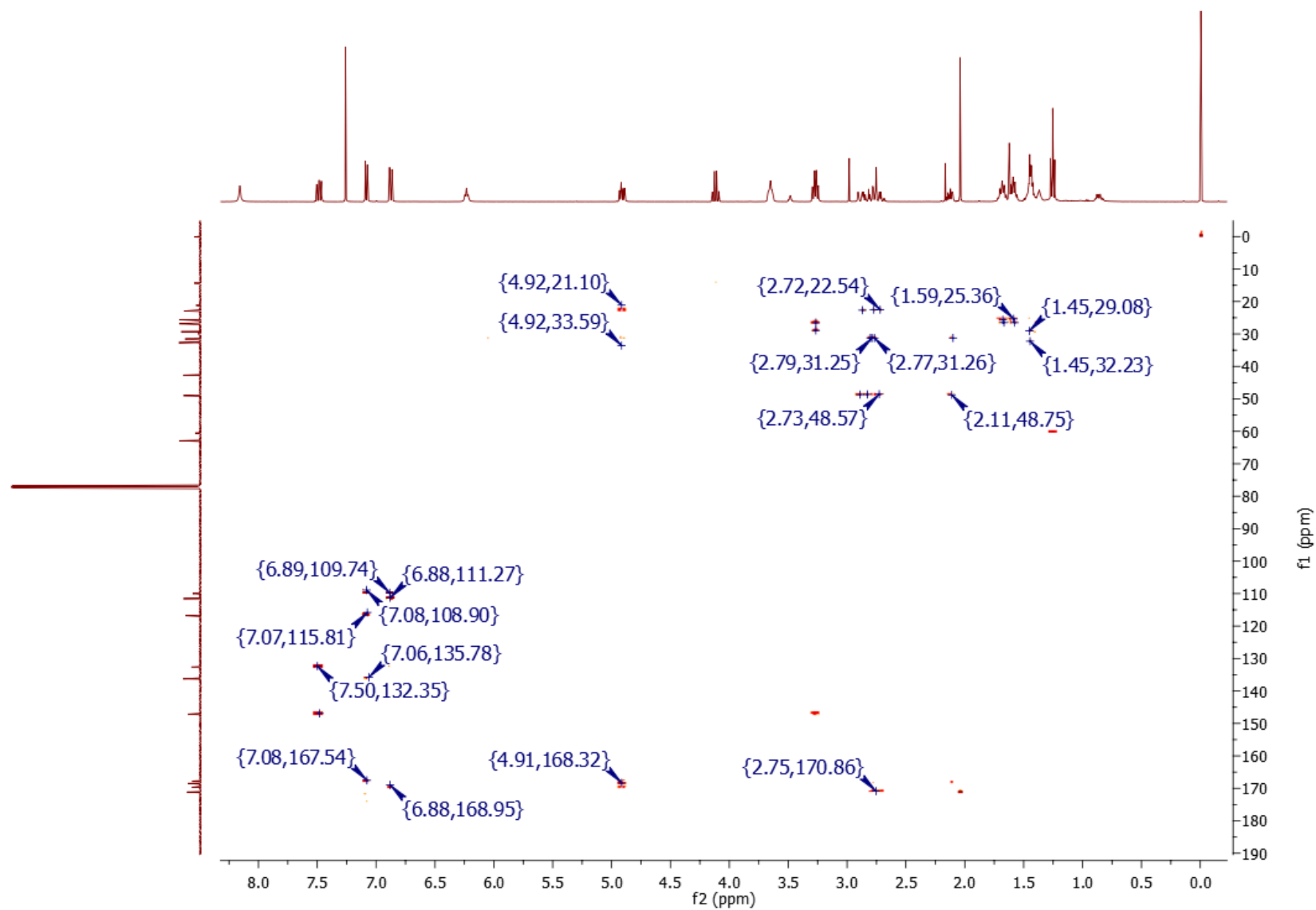
Espectro 128. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-16** (400MHz – CDCl₃)



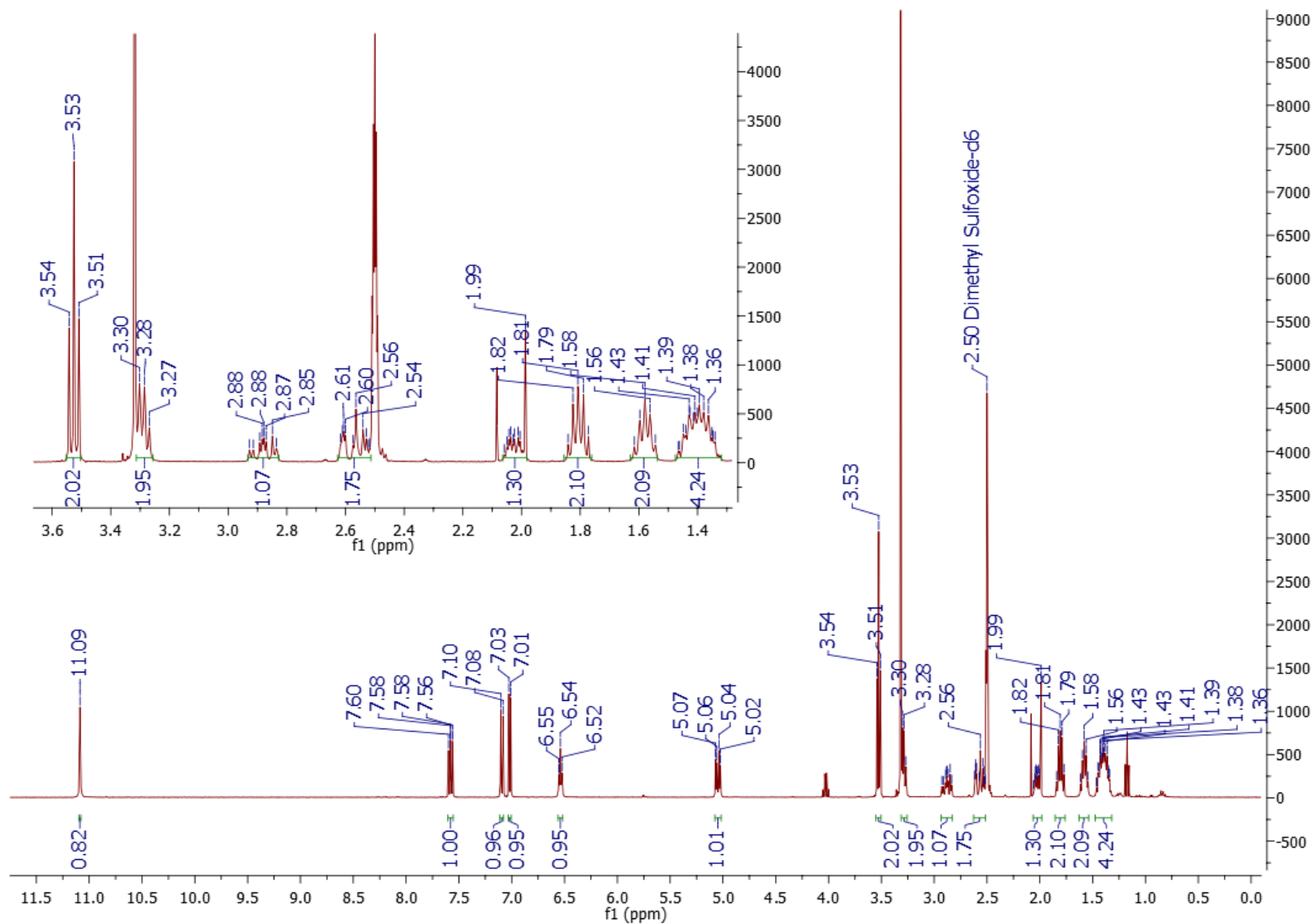
Espectro 129. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-16**



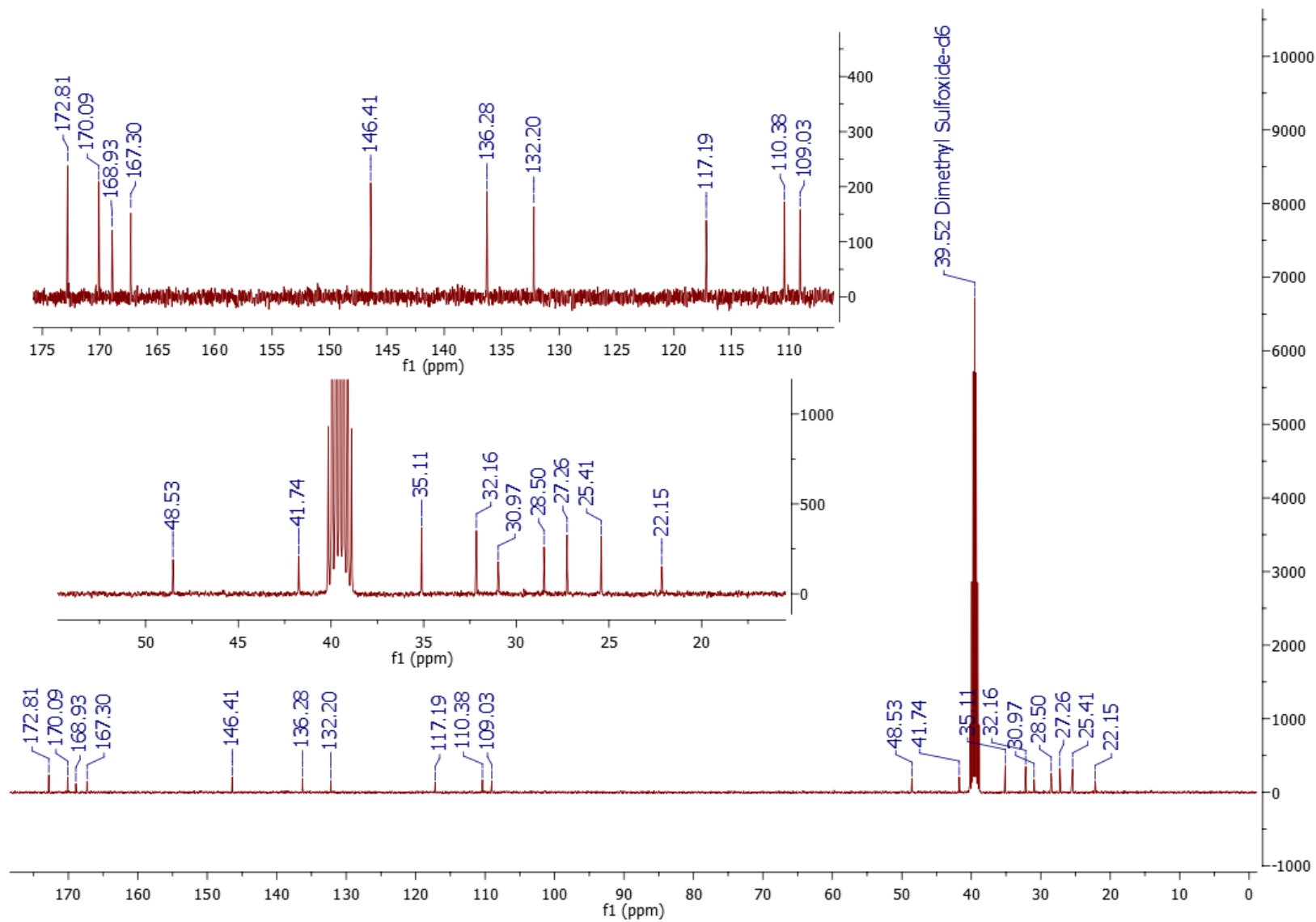
Espectro 130. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-16**



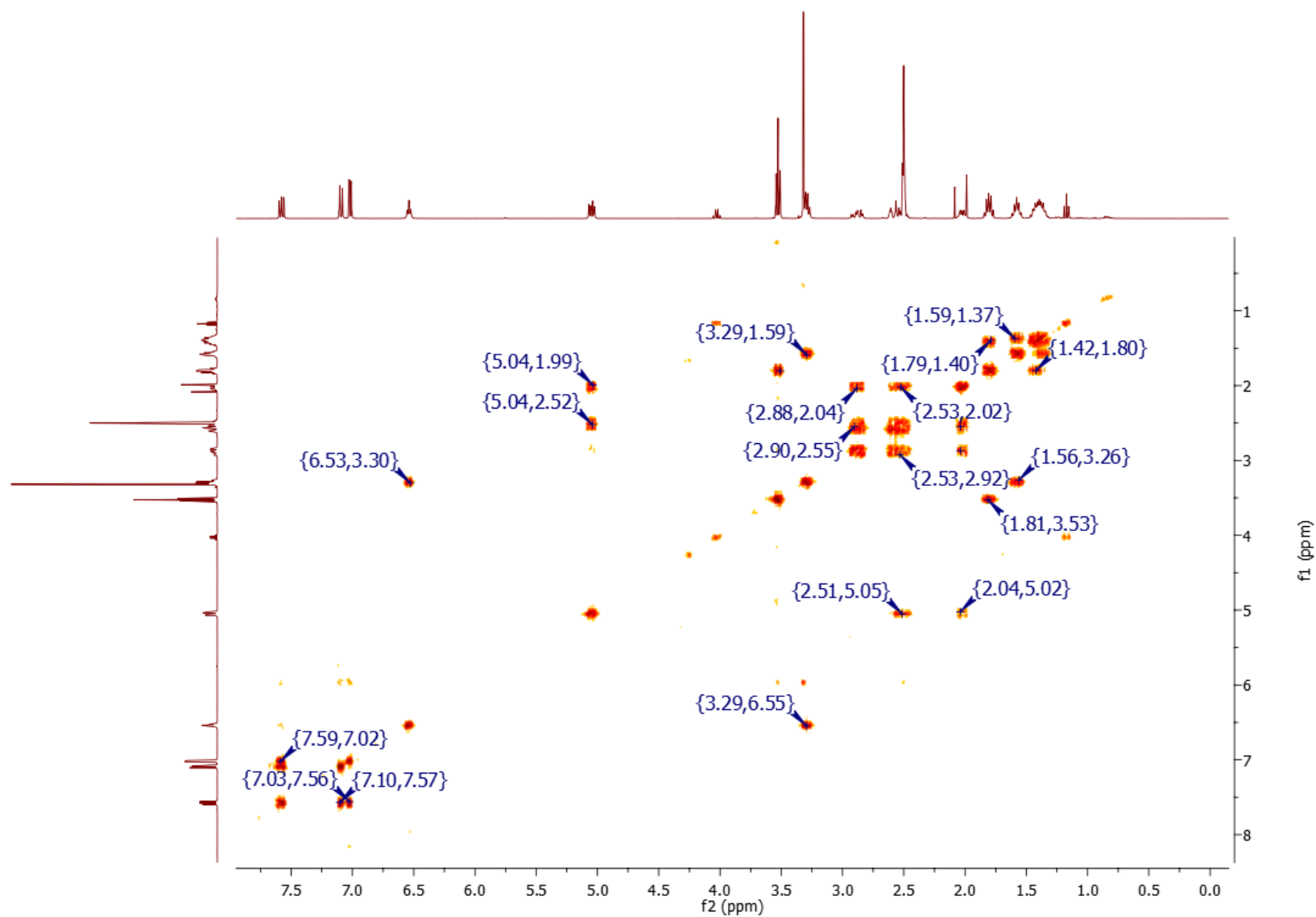
Espectro 131. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-16**



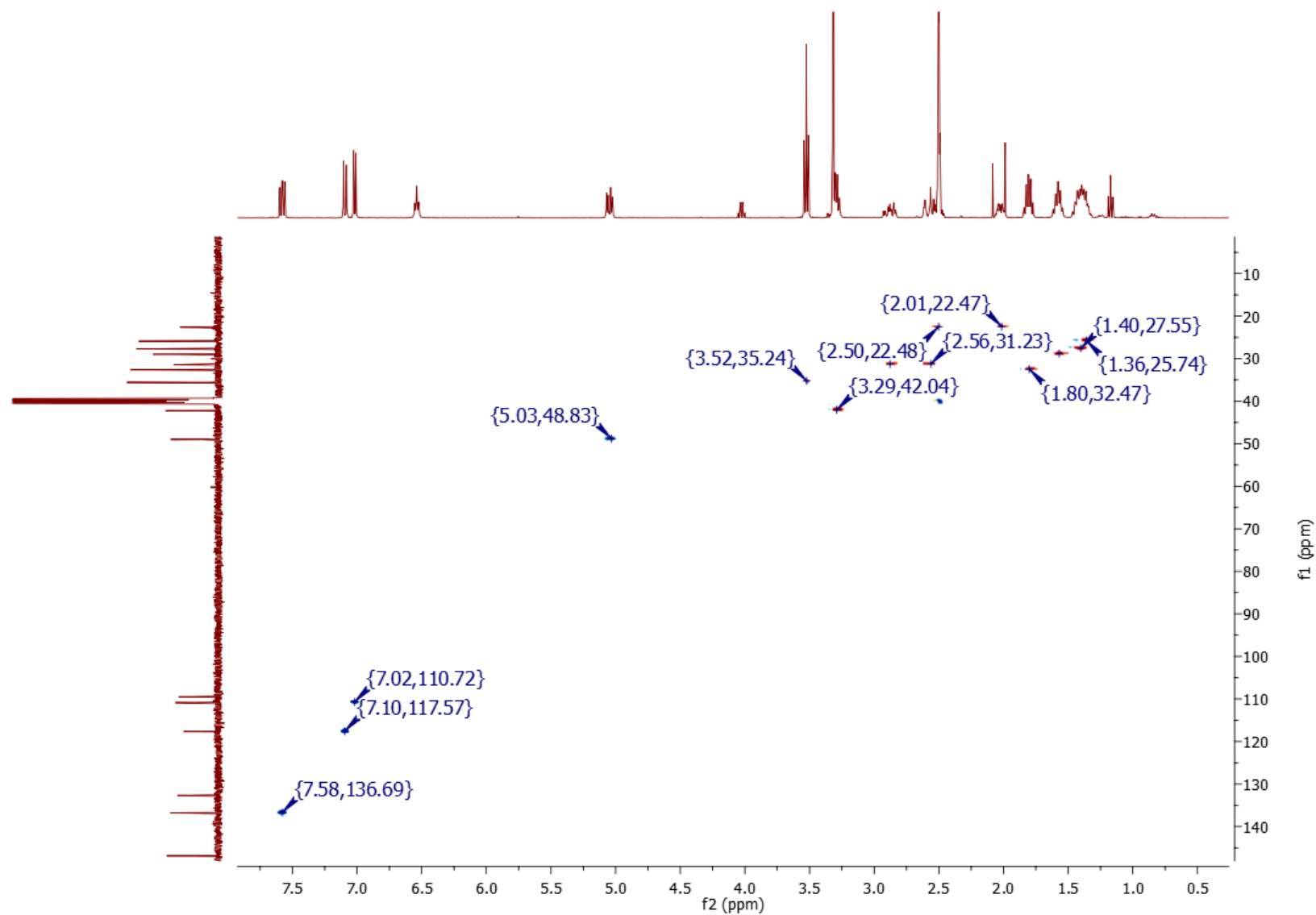
Espectro 132. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-17** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



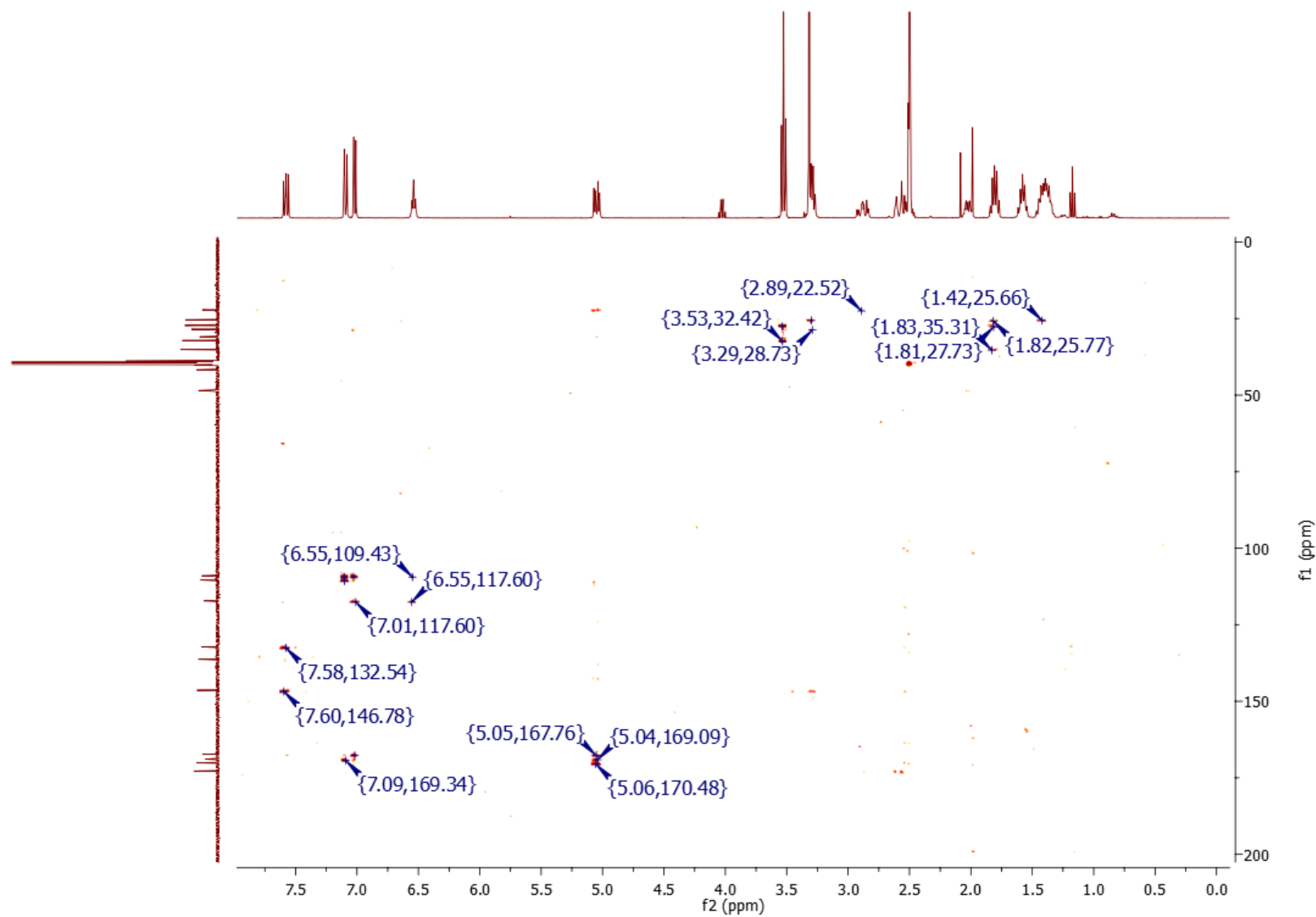
Espectro 133. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-17** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



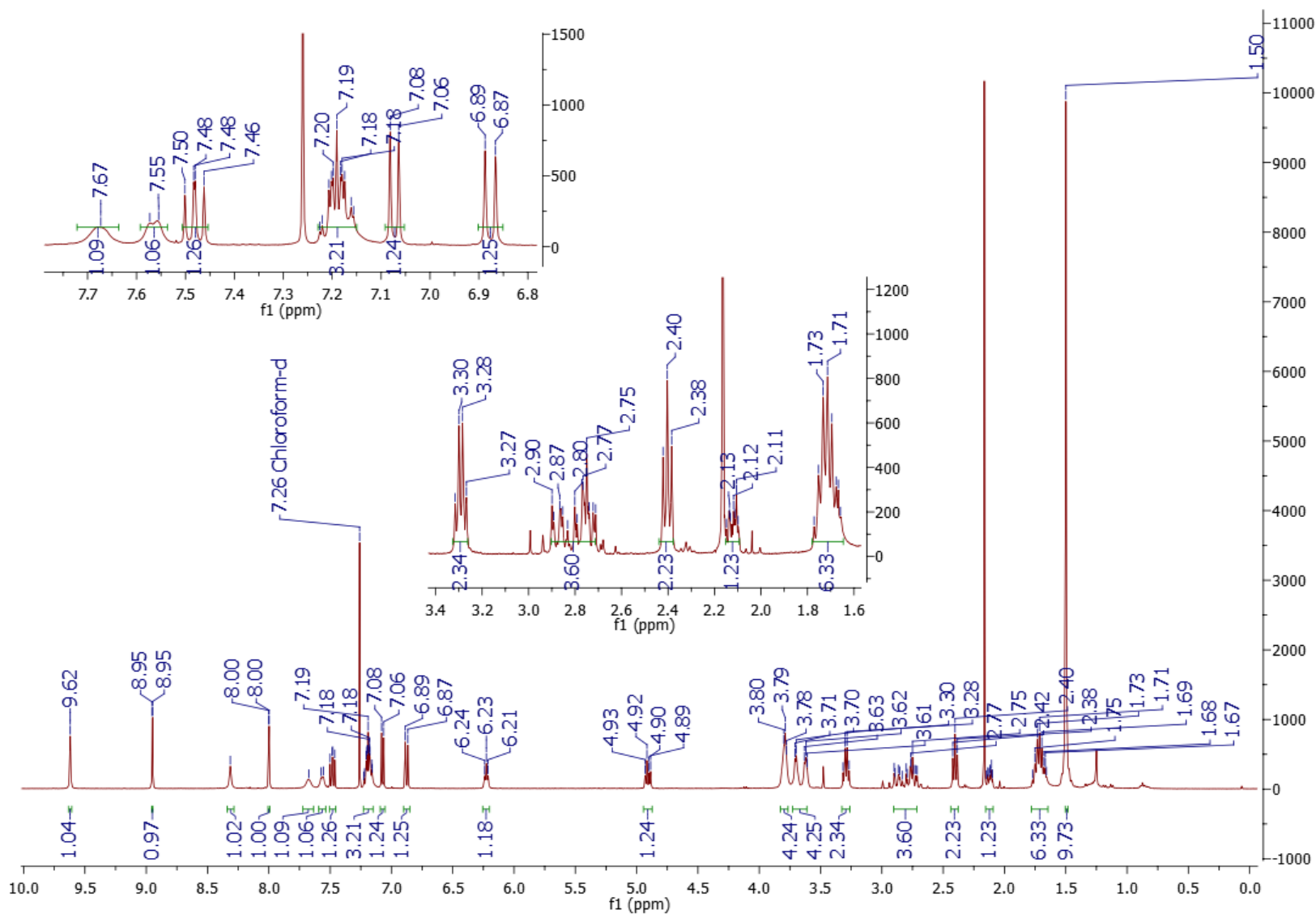
Espectro 134. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-17**



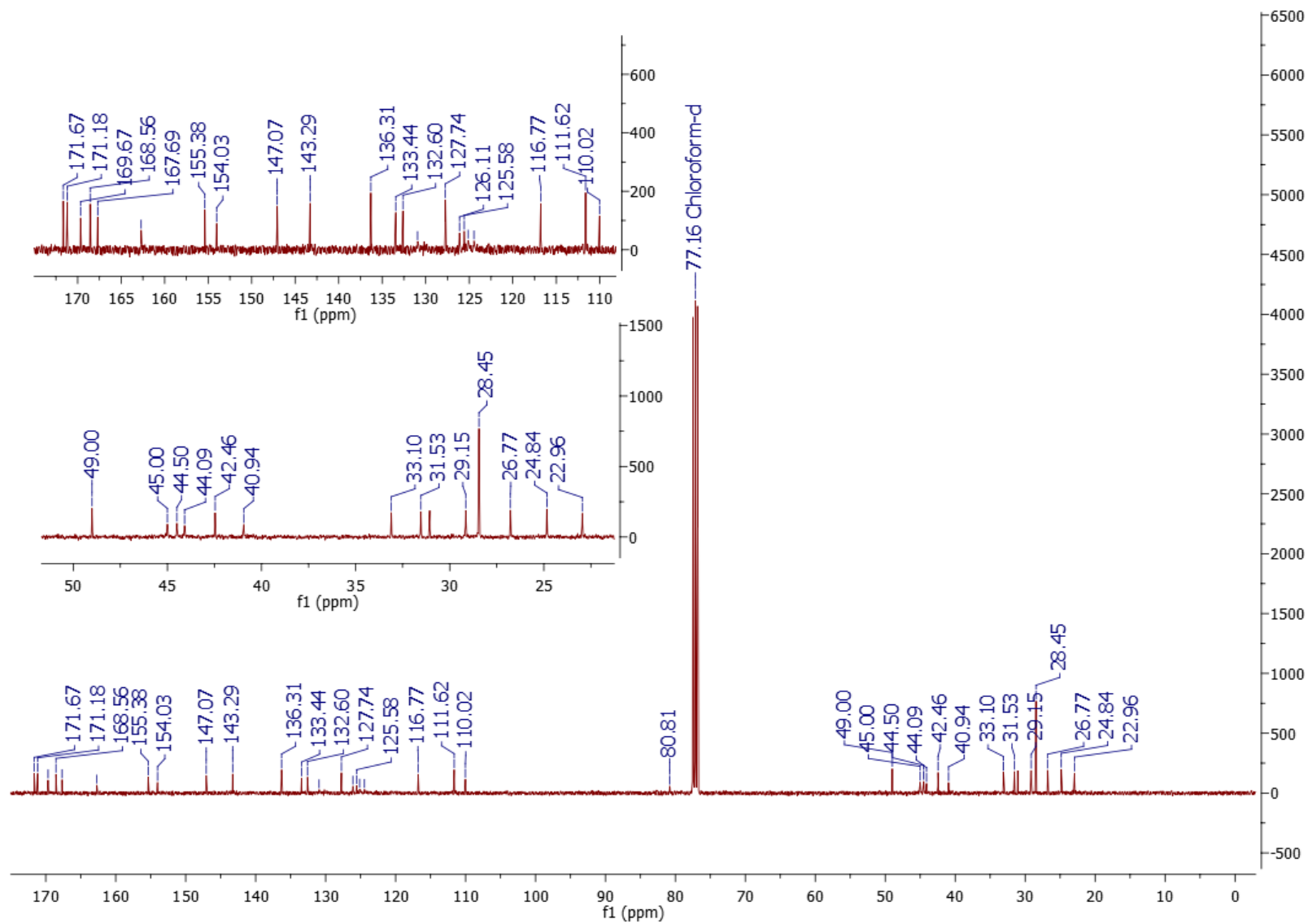
Espectro 135. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-17**



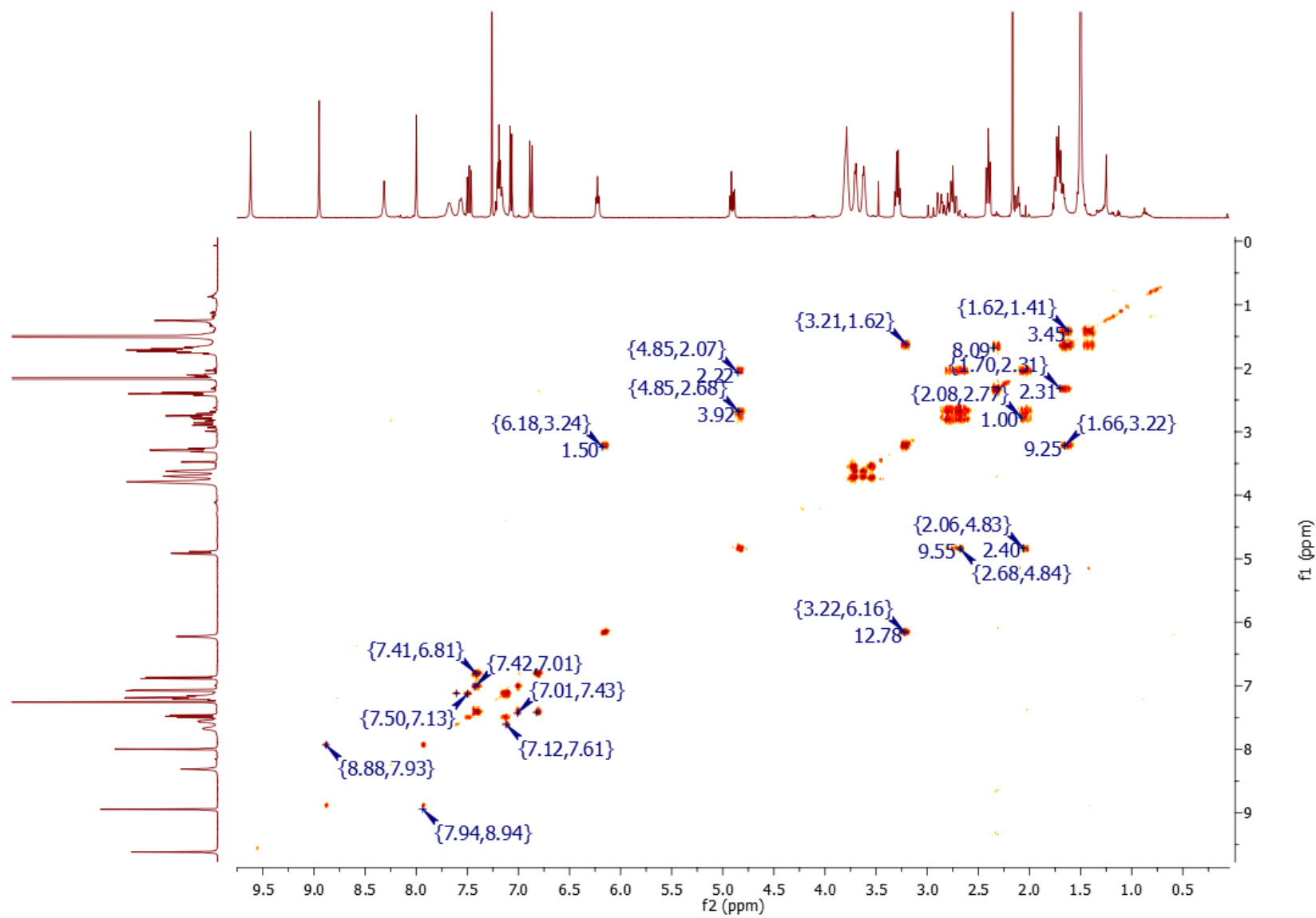
Espectro 136. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-17**



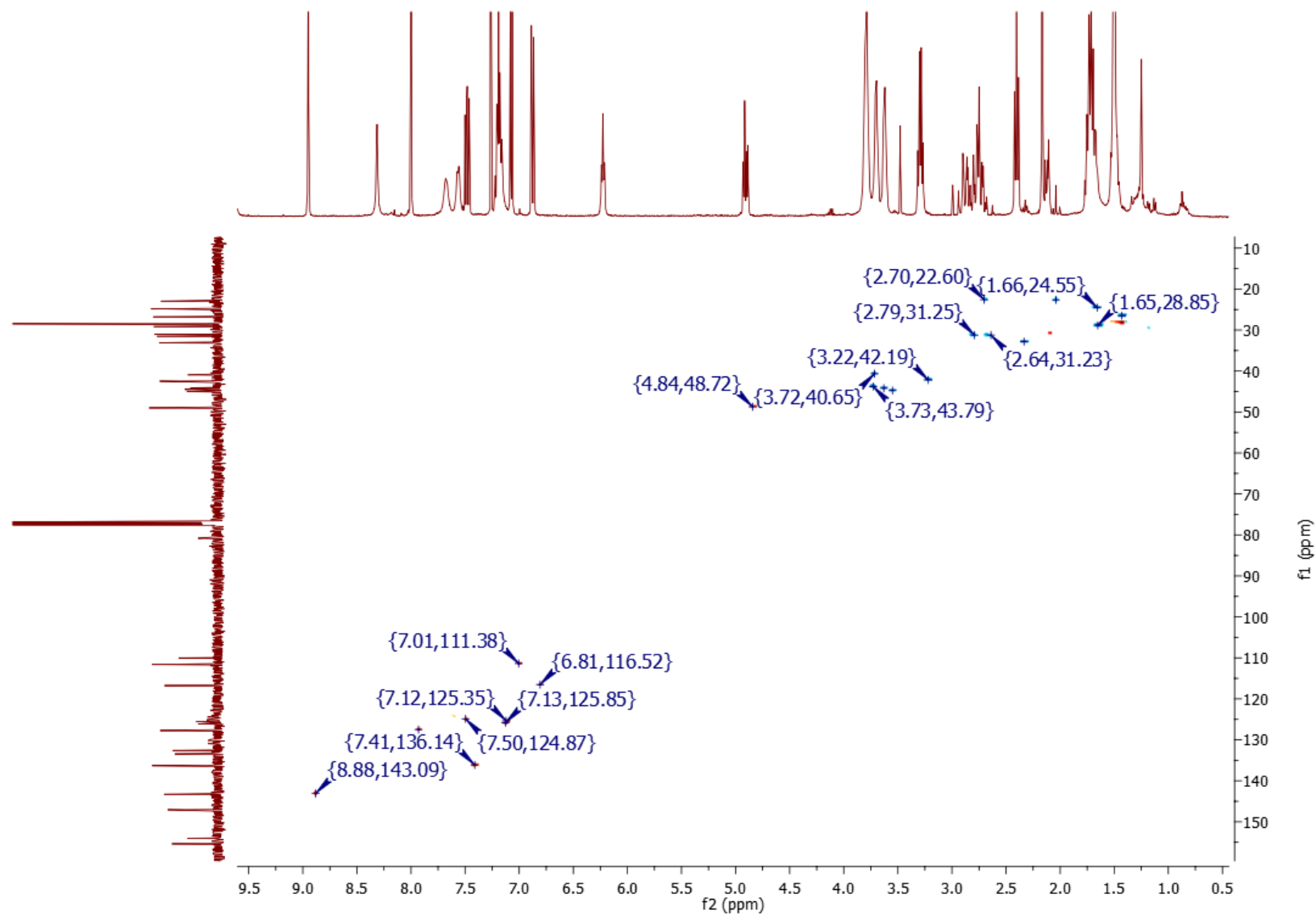
Espectro 137. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-18** (400MHz – CDCl₃)



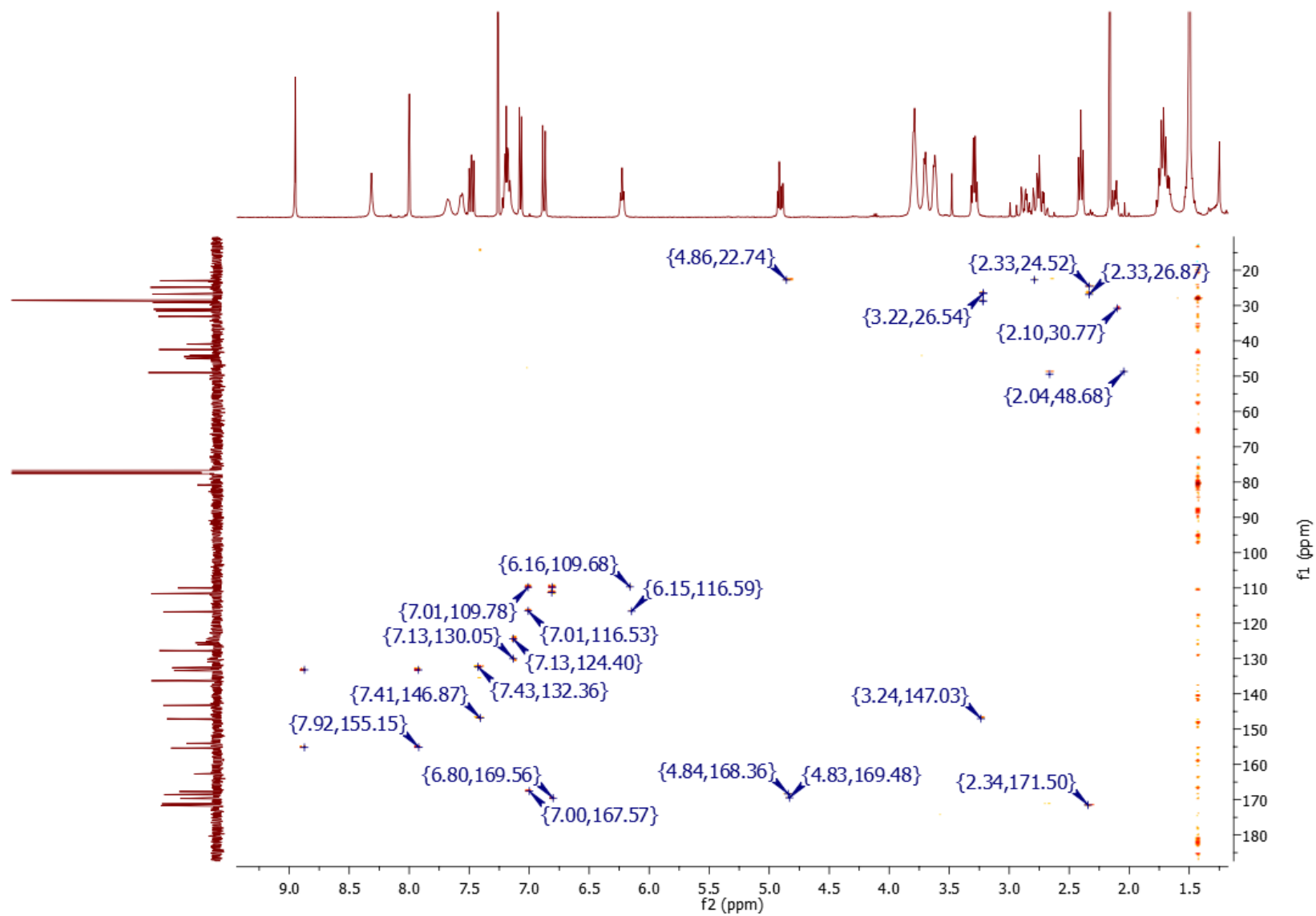
Espectro 138. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-18** (400MHz – CDCl₃)



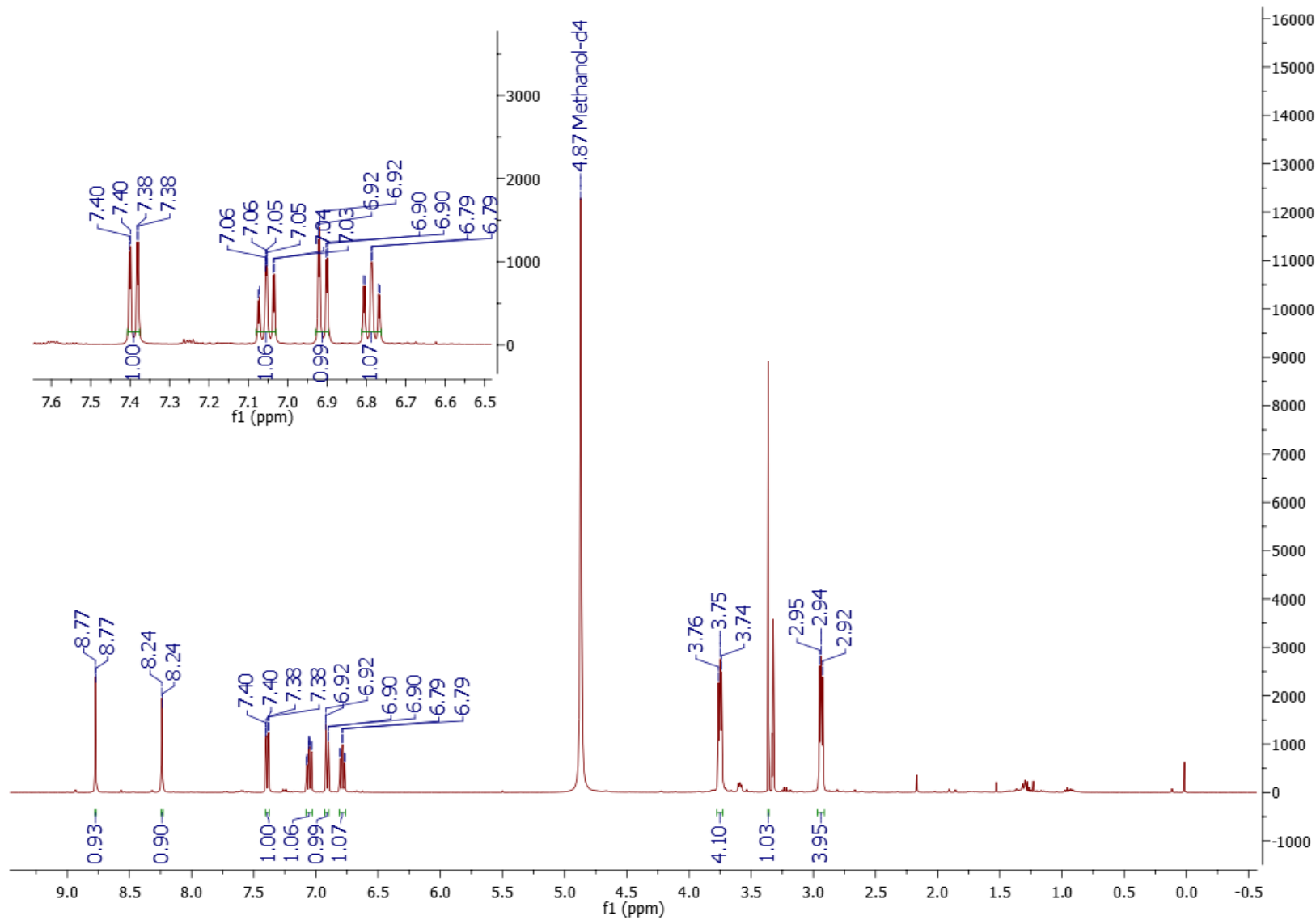
Espectro 139. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-18**



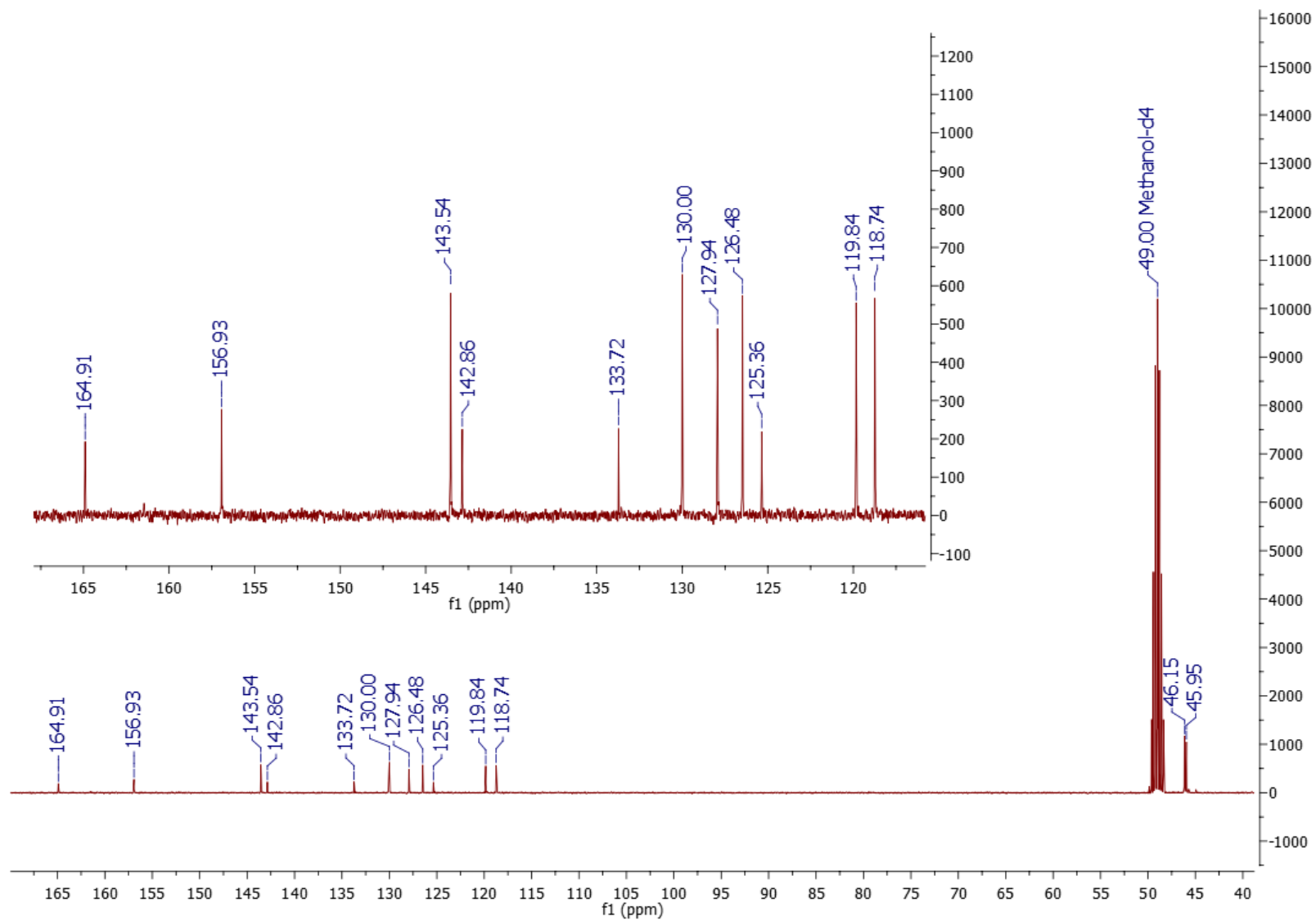
Espectro 140. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-18**



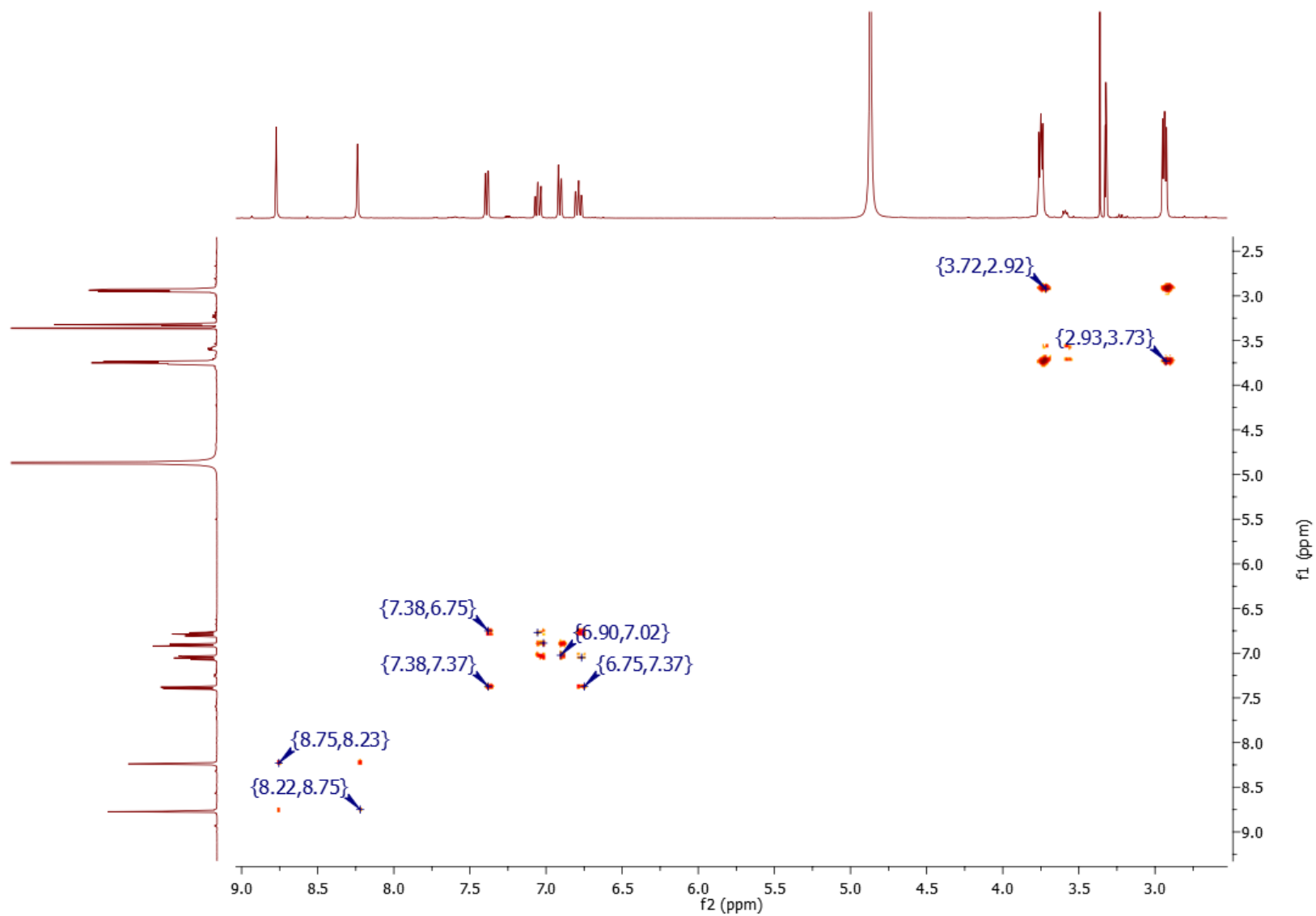
Espectro 141. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-18**



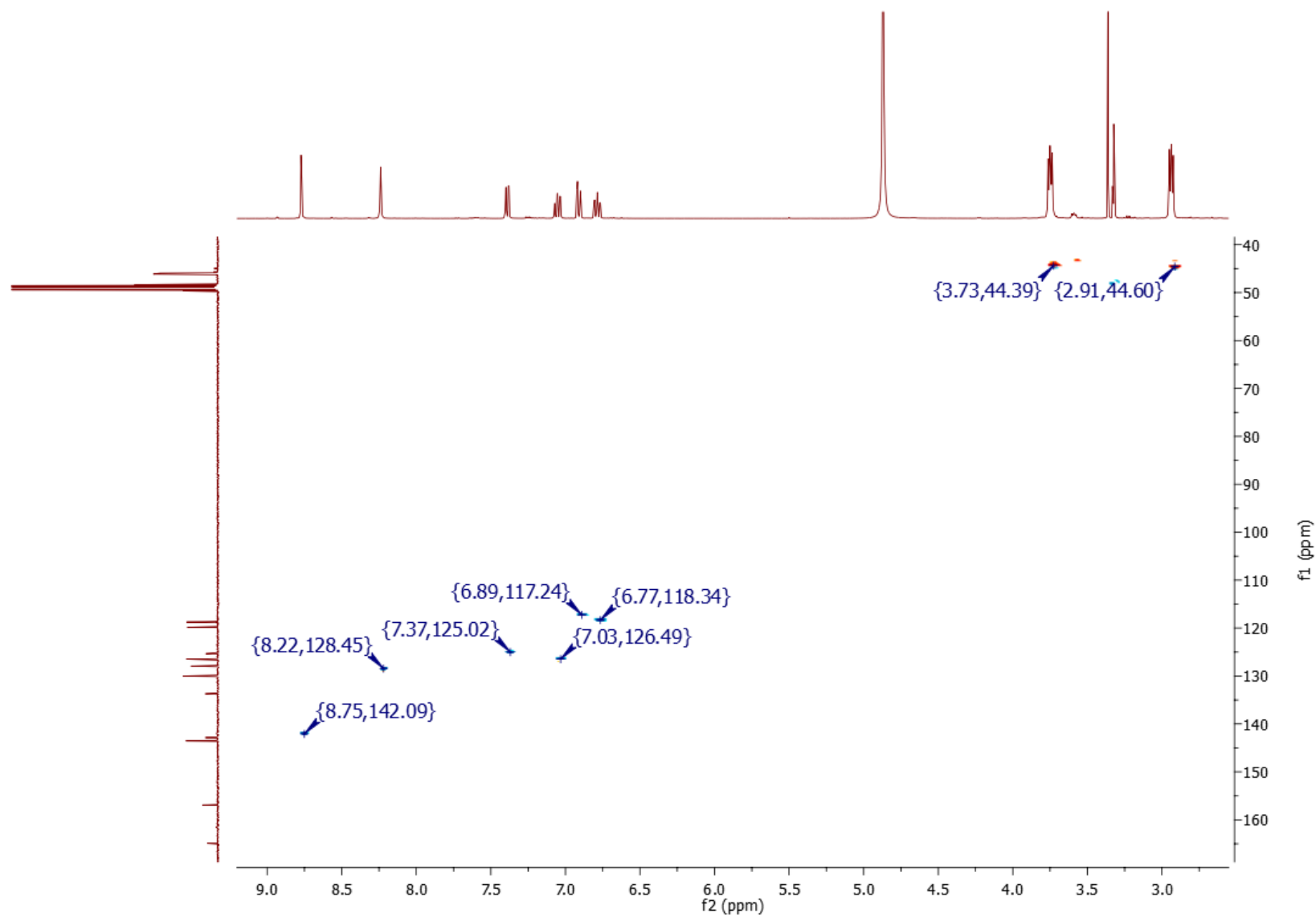
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-19** (400MHz – CD_3OD)



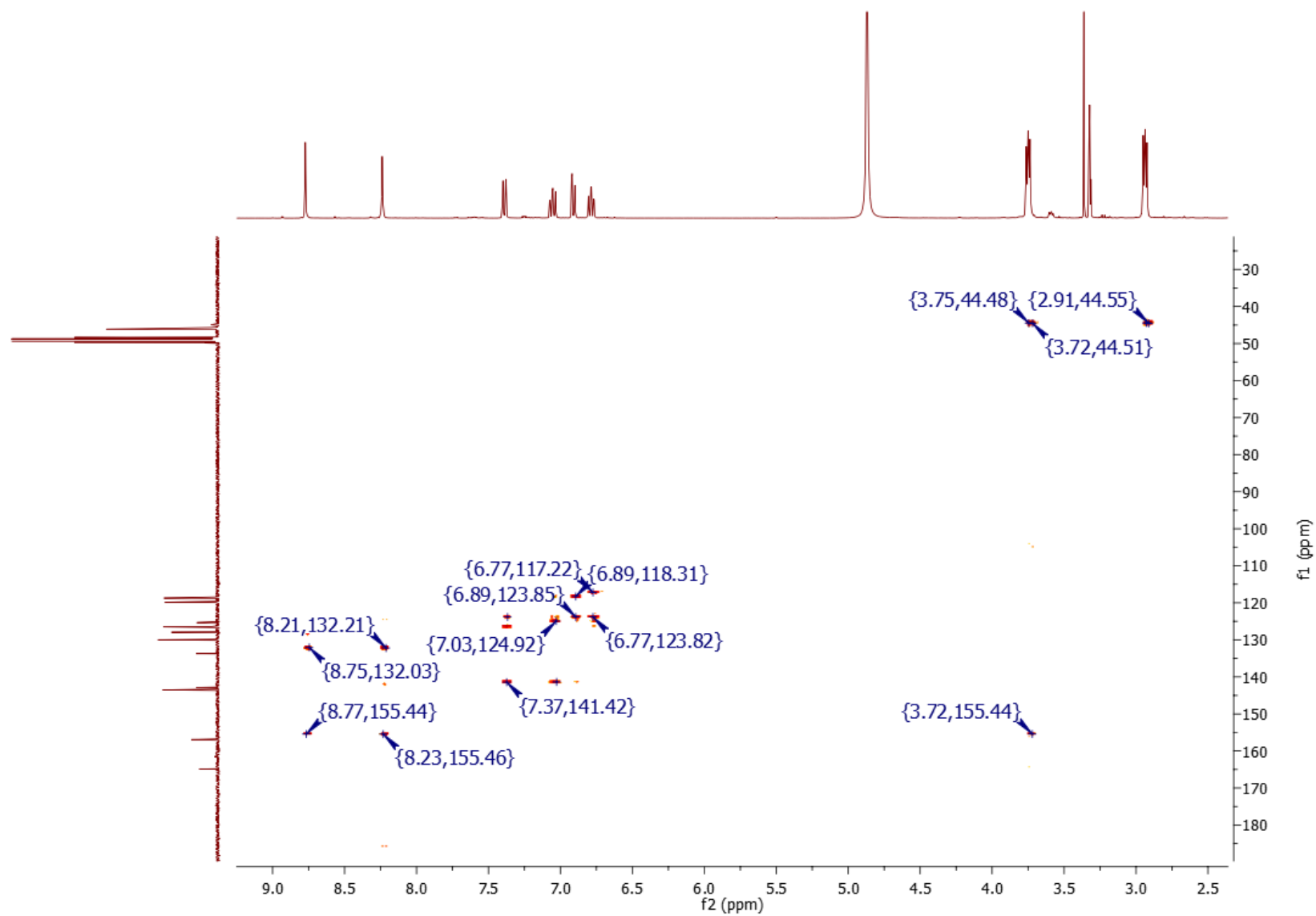
Espectro 143. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-19** (101MHz – CD_3OD)



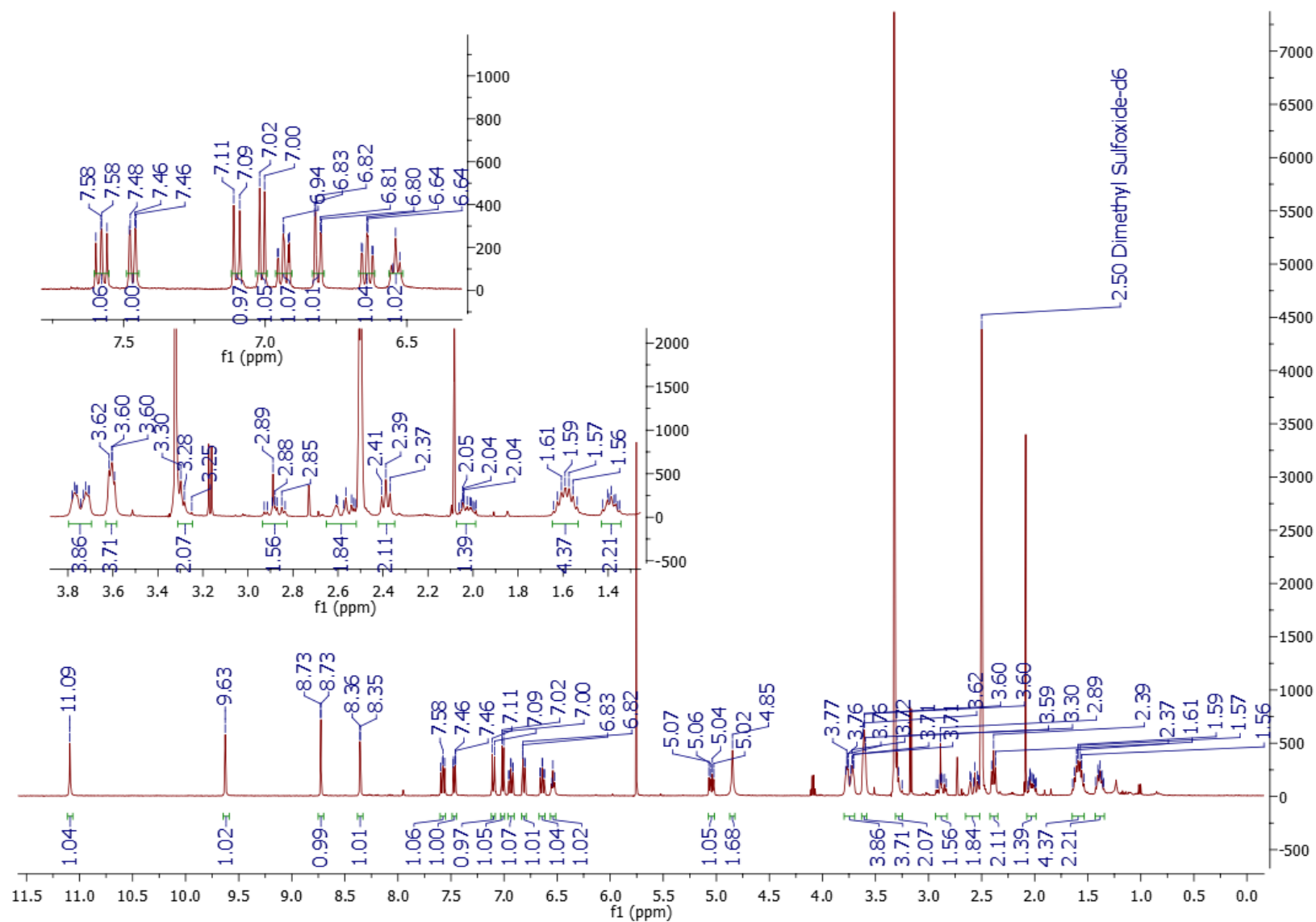
Espectro 144. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-19**



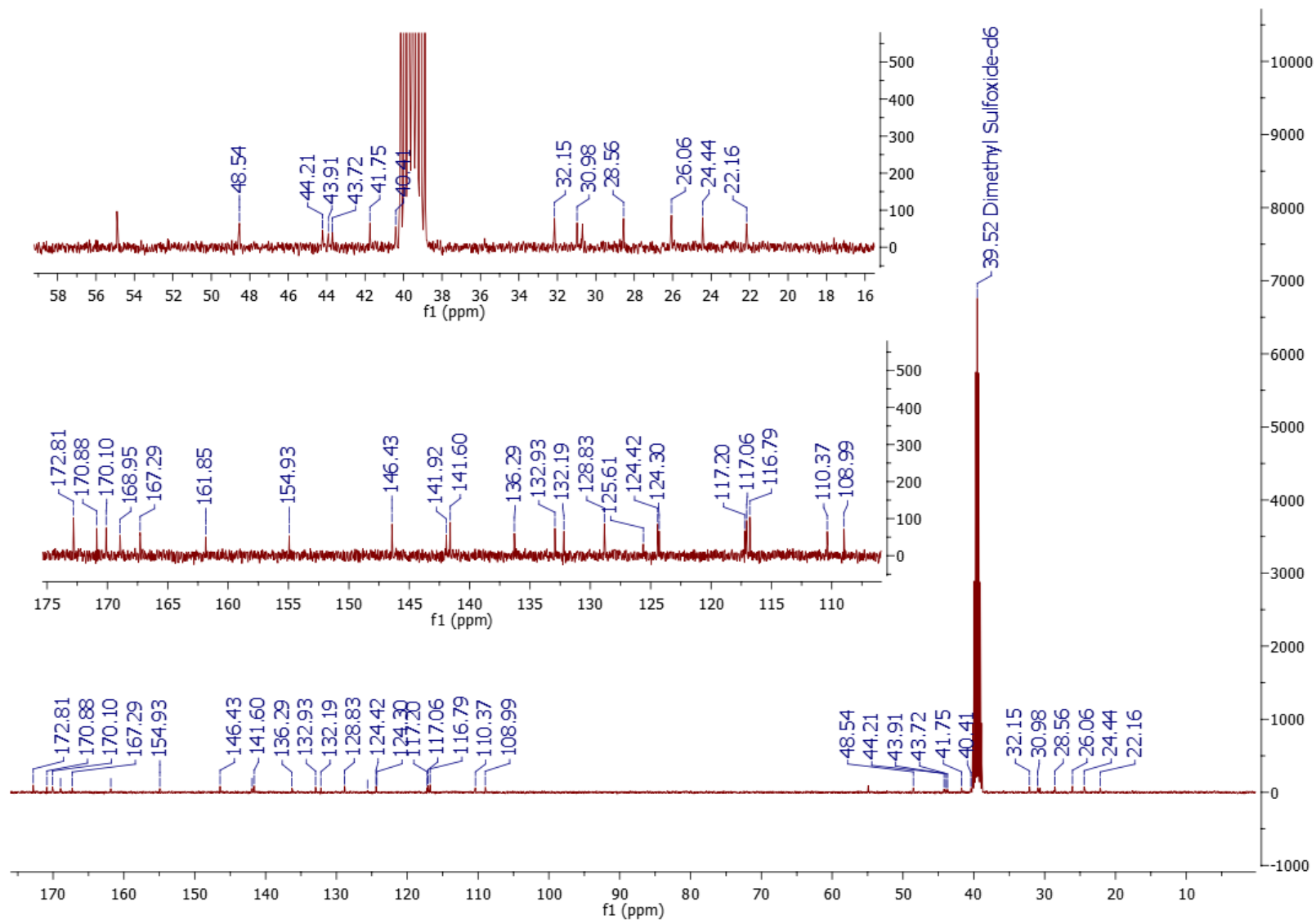
Espectro 145. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-19**



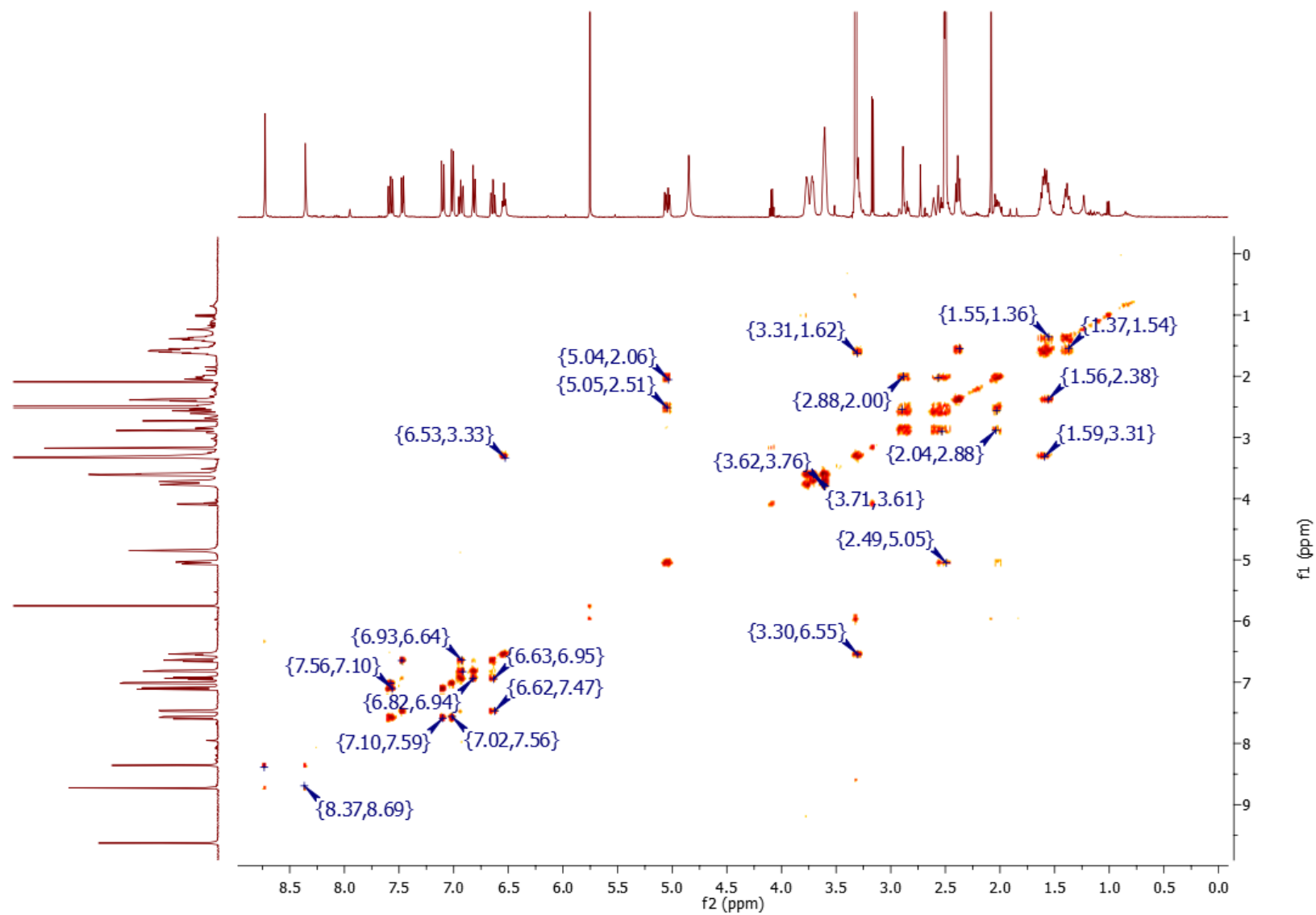
Espectro 146. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-19**



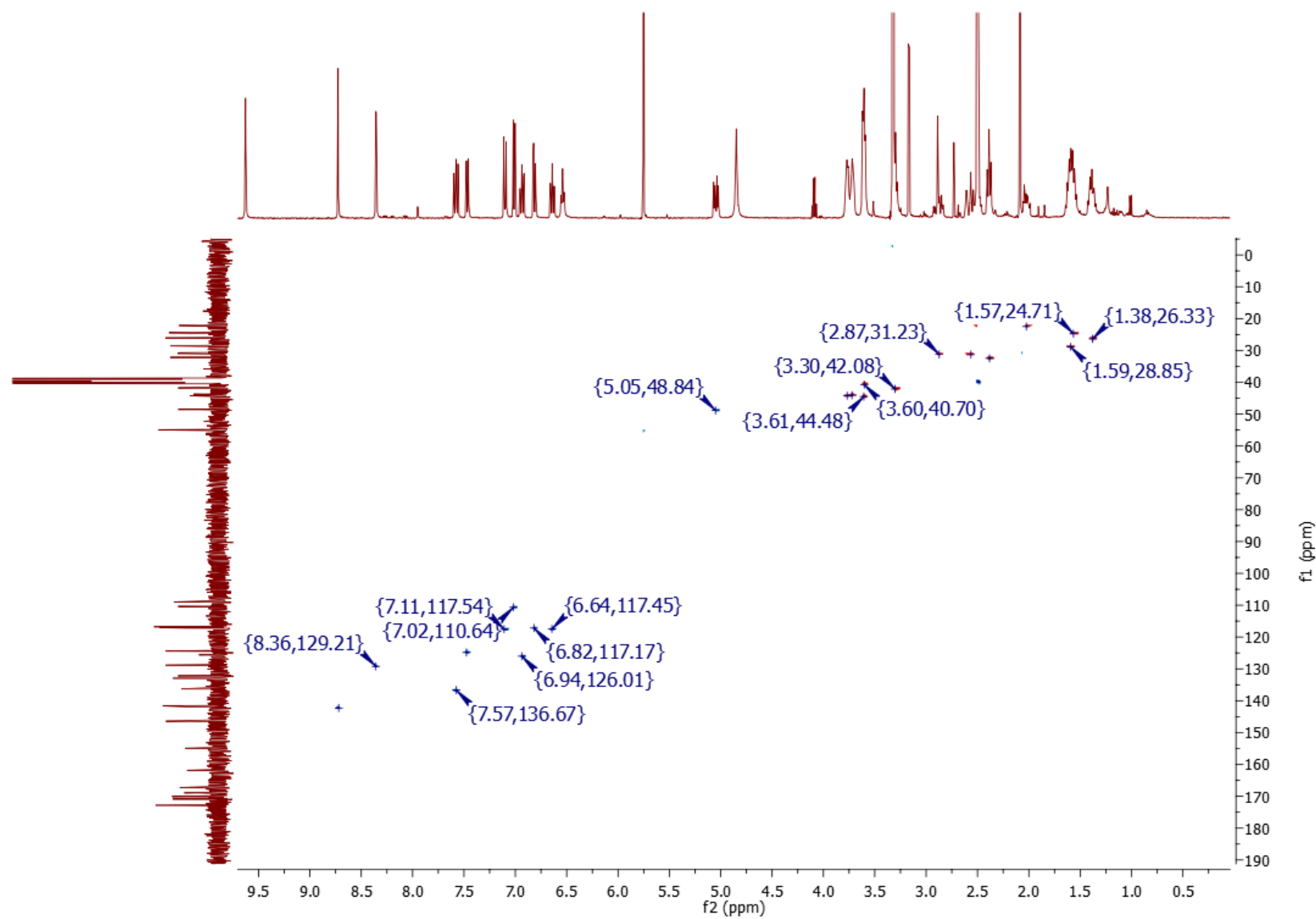
Espectro 147. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-20** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



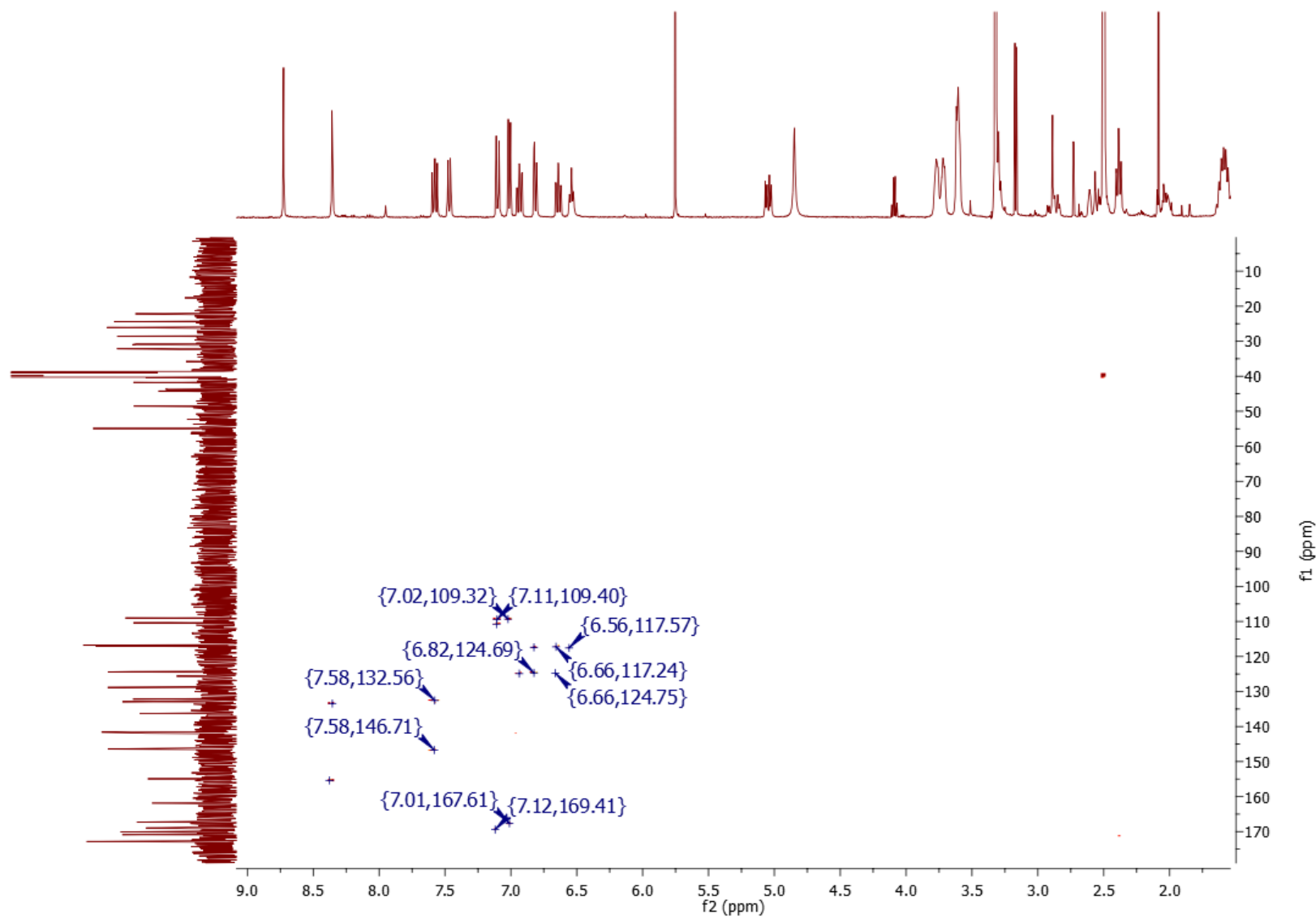
Espectro 148. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-20** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



Espectro 149. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-20**

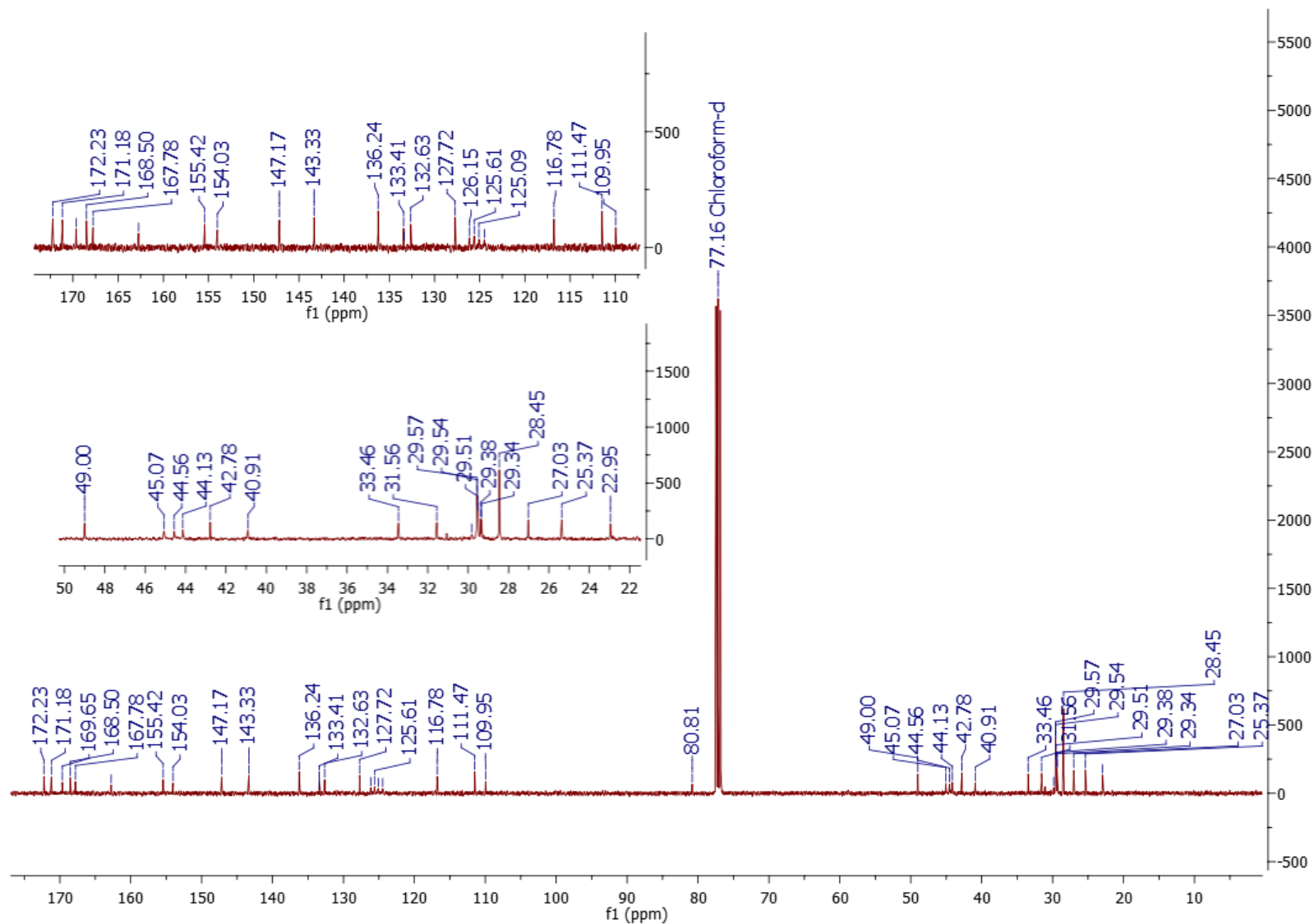


Espectro 150. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-20**

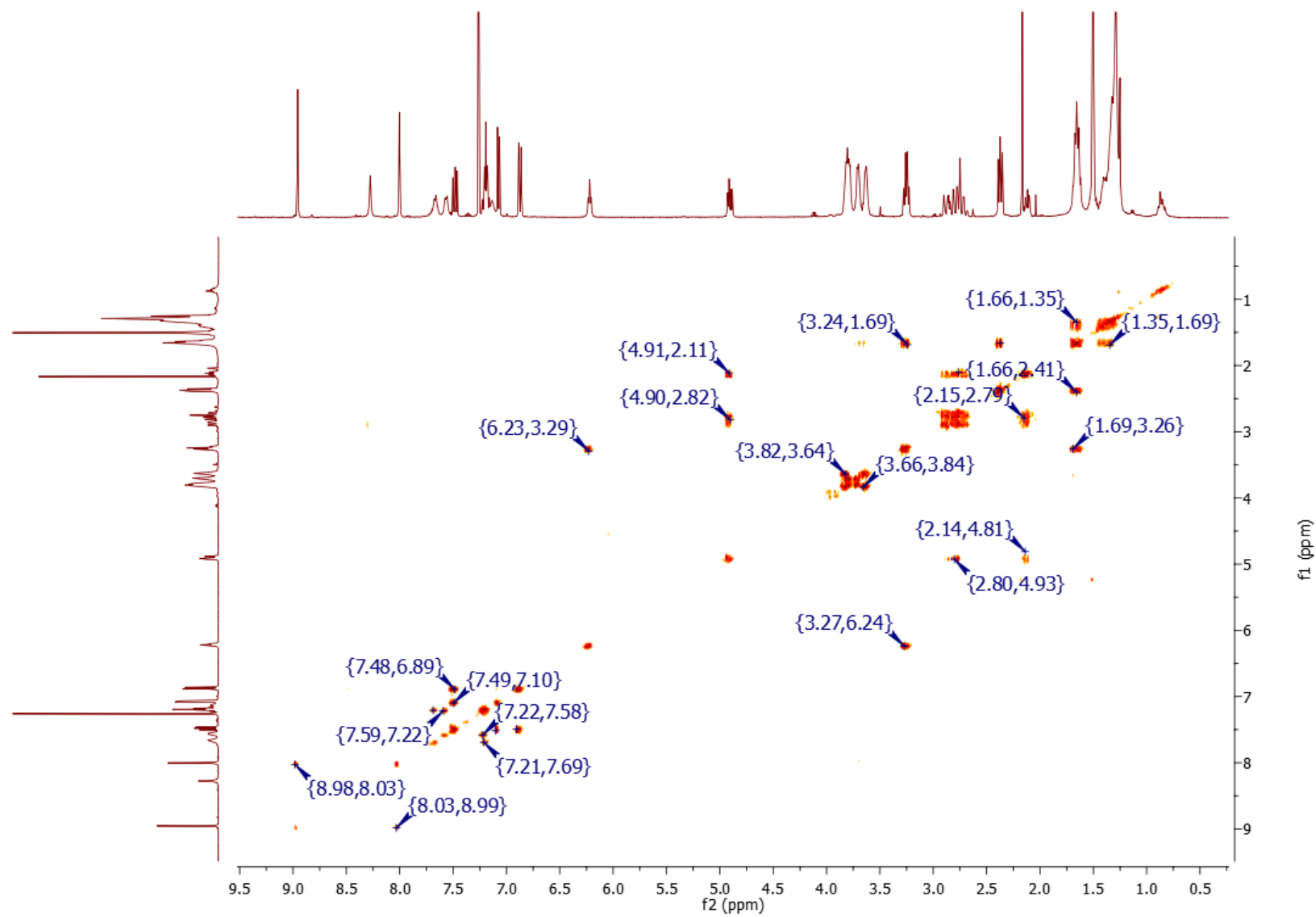


Espectro 151. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-20**

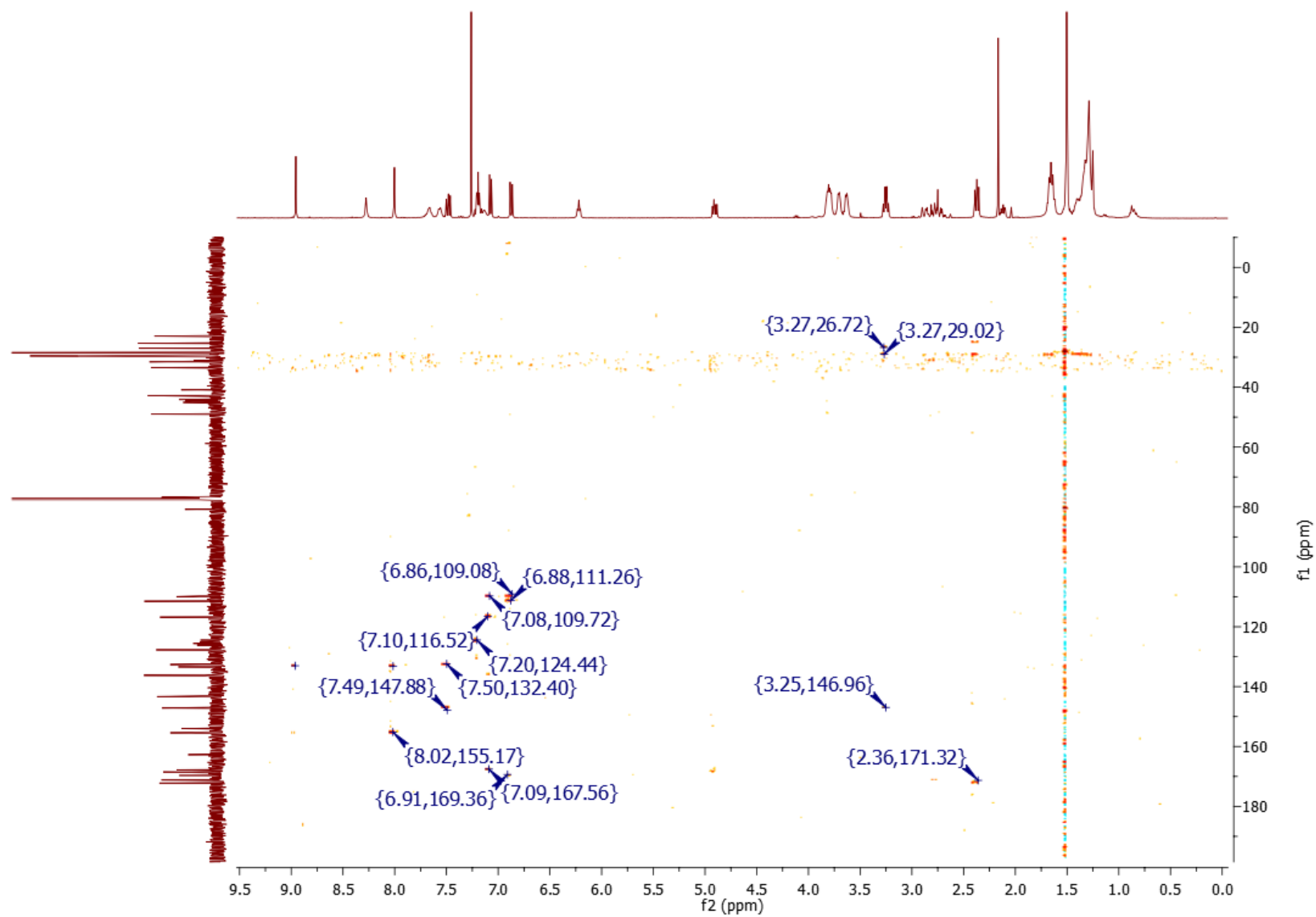
Espectro 152. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-21** (400MHz – CDCl_3)



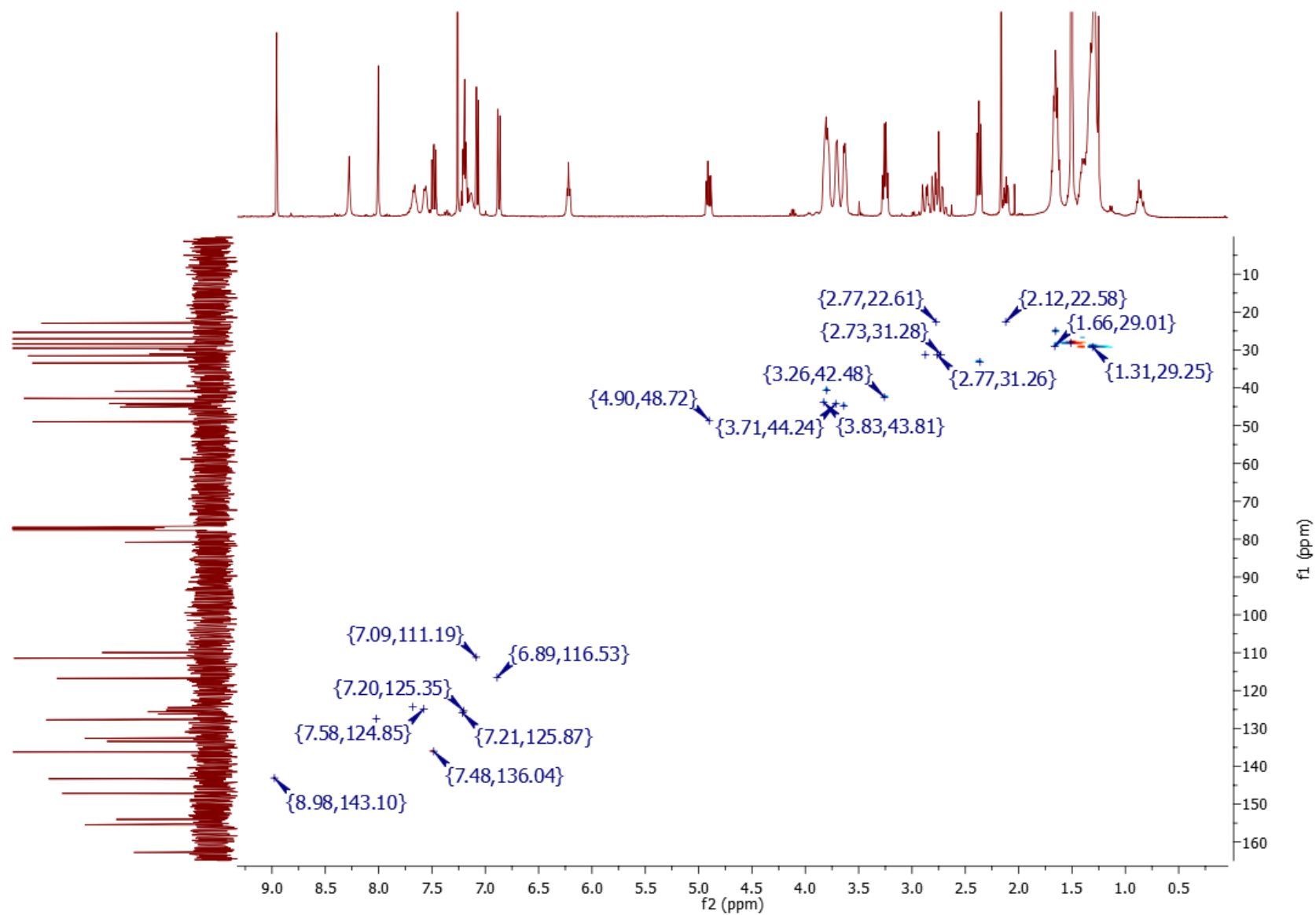
Espectro 153. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-21** (101MHz – CDCl_3)



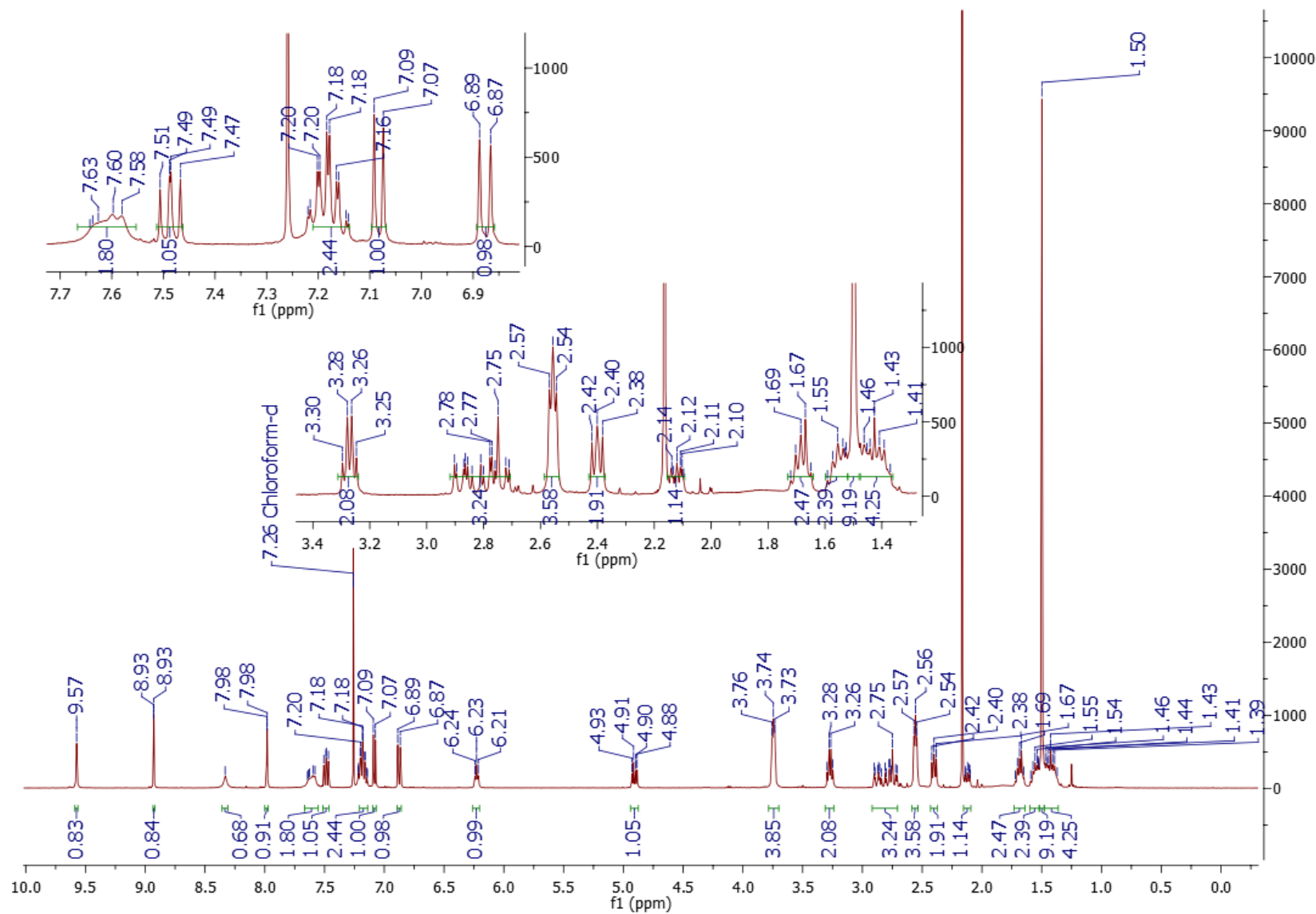
Espectro 154. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-21**



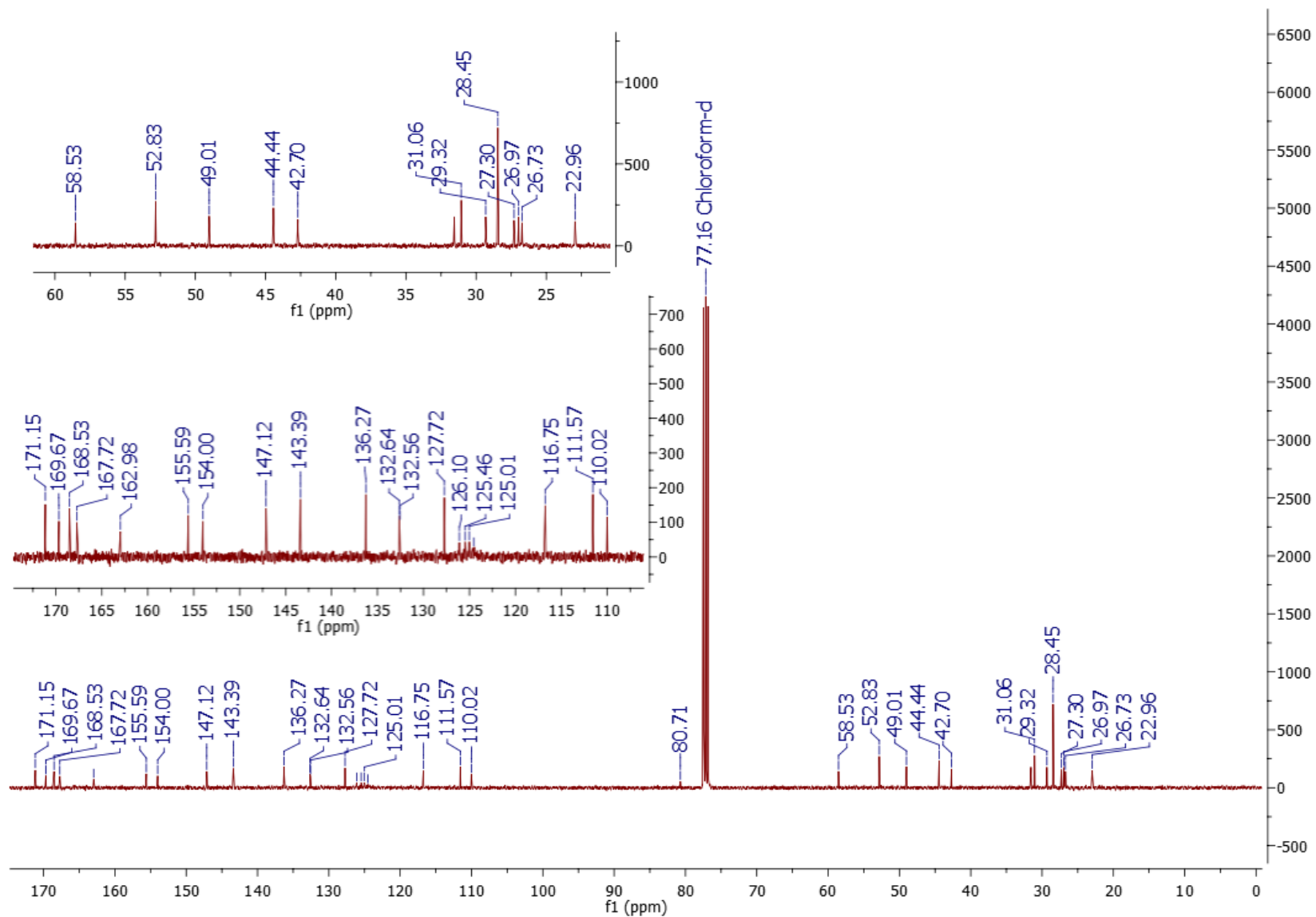
Espectro 155. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-21**



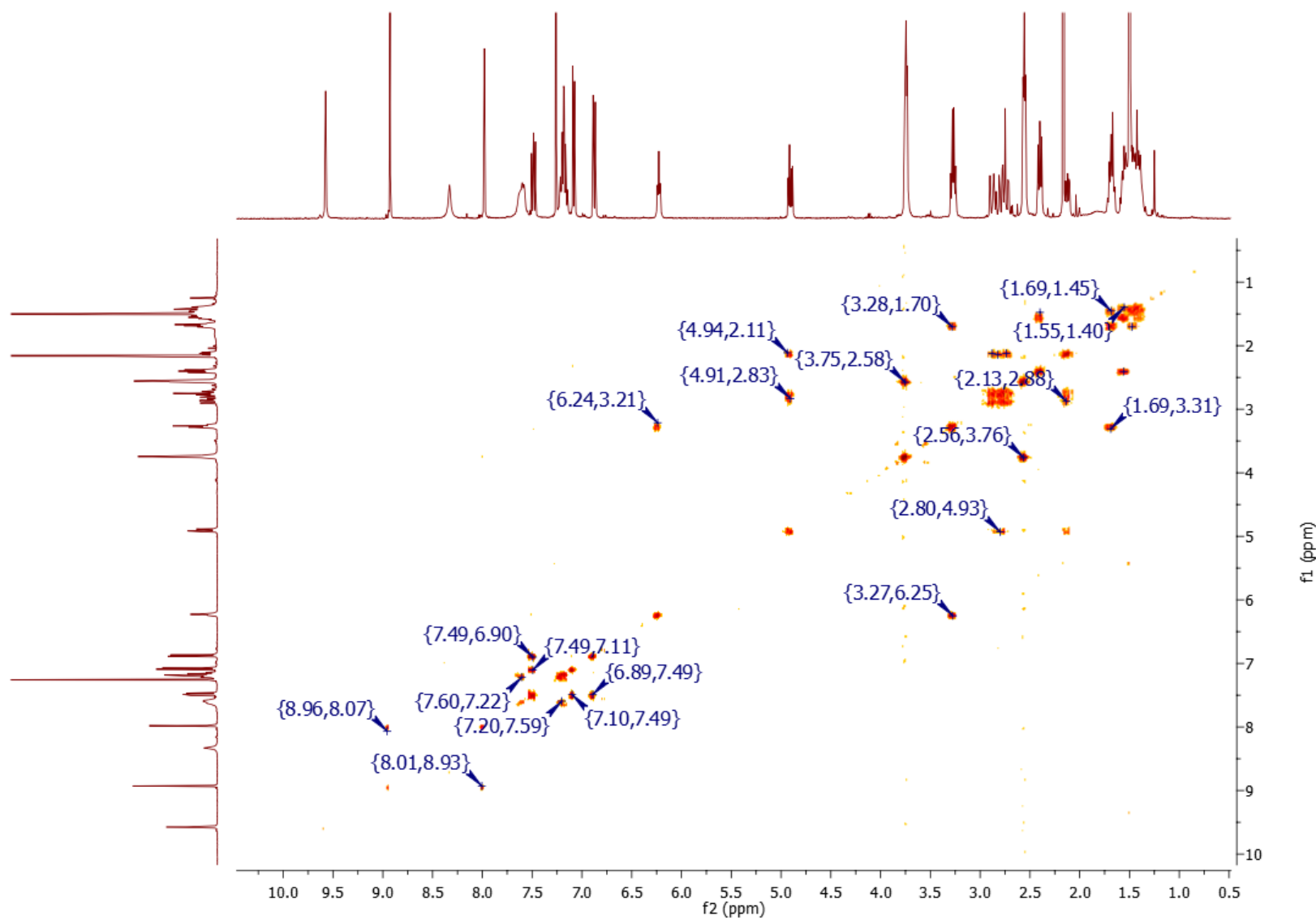
Espectro 156. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-21**



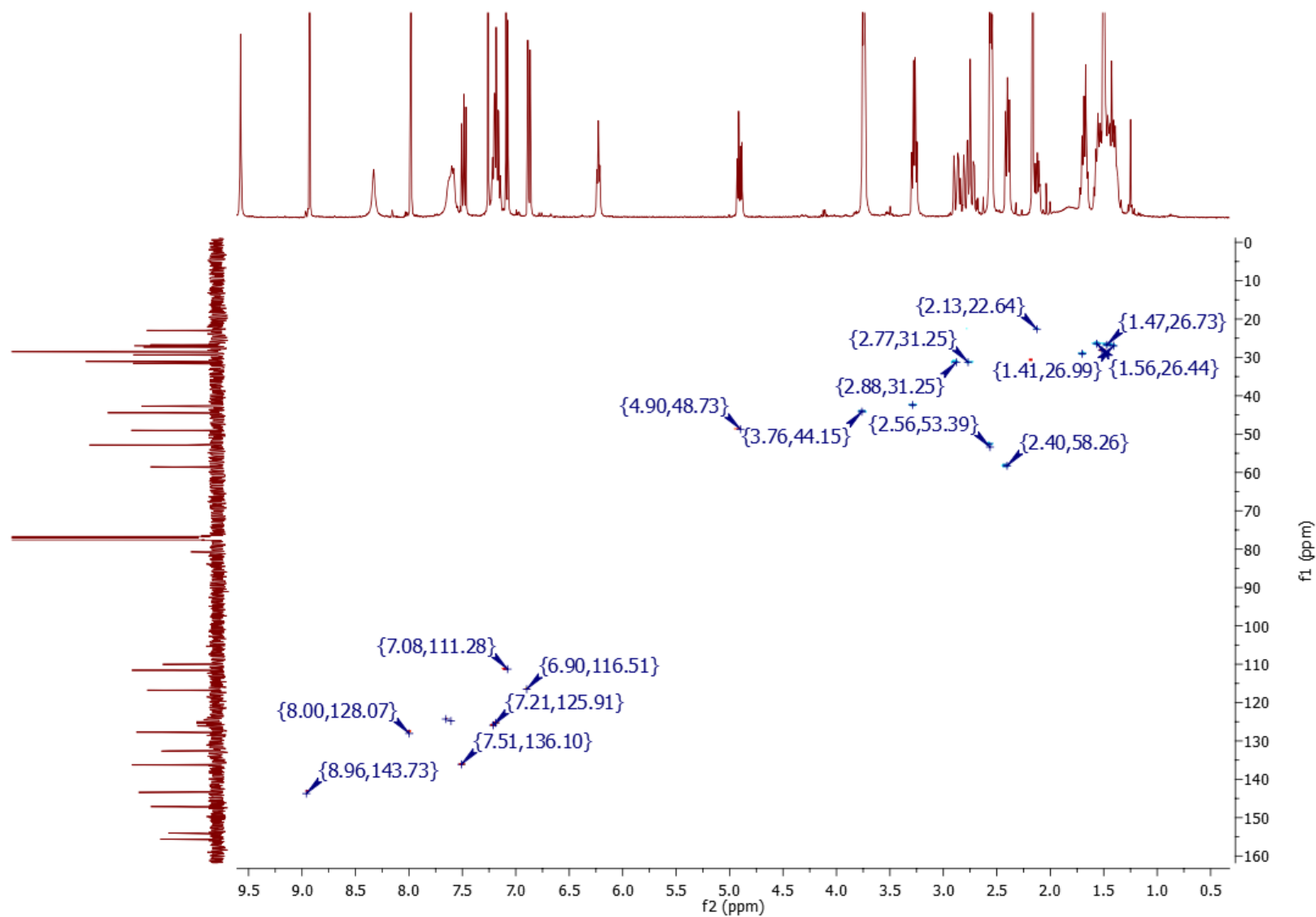
Espectro 157. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-22** (400MHz – CDCl_3)



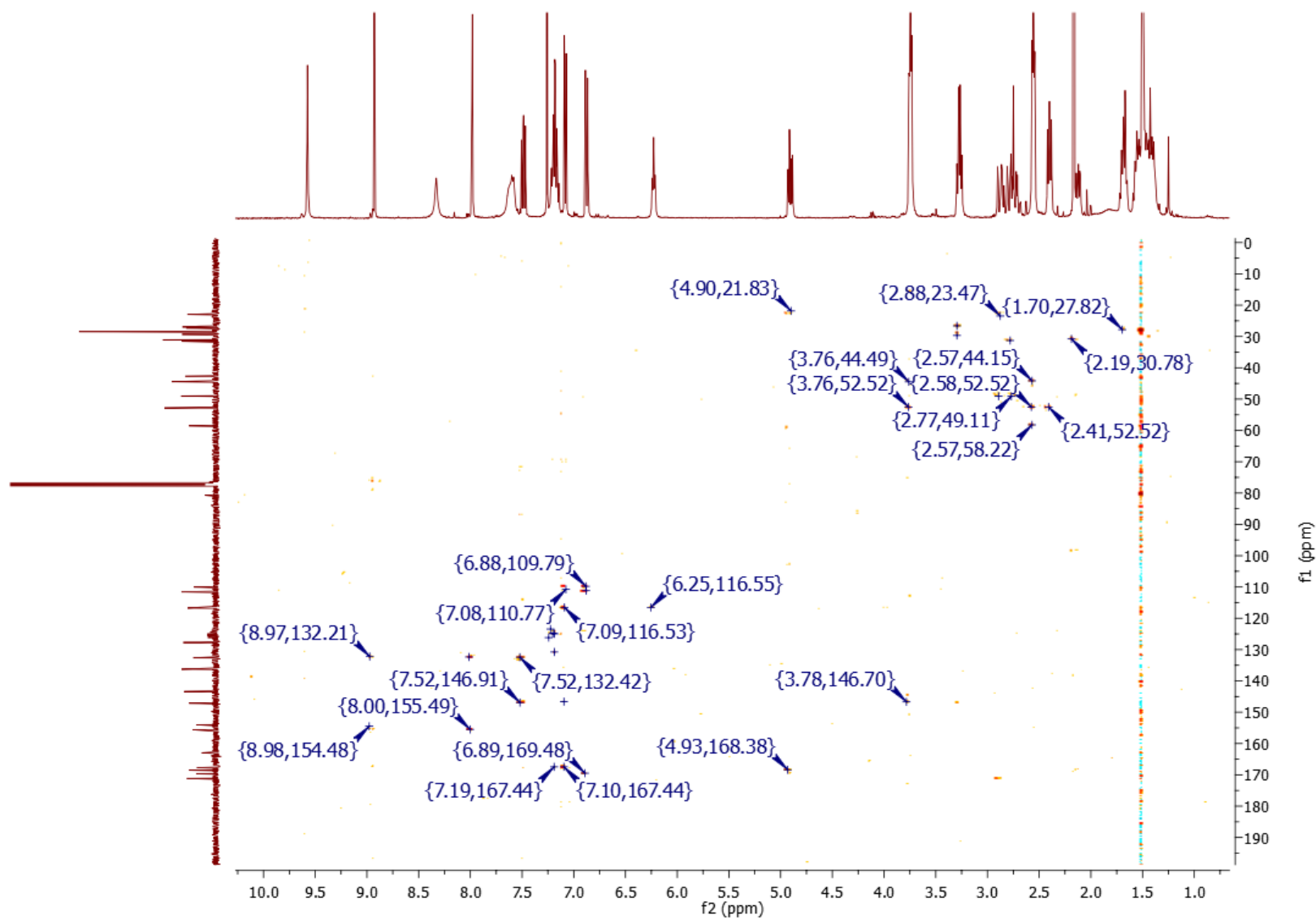
Espectro 158. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-22** (101MHz – CDCl_3)



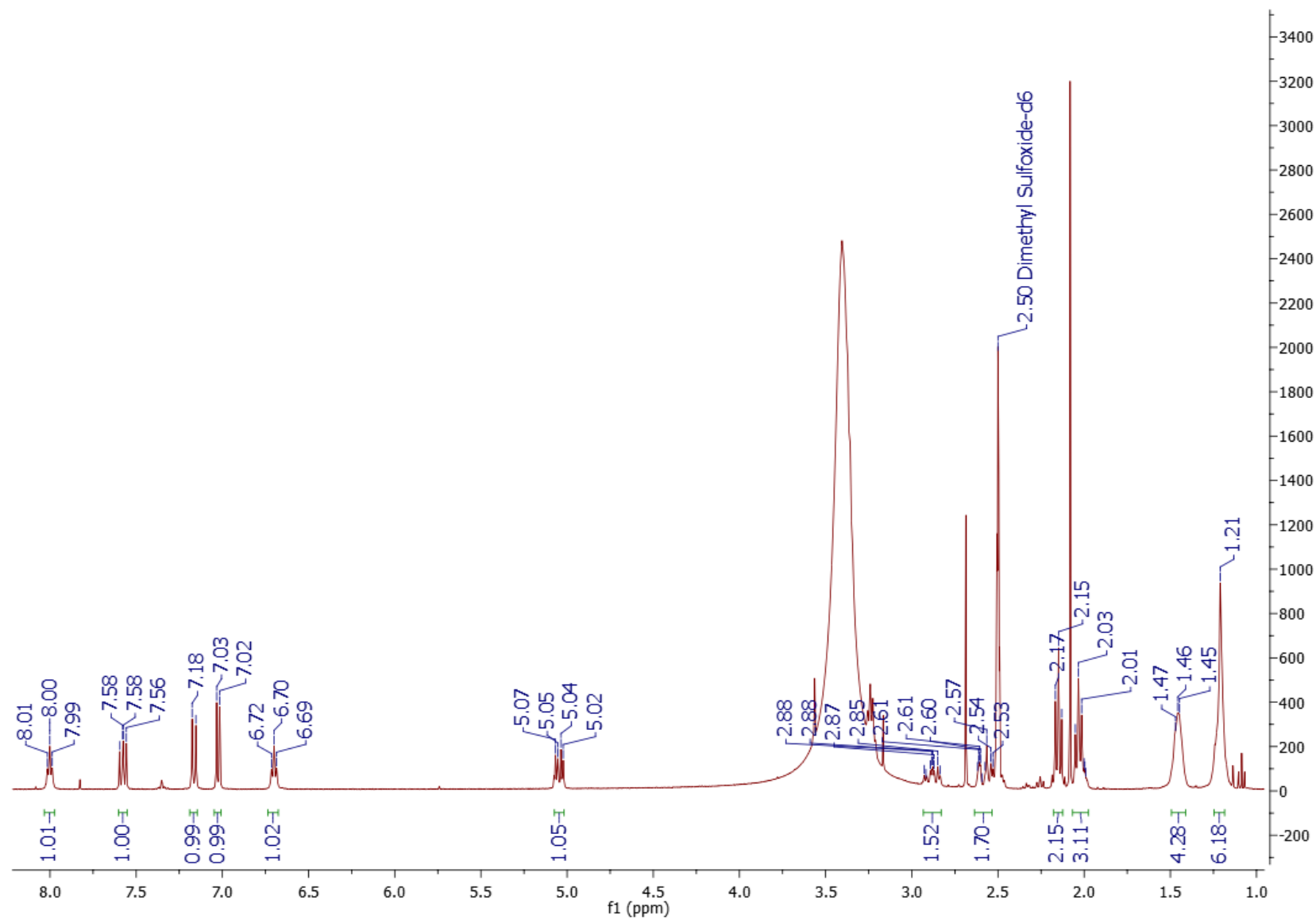
Espectro 159. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-22**



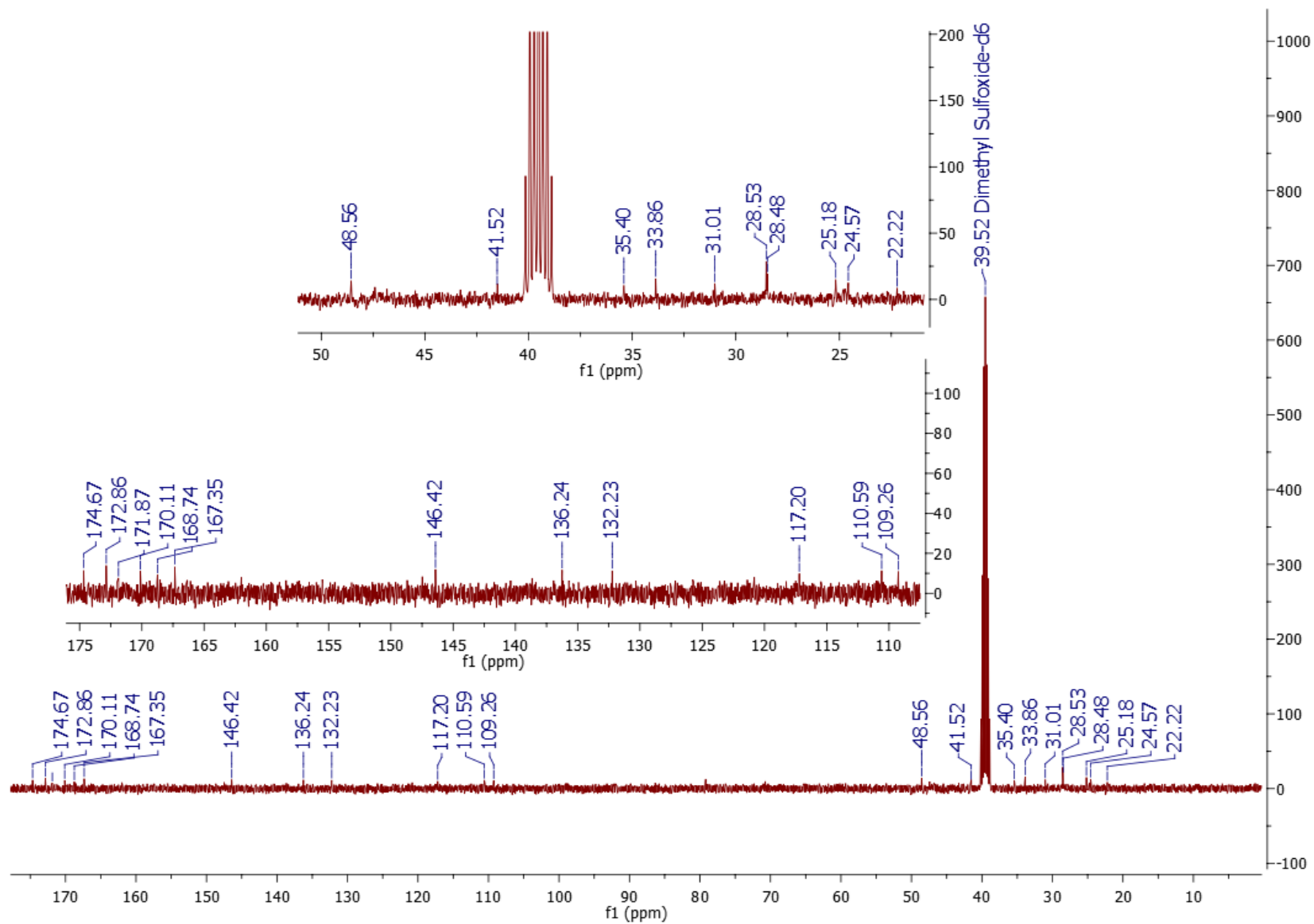
Espectro 160. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-22**



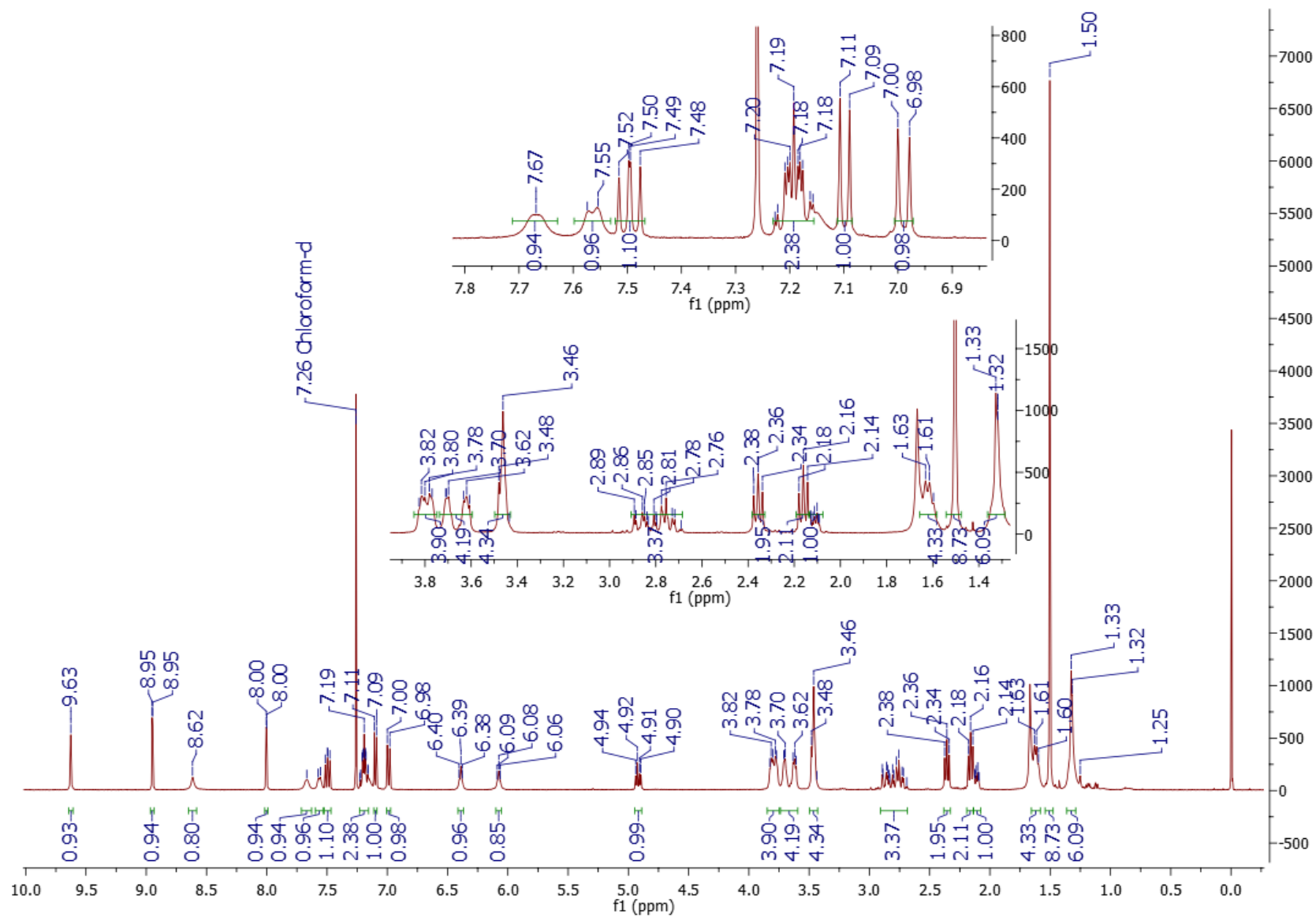
Espectro 161. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-22**



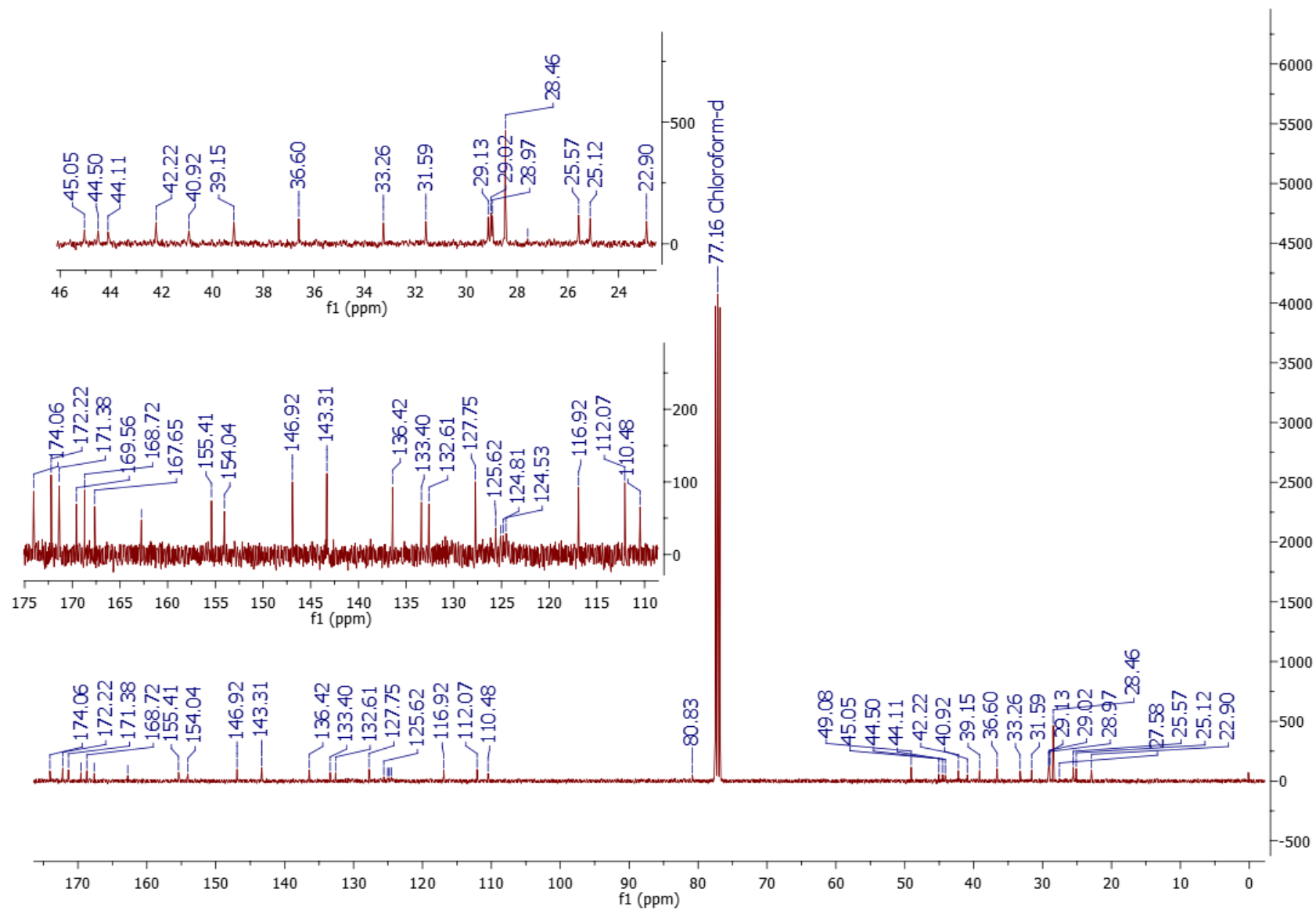
Espectro 162. Espectro de RMN de 1H do composto **ARP-23** (400MHz – DMSO-*d*₆)



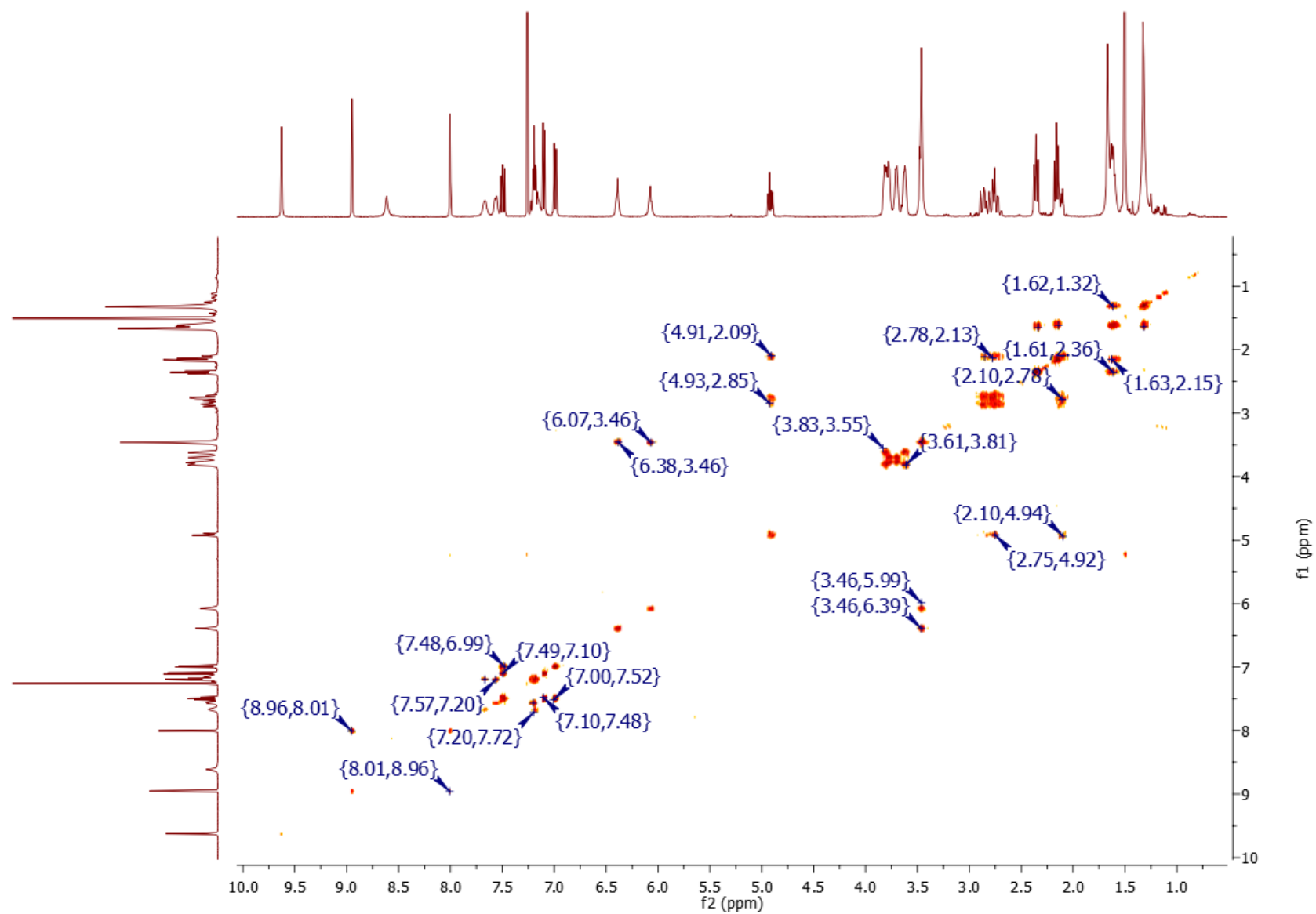
Espectro 163. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-23** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



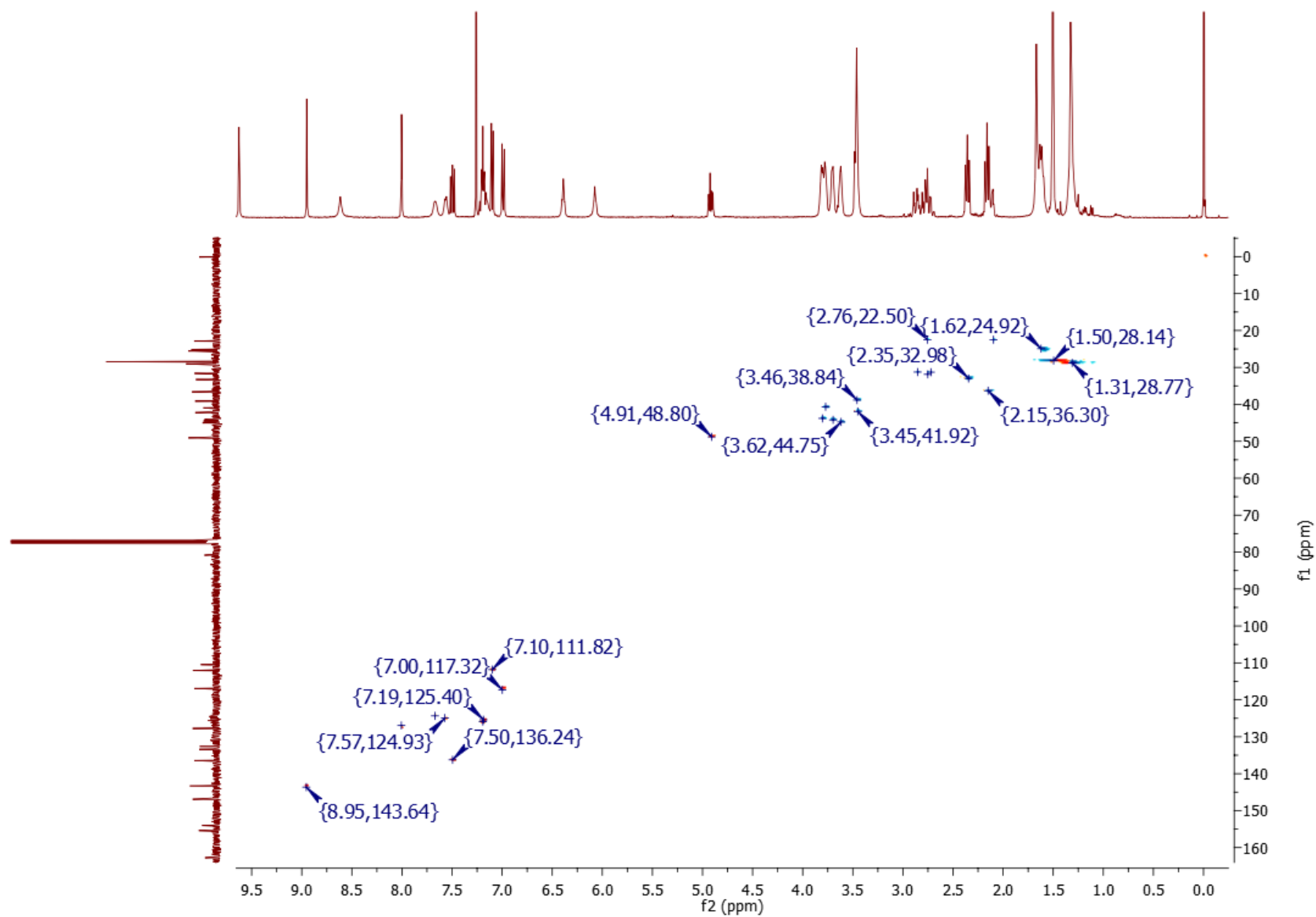
Espectro 164. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-24** (400MHz – CDCl_3)



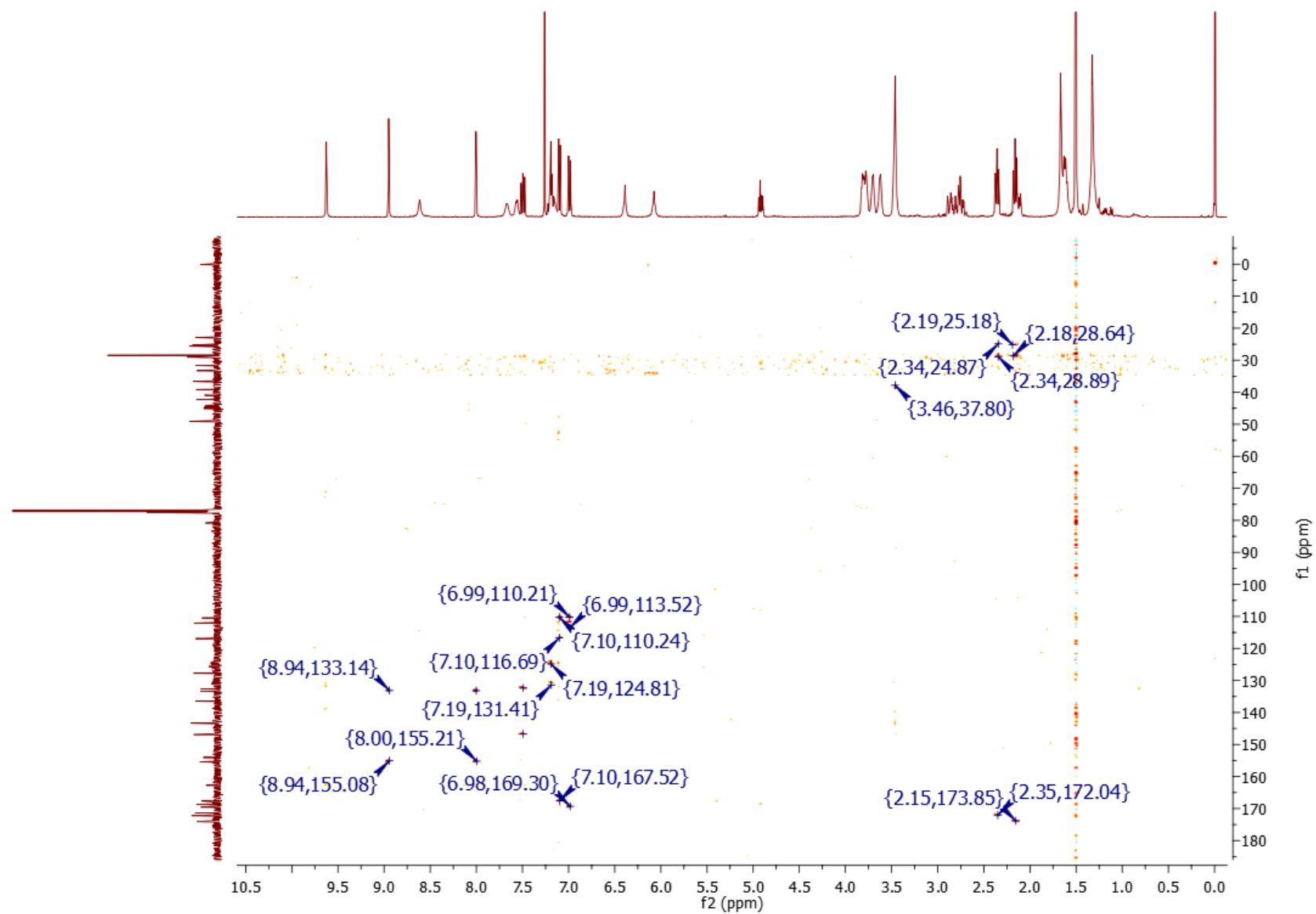
Espectro 165. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-24** (101MHz – CDCl_3)



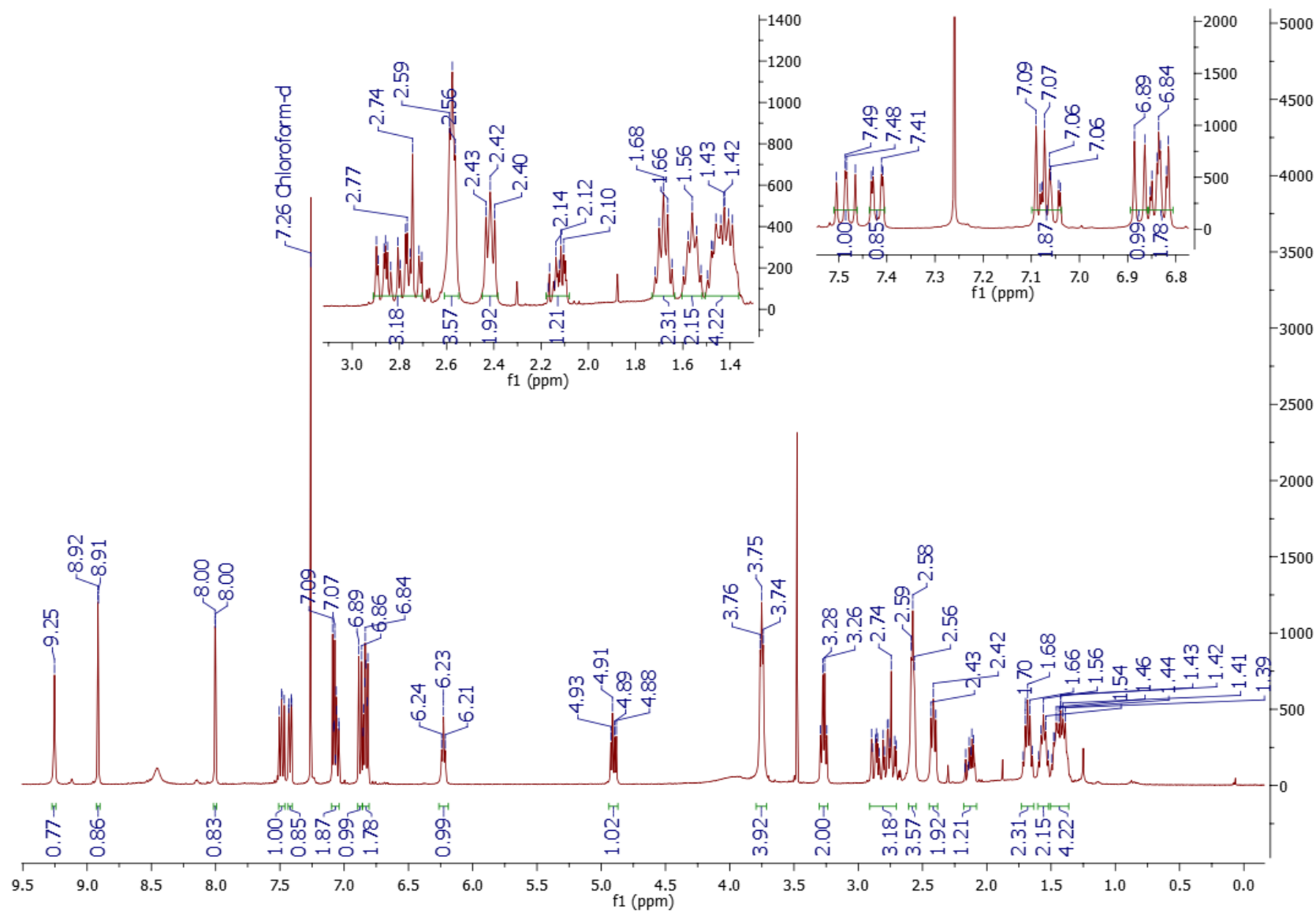
Espectro 166. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-24**



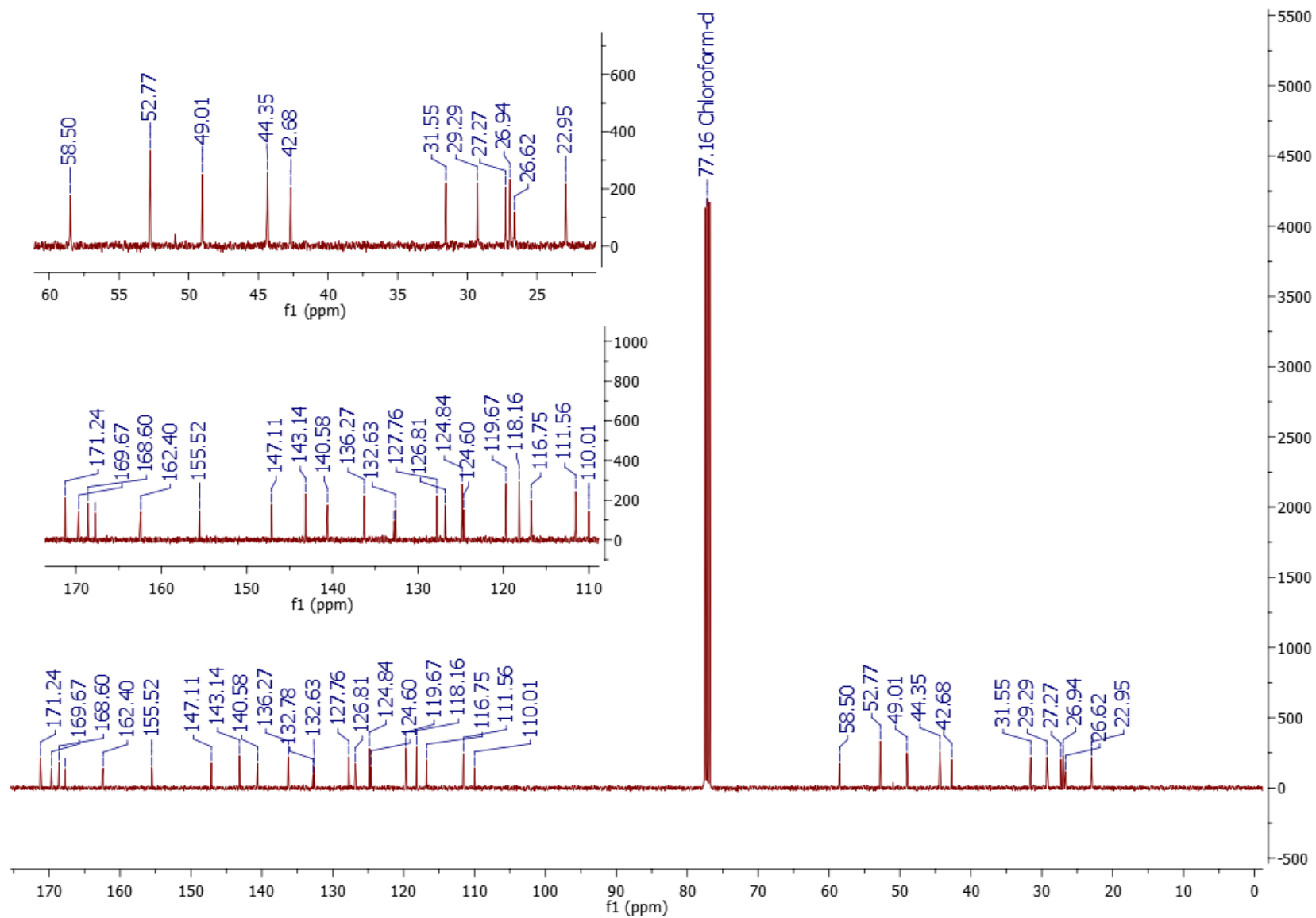
Espectro 167. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-24**



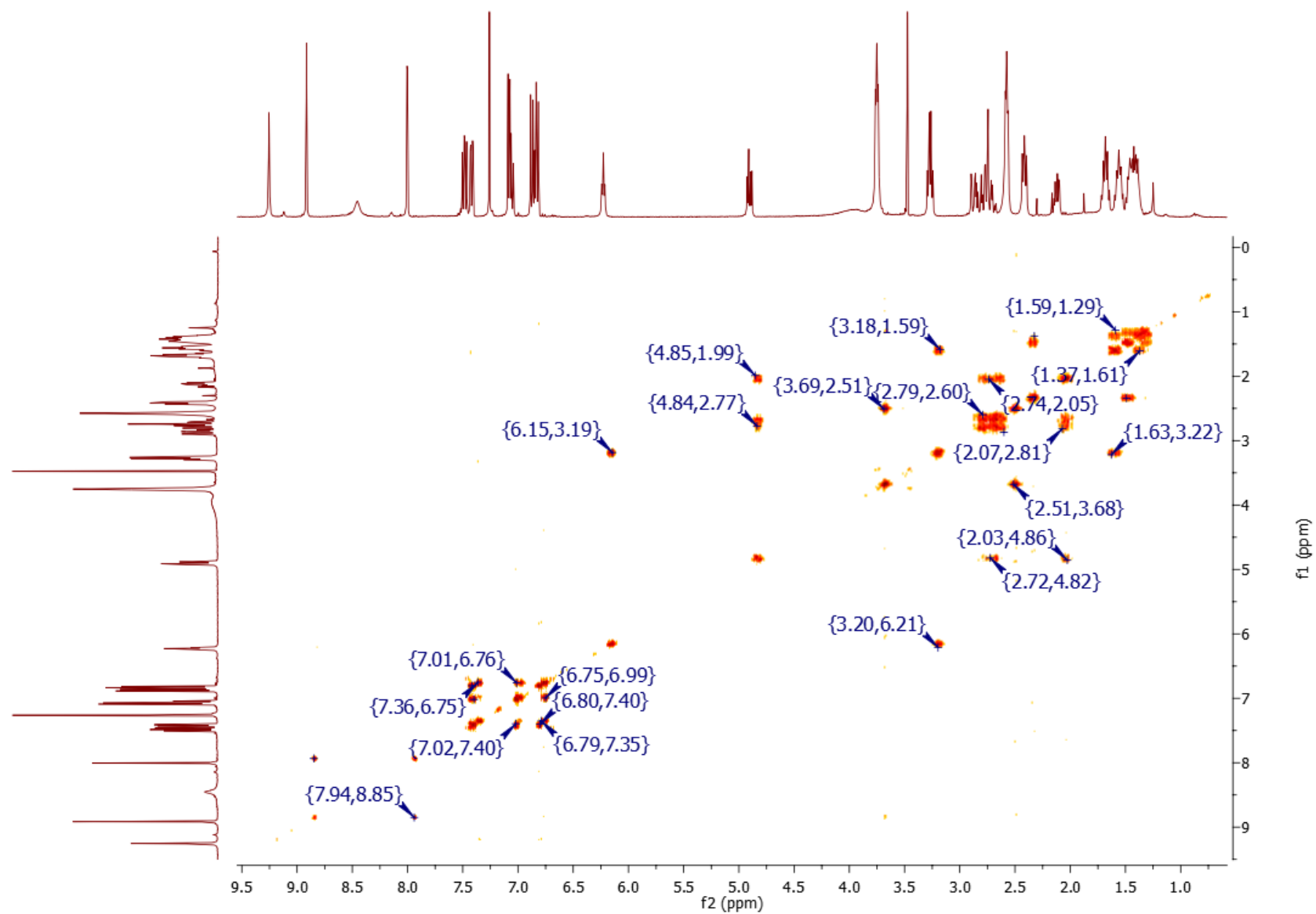
Espectro 168. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-24**



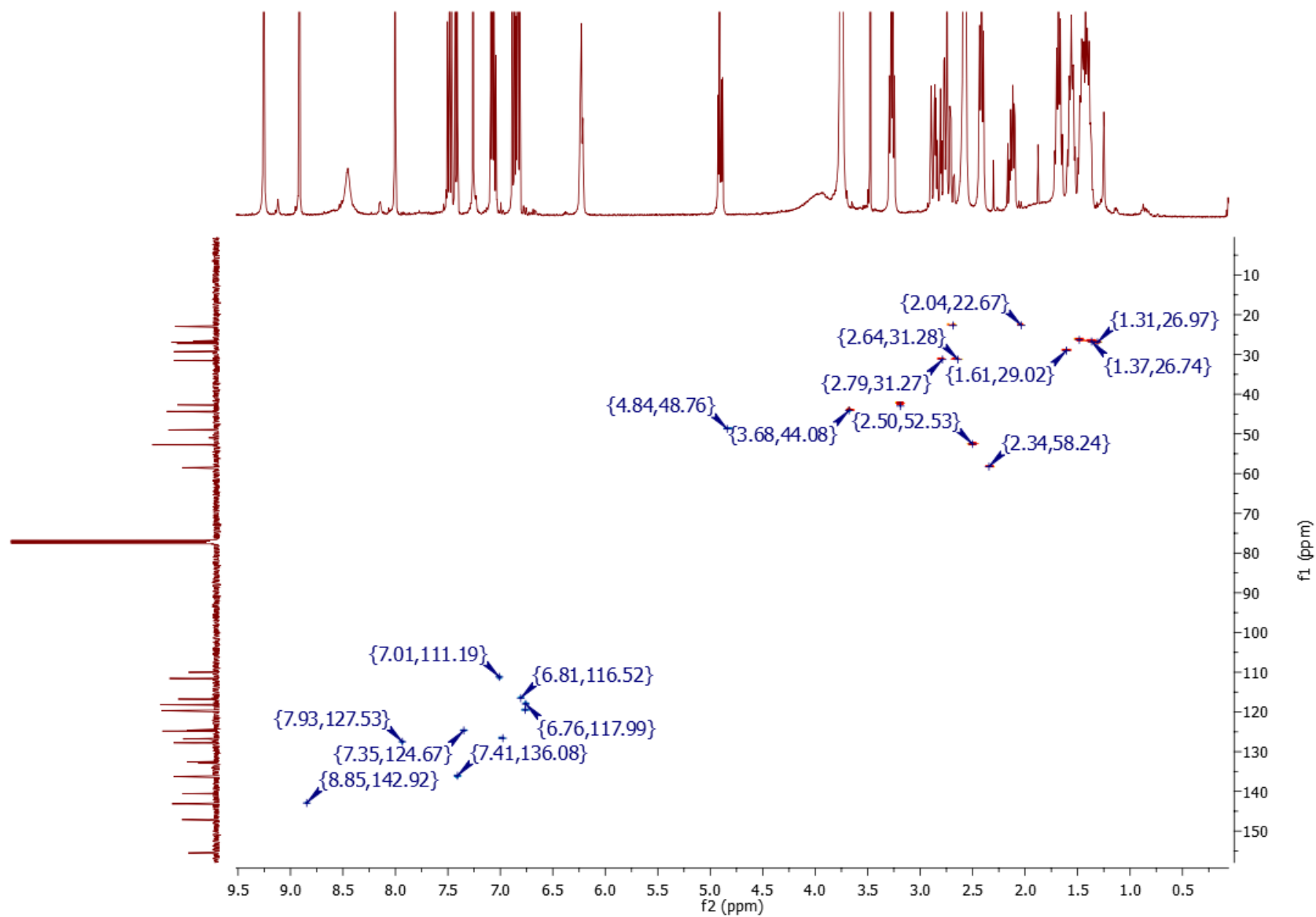
Espectro 169. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-25** (400MHz – CDCl_3)



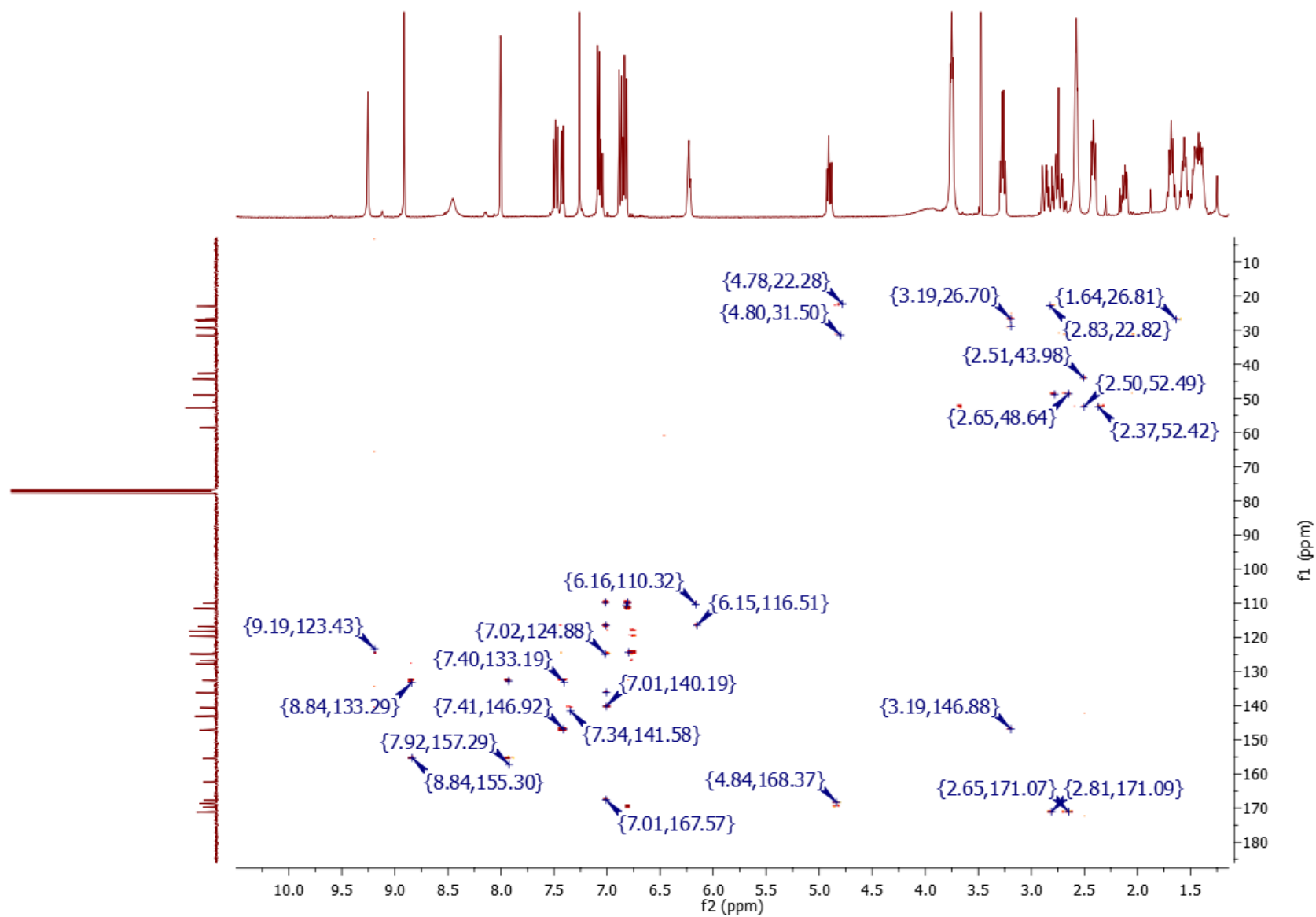
Espectro 170. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-25** (101MHz – CDCl_3)



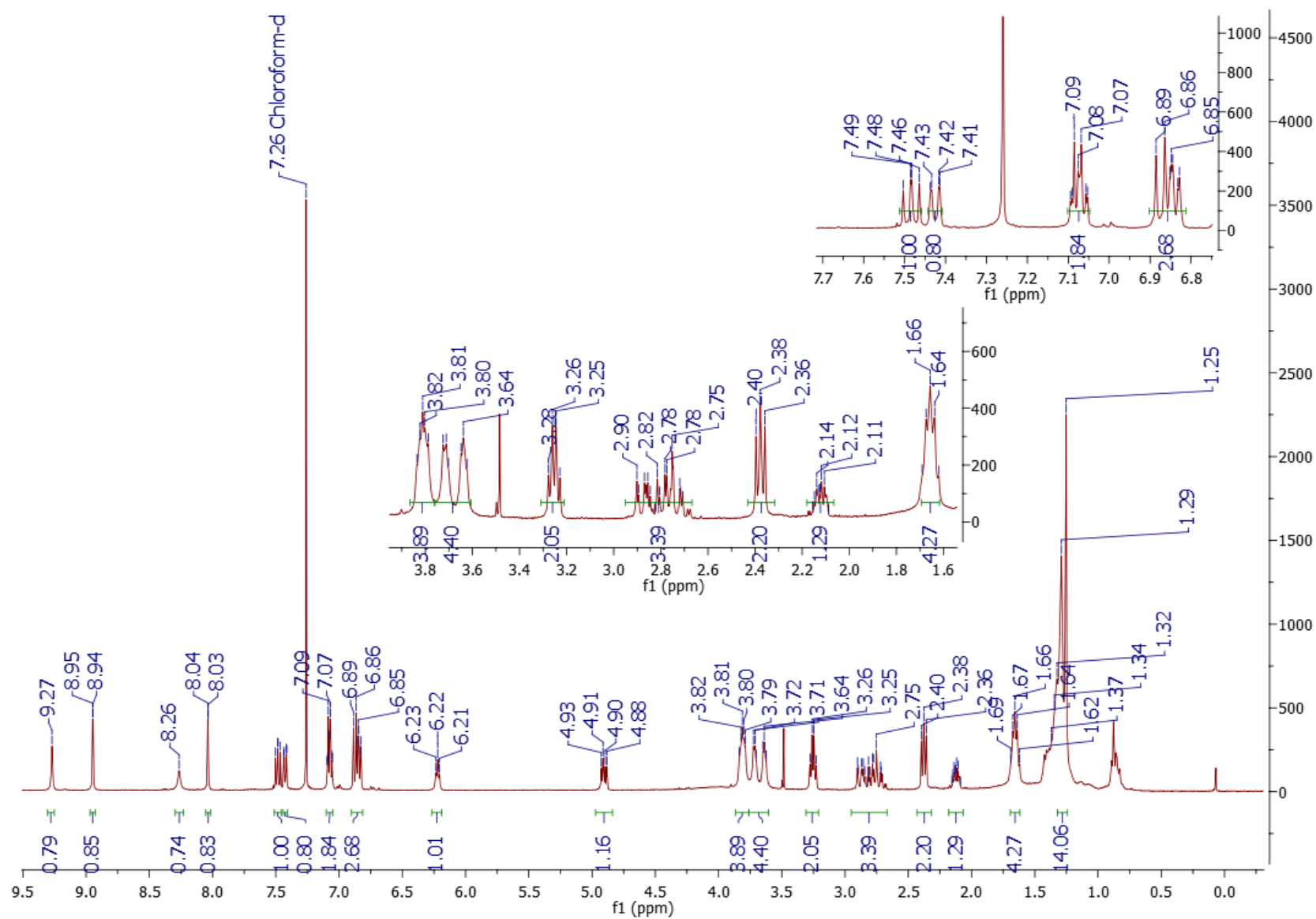
Espectro 171. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-25**



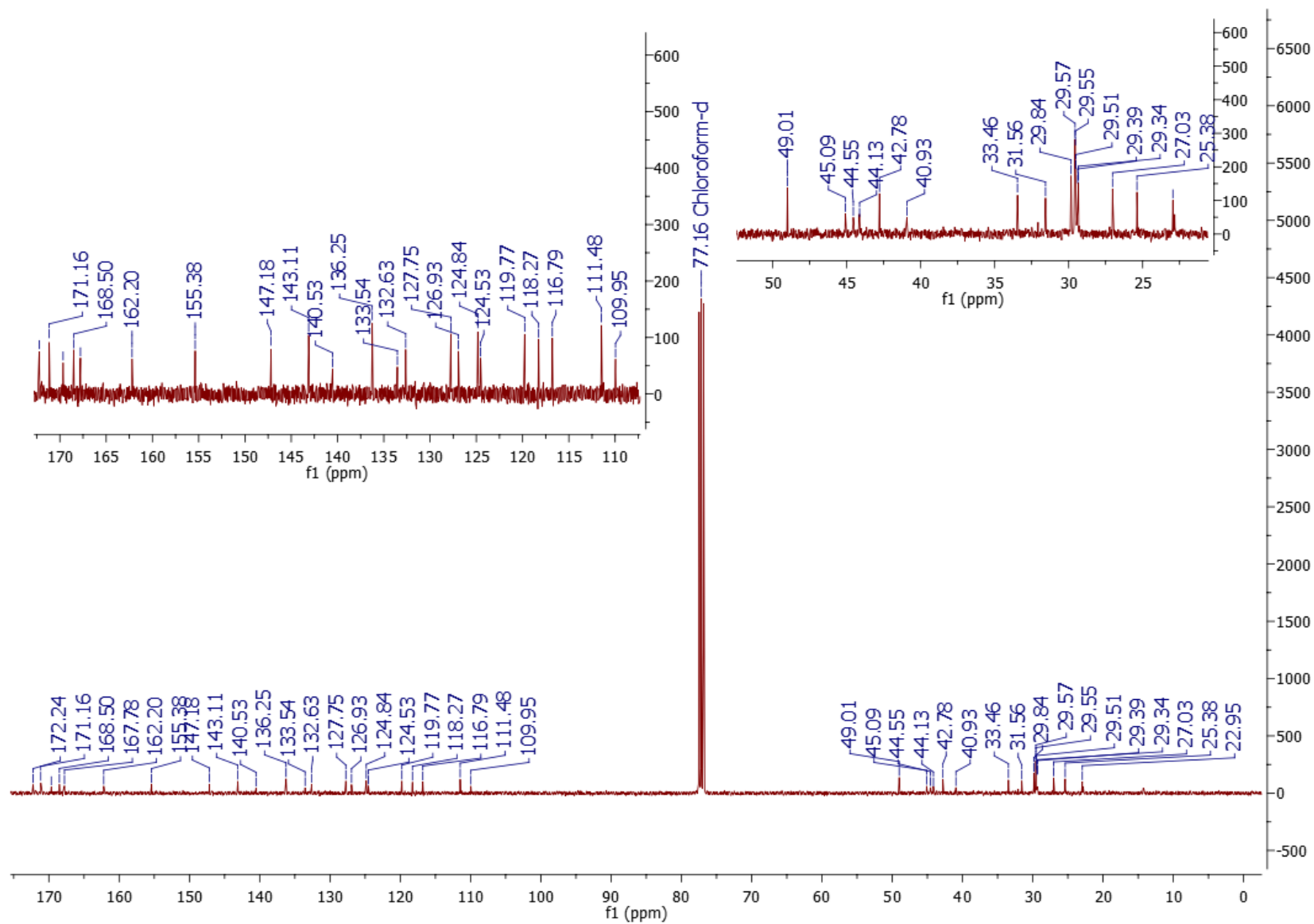
Espectro 172. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-25**



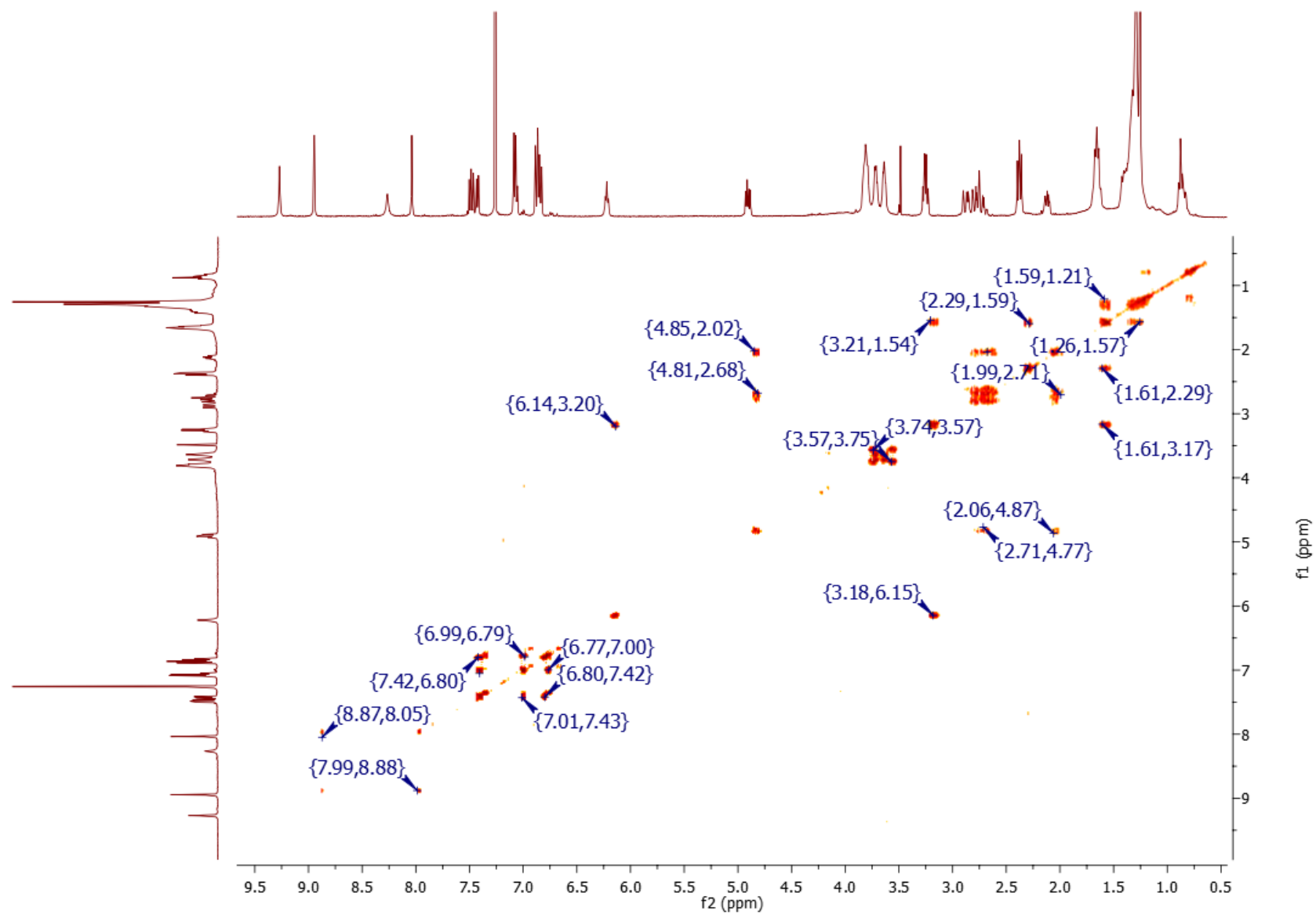
Espectro 173. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-25**



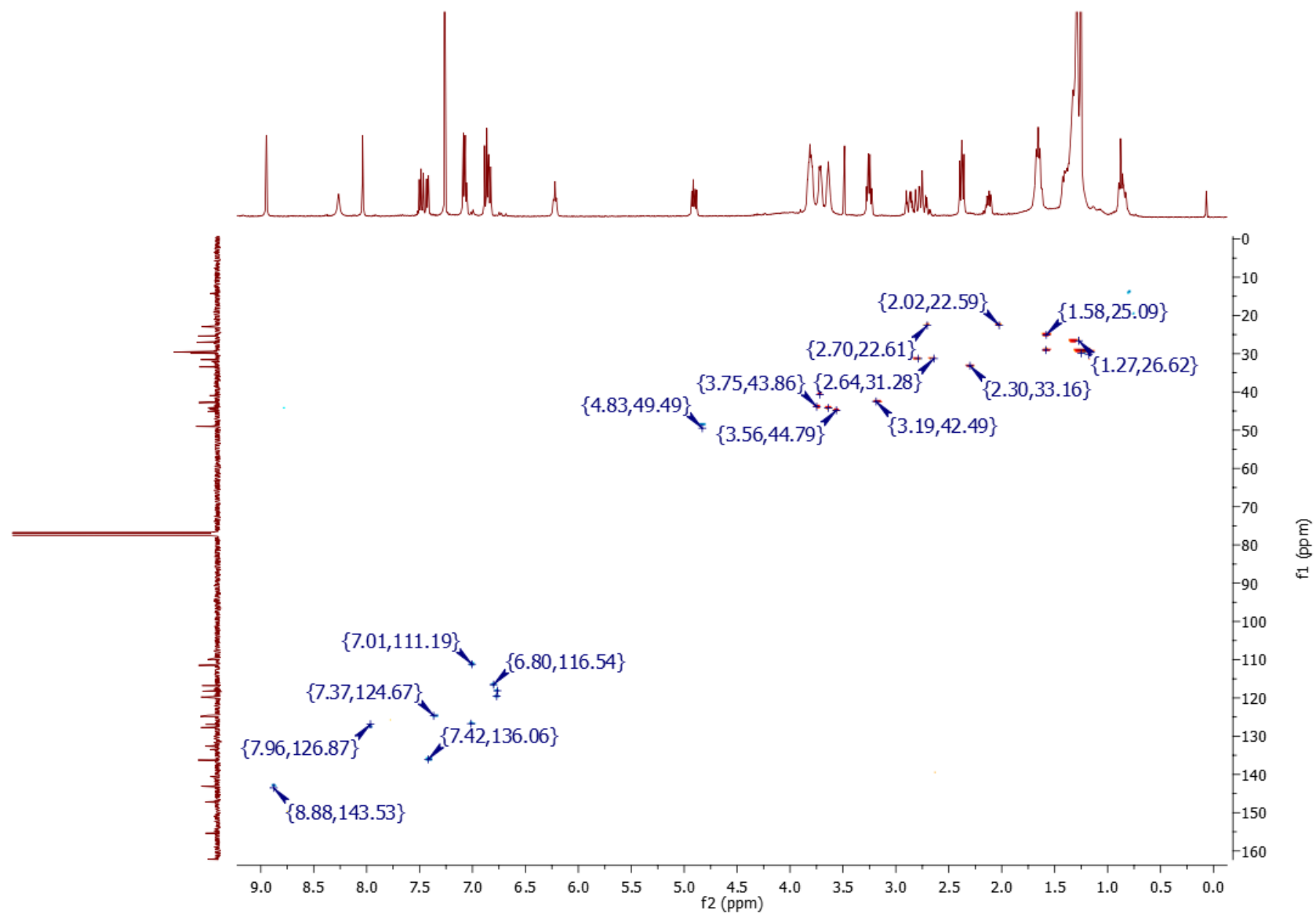
Espectro 174. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-26** (400MHz – CDCl_3)



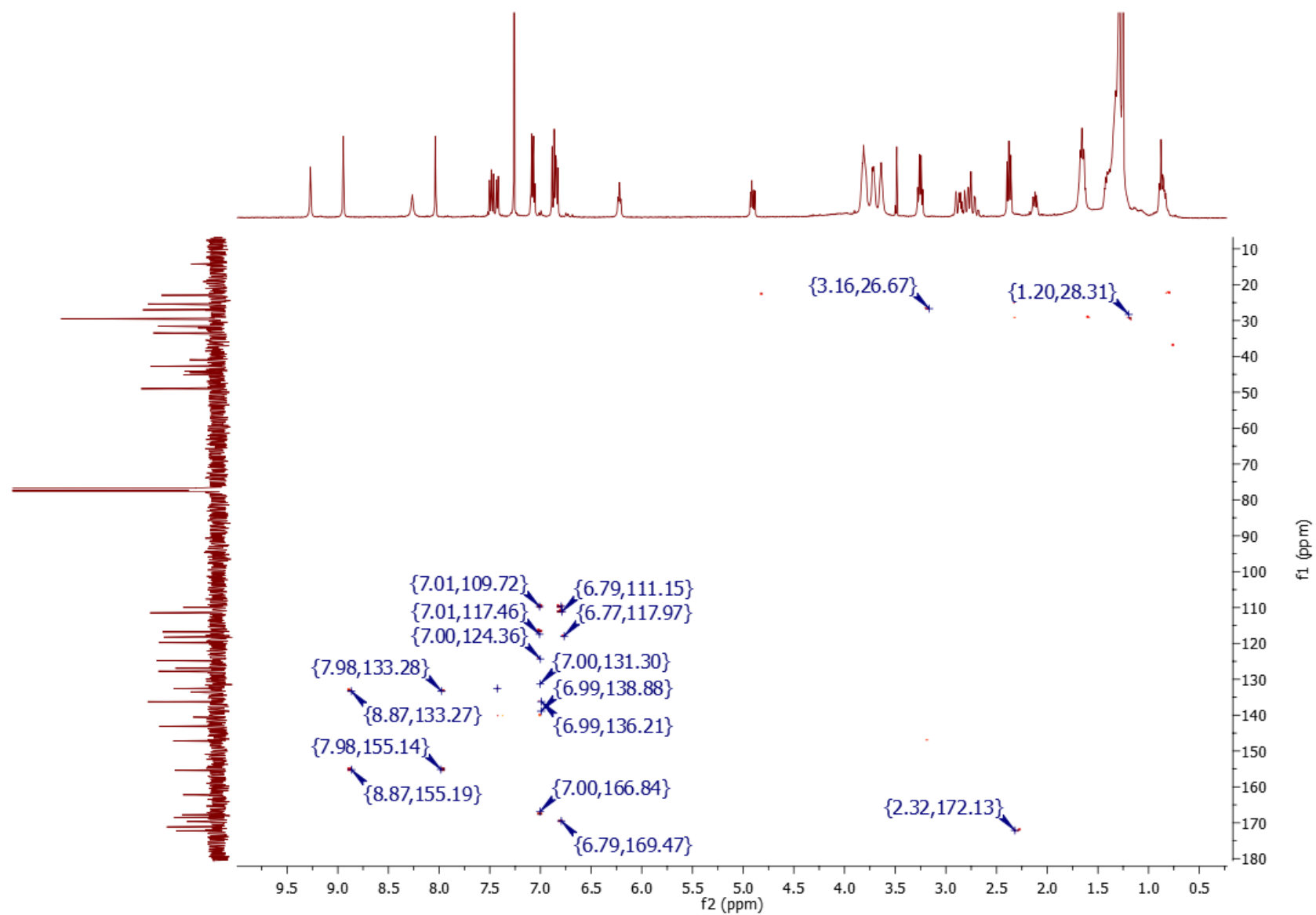
Espectro 175. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-26** (101MHz – CDCl₃)



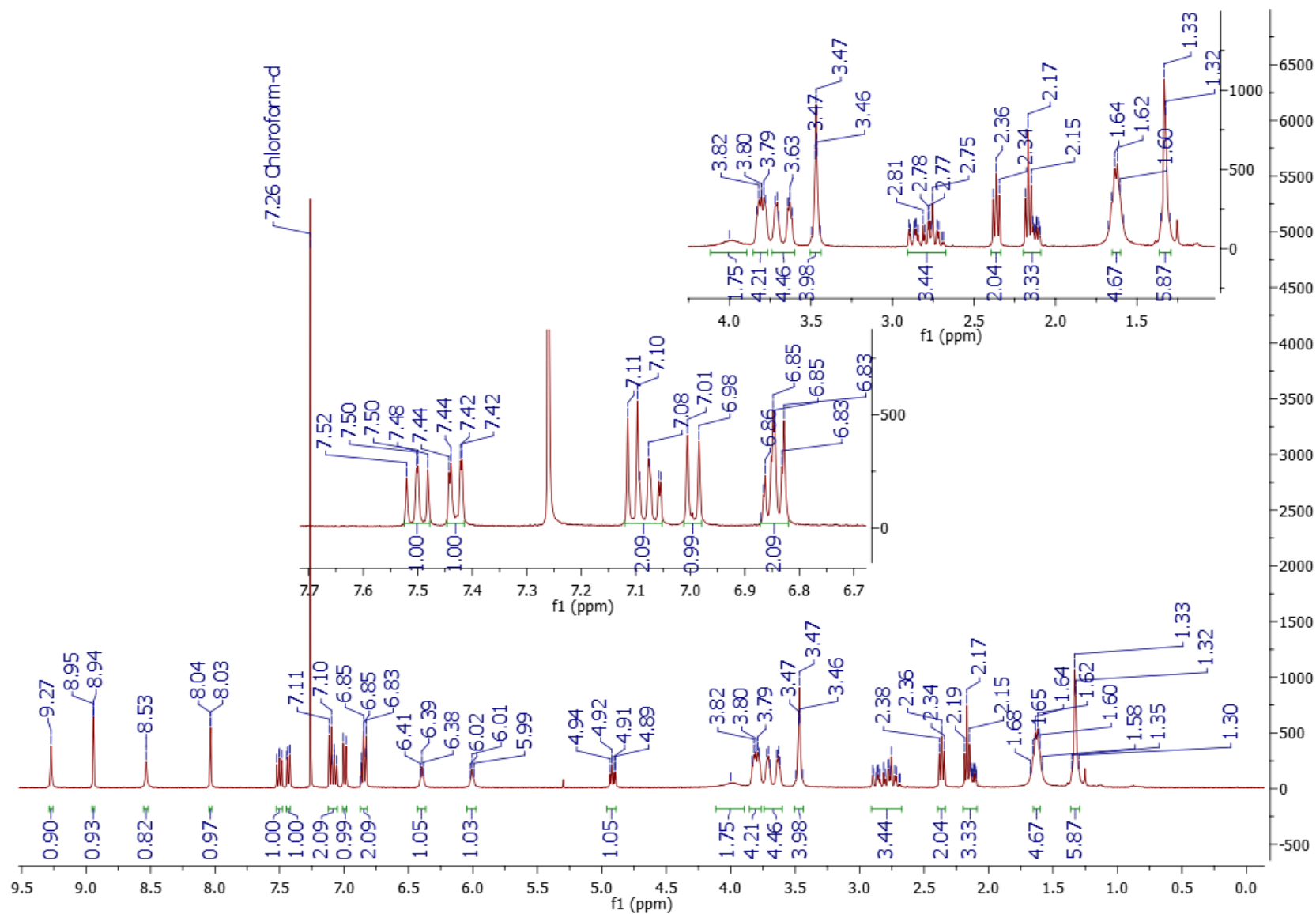
Espectro 176. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-26**



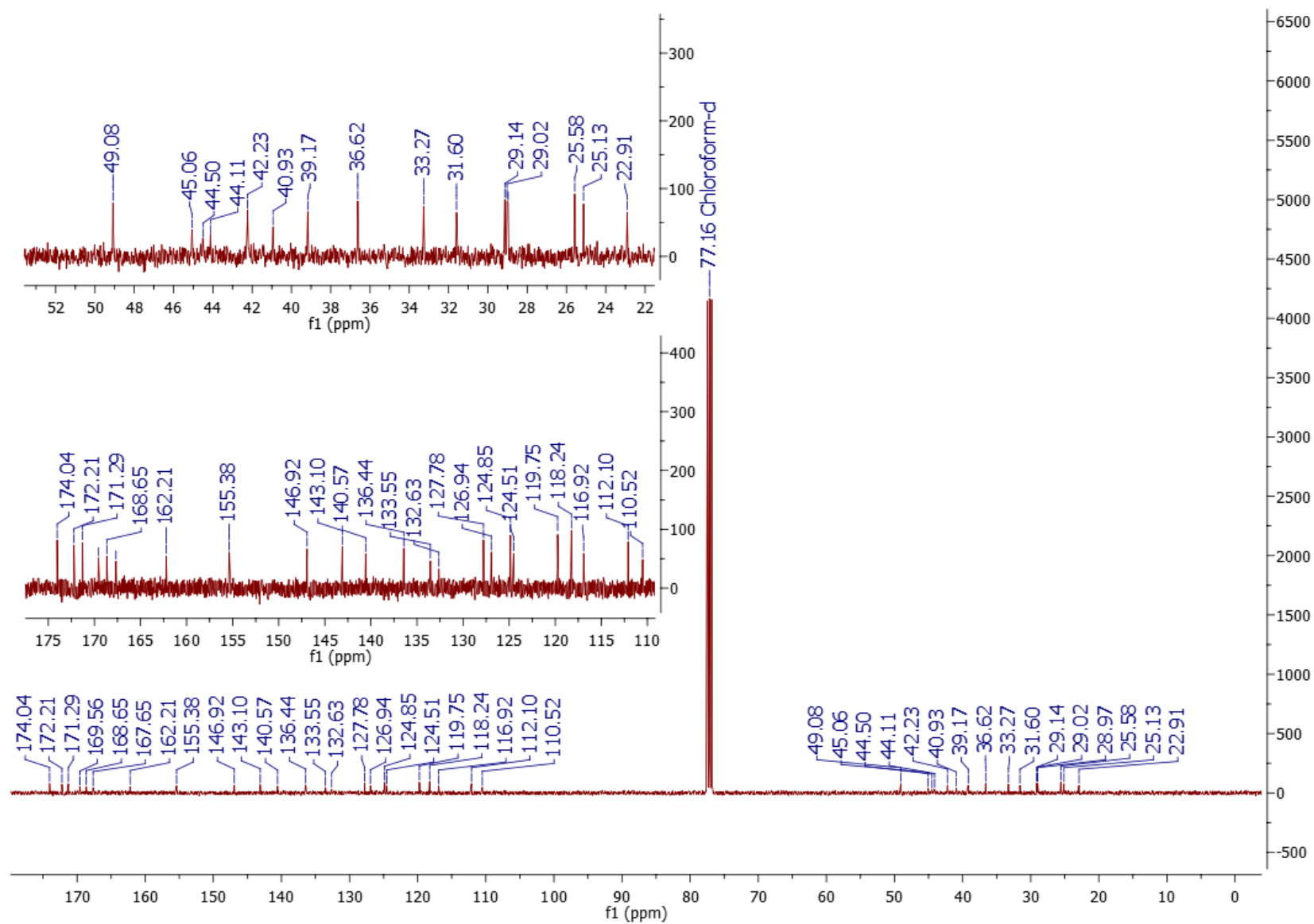
Espectro 177. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-26**



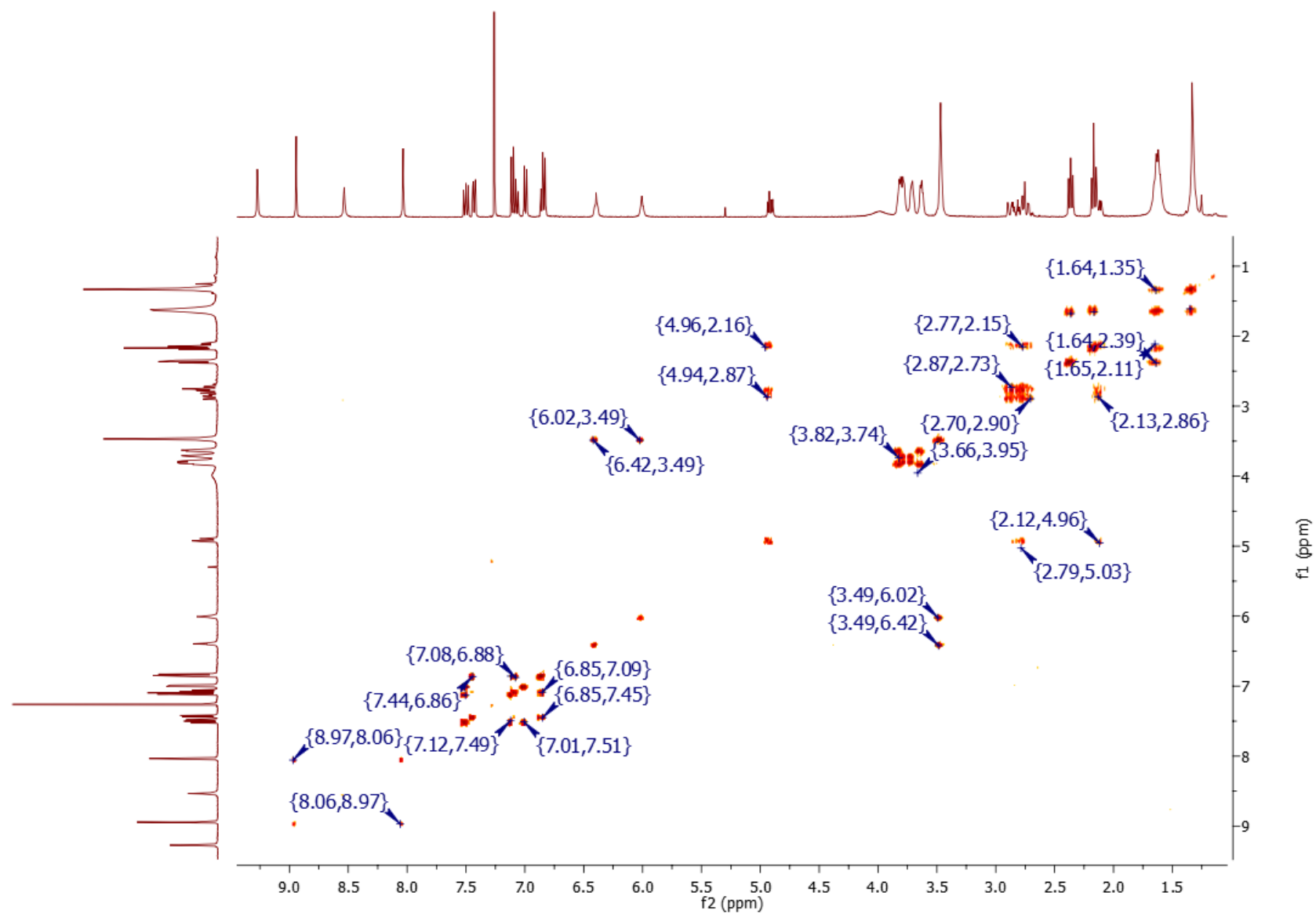
Espectro 178. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-26**



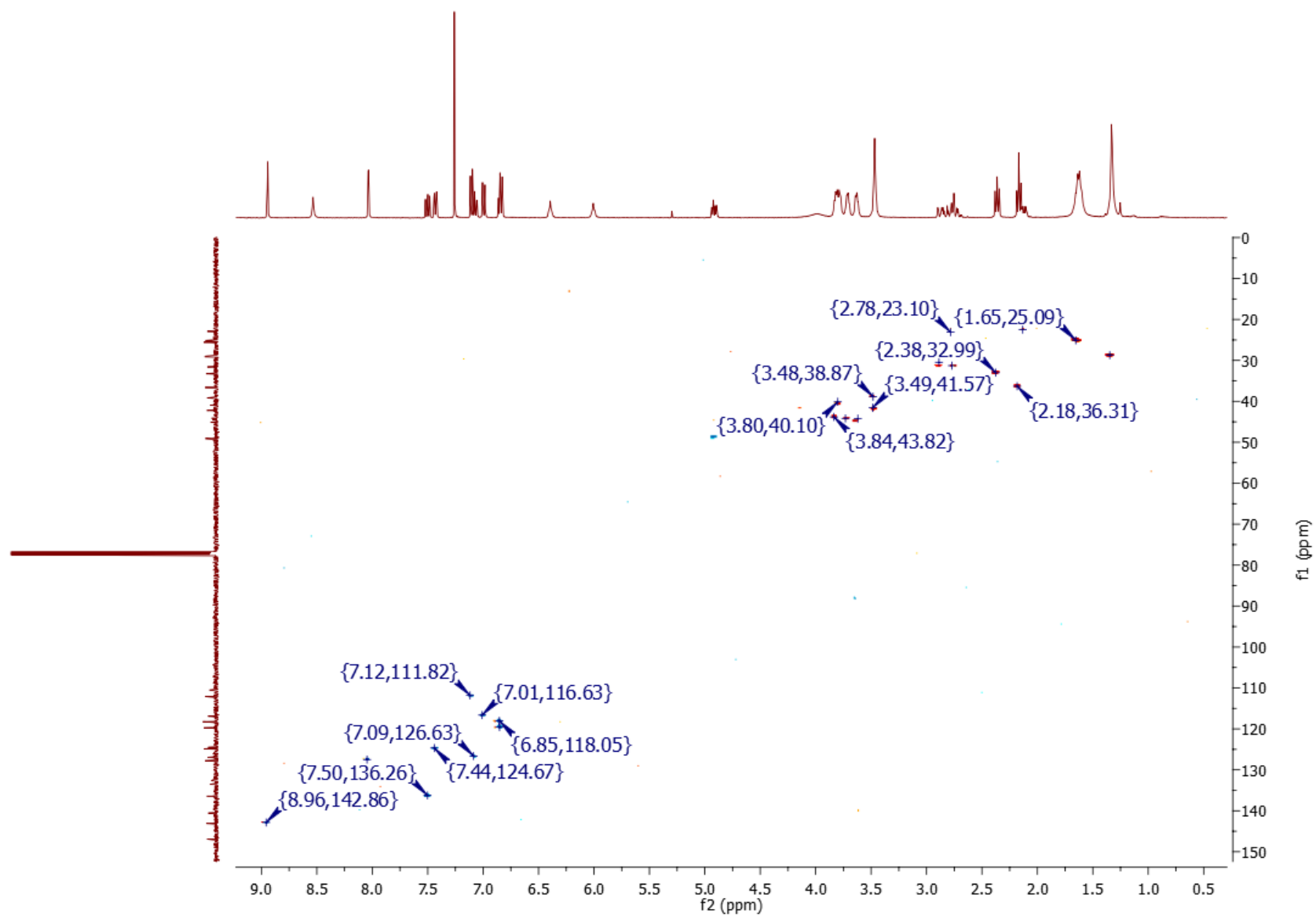
Espectro 179. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-27** (400MHz – CDCl₃)



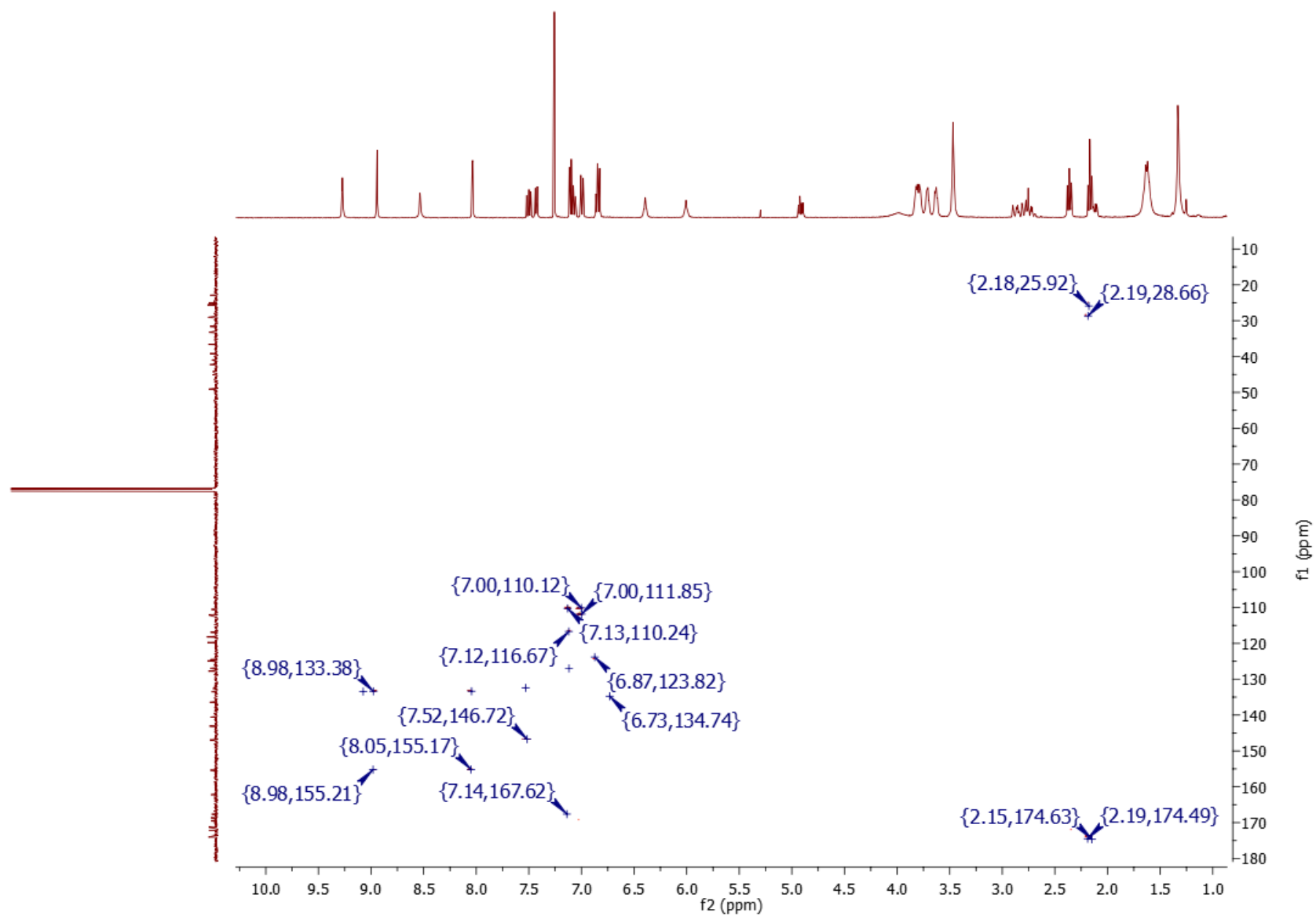
Espectro 180. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-27** (101MHz – CDCl_3)



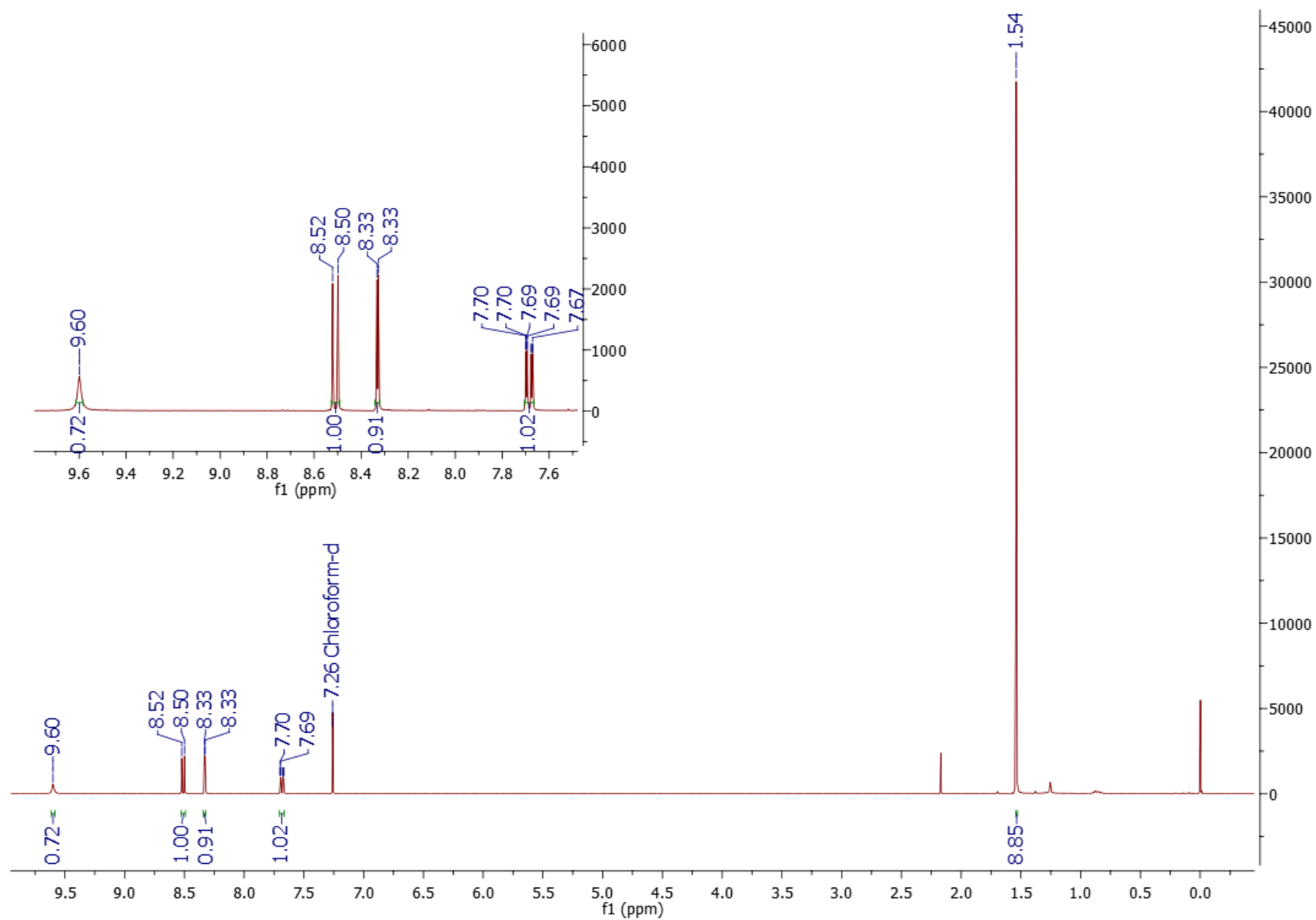
Espectro 181. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-27**



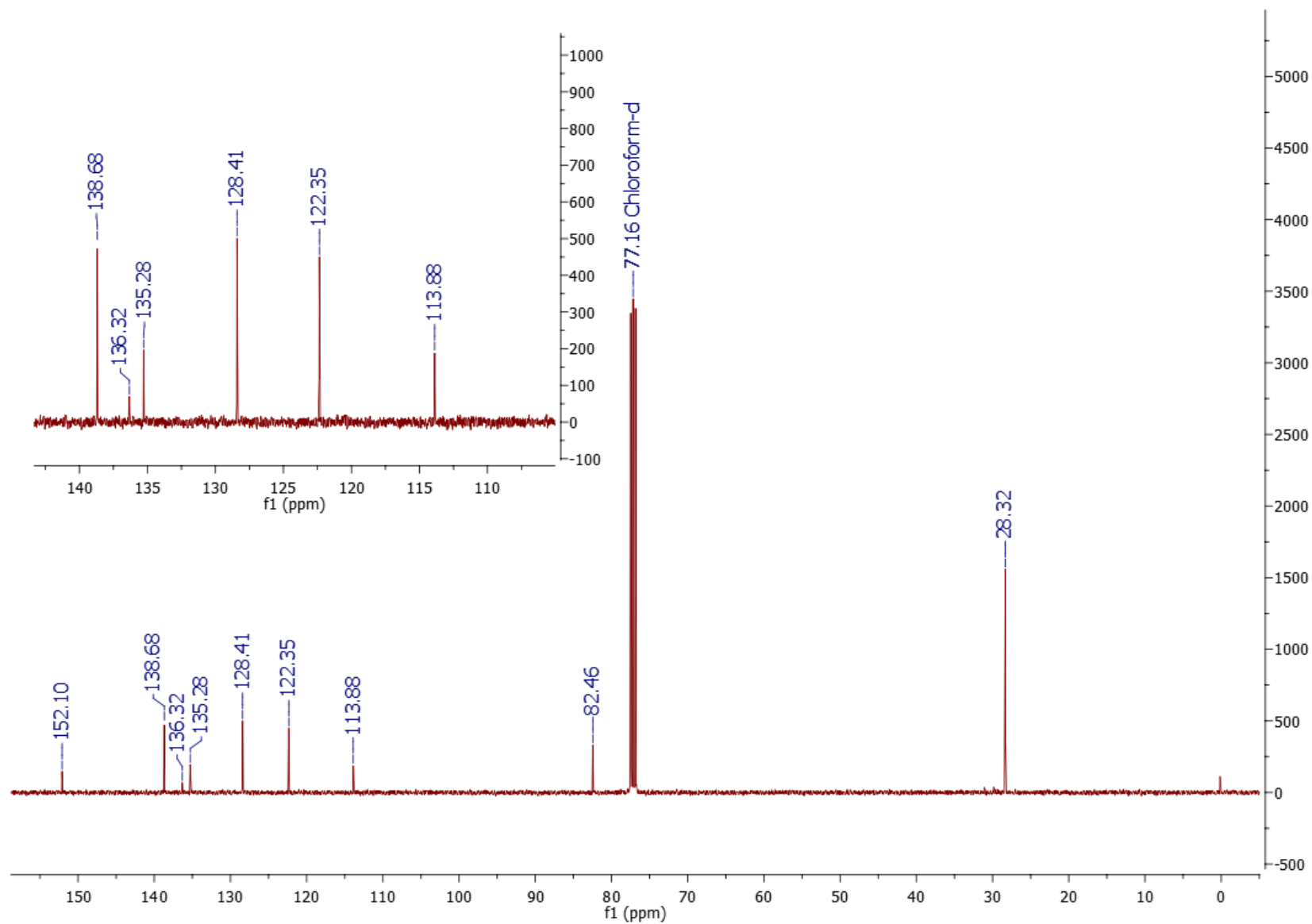
Espectro 182. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-27**



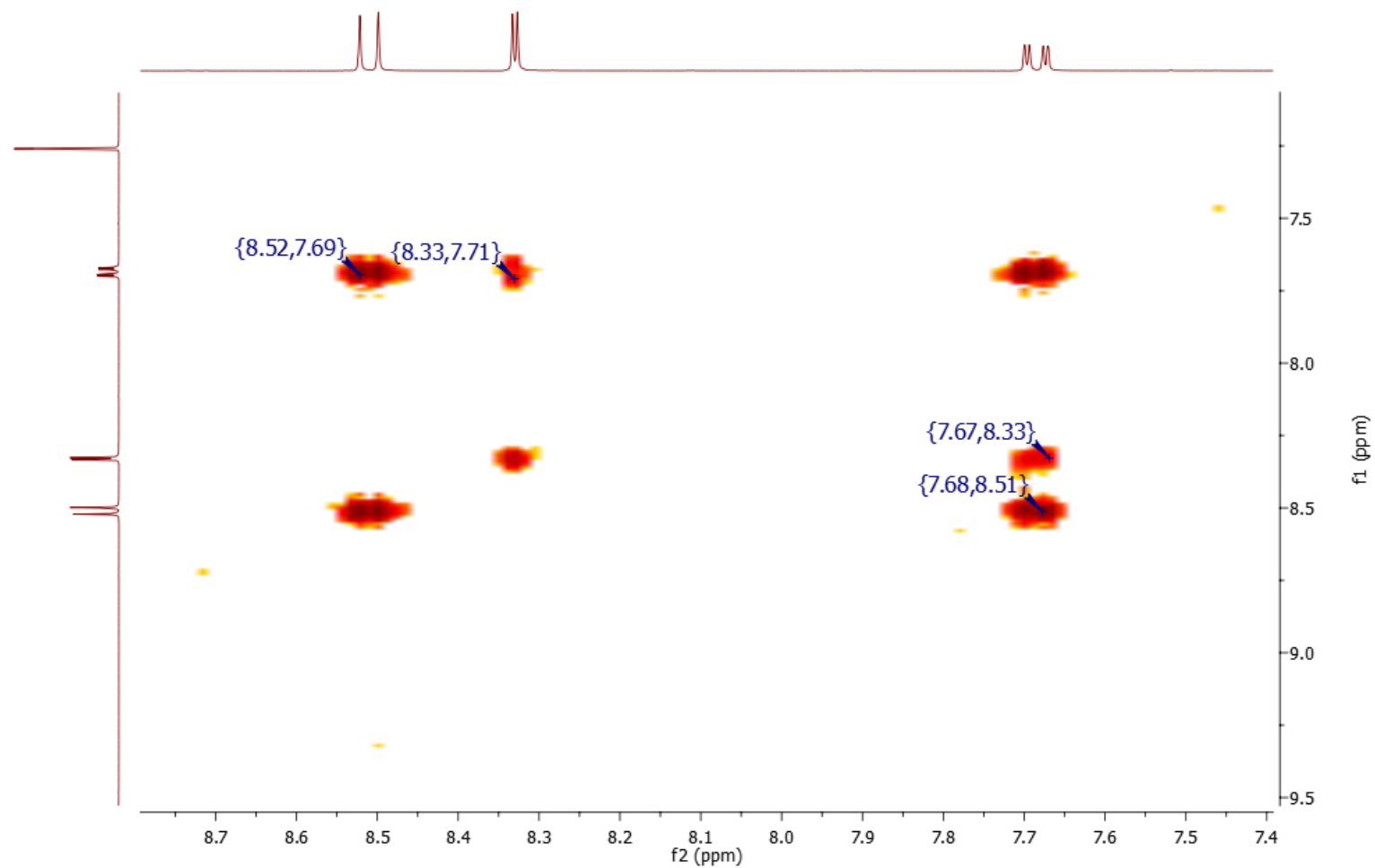
Espectro 183. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-27**



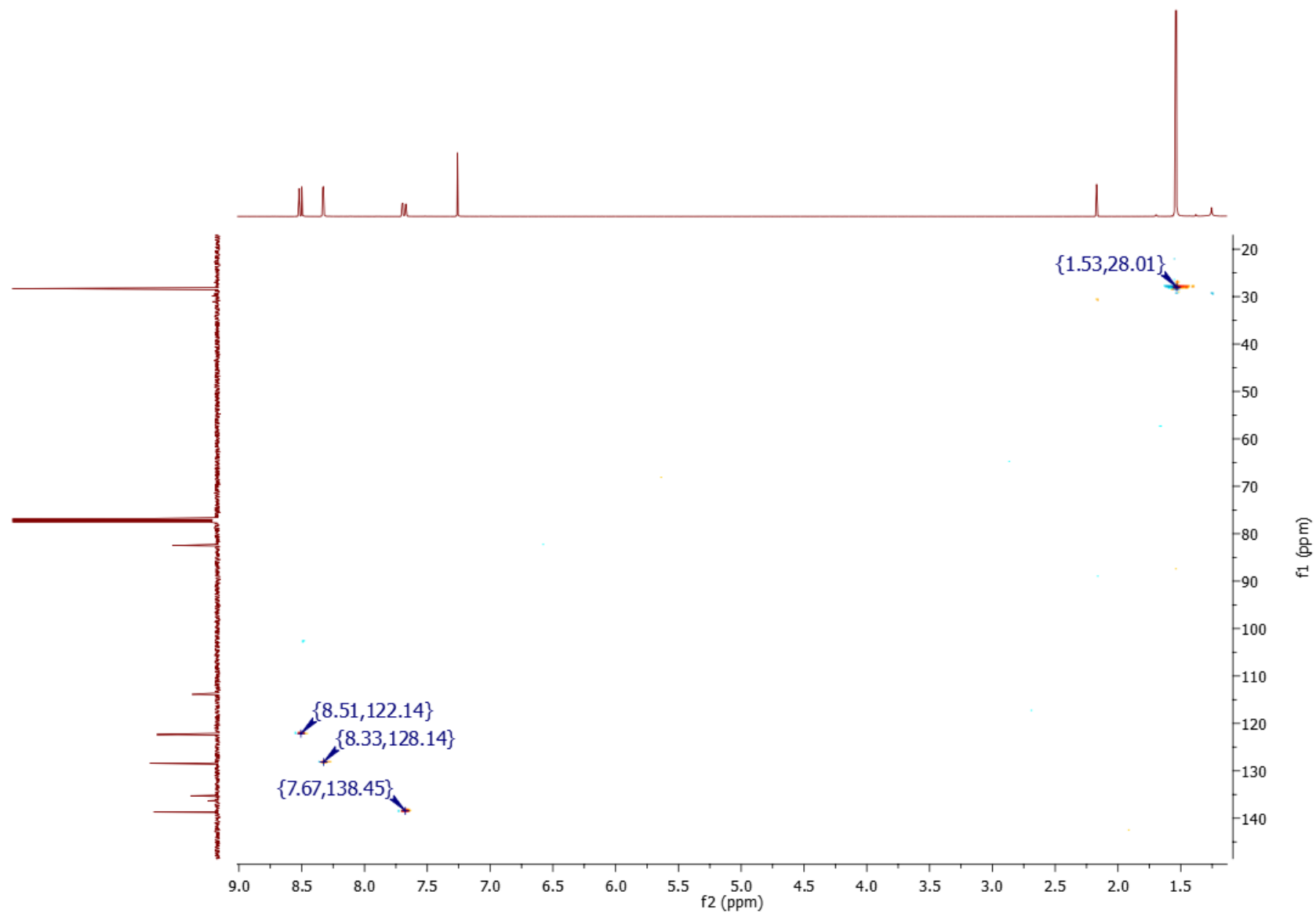
Espectro 184. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-28** (400MHz – CDCl_3)



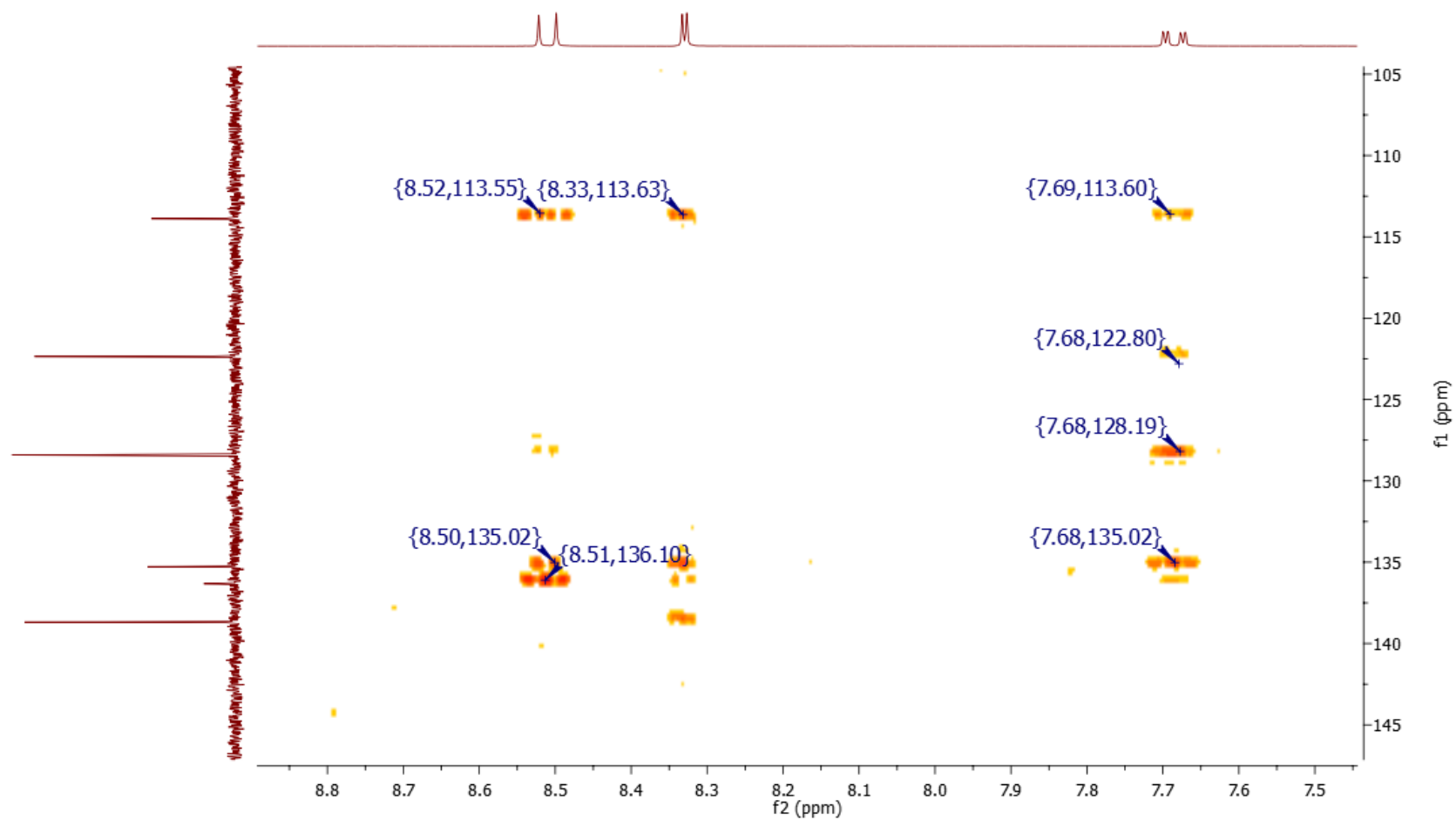
Espectro 185. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-28** (101MHz – CDCl_3)



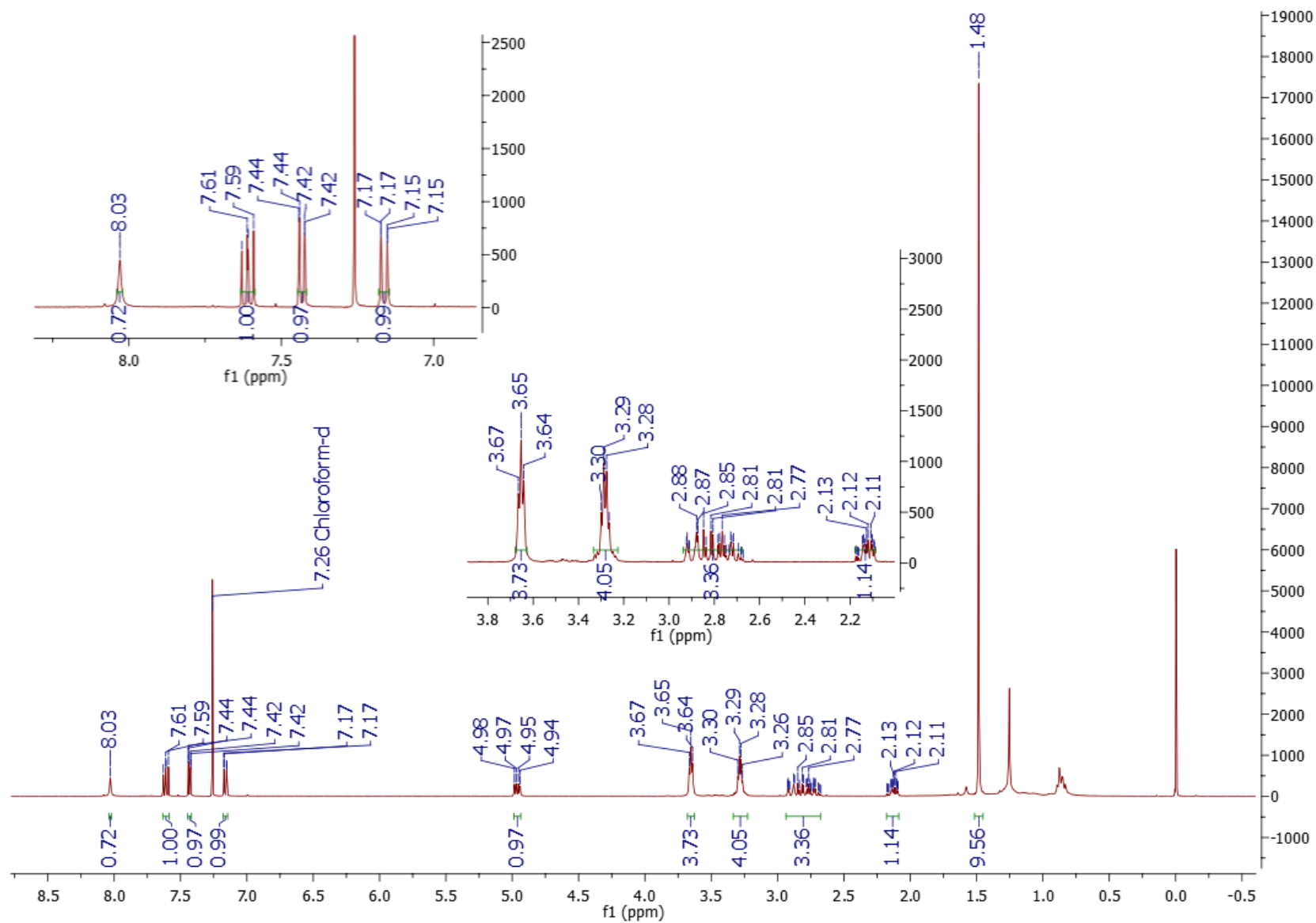
Espectro 186. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-28**



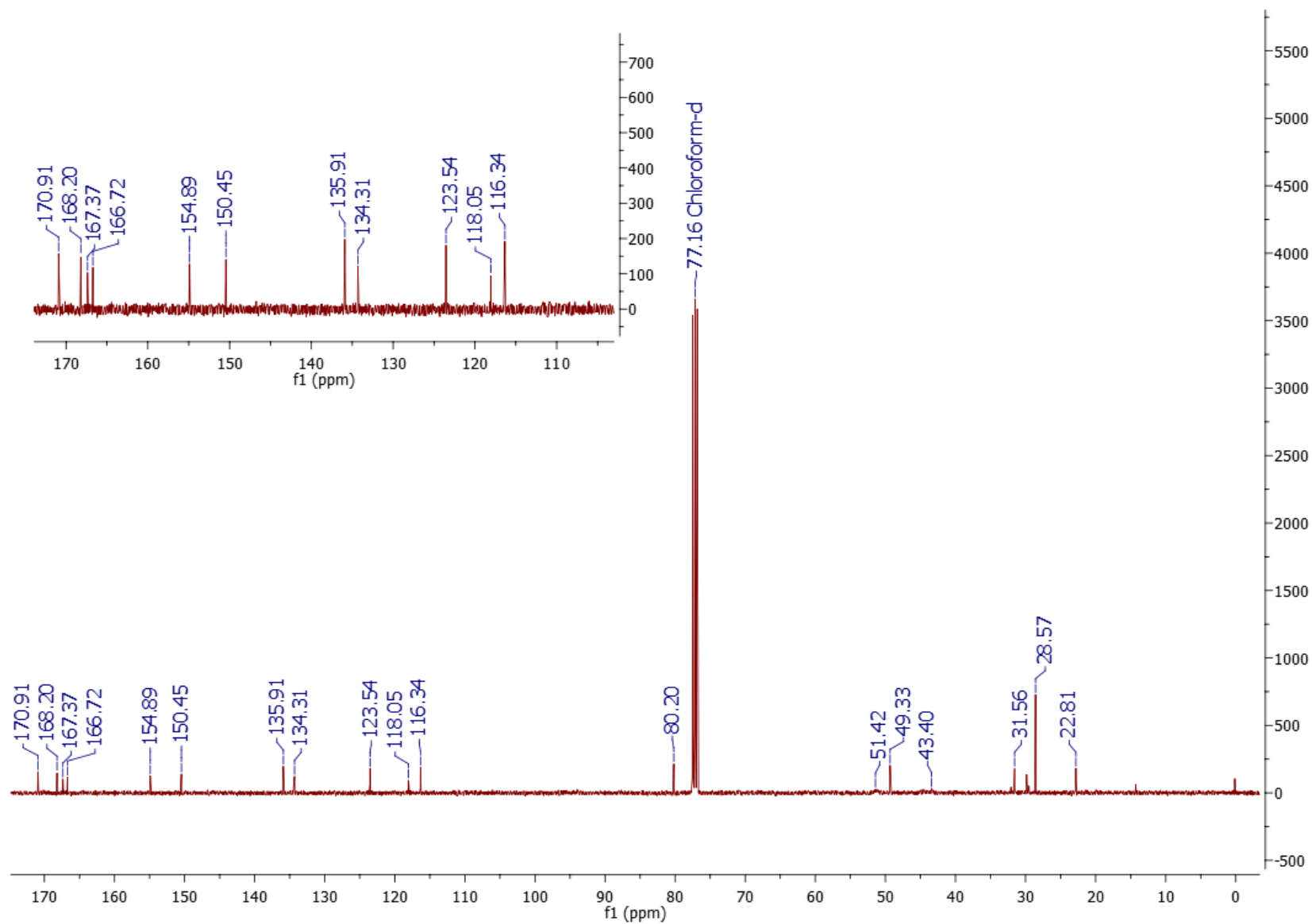
Espectro 187. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-28**



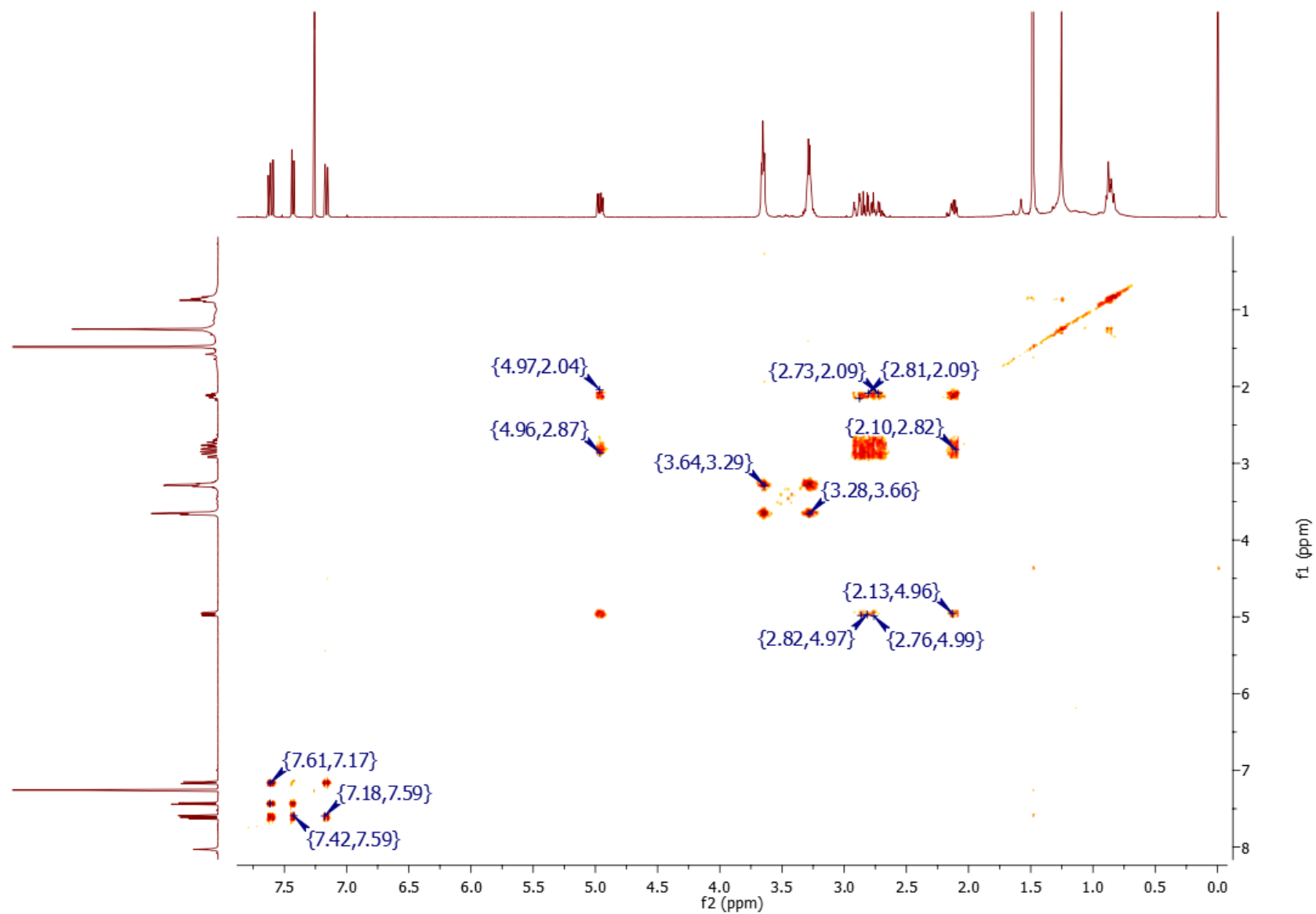
Espectro 188. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-28**



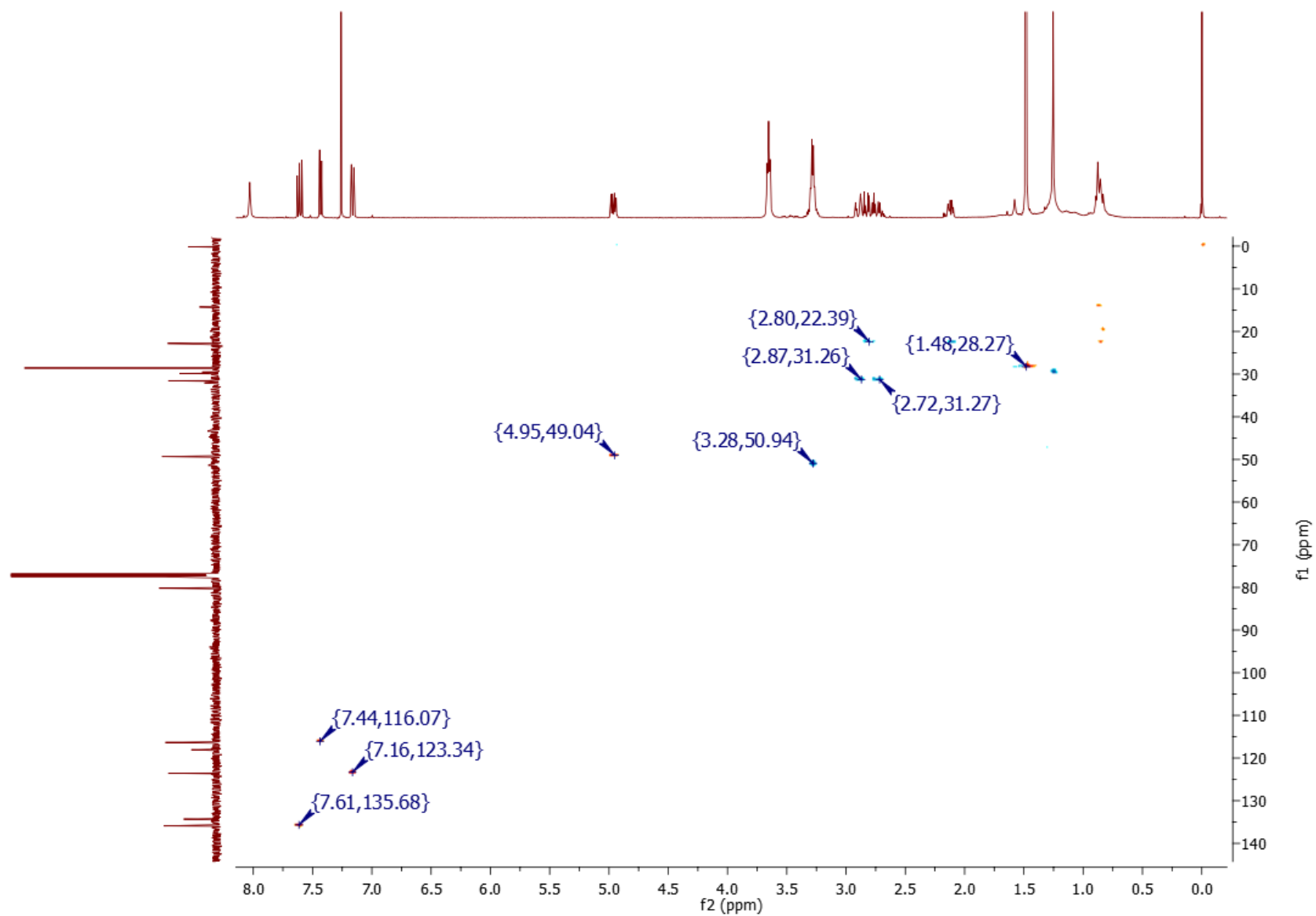
Espectro 189. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-29** (400MHz – CDCl_3)



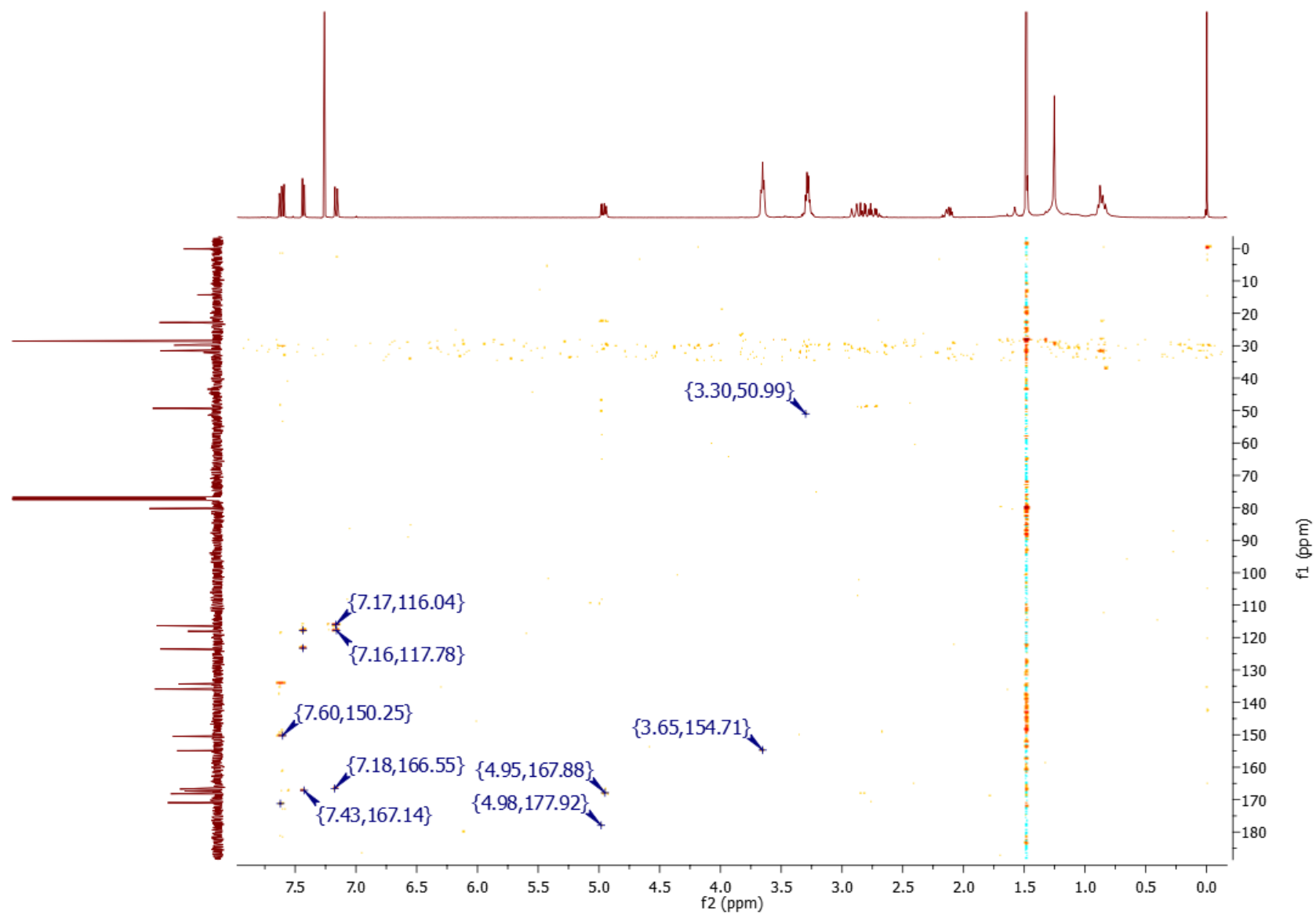
Espectro 190. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-29** (101MHz – CDCl_3)



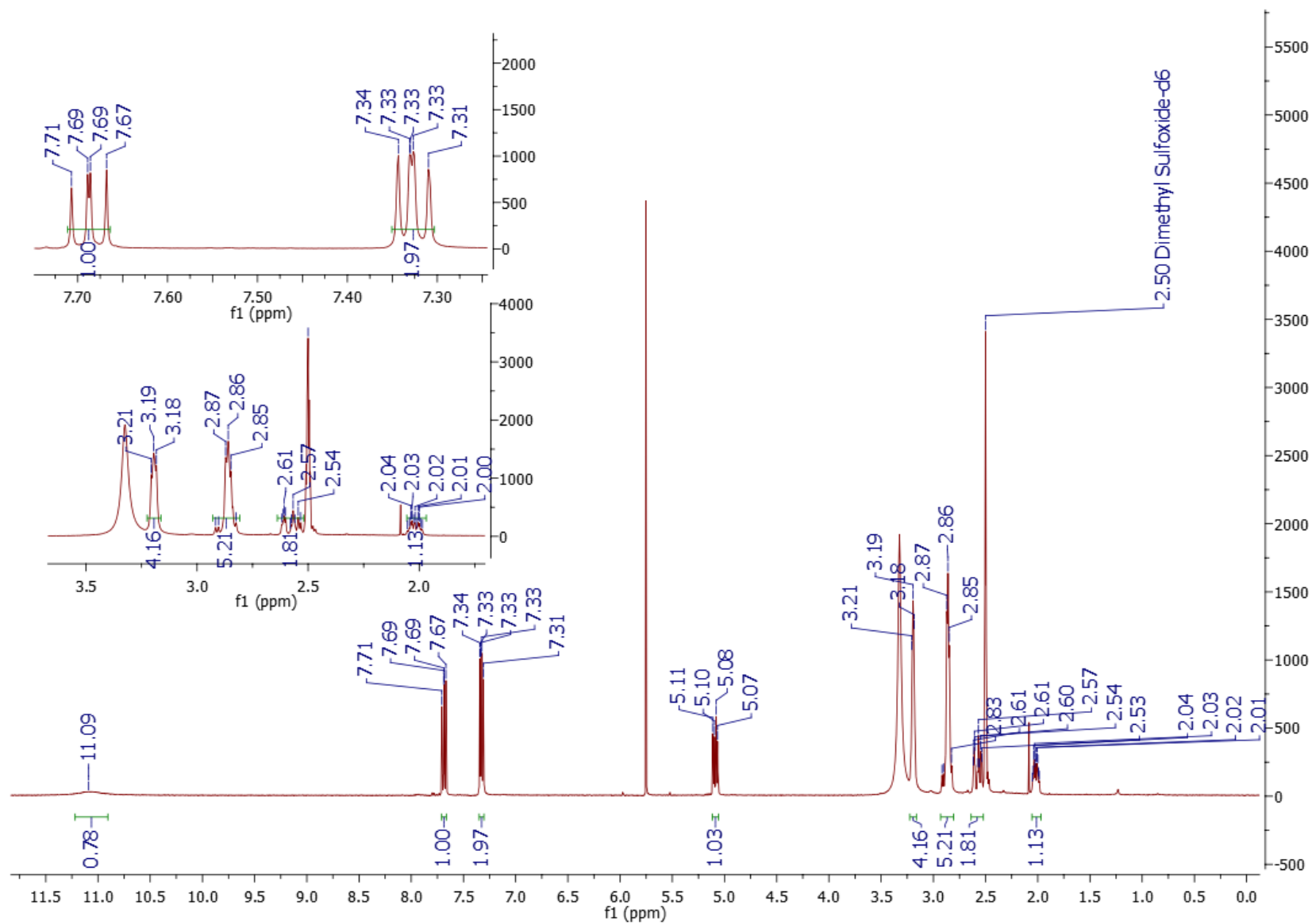
Espectro 191. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-29**



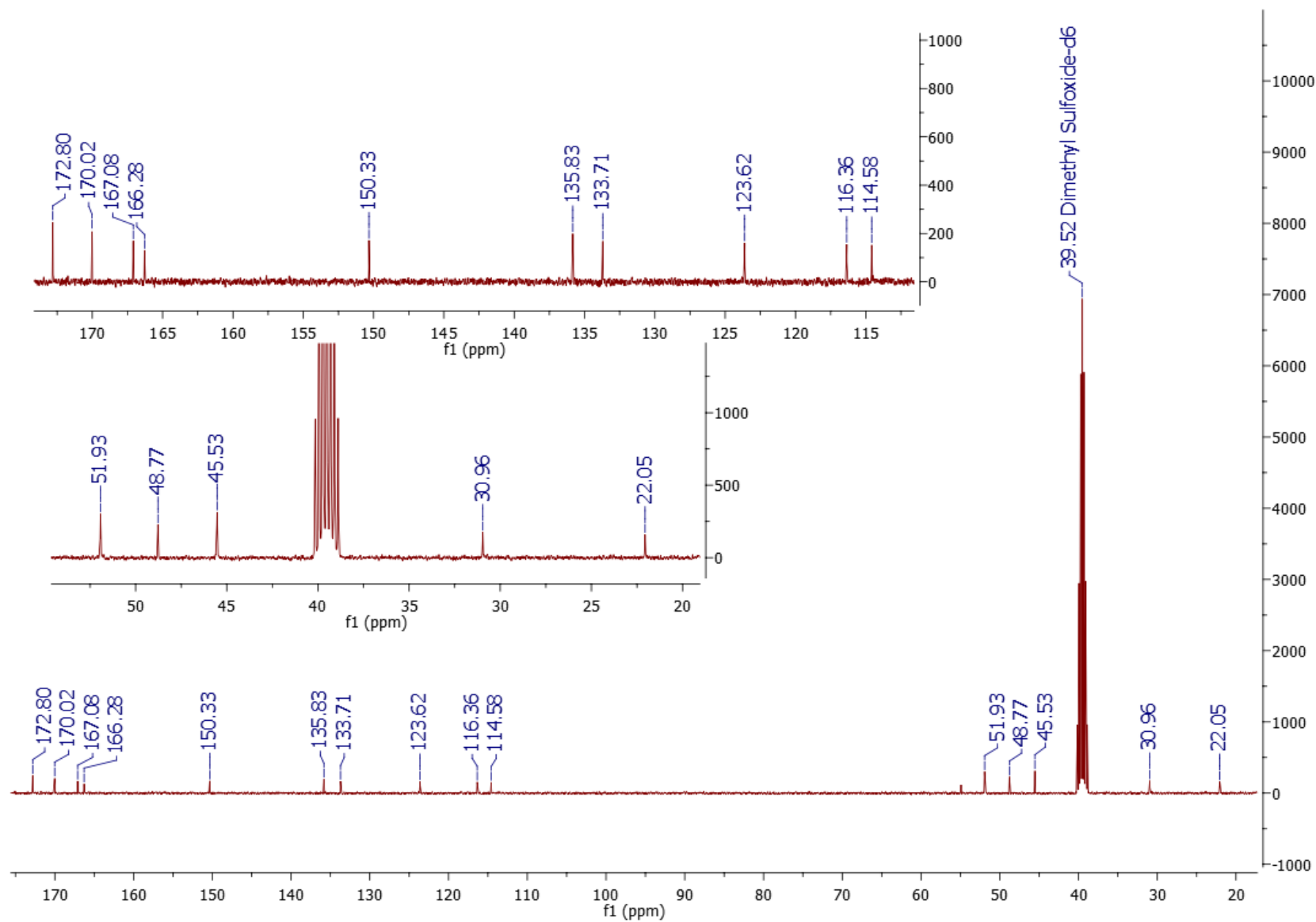
Espectro 192. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-29**



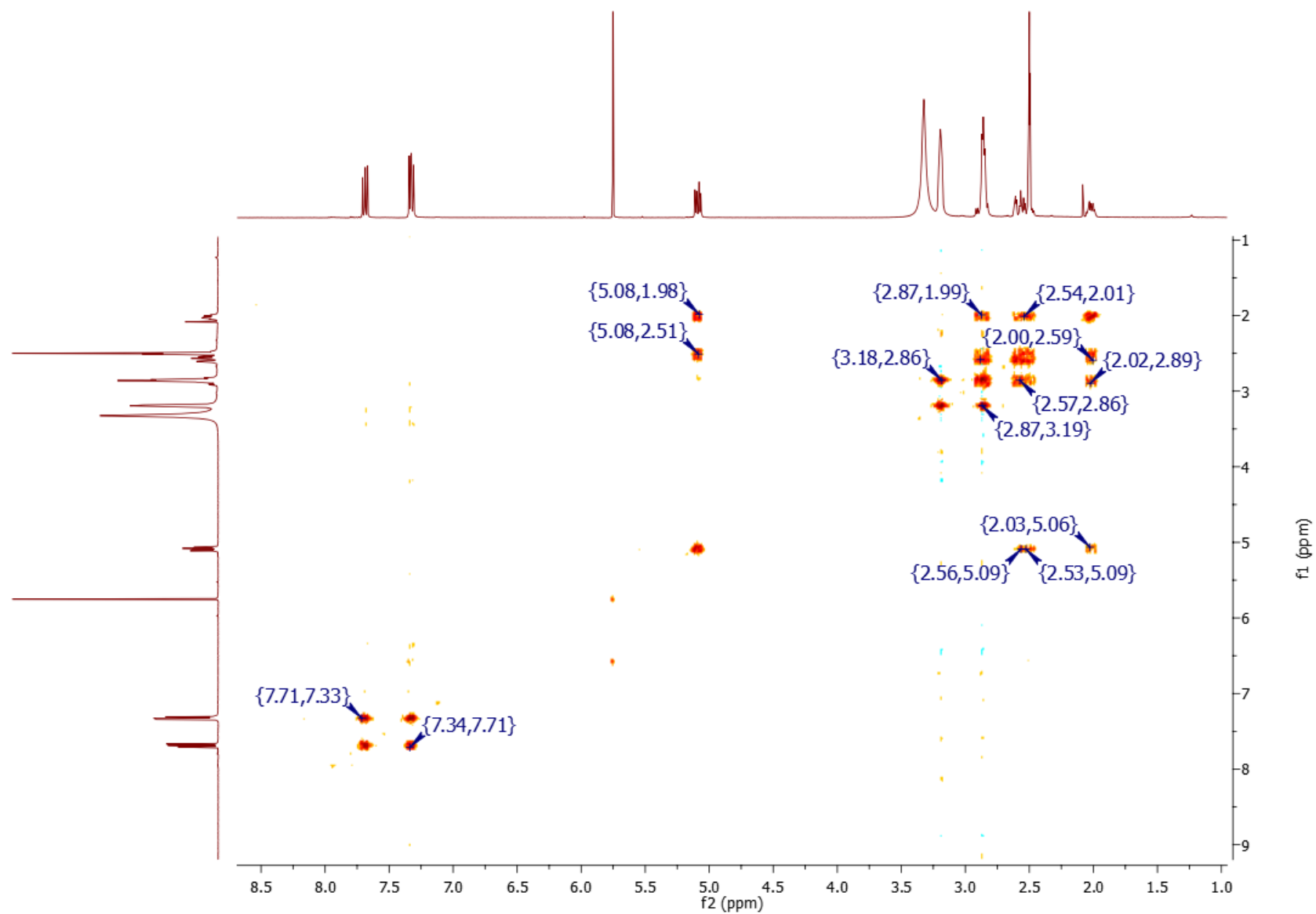
Espectro 193. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-29**



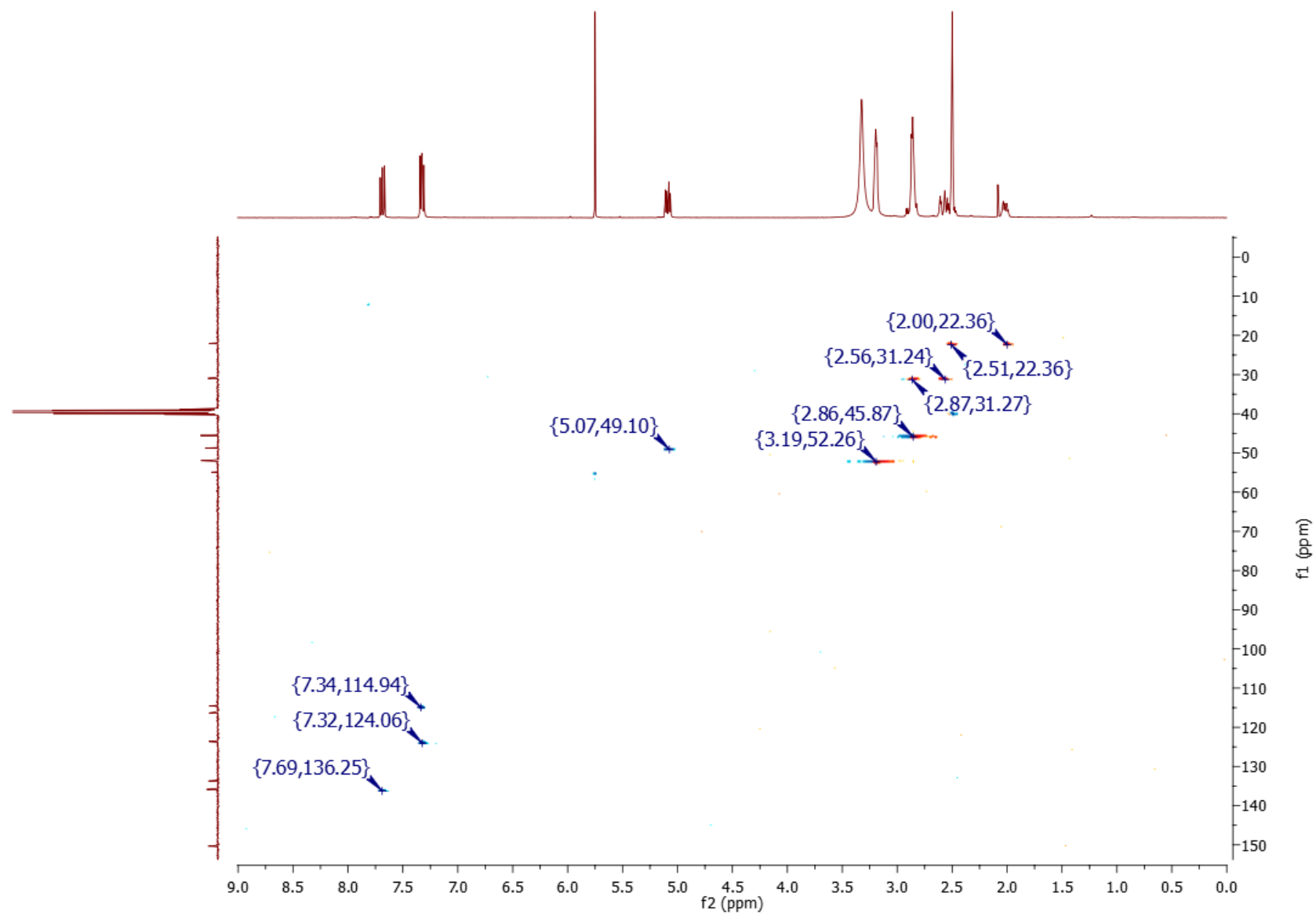
Espectro 194. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-30** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



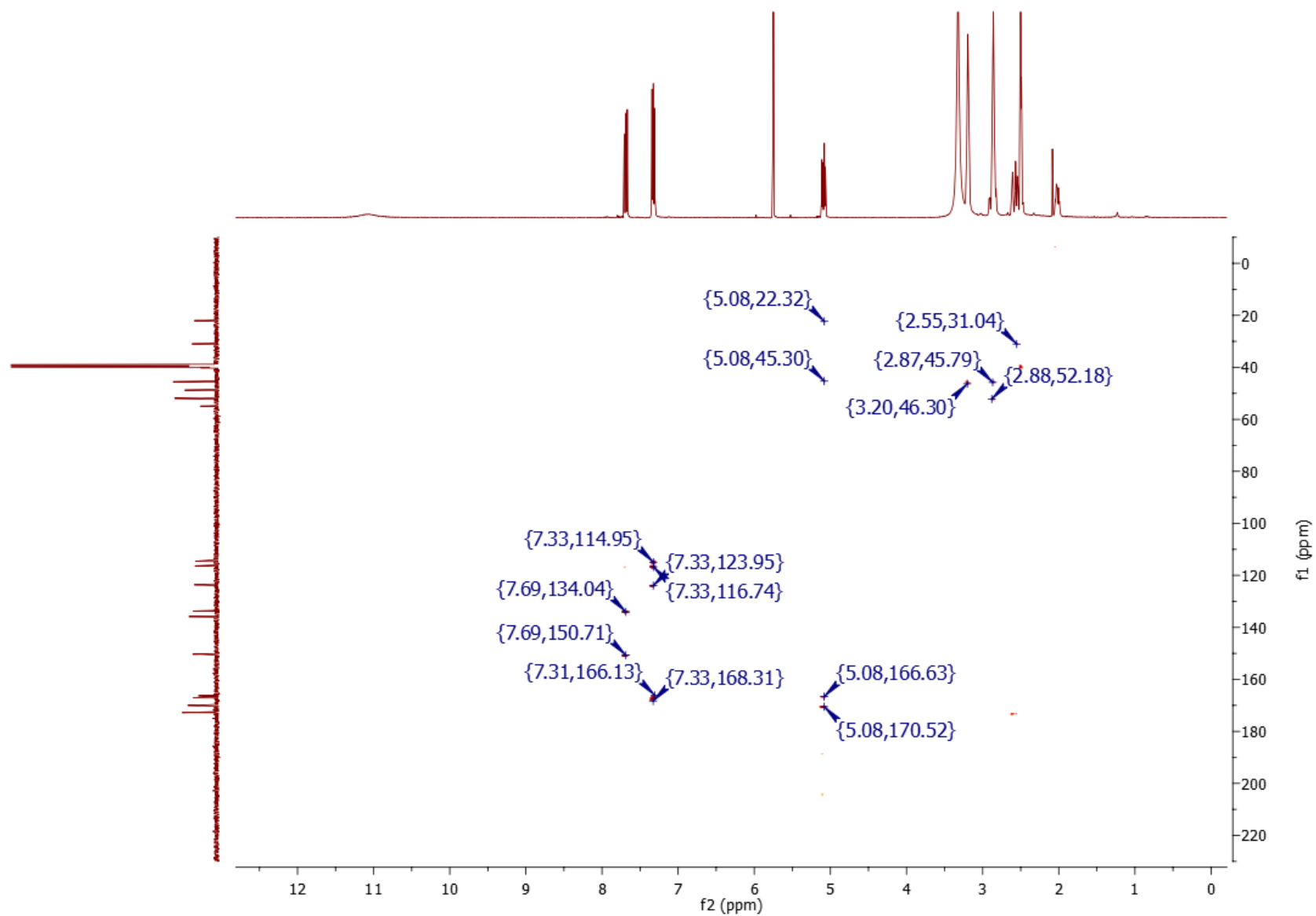
Espectro 195. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-30** (101MHz – DMSO-d_6)



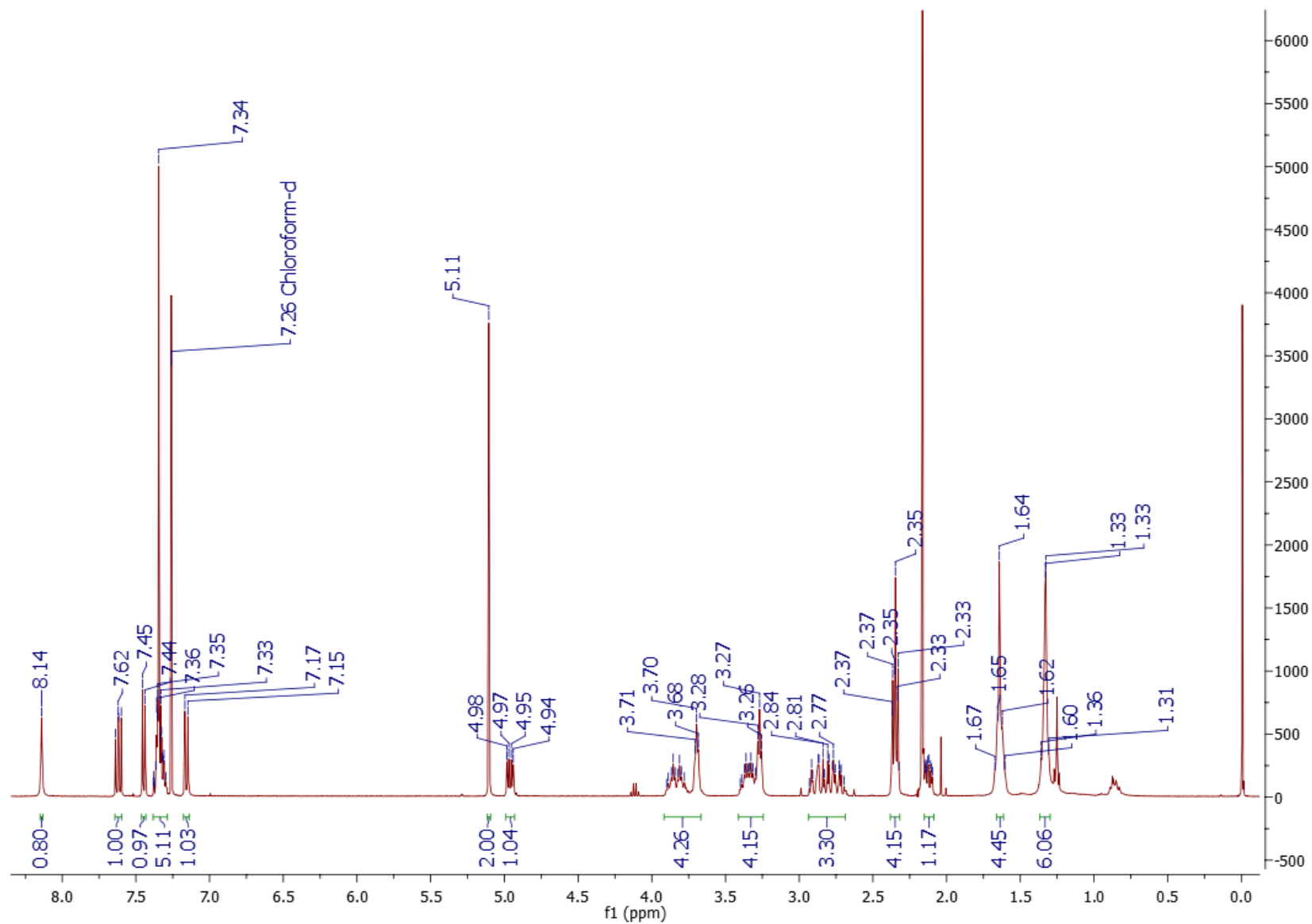
Espectro 196. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-30**



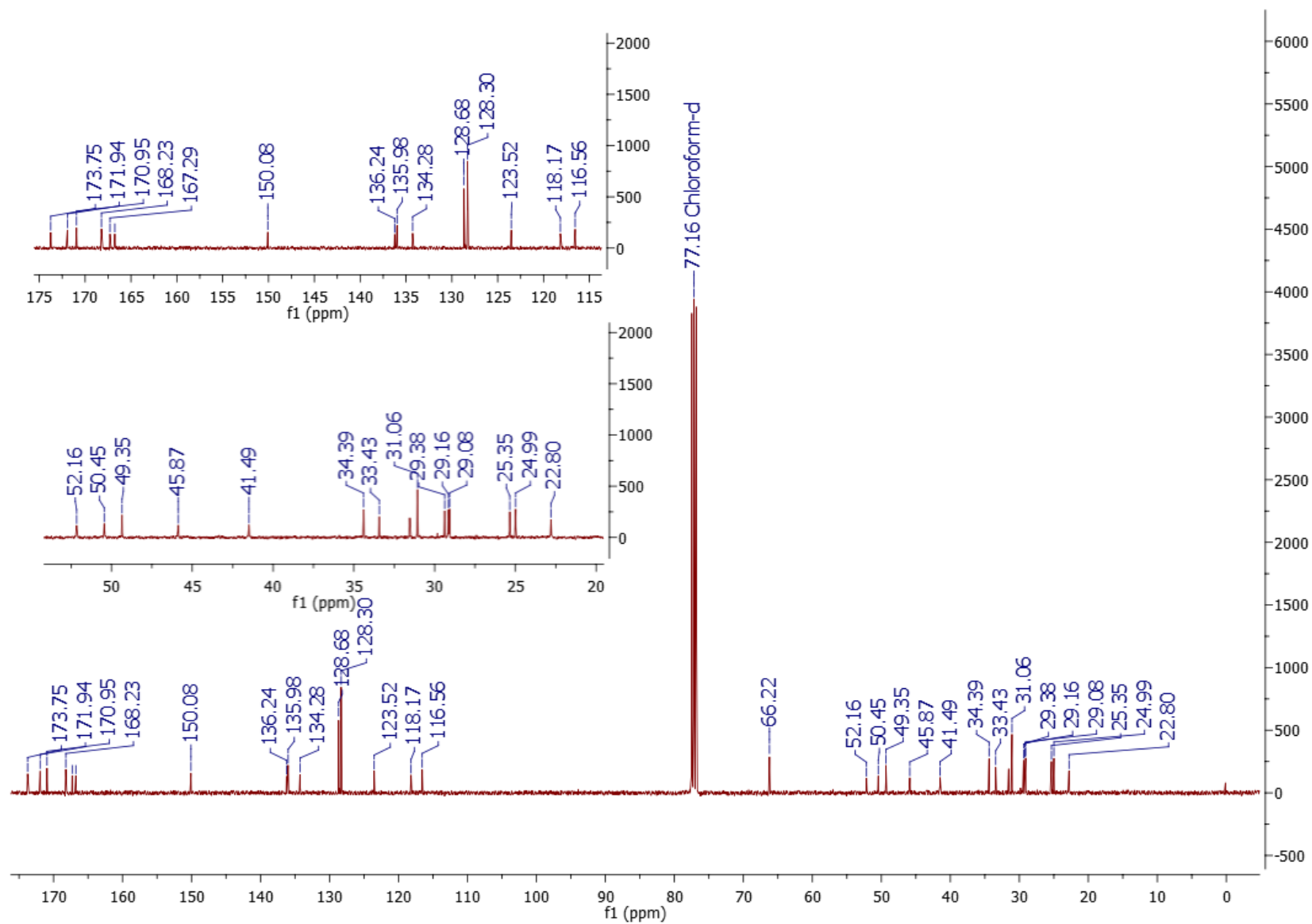
Espectro 197. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-30**



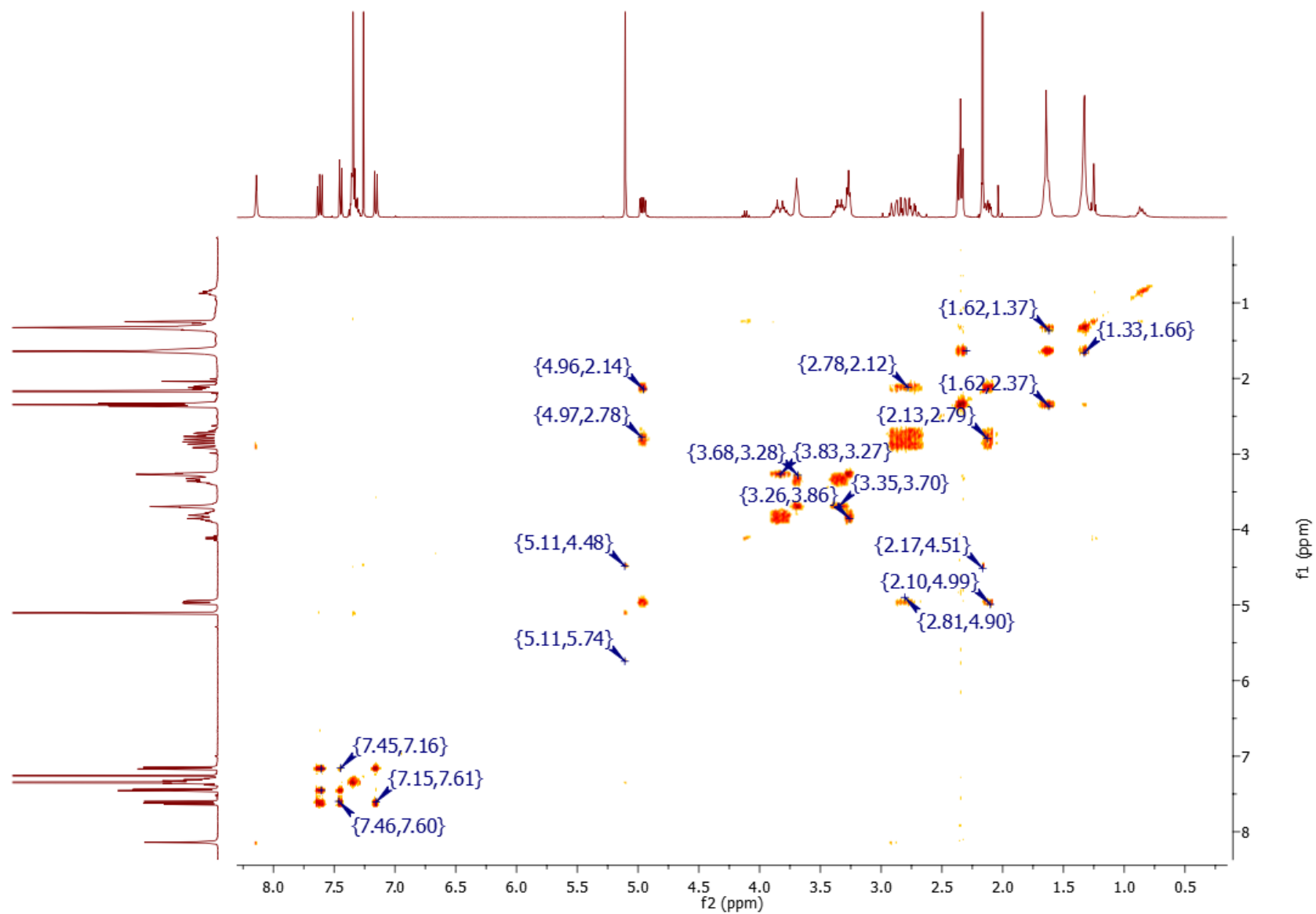
Espectro 198. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-30**



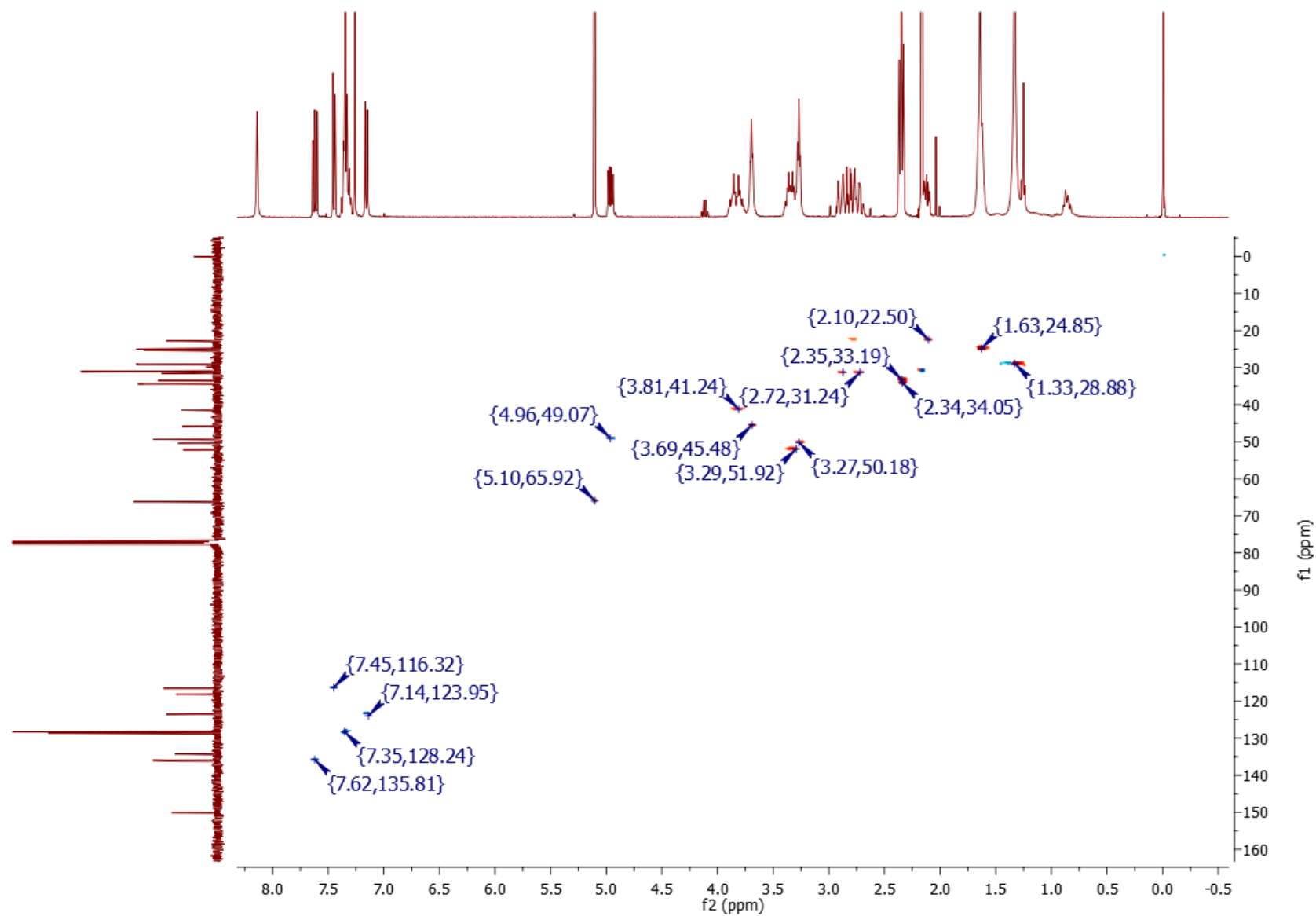
Espectro 199. Espectro de RMN de 1H do composto **ARP-31** (400MHz – CDCl₃)



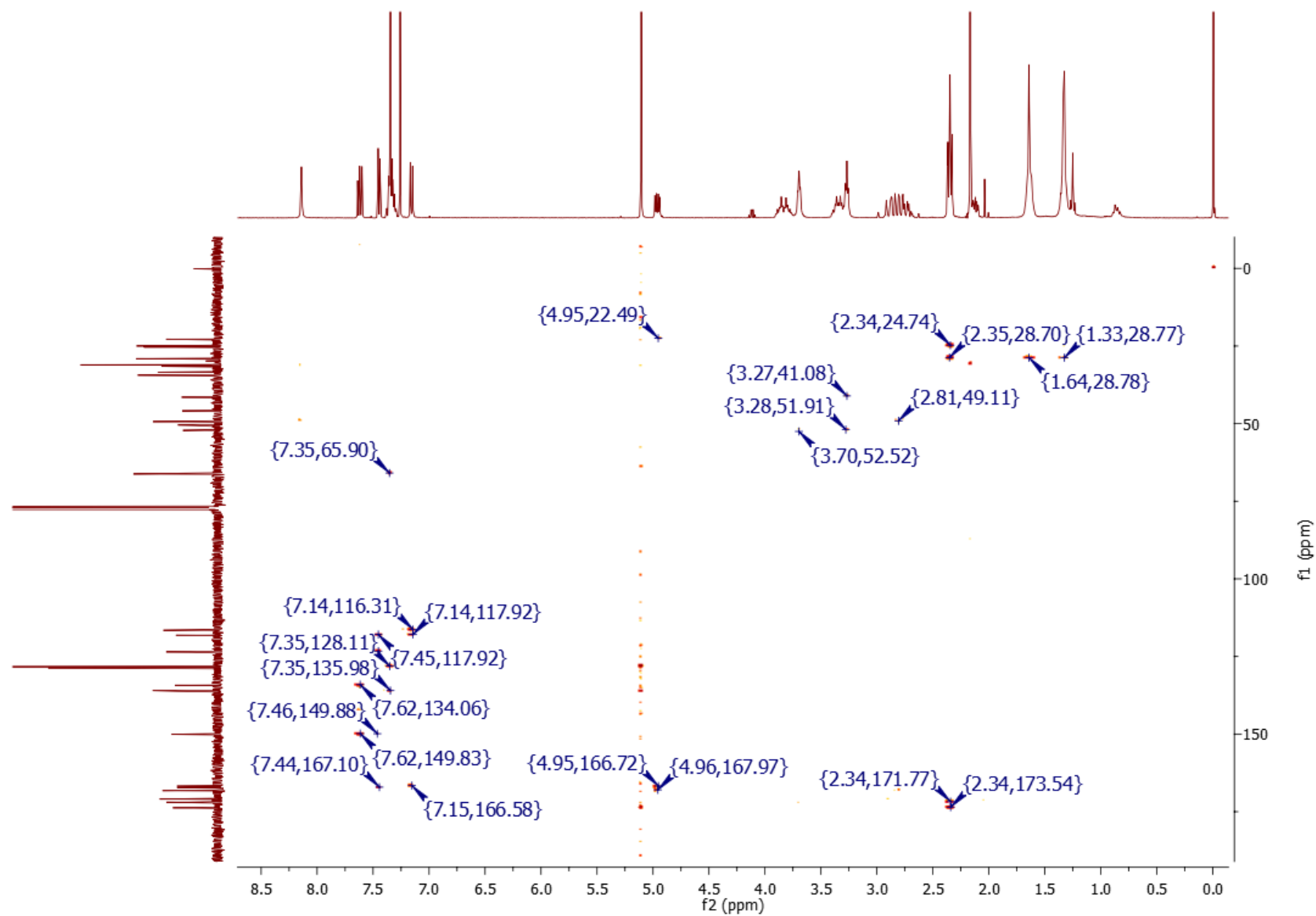
Espectro 200. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-31** (101MHz – CDCl_3)



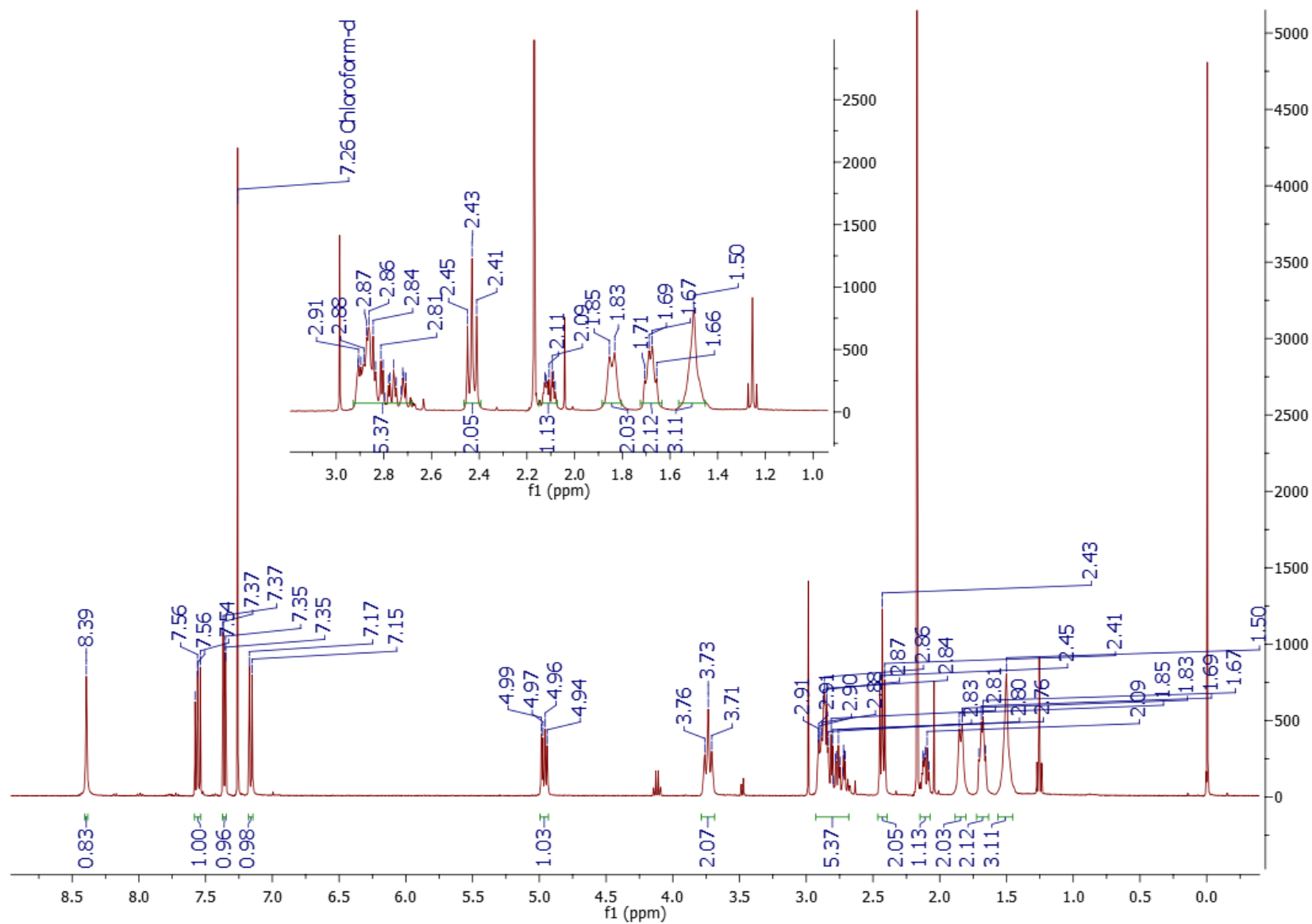
Espectro 201. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-31**



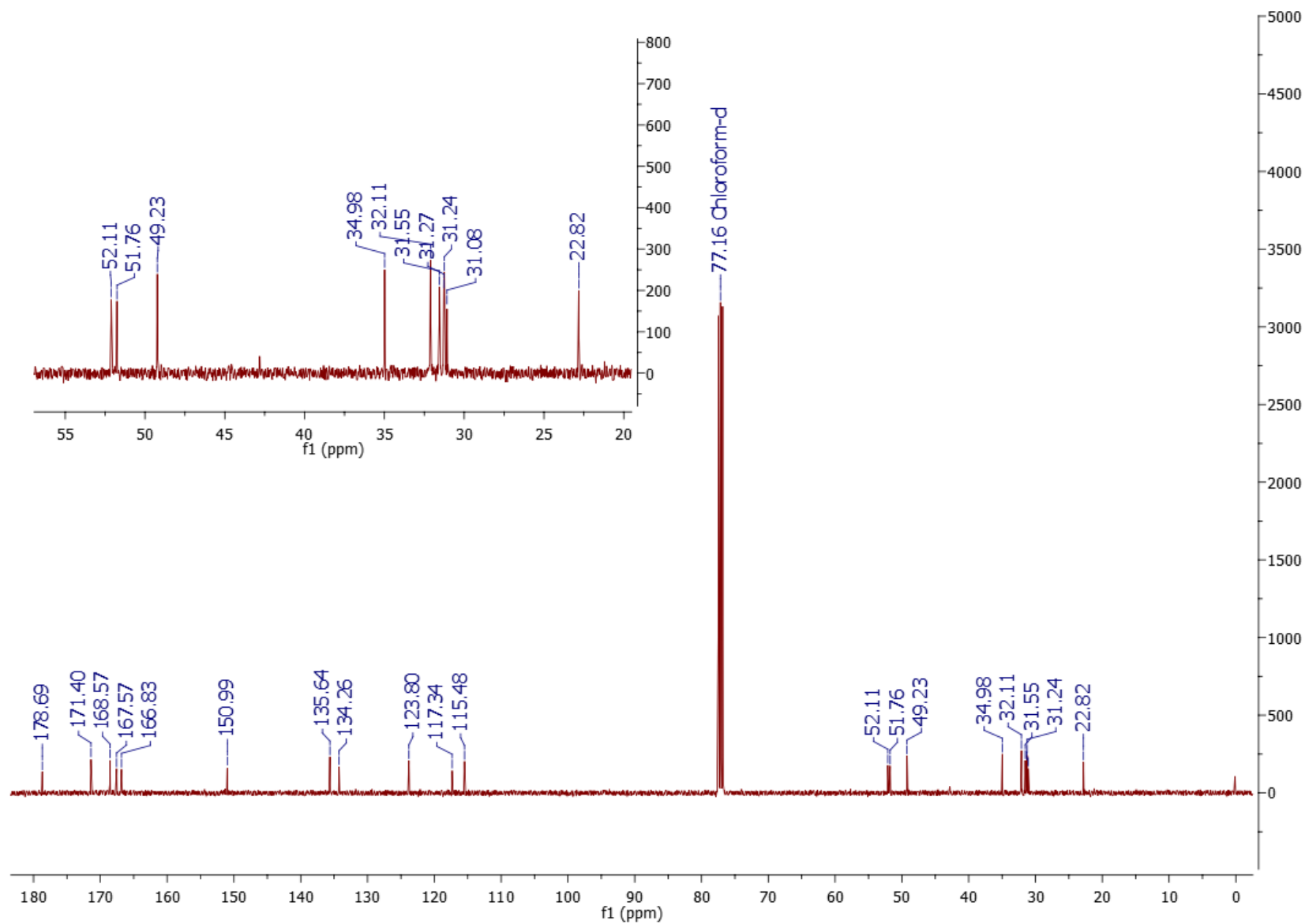
Espectro 202. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-31**



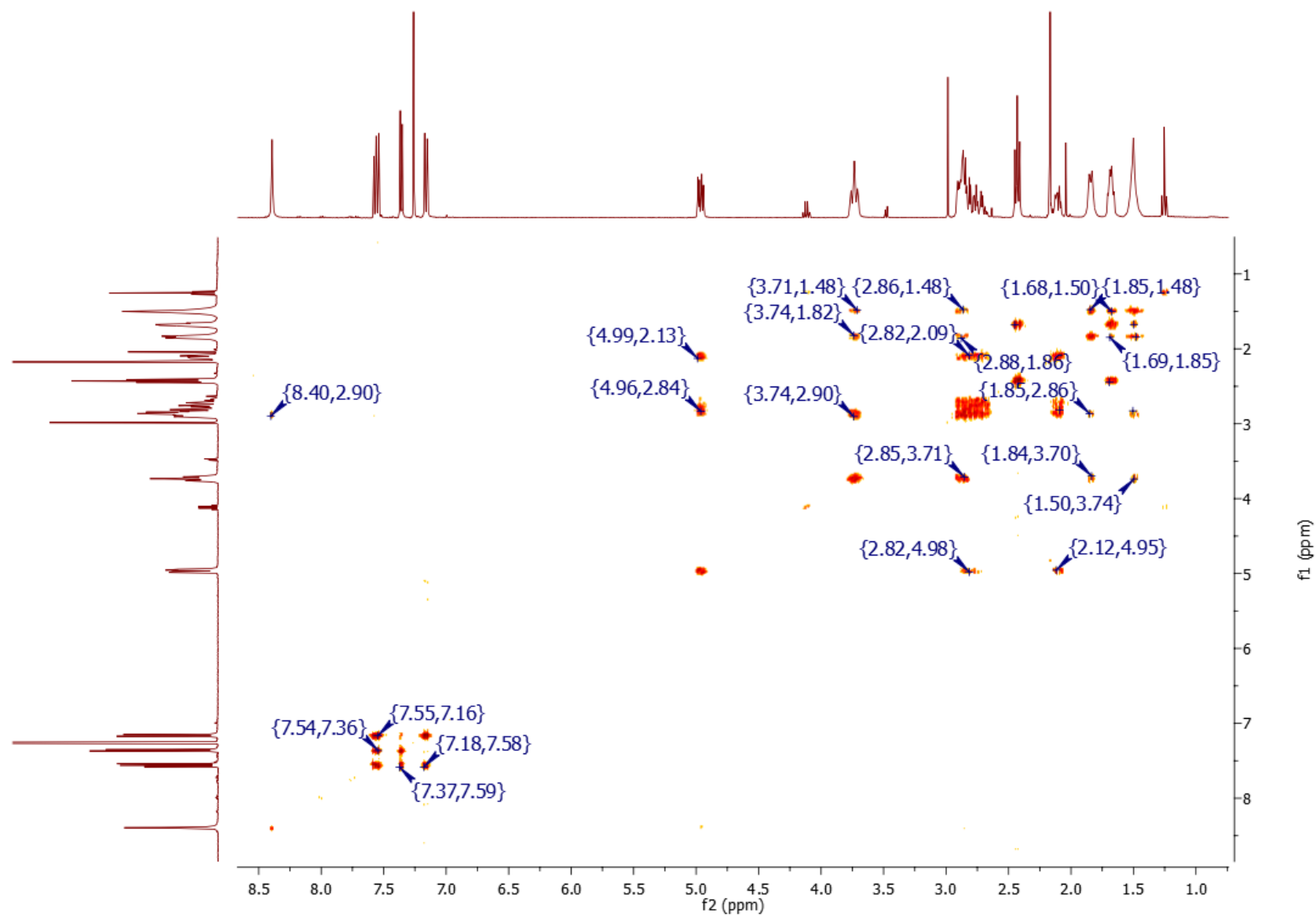
Espectro 203. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-31**



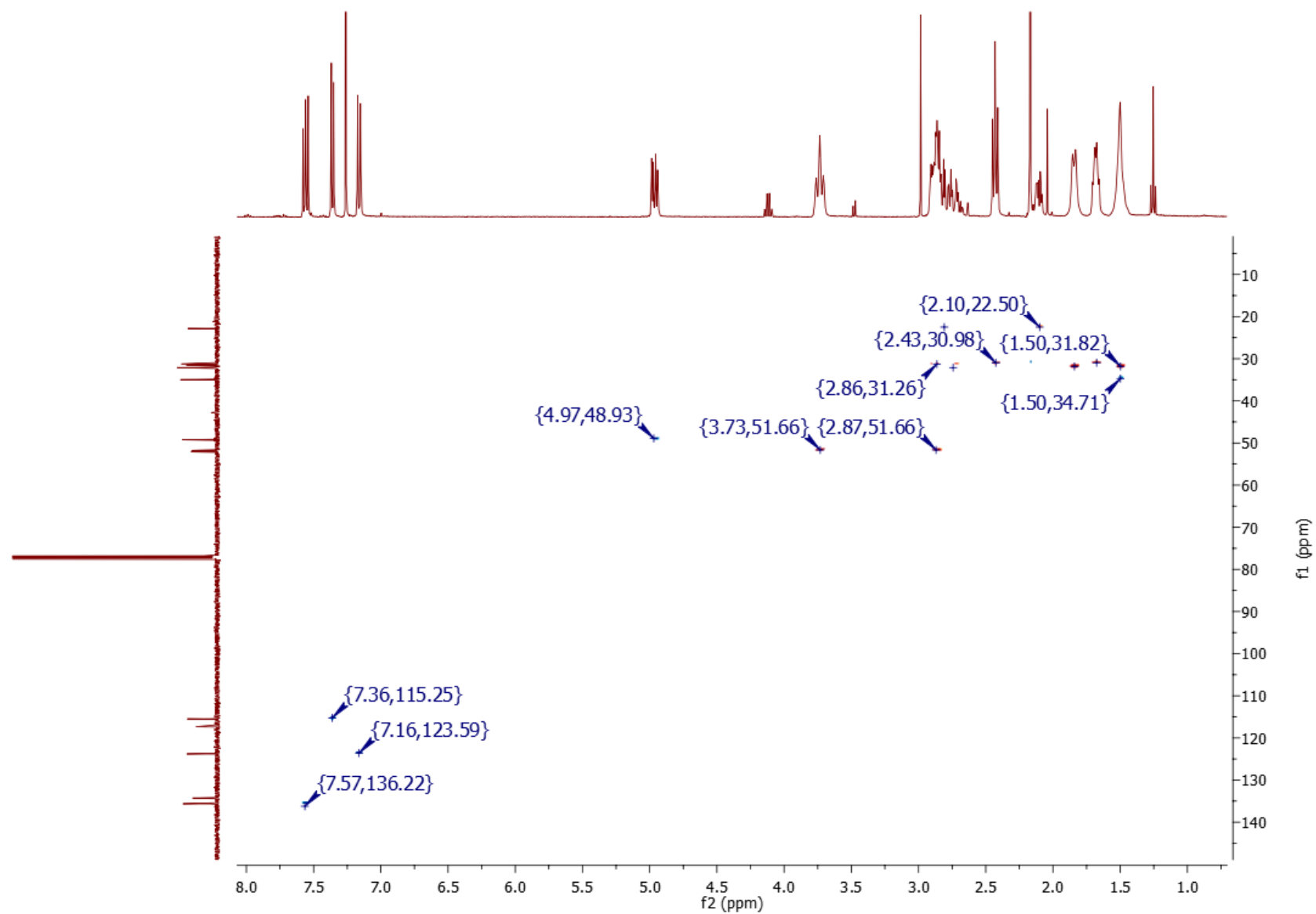
Espectro 204. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-32** (400MHz – CDCl₃)



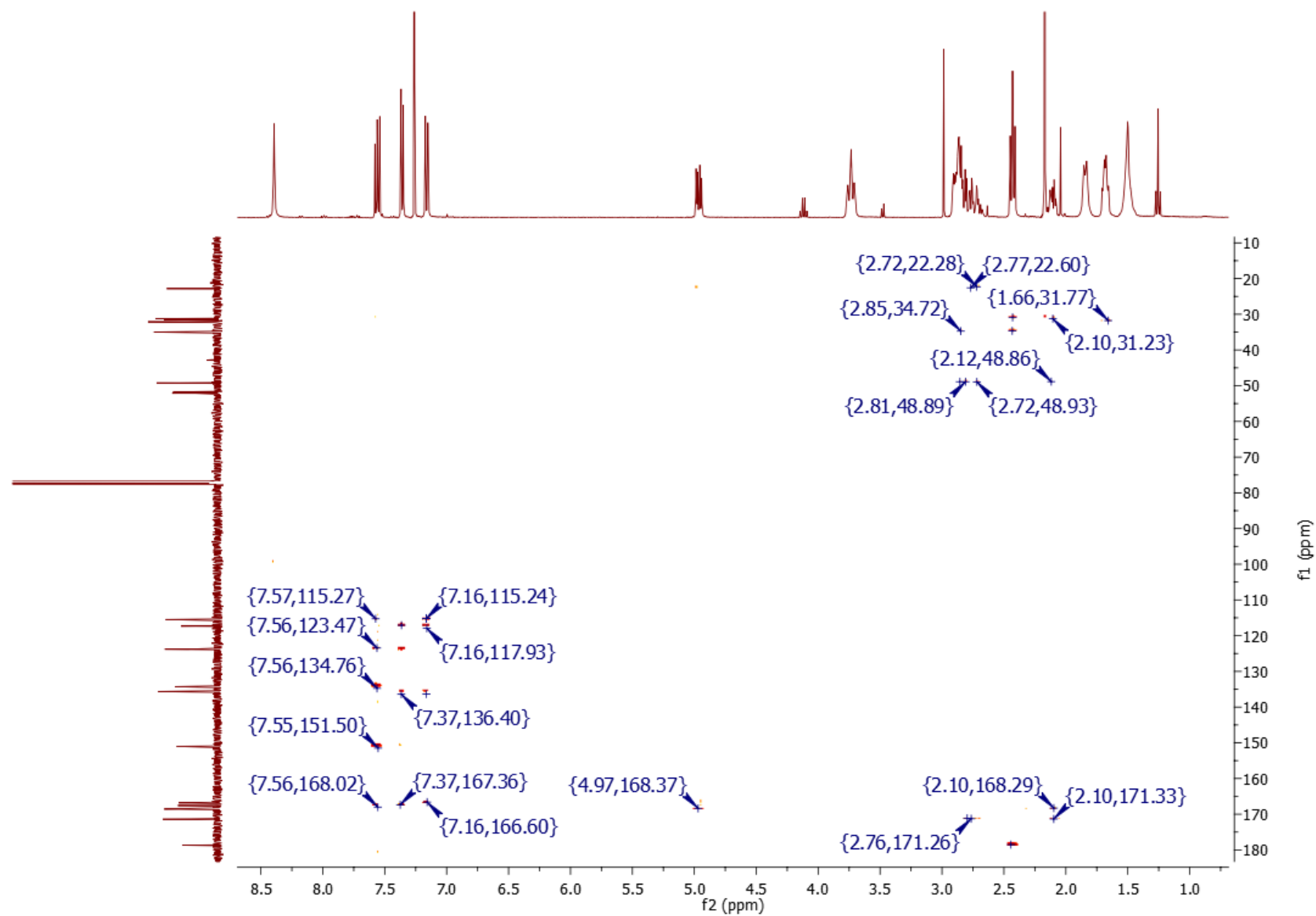
Espectro 205. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-32** (101MHz – CDCl₃)



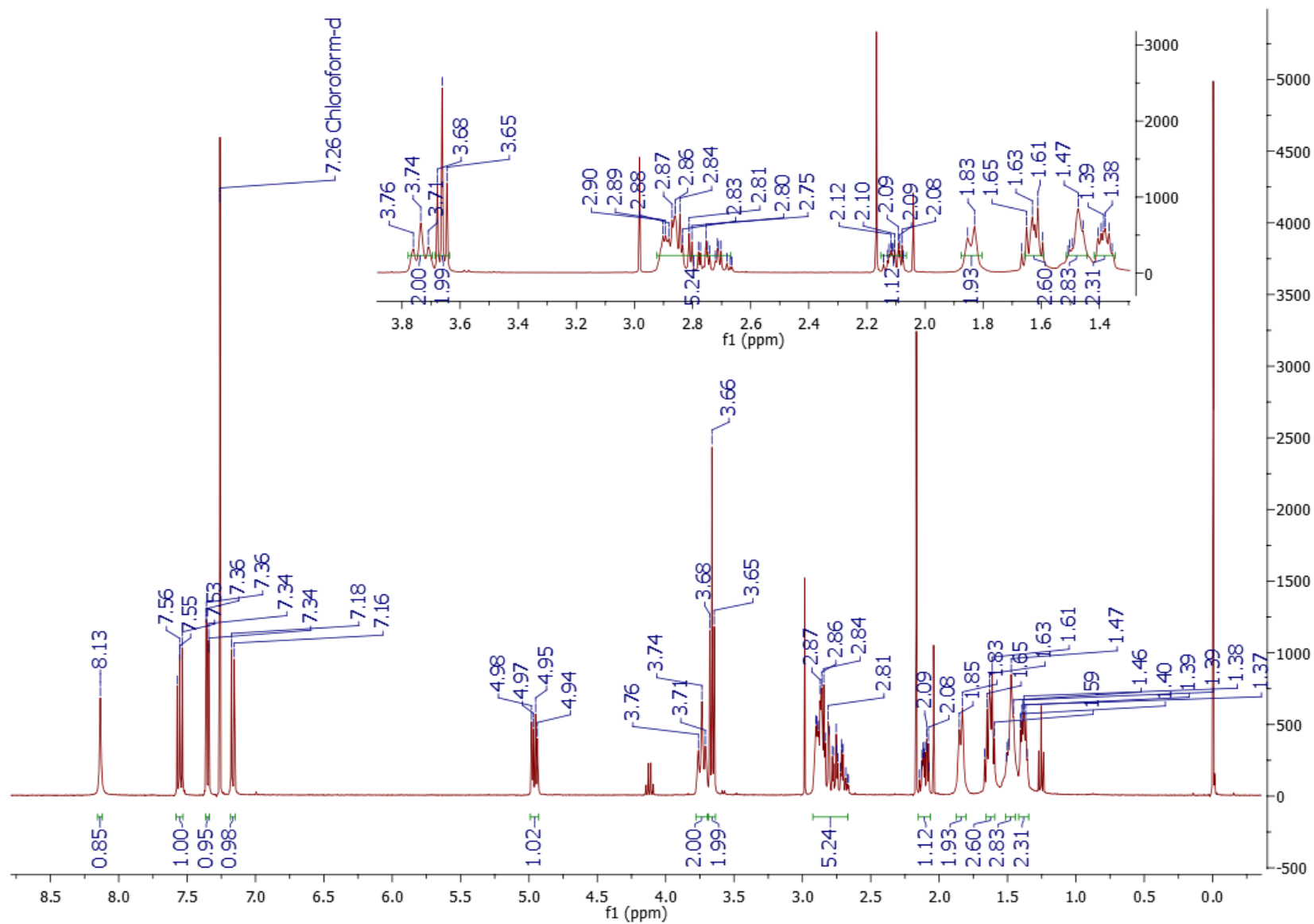
Espectro 206. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-32**



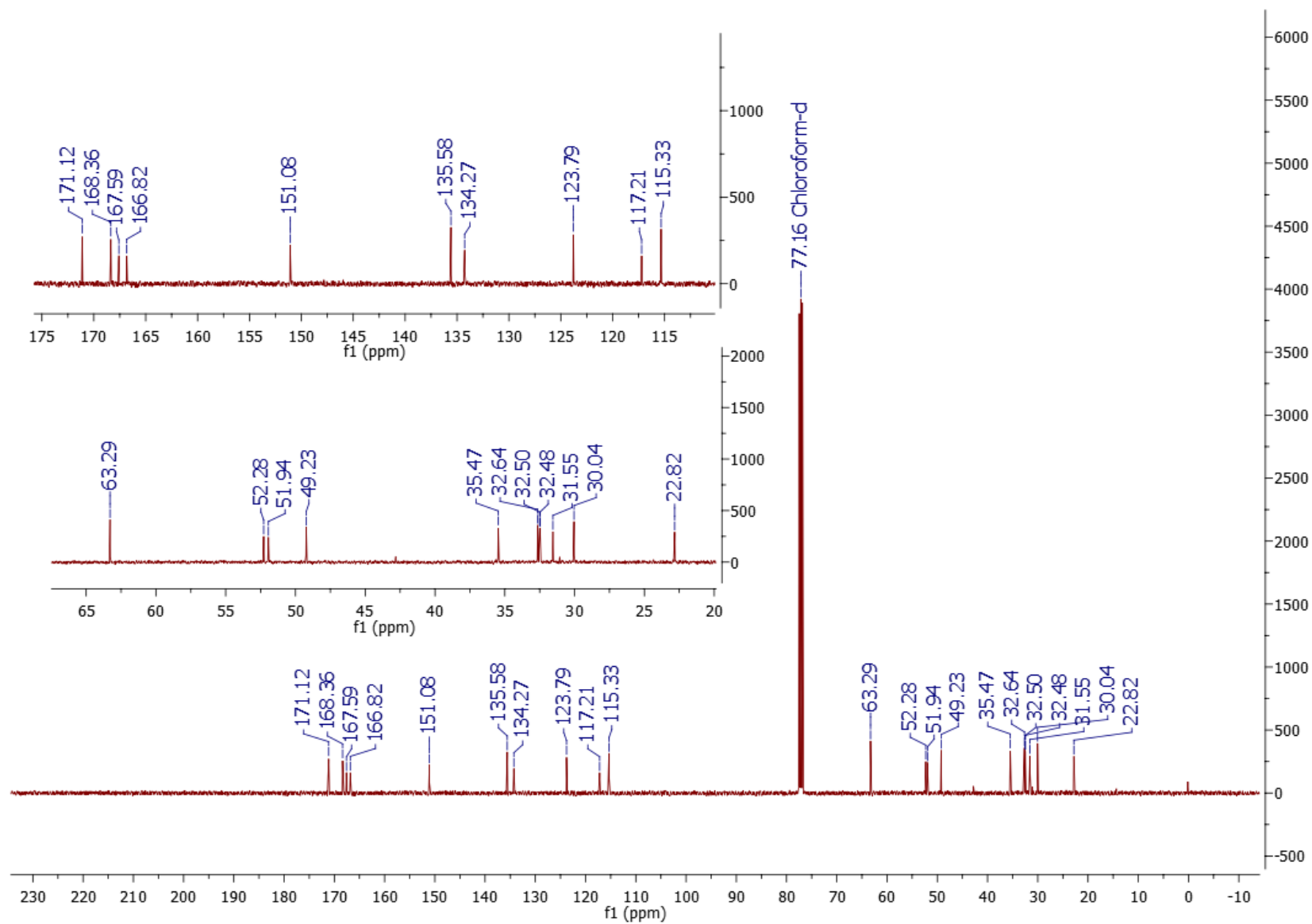
Espectro 207. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-32**



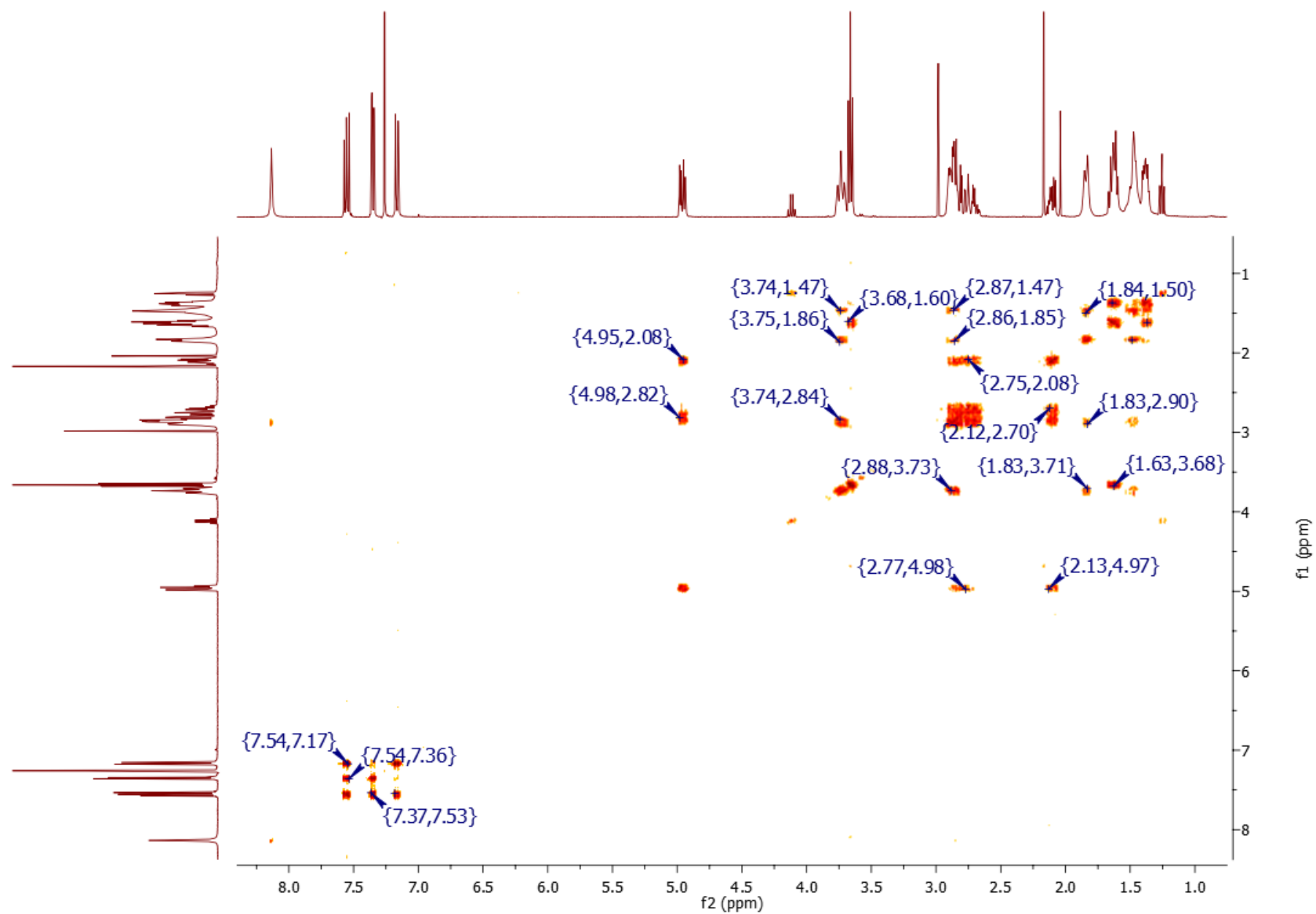
Espectro 208. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-32**



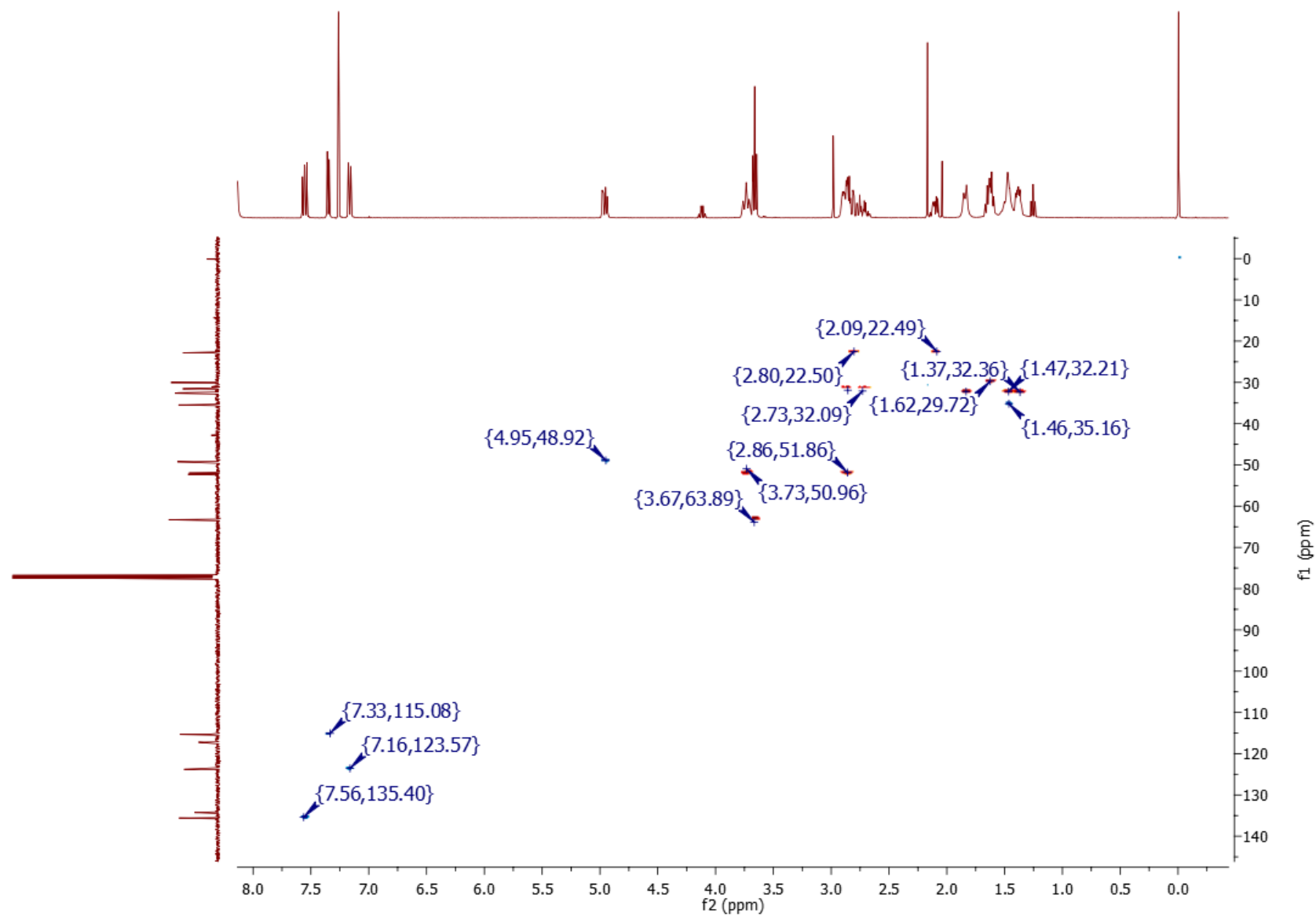
Espectro 209. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-33** (400MHz – CDCl₃)



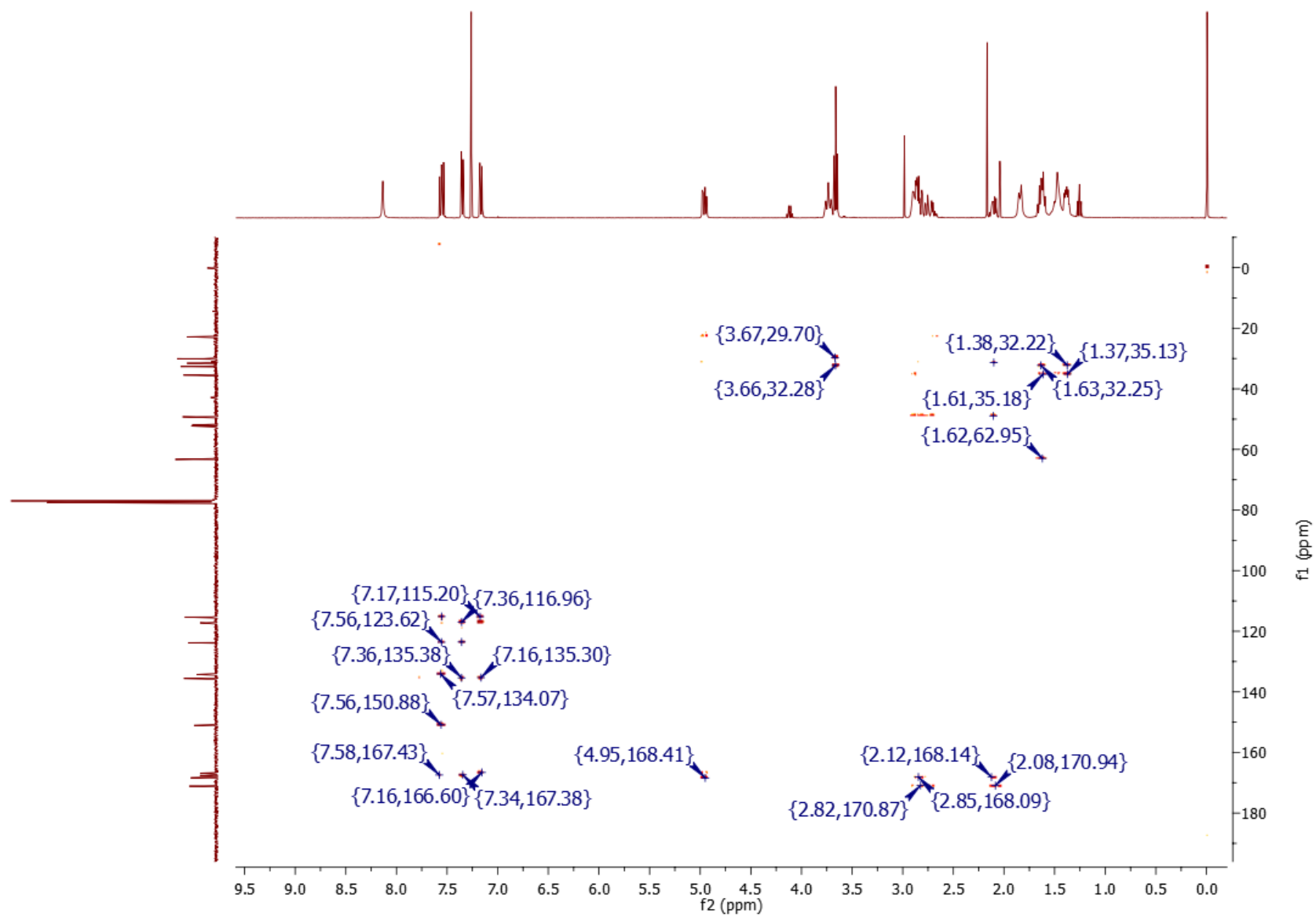
Espectro 210. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-33** (101MHz – CDCl₃)



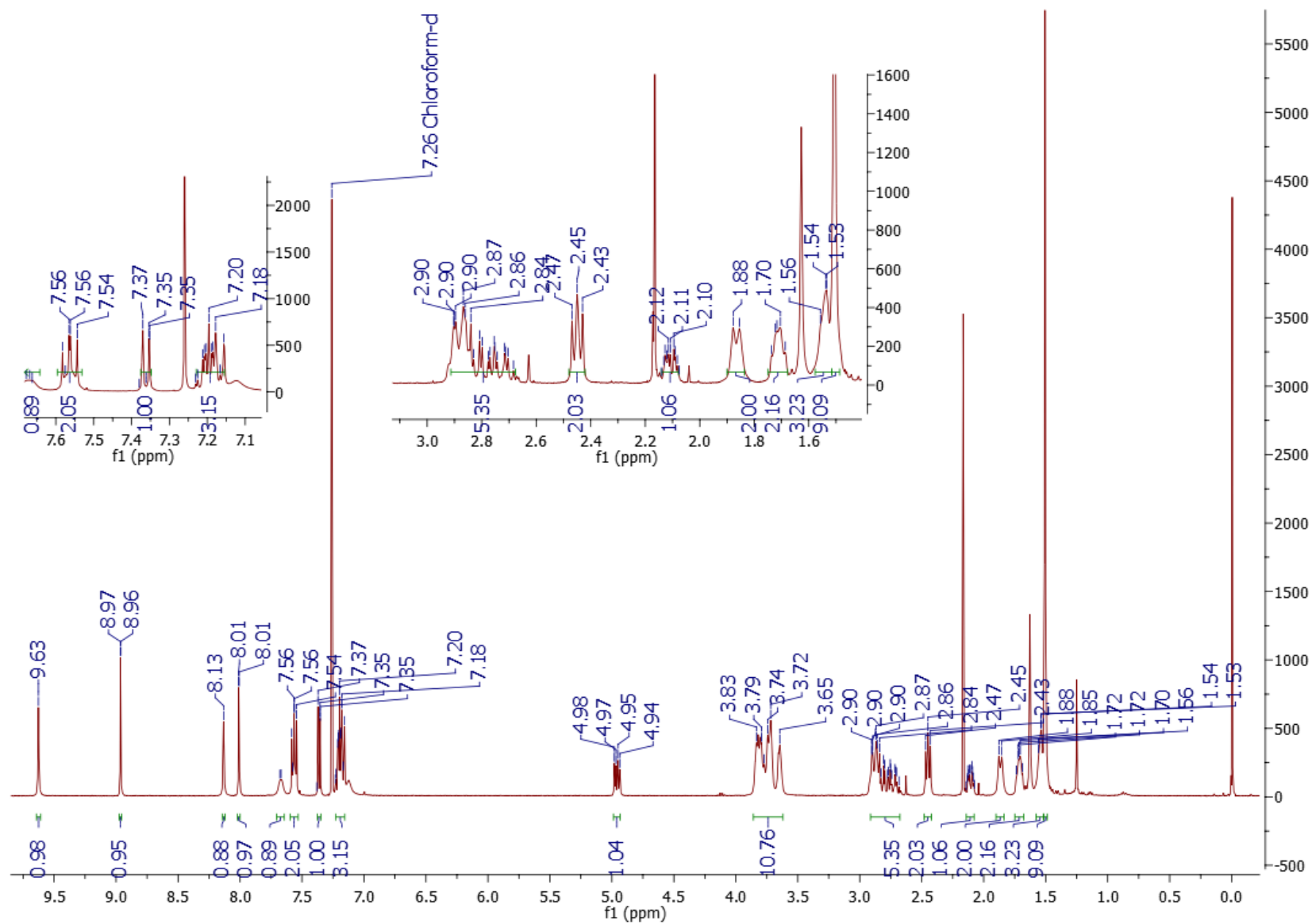
Espectro 211. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-33**



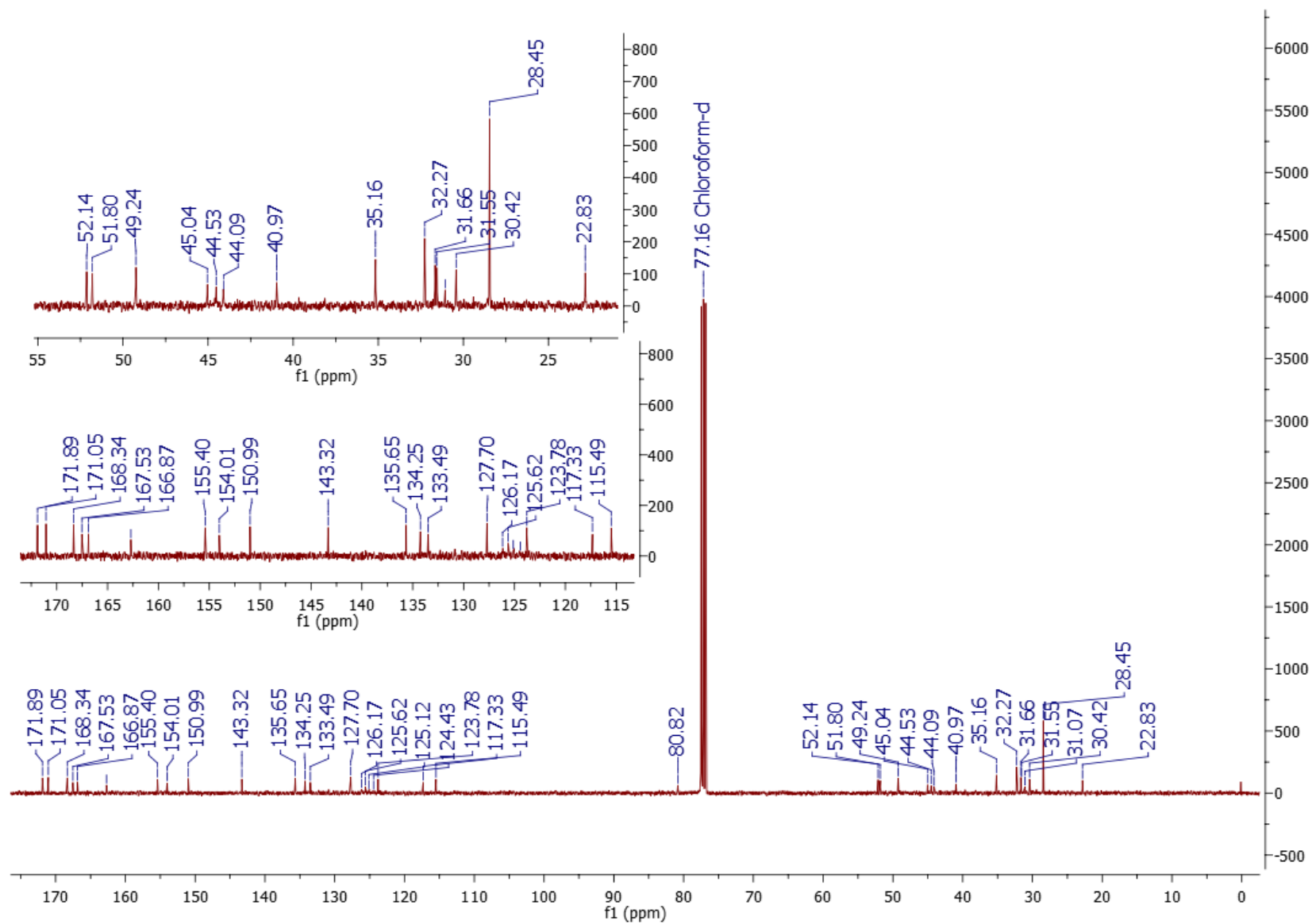
Espectro 212. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-33**



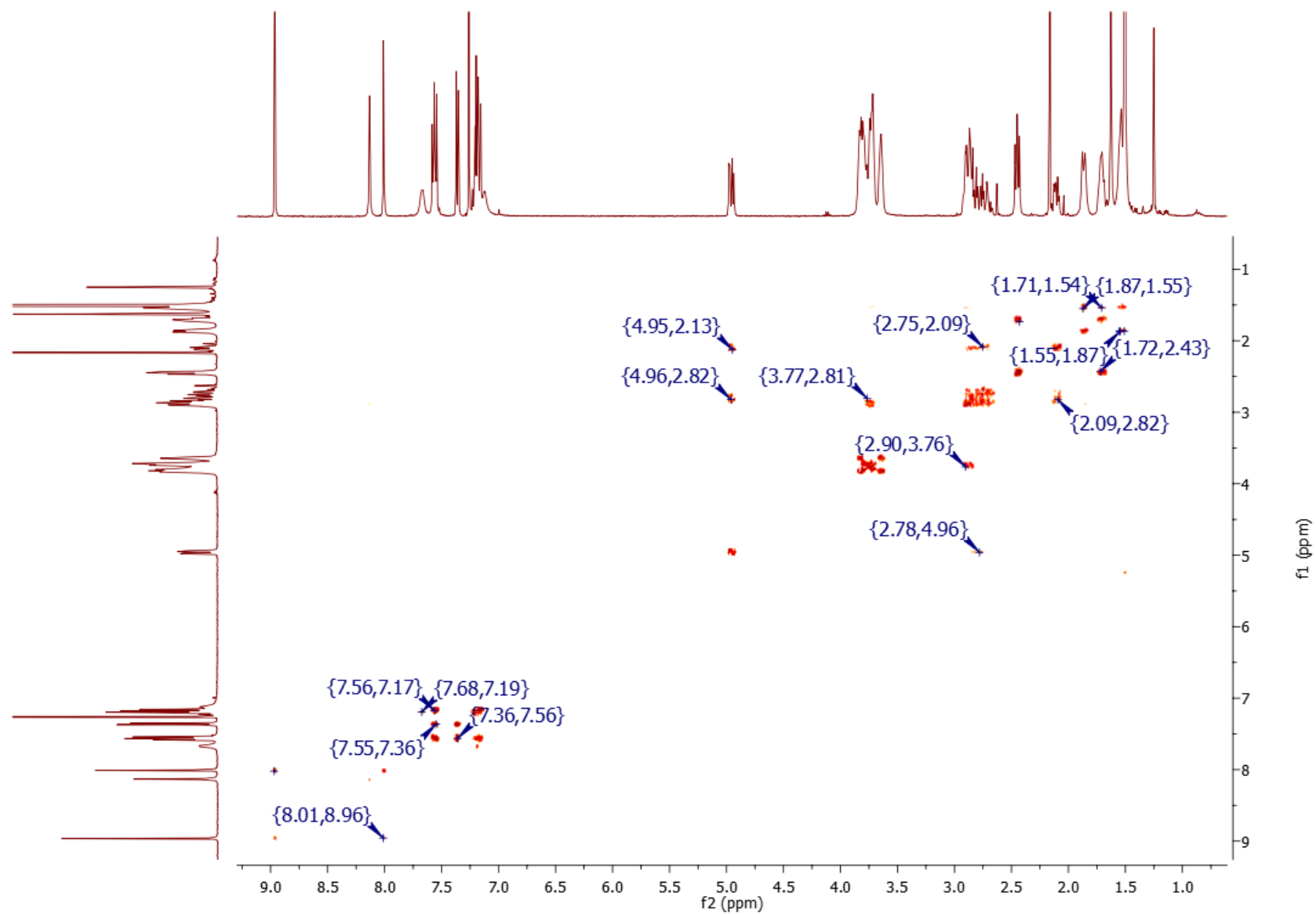
Espectro 213. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-33**



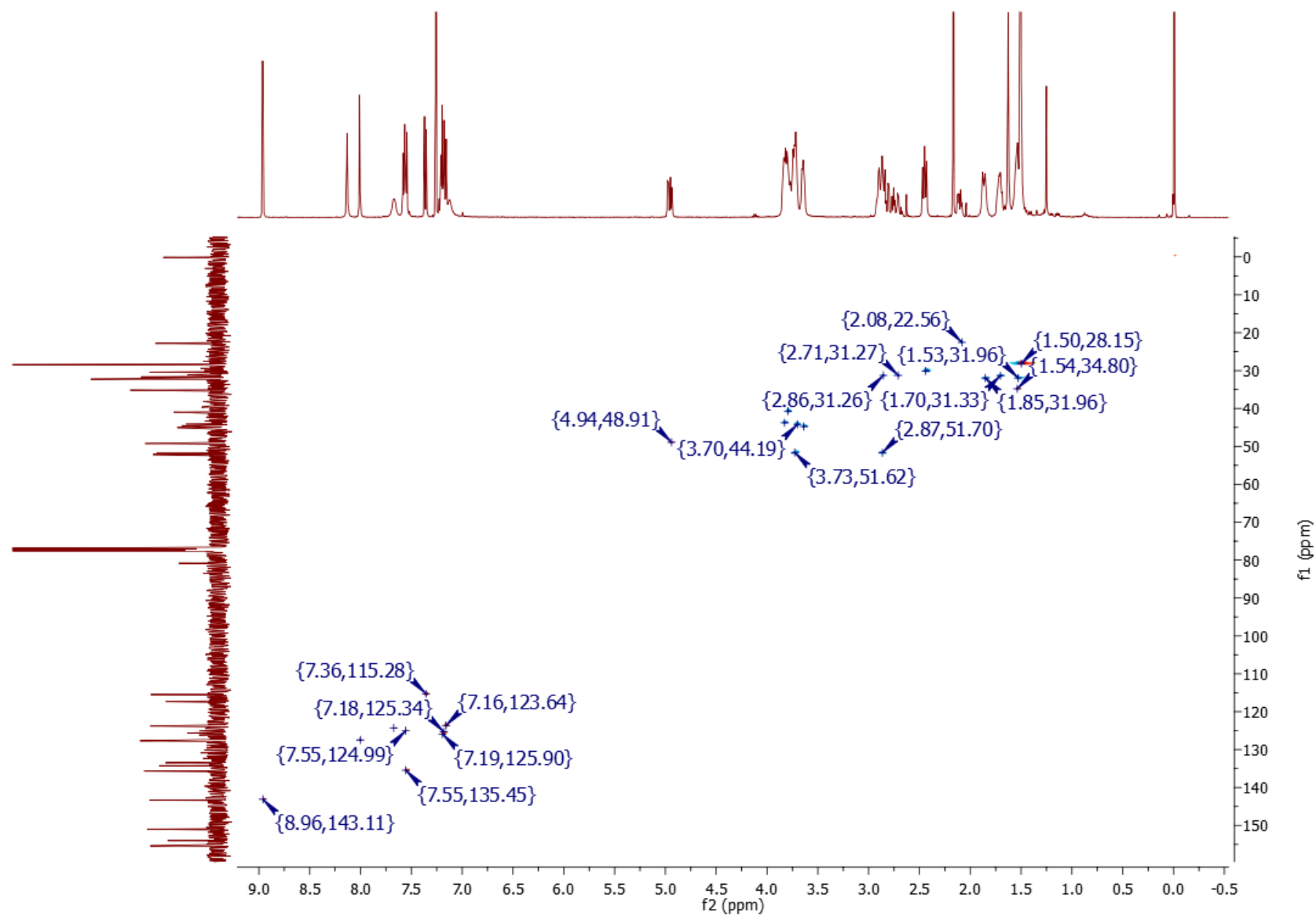
Espectro 214. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-34** (400MHz – CDCl_3)



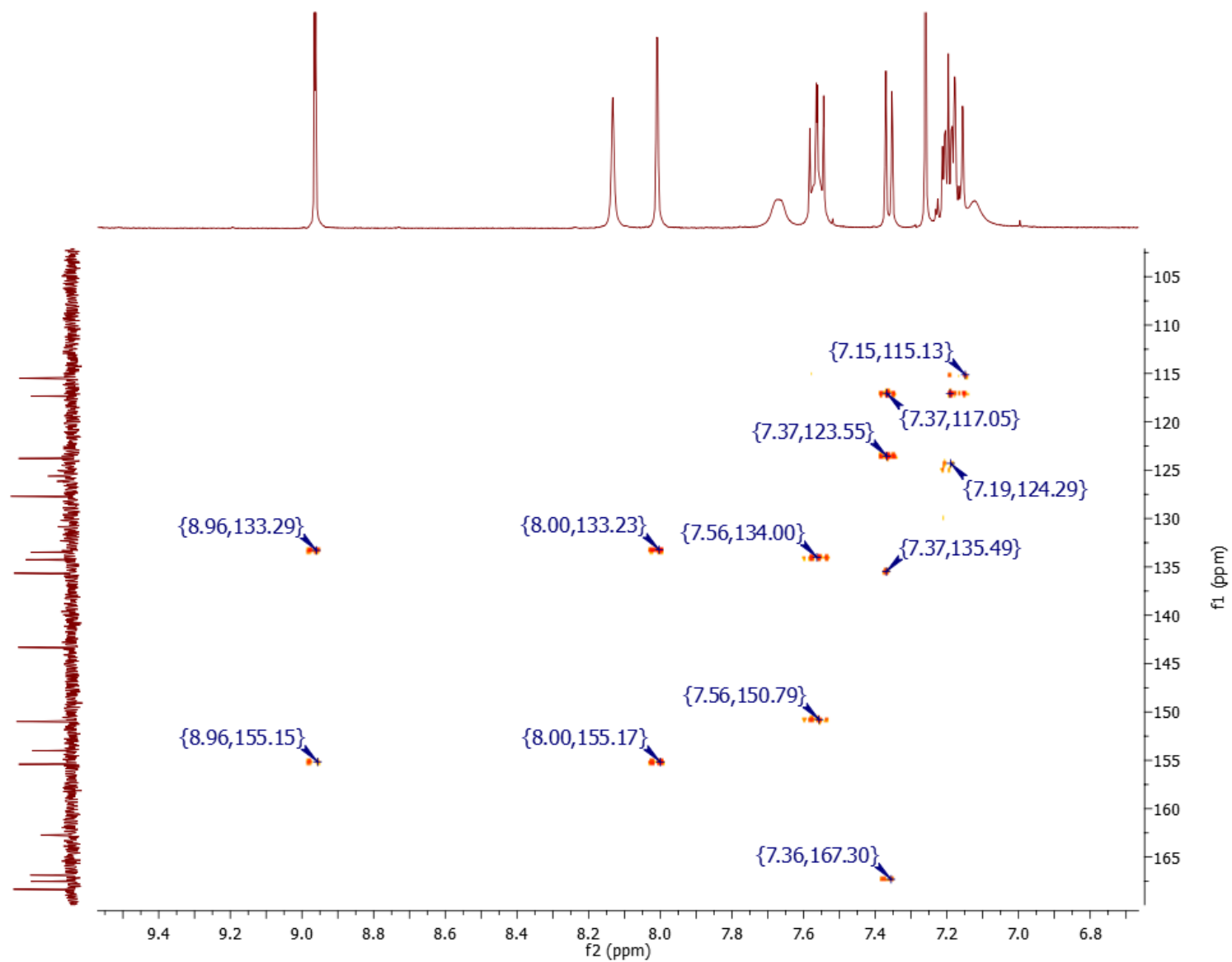
Espectro 215. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-34** (101MHz – CDCl_3)



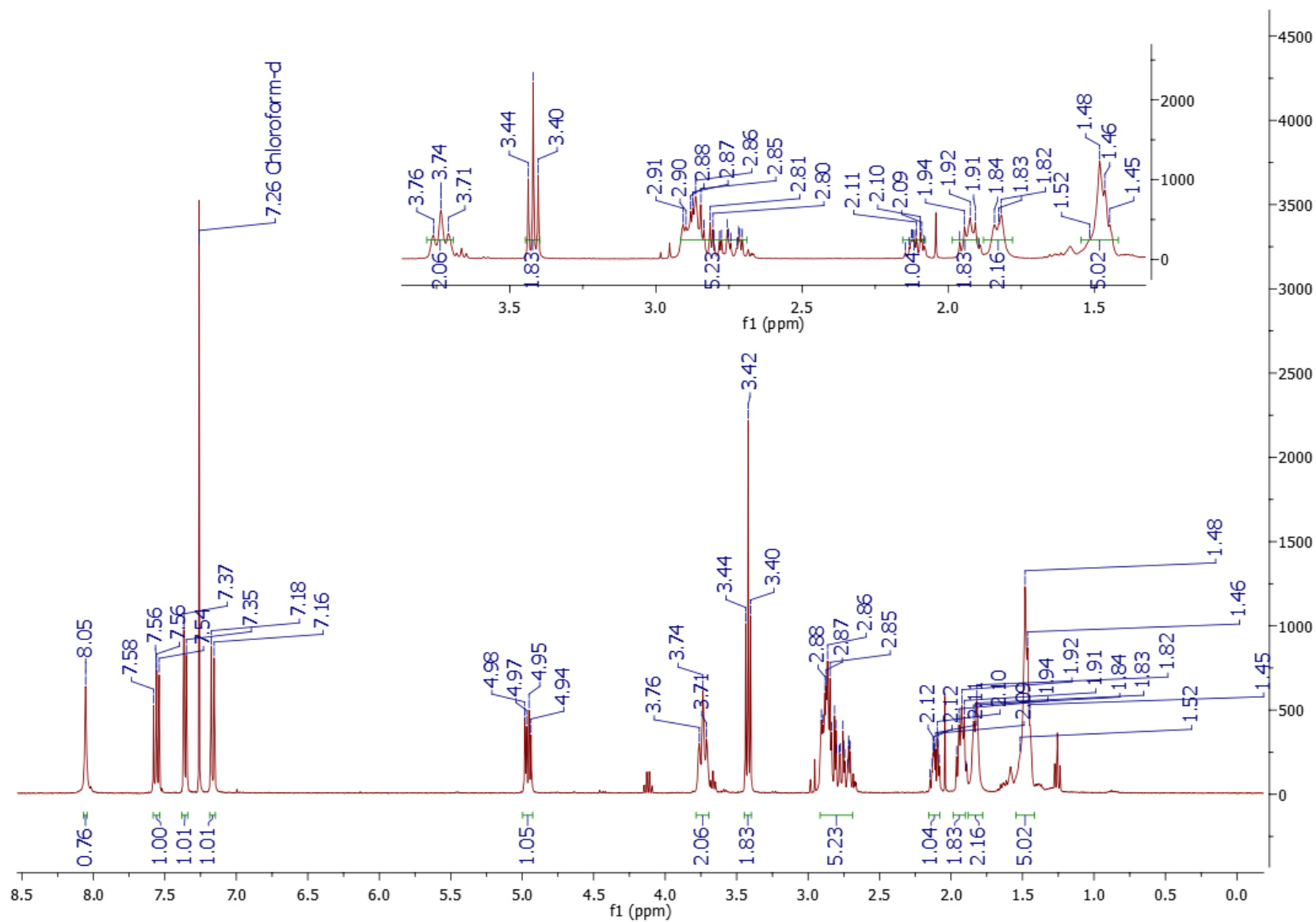
Espectro 216. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-34**



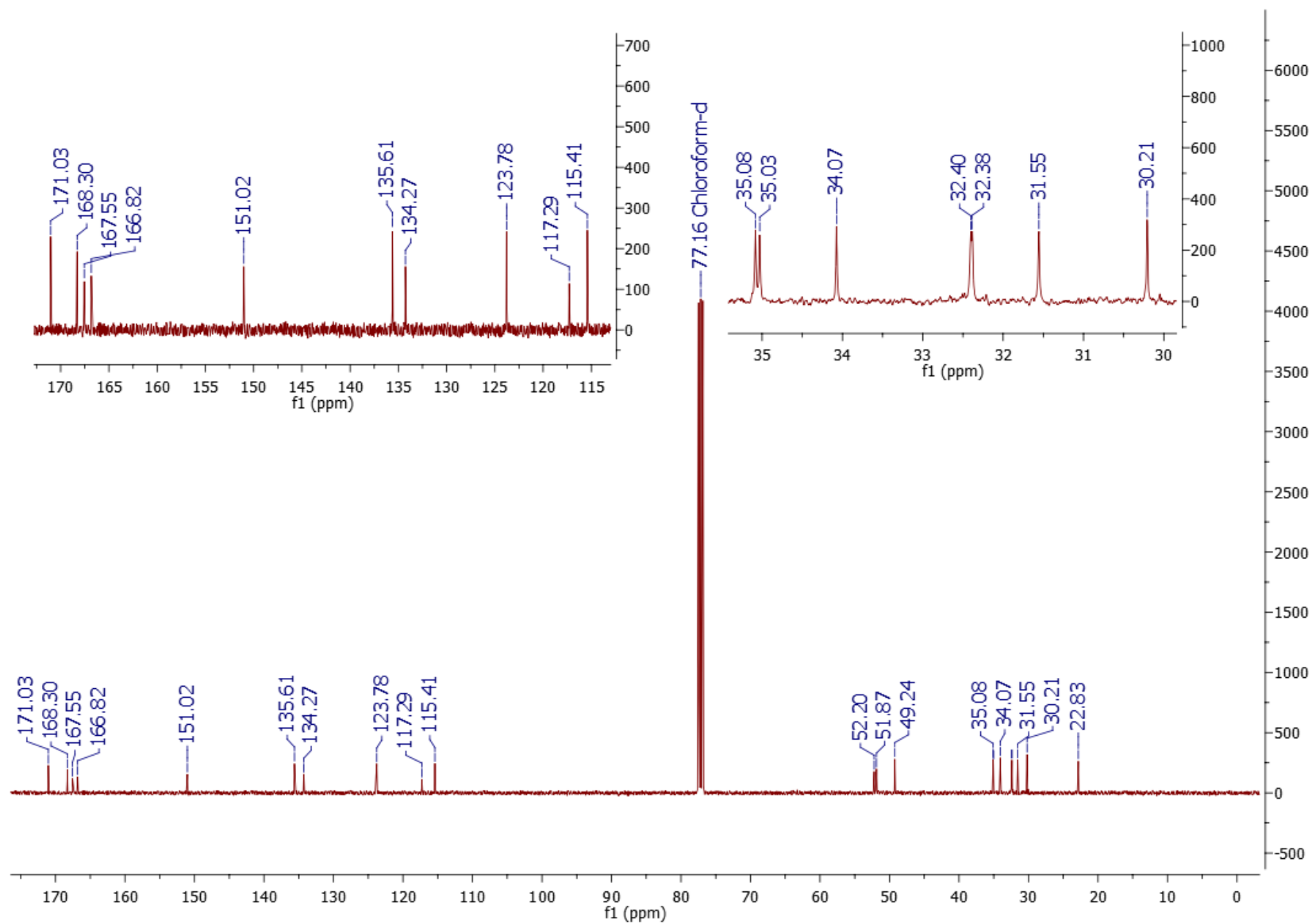
Espectro 217. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-34**



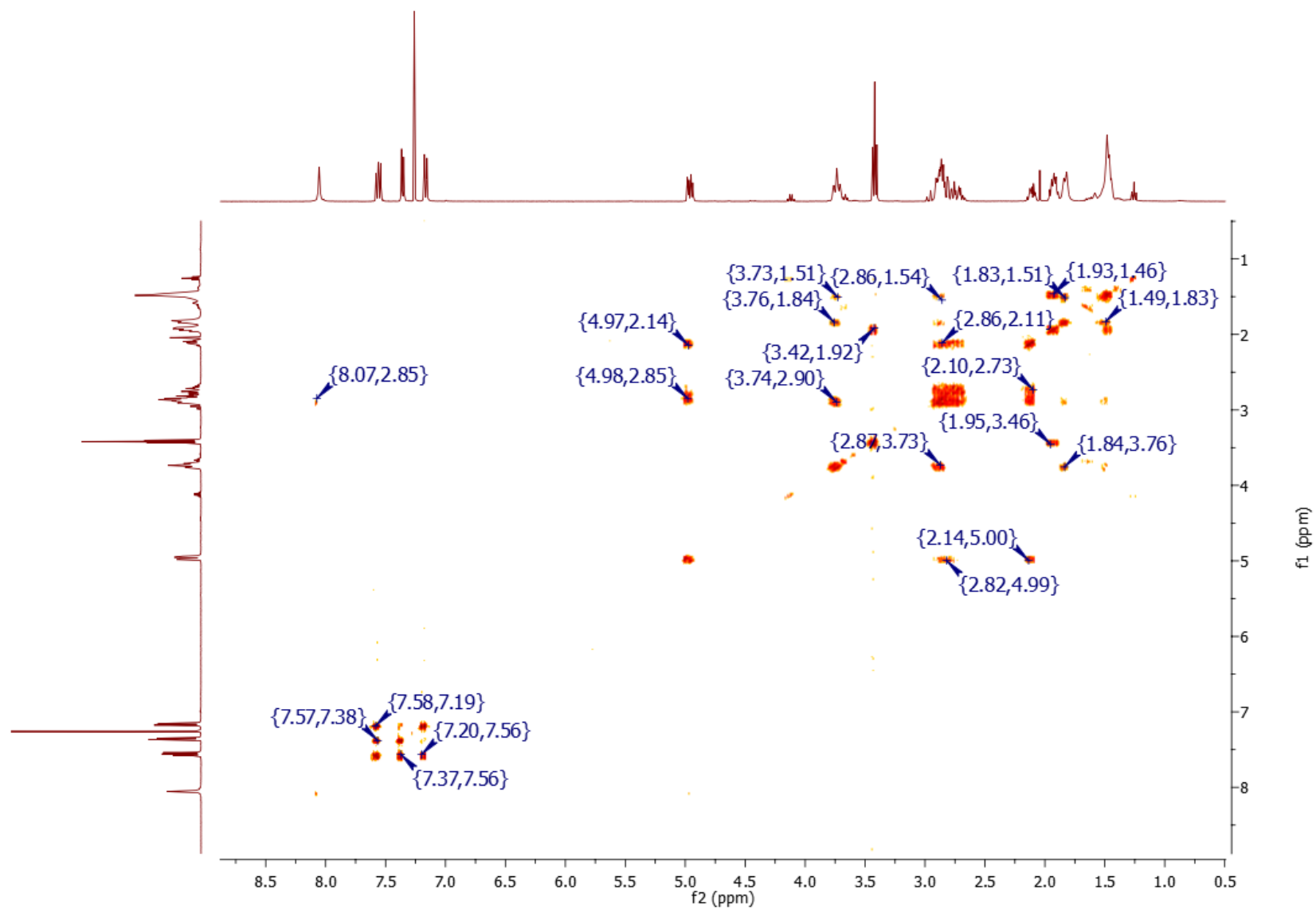
Espectro 218. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-34**



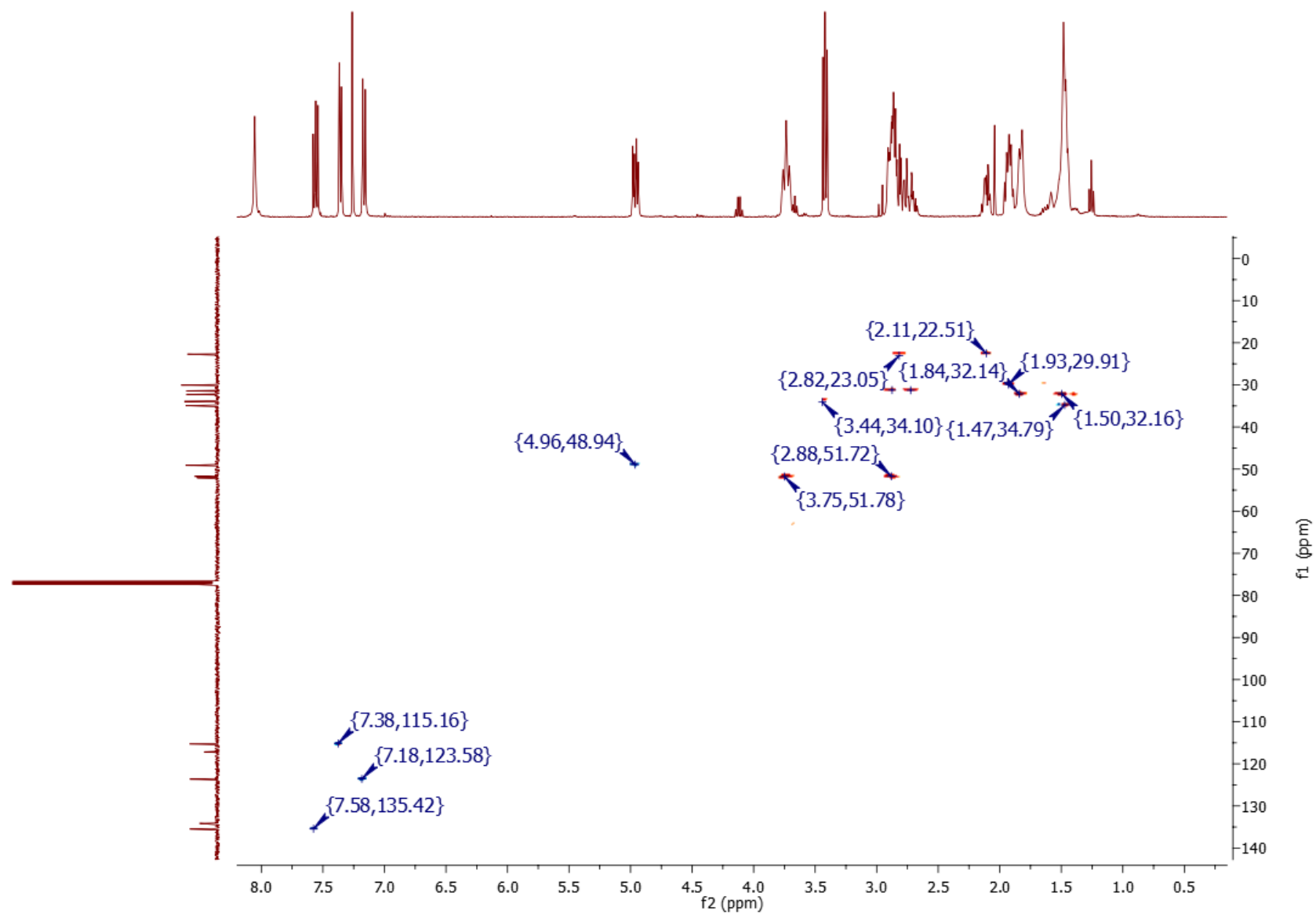
Espectro 219. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-35** (400MHz – CDCl_3)



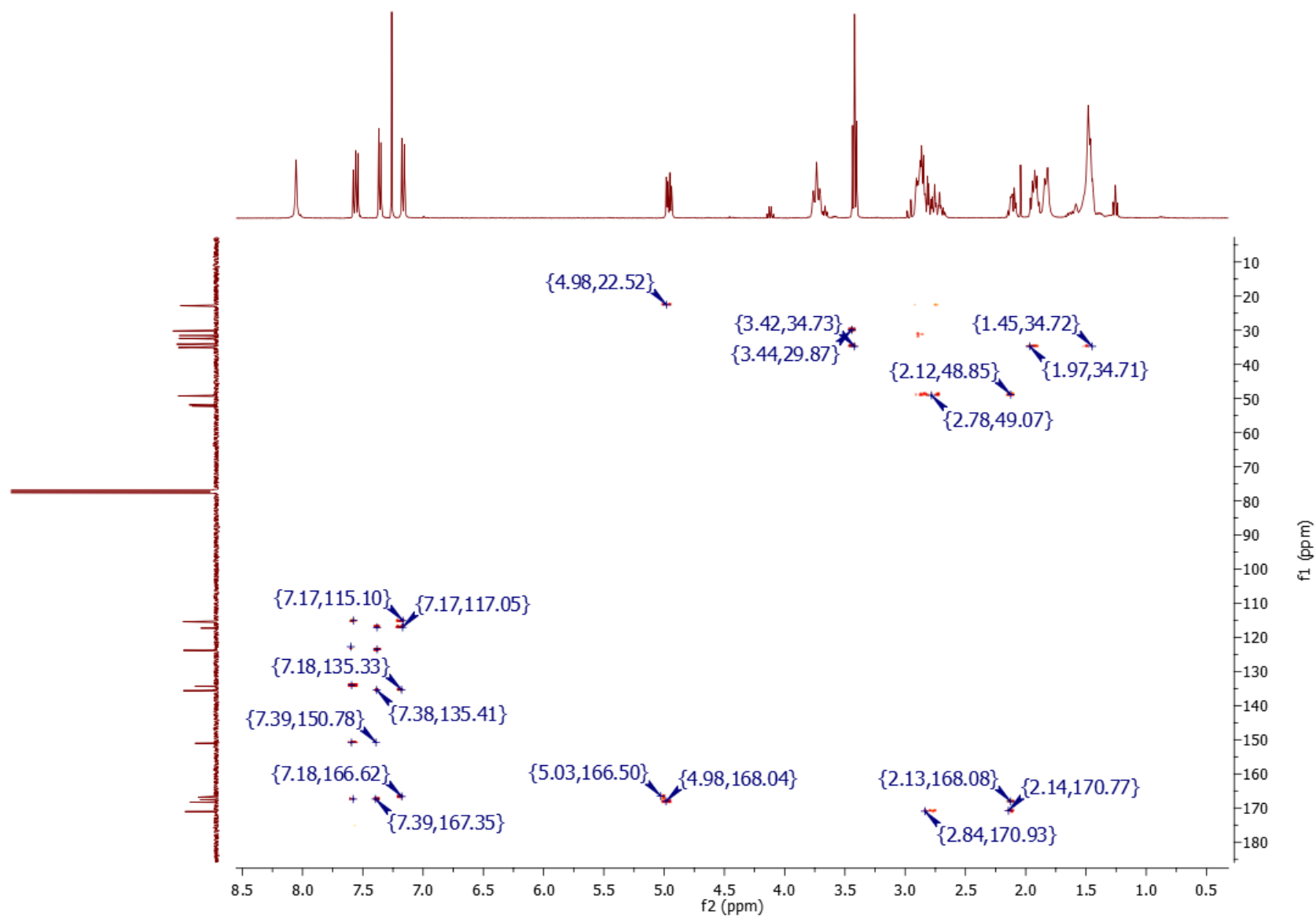
Espectro 220. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-35** (101MHz – CDCl_3)



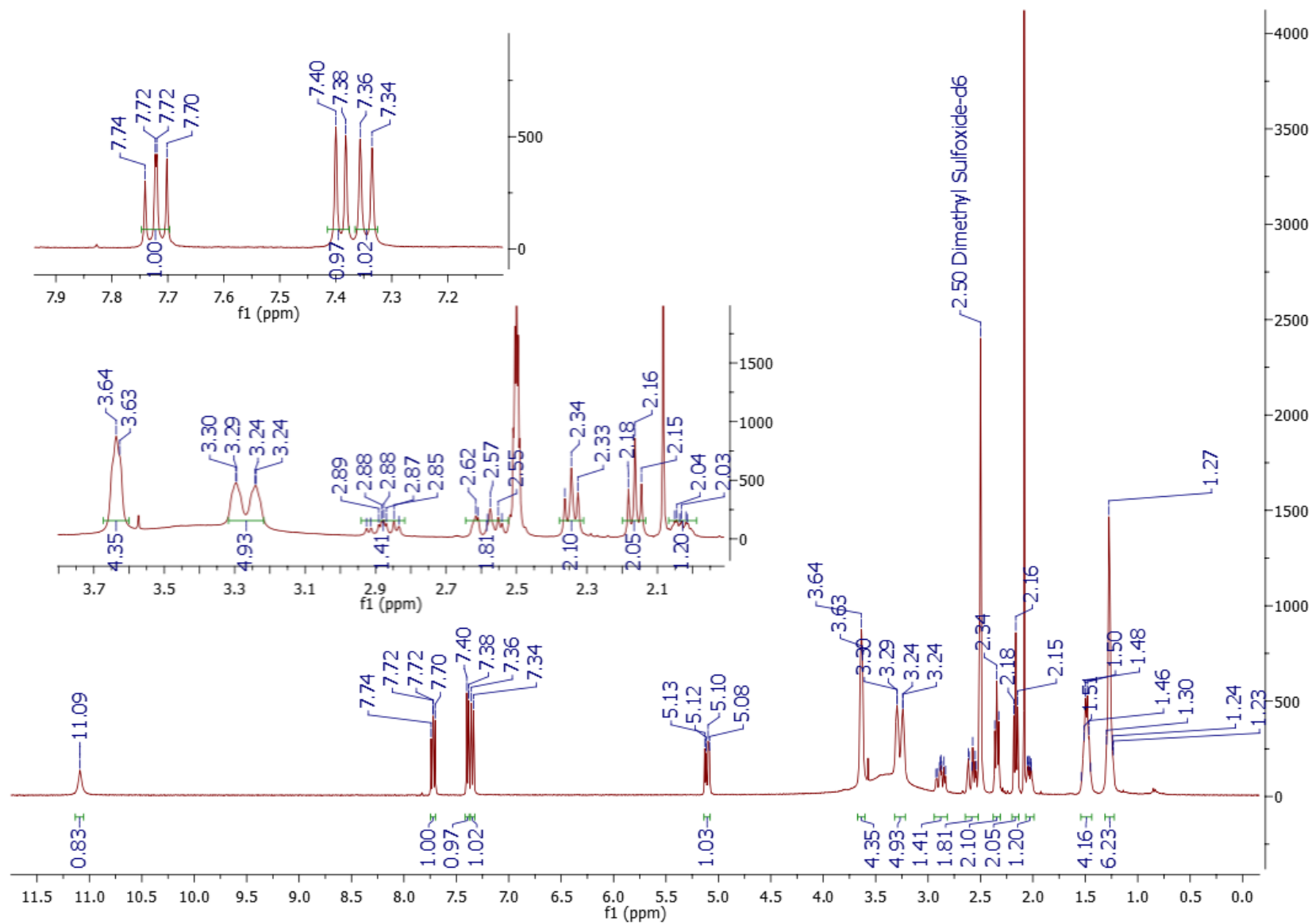
Espectro 221. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-35**



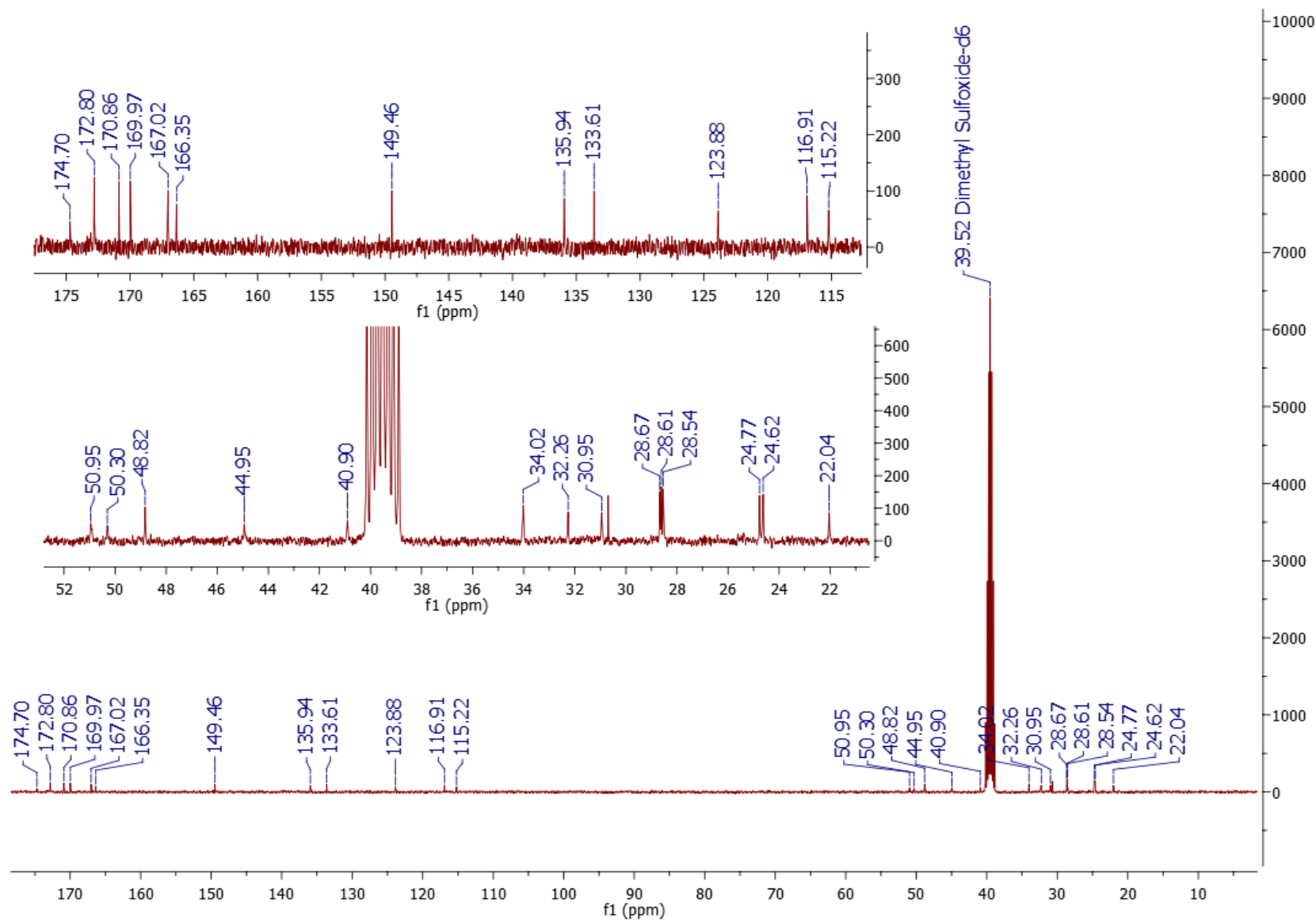
Espectro 222. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-35**



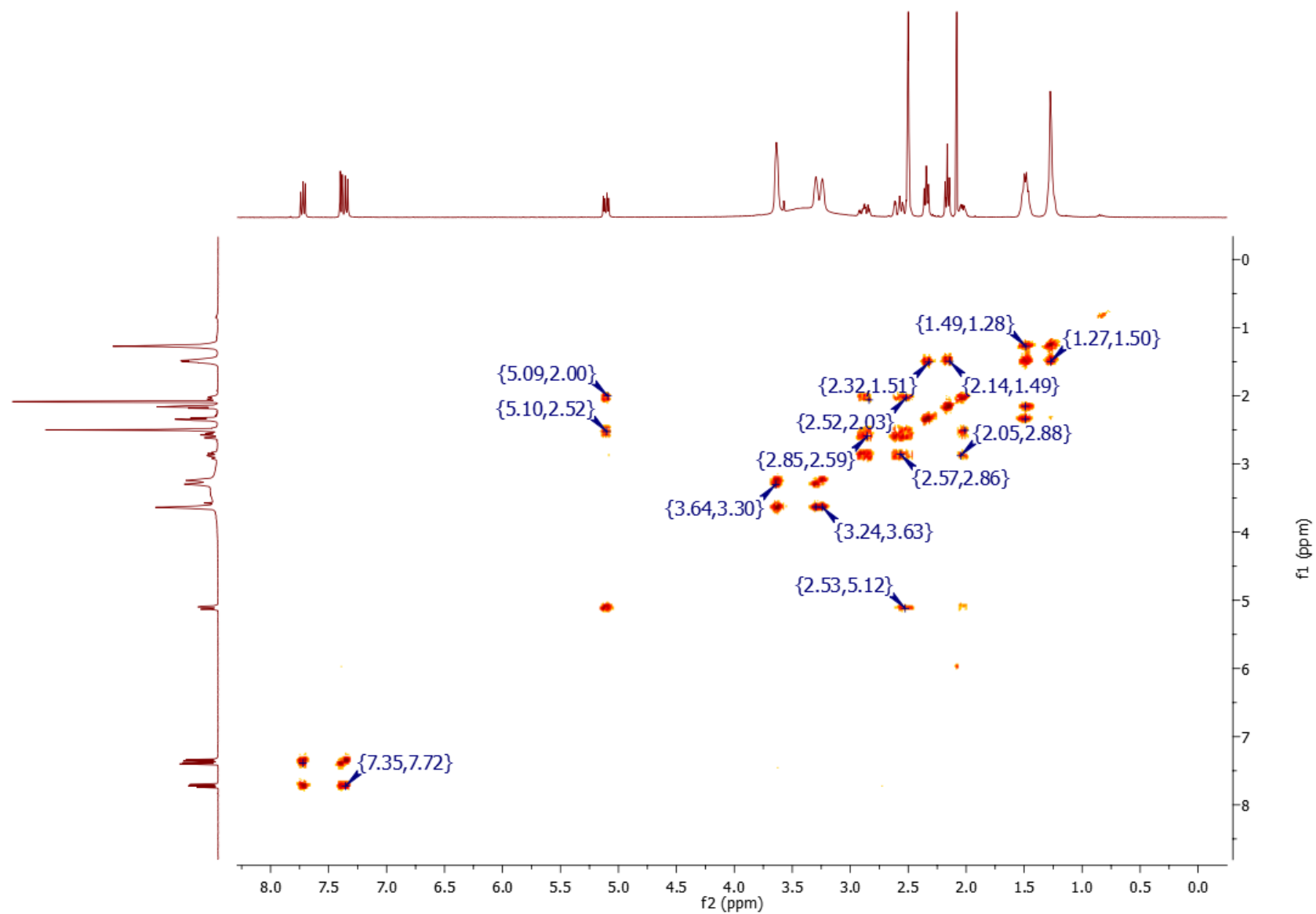
Espectro 223. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-35**



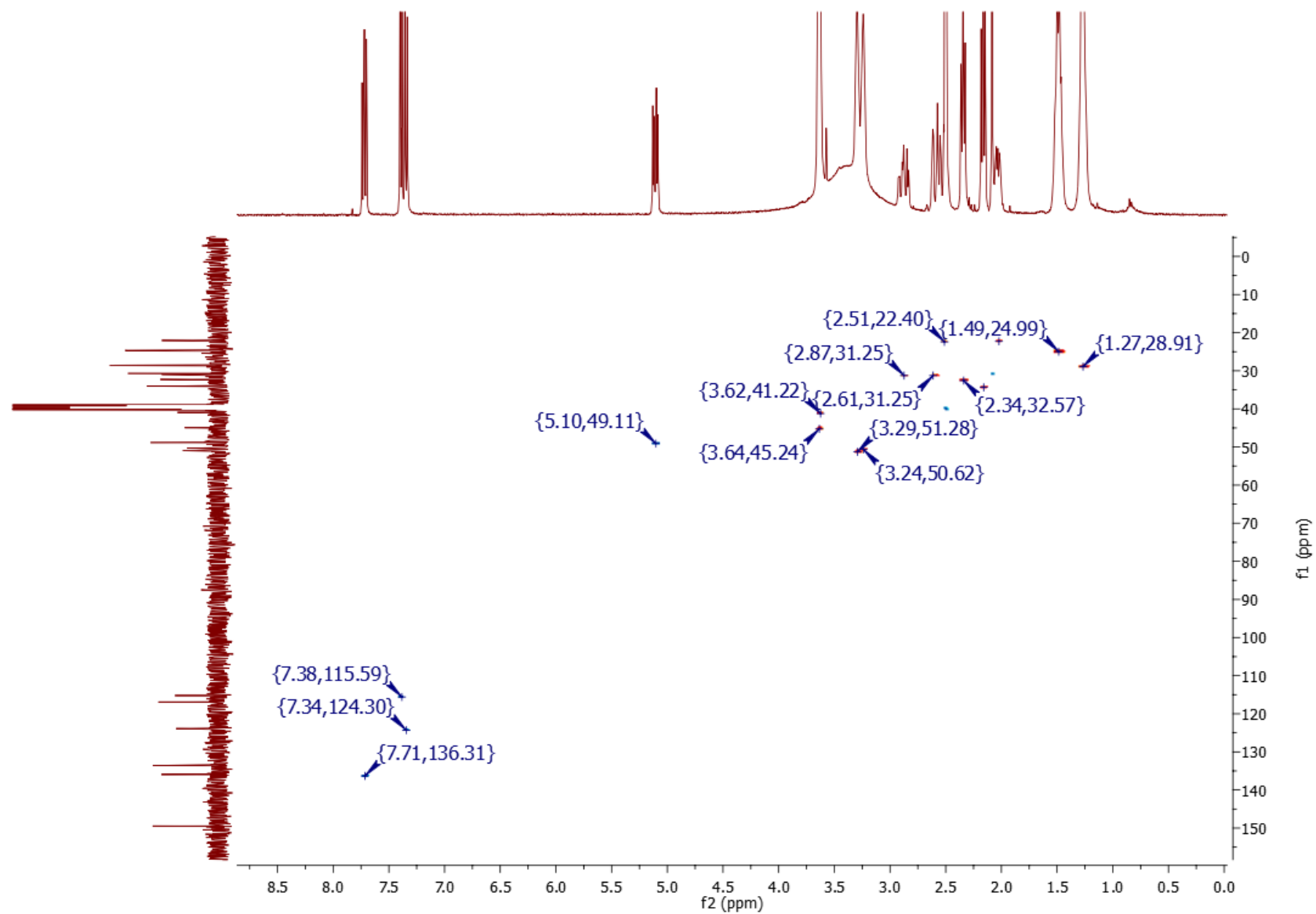
Espectro 224. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-36** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



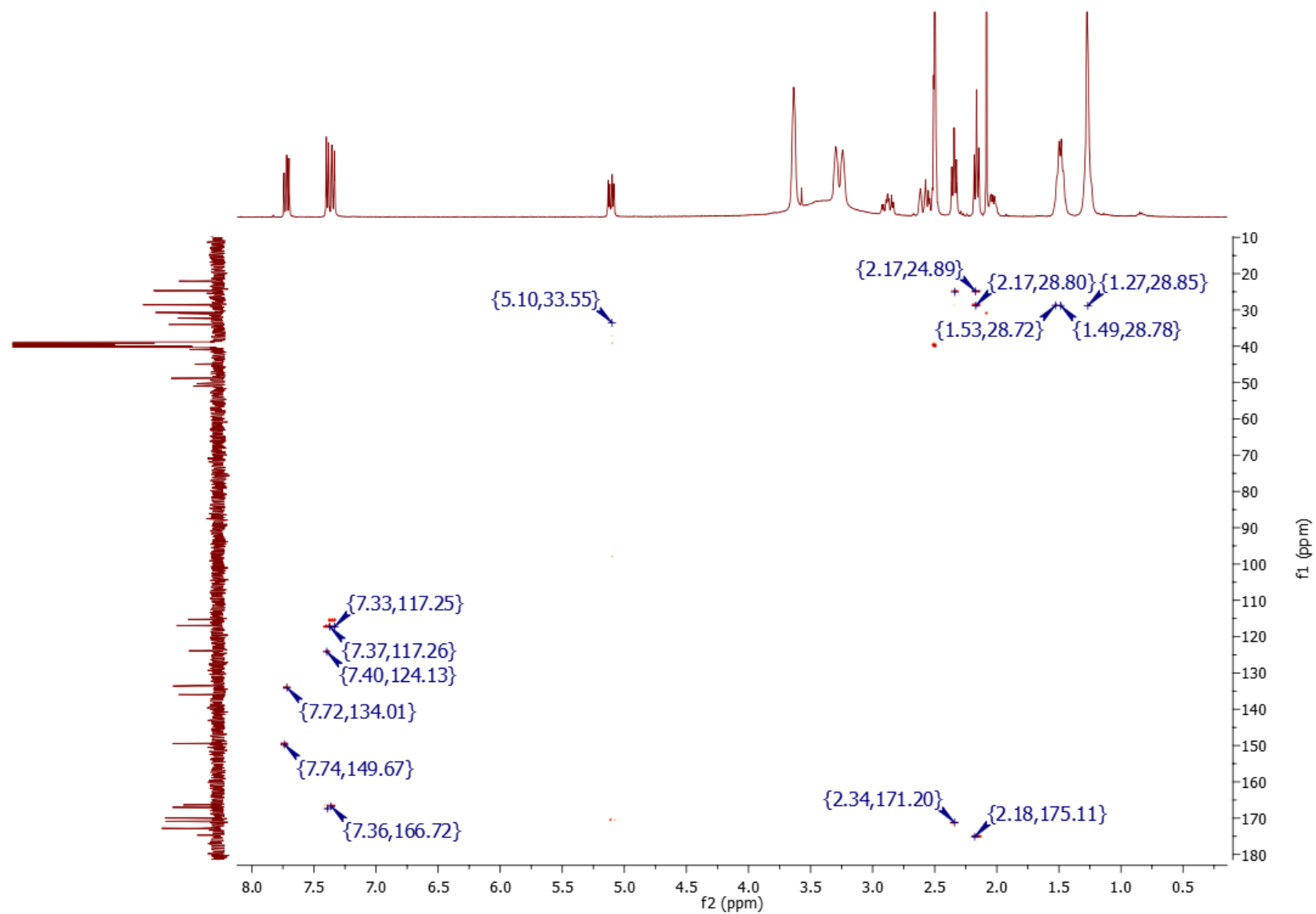
Espectro 225. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-36** (101MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



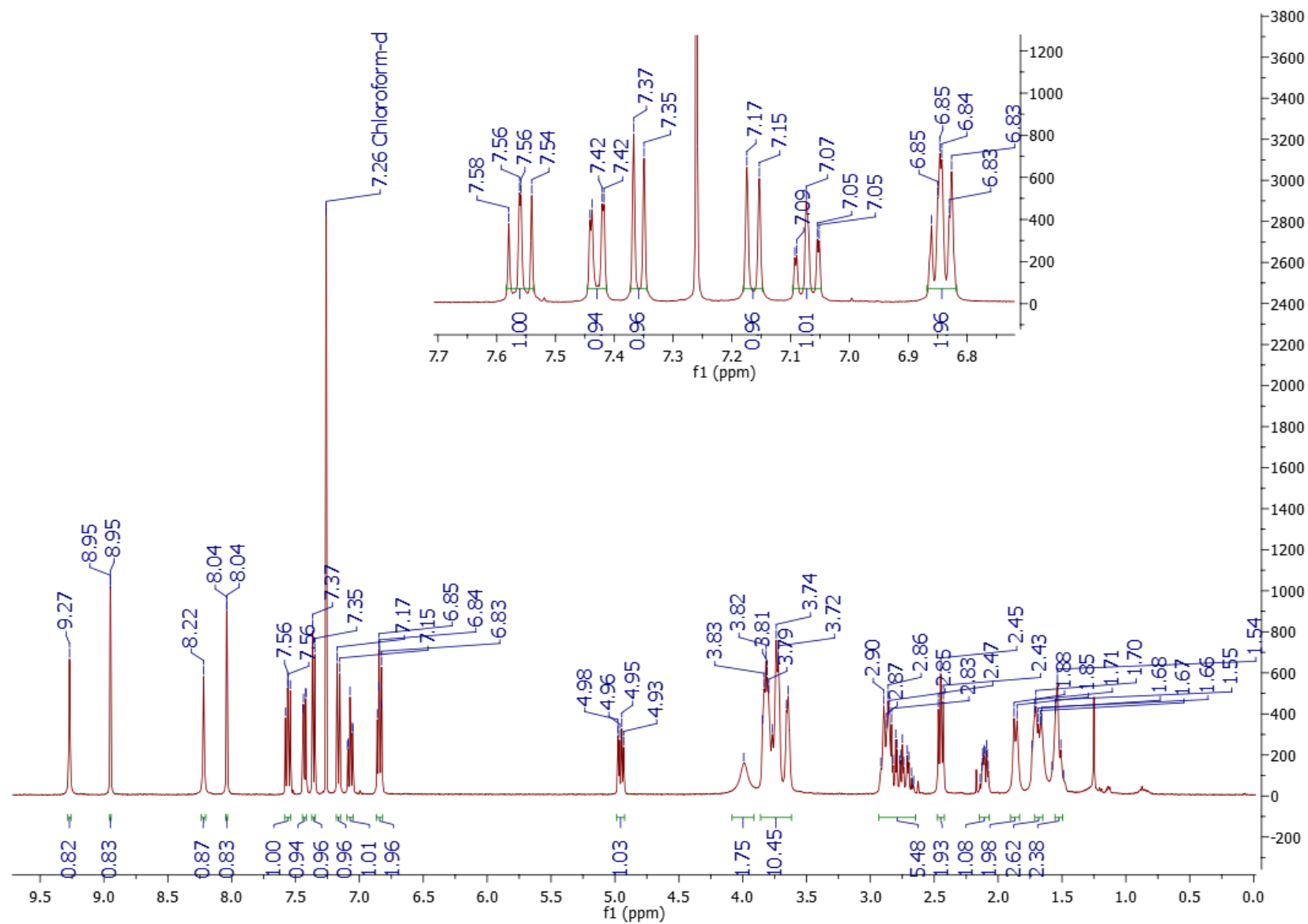
Espectro 226. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-36**



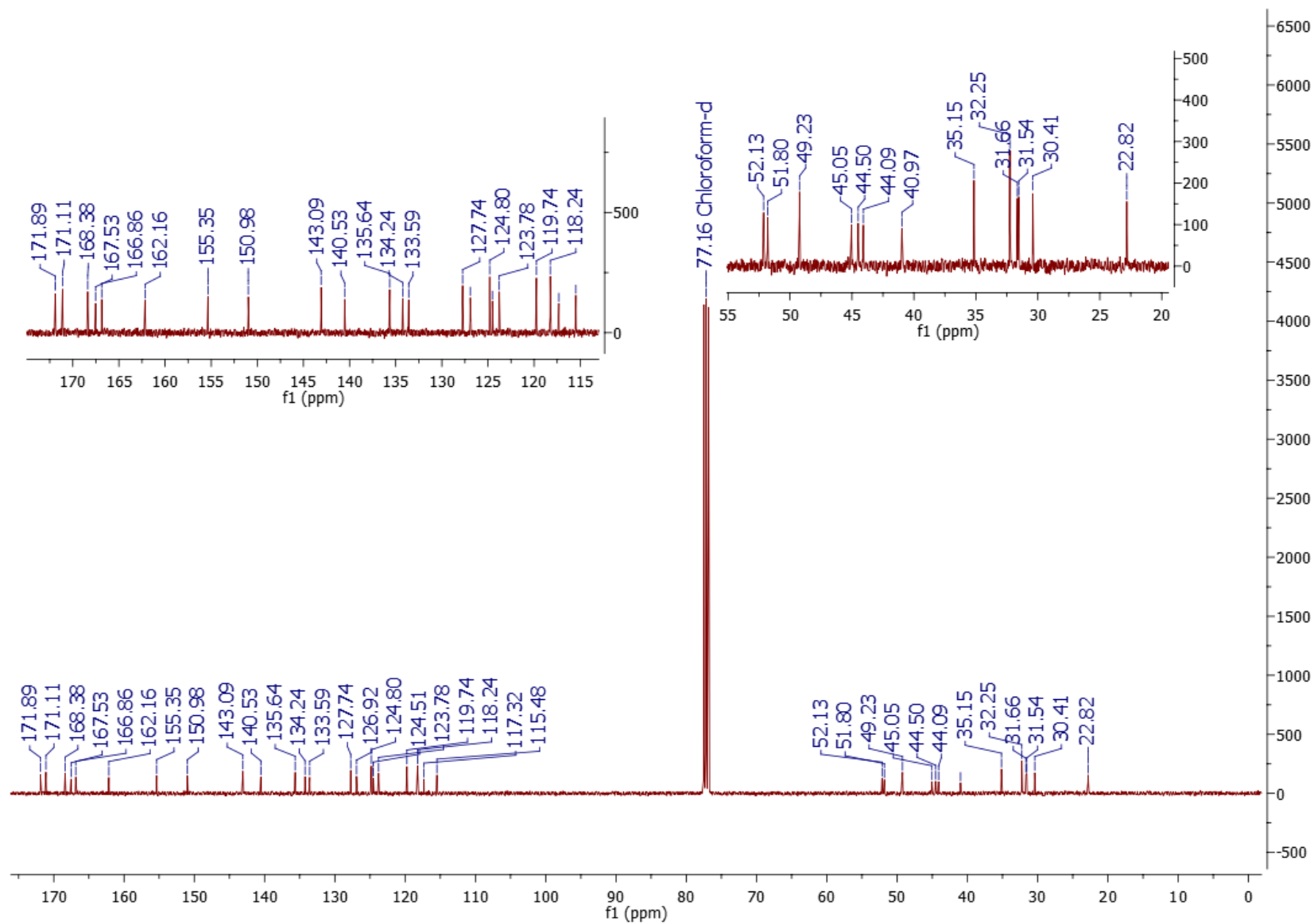
Espectro 227. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-36**



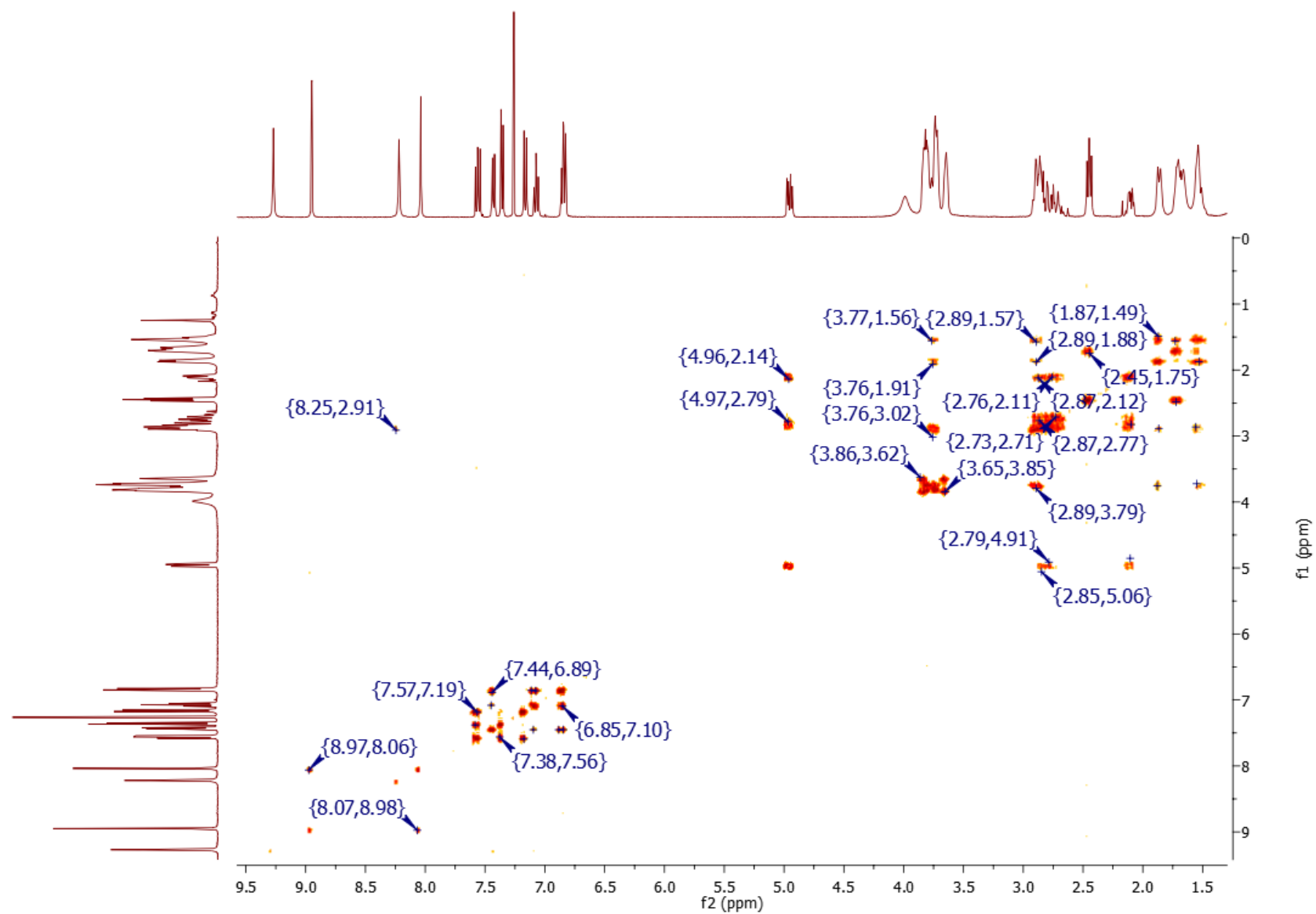
Espectro 228. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-36**



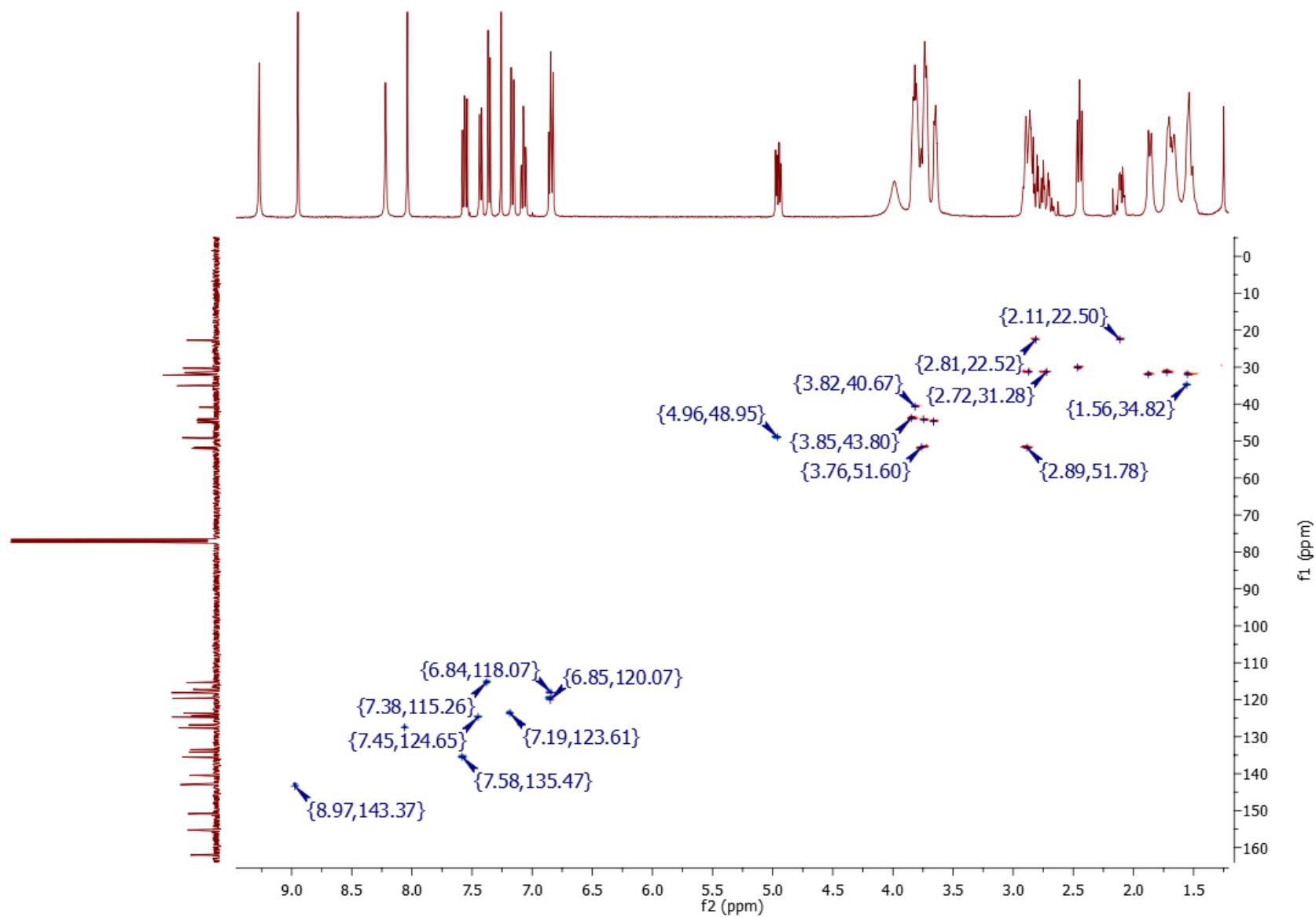
Espectro 229. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-37** (400MHz – CDCl_3)



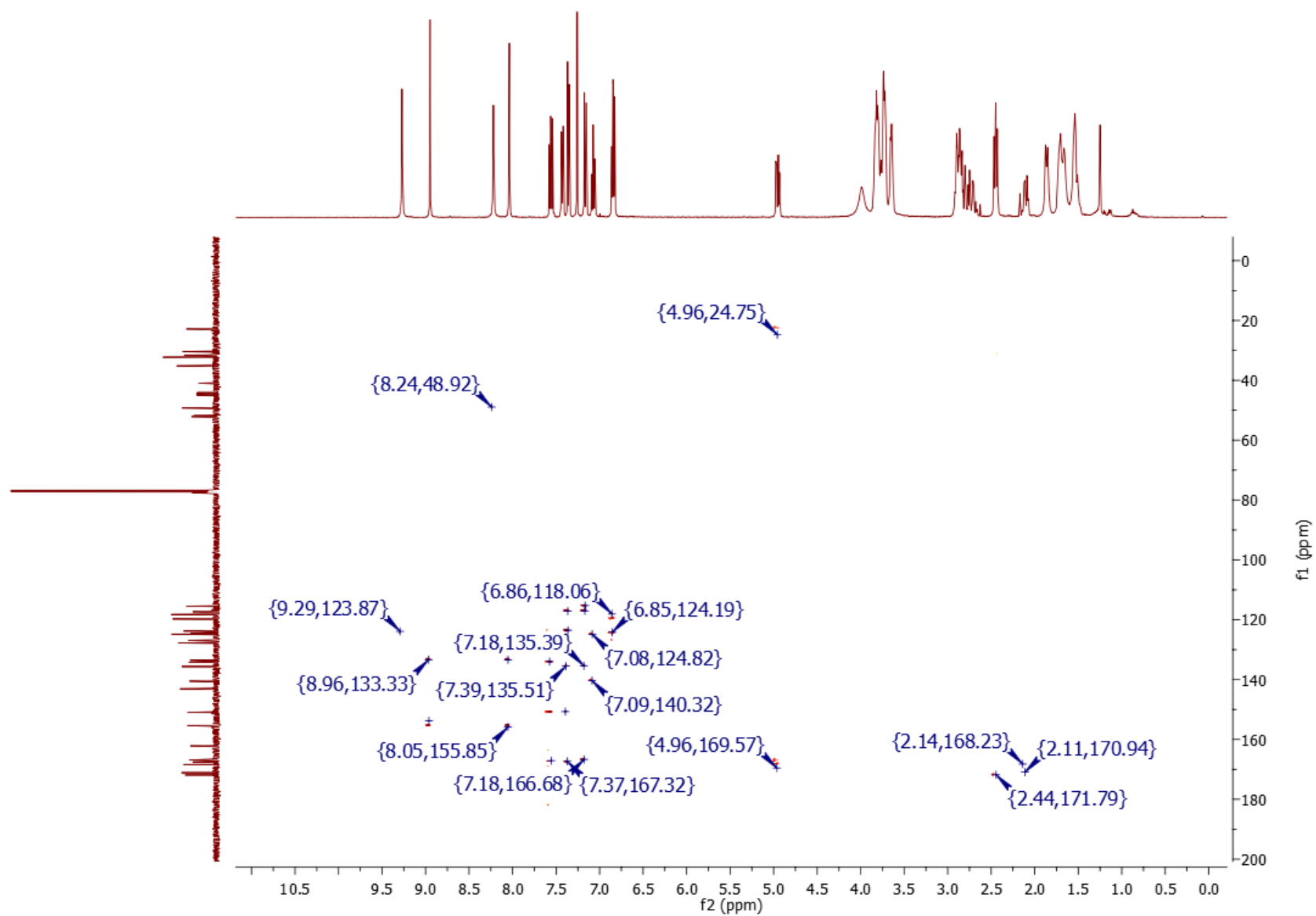
Espectro 230. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-37** (101MHz – CDCl_3)



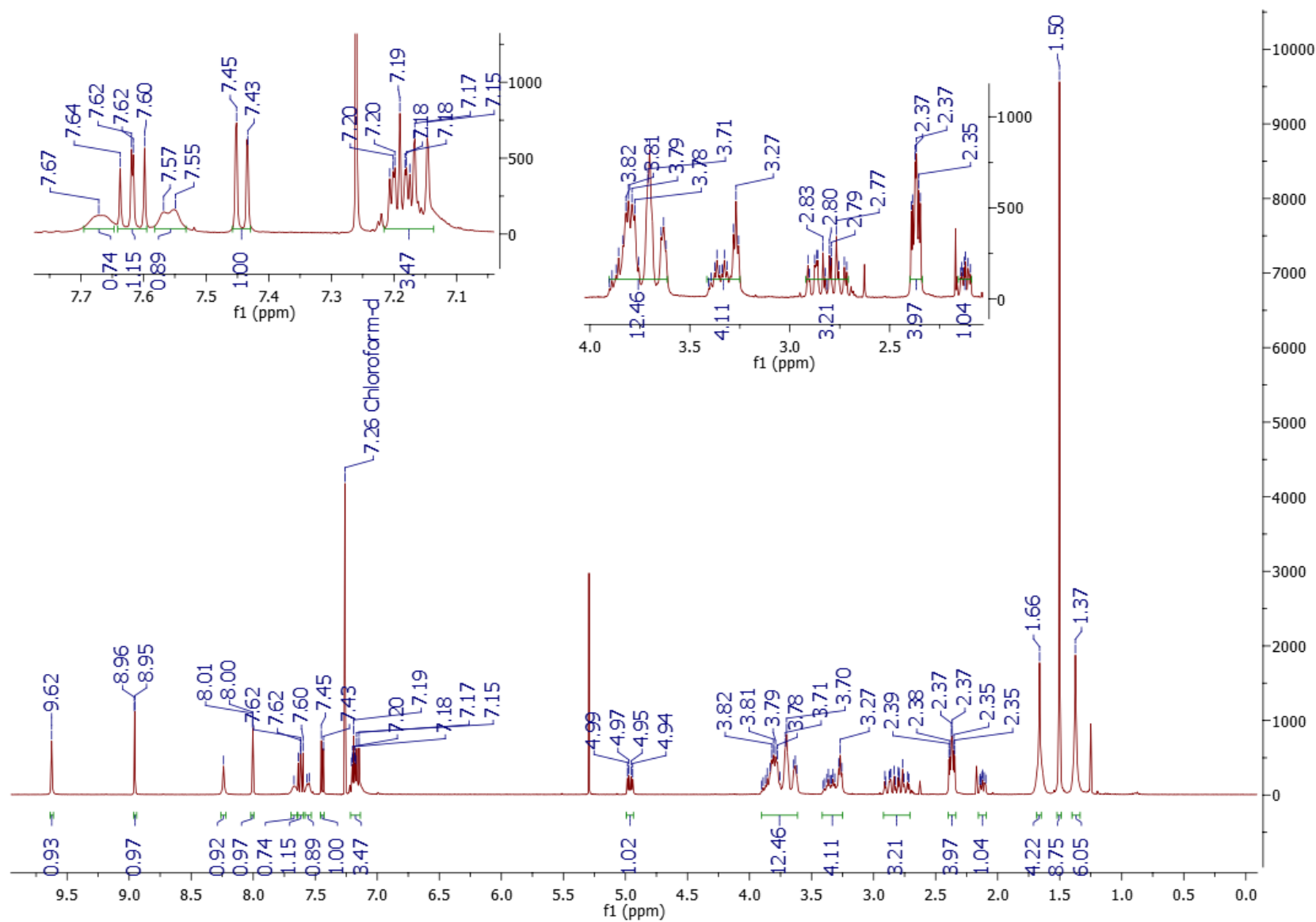
Espectro 231. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-37**



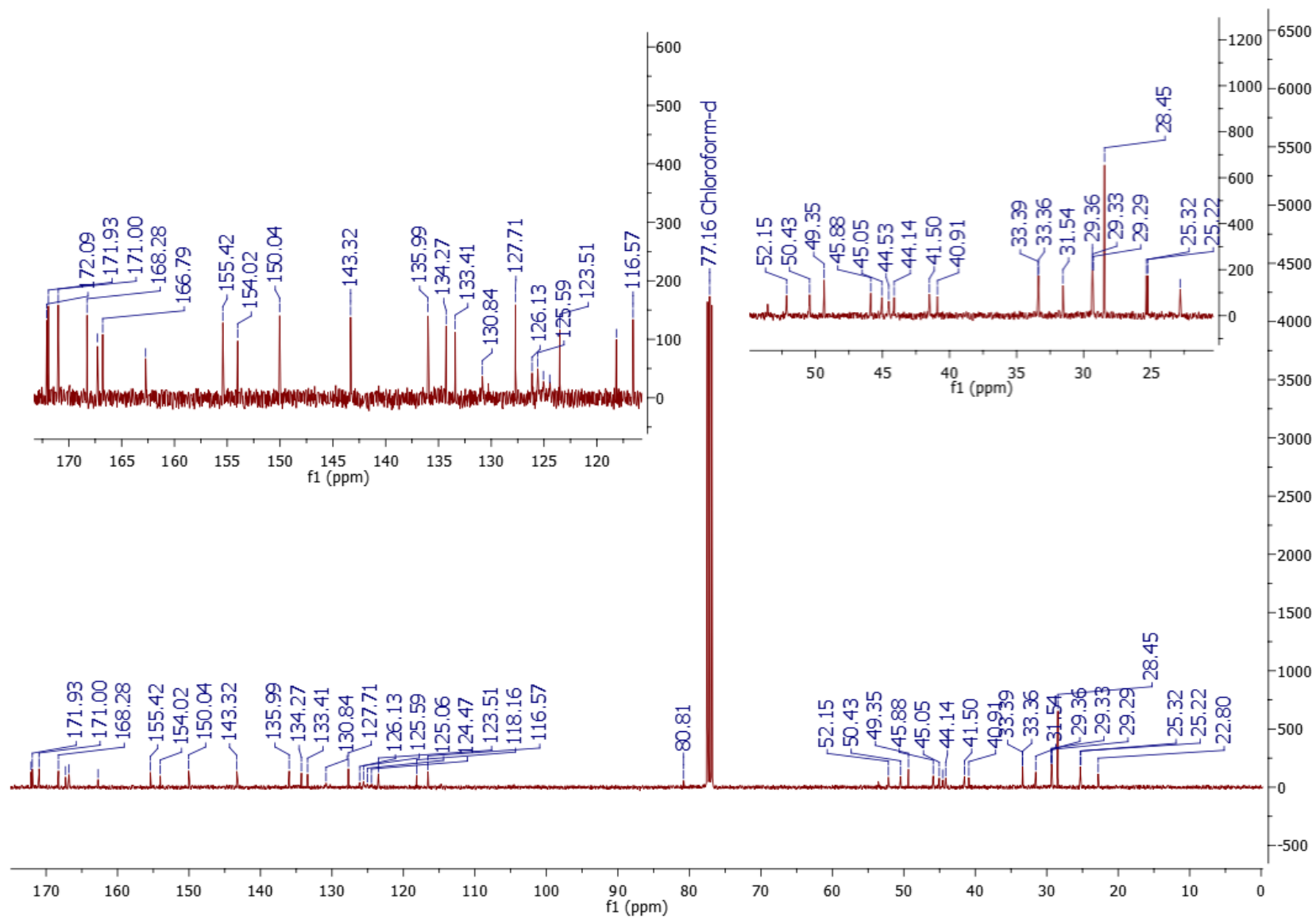
Espectro 232. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-37**



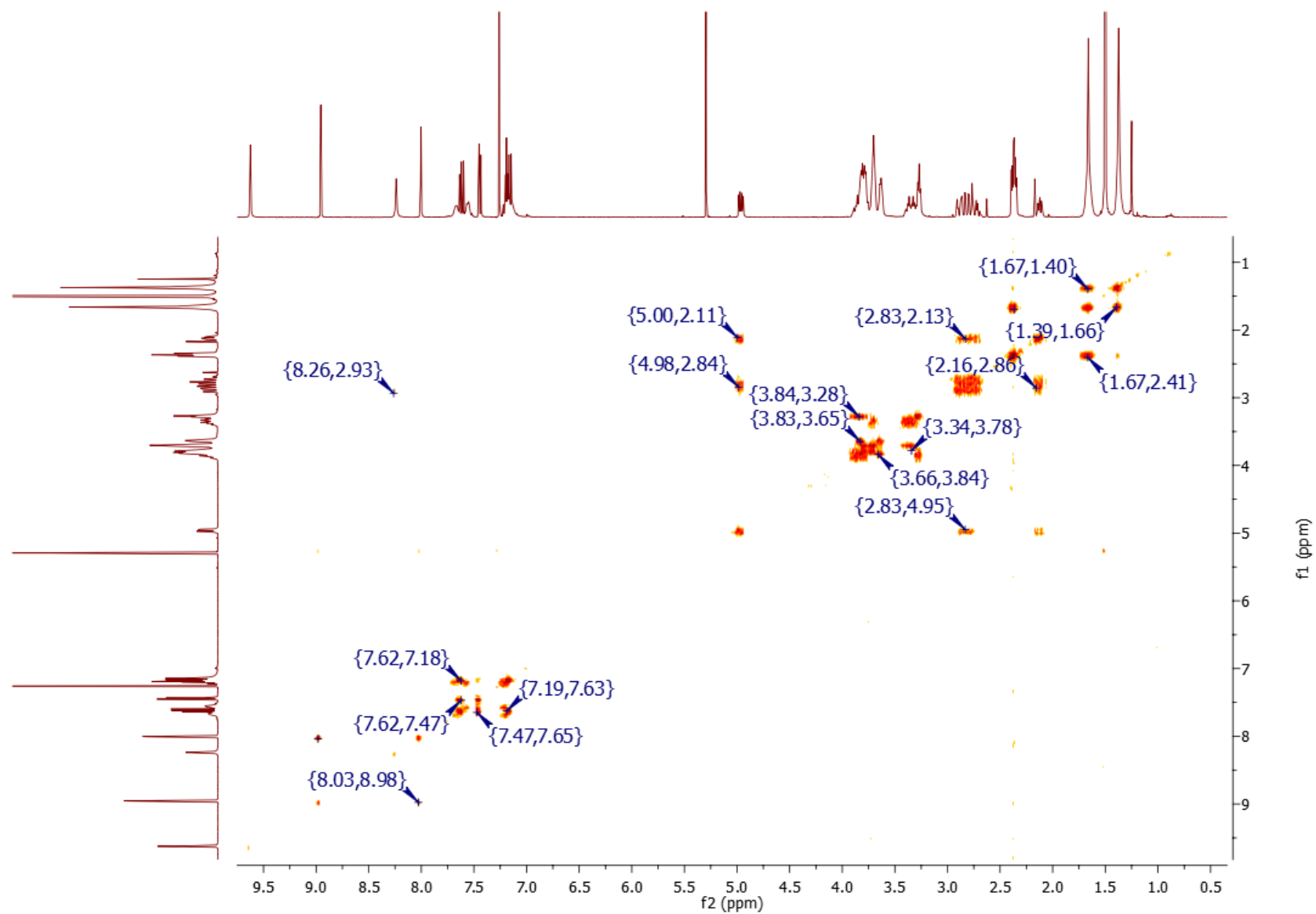
Espectro 233. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-37**



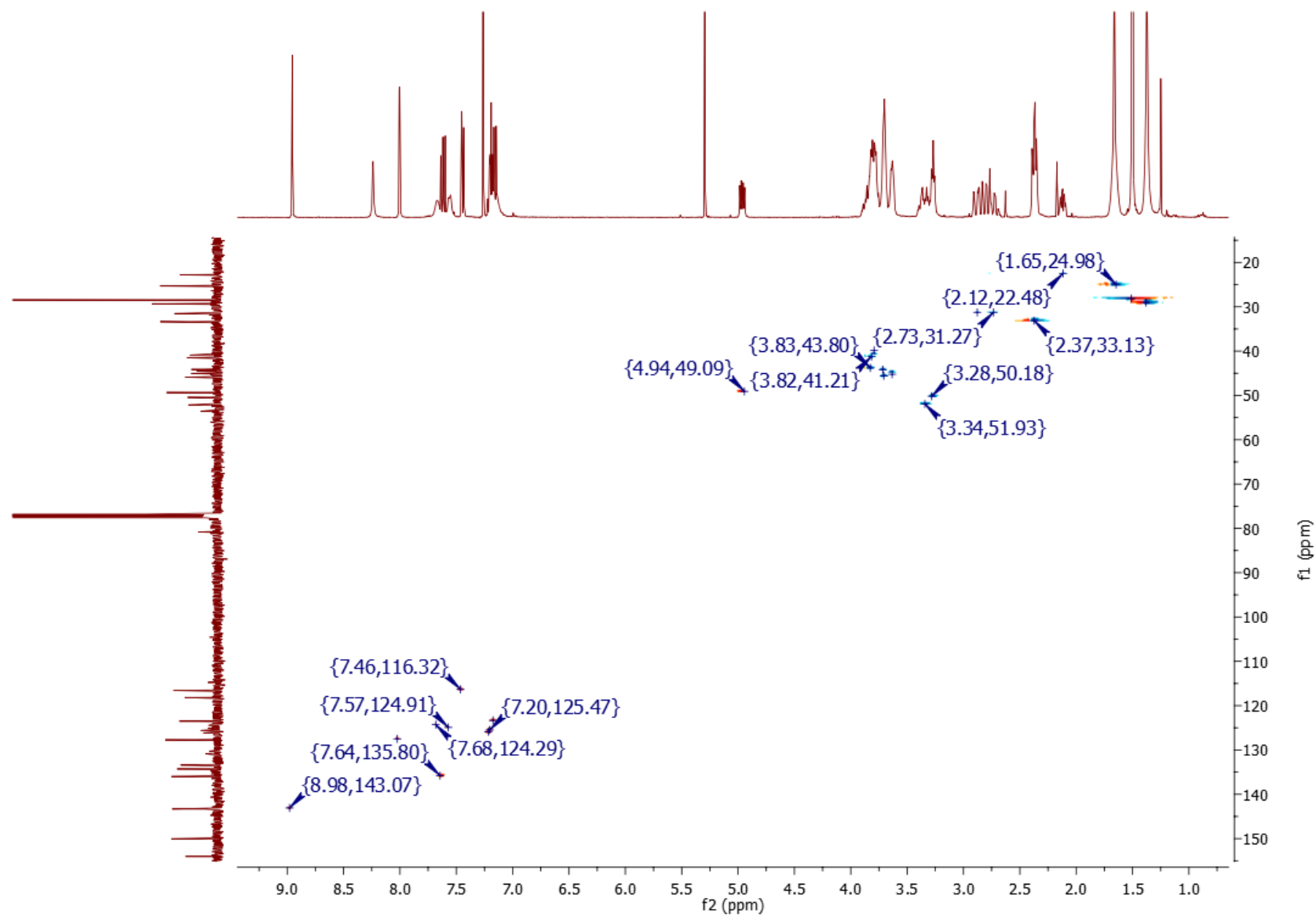
Espectro 234. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-38** (400MHz – CDCl_3)



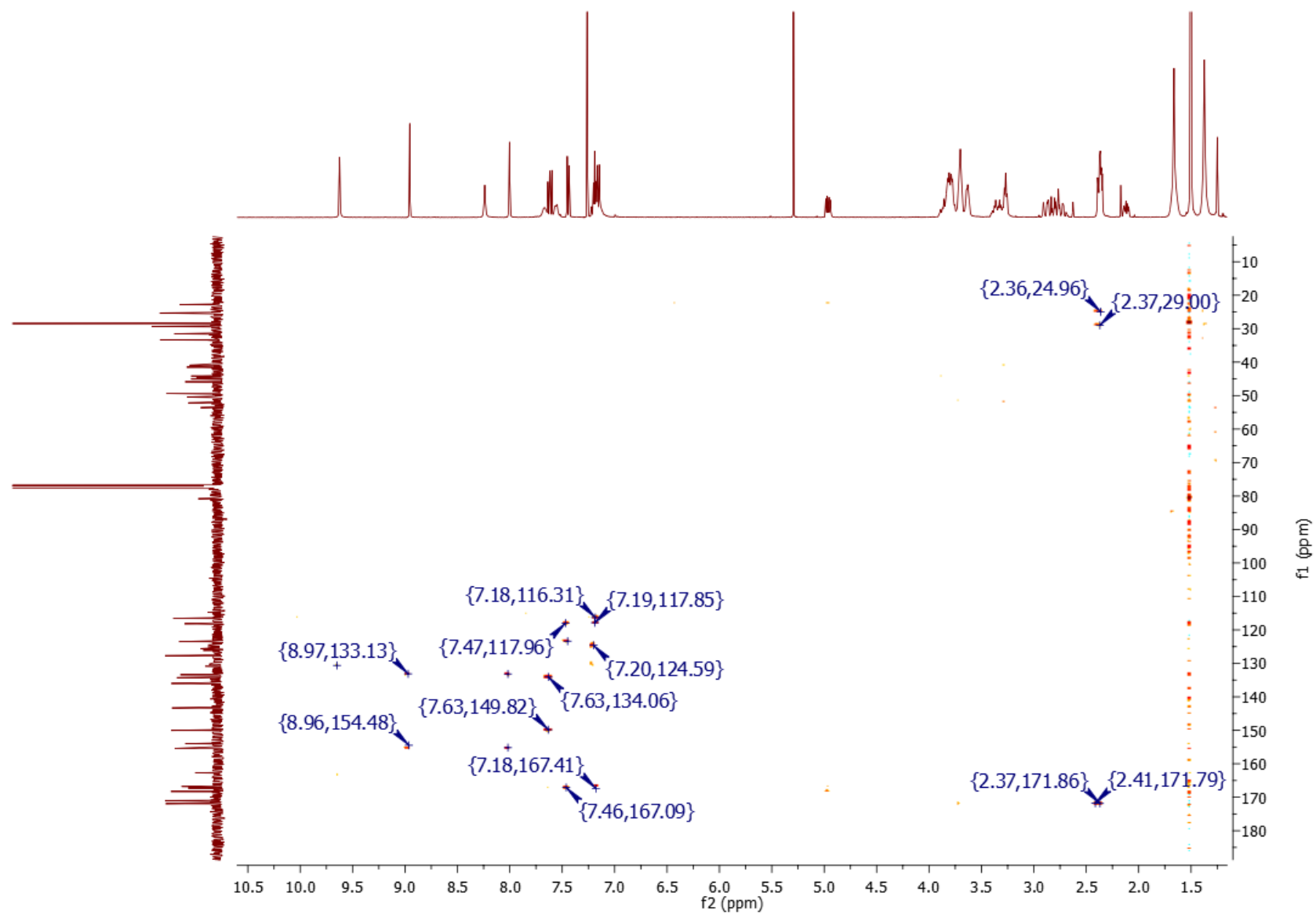
Espectro 235. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-38** (101MHz – CDCl_3)



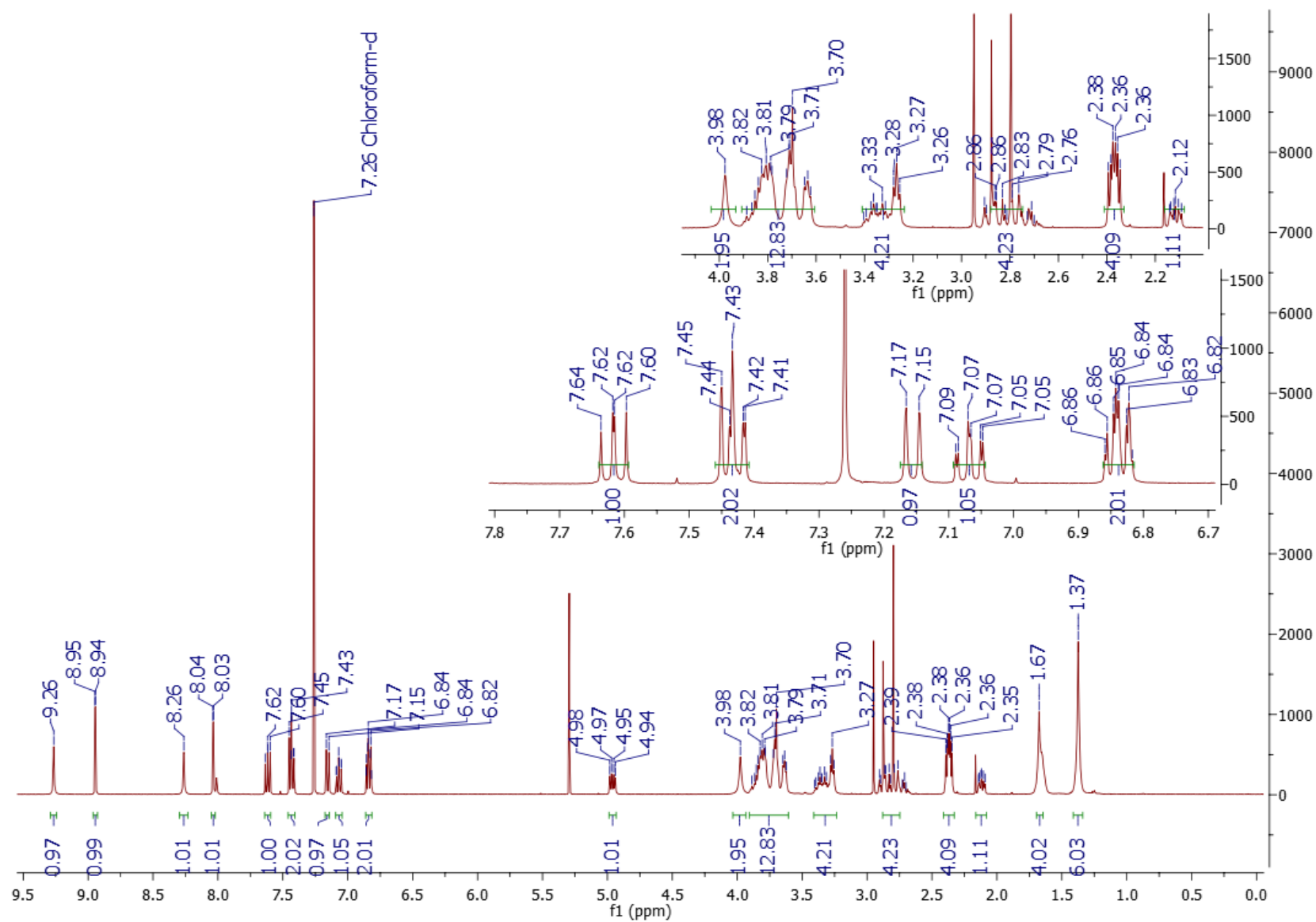
Espectro 236. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-38**



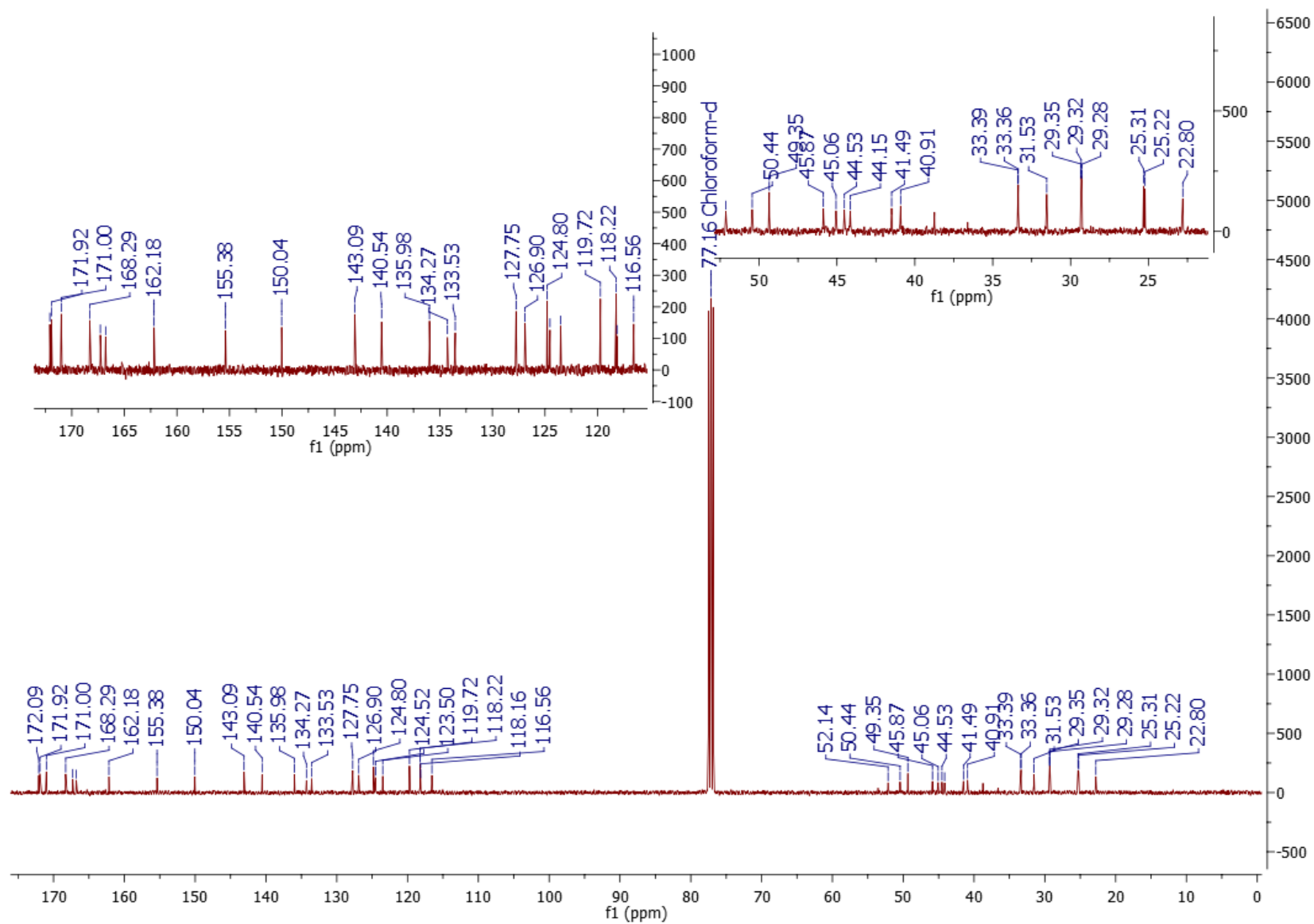
Espectro 237. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-38**



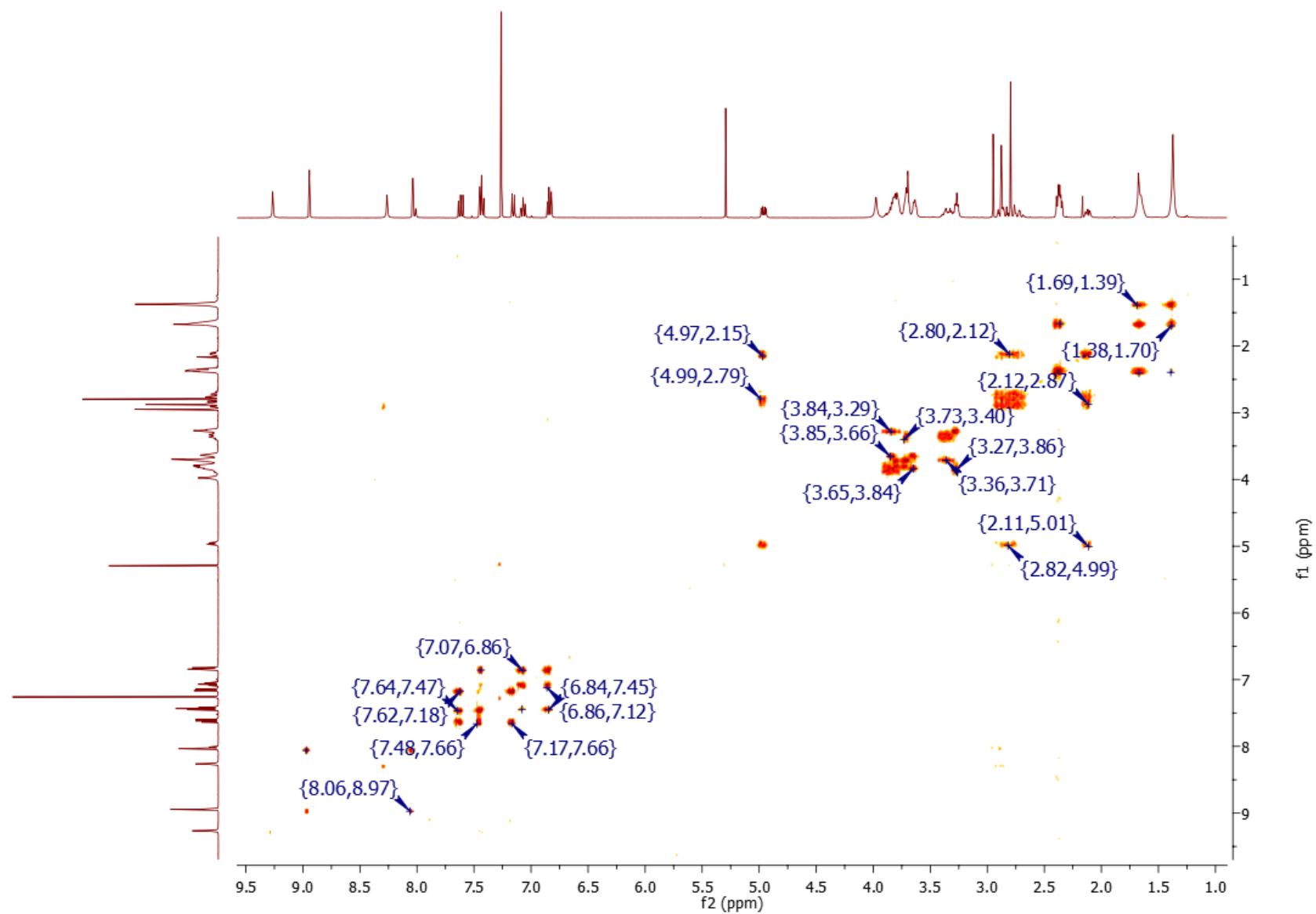
Espectro 238. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-38**



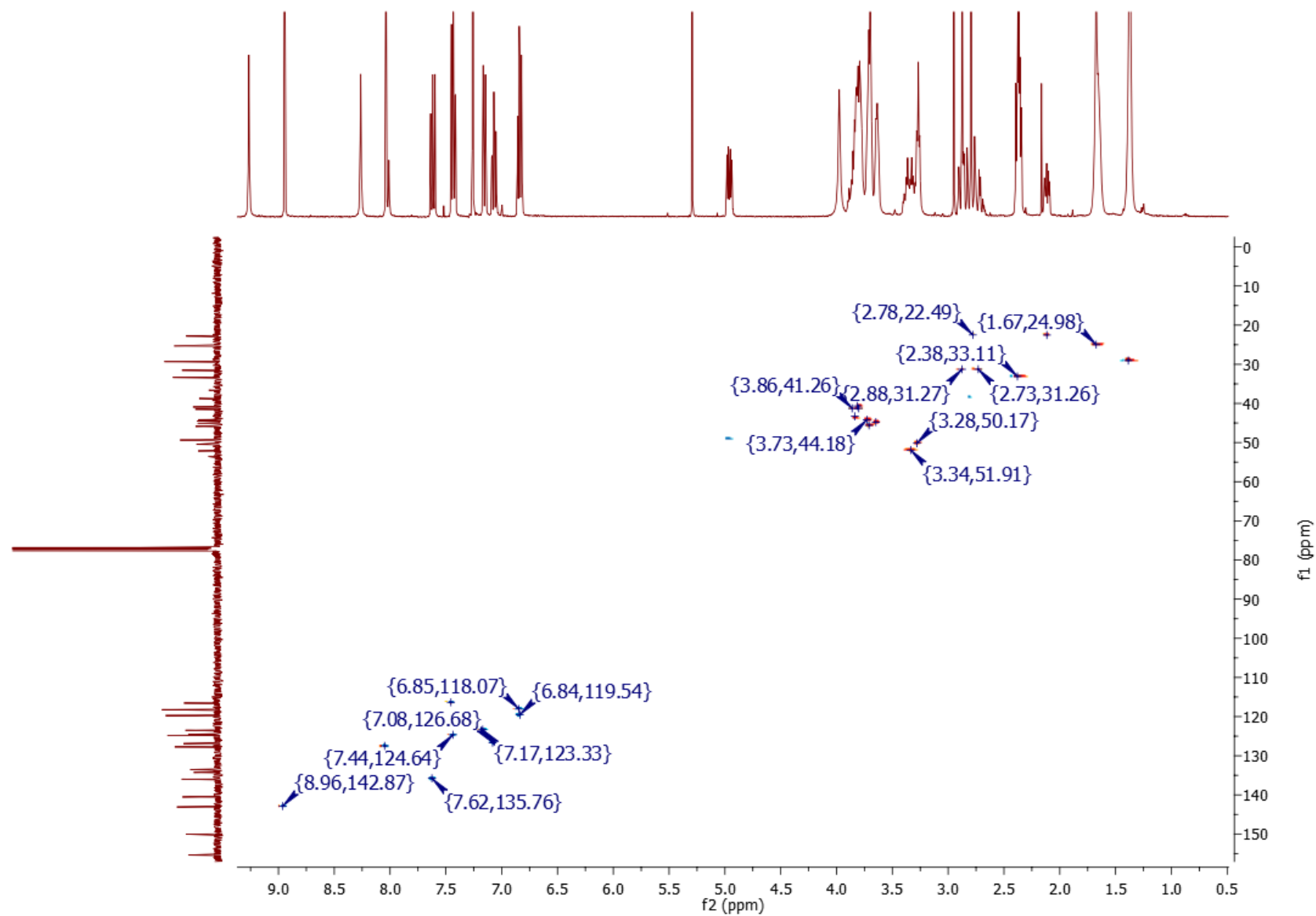
Espectro 239. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-39** (400MHz – CDCl_3)



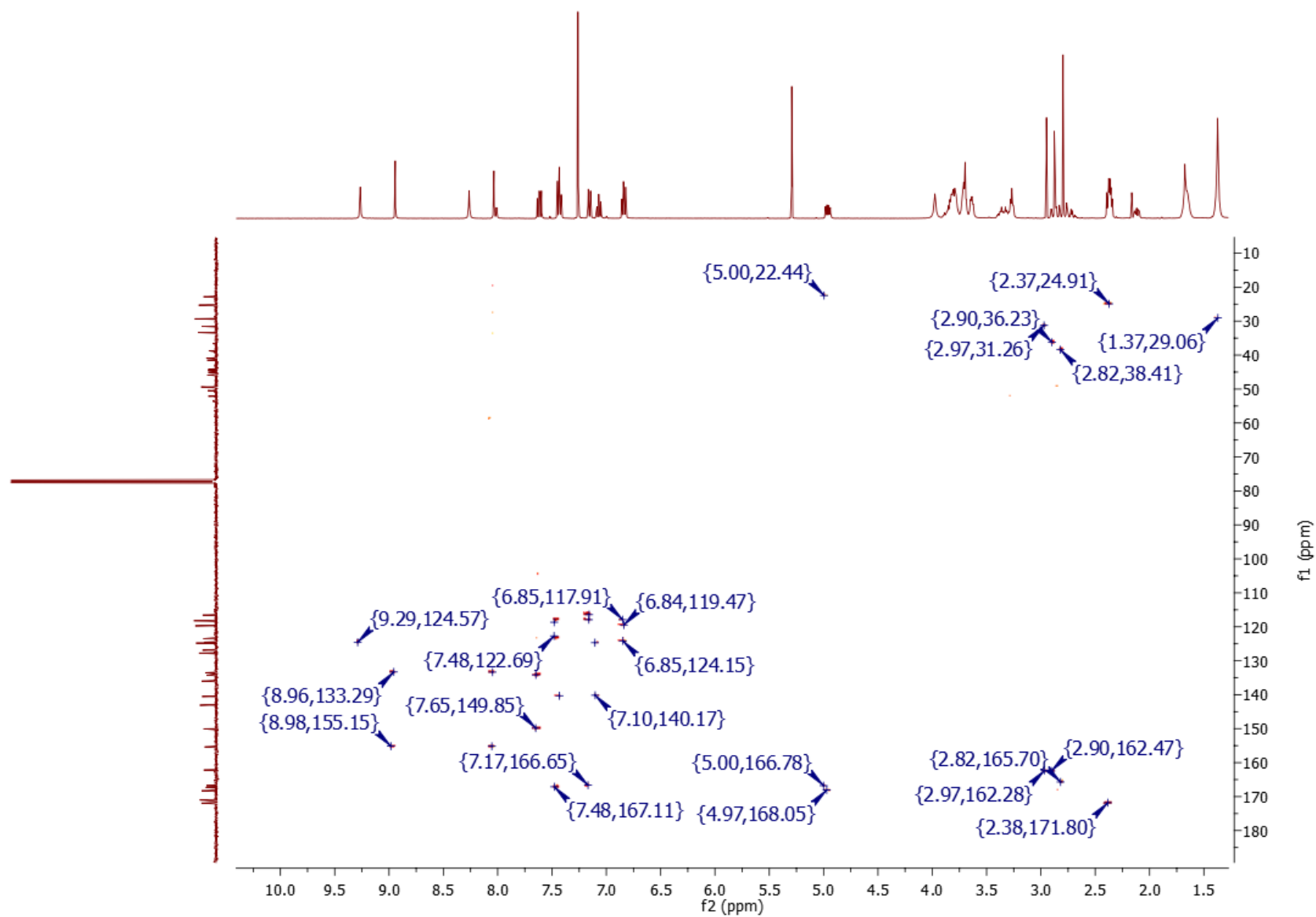
Espectro 240. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-39** (101MHz – CDCl_3)



Espectro 241. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-39**

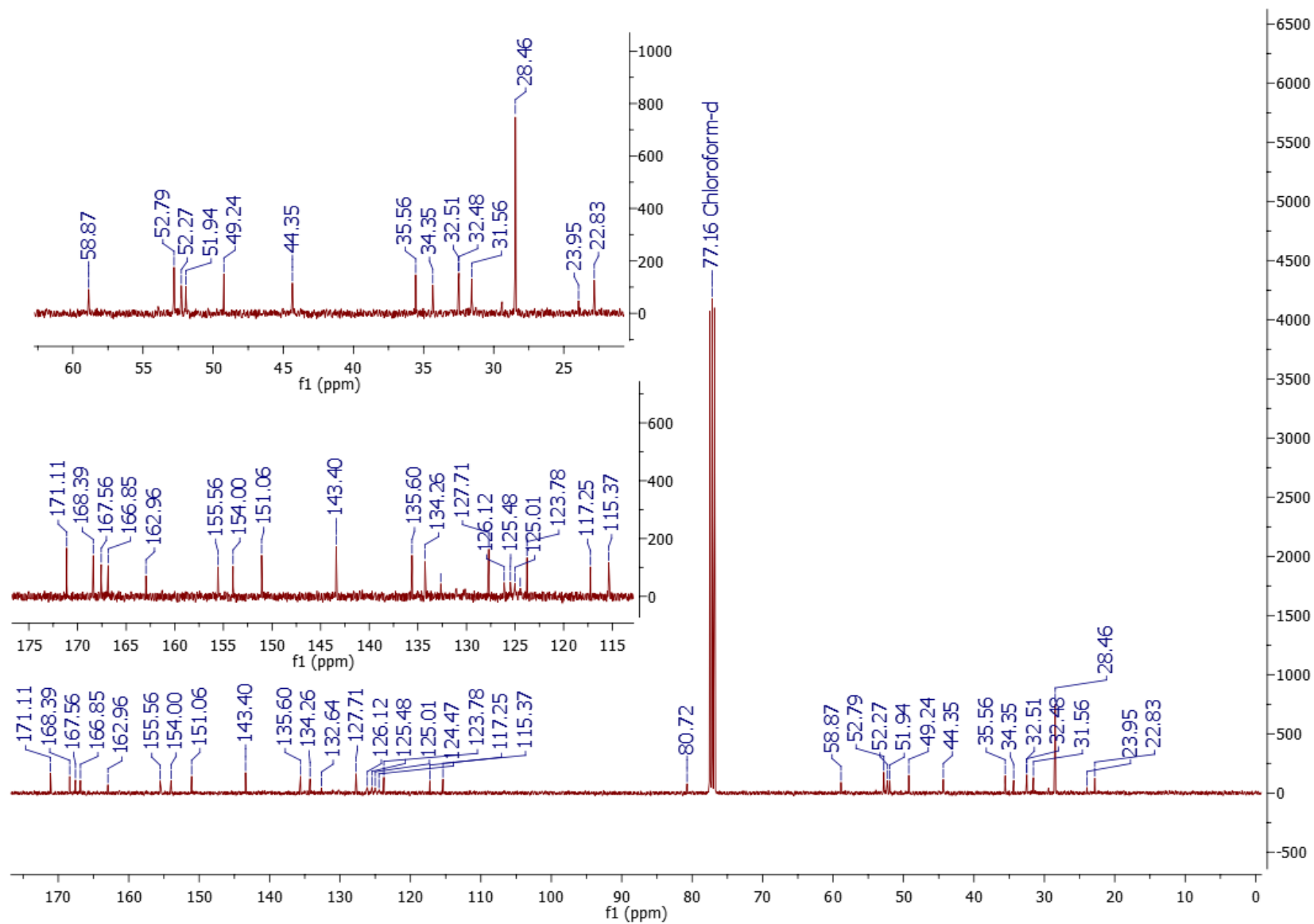


Espectro 242. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-39**

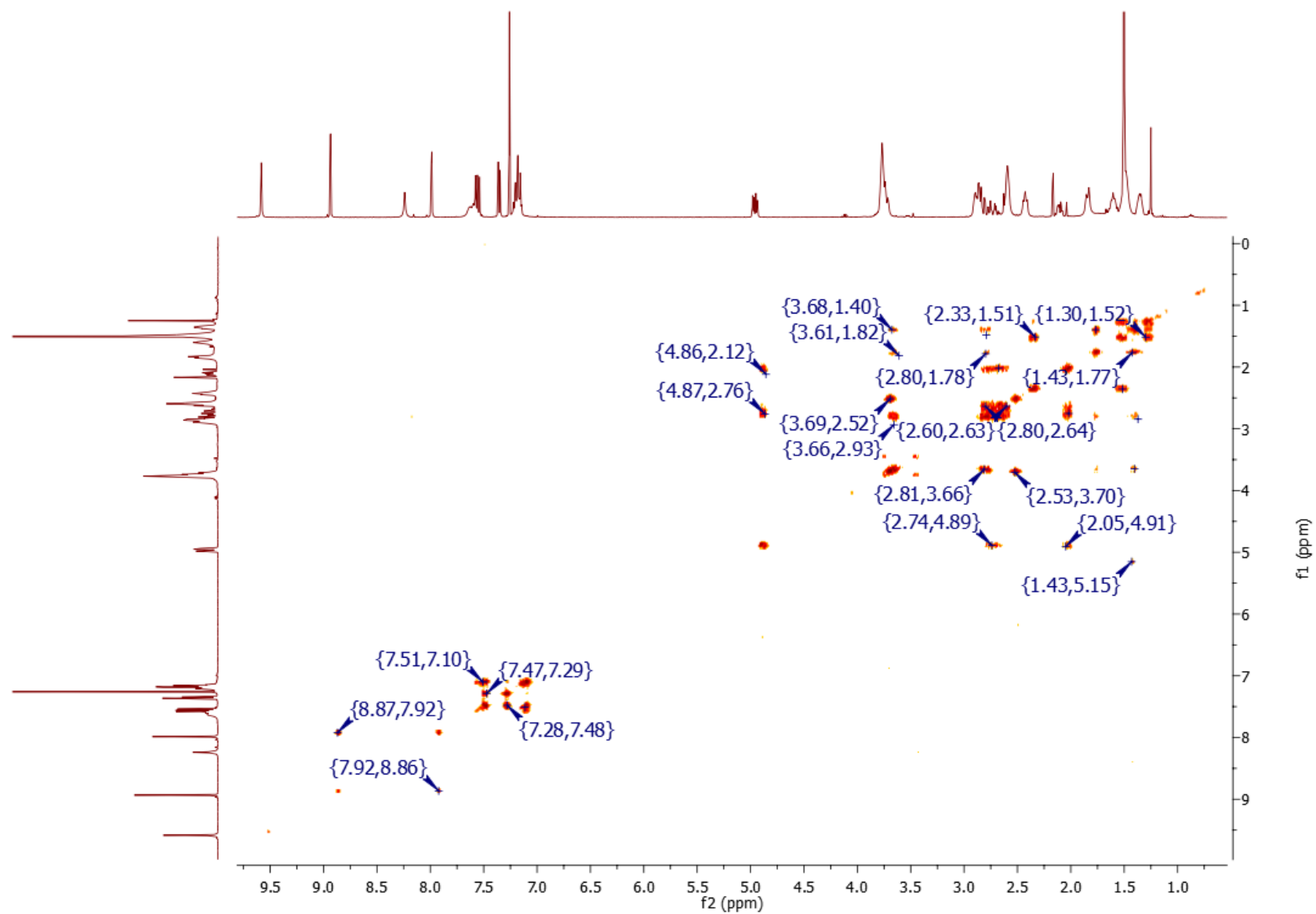


Espectro 243. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-39**

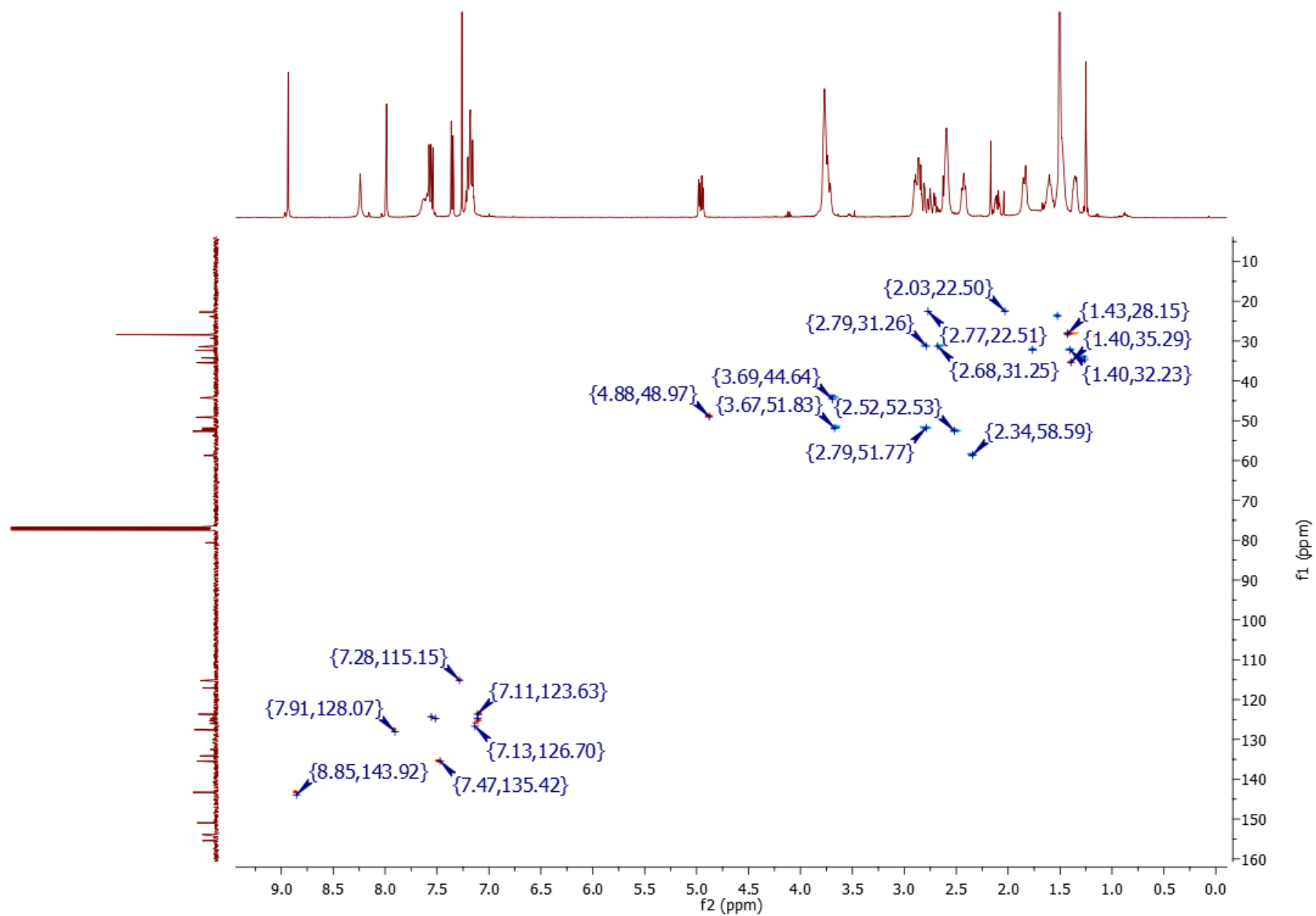
Espectro 244. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-40** (400MHz – CDCl_3)



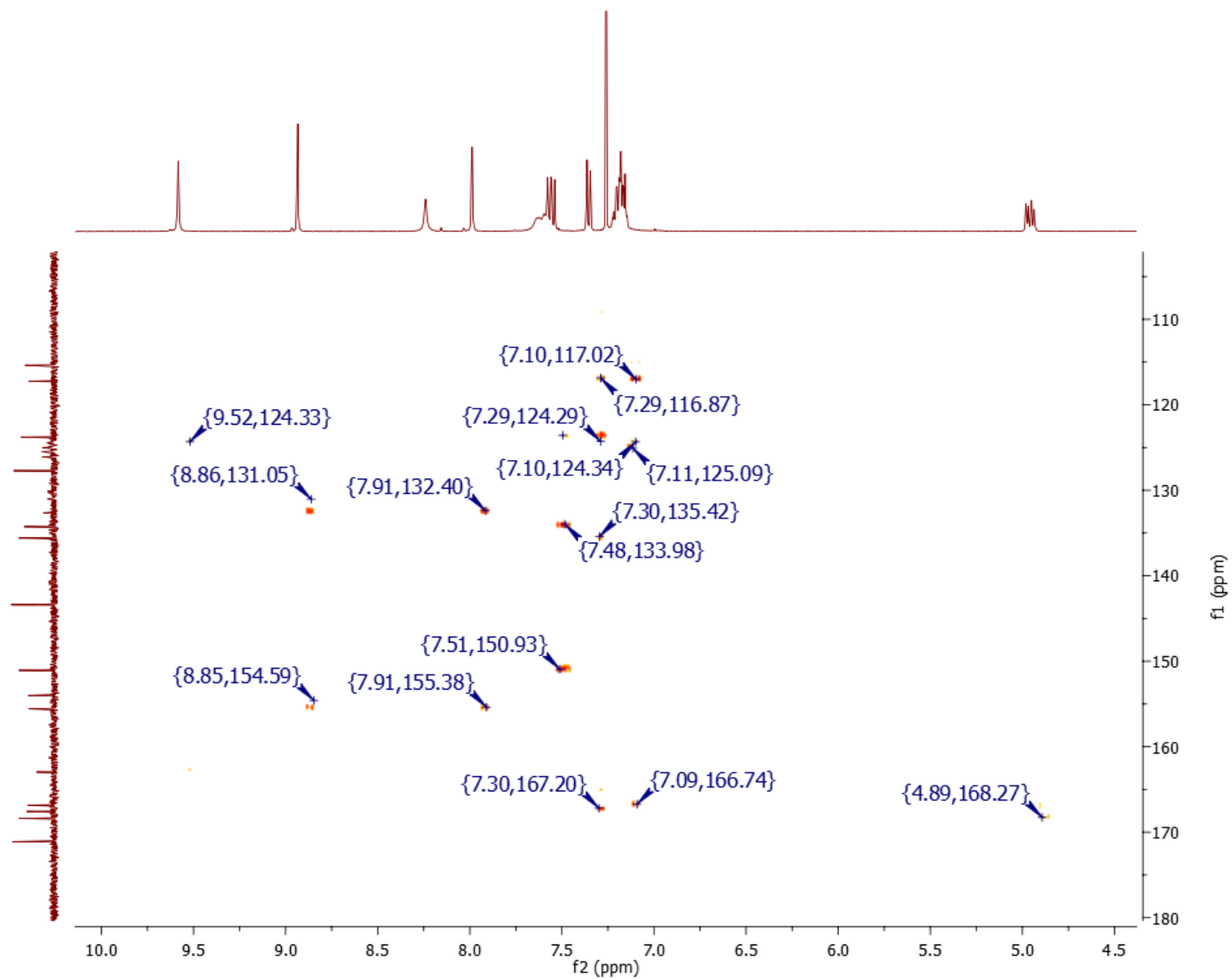
Espectro 245. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-40** (101MHz – CDCl_3)



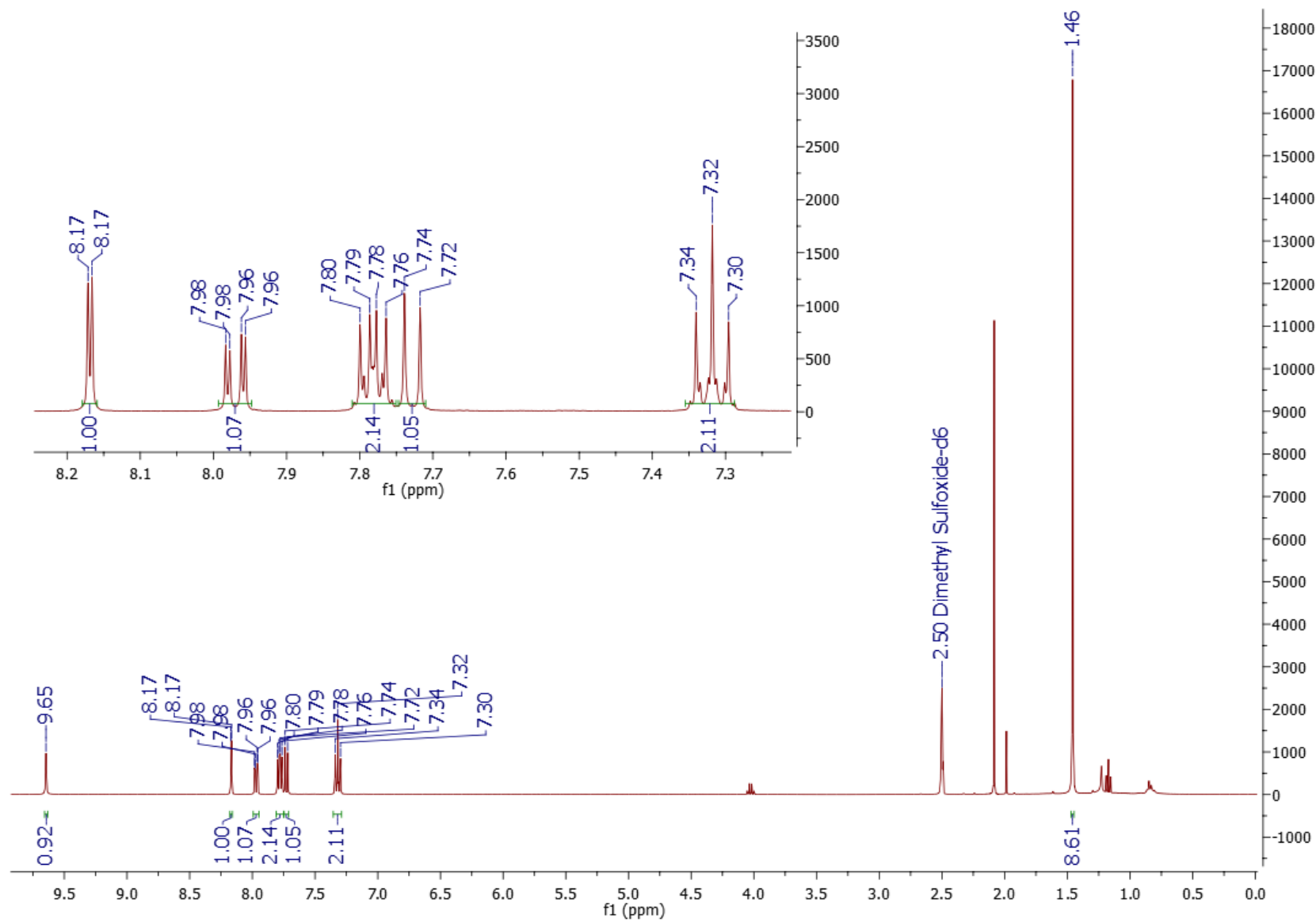
Espectro 246. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-40**



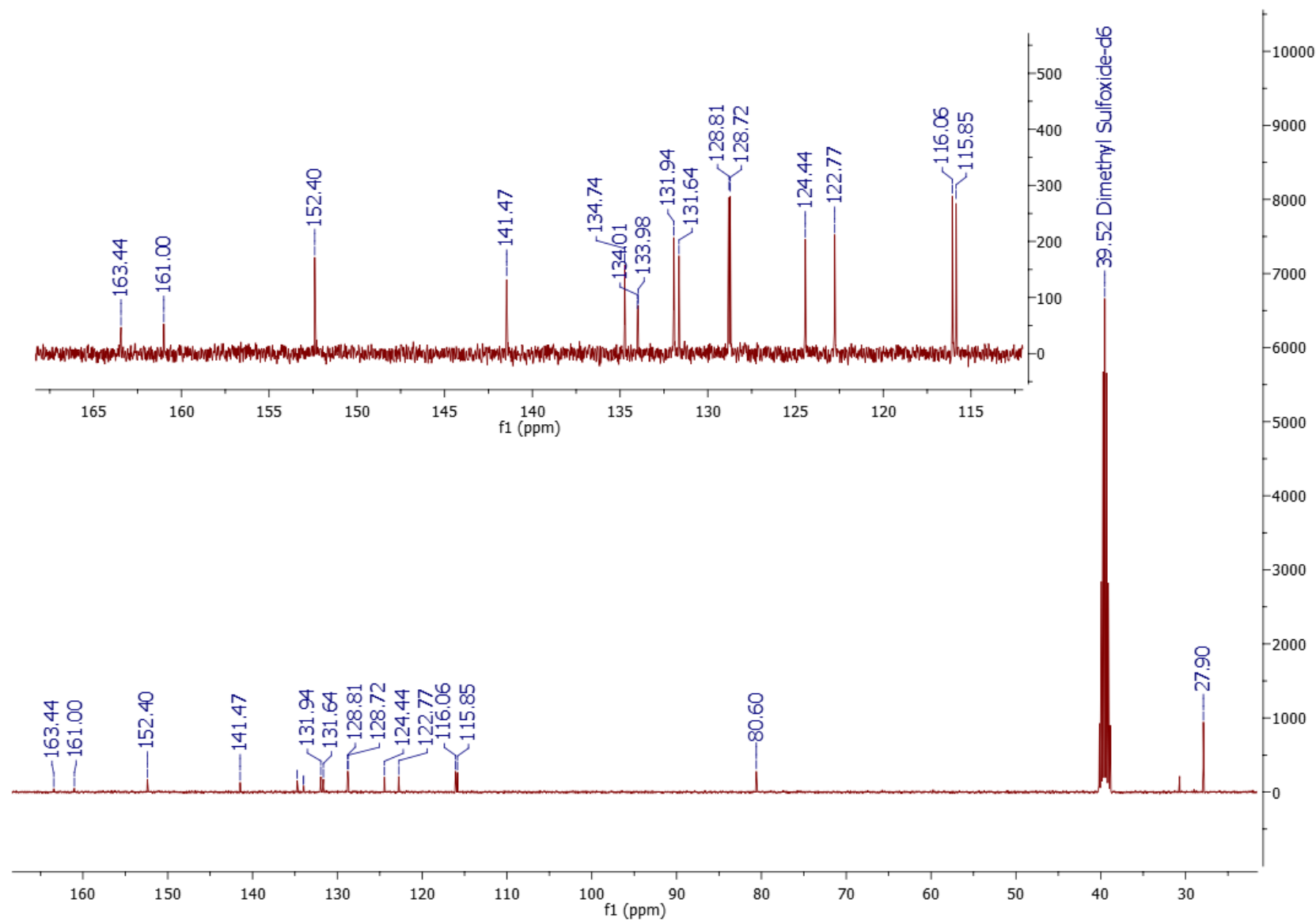
Espectro 247. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-40**



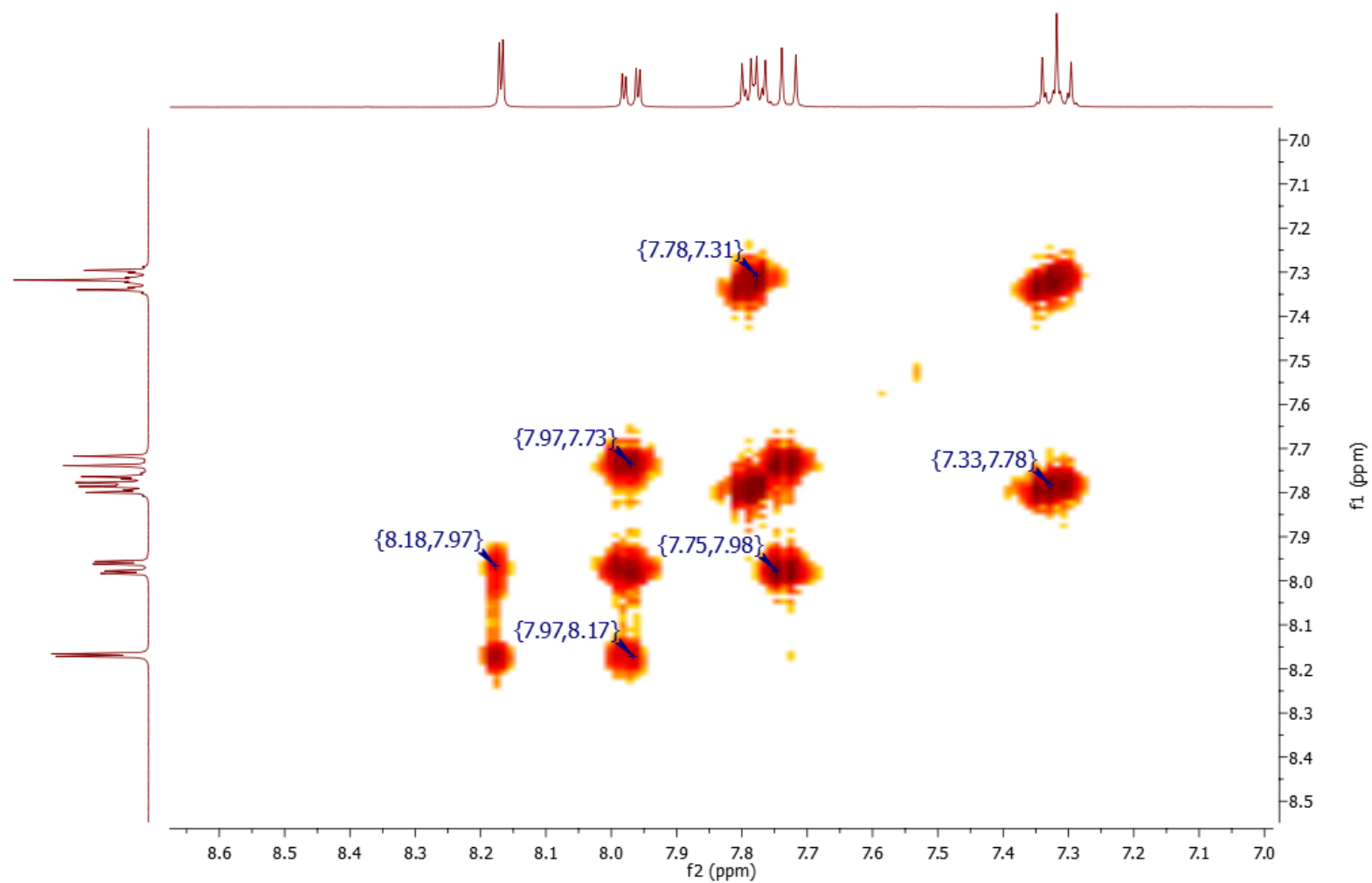
Espectro 248. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-40**



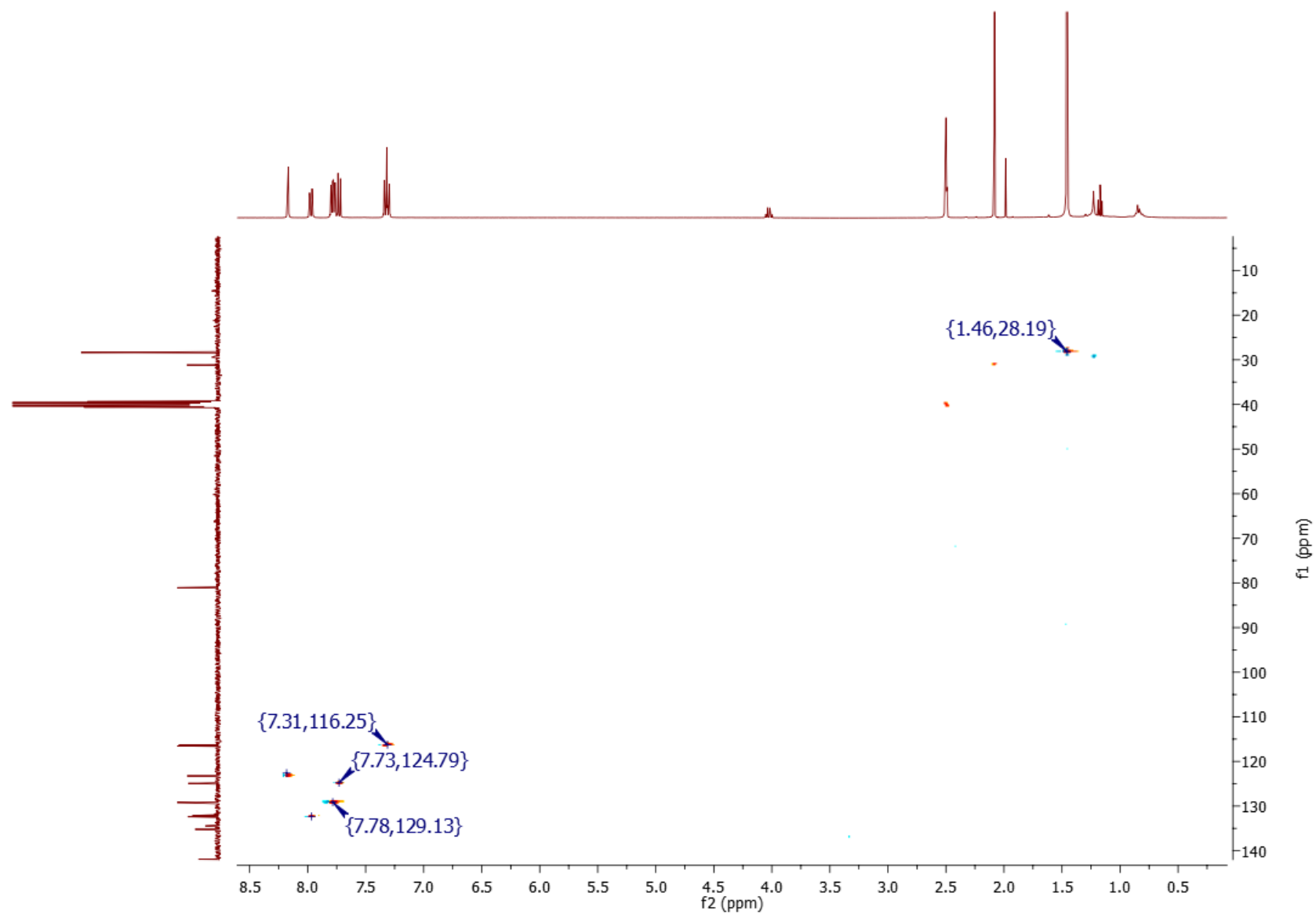
Espectro 249. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-41** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



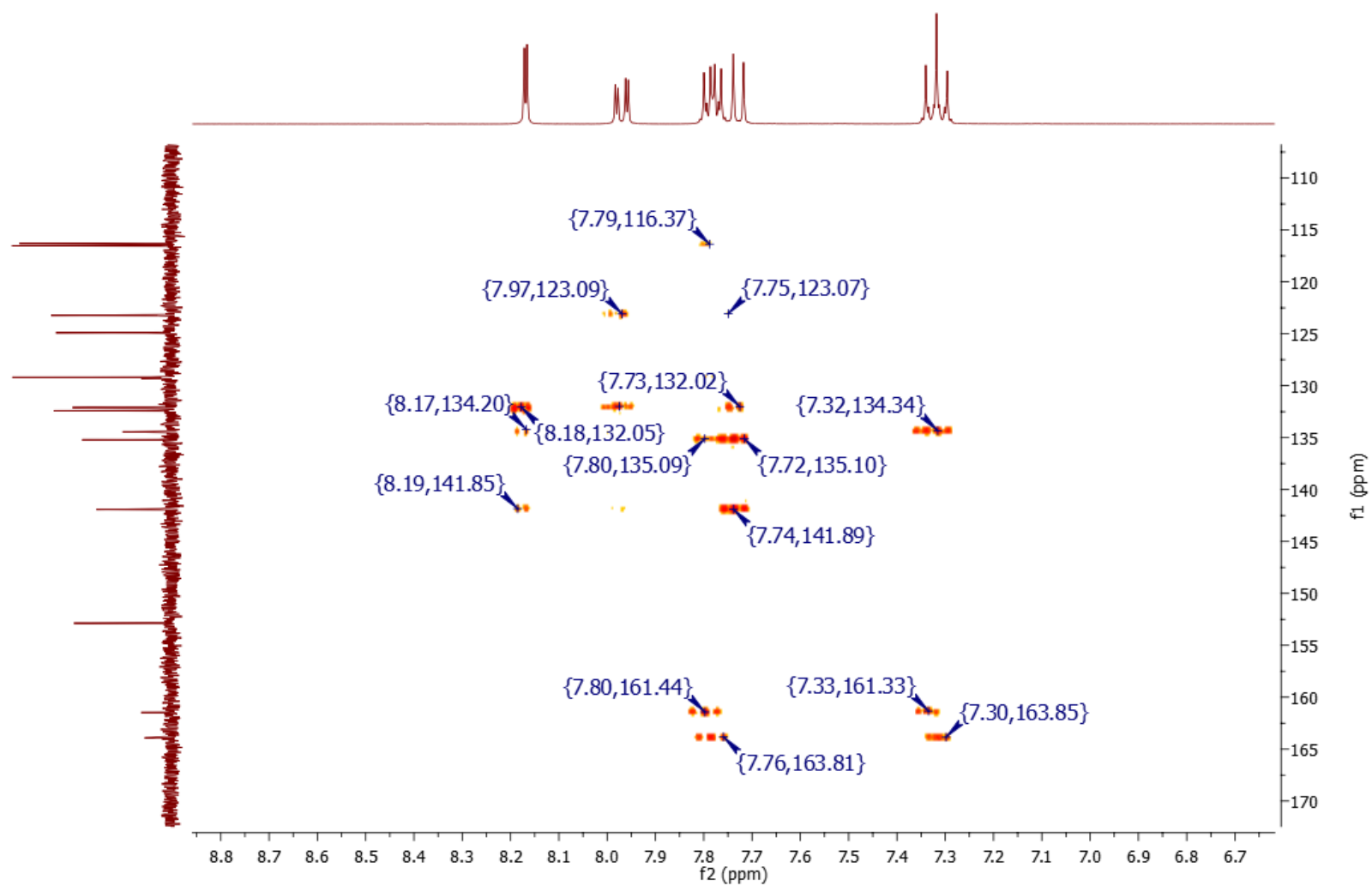
Espectro 250. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-41** (101MHz – DMSO-d_6)



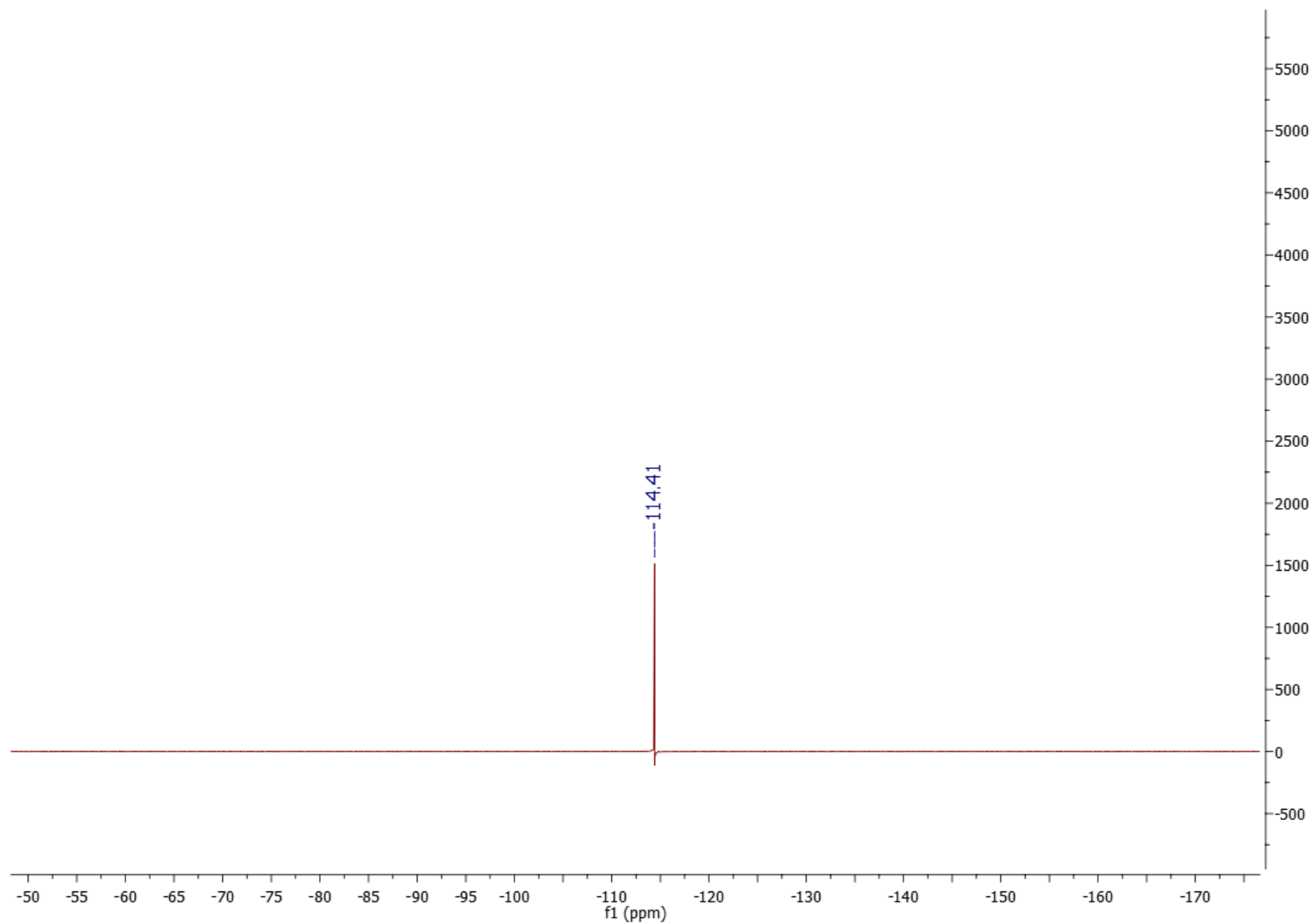
Espectro 251. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-41**



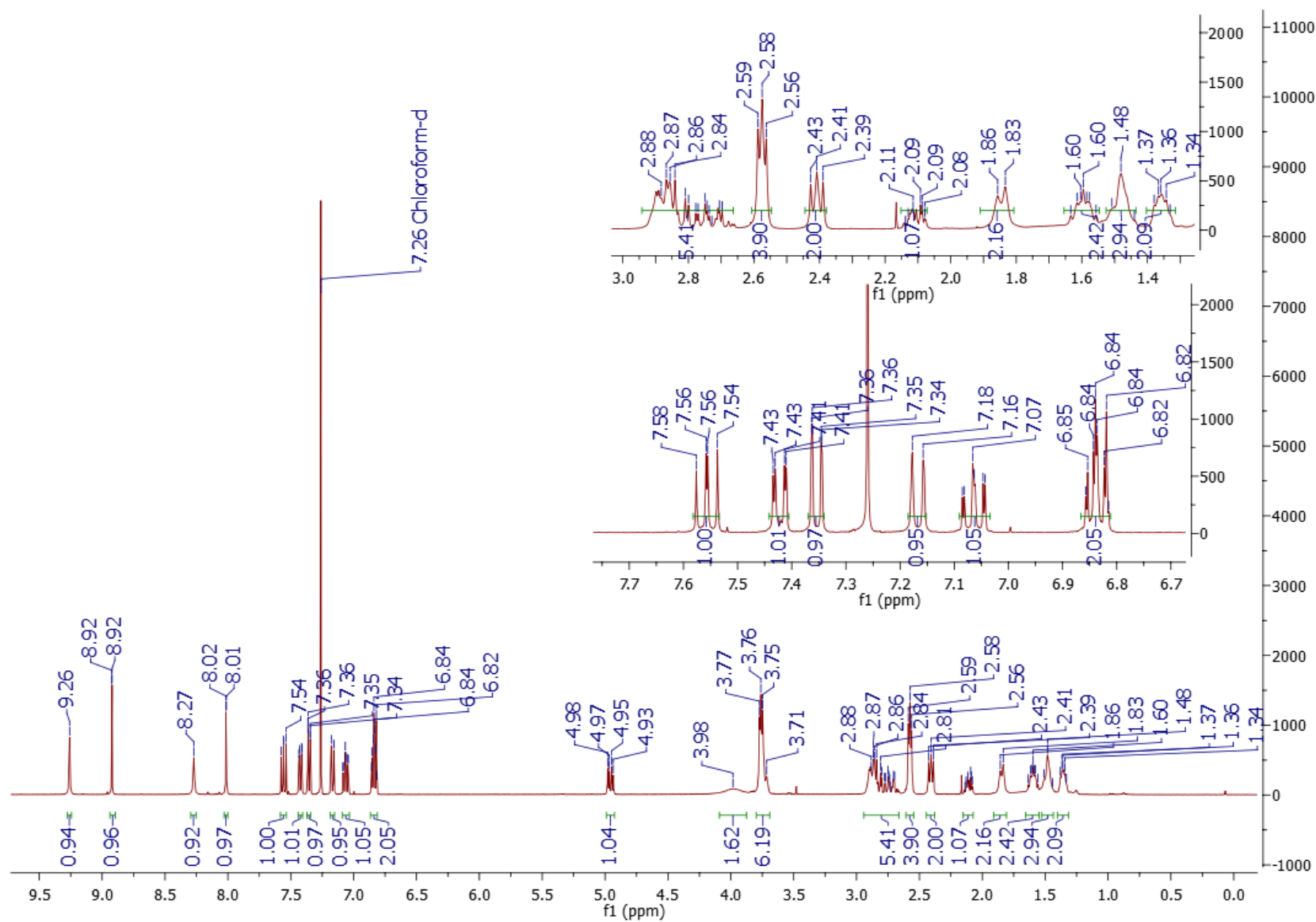
Espectro 252. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-41**



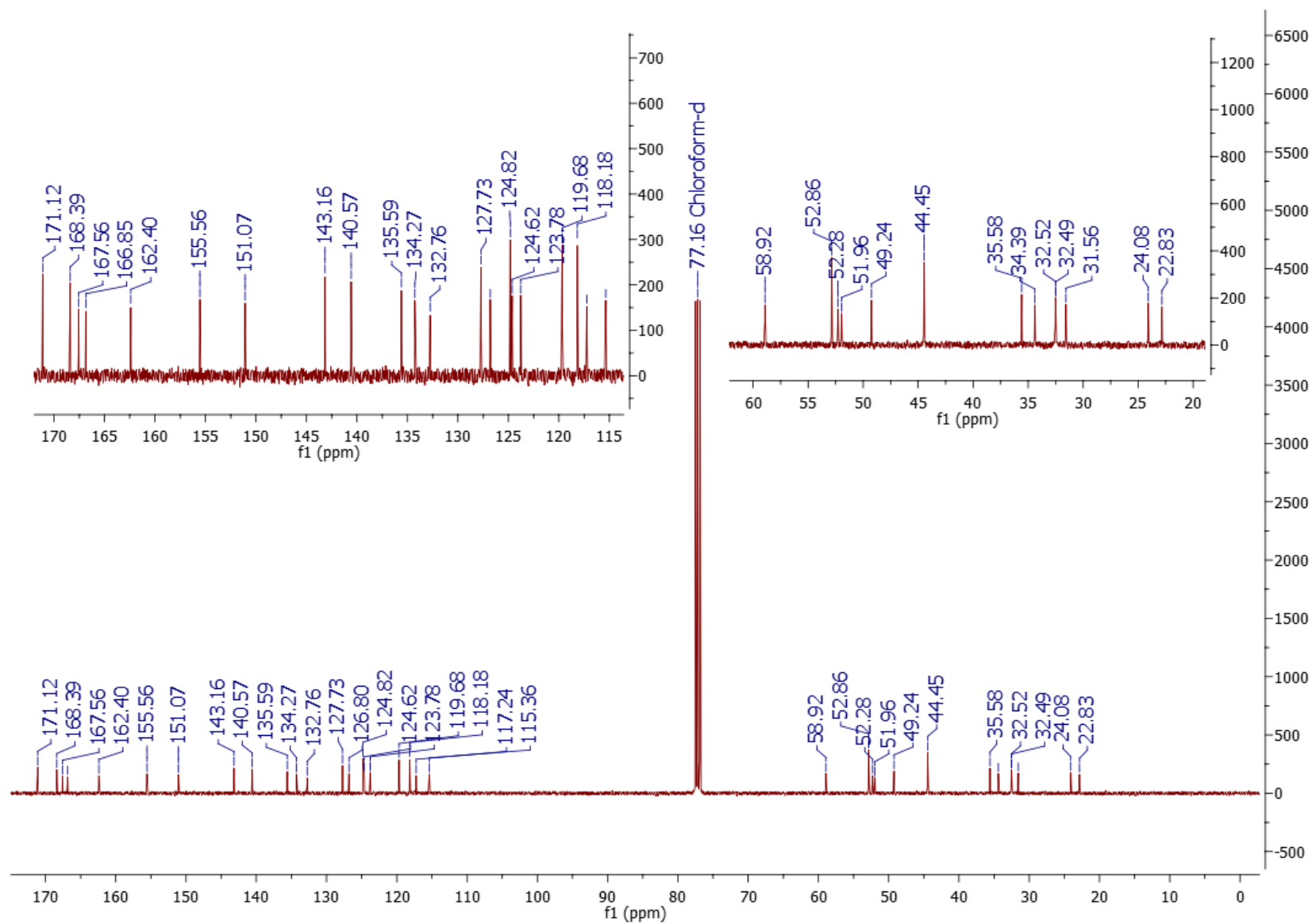
Espectro 253. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-41**



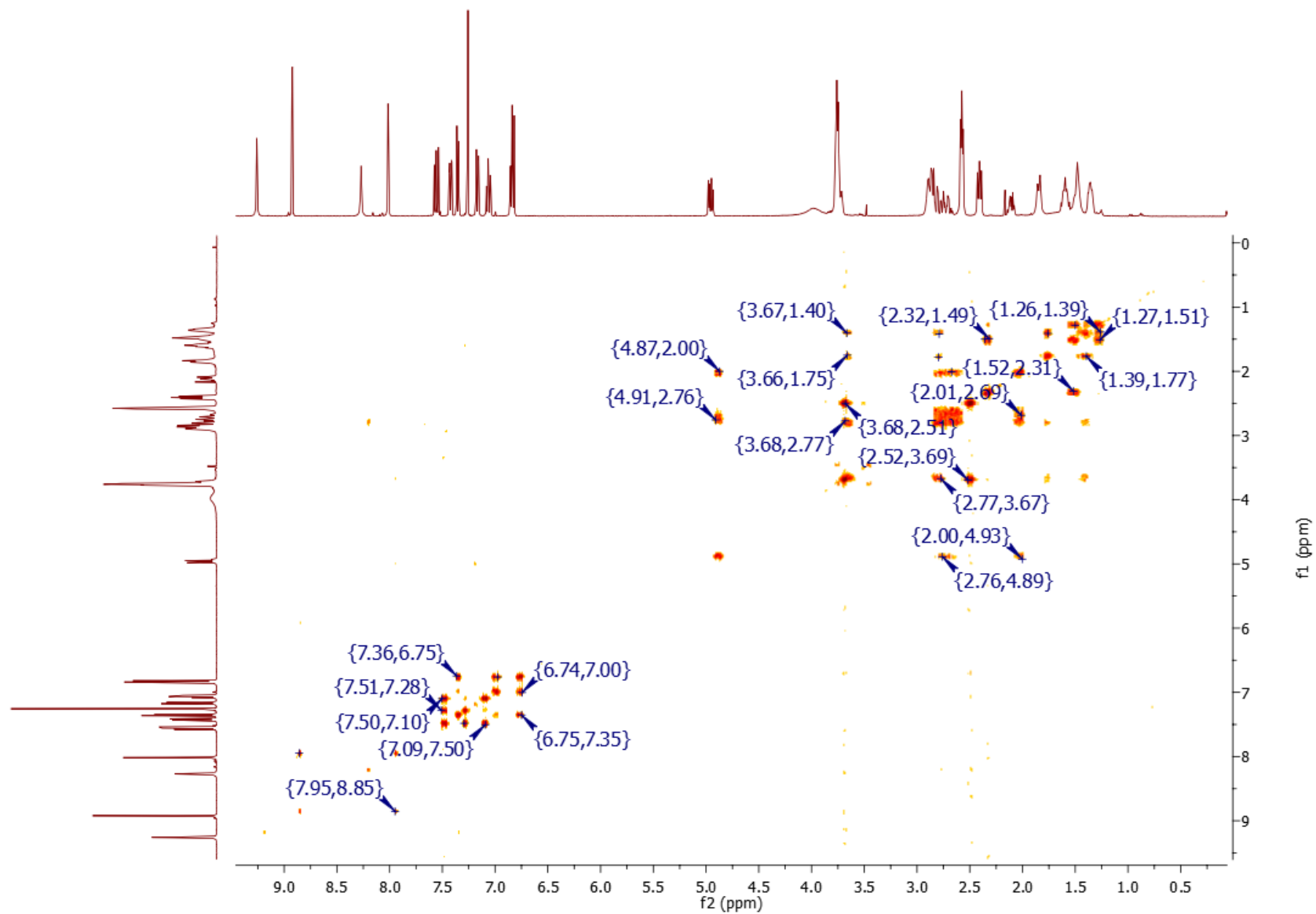
Espectro 254. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-41** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



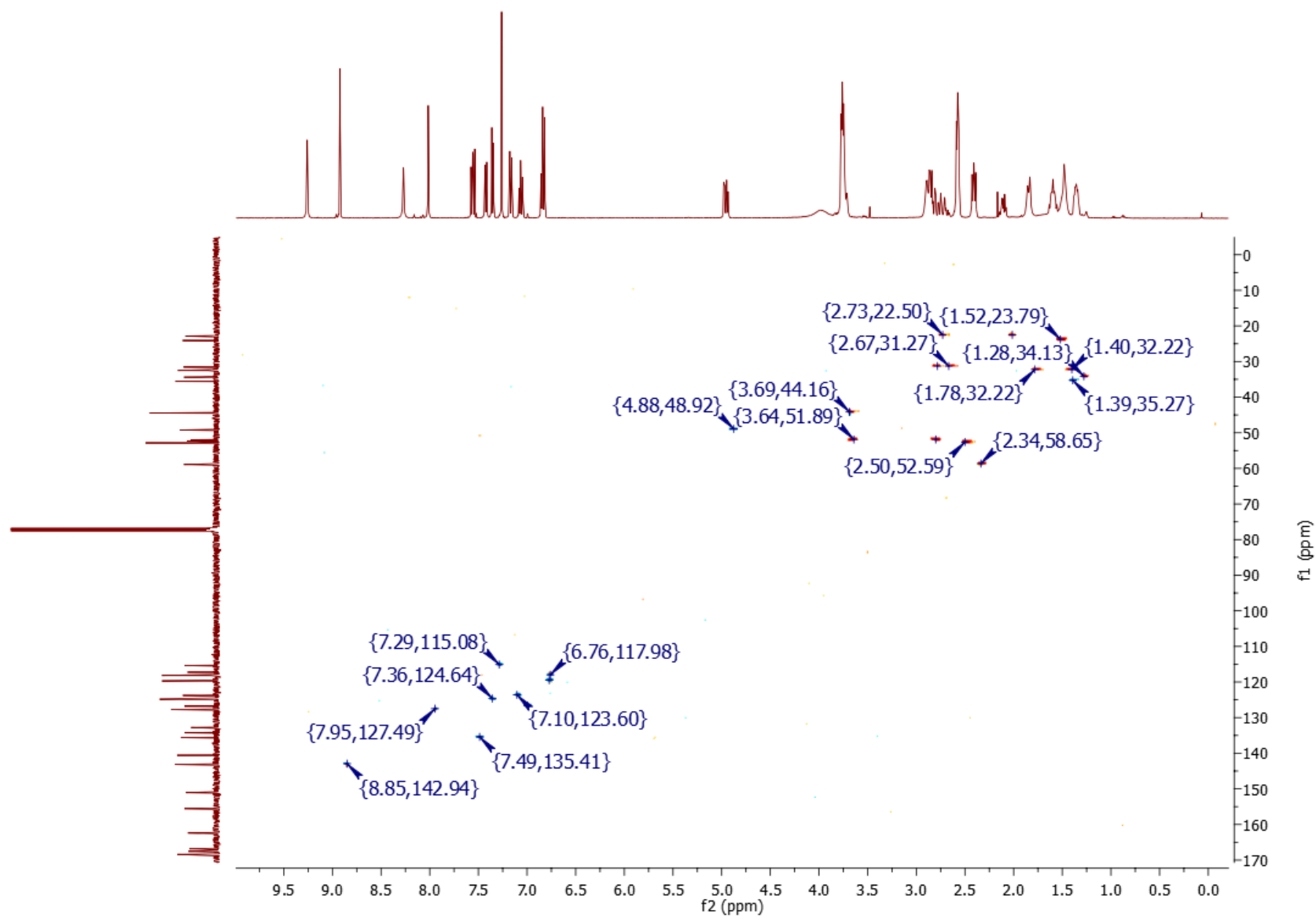
Espectro 255. Espectro de RMN de 1H do composto **ARP-42** (400MHz – CDCl₃)



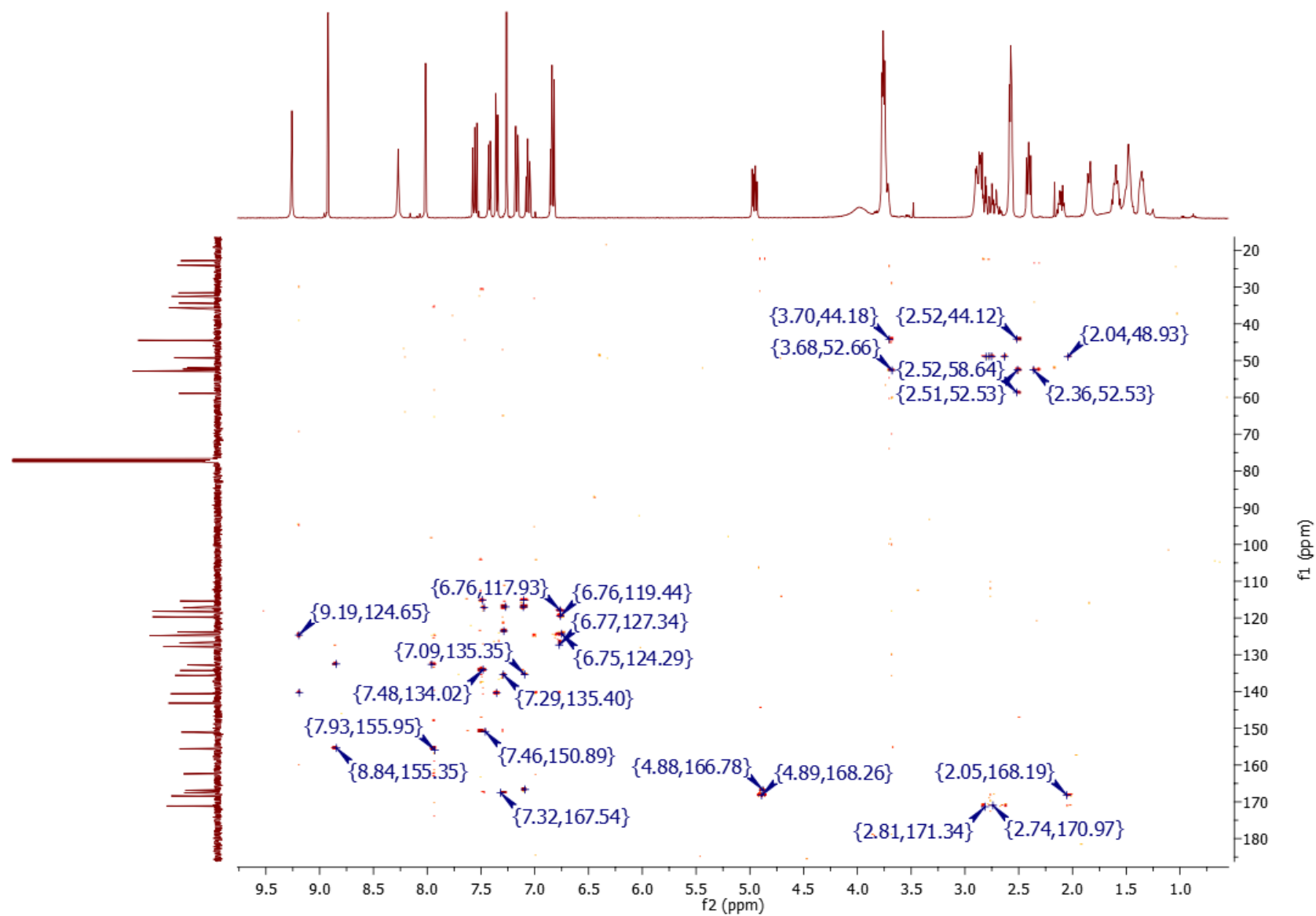
Espectro 256. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-42** (101MHz – CDCl_3)



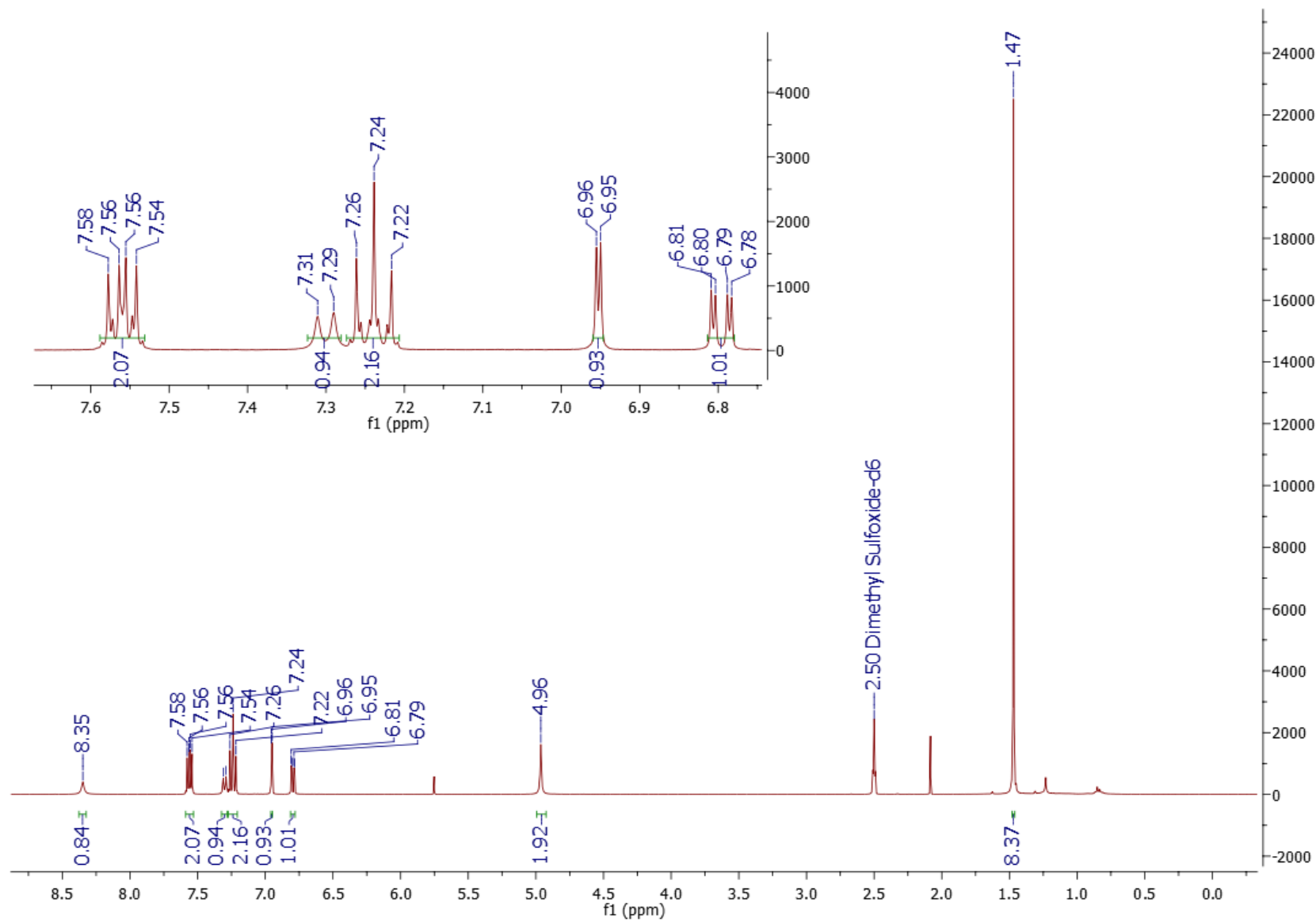
Espectro 257. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-42**



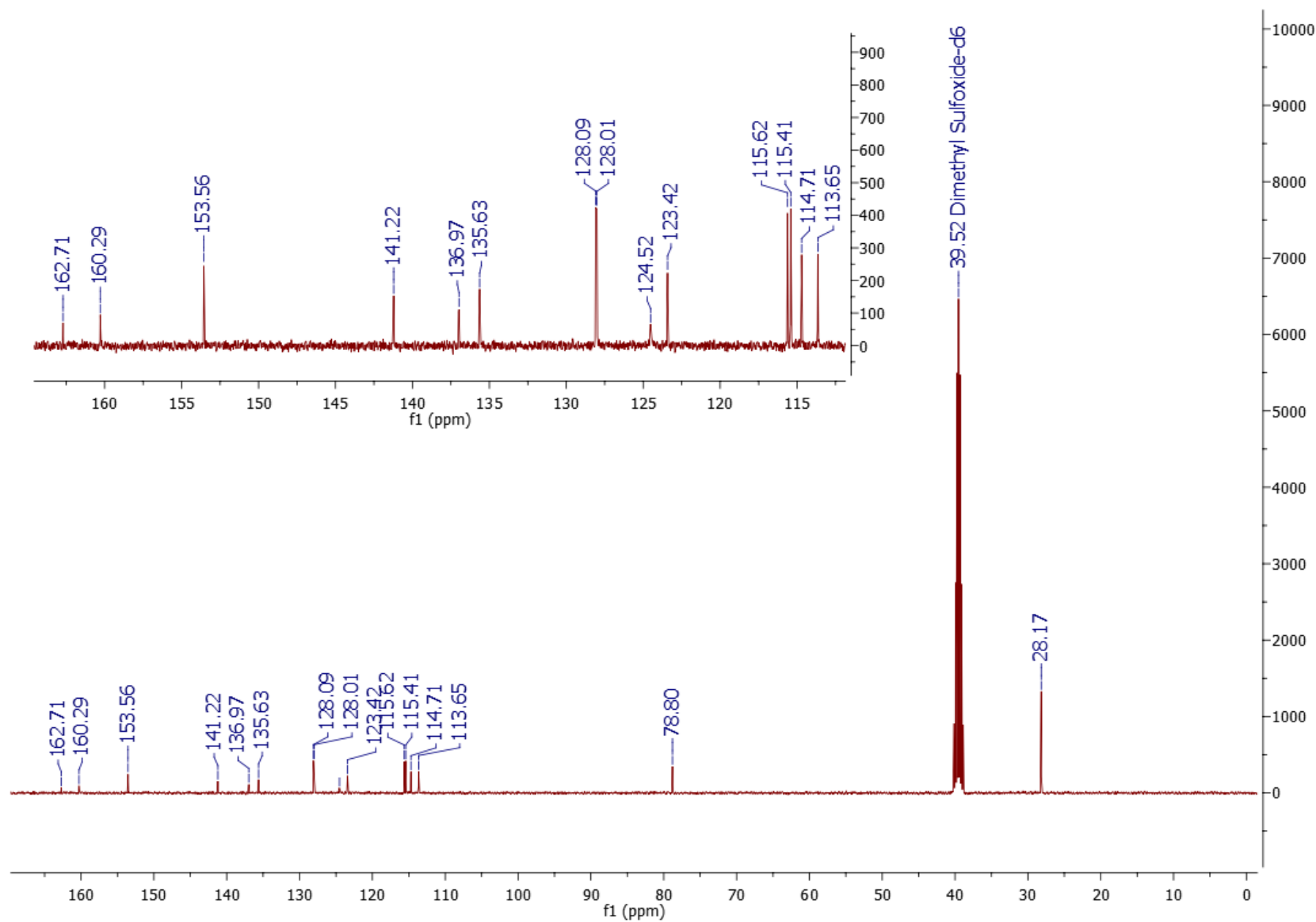
Espectro 258. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-42**



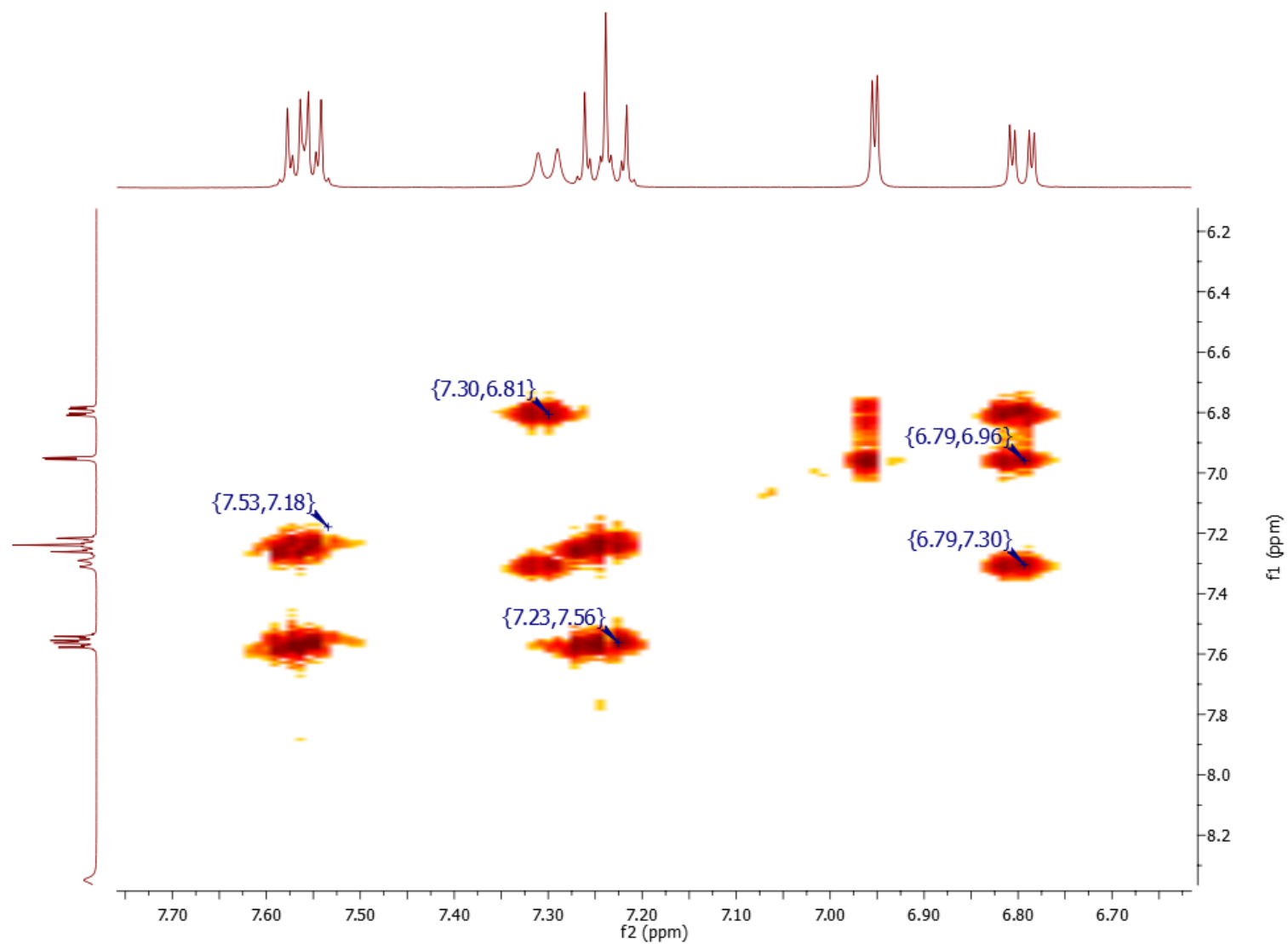
Espectro 259. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-42**



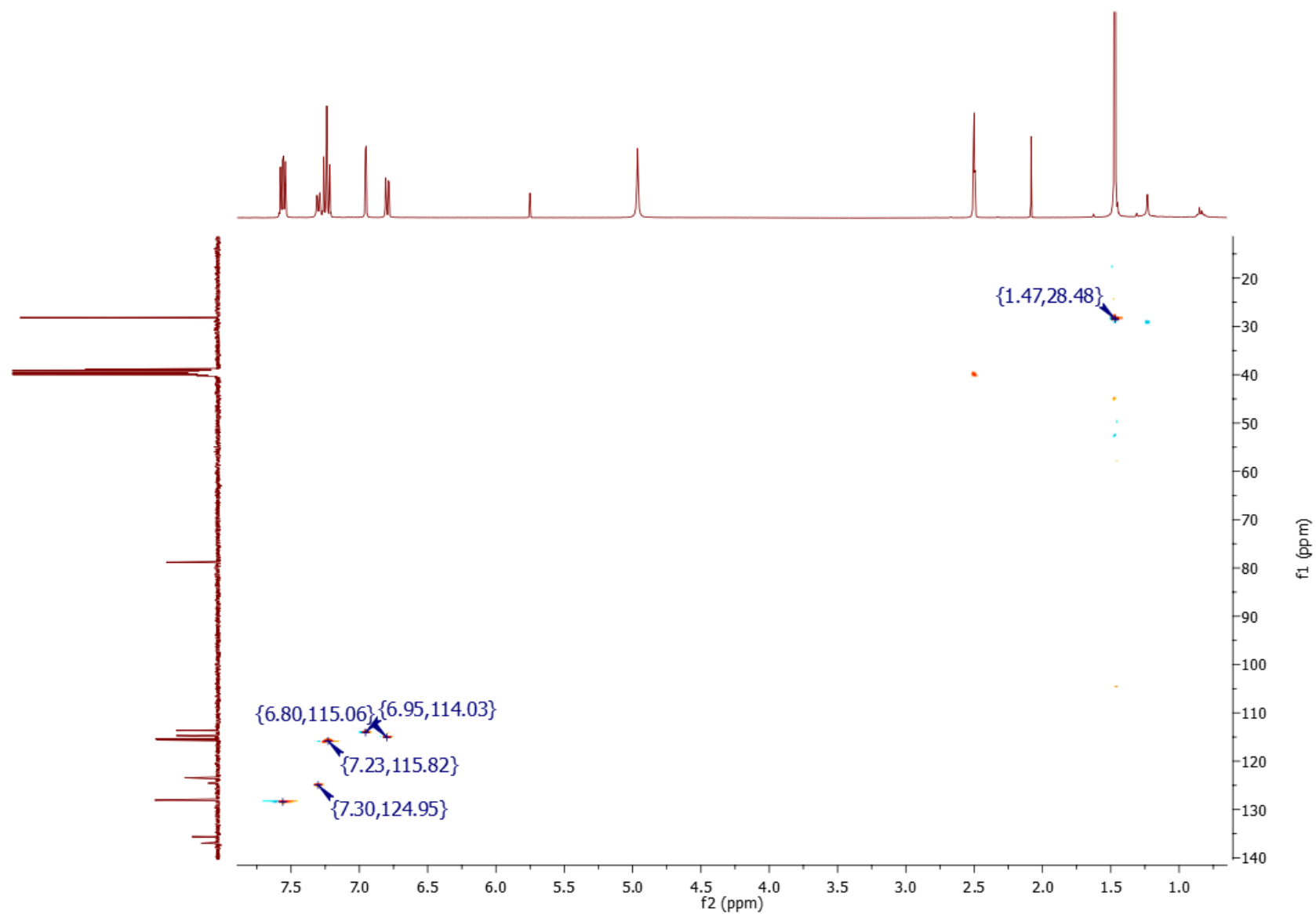
Espectro 260. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-43** (400MHz – DMSO-*d*₆)



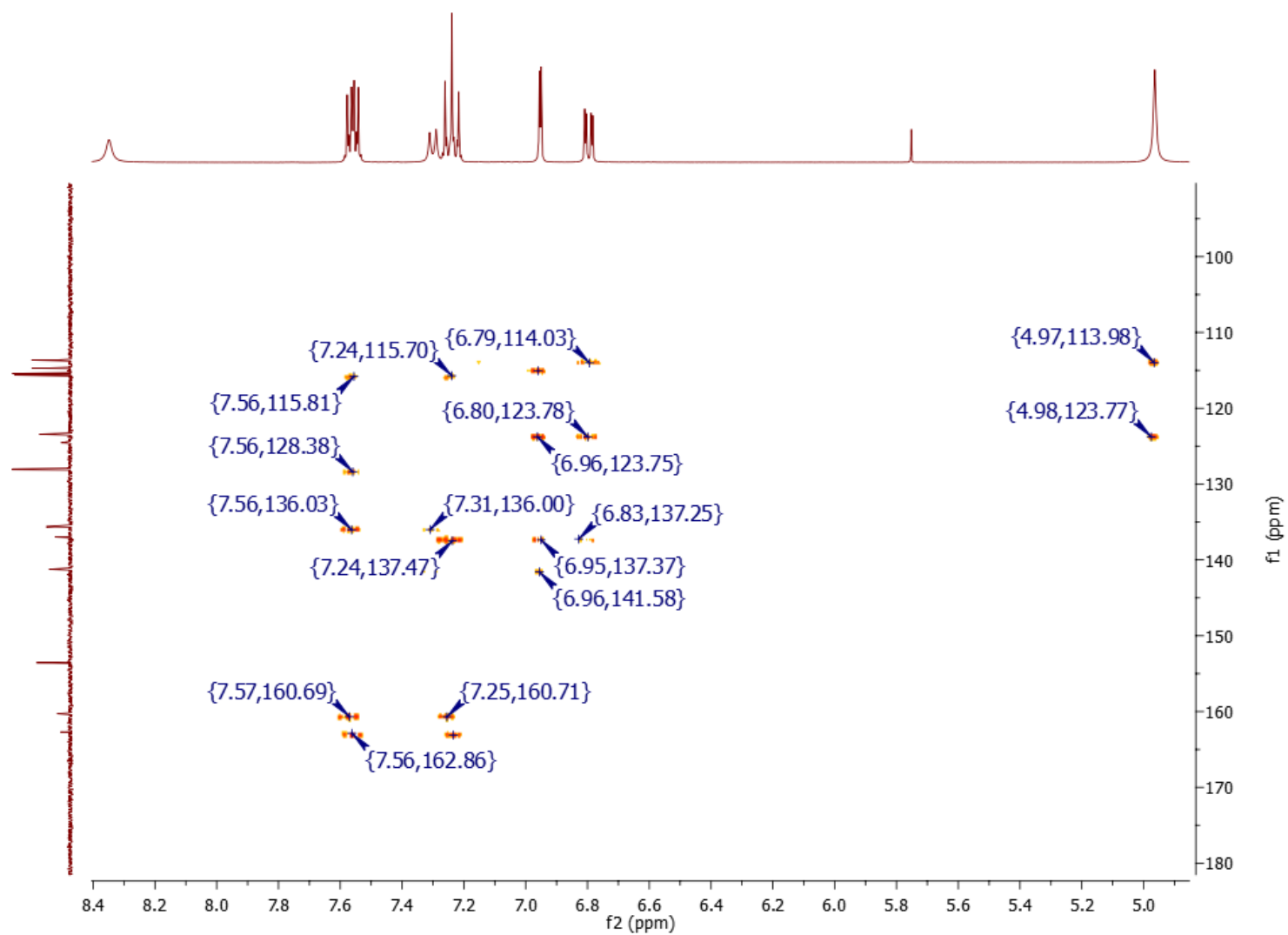
Espectro 261. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-43** (101MHz – DMSO-*d*₆)



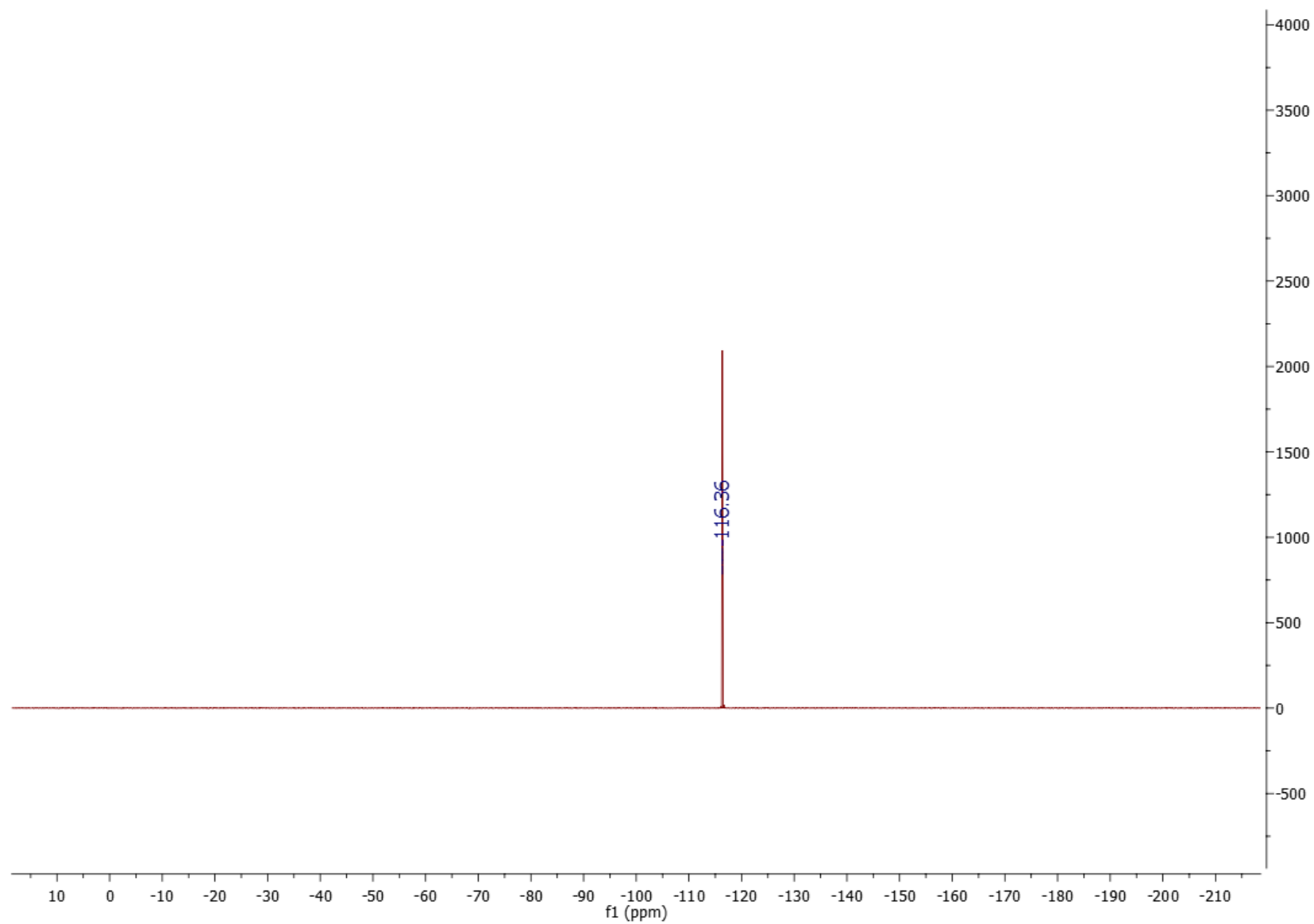
Espectro 262. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-43**



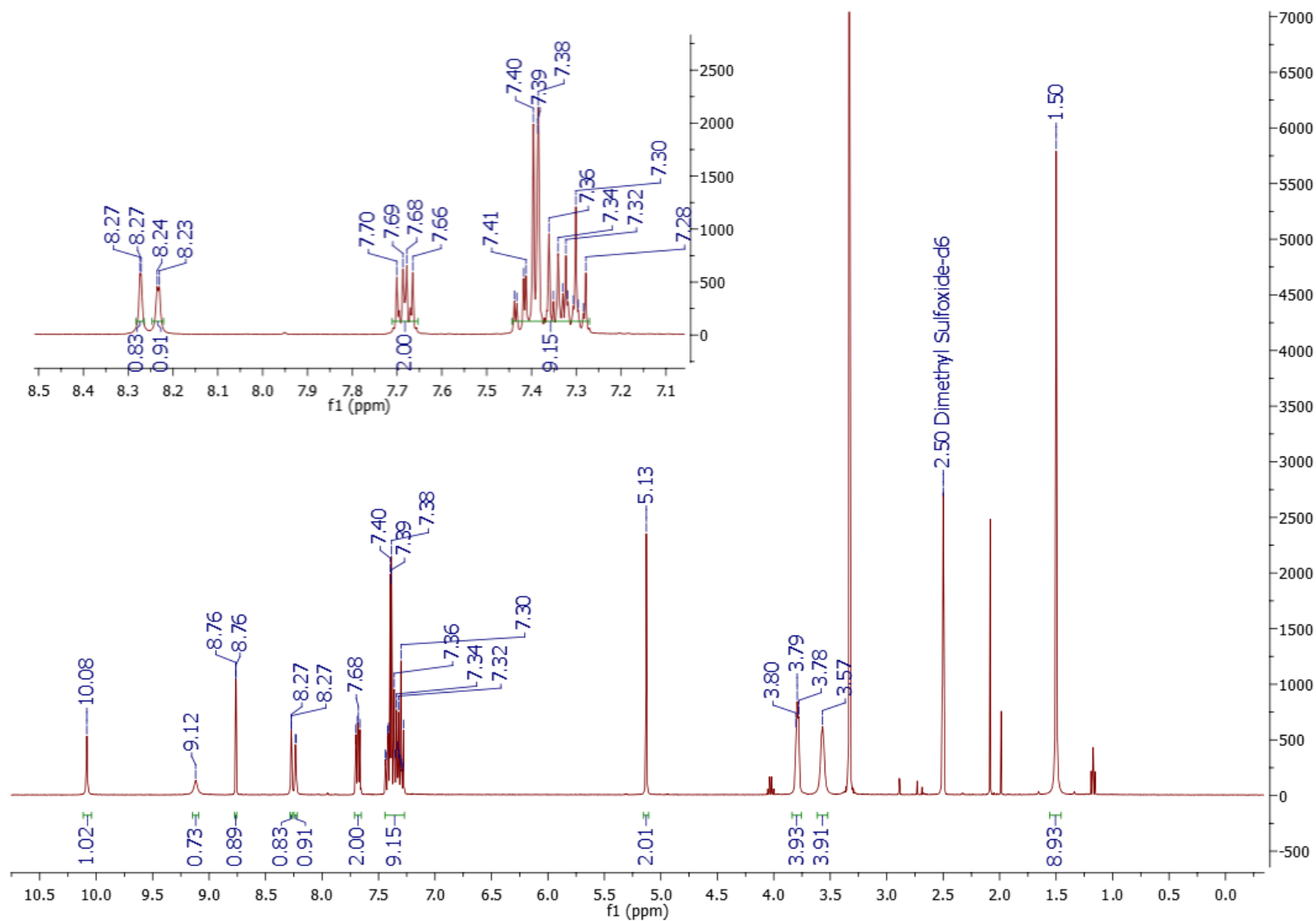
Espectro 263. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-43**



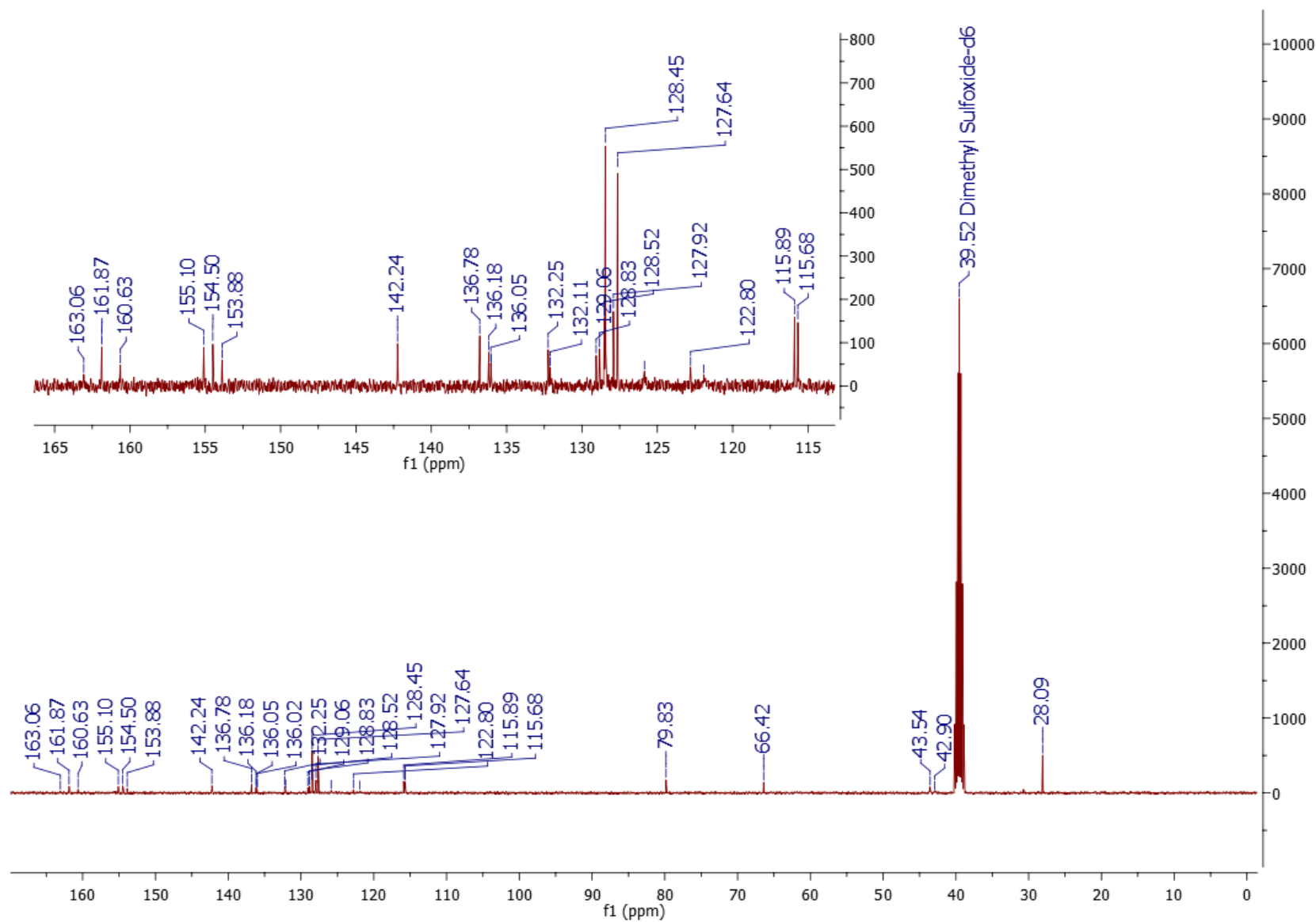
Espectro 264. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-43**



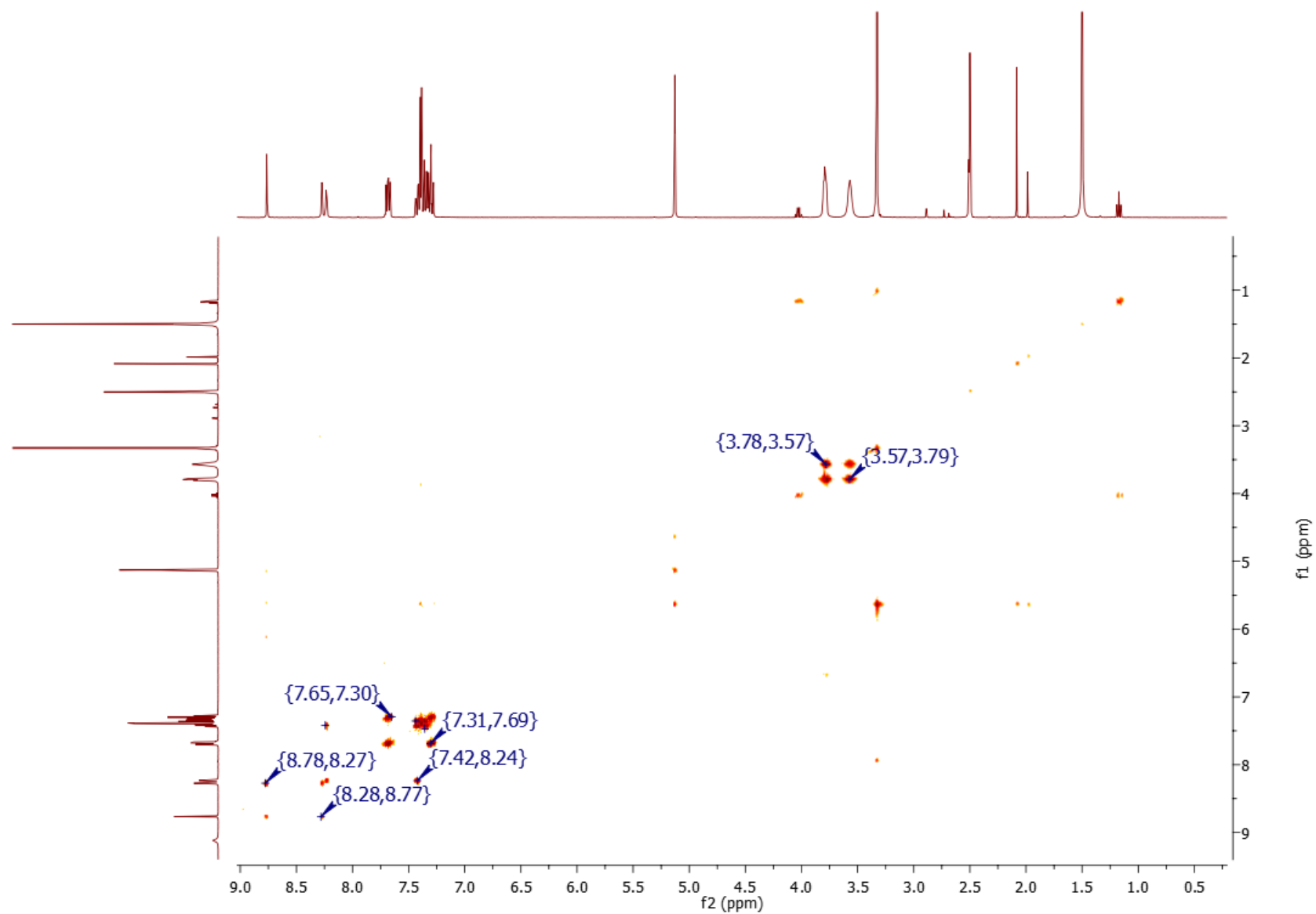
Espectro 265. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-43** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



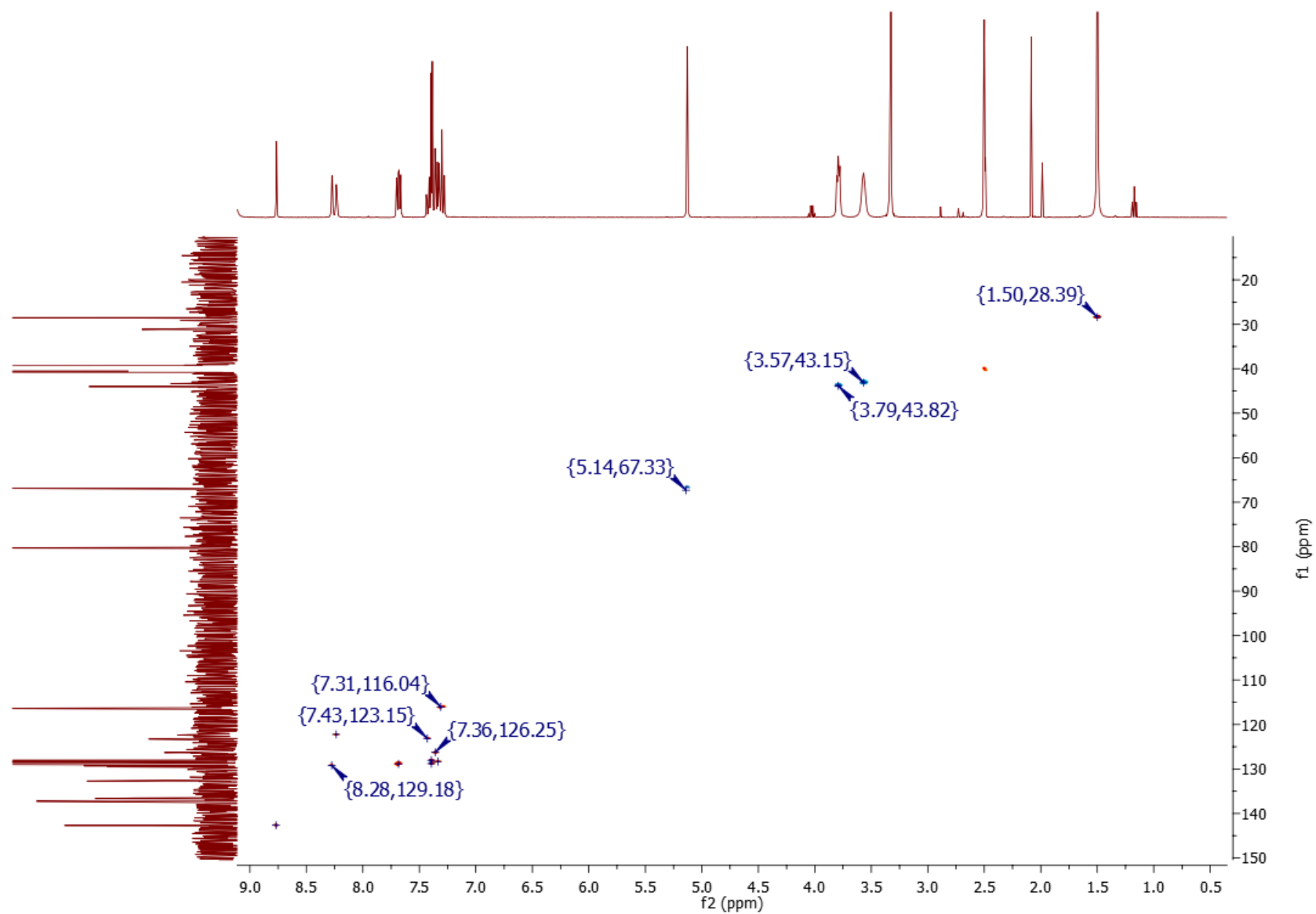
Espectro 266. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-44** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



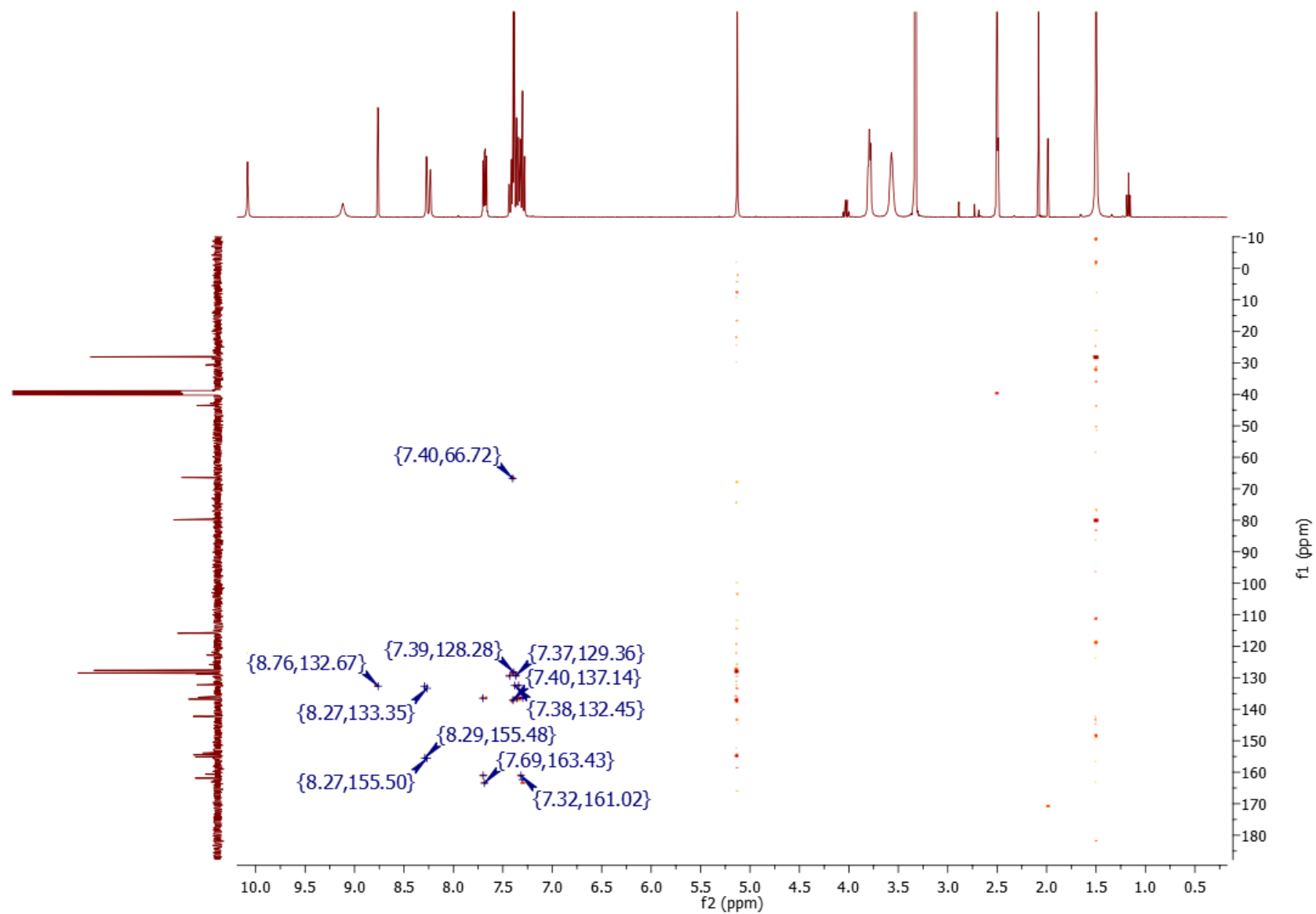
Espectro 267. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-44** (101MHz – DMSO-*d*₆)



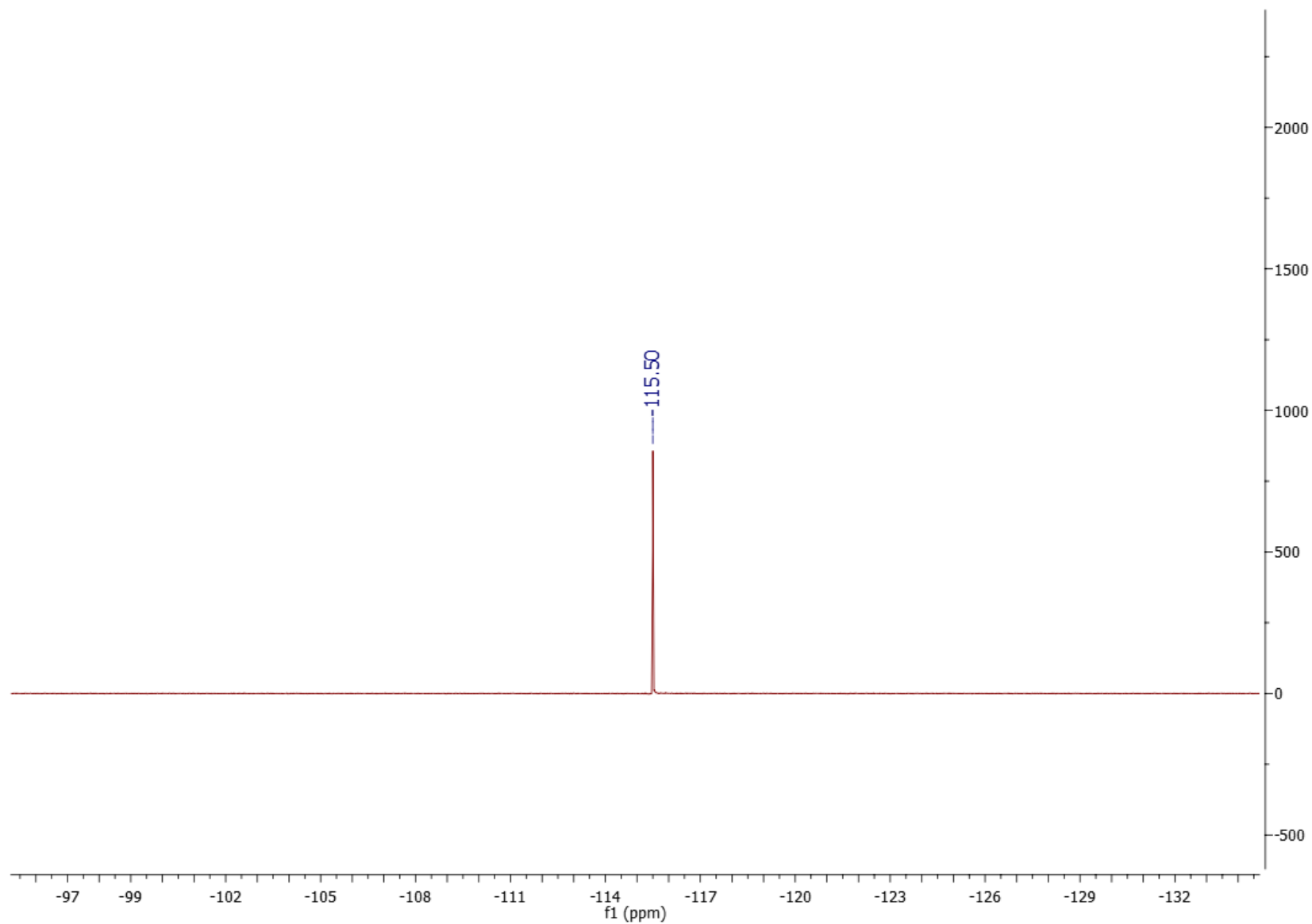
Espectro 268. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-44**



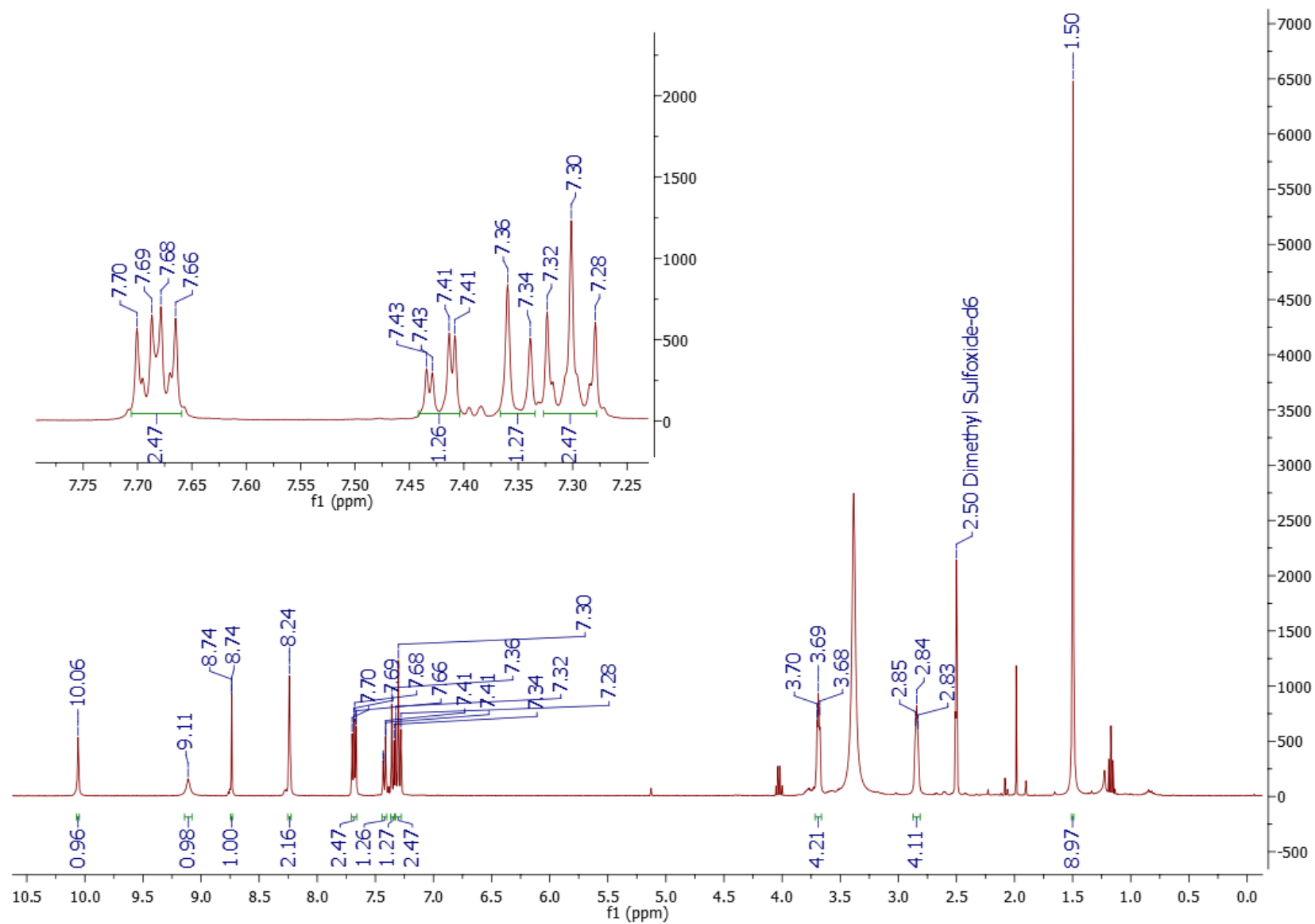
Espectro 269. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-44**



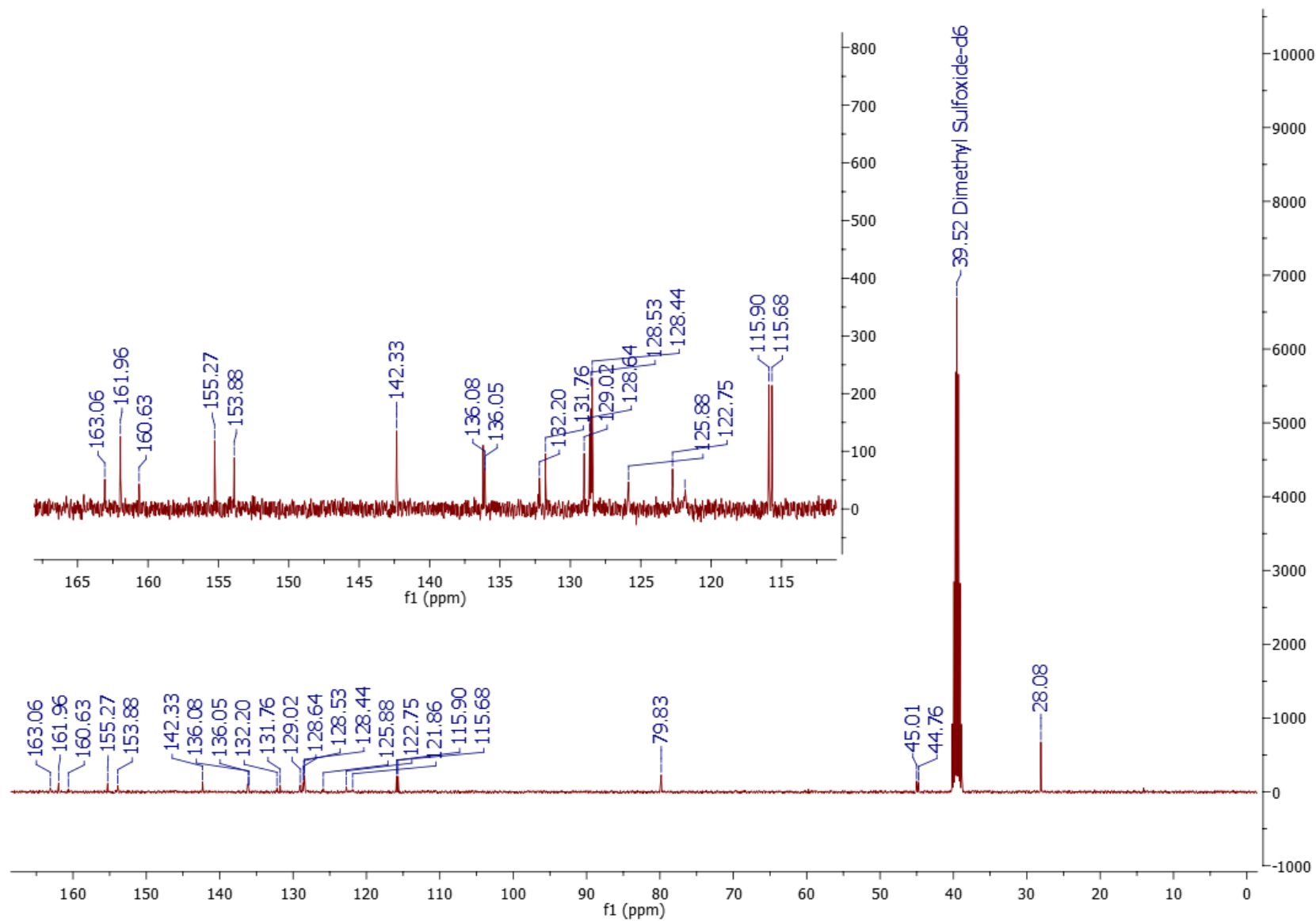
Espectro 270. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-44**



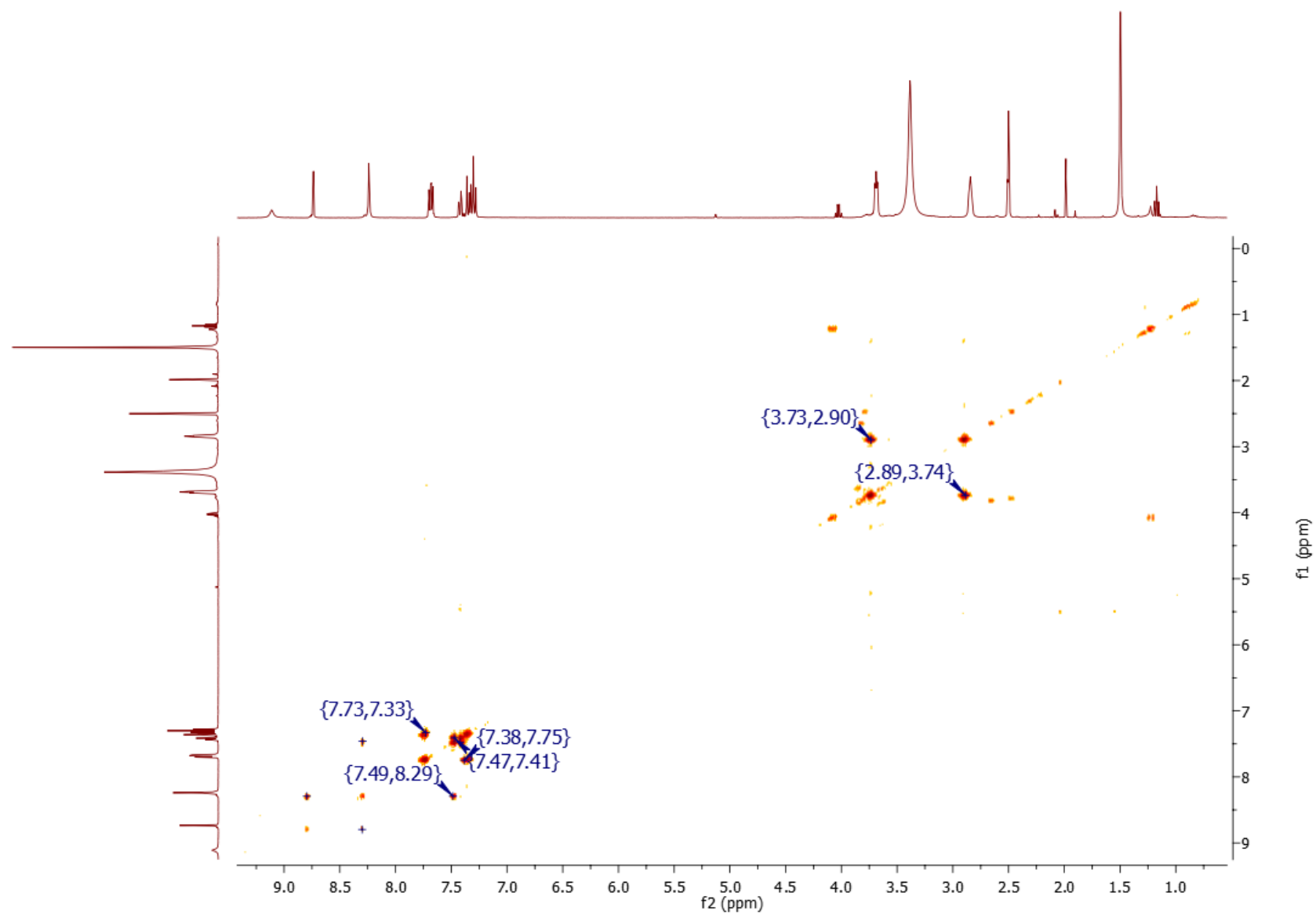
Espectro 271. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-44** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



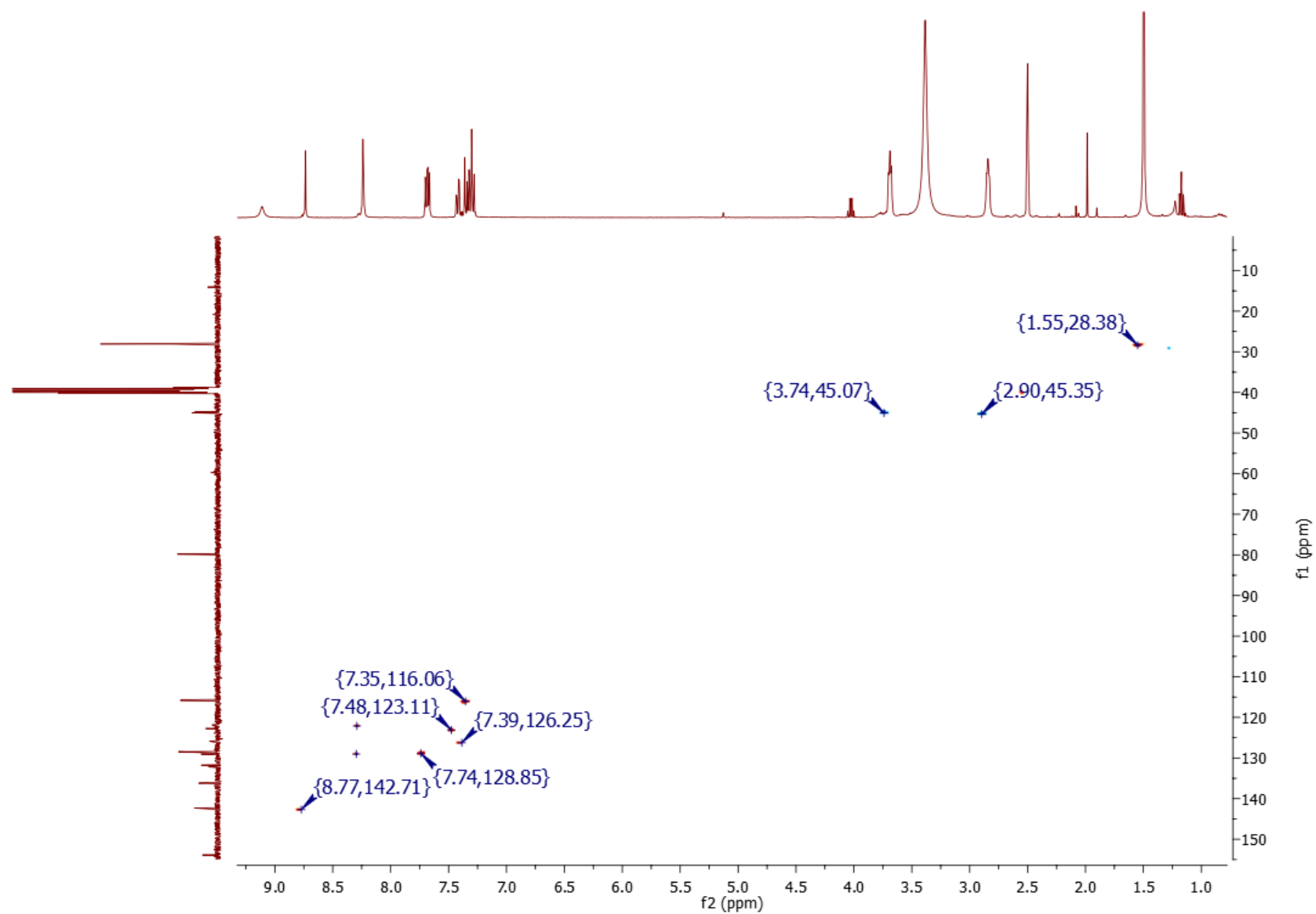
Espectro 272. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-45** (400MHz – $\text{DMSO}-d_6$)



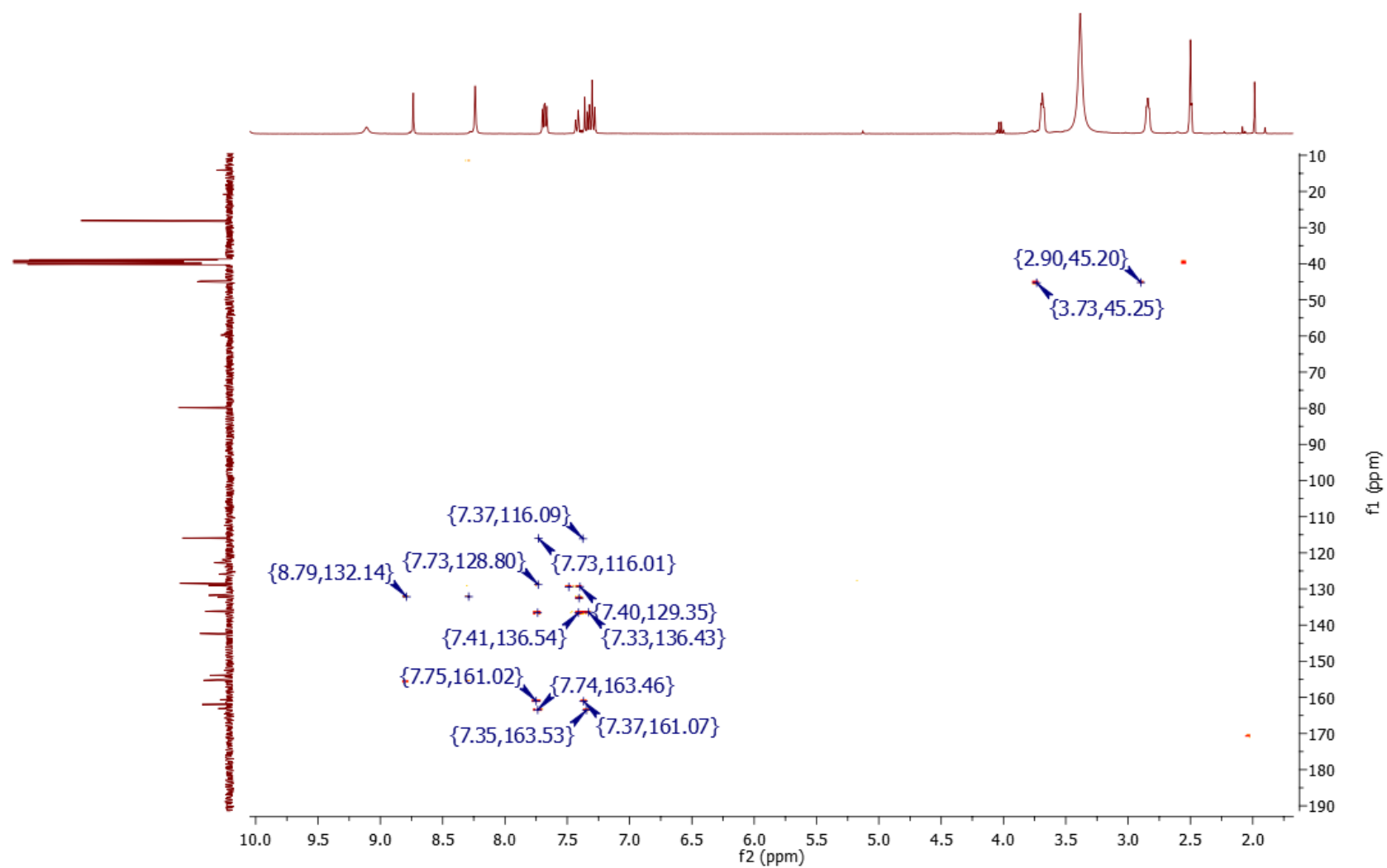
Espectro 273. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-45** (101MHz – DMSO-d₆)



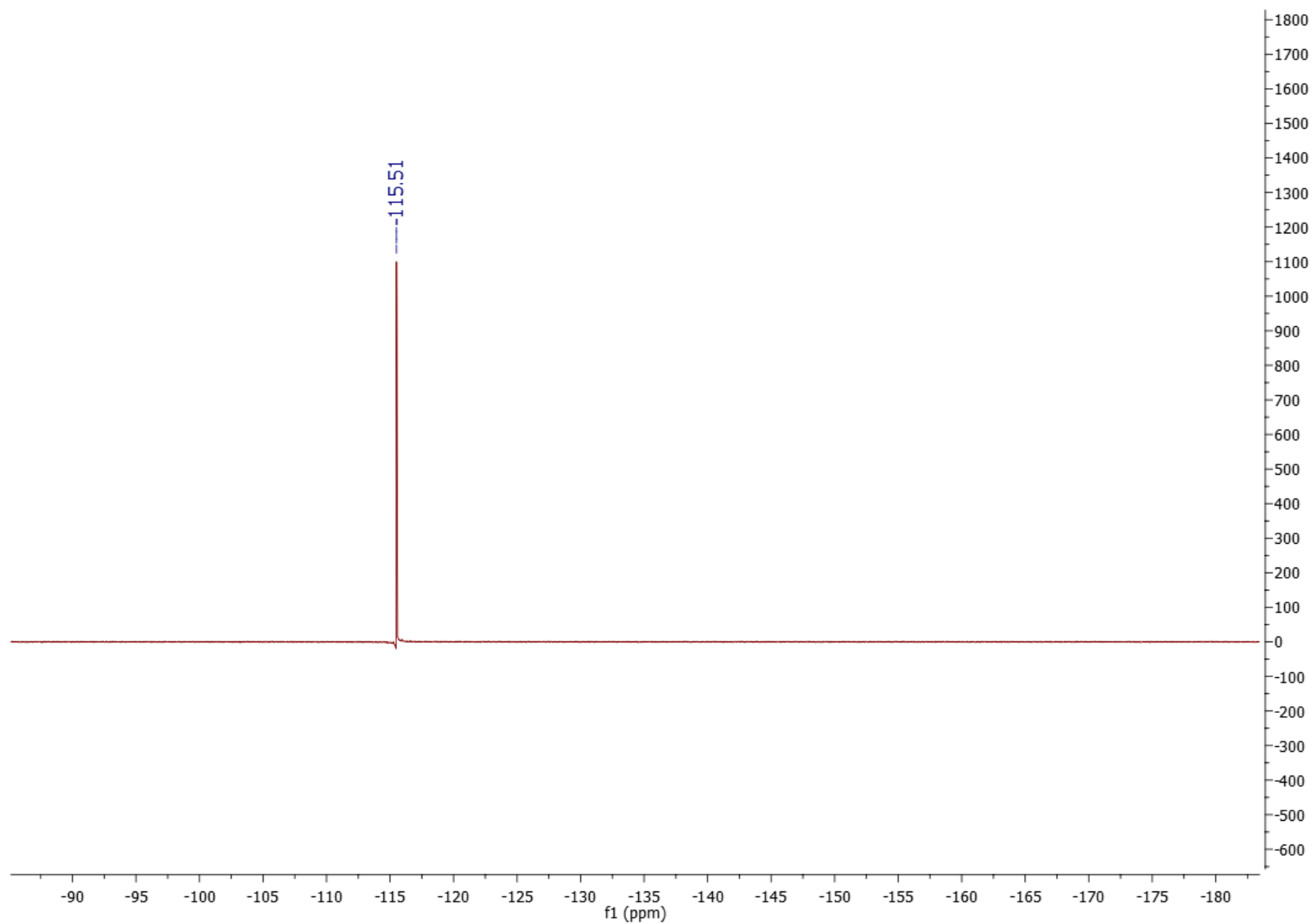
Espectro 274. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-45**



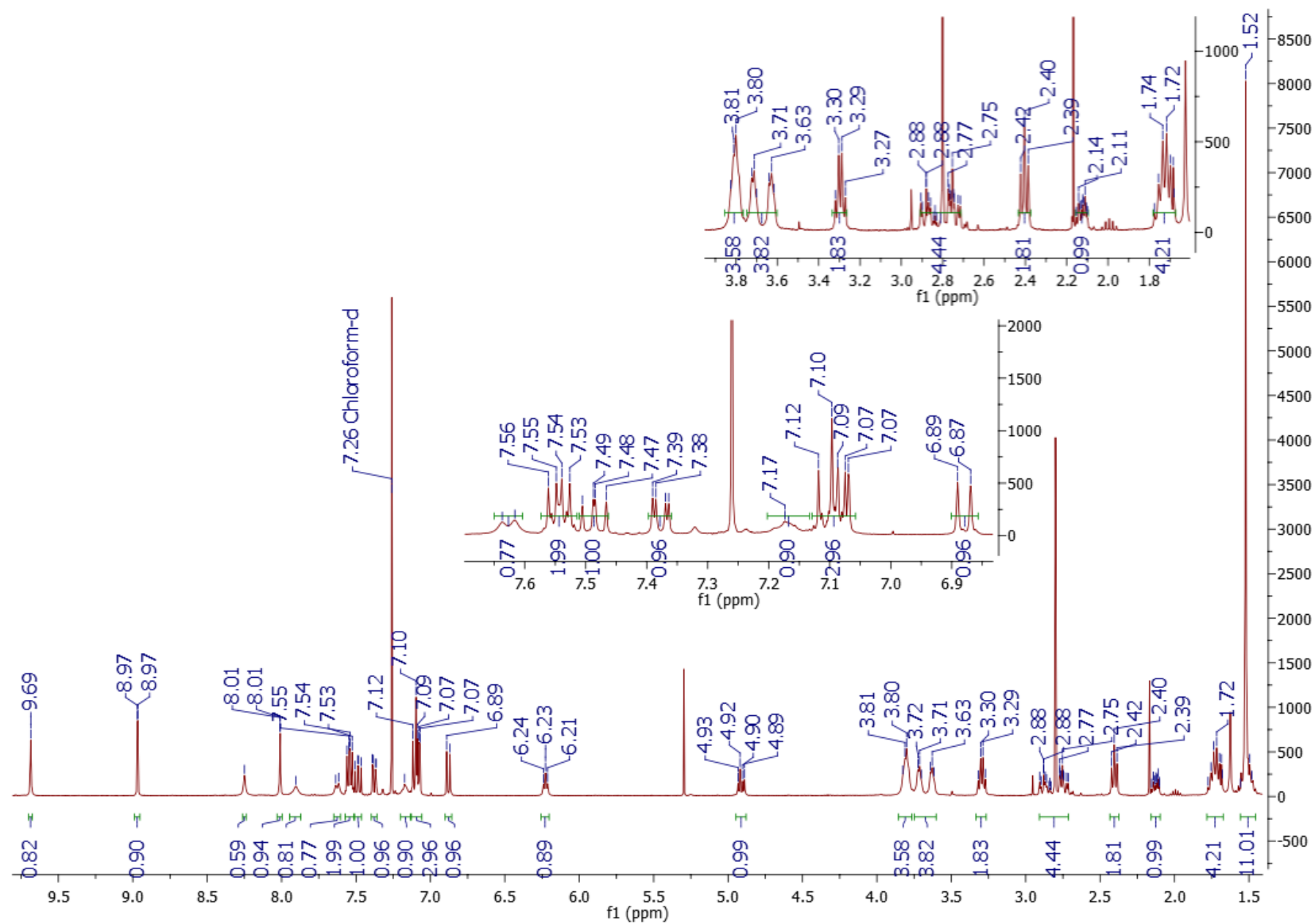
Espectro 275. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-45**



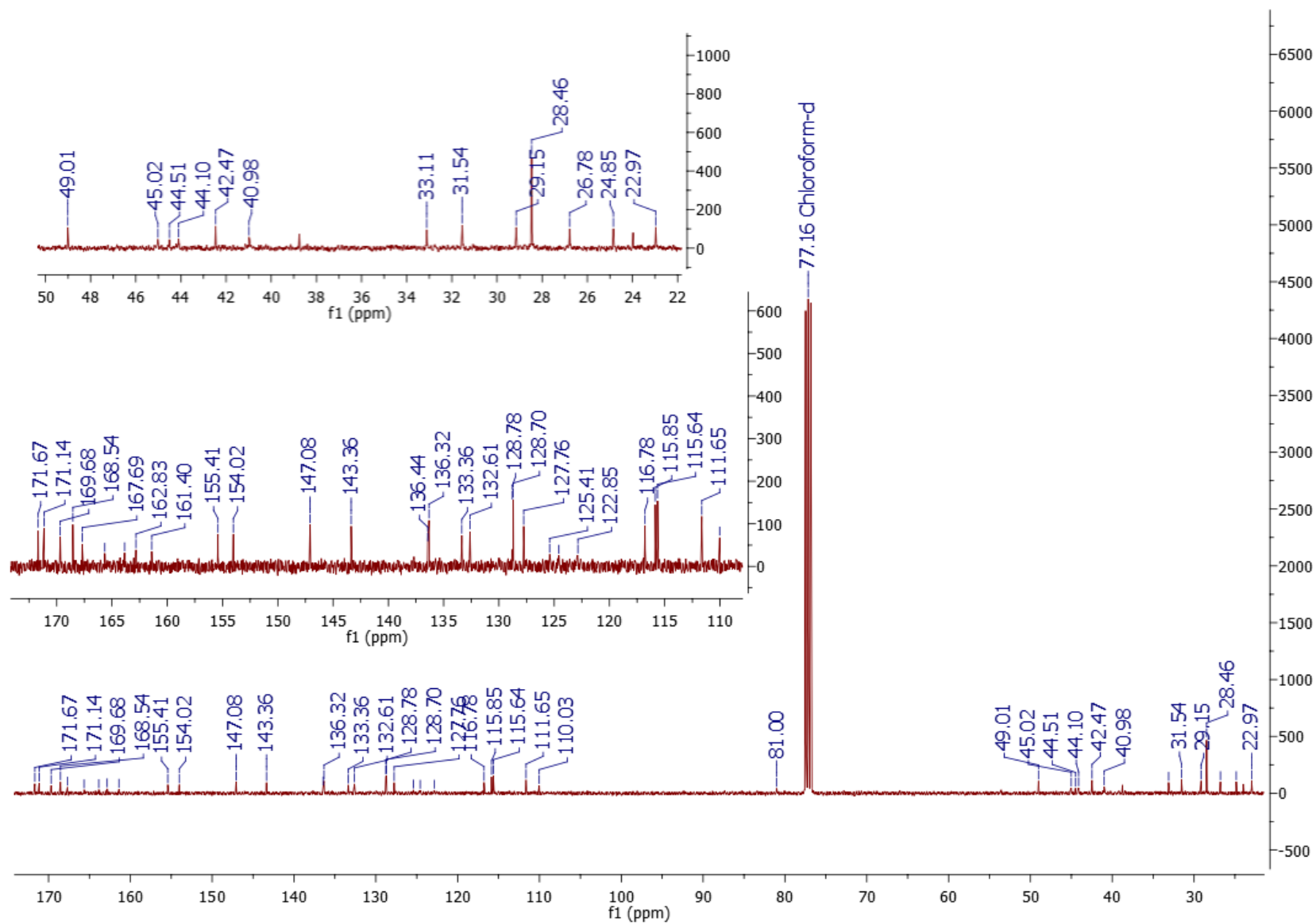
Espectro 276. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-45**



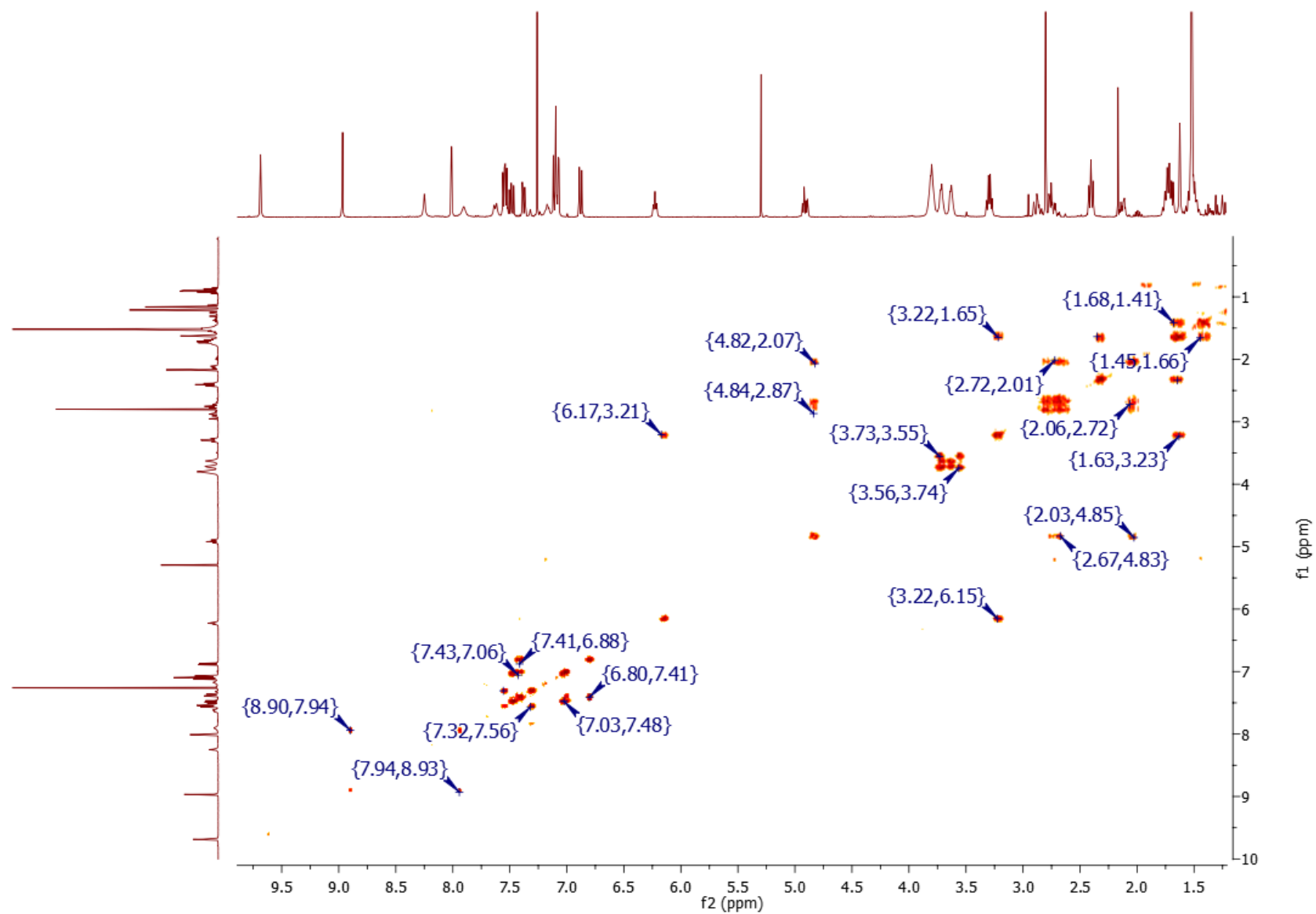
Espectro 277. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-45** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



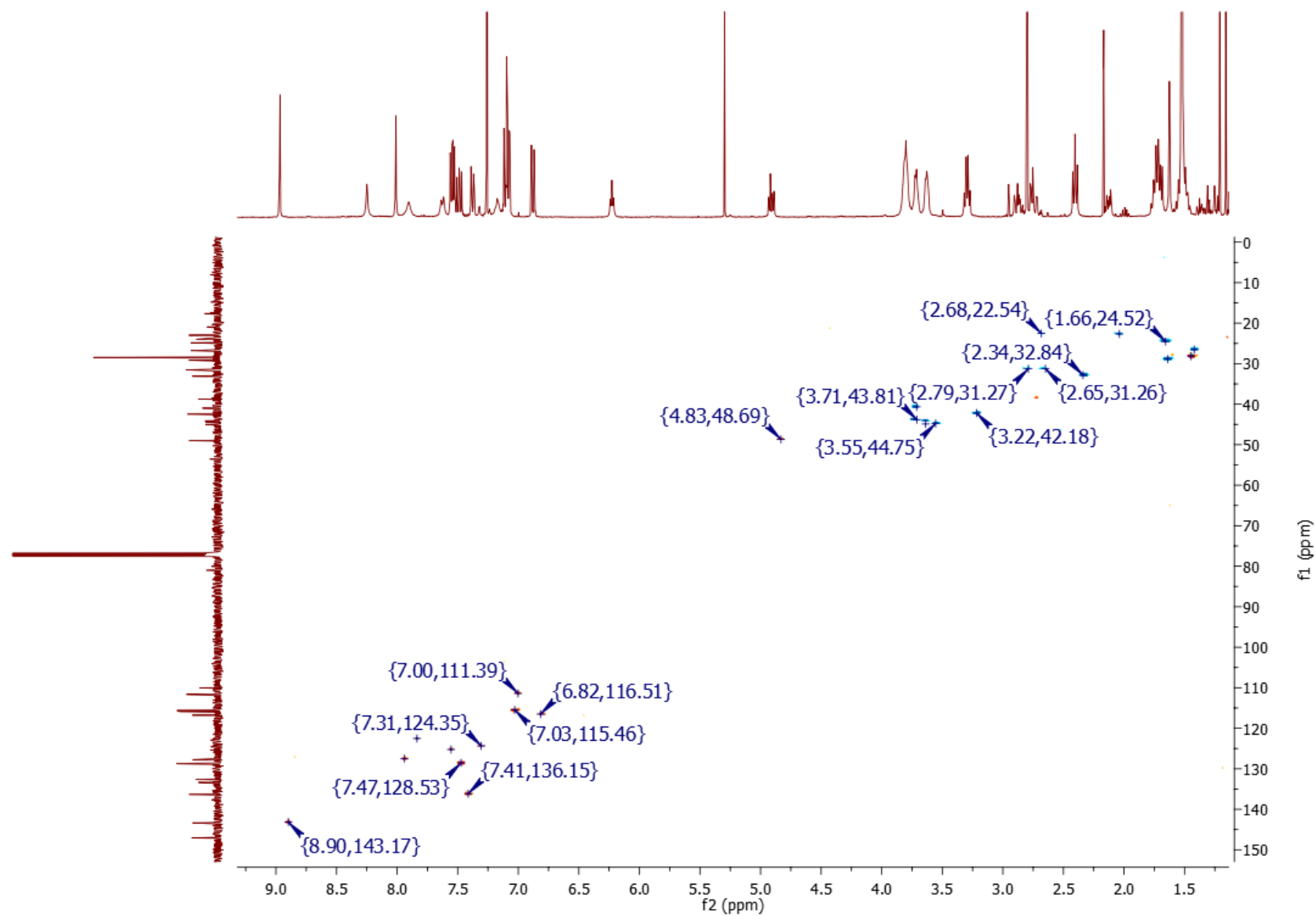
Espectro 278. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-46** (400MHz – CDCl₃)



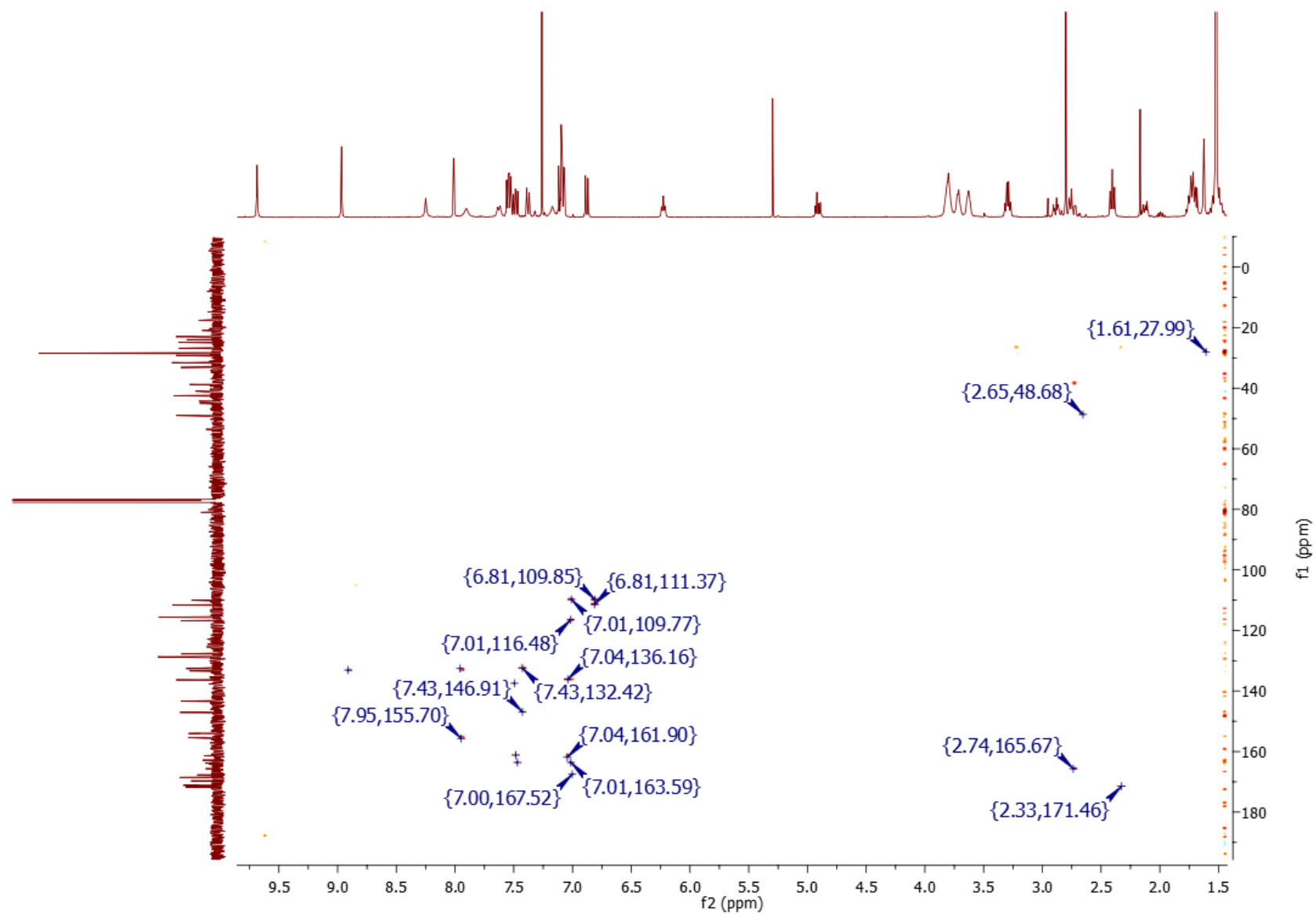
Espectro 279. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-46** (101MHz – CDCl_3)



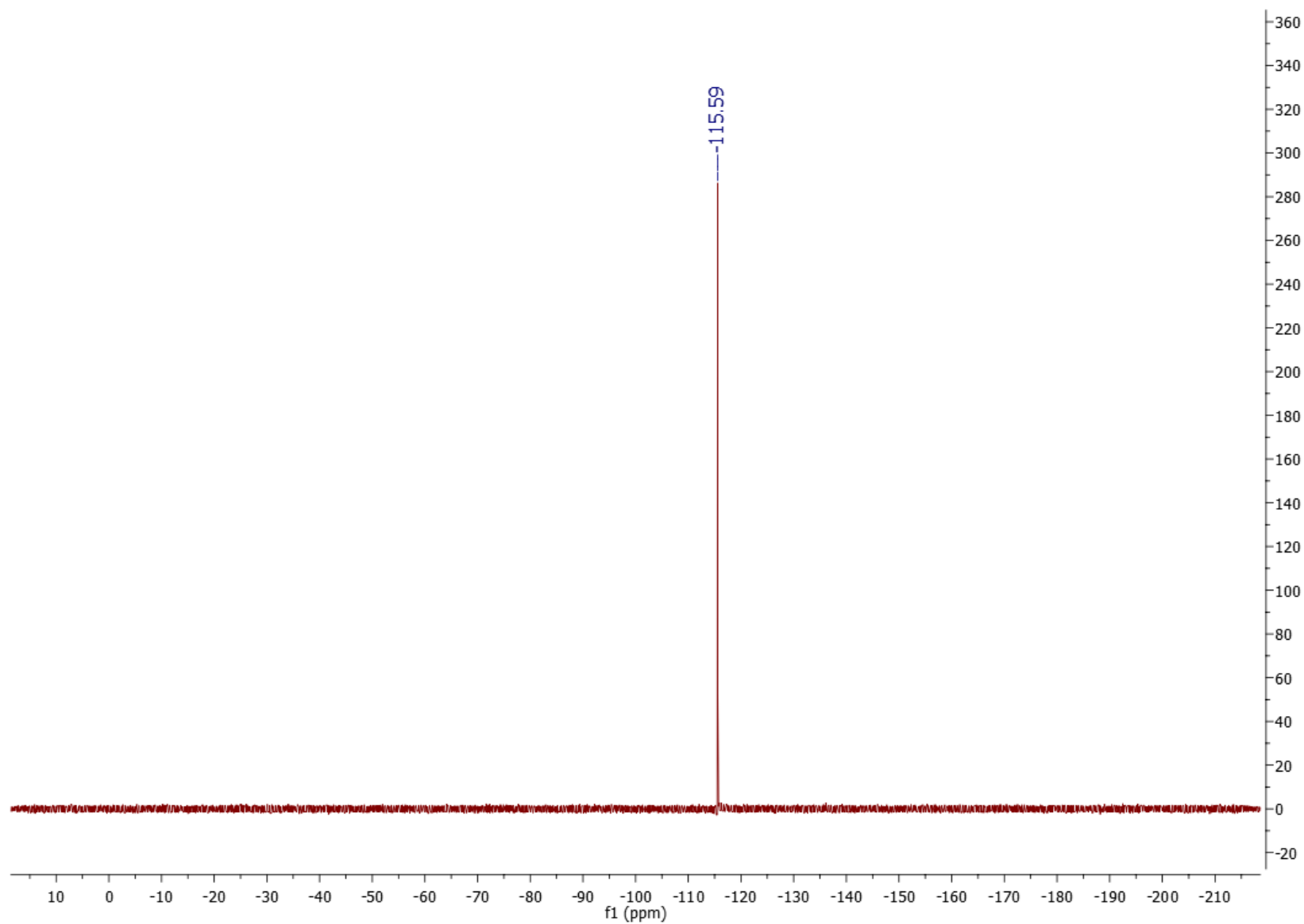
Espectro 280. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-46**



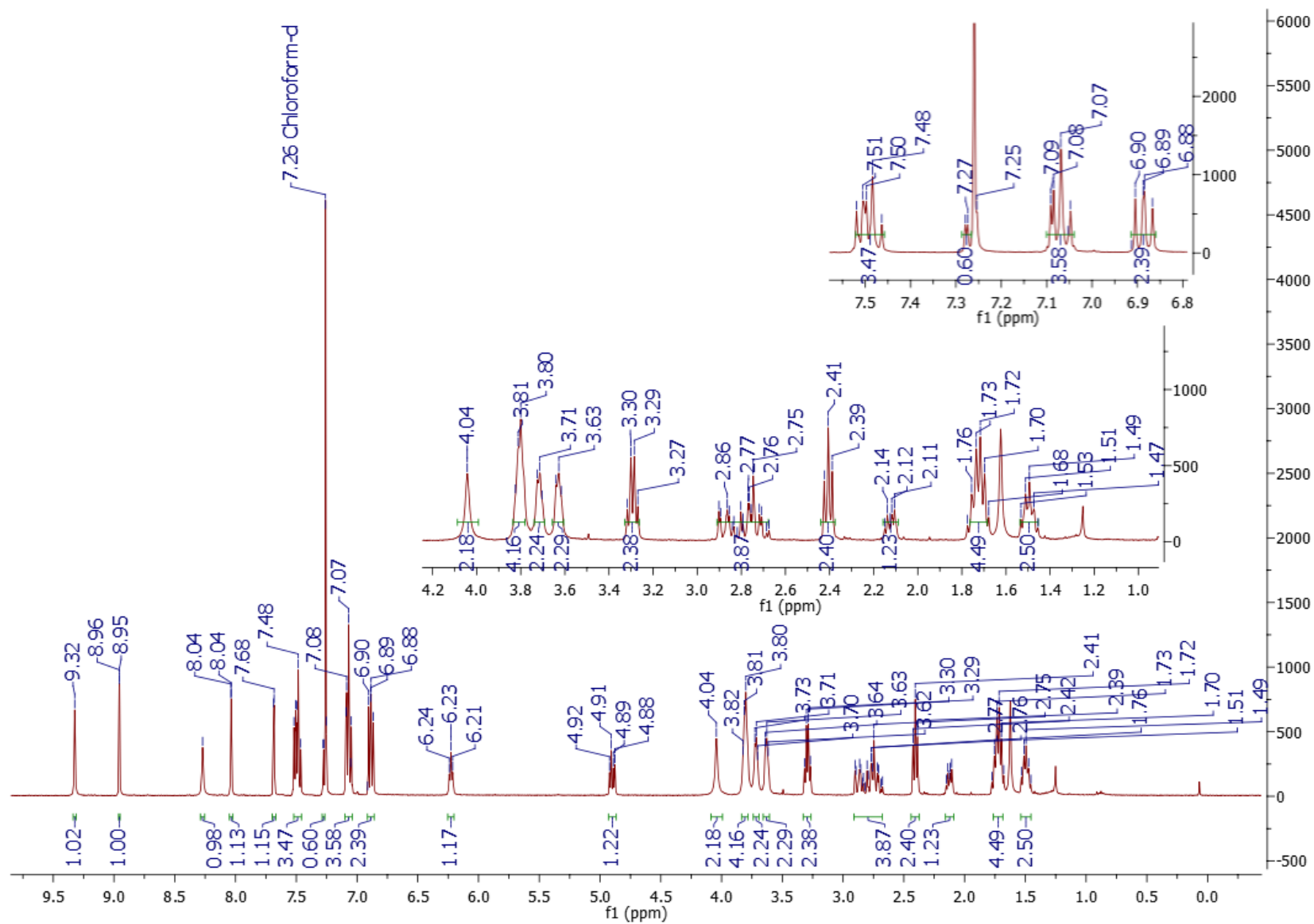
Espectro 281. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-46**



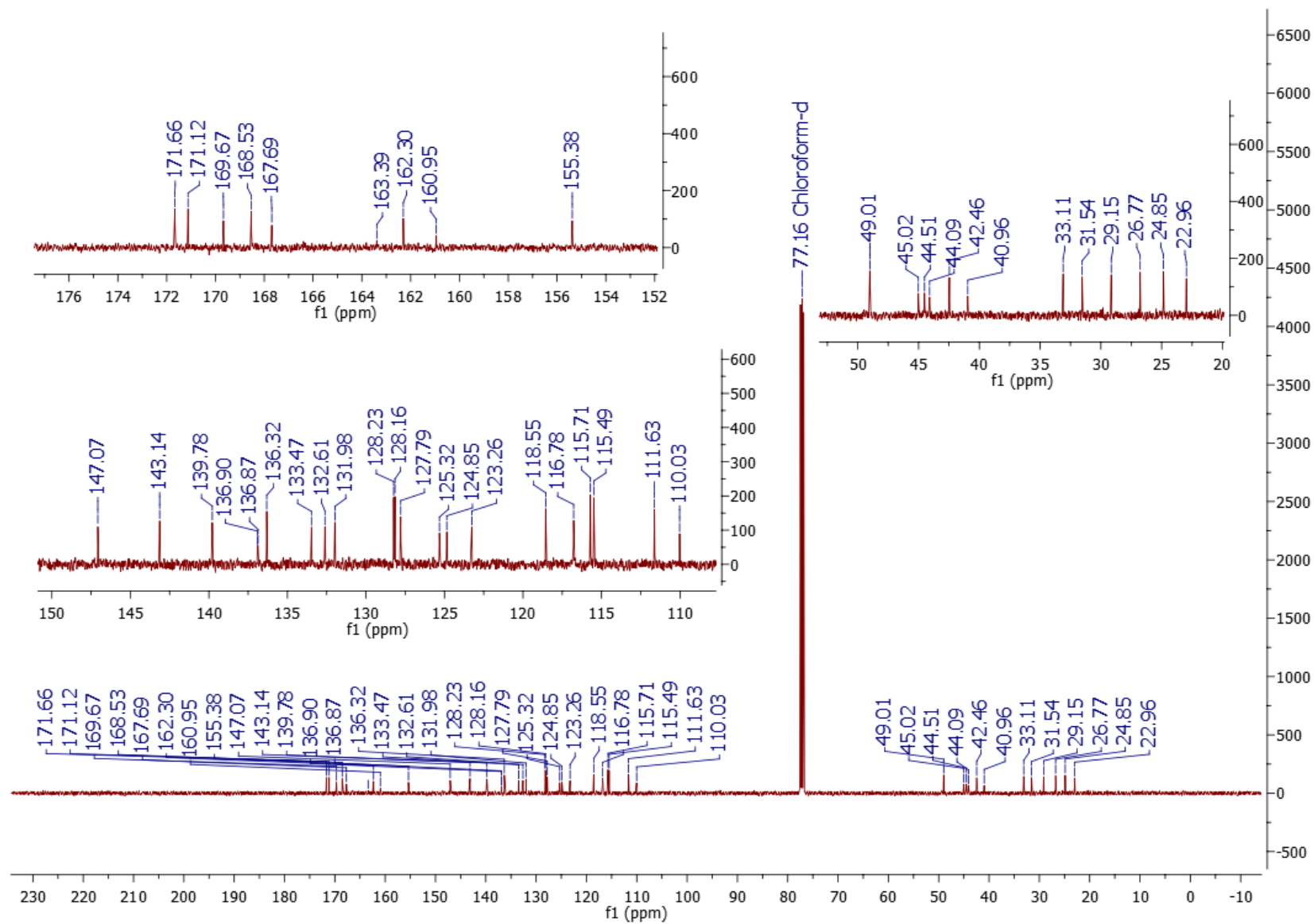
Espectro 282. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-46**



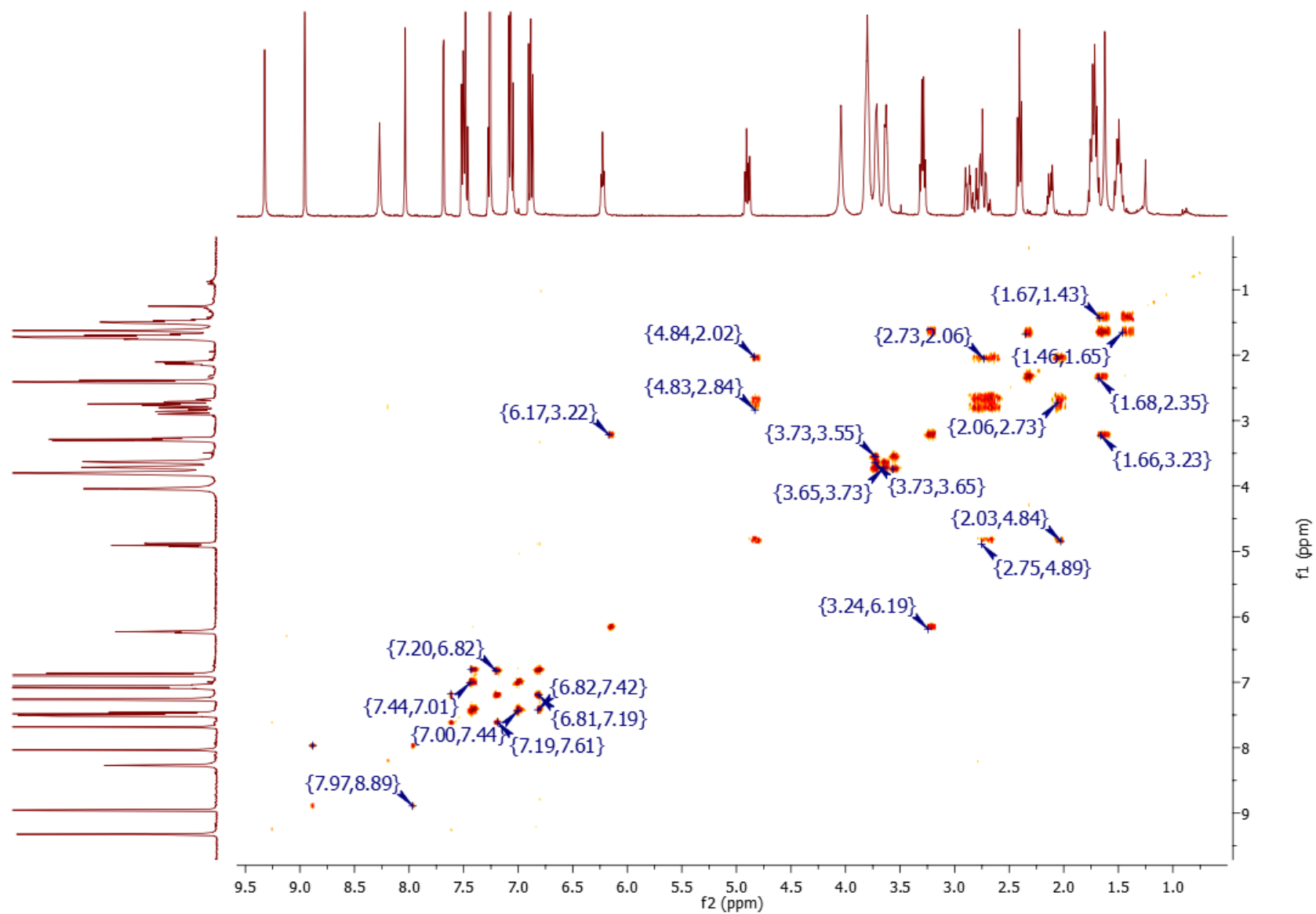
Espectro 283. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-46** (376 MHz, CDCl_3)



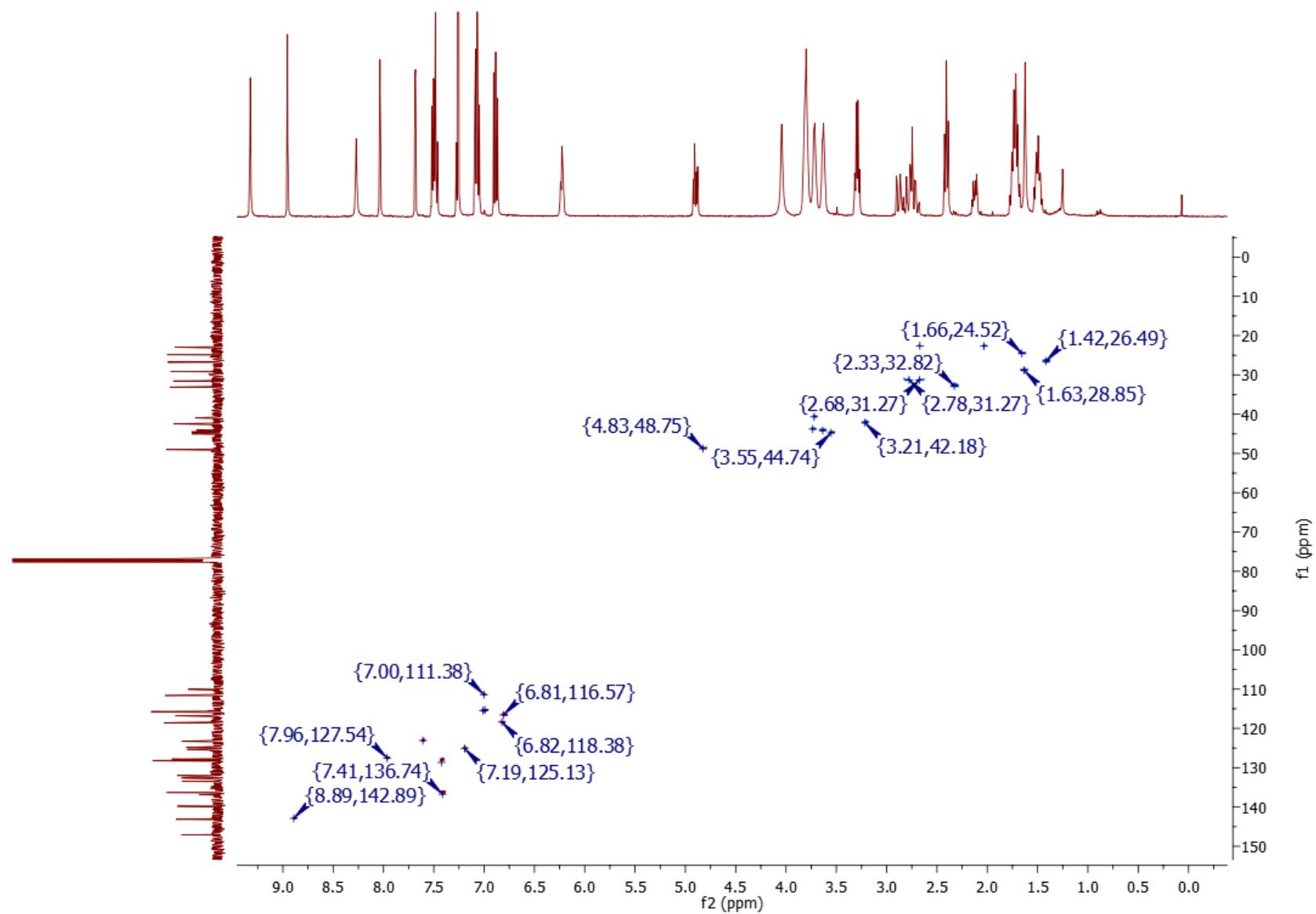
Espectro 284. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-47** (400MHz – CDCl_3)



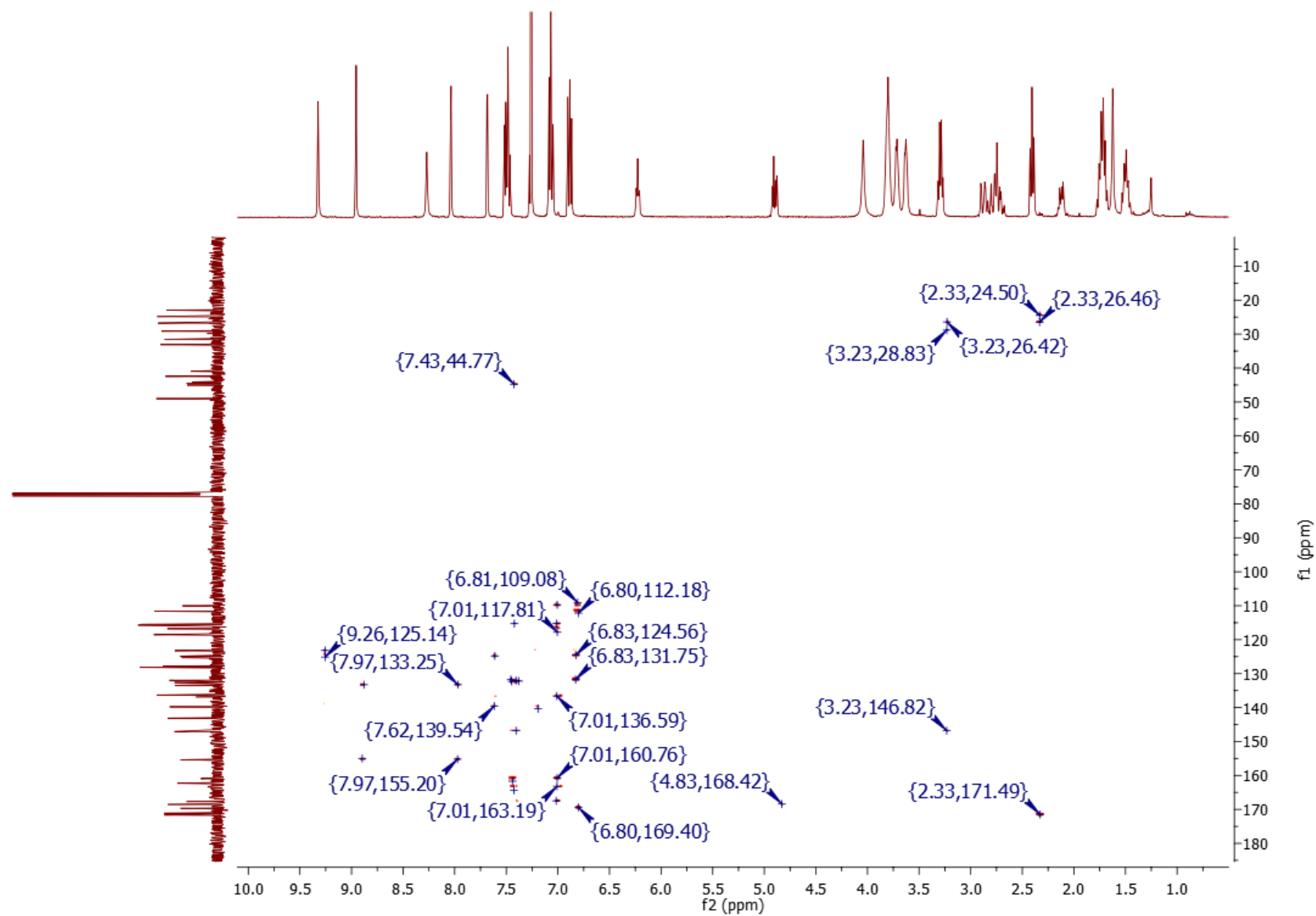
Espectro 285. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-47** (101MHz – CDCl_3)



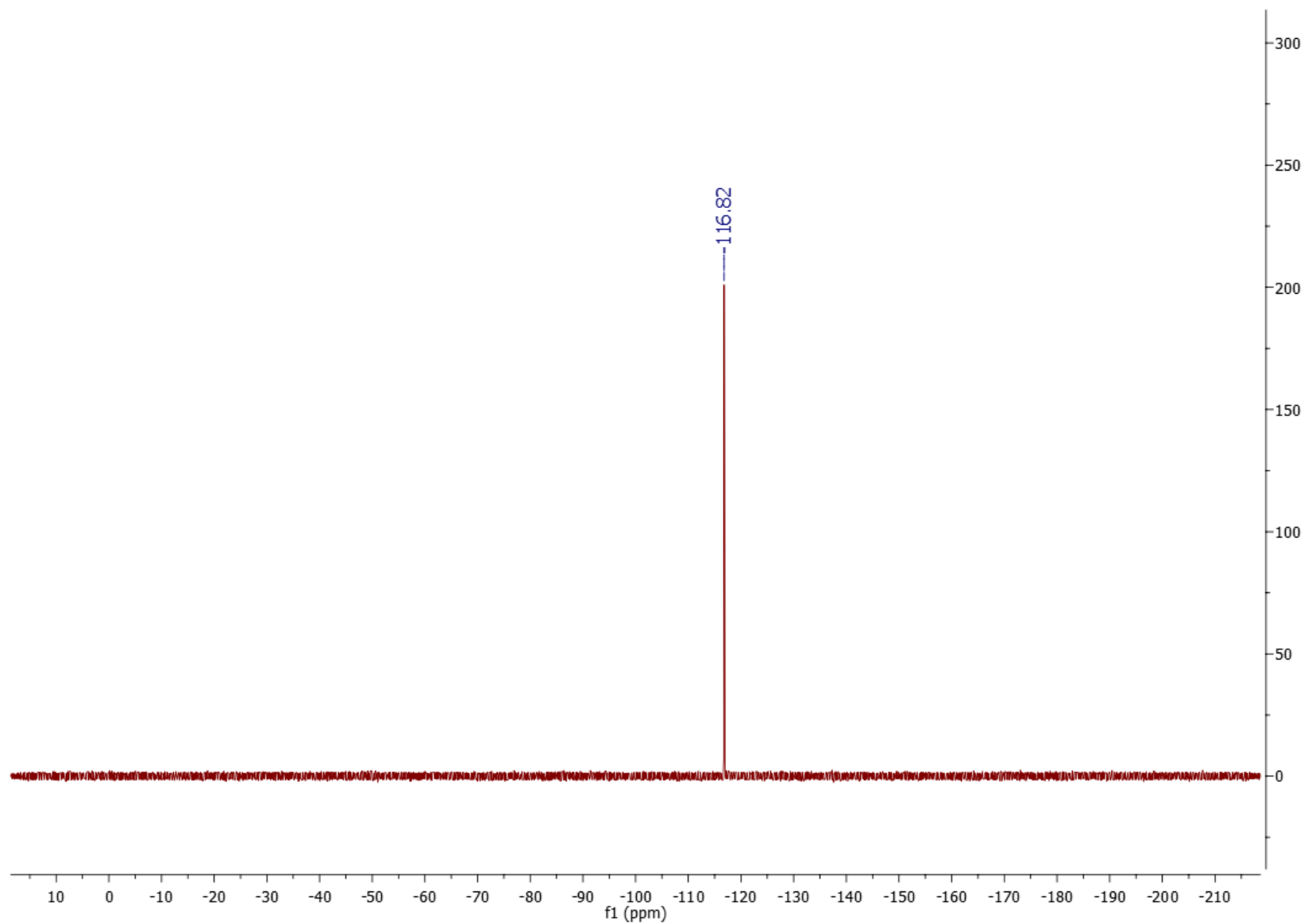
Espectro 286. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-47**



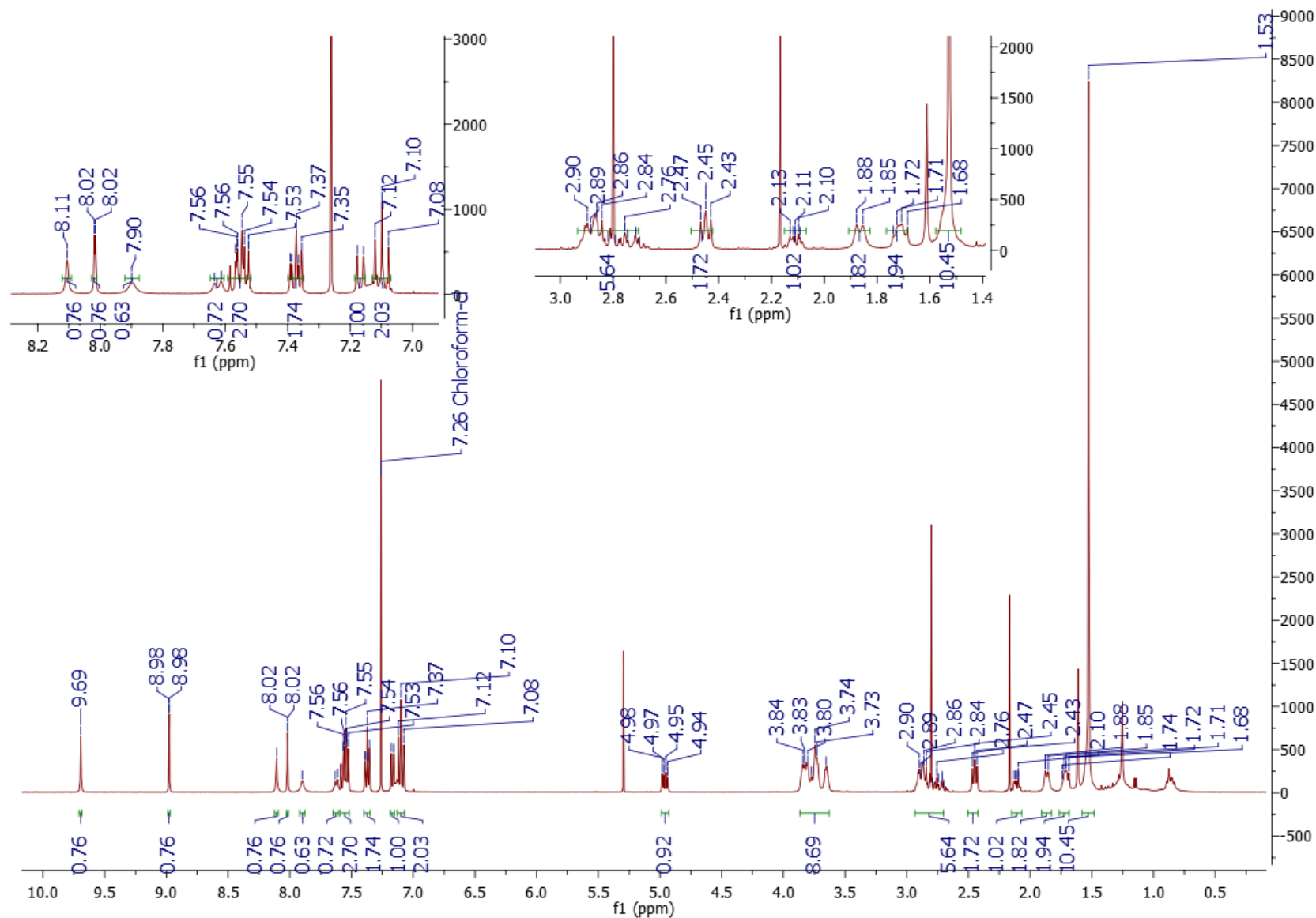
Espectro 287. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-47**



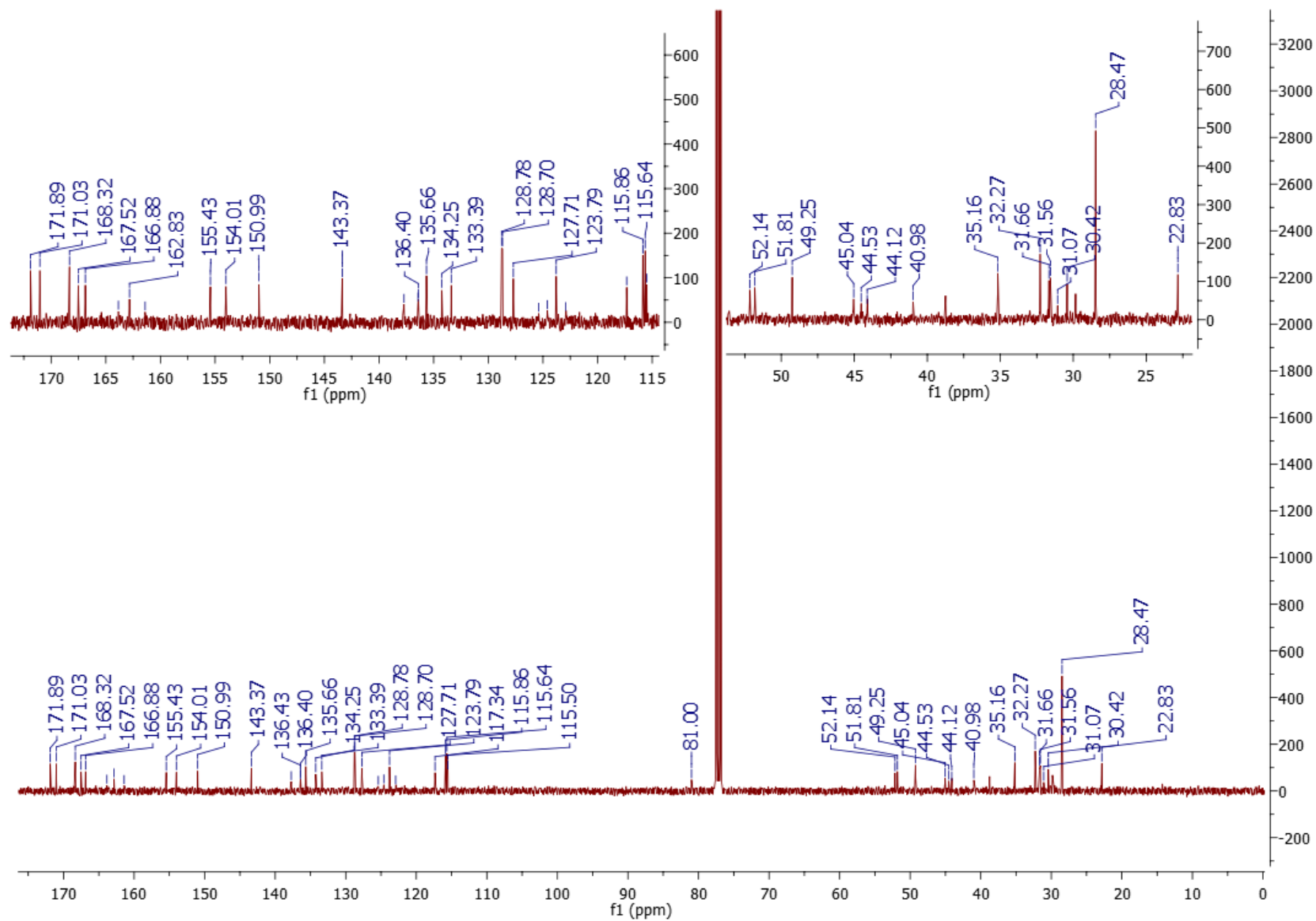
Espectro 288. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-47**



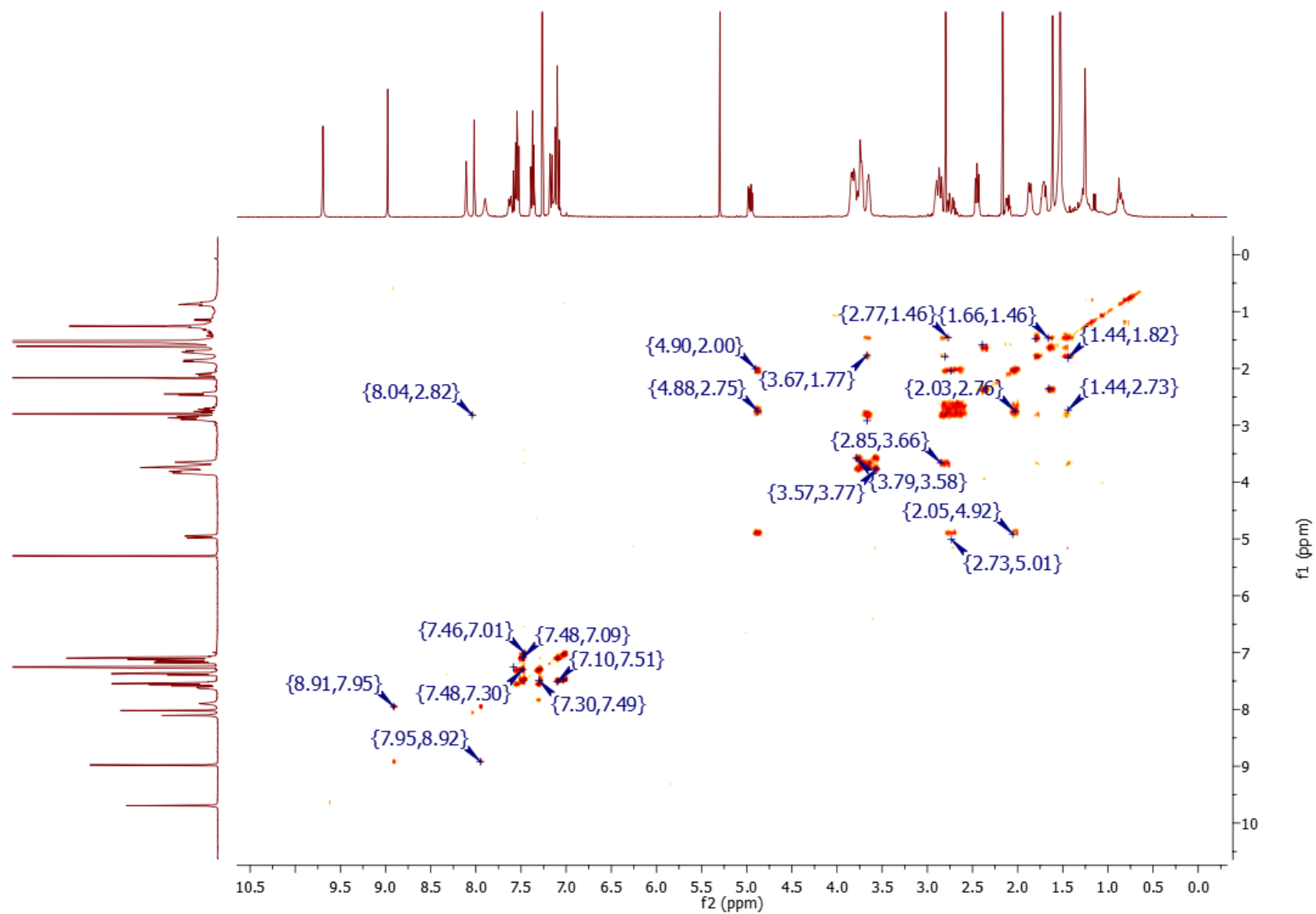
Espectro 289. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-47** (376 MHz, CDCl_3)



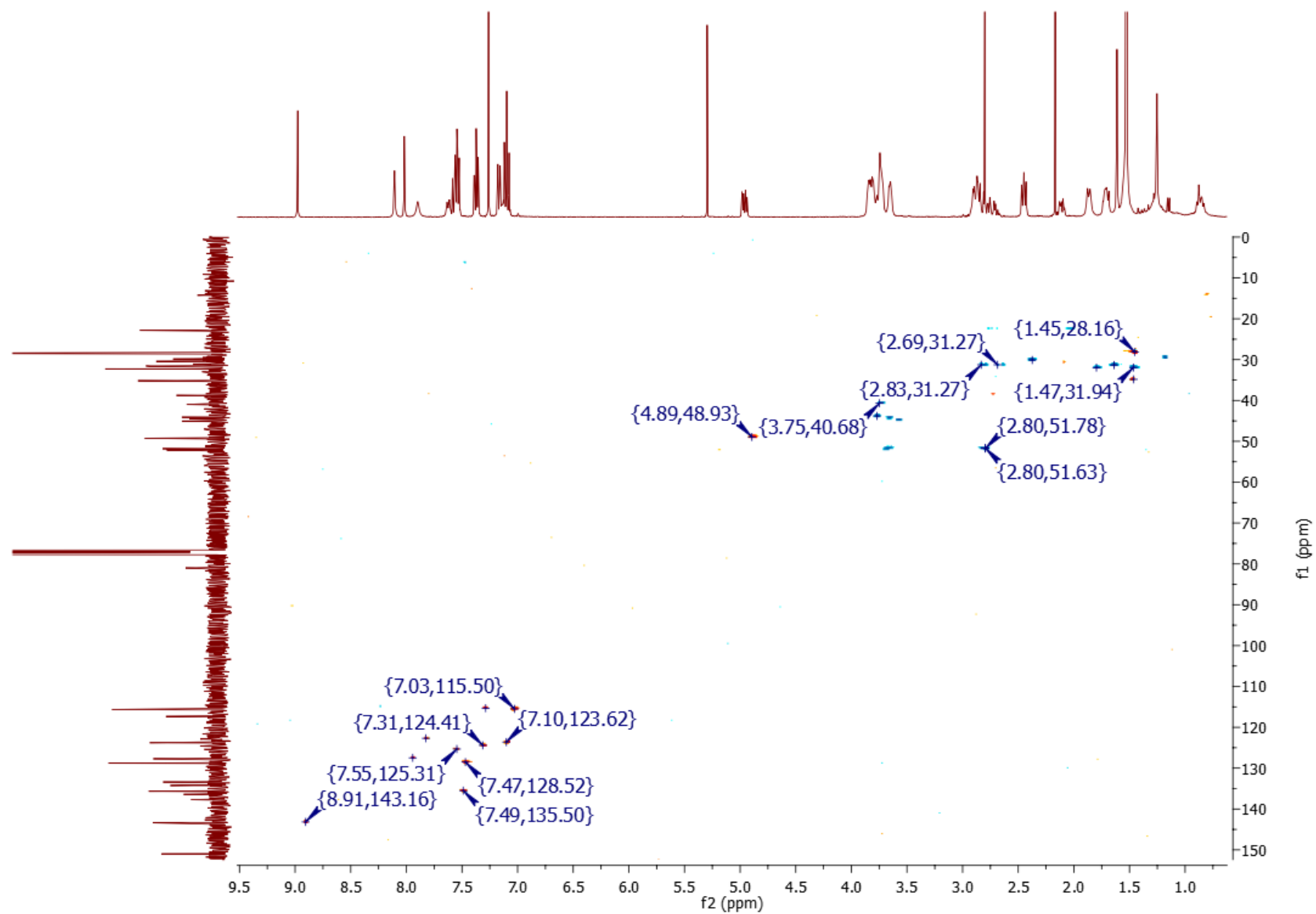
Espectro 290. Espectro de RMN de ¹H do composto **ARP-48** (400MHz – CDCl₃)



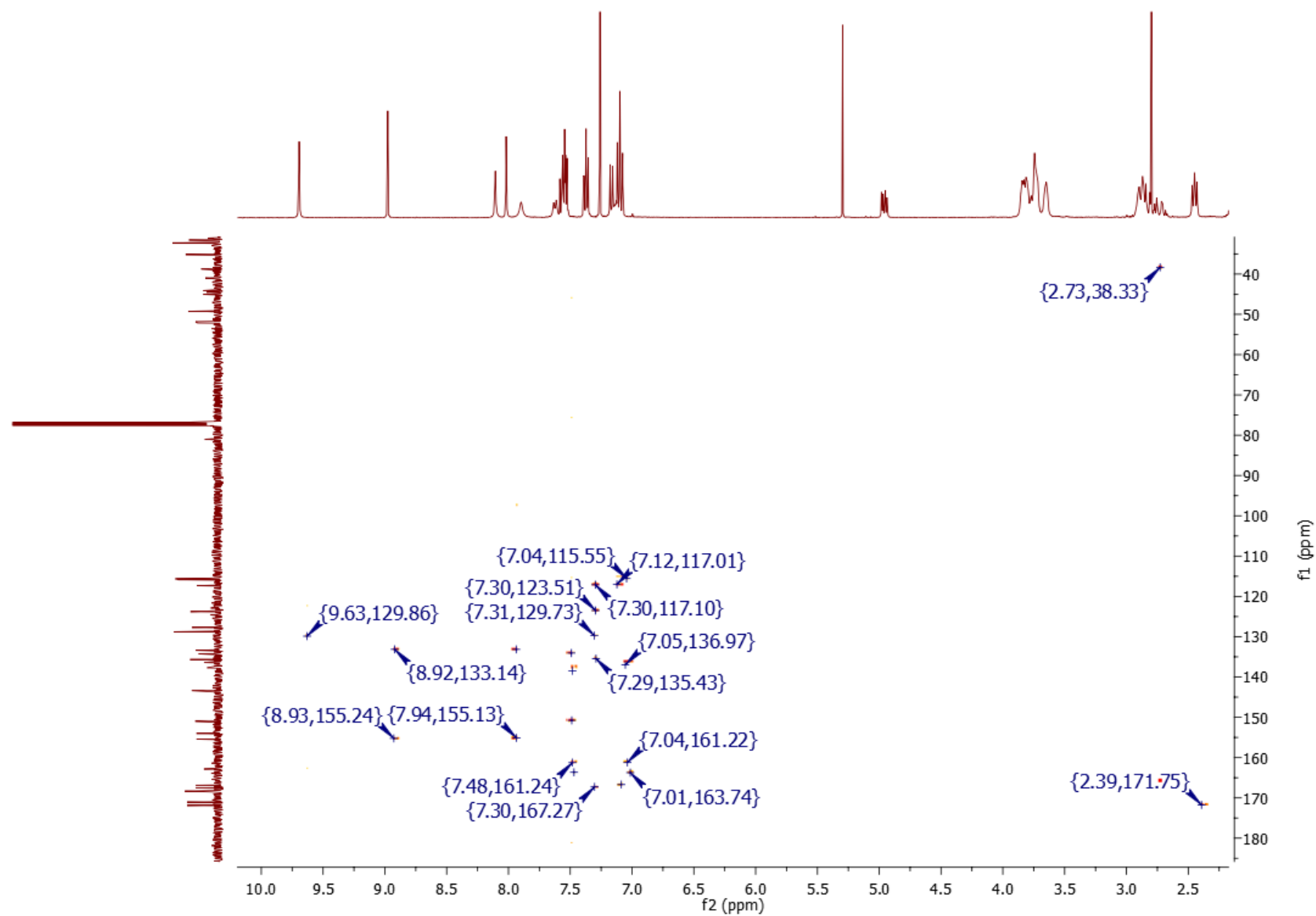
Espectro 291. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-48** (101MHz – CDCl_3)



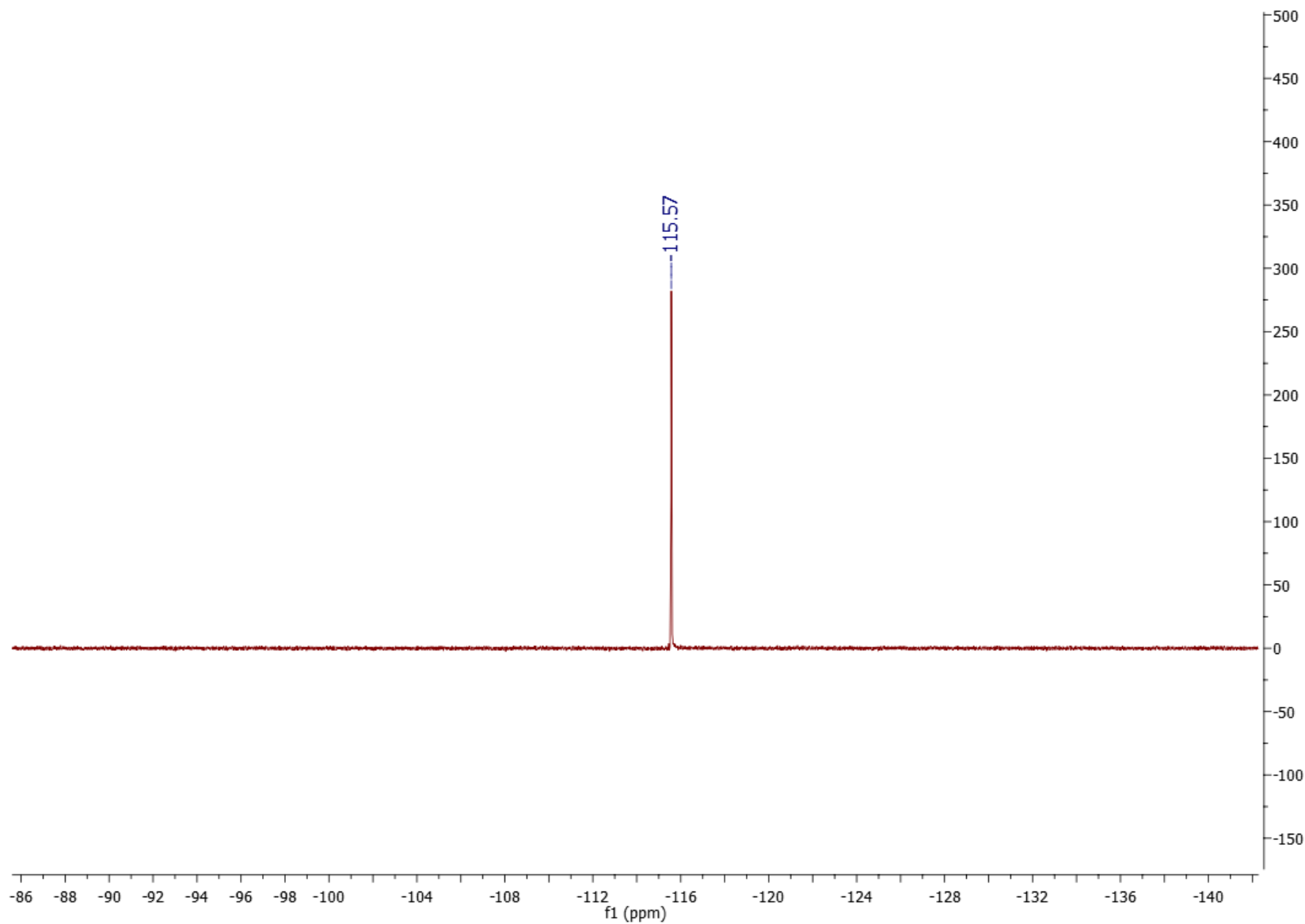
Espectro 292. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-48**



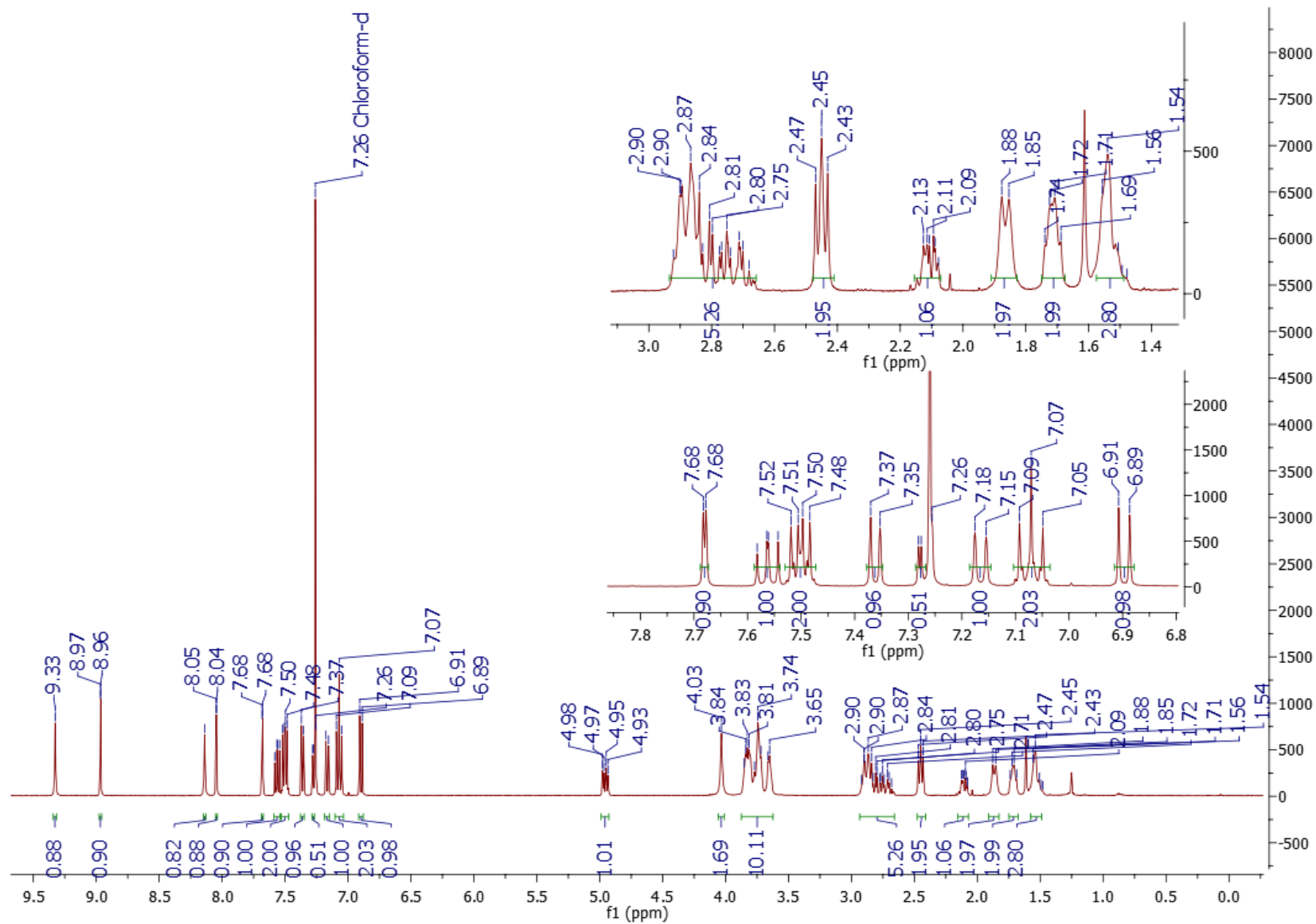
Espectro 293. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-48**



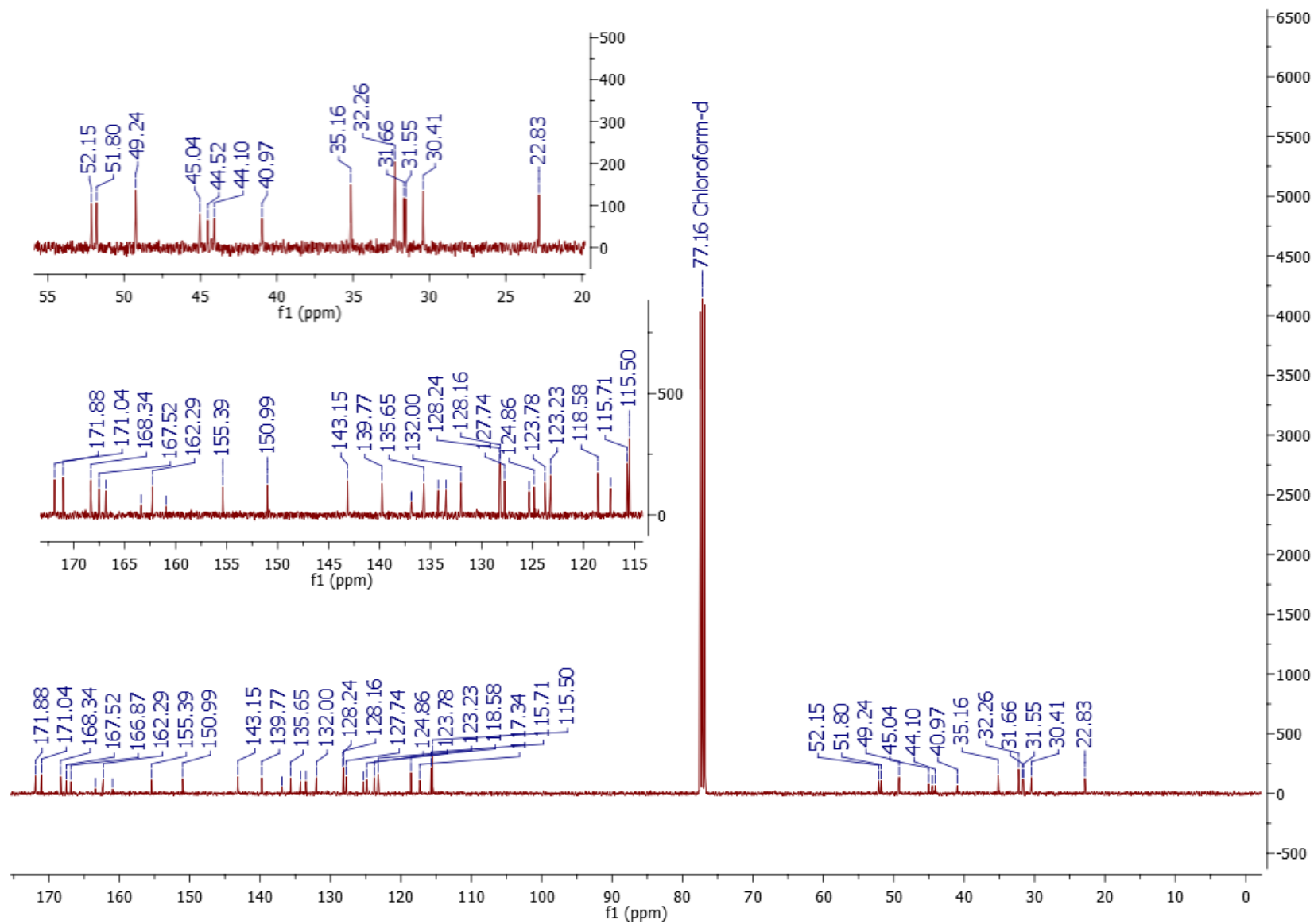
Espectro 294. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-48**



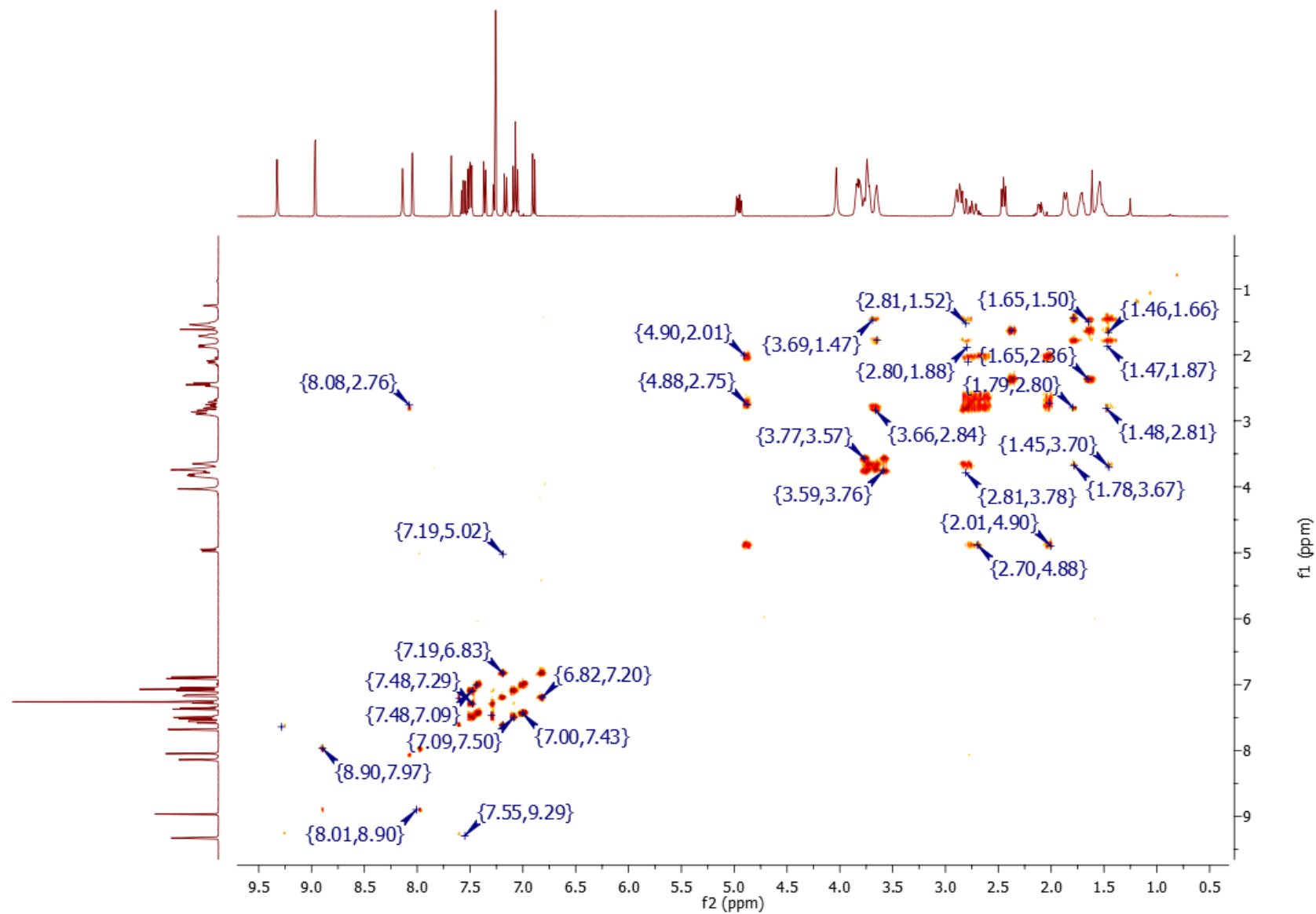
Espectro 295. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-48** (376 MHz, CDCl_3)



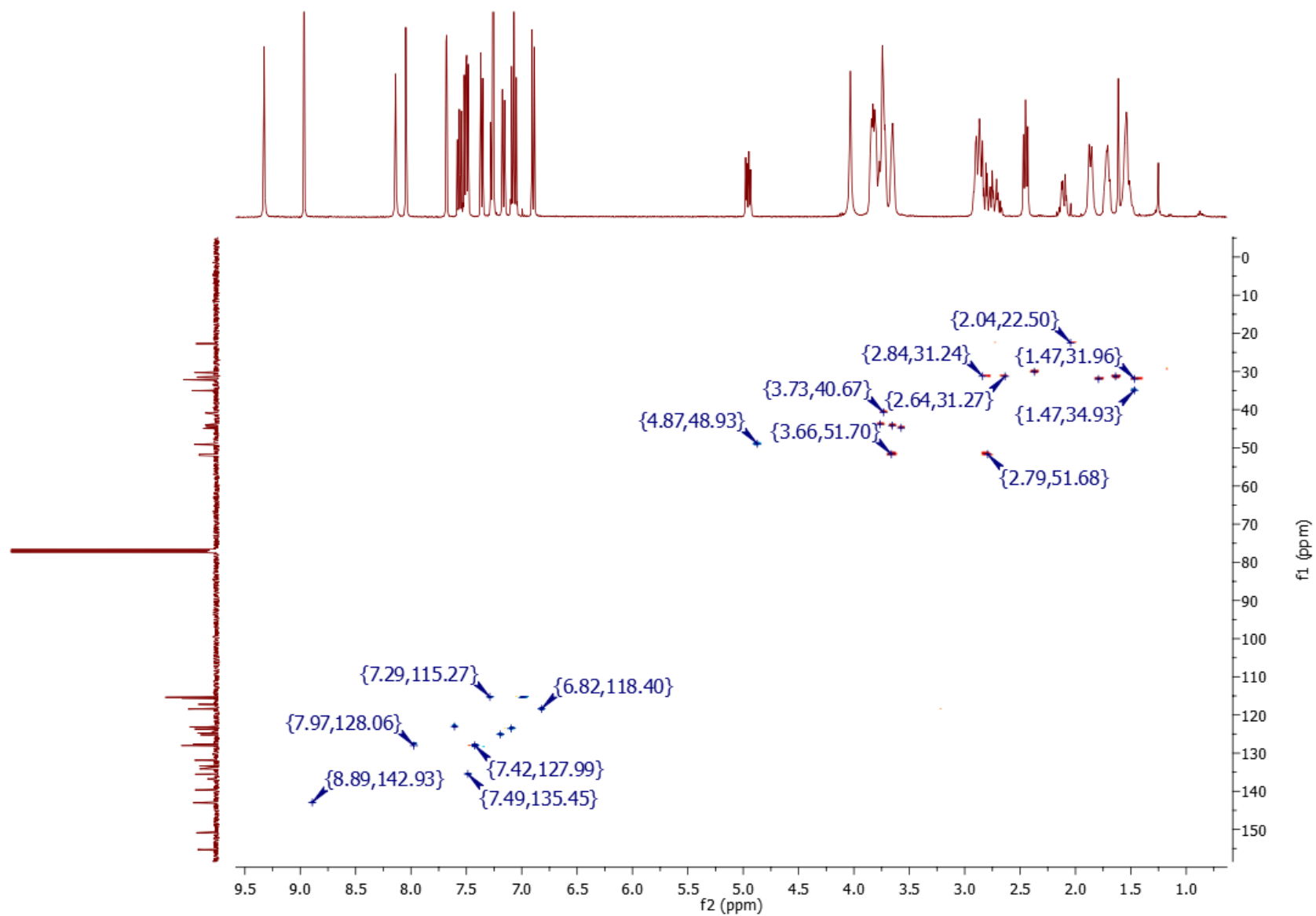
Espectro 296. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-49** (400MHz – CDCl_3)



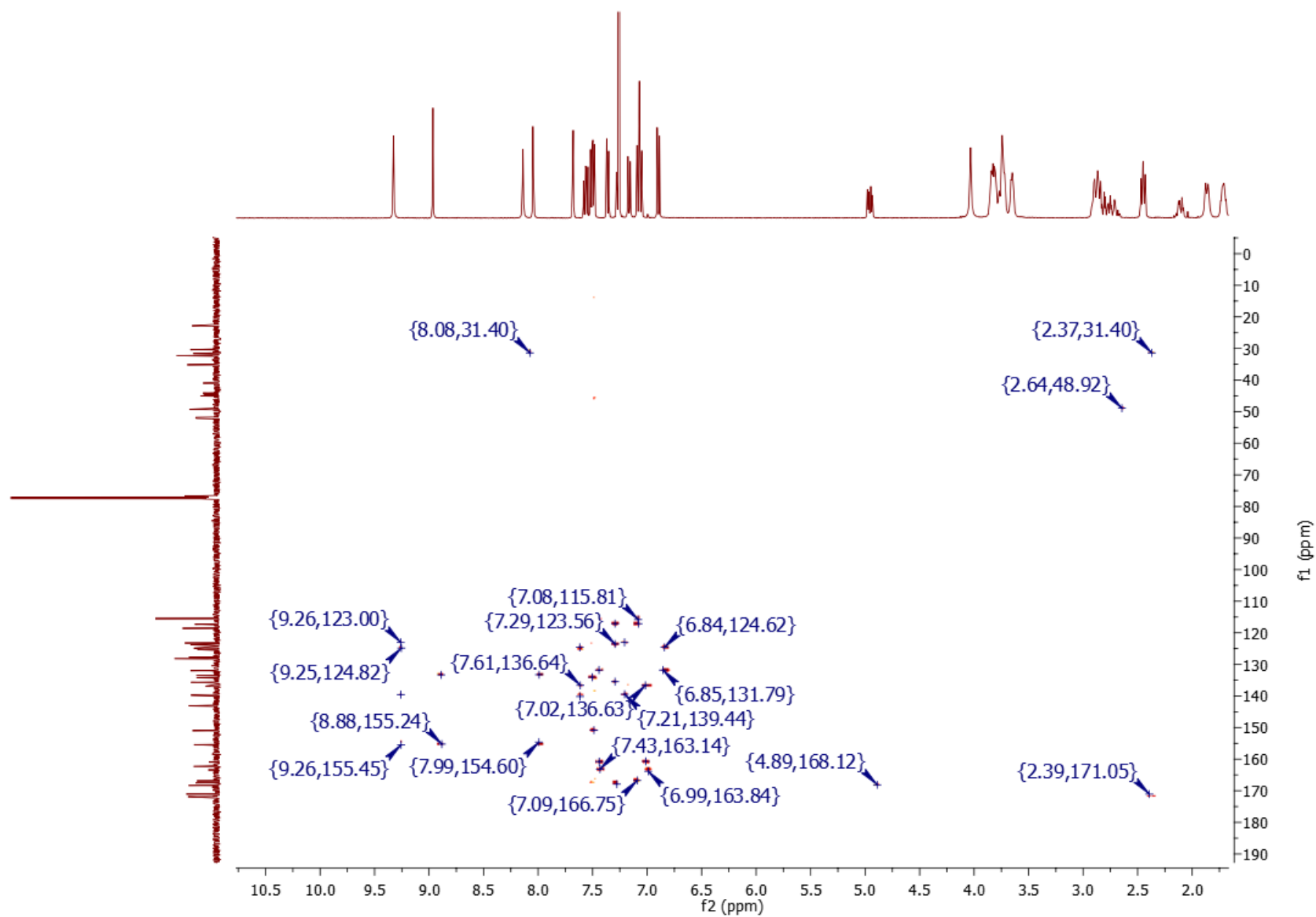
Espectro 297. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-49** (101MHz – CDCl_3)



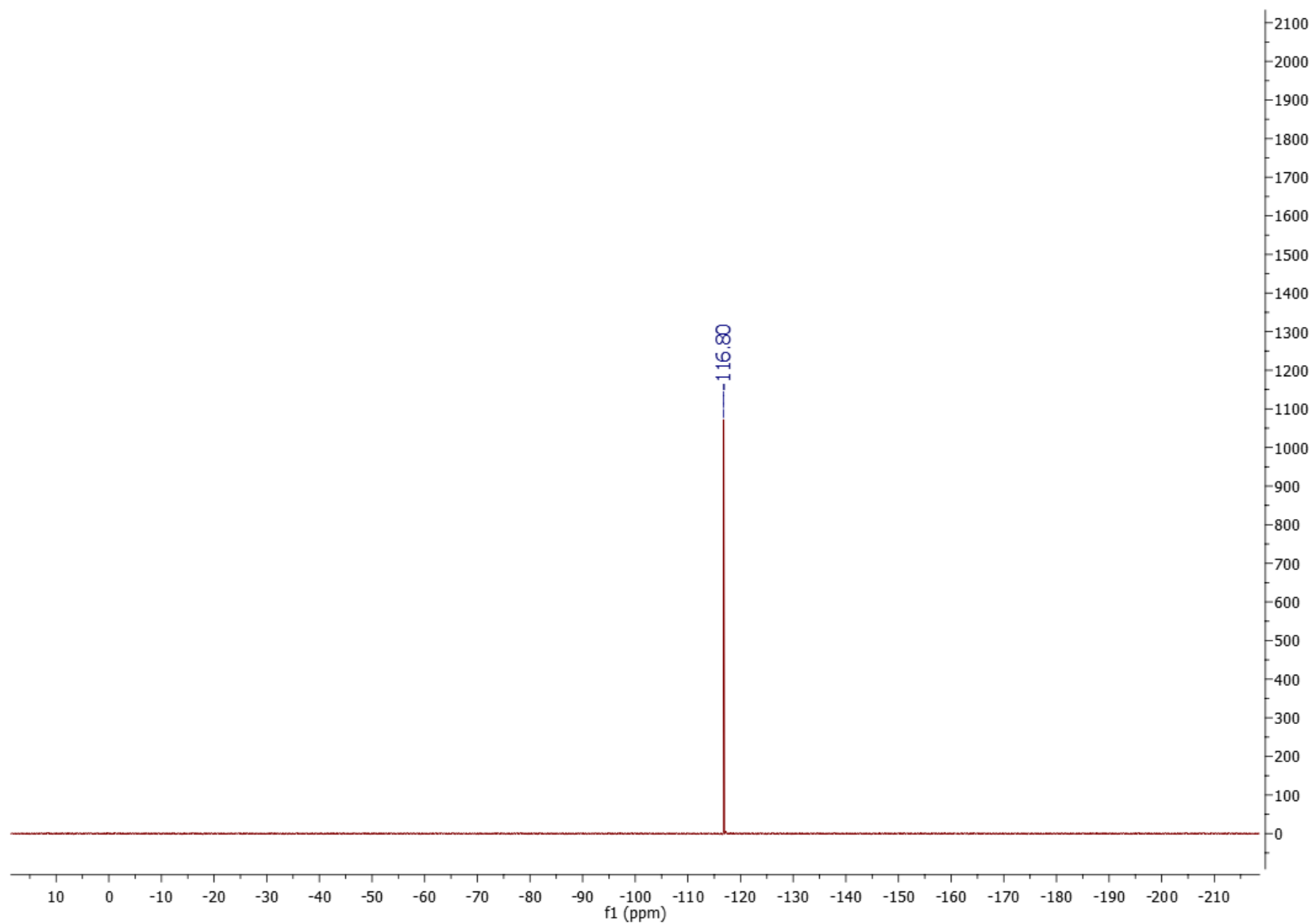
Espectro 298. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-49**



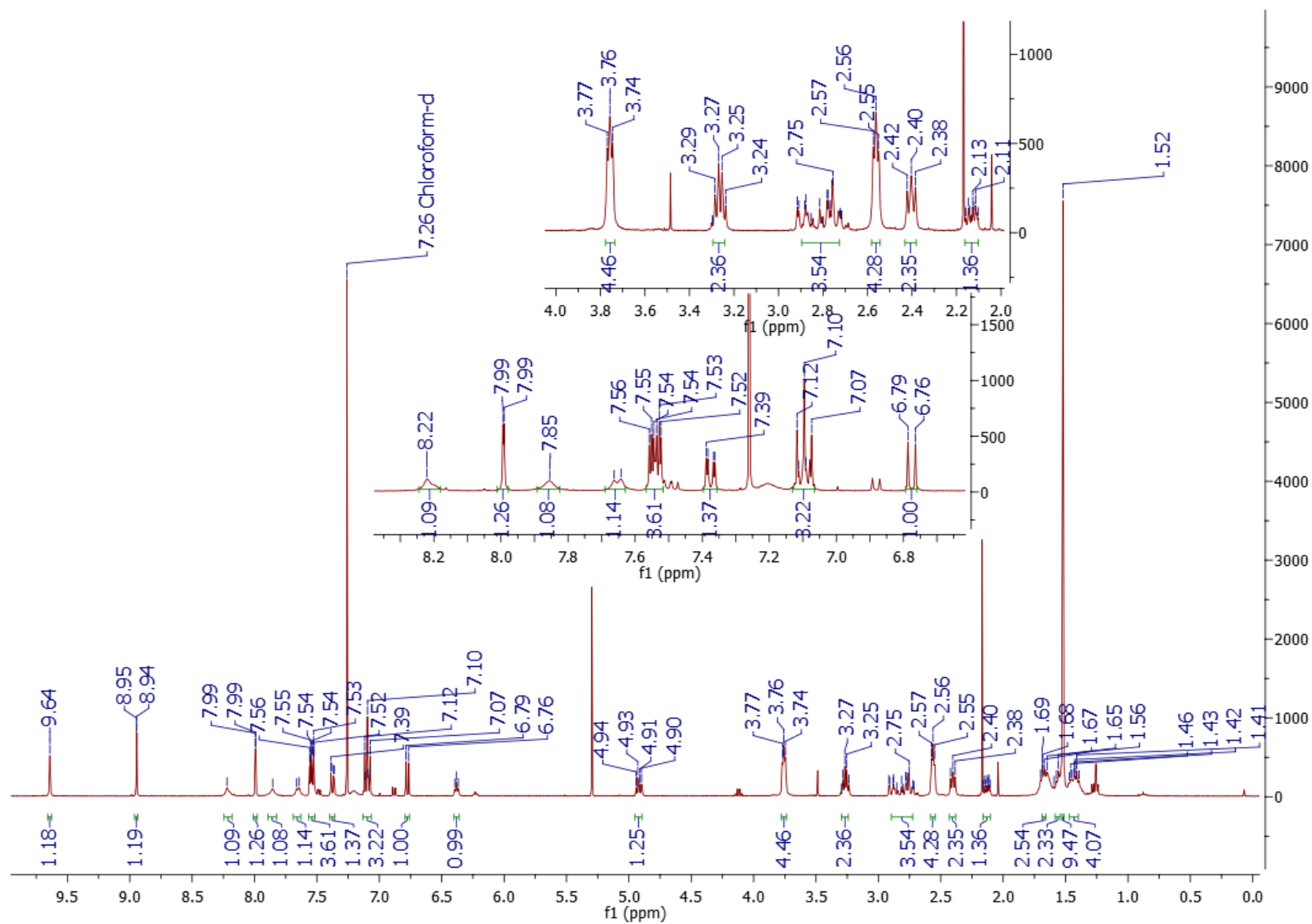
Espectro 299. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-49**



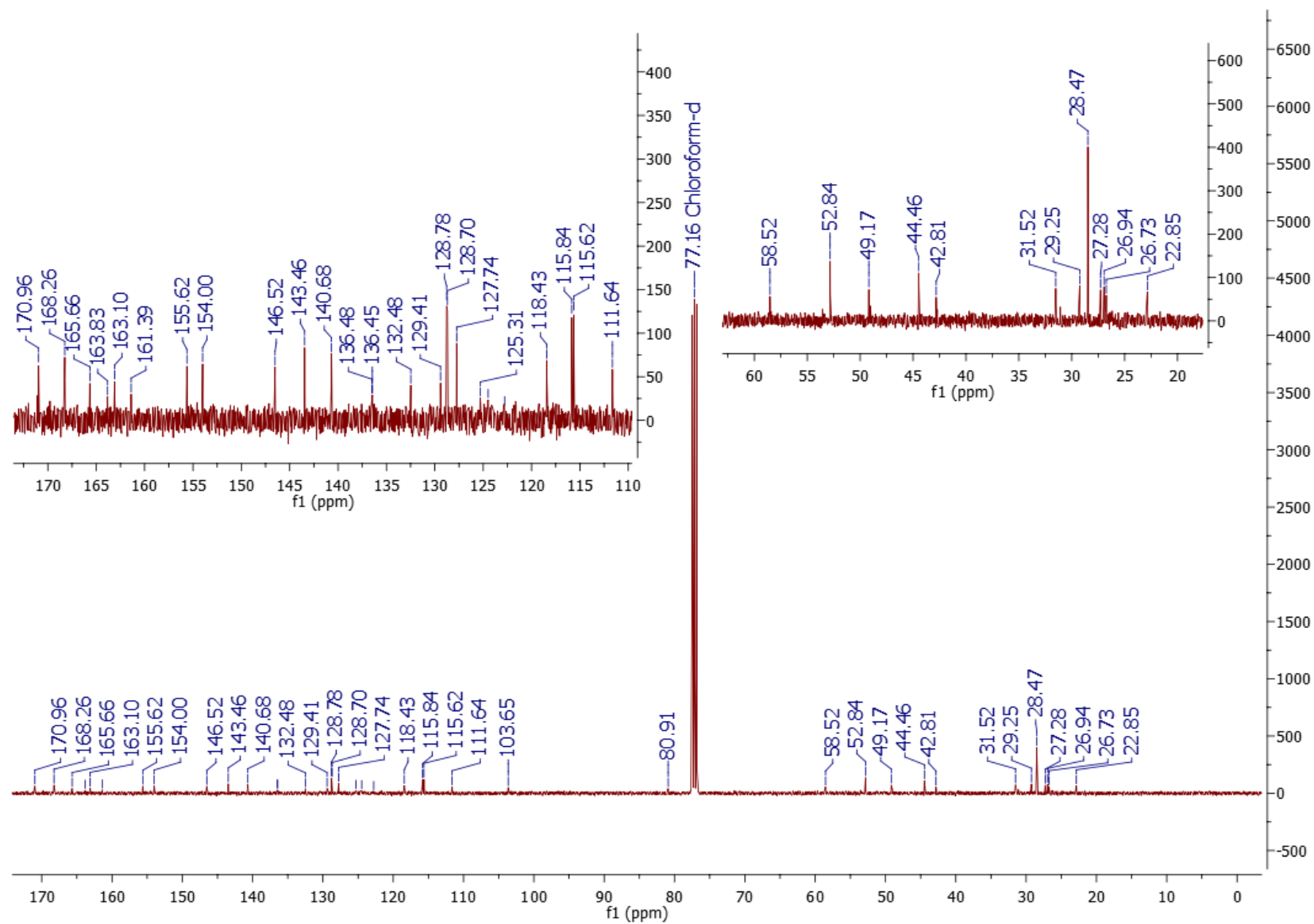
Espectro 300. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-49**



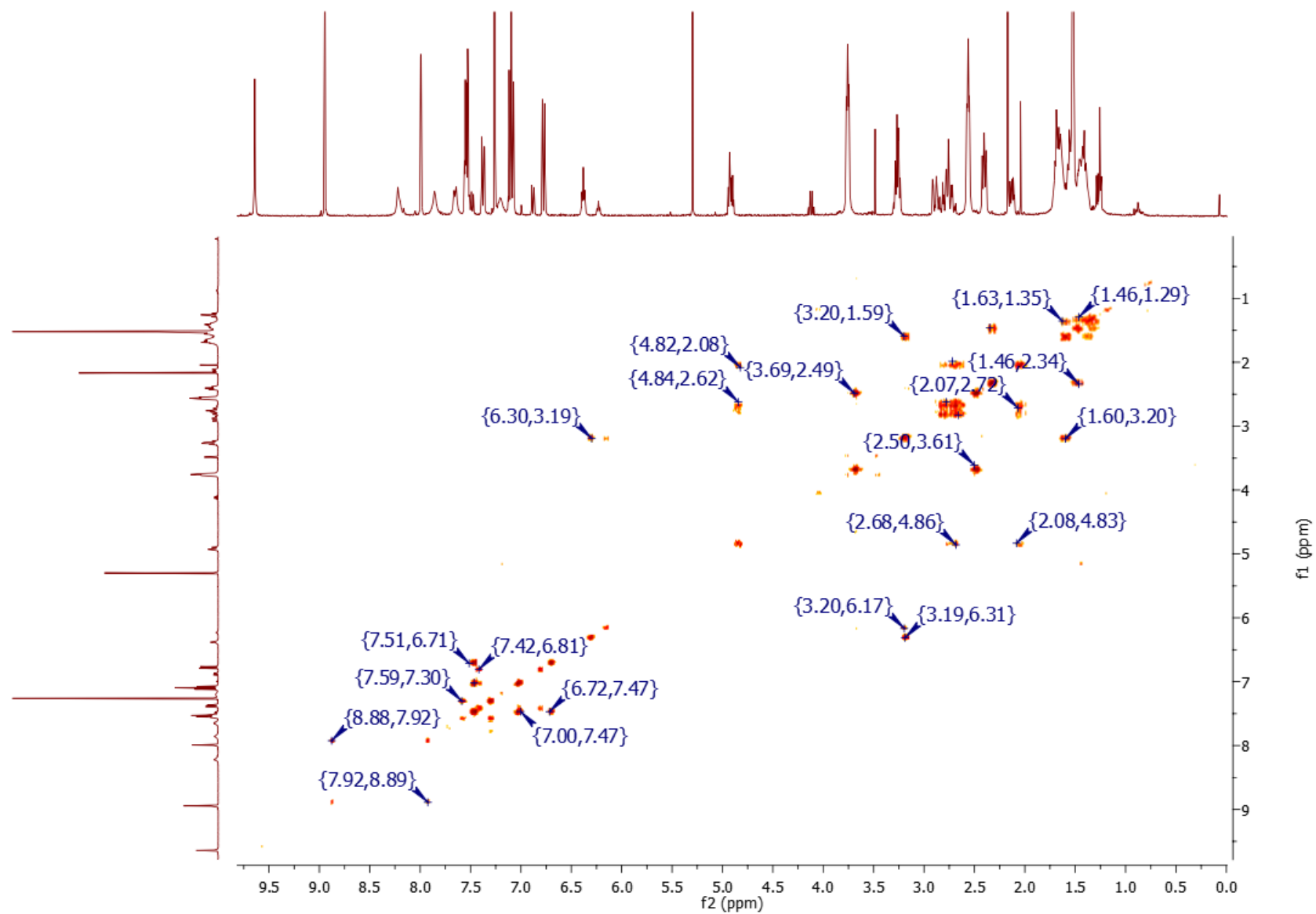
Espectro 301. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-49** (376 MHz, CDCl_3)



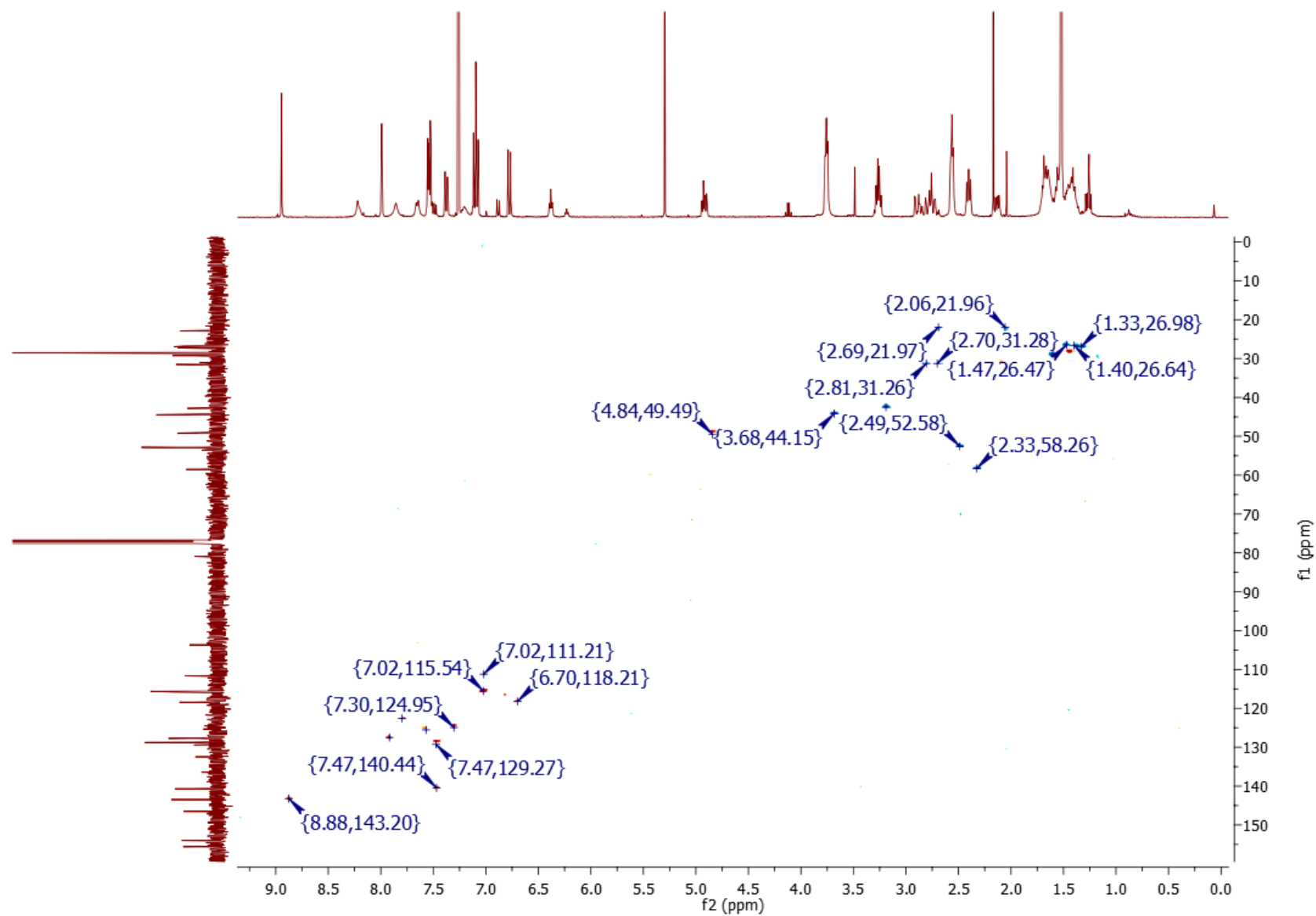
Espectro 302. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-50** (400MHz – CDCl_3)



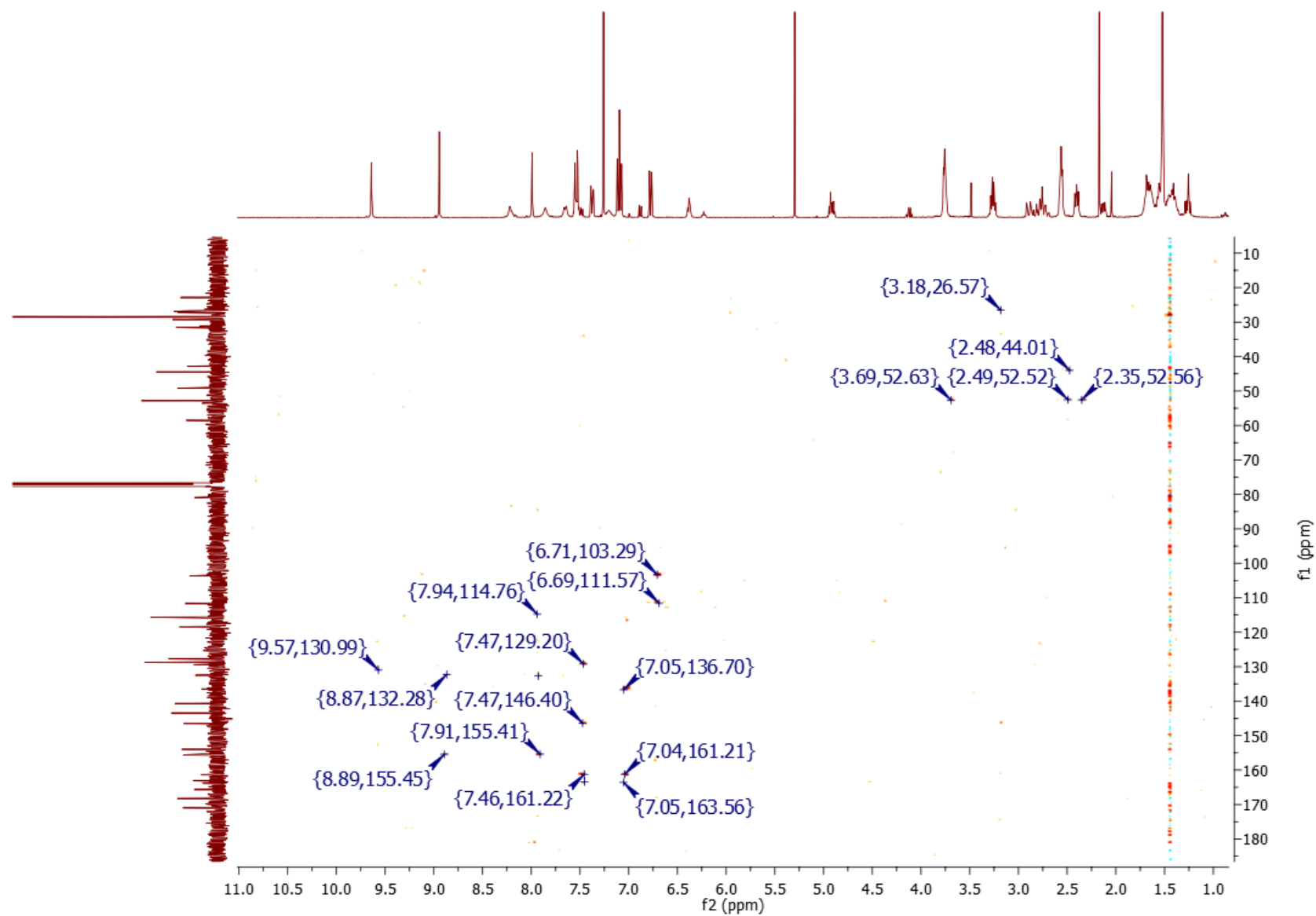
Espectro 303. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-50** (101MHz – CDCl_3)



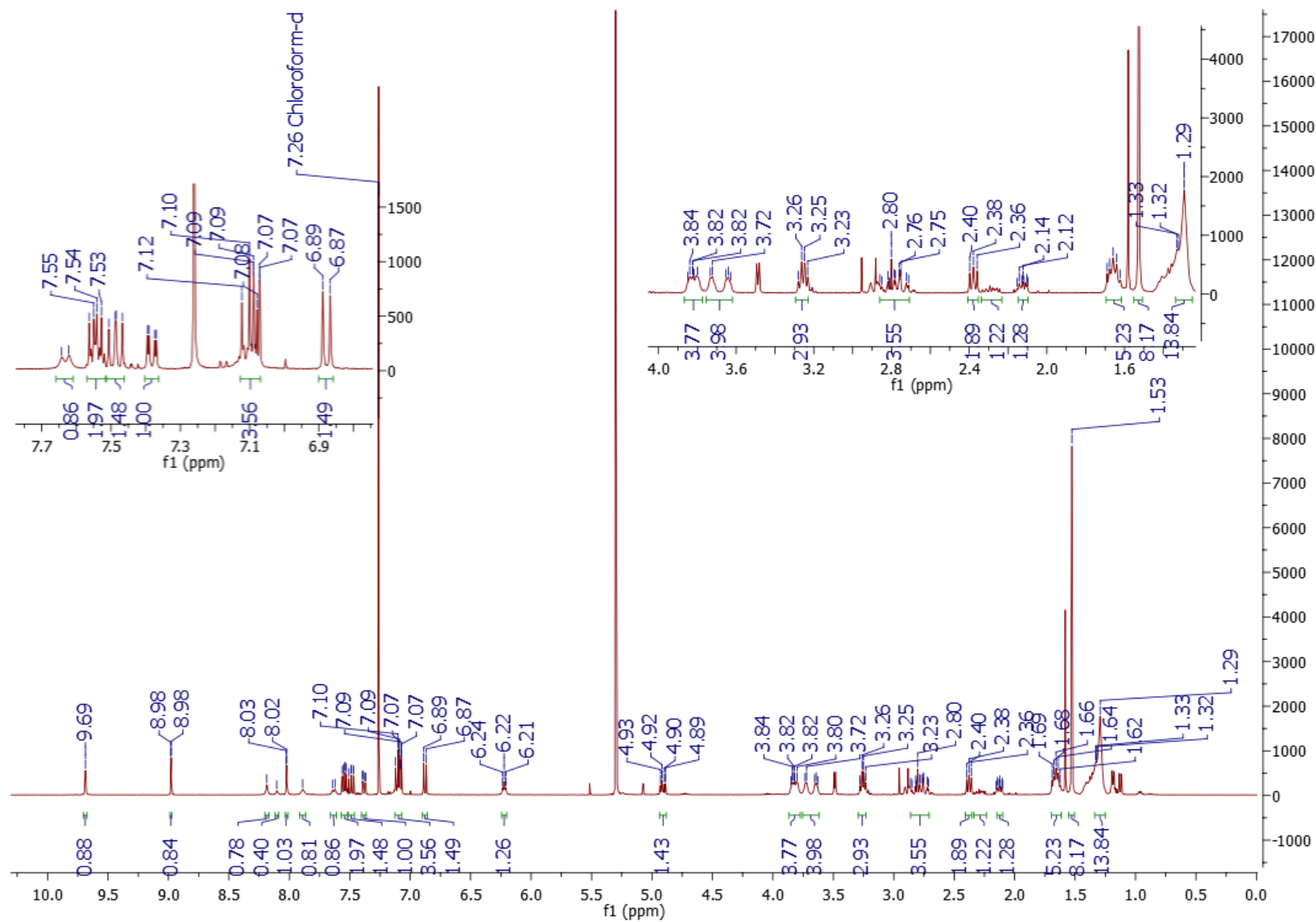
Espectro 304. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-50**



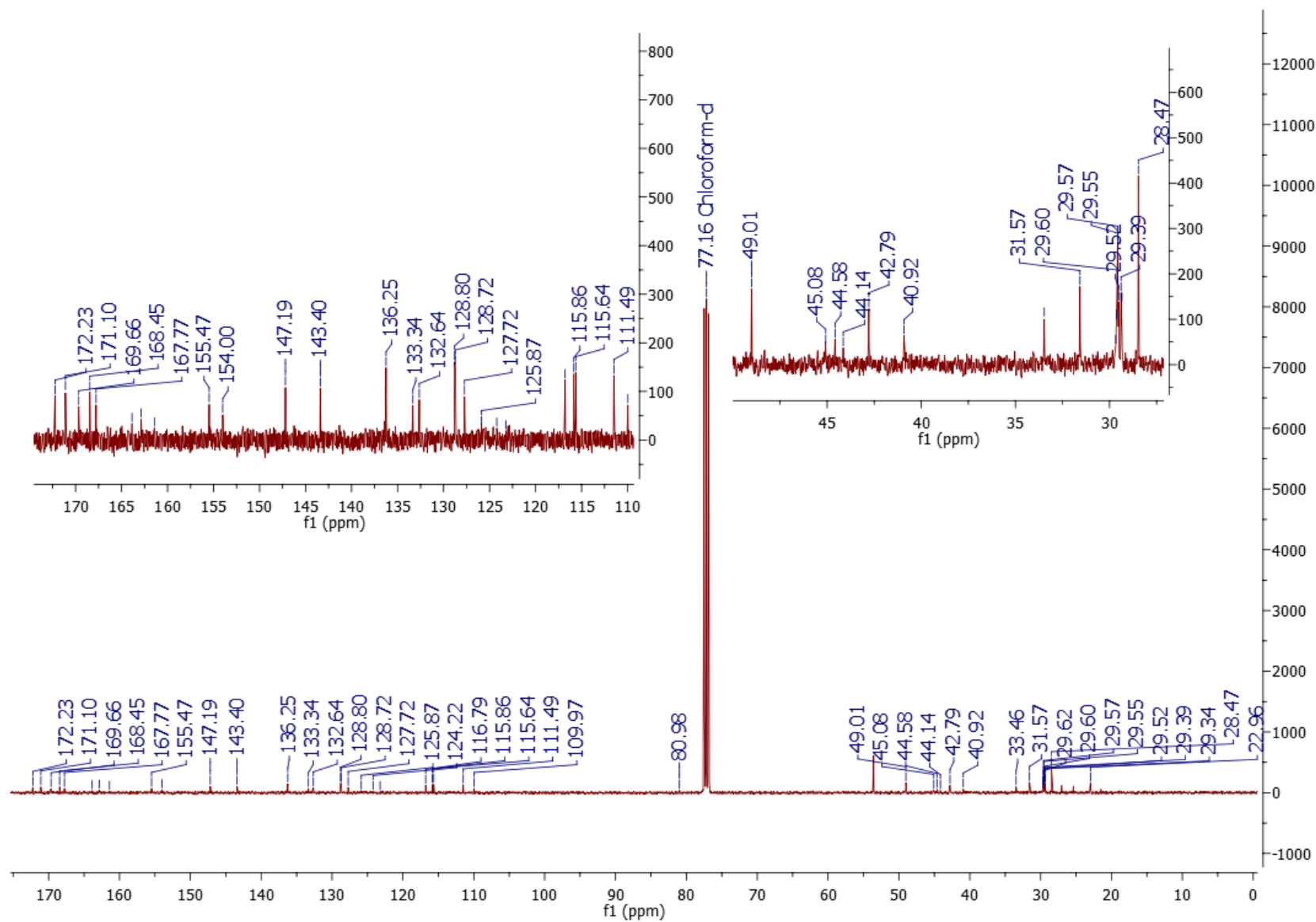
Espectro 305. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-50**



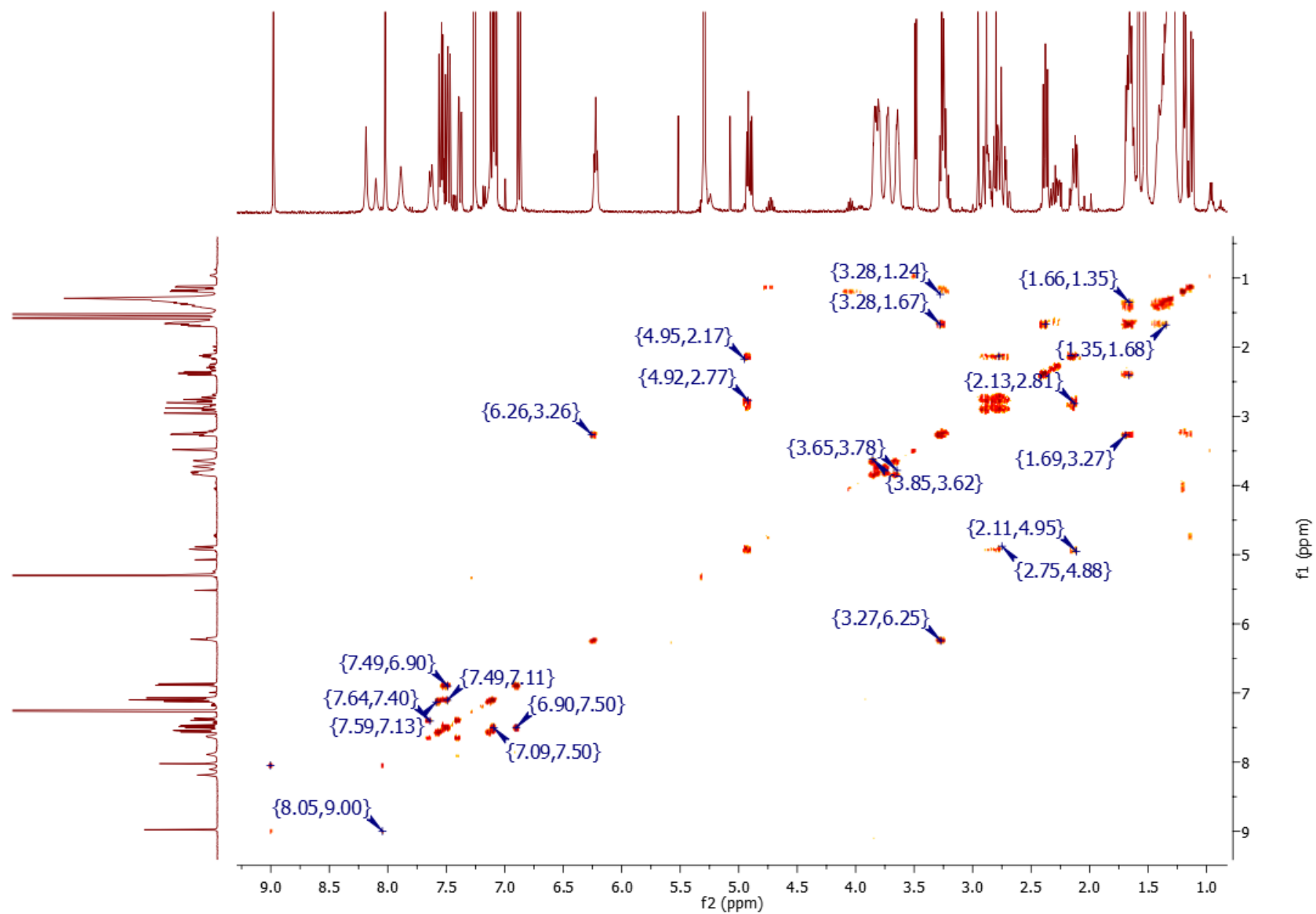
Espectro 306. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-50**



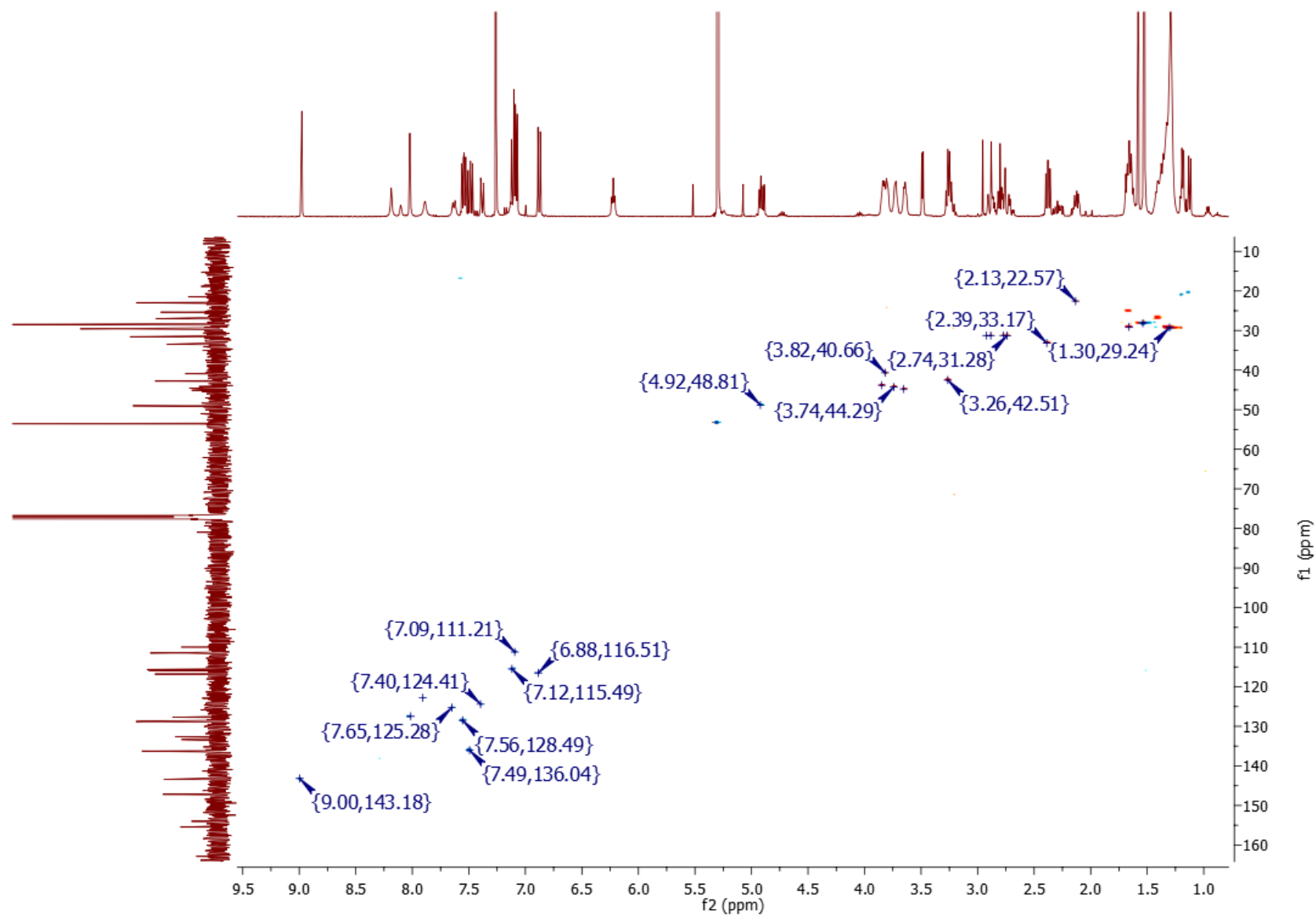
Espectro 307. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-51** (400MHz – CDCl_3)



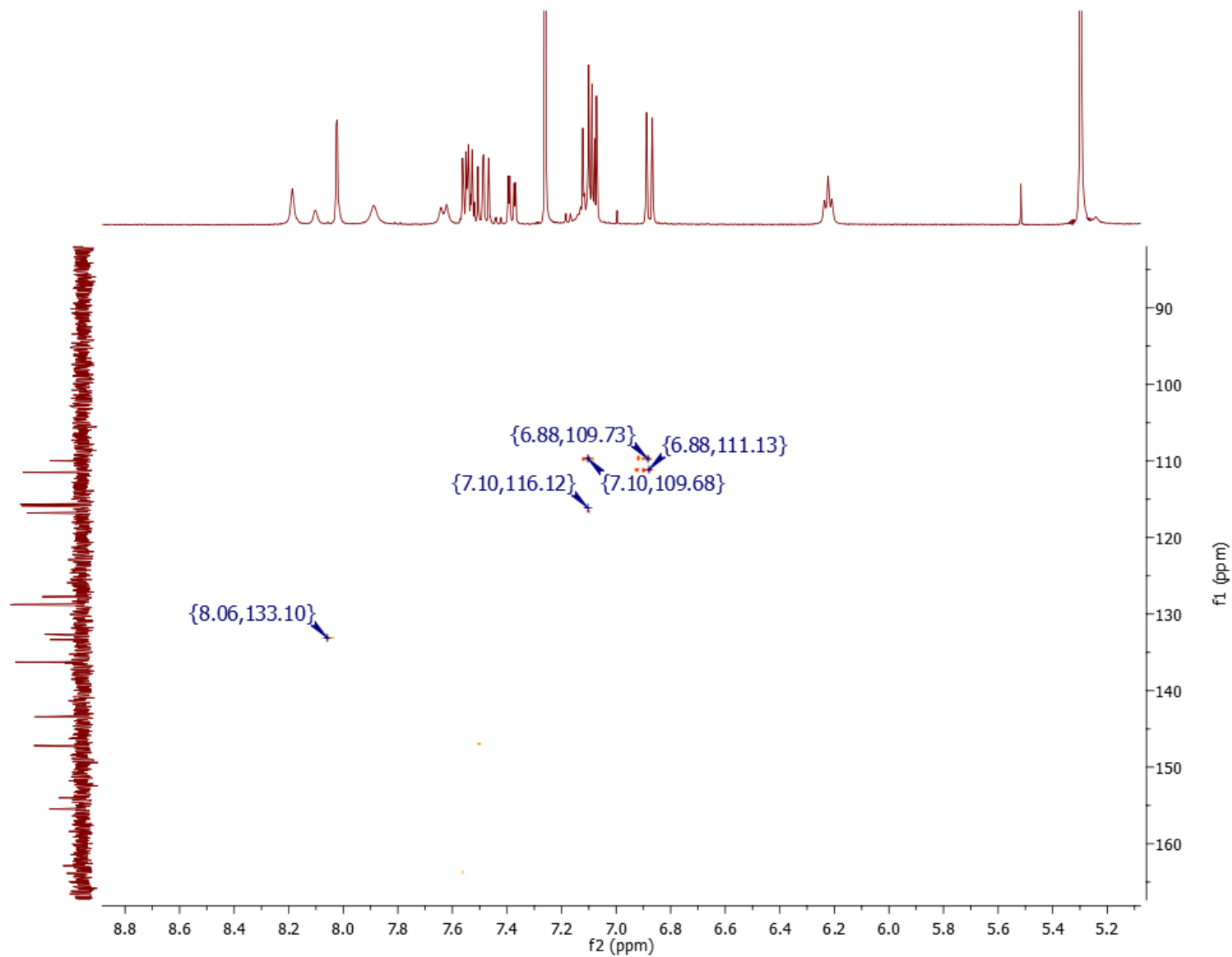
Espectro 308. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-51** (101MHz – CDCl_3)



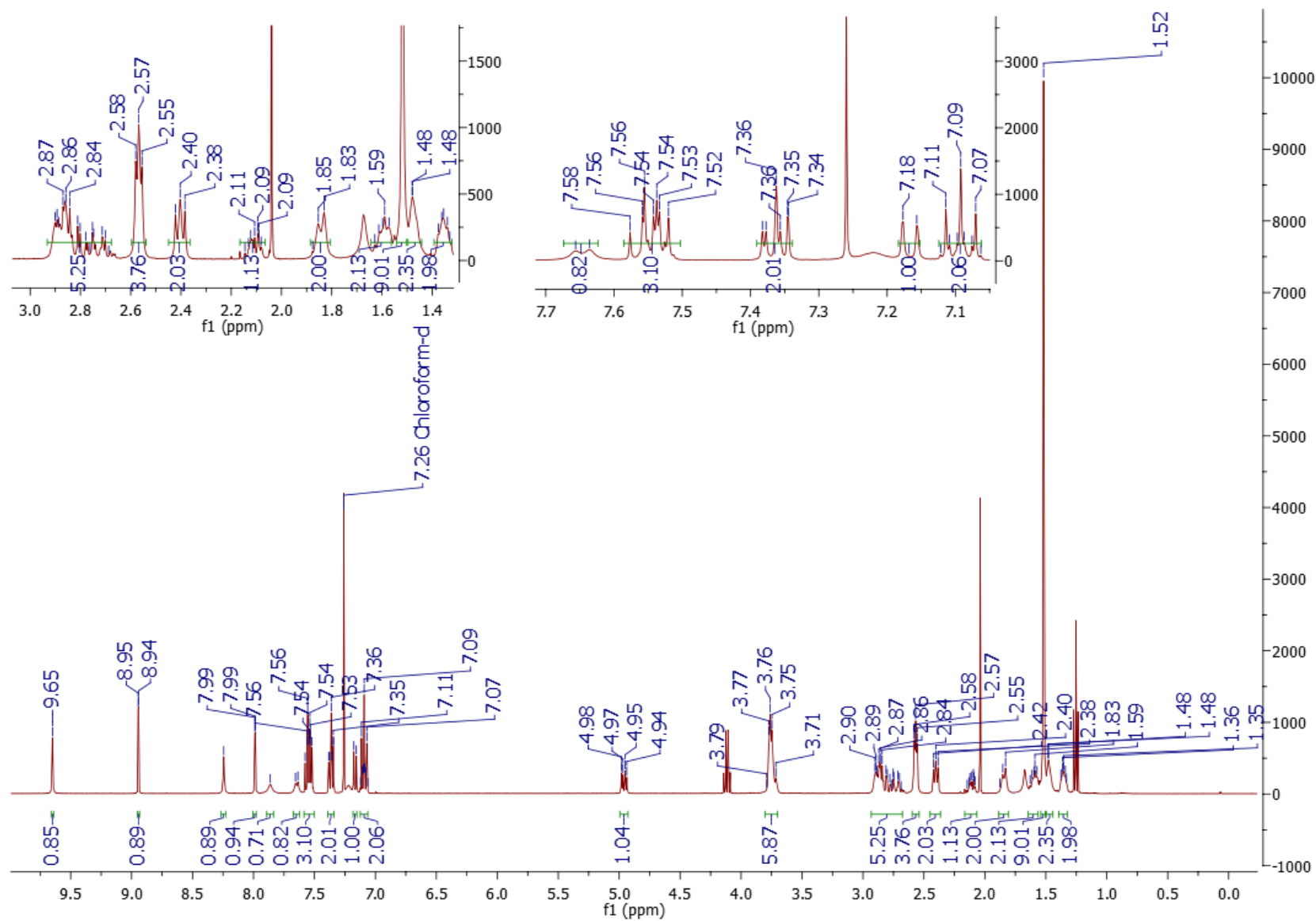
Espectro 309. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-51**



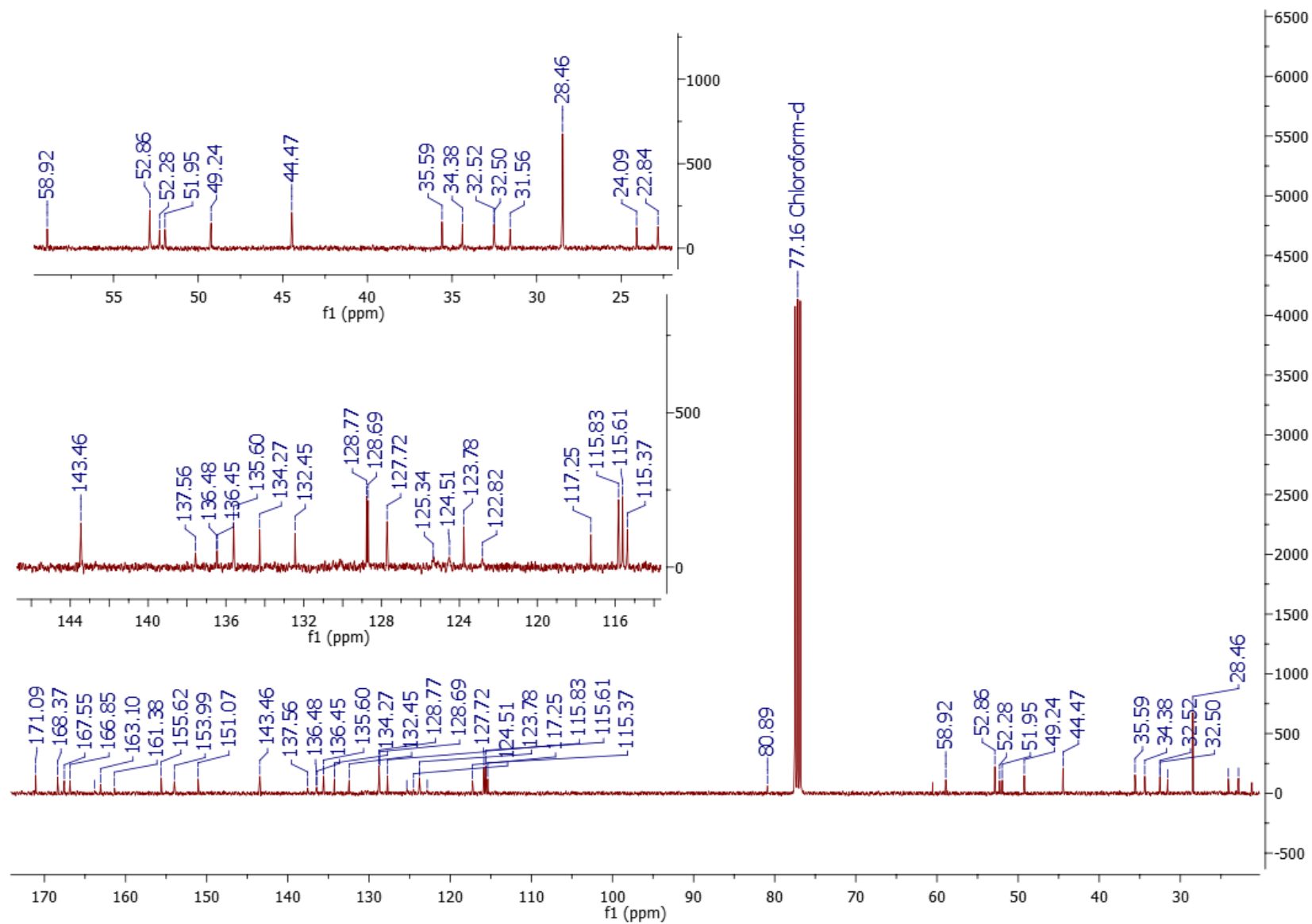
Espectro 310. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-51**



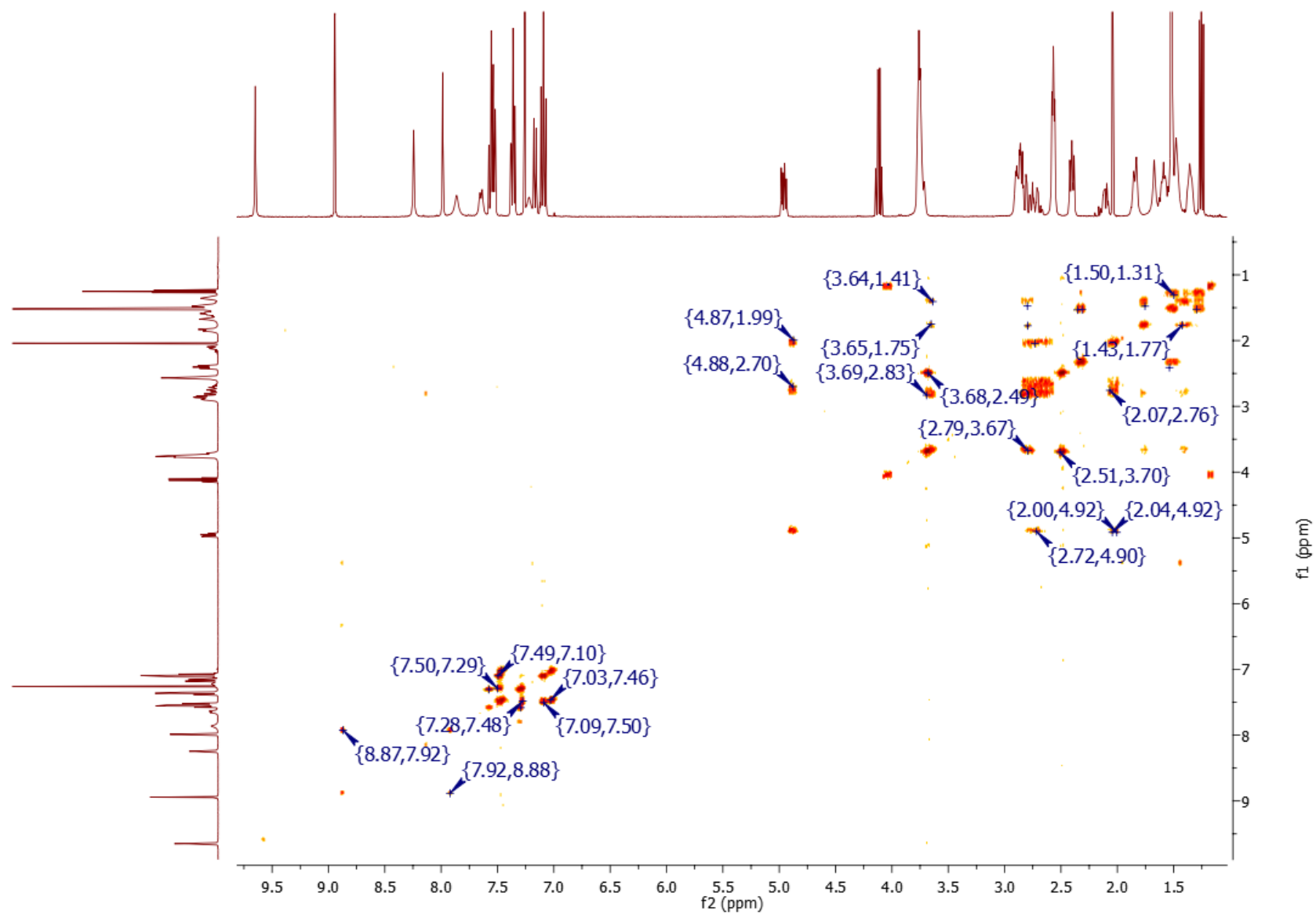
Espectro 311. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-51**



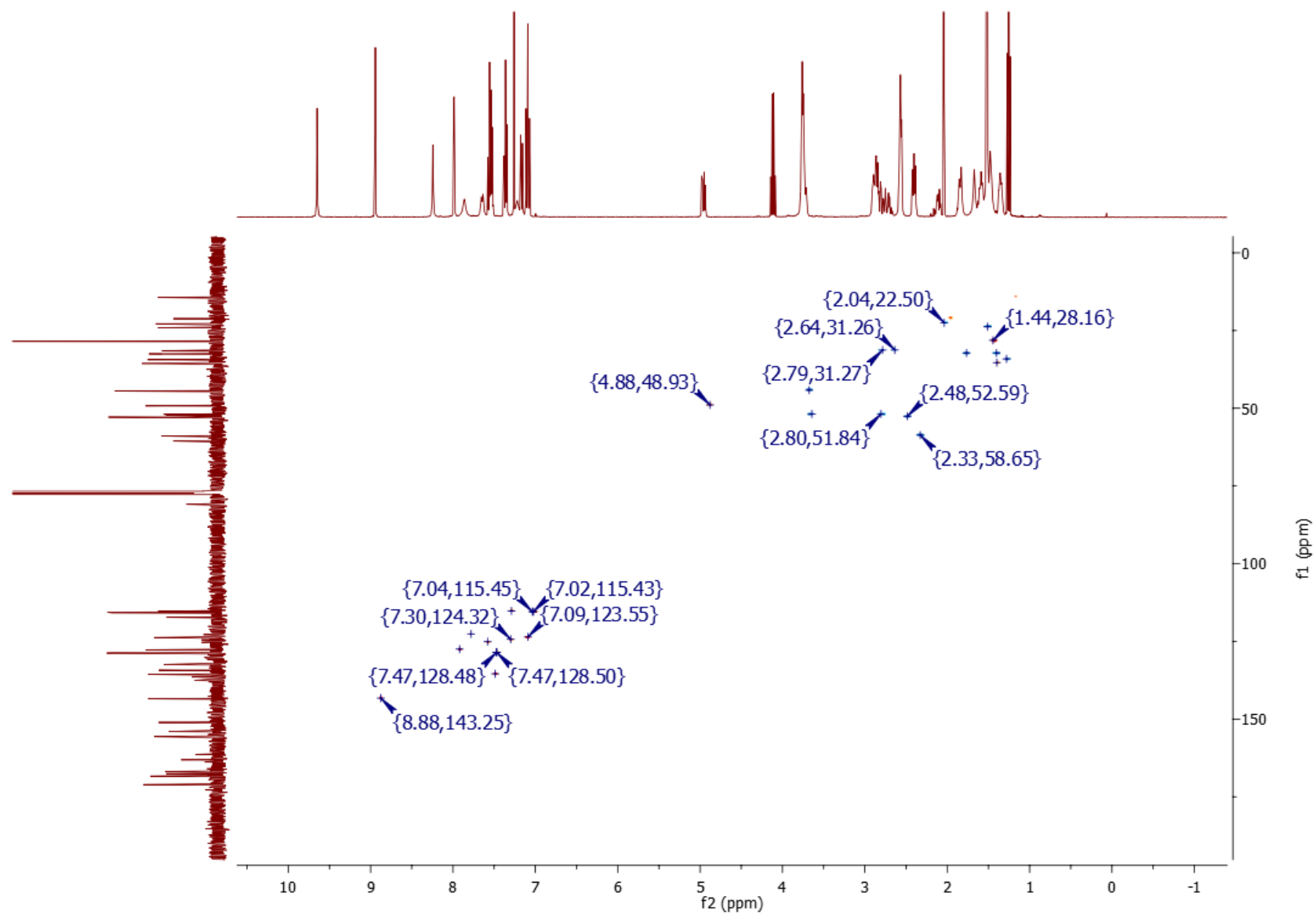
Espectro 312. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-52** (400MHz – CDCl_3)



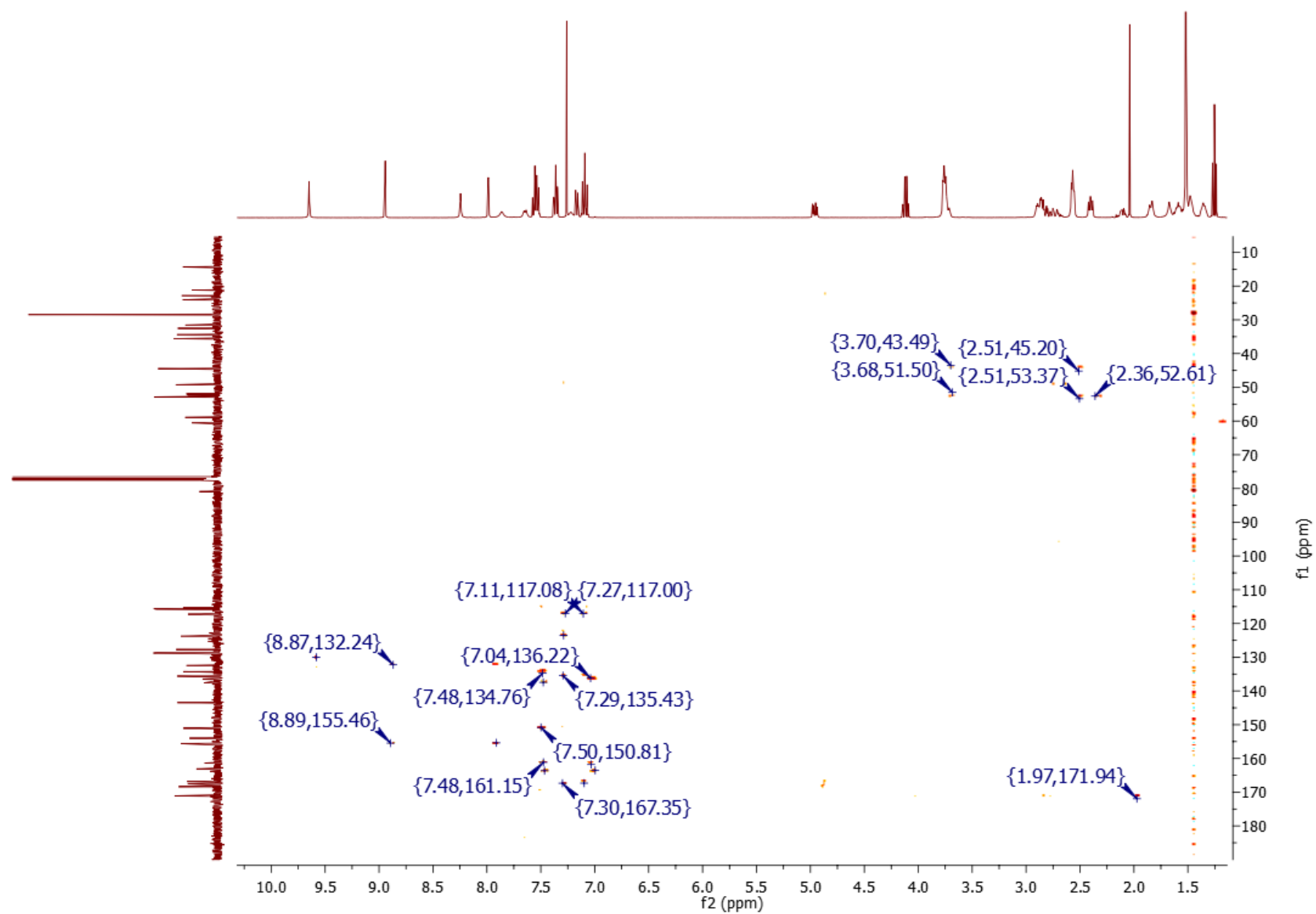
Espectro 313. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-52** (101MHz – CDCl_3)



Espectro 314. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-52**

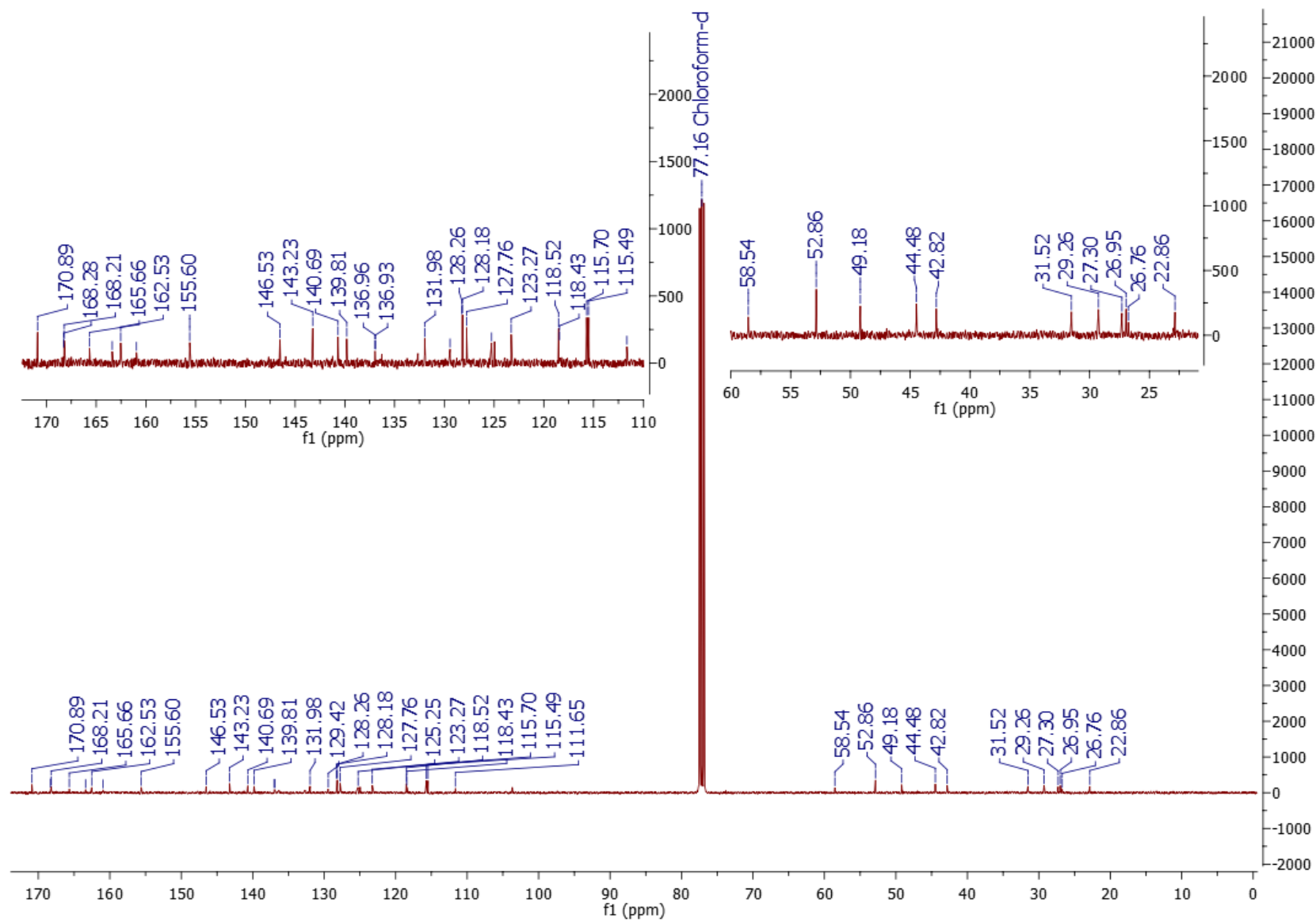


Espectro 315. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-52**

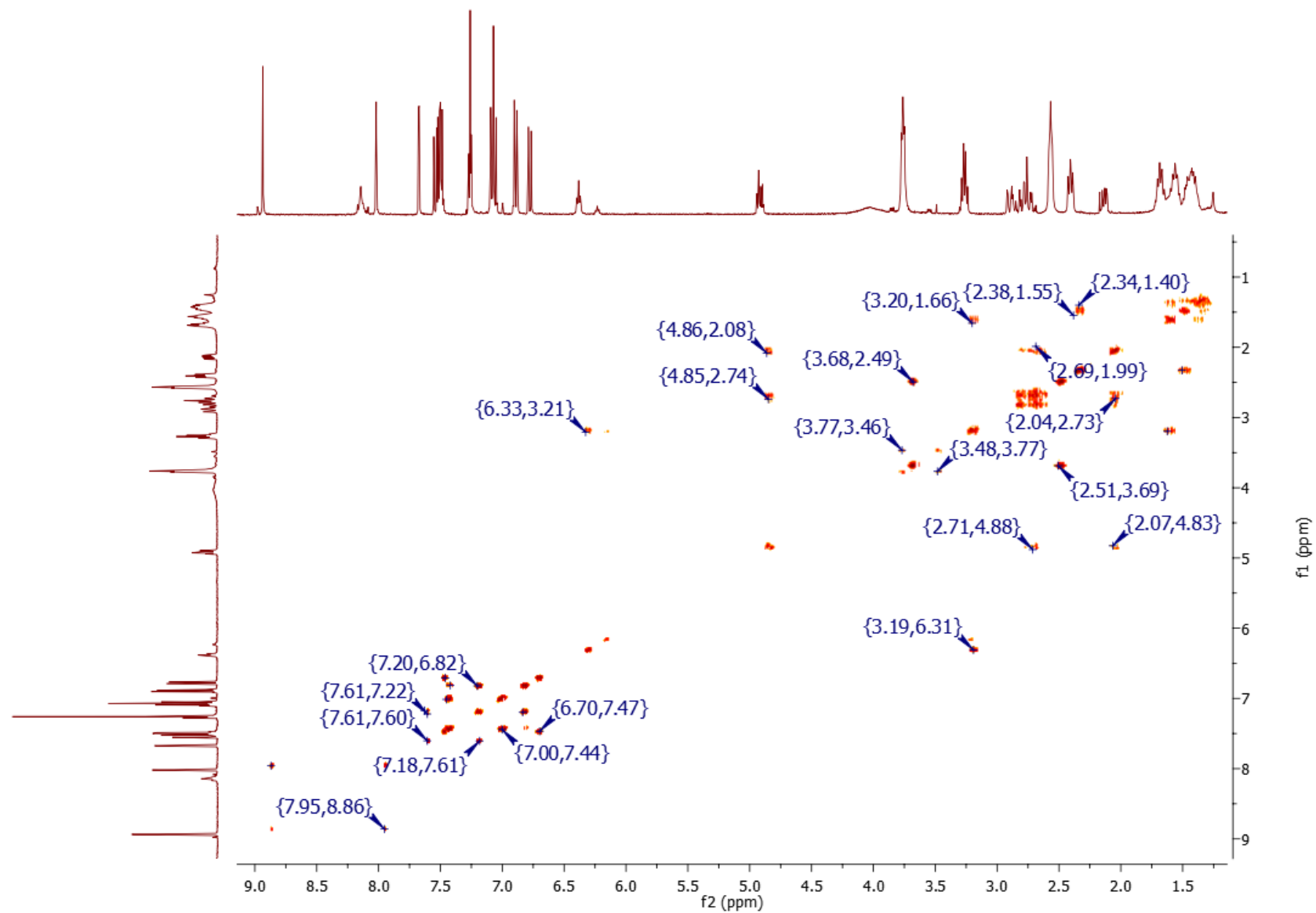


Espectro 316. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-52**

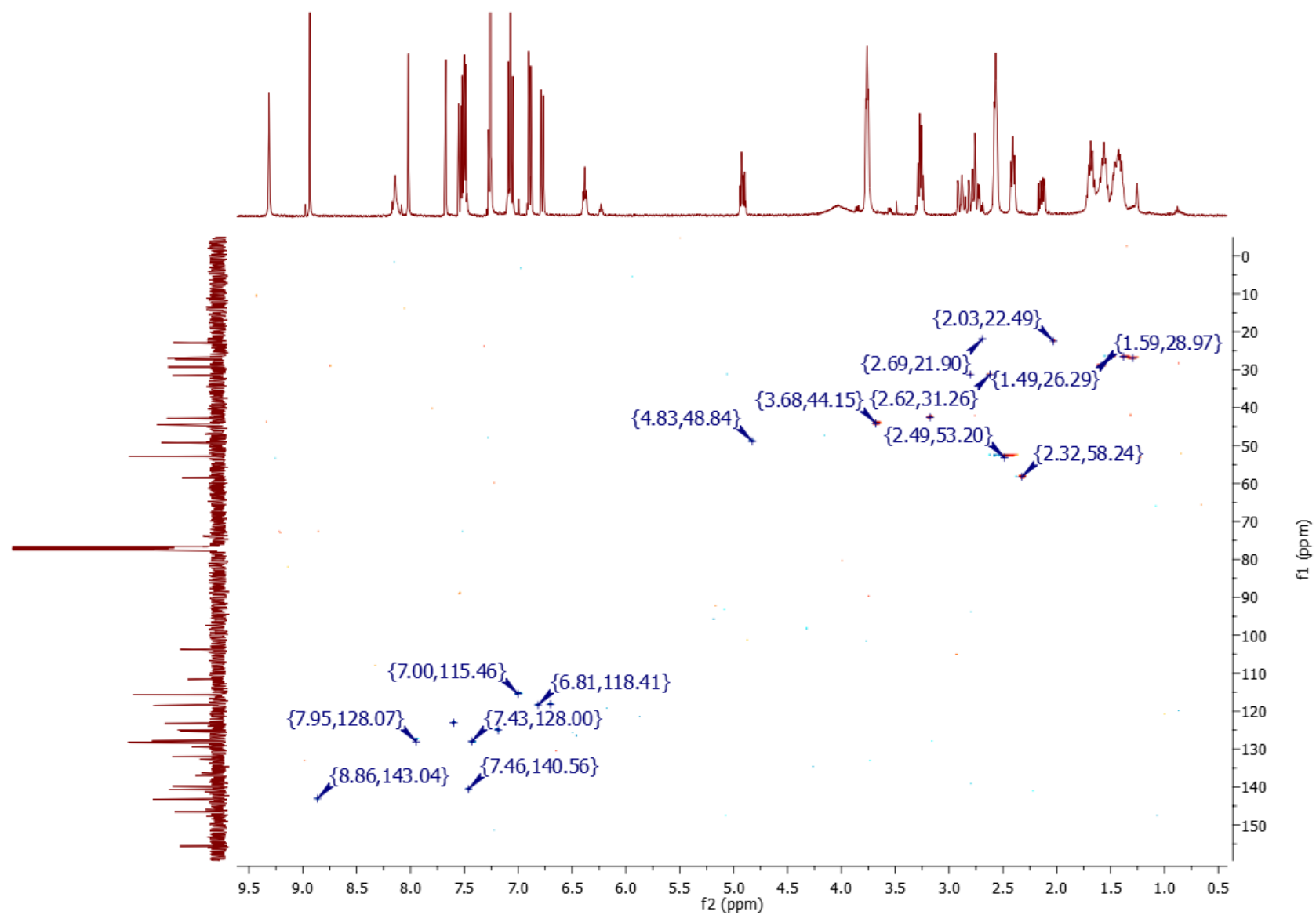
Espectro 317. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-53** (400MHz – CDCl_3)



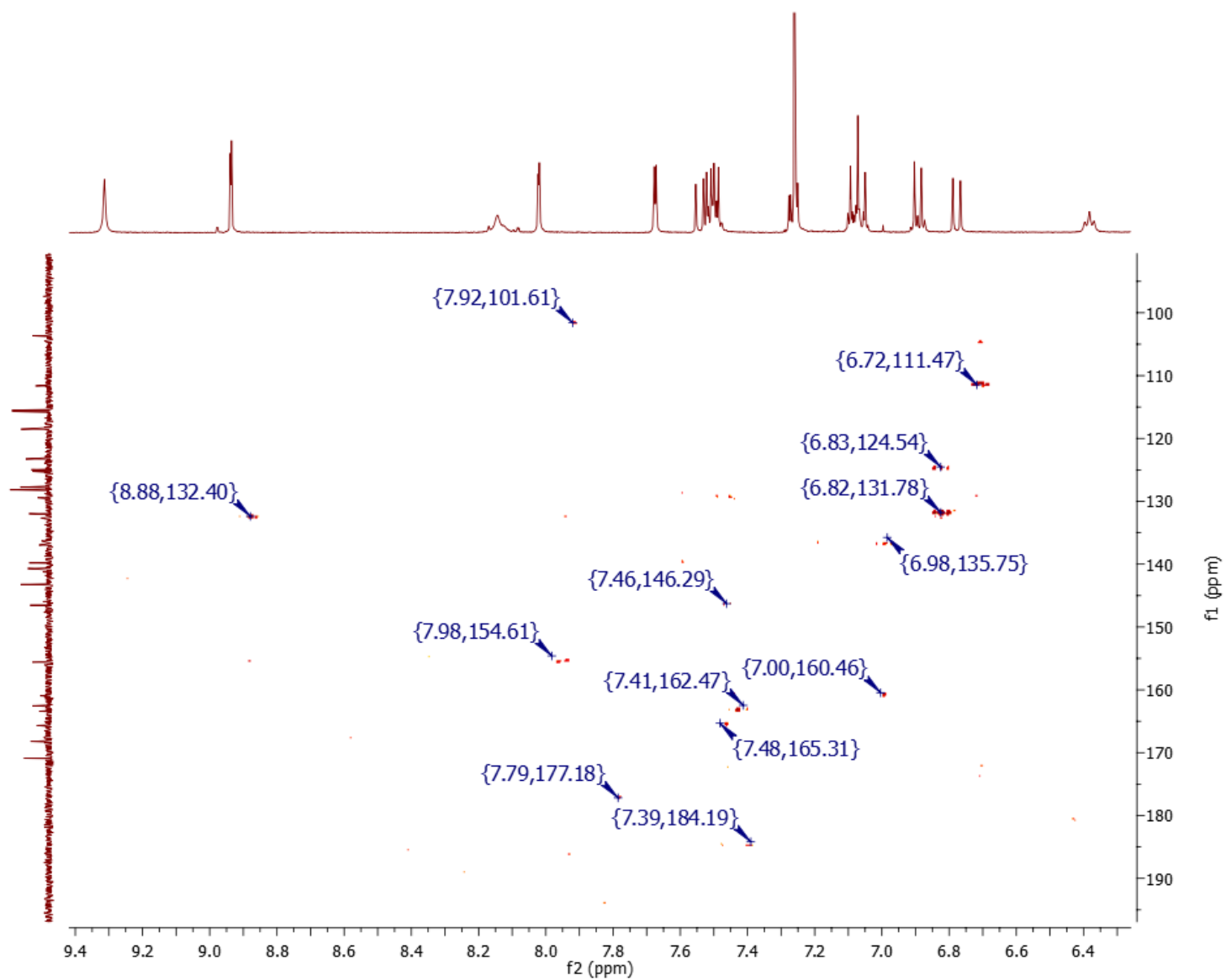
Espectro 318. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-53** (101MHz – CDCl₃)



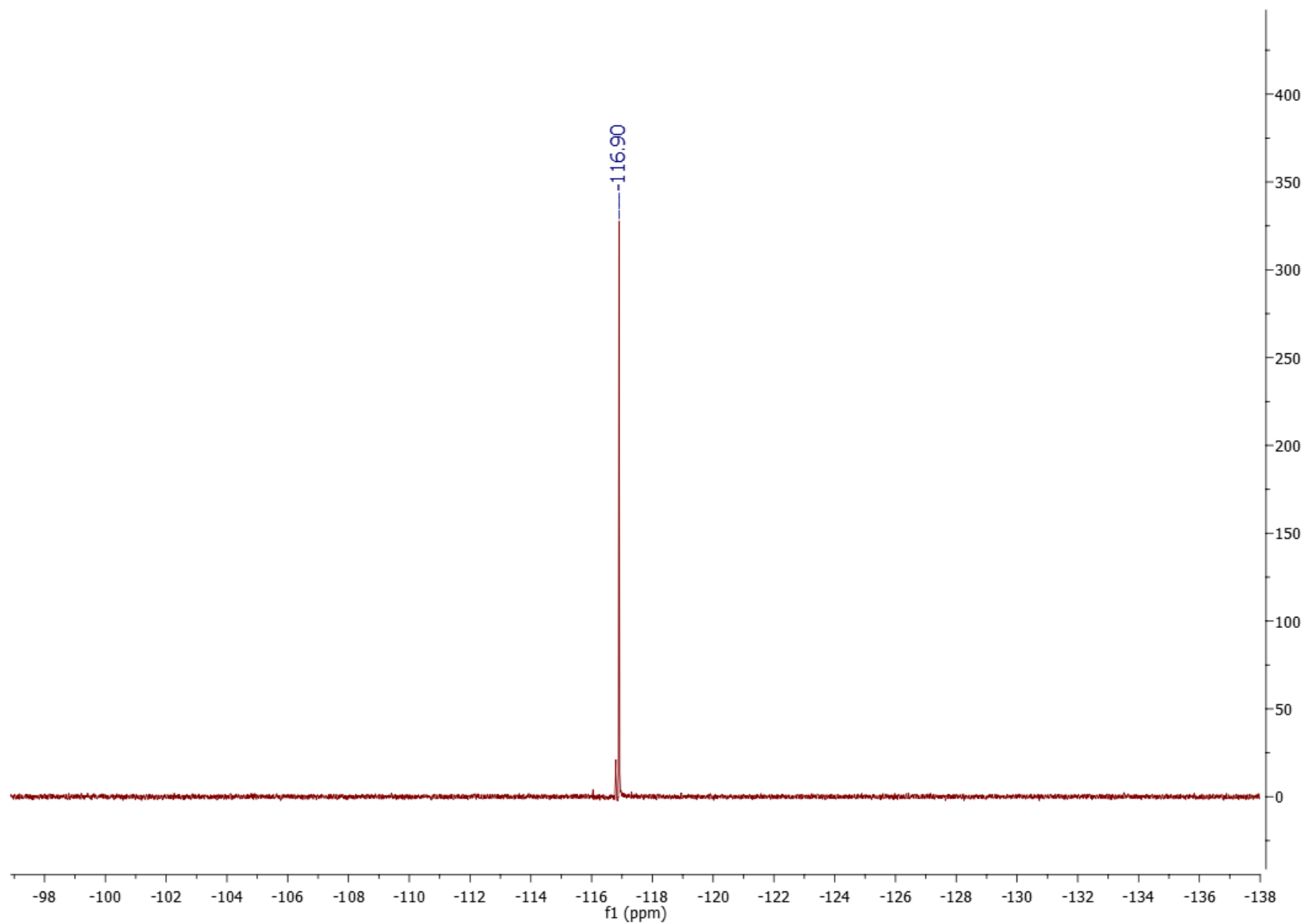
Espectro 319. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-53**



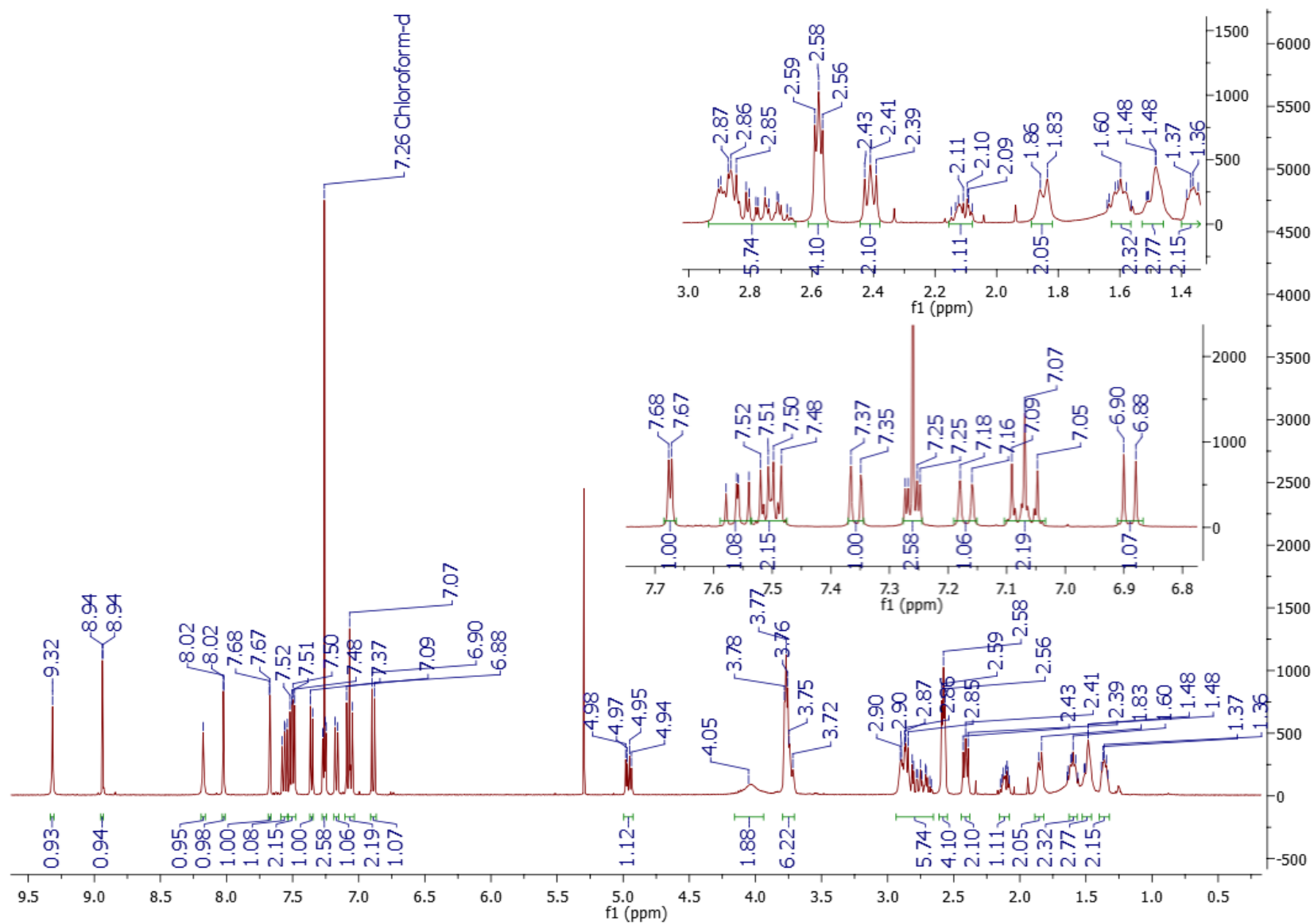
Espectro 320. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-53**



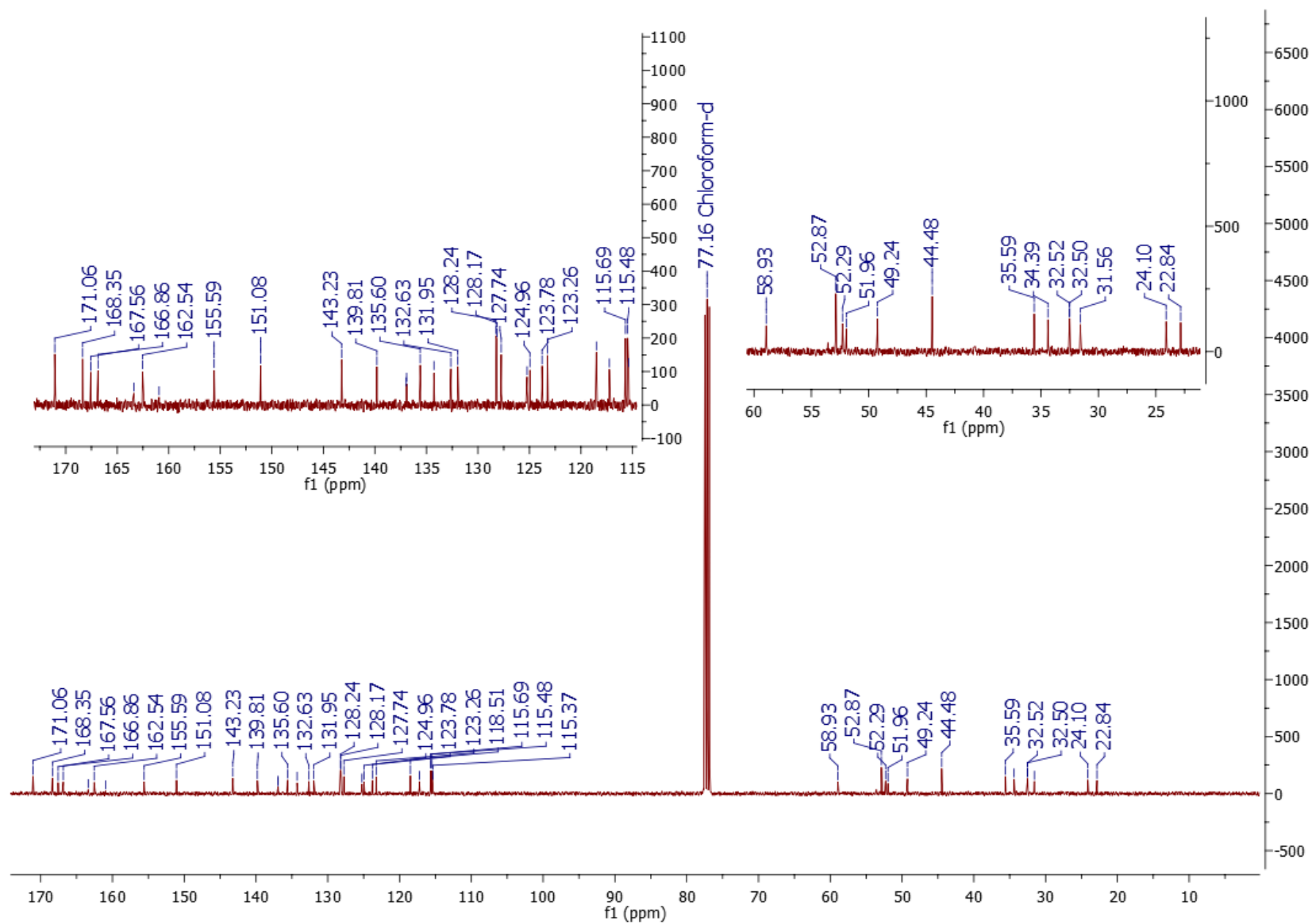
Espectro 321. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-53**



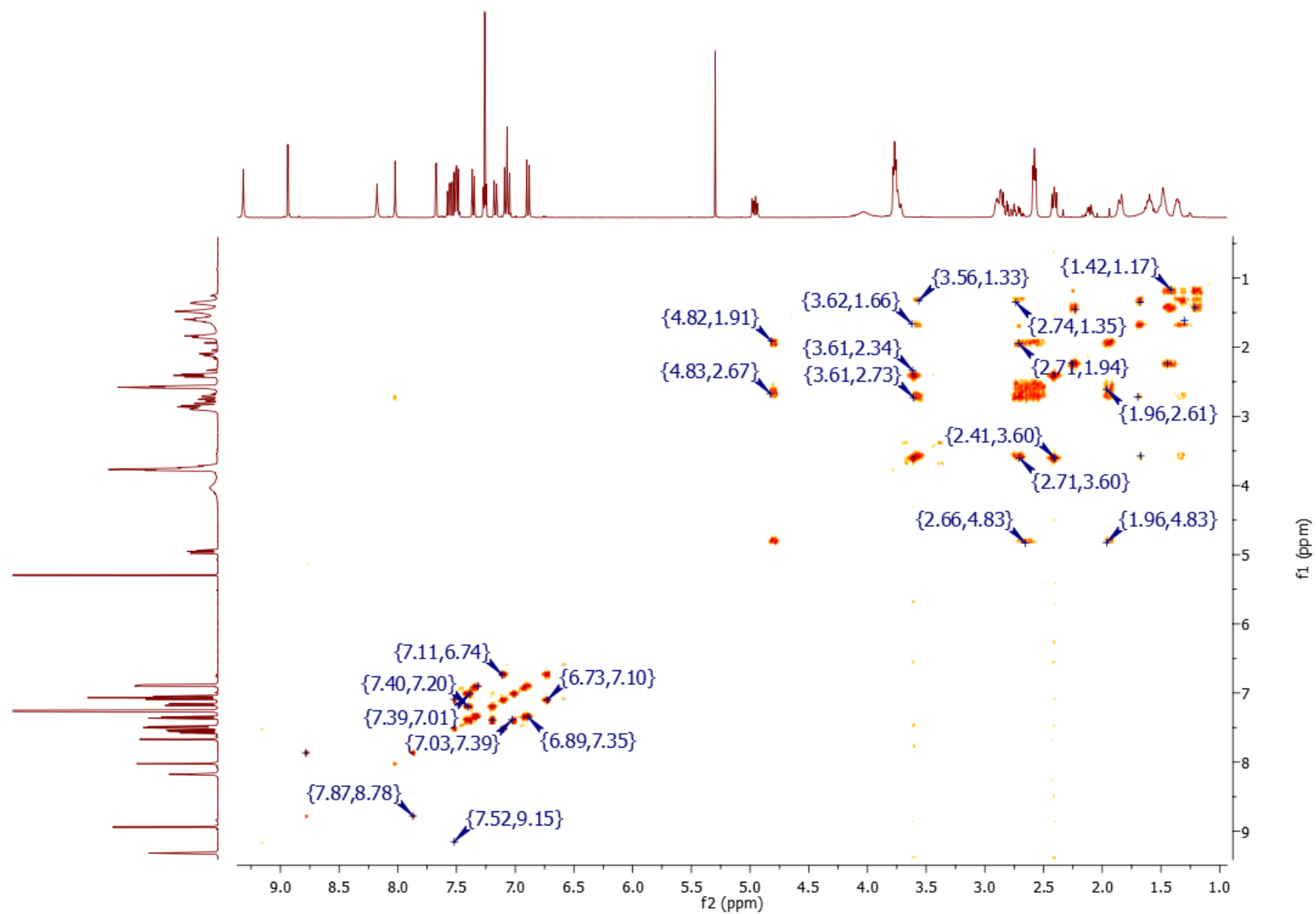
Espectro 322. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-53** (376 MHz, CDCl_3)



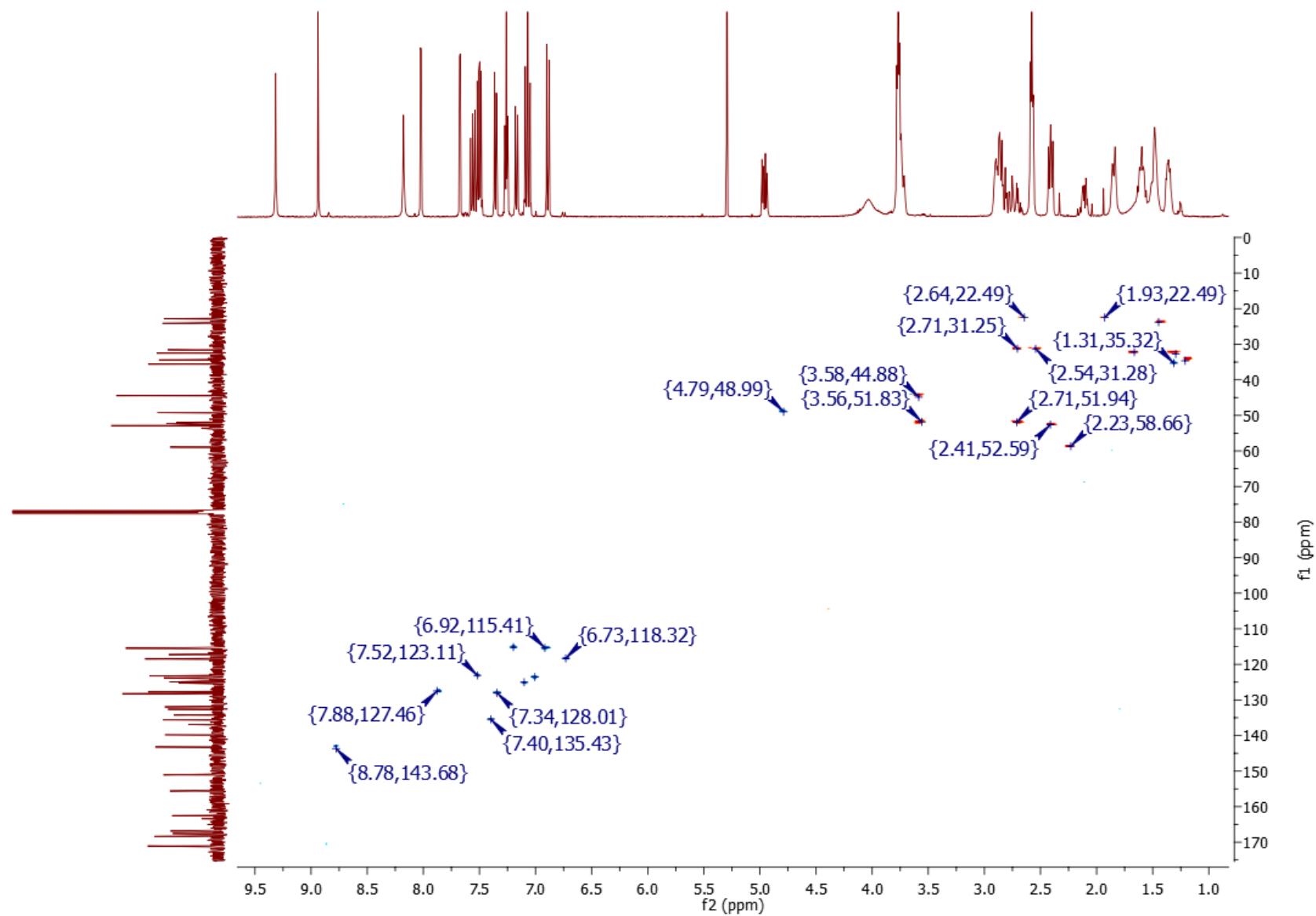
Espectro 323. Espectro de RMN de 1H do composto **ARP-54** (400MHz – CDCl₃)



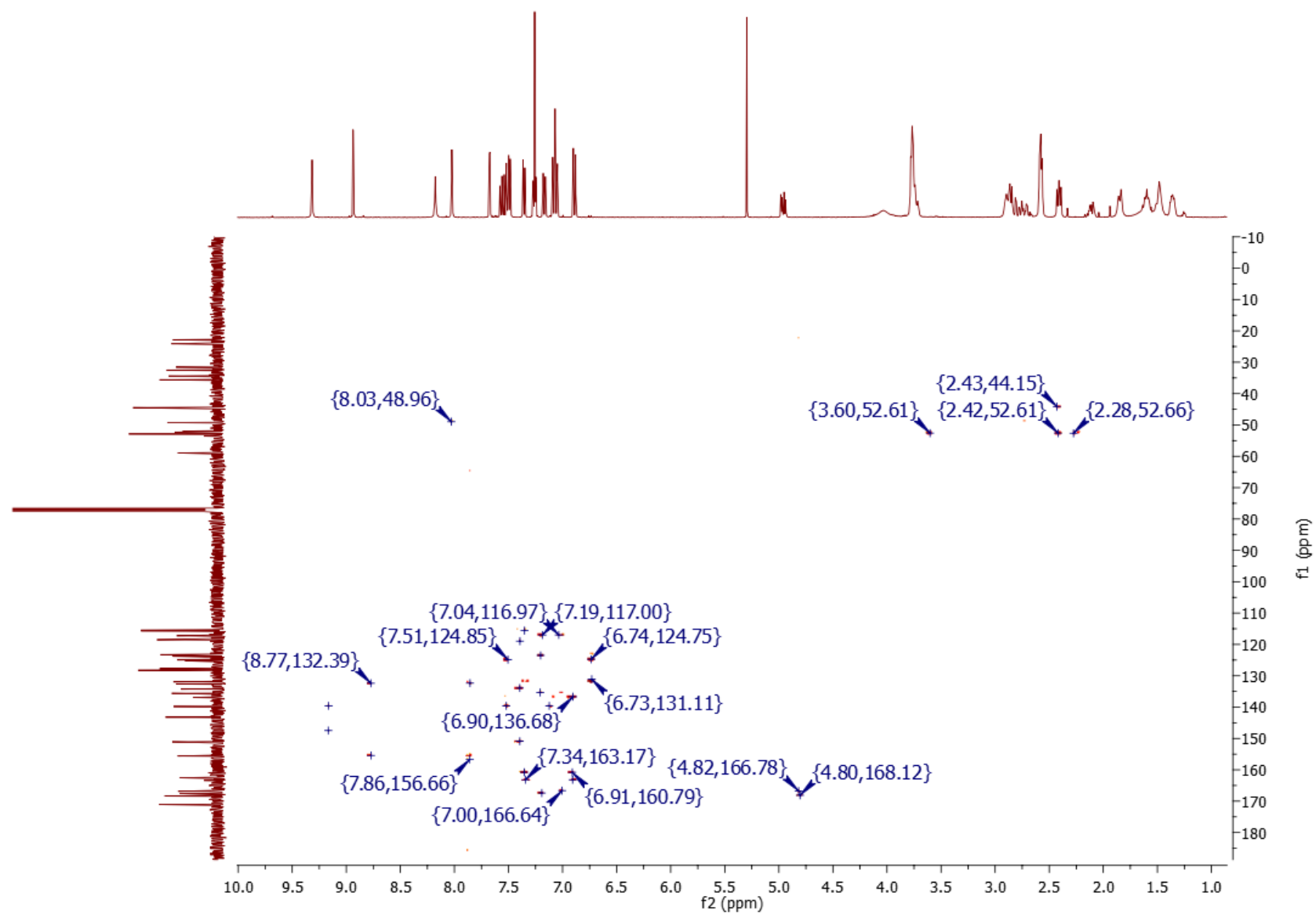
Espectro 324. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-54** (101MHz – CDCl_3)



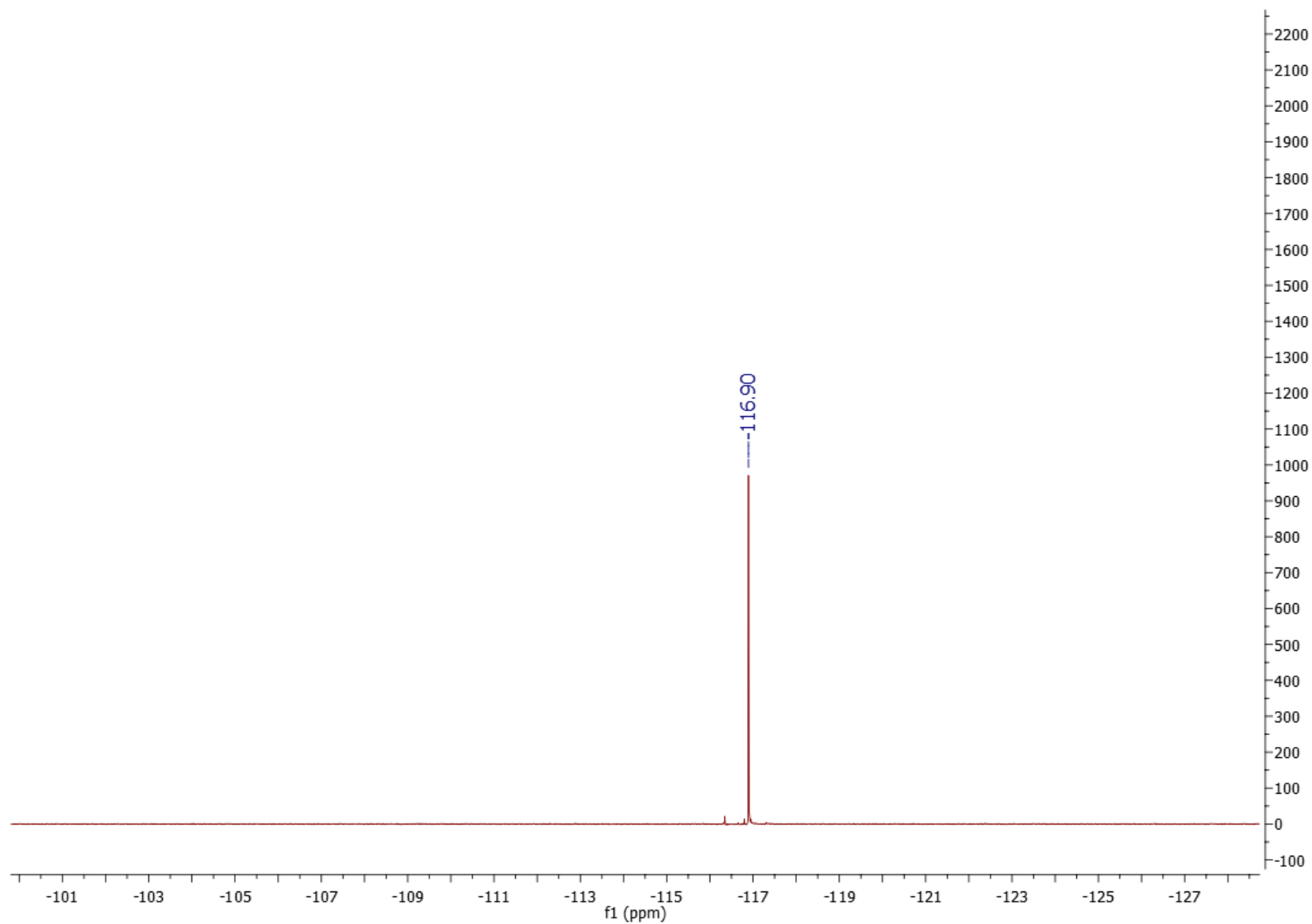
Espectro 325. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-54**



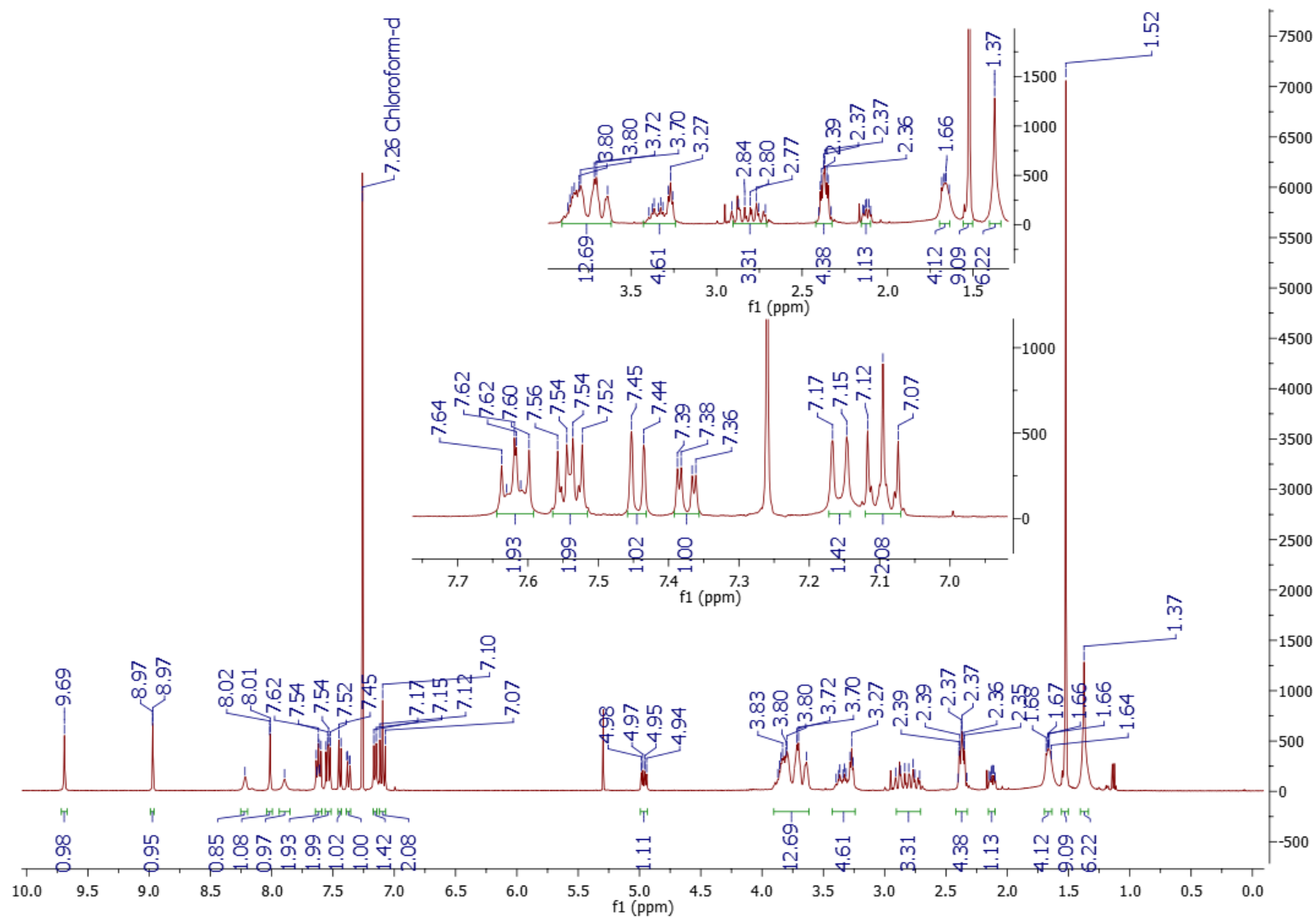
Espectro 326. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-54**



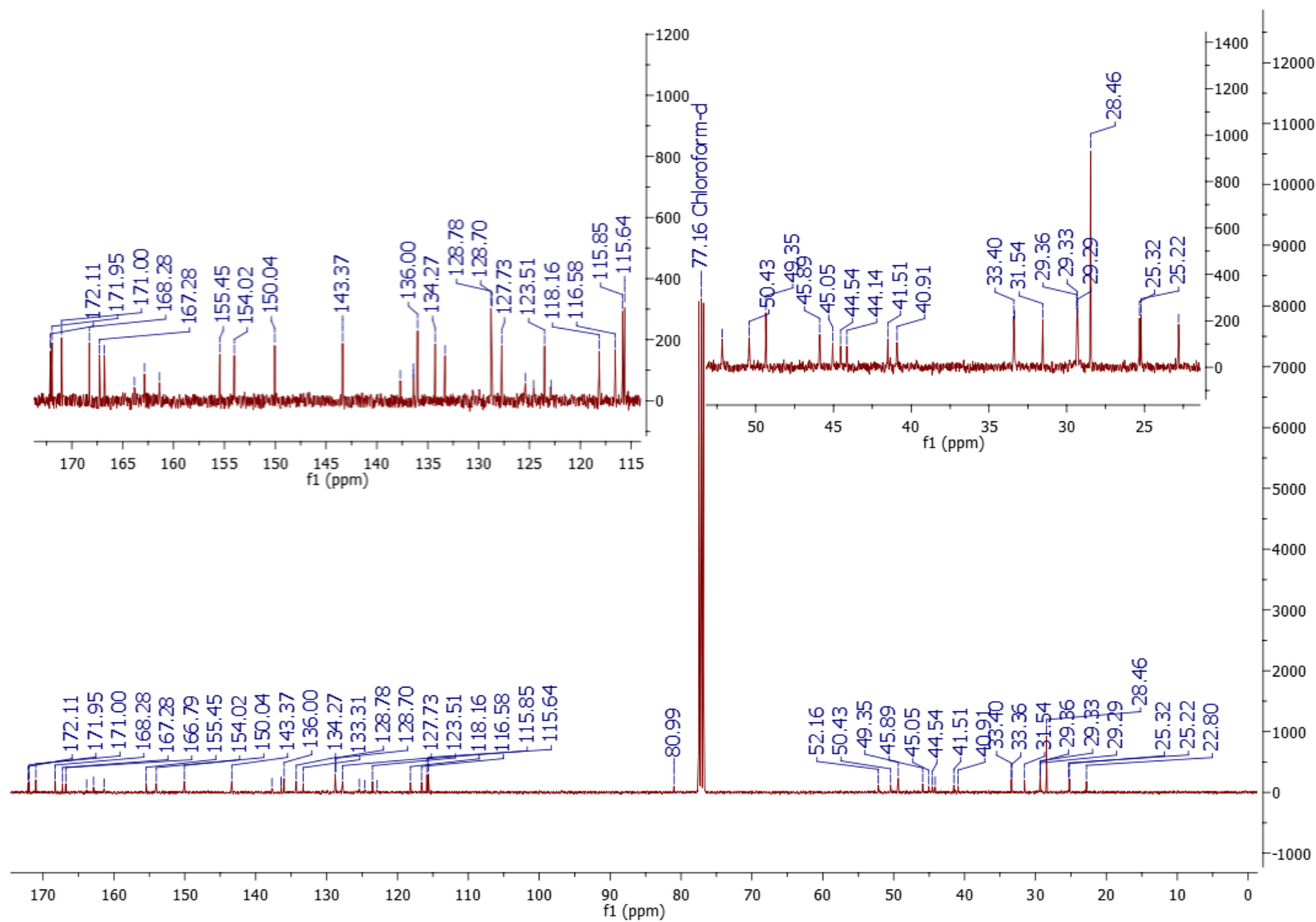
Espectro 327. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-54**



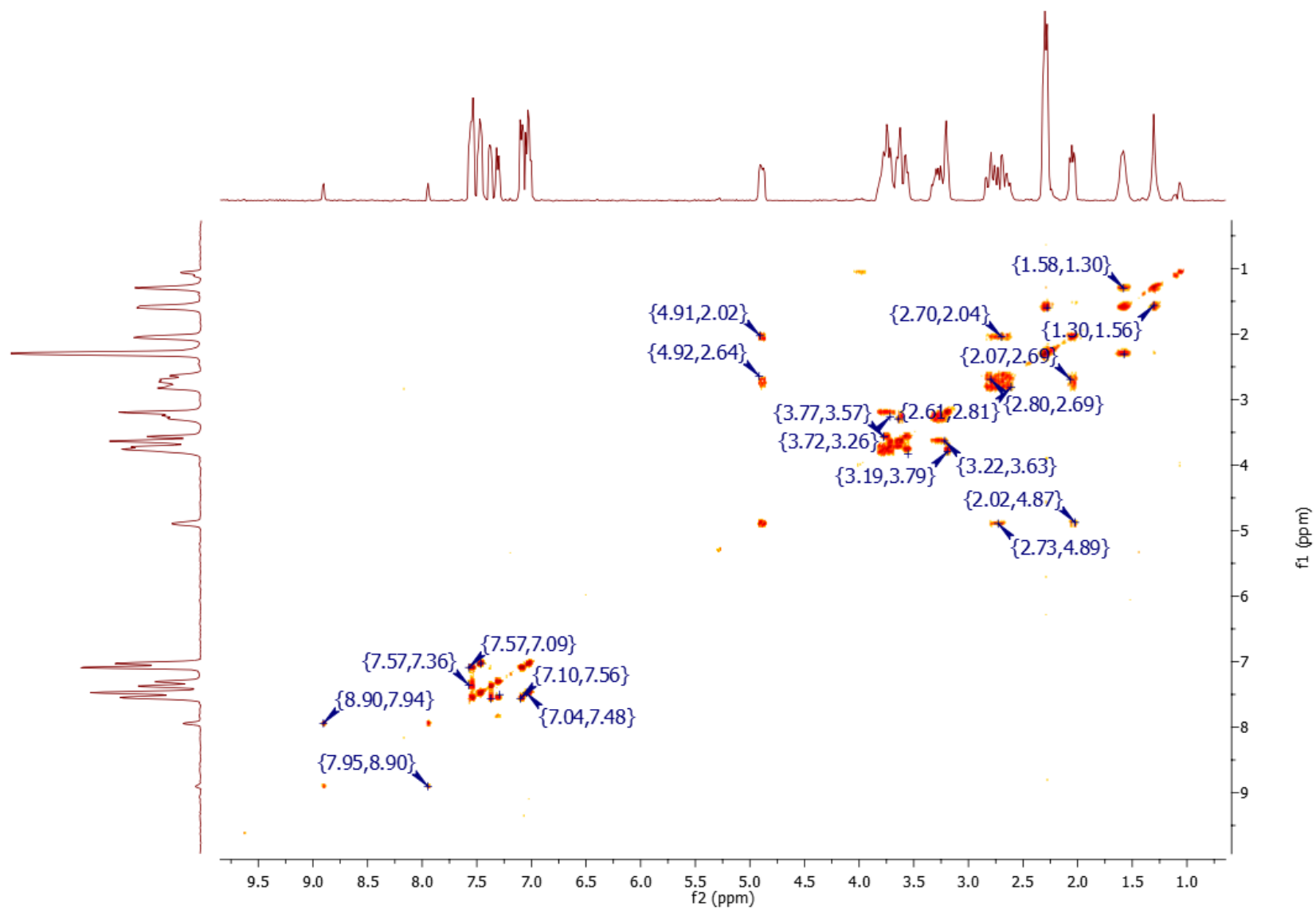
Espectro 328. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-54** (376 MHz, CDCl_3)



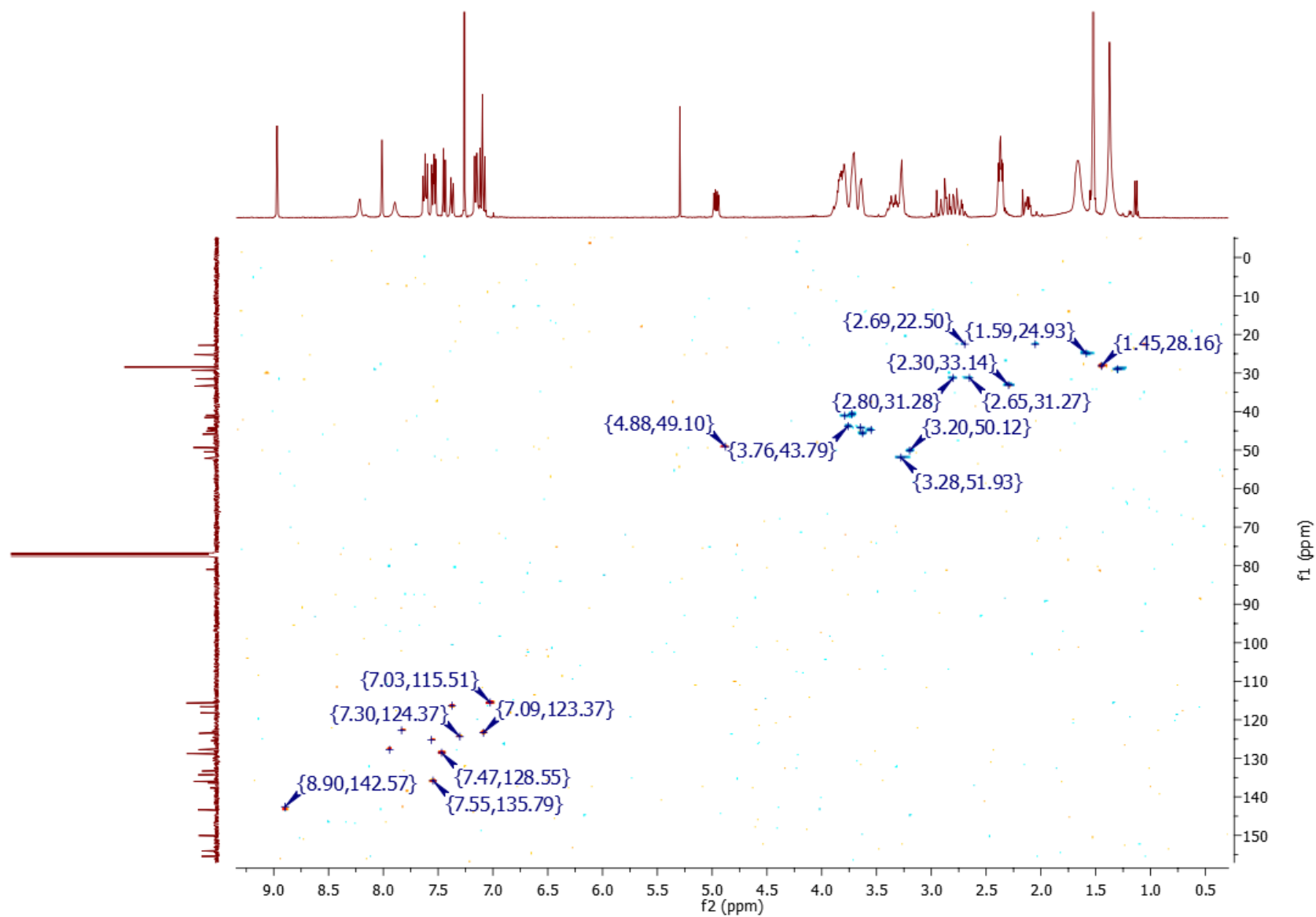
Espectro 329. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-55** (400MHz – CDCl_3)



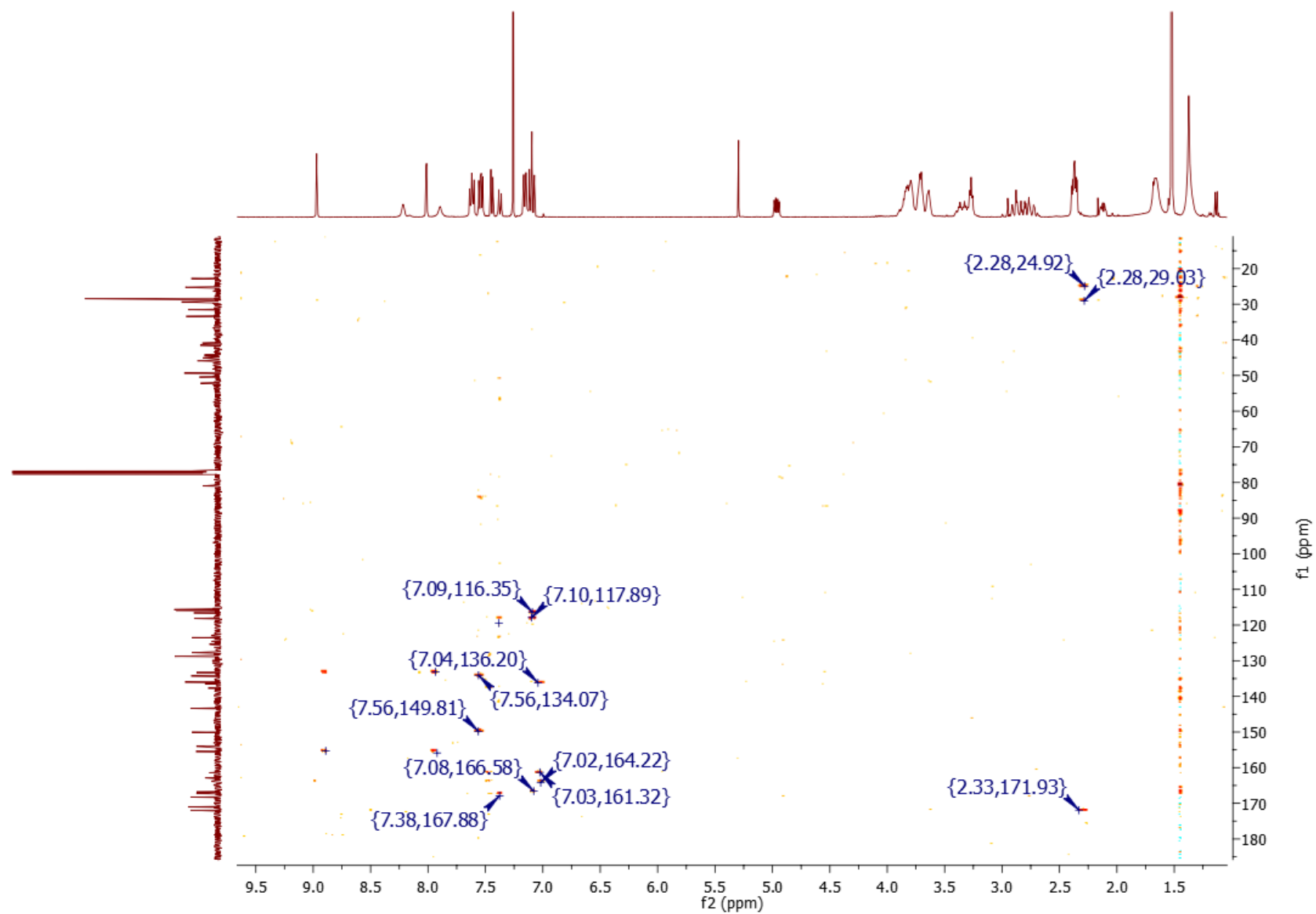
Espectro 330. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-55** (101MHz – CDCl_3)



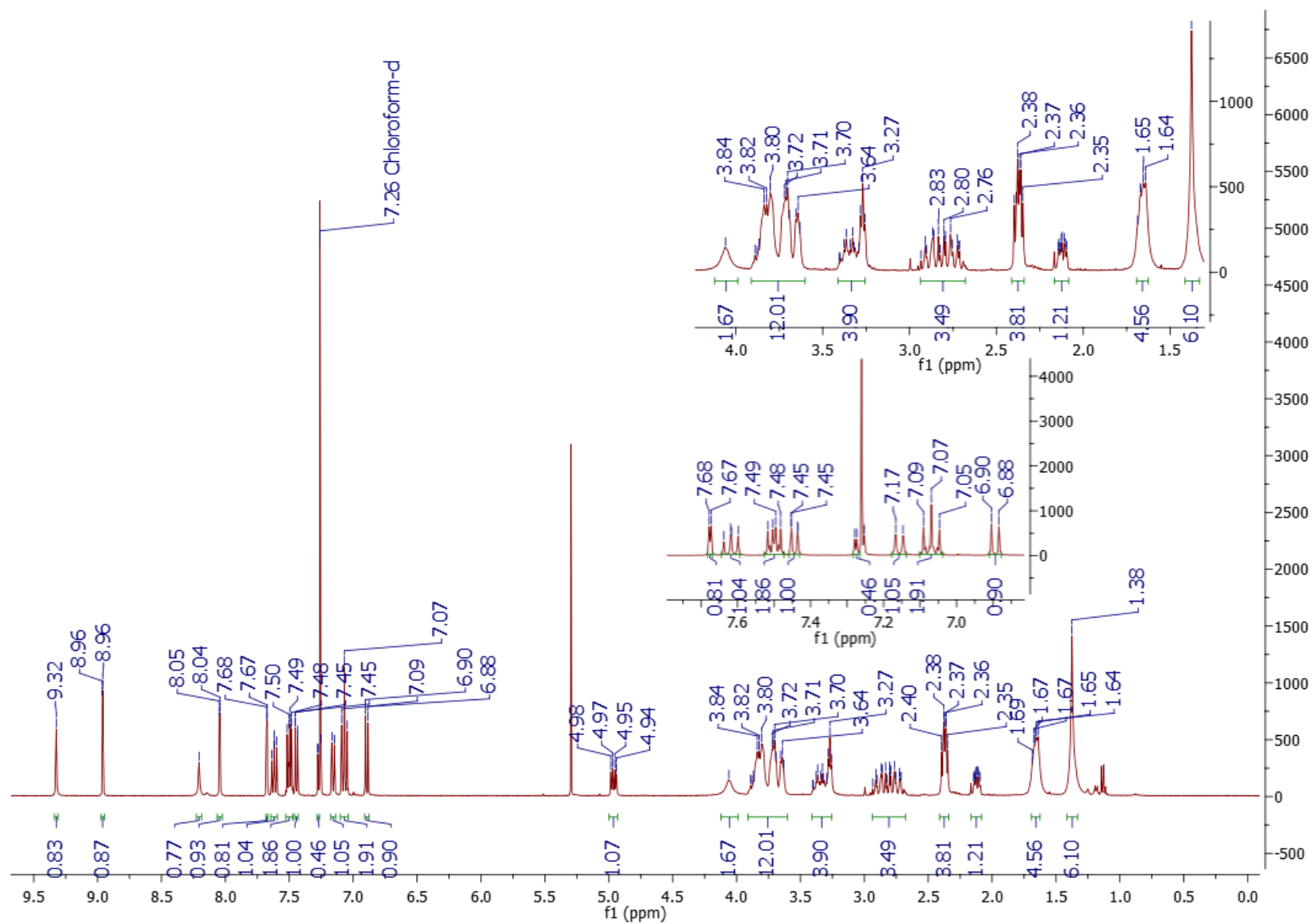
Espectro 331. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-55**



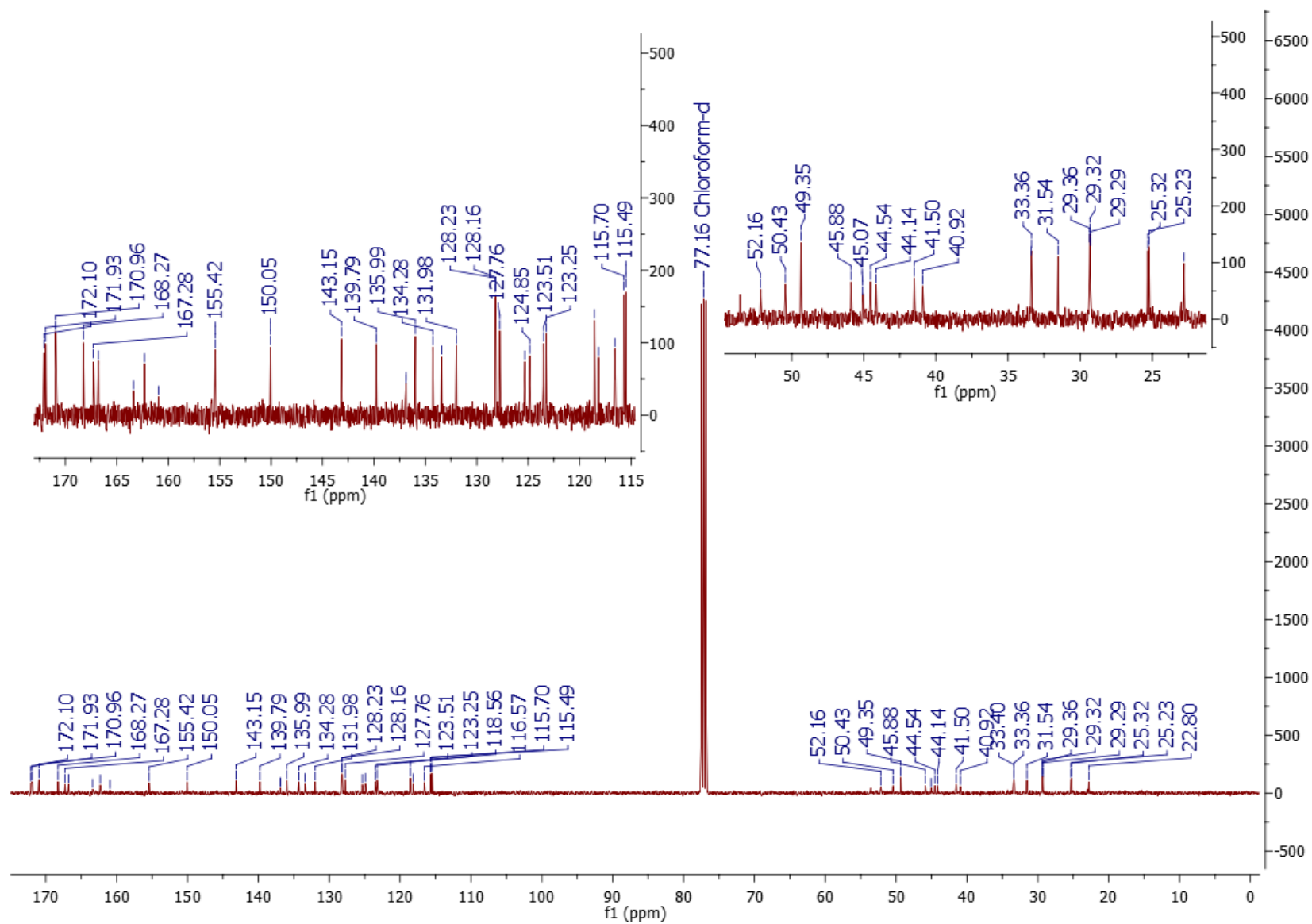
Espectro 332. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-55**



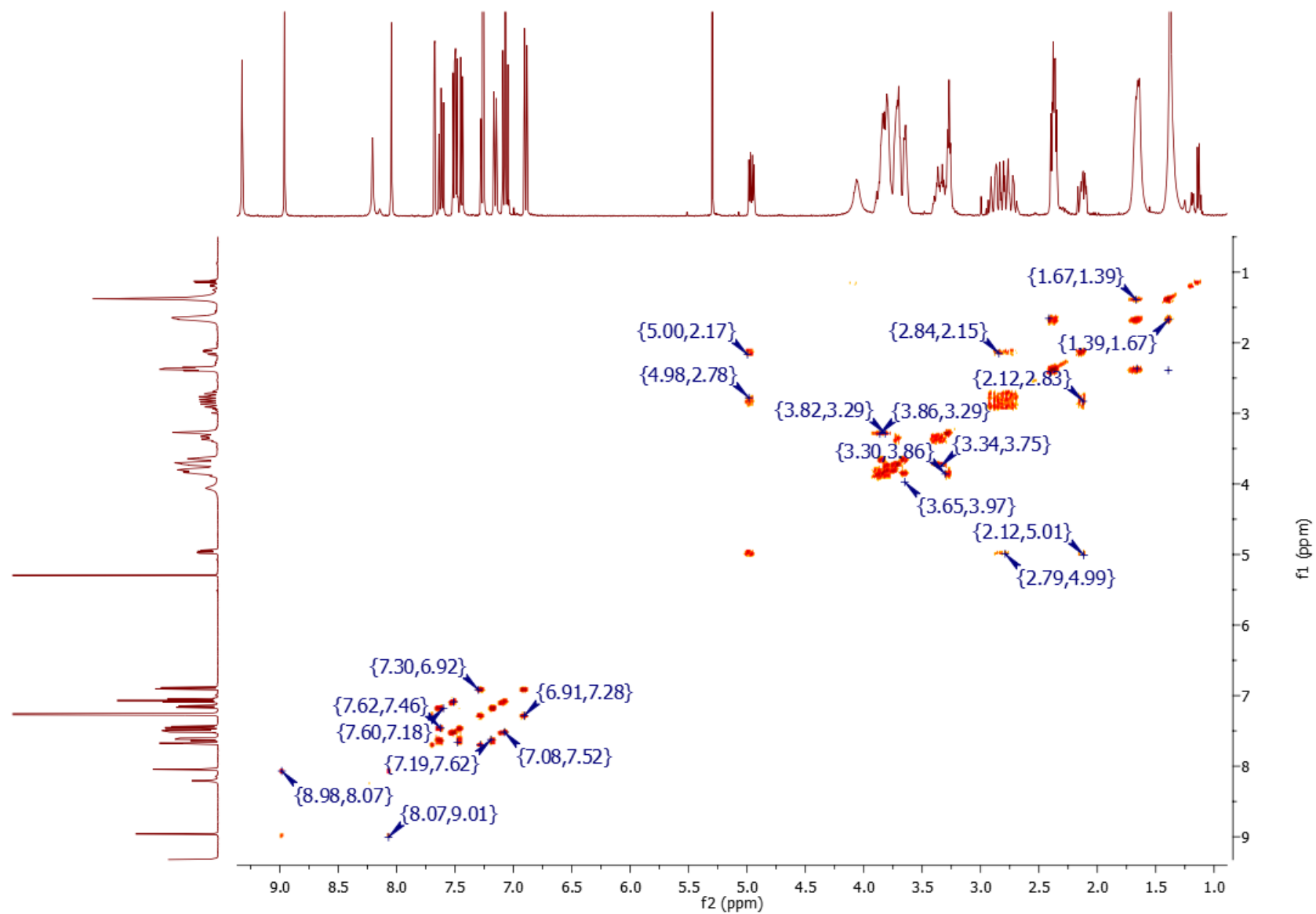
Espectro 333. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-55**



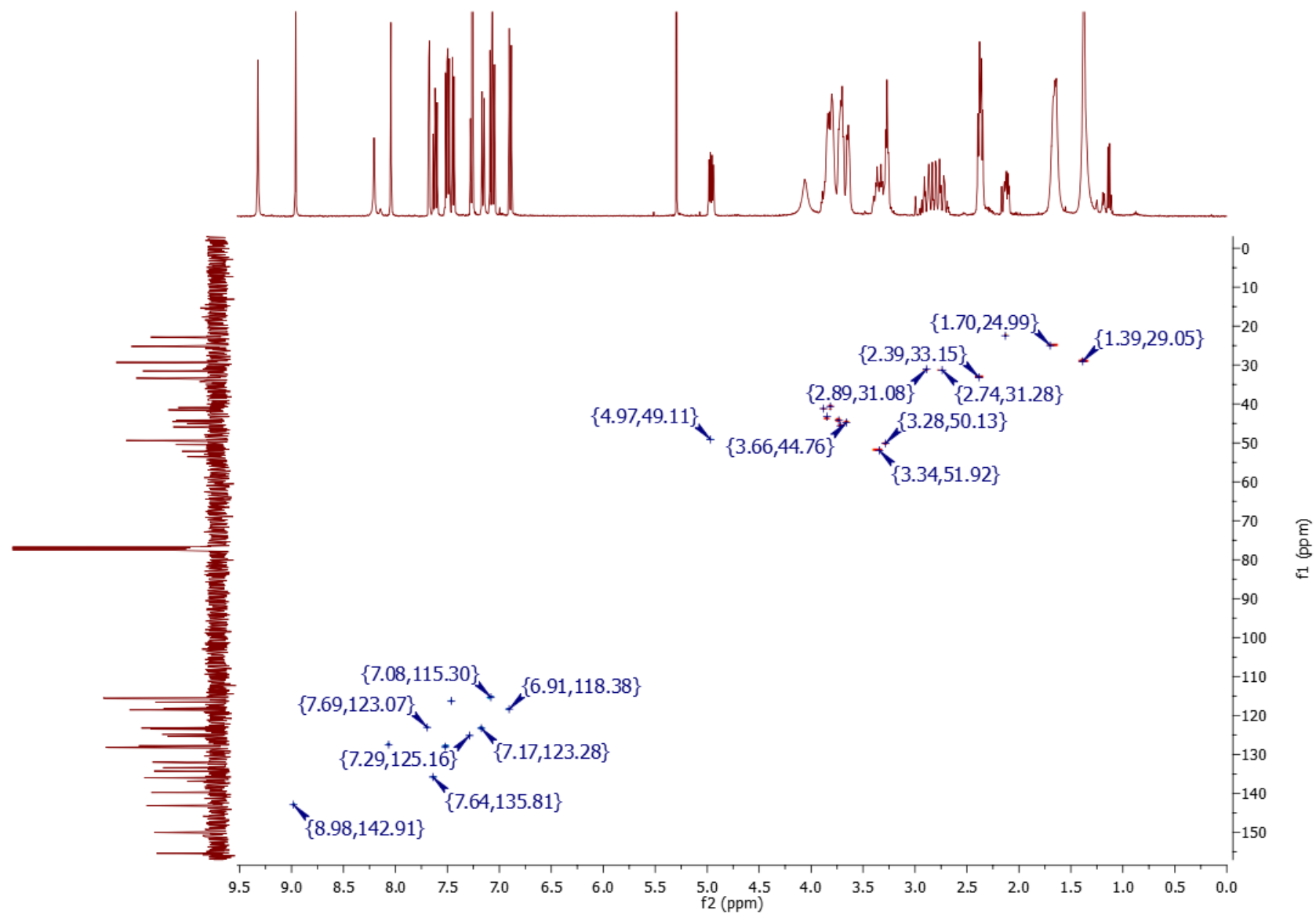
Espectro 334. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-56** (400MHz – CDCl_3)



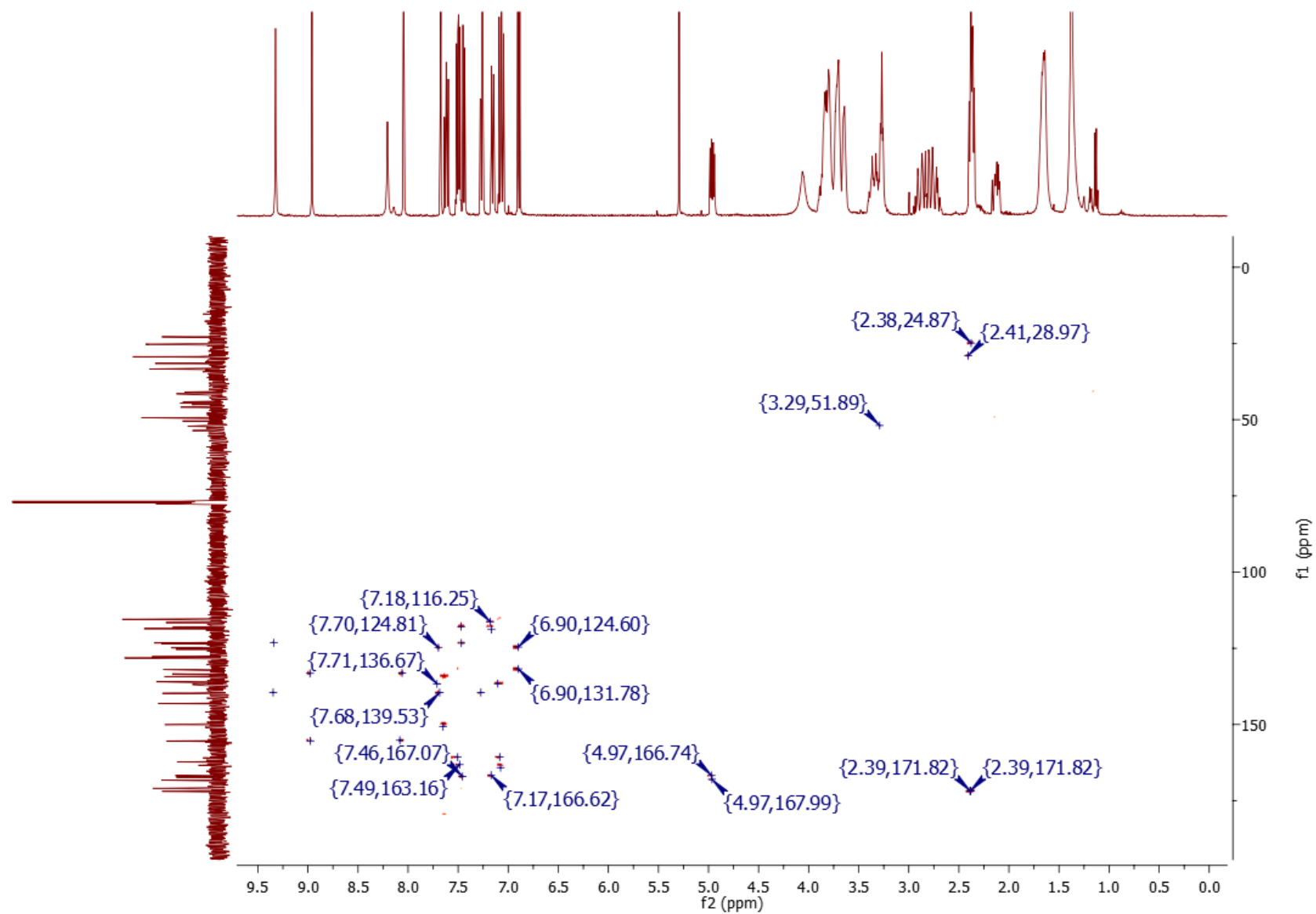
Espectro 335. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **ARP-56** (101MHz – CDCl_3)



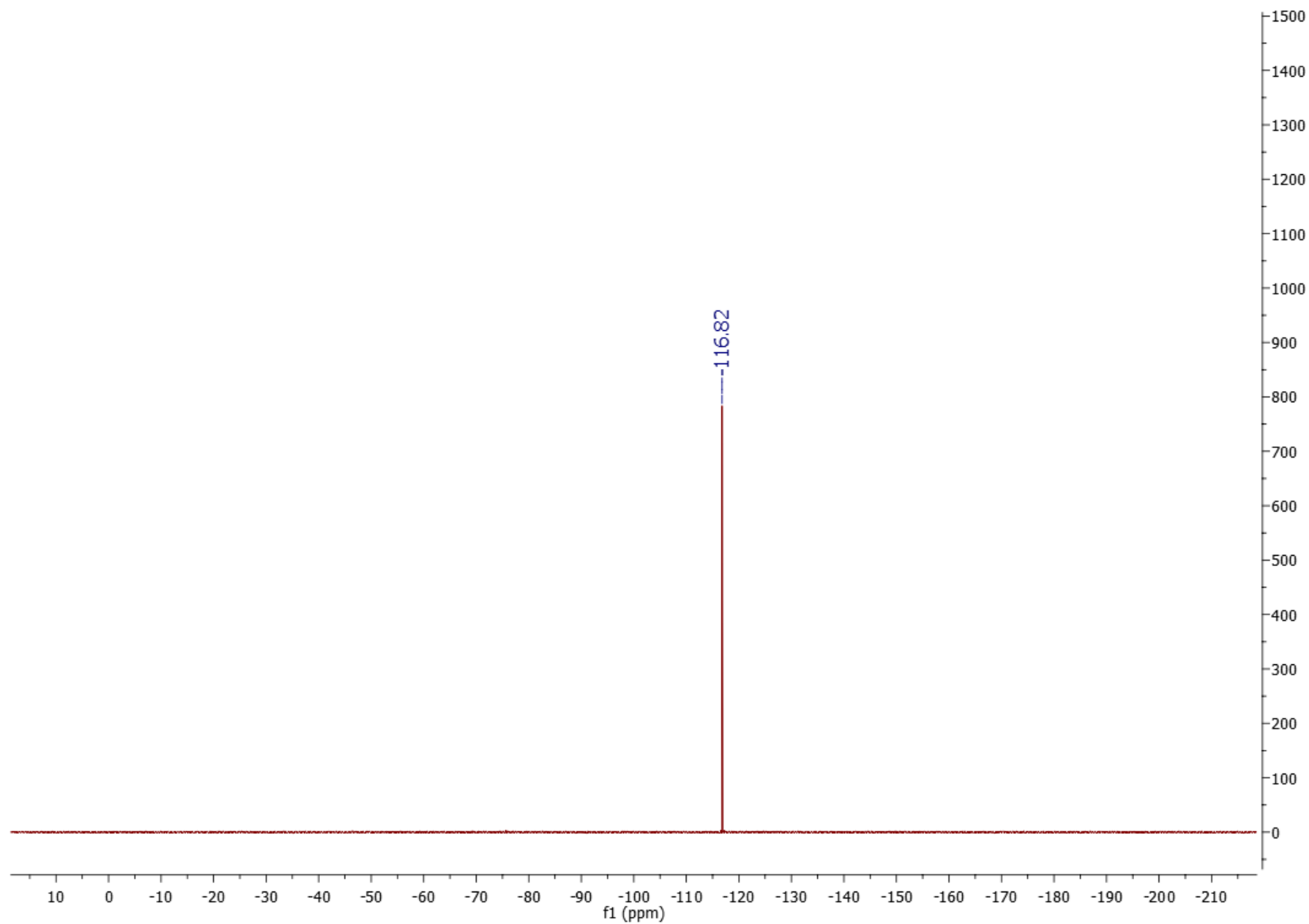
Espectro 336. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-56**



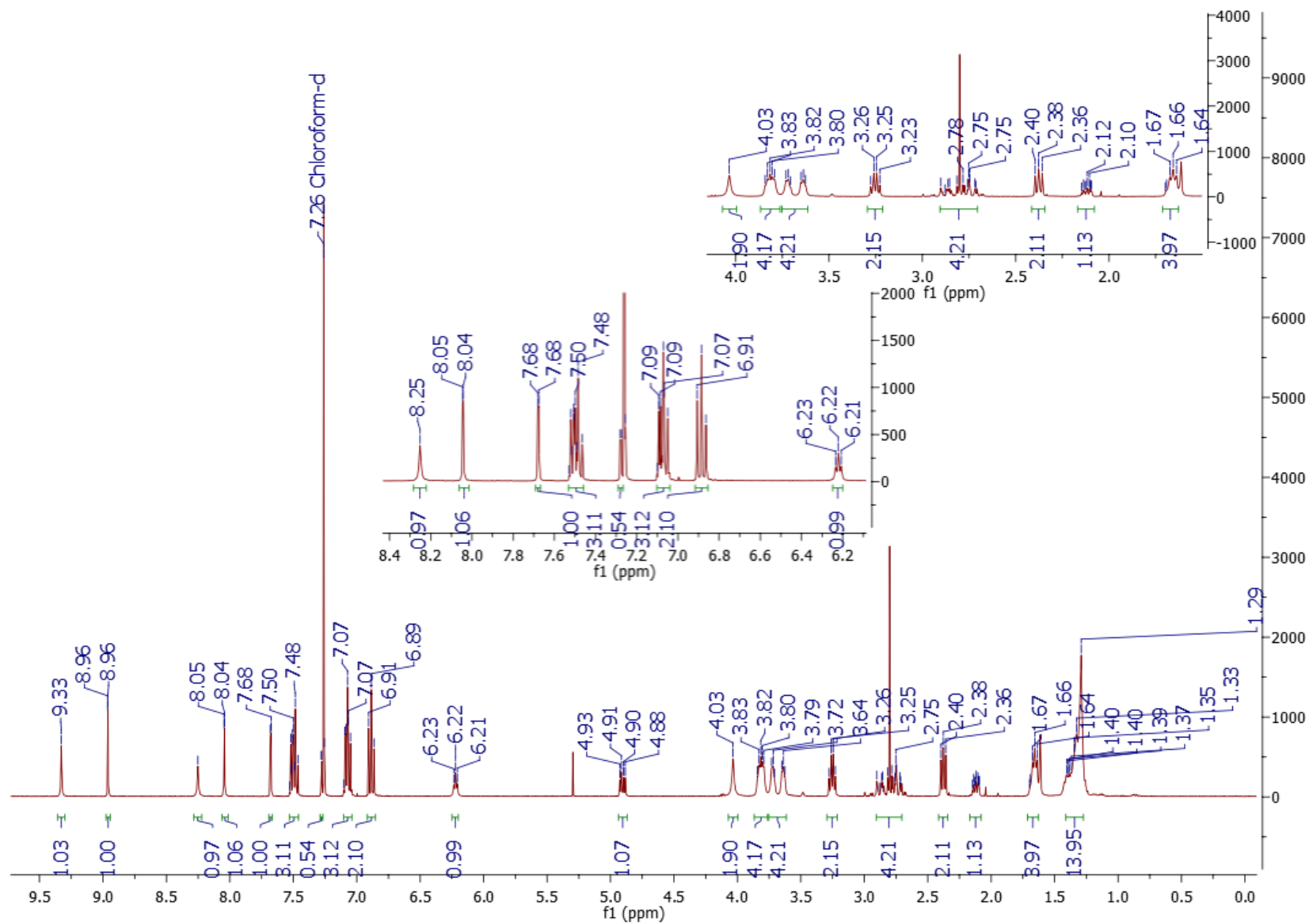
Espectro 337. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-56**



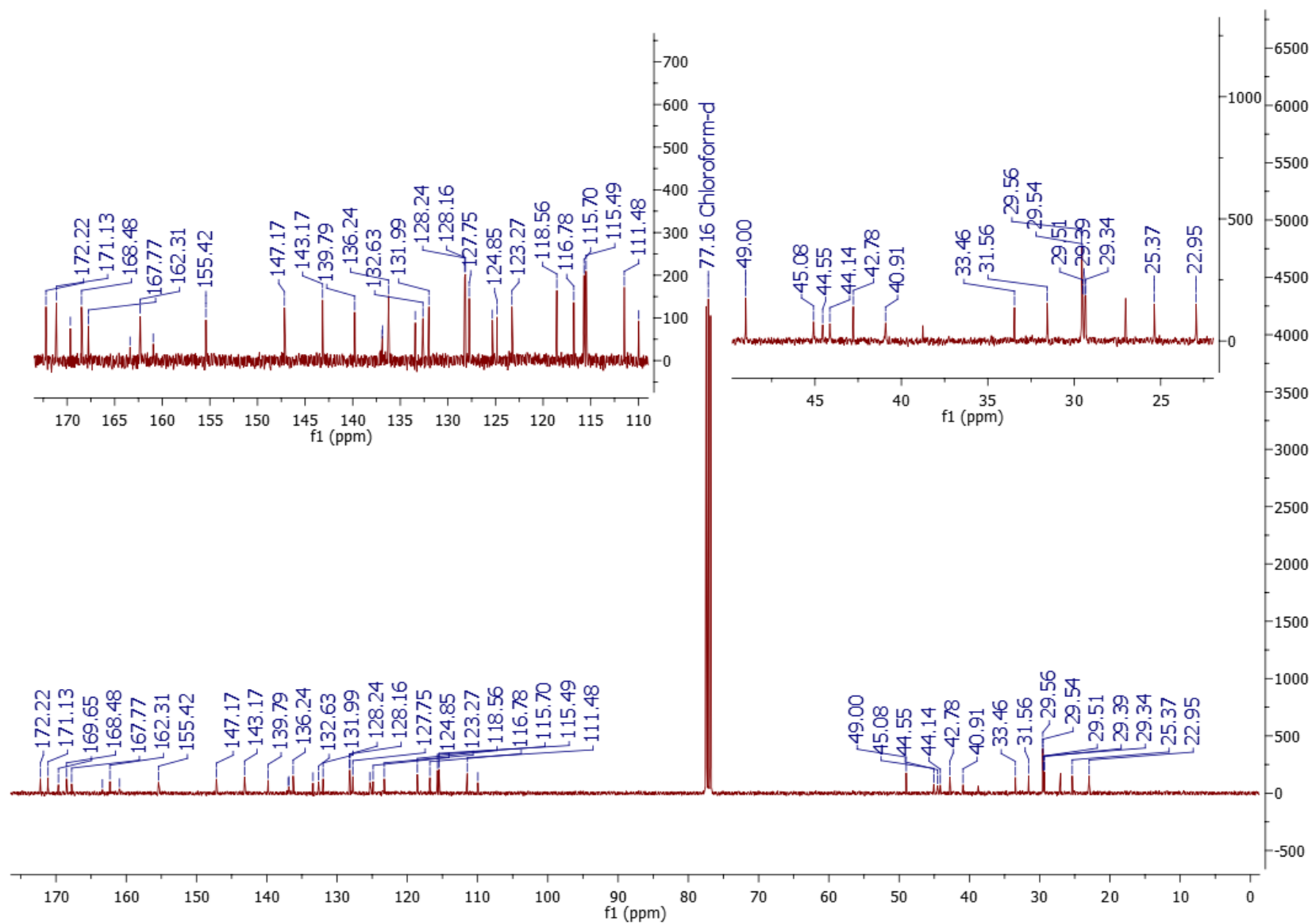
Espectro 338. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-56**



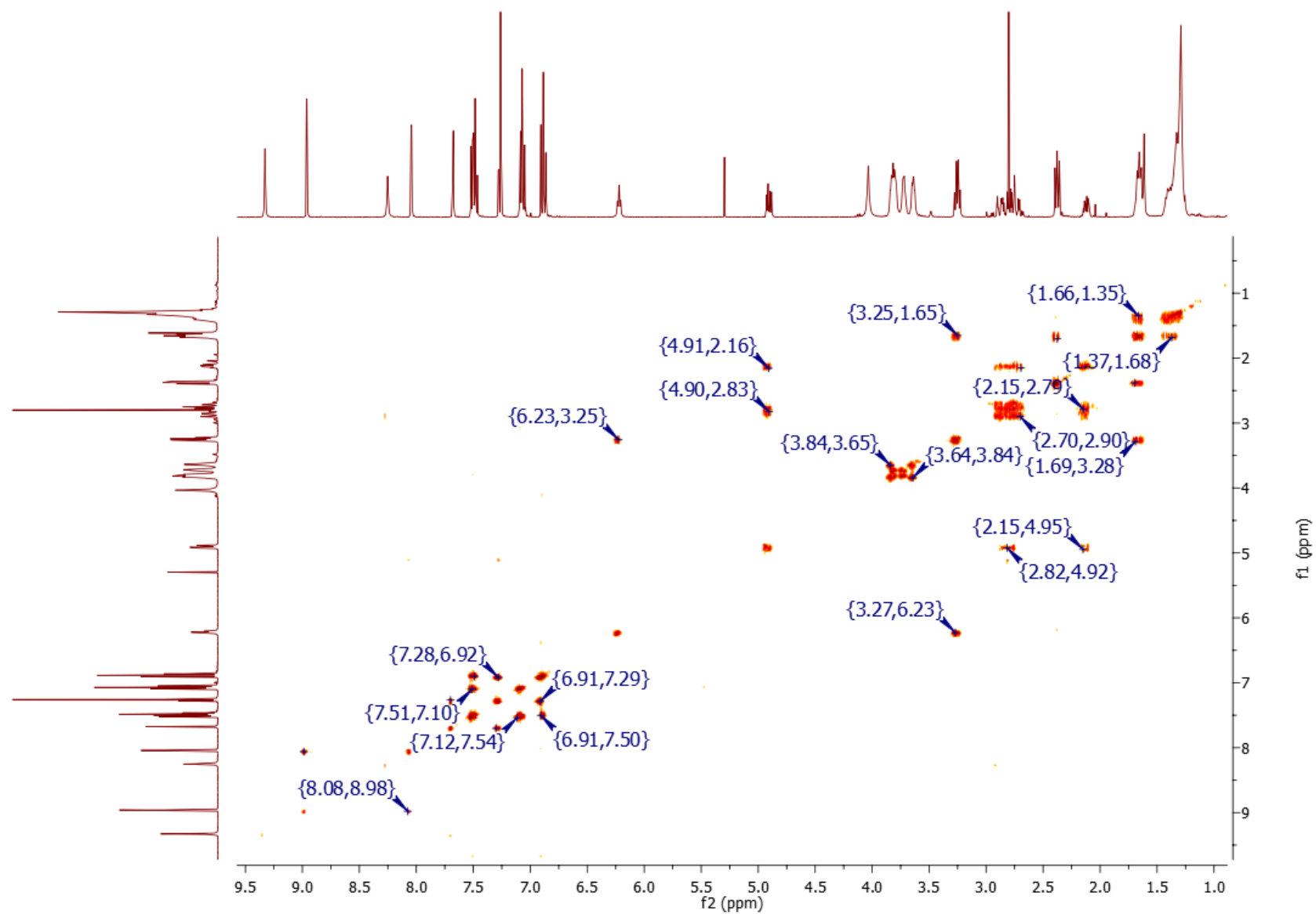
Espectro 339. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-56** (376 MHz, CDCl_3)



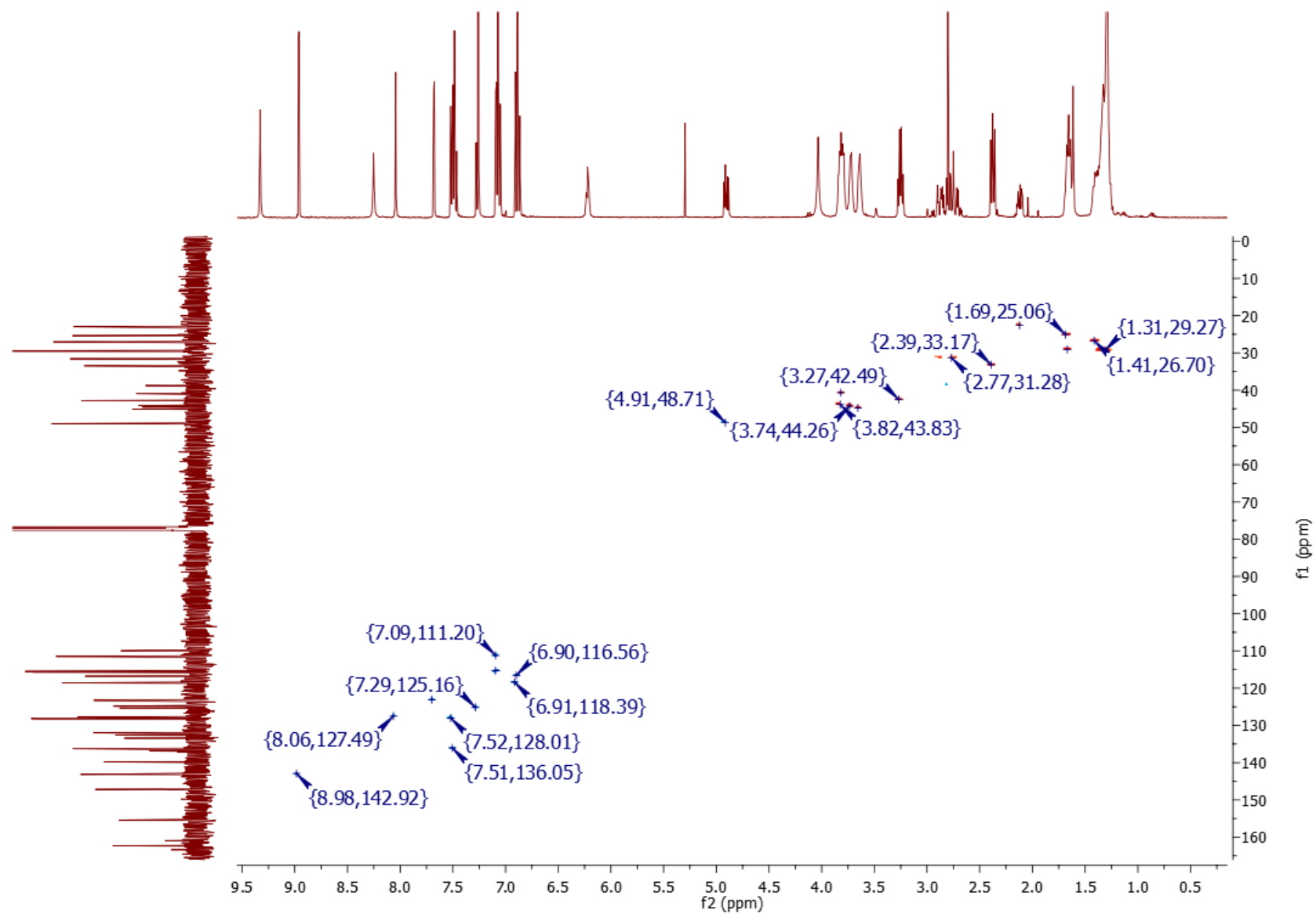
Espectro 340. Espectro de RMN de ^1H do composto **ARP-58** (400MHz – CDCl_3)



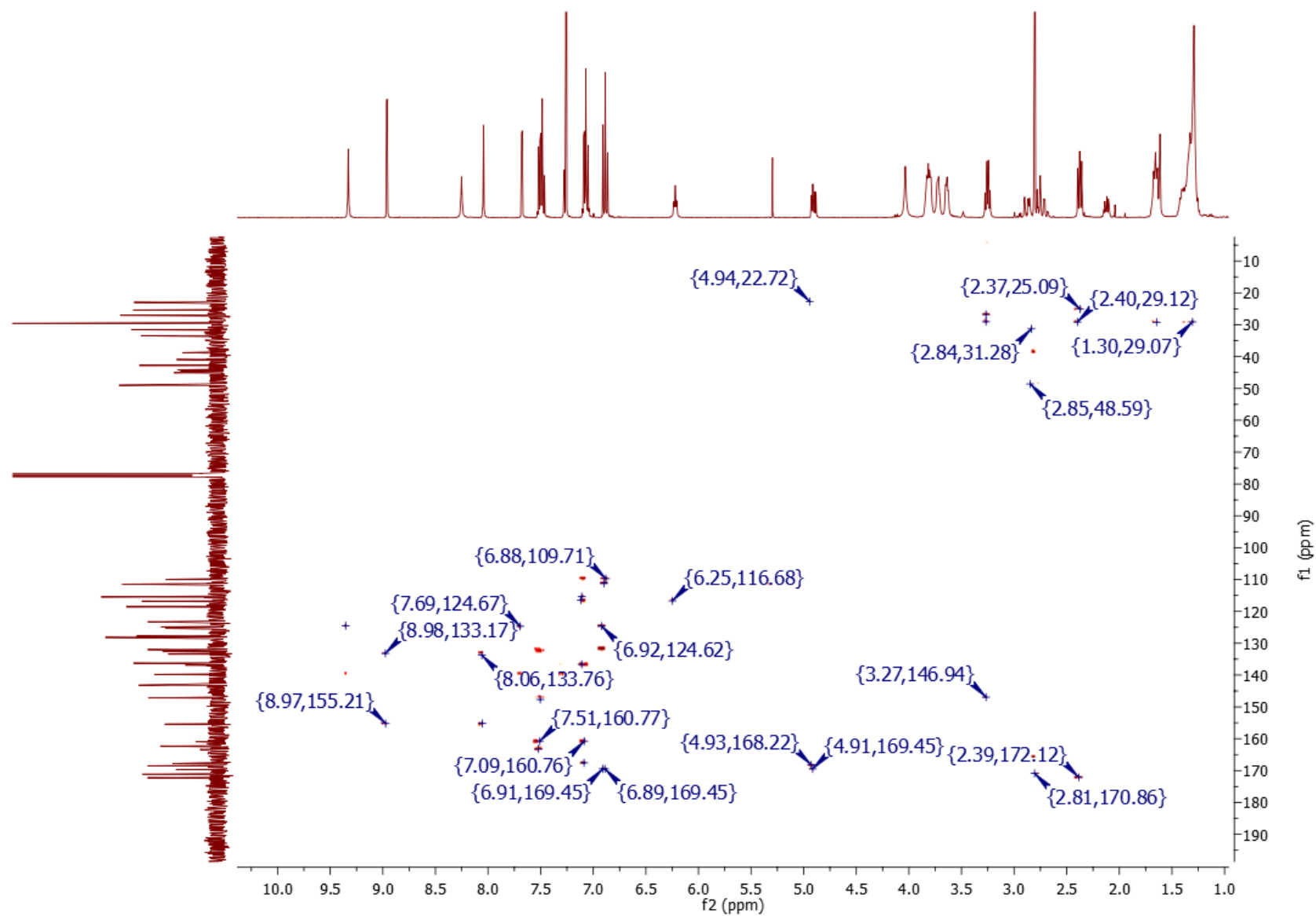
Espectro 341. Espectro de RMN de ¹³C do composto **ARP-58** (101MHz – CDCl₃)



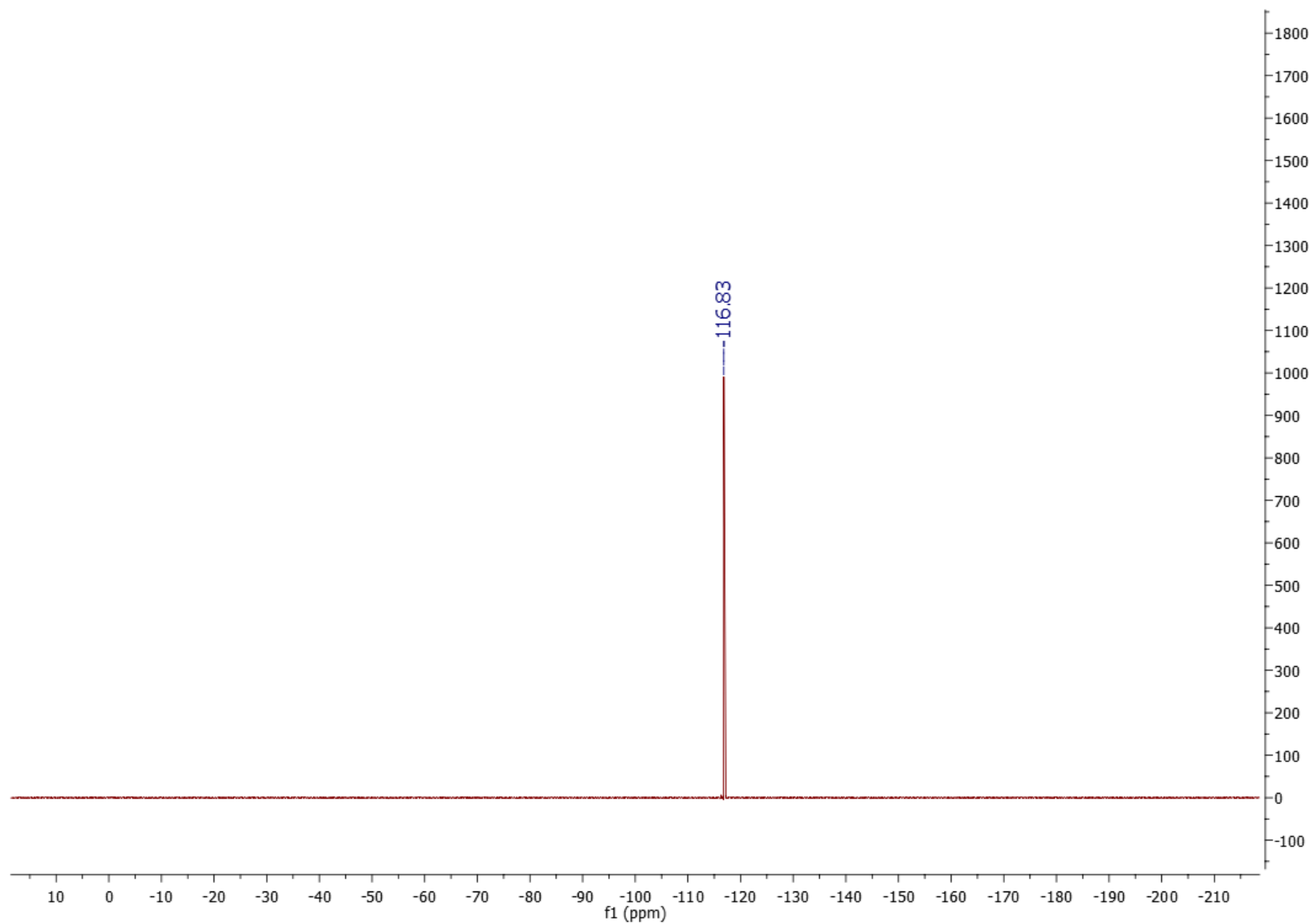
Espectro 342. Espectro de RMN bidimensional (COSY) do composto **ARP-58**



Espectro 343. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) do composto **ARP-58**



Espectro 344. Espectro de RMN bidimensional (HMBC) do composto **ARP-58**



Espectro 345. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **ARP-58** (376 MHz, CDCl_3)