

Manuscrito Aceite

Título: Reações Multicomponente – Uma Ferramenta Valiosa na Descoberta e Produção de Fármacos

Autores: Pedro Brandão, Anthony J. Burke, Marta Piñeiro

Este manuscrito foi aceite após revisão por pares e aparece como um Manuscrito Aceite *online* antes de edição, provas e publicação formal da versão final (VF) no “QUÍMICA”. A VF será disponibilizada brevemente e pode ser ligeiramente diferente do Manuscrito Aceite como resultado de edição.

Os autores são responsáveis pelo conteúdo deste Manuscrito Aceite.

Disponível *online*: 07/07/2020



Reações Multicomponente – Uma Ferramenta Valiosa na Descoberta e Produção de Fármacos

Pedro Brandão^{a,b*}, Anthony J. Burke^b e Marta Pineiro^a

^a Universidade de Coimbra, CQC e Departamento de Química, Rua Larga, 3004-535, Coimbra e ^bLAQV-REQUIMTE e Departamento de Química, Universidade de Évora, Rua Romão Ramalho, 7000-671, Évora

*pbrandao@qui.uc.pt

Abstract

Multicomponent Reactions – a Valuable Tool for Drug Discovery and Production.

Multicomponent reactions (MCRs) allow the combination, in one step, of three or more reactants in one product, being a very useful tool for the generation of new compound libraries since they lead to a wide structural diversity. These reactions are characterized by their high atom economy, hence being excellent models for sustainable chemistry methodologies throughout the drug discovery, development and production process, inclusively being applied in the synthesis of commercialized drugs, with a considerable reduction in the number of synthetic steps. The application of MCRs in drug synthesis is clear with the large number of reports published recently, and herein we explore in further detail some of these examples.

Resumo

As reações multicomponente (RMC) permitem, num único passo, a combinação de três ou mais reagentes num só produto, pelo que a sua aplicação em geração de bibliotecas de novos compostos é muito útil, uma vez que conduzem a uma grande diversidade estrutural. Estas reações são caracterizadas pela sua elevada economia atómica e são, por isso, excelentes ferramentas para o desenvolvimento de metodologias de química sustentável durante o processo de descoberta, desenvolvimento e produção de fármacos, podendo conduzir à síntese de fármacos, com considerável diminuição do número de passos reacionais. A aplicabilidade das RMC na síntese de fármacos é bem evidente no elevado número de exemplos que se encontram na literatura científica, alguns deles explorados em mais detalhe neste trabalho.

RMC na Química Medicinal e na Indústria Farmacêutica

Os grupos de investigação e desenvolvimento (I&D), tanto a nível académico como industrial, enfrentam vários desafios no que diz respeito à síntese de novas moléculas com potencial efeito terapêutico e ao estabelecimento de novas vias sintéticas, mais sustentáveis, para fármacos já comercializados. A obtenção de novas moléculas de uma forma expedita, que possam rapidamente ser submetidas a avaliação da sua atividade biológica, bem como as crescentes exigências das entidades reguladoras no que diz respeito ao impacto ambiental da produção de fármacos, fazem com que metodologias que permitam obedecer a estes critérios se tornem cada vez mais necessárias [1]. As atuais normas para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos colocam a Química Verde e a Sustentabilidade na linha da frente, e as RMC aproximam-se do ideal de reações, aliando os interesses ambientais e económicos, e facilitando à Indústria Farmacêutica o cumprimento da regulamentação.

A aplicação de RMC permite colmatar estas duas necessidades de I&D de fármacos, quer por permitir uma grande diversidade estrutural em poucos passos, quer por aumentar a eficiência e sustentabilidade das rotas de síntese de fármacos.

As vantagens da aplicação deste tipo de reações são muitas, desde a elevada economia atómica (a maioria dos átomos dos reagentes são incluídos na estrutura do composto final), elevada seletividade (a reação tende a ocorrer no sentido da formação do produto desejado, sem formação considerável de produtos secundários), diminuição dos passos de reação e concomitantemente de solventes, auxiliares de reação e processos de isolamento, o que origina processos menos dispendiosos e mais rápidos, utilizando menos recursos e consumindo menos tempo [2].

As RMC têm em comum o facto de deverem os seus nomes aos cientistas que as descreveram pela primeira vez. A reação de Strecker foi uma das primeiras a ser reportada (1850) [3] e durante o século XIX seguiram-se as reações de Hantzsch (1882) [4] e Biginelli (1893) [5]. Já no século XX as reações de Mannich (1912) [6], Passerini (1921) [7], Bucherer-Bergs (1934) [8], Kabachnik-Fields (1952) [9], Asinger (1956) [10], Ugi (1959) [11], Gewald (1966) [12], Pauson-Khand (1971) [13], Grieco (1985) [14], Petasis (1993) [15] e Groebke-Blackburn-Bienaymé (1998) [16] exemplificam bem o interesse crescente em RMC. Exemplos dos produtos destas reações podem ser observados na Figura 1. O interesse nas RMC e o desenvolvimento de novas sínteses, ainda que não associadas ao nome do autor ou autores, mas envolvendo esta estratégia, tem continuado no século XXI, o que é bem patente no notável aumento do número de publicações feitas neste âmbito ao longo dos últimos anos (Gráfico 1).

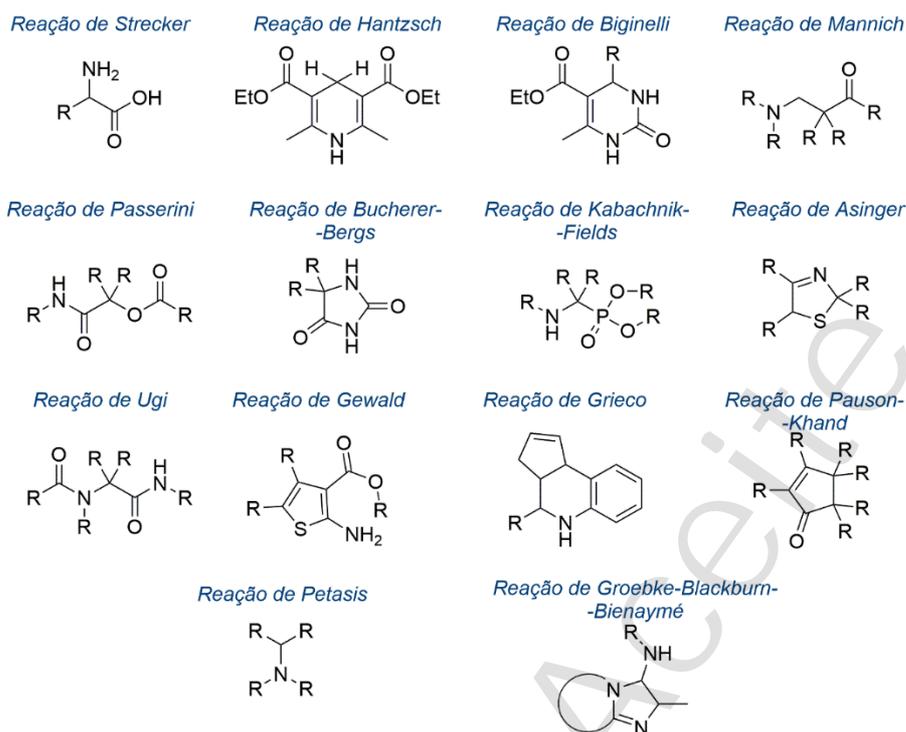


Figura 1 - Exemplos dos produtos obtidos nas RMC mais comuns até o final do século XX.

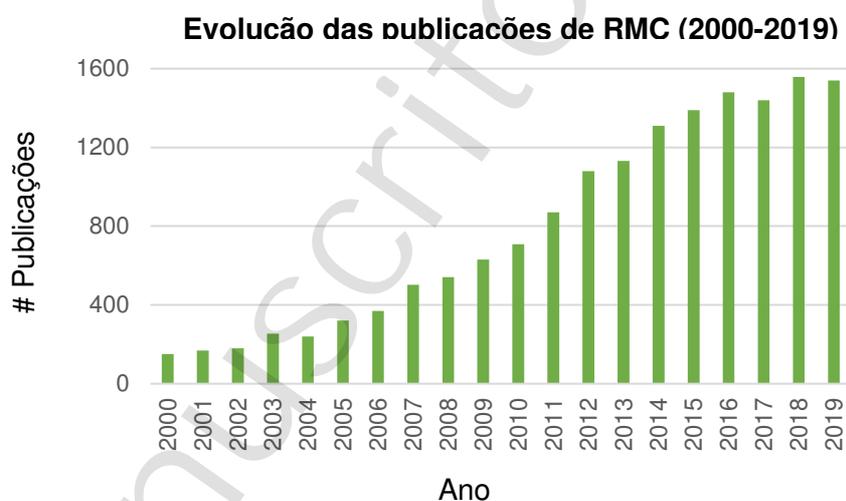


Gráfico 1 - Evolução das publicações sobre RMC ao longo do século XXI (2000-2019) (dados recolhidos usando *Web of Science* (10/03/2020), com as palavras-chave “multicomponent reaction” na secção tópico).

Inicialmente, estas reações tinham uma aplicabilidade reduzida e constituíam um desafio científico, mais do que uma necessidade industrial. No entanto, a demonstrada diversidade estrutural que pode ser obtida pela utilização das RMC levou a que vários grupos dedicados à Química Medicinal as explorassem, com o intuito de desenvolver bibliotecas de compostos com potencial aplicação farmacológica. Isto fez com que, no seguimento do processo habitual de desenvolvimento de fármacos, surgissem candidatos a fármacos obtidos através de RMC com

atividade biológica relevante, conduzindo a um aumento do interesse por parte da Indústria Farmacêutica neste tipo de estratégia.

Por outro lado, substâncias ativas (API – *active pharmaceutical ingredients*) já comercializados eram produzidos com sucesso através de RMC, nomeadamente o bloqueador dos canais de cálcio *nifedipina* (este vasodilatador, utilizado no tratamento de hipertensão e angina de peito, é comercializado em Portugal como Adalat®), o primeiro fármaco disponível no mercado obtido através da reação de Hantzsch [17].

Reações multicomponente e a síntese de Fármacos

A inerente sustentabilidade dos processos envolvendo RMC fez com que, além de serem uma ferramenta valiosa na descoberta de novas moléculas, se tornassem altamente apetecíveis para aplicações industriais, nomeadamente na indústria farmacêutica [18]. Para além da já referida *nifedipina*, muitas outras substâncias com as mais variadas atividades farmacológicas envolvem, num determinado passo crucial da síntese, uma RMC (Figura 2).

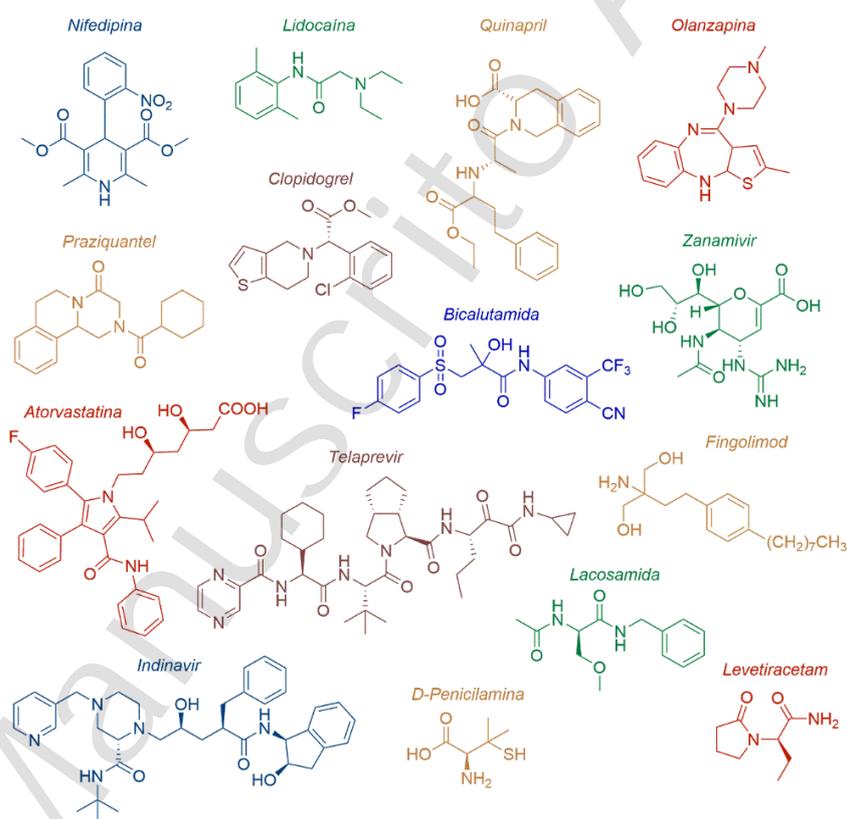


Figura 2 - Exemplos de substâncias ativas sintetizadas através de RMC.

A *nifedipina* foi o primeiro bloqueador dos canais de cálcio a ser autorizado na terapêutica [19], e a sua relevância leva-o a constar da lista de medicamentos essenciais da Organização

Mundial de Saúde (OMS), não pela sua capacidade anti-hipertensiva, mas pela sua atividade tocolítica [20]. Esta molécula, assim como alguns outros análogos usados na prática clínica (como a *amlodipina* - Norvasc®) são obtidos através da reação de Hantzsch. Este processo simples, em um passo, caracterizado por um elevado rendimento (85%), ocorre pela reação de dois equivalentes de acetoacetato de metilo com um equivalente de amoníaco e de 2-nitrobenzaldeído (Esquema 1). Alguns procedimentos foram adaptados devido aos inconvenientes do uso de amoníaco gasoso no processo, sobretudo devido à sua capacidade corrosiva e problemas de utilização à escala industrial. Uma dessas alterações consistiu no uso de Mg_3N_2 enquanto precursor de amoníaco, que seria então gerado *in situ*, mas esta alteração continua a requerer vários cuidados, uma vez que podem ocorrer explosões durante a utilização deste reagente [21].

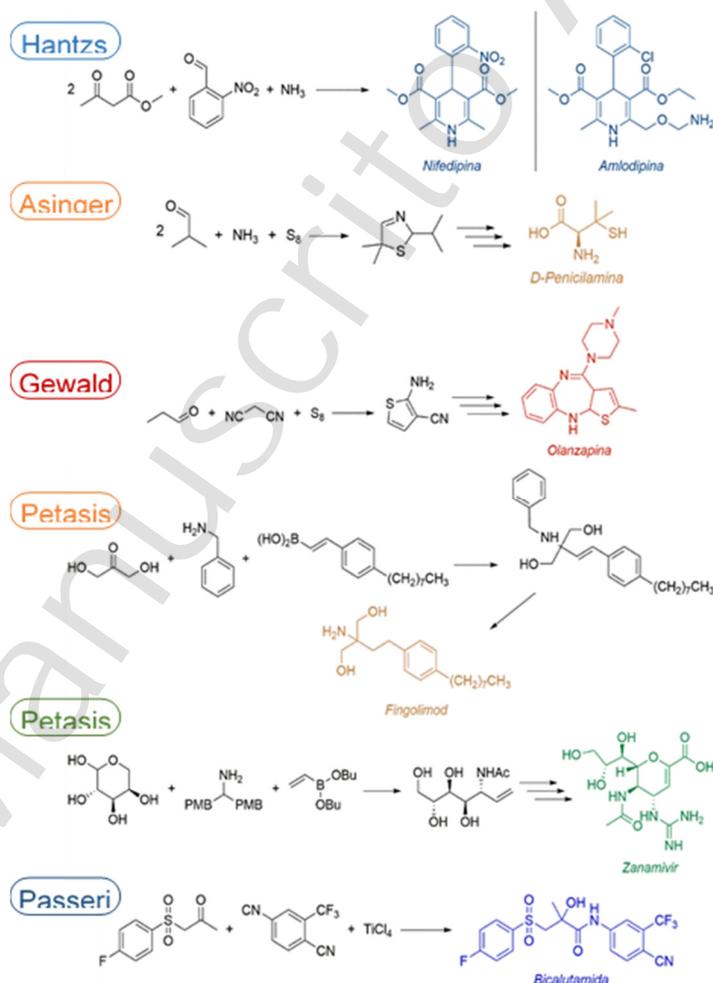
Outro fármaco presente na lista da OMS como medicamento essencial é a *penicilamina* (comercializado como Kelatine®). As suas principais indicações terapêuticas estão direcionadas para o tratamento de artrite reumatoide e doença de Wilson, mas a sua presença na lista da OMS deve-se sobretudo à sua capacidade de funcionar como antídoto para intoxicações causadas por vários metais pesados (ouro, cobre, mercúrio, chumbo) [22]. Esta molécula é obtida pela reação de Asinger entre dois equivalentes de 2-metilpropanal, um de amoníaco e um de enxofre, resultando na formação de um intermediário sintético com o núcleo tiazolina (Esquema 1). O fármaco enantiomericamente puro é obtido após tratamento com HCN, hidrólise ácida e separação enantiomérica [23].

O antipsicótico atípico *olanzapina* (nome comercial Zyprexa®) é usado no tratamento de esquizofrenia e episódios maníacos de pacientes com distúrbios bipolares. Este fármaco atua em diferentes recetores do sistema nervoso central, apresentando uma afinidade maior para os recetores da serotonina do tipo 5-HT_{2A}, embora também apresente alguma afinidade para recetores dopaminérgicos do tipo D₂ [24]. Relativamente à sua síntese, o heterociclo tiofeno pode ser obtido através da utilização da reação de Gewald, que leva à formação de 2-aminotiofen-3-carbonitrilo (Esquema 1), precursor necessário para a obtenção da estrutura tricíclica da olanzapina [25].

A substância ativa *fingolimod*, comercializado sob o nome Gilenya®, é um imunomodulador de uso exclusivo hospitalar, aplicado na terapêutica de esclerose múltipla. Este fármaco, administrado *per os*, é utilizado sobretudo em casos refratários a outras terapêuticas e apresenta um novo mecanismo de ação, atuando em recetores esfingosina-1-fosfato presentes em células do SNC, neurónios periféricos e linfócitos, apresentando assim efeito farmacológico por ação direta no SNC e sobre o sistema imunitário [26]. A síntese desta substância ativa ocorre em dois passos, uma reação de Petasis, seguida de hidrogenação [27], o que corresponde a uma maior economia sintética (Esquema 1), uma vez que a rota original estabelecida para esta molécula requeria quatro passos reacionais [28].

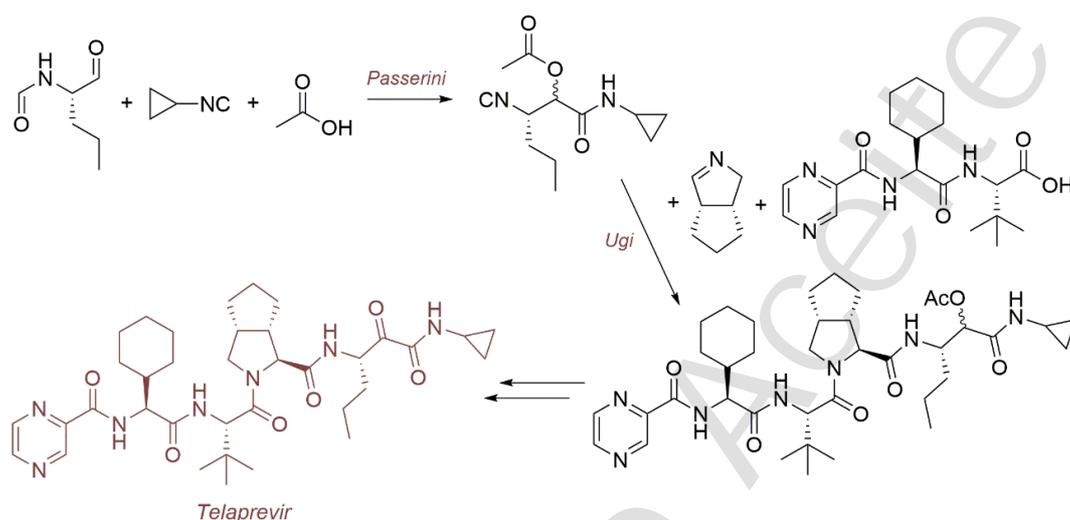
A reação de Petasis é também utilizada como primeiro passo para a síntese do antivírico *zanamivir* (Relenza®), disponível como pó para inalação, dada a sua fraca biodisponibilidade oral. Este fármaco é usado no tratamento de infecções gripais causadas por vírus do tipo *Influenzavirus* A e B, atuando como um inibidor da neuraminidase [29]. Existem várias rotas sintéticas estabelecidas para obter este antivírico [30], mas a utilização da reação de Petasis entre *D*-arabinose (Esquema 1), uma amina primária protegida e um ácido borónico vinílico como ponto de partida, surgiu como uma boa opção, uma vez que esta rota sintética, embora envolvendo sete passos, revela-se consideravelmente mais curta que muitas outras previamente reportadas [31].

A *bicalutamida* está presente na lista da OMS de medicamentos essenciais (neste caso, complementar), pela sua ação terapêutica no cancro da próstata, sobretudo em situações avançadas e/ou metastizadas. Este fármaco é um agente anti-androgénico não esteroide, que tem como alvo terapêutico o recetor de androgénios, onde atua como antagonista seletivo [32]. No que diz respeito à sua síntese utilizando RMC, uma reação de Passerini adaptada, onde a componente ácido carboxílico foi substituída por tetracloreto de titânio, originando um álcool terciário em vez do habitual grupo éster, foi descrita como uma metodologia eficaz (Esquema 1) [33].



Esquema 1 - Exemplos de aplicação de RMC na síntese de fármacos.

A reação de Passerini é utilizada também para a síntese de um precursor de um outro agente antivírico, o *telaprevir*. Este fármaco, descontinuado pelo aparecimento de agentes mais eficazes, faz parte do grupo de inibidores das proteases, atuando sobre a NS3/4A serina protease viral da hepatite C. A síntese desta substância ativa é muito interessante do ponto de vista das RMC, uma vez que não só é aplicada a reação de Passerini, como também é utilizada uma reação três-componentes de Ugi (Esquema 2) [34].



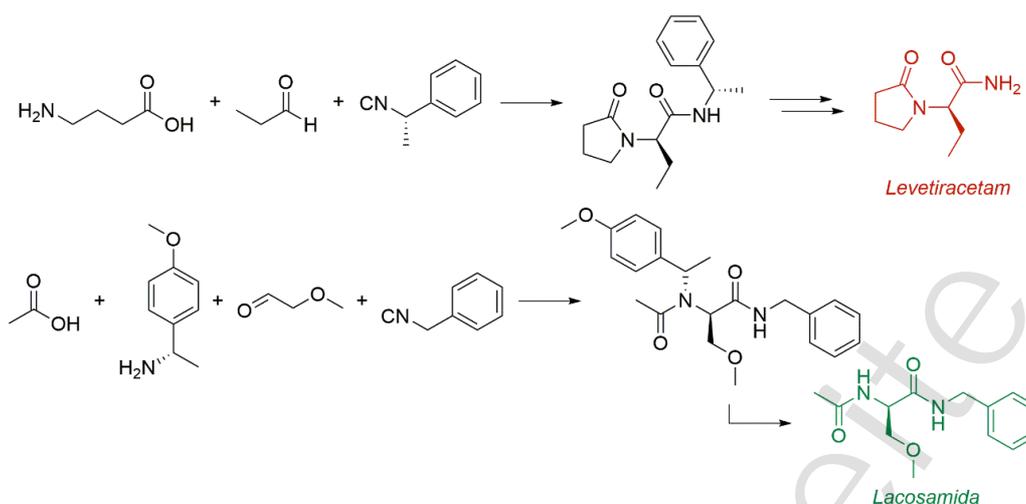
Esquema 2 - Exemplo de combinação de duas RMC (Passerini e Ugi) na síntese do fármaco *telaprevir* [34].

Um caso particular de RMC – a reação de Ugi

A reação de Ugi é sem dúvida uma das mais relevantes para a síntese de fármacos. Esta reação foi primeiramente descrita pelo cientista estónio-alemão Ivar Ugi no fim da década de 60 do século passado, consistindo, na sua versão mais clássica, na reação de quatro componentes envolvendo uma amina primária, um isonitrilo, um ácido carboxílico e um aldeído [11]. Com o avançar do tempo, novas variações desta reação (reação de Ugi não clássica, reação de Ugi com três componentes, reação de Ugi com quatro grupos funcionais reativos, mas apenas três componentes, etc.) foram sendo descritas, constituindo uma via importante para a formação de novas ligações amida no seu produto final.

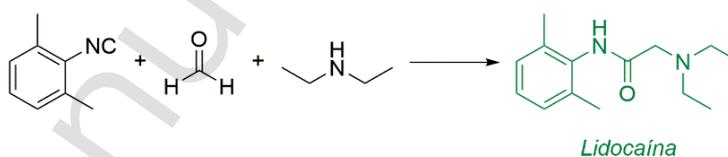
O *levetiracetam* (comercializado como Keppra®) e a *lacosamida* (Vimpat®) são dois agentes usados no tratamento da epilepsia [35] que podem ser obtidos através desta RMC. O *levetiracetam* é obtido através da utilização de uma reação de Ugi 4-centros-3-componentes (a reação possui os quatro grupos funcionais reativos clássicos, mas o ácido γ -aminobutírico fornece dois desses grupos), formando assim um anel γ -lactâmico. Os dois diastereoisómeros formados são subsequentemente separados para obter o fármaco na forma enantiomericamente pura (Esquema 3) [36]. No caso da *lacosamida*, uma reação de Ugi de 4-componentes é aplicada, usando uma amina quiral para induzir a formação preferencial de um diastereoisómero, que após

desproteção leva à formação da substância ativa na forma enantiomericamente pura (Esquema 3) [37].



Esquema 3 - Síntese de agentes antiepiléticos usando a reação de Ugi [36,37].

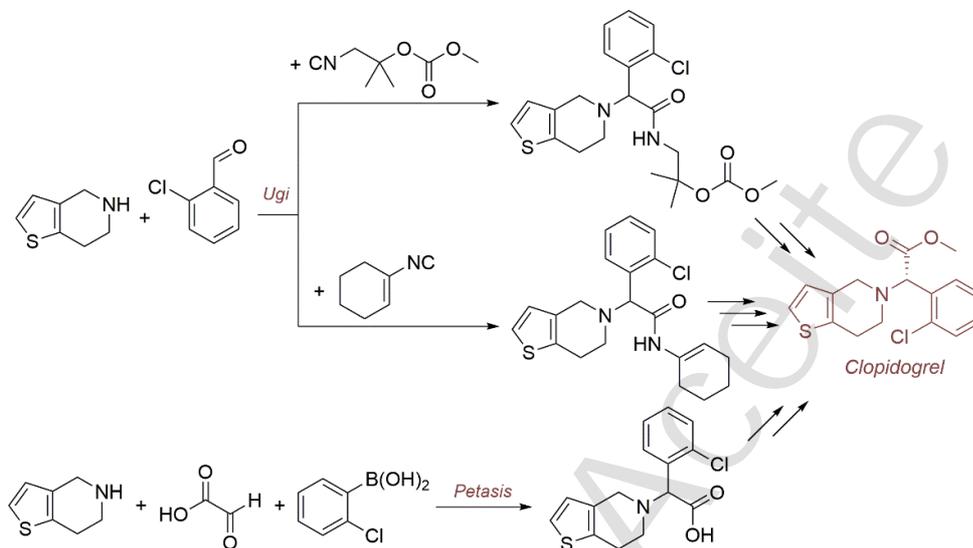
A *lidocaína* é um anestésico local que consta da lista da OMS e que pode ser obtido por RMC. Este fármaco, disponível no mercado português numa série de formulações, isolado ou em associação com outras substâncias ativas, tem lugar na lista da OMS não só pela sua principal aplicação terapêutica, mas também porque atua como antiarrítmico, nomeadamente em casos de taquicardia ventricular [38]. O seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio da transmissão nervosa, motivo pelo qual também estão a ser reportados alguns desenvolvimentos no que diz respeito à sua aplicação na terapêutica da dor crónica [39]. Relativamente à sua síntese com recurso a RMC, esta substância ativa pode ser obtida através de uma reação de Ugi 3-componentes, não clássica, uma vez a amina usada é secundária e não é utilizado um componente ácido carboxílico (Esquema 4) [40].



Esquema 4 - Síntese de *lidocaína* por uma reação de Ugi não convencional [40].

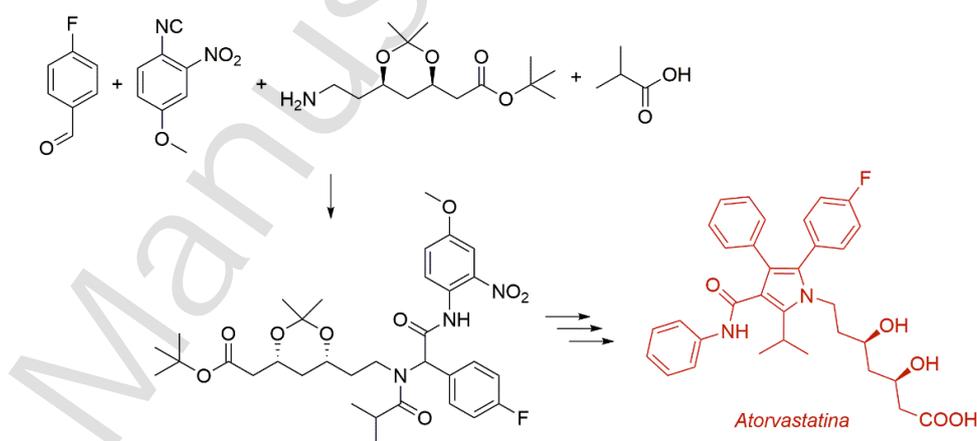
O antiagregante plaquetário *clopidogrel* (nome comercial Plavix®), comumente aplicado na prevenção e controlo de doenças cardiovasculares, também consta da lista da OMS. Trata-se de um pro-fármaco, tornando-se ativo após metabolização hepática (CYP P450) e o seu metabolito ativo é um inibidor seletivo e irreversível dos recetores subtipo P2Y₁₂, pertencente à família dos recetores ADP (adenosina difosfato), presentes nas plaquetas [41]. Dada a relevância

comercial desta substância ativa, diversas rotas sintéticas estão descritas para a sua obtenção, incluindo o recurso à reação de Ugi (duas metodologias diferentes, mas ambas três componentes e não clássicas – em que varia o isonitrilo utilizado), que apresenta um dos melhores rendimentos (73%), mas também com recurso à reação de Petasis (44% de rendimento) (Esquema 5) [33].



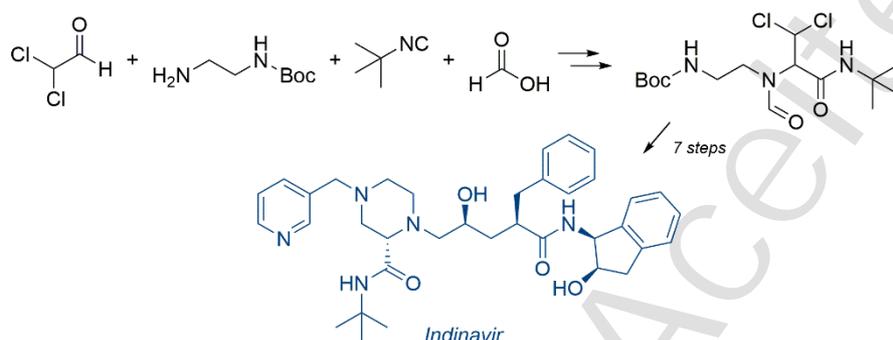
Esquema 5 - RMC na síntese do *clopidogrel* [33].

A *atorvastatina* (comercializada como Lipitor®), um inibidor da HMG-CoA redutase (enzima fulcral para a produção endógena de colesterol) utilizado para o tratamento de dislipidemias, é um fármaco de elevado valor comercial [42]. Recentemente, uma reação clássica de Ugi com quatro componentes, foi descrita como rota sintética para a obtenção do precursor sintético da *atorvastatina*, que é sintetizada num total de quatro passos (Esquema 6) [43].



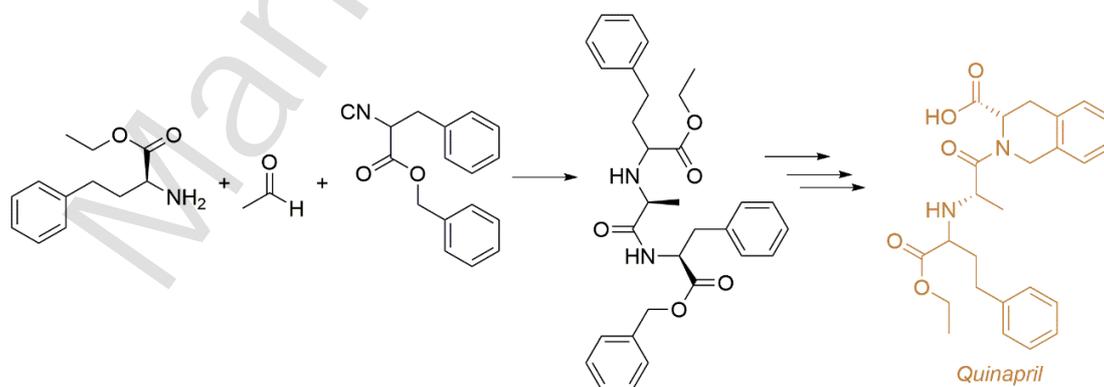
Esquema 6 - Síntese de *atorvastatina* usando uma reação de Ugi de 4 componentes [43].

Um outro exemplo da aplicação da reação de Ugi na síntese de fármacos é o caso do agente antirretroviral *indinavir* (Crixivan®), um inibidor de protease usado no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1)/SIDA [44]. Este fármaco contém na sua estrutura um núcleo piperazina, cujo precursor pode ser preparado por uma reação de Ugi, que no procedimento descrito ocorre em duas fases: formação de uma imina entre o aldeído e a amina primária, seguida da adição do isonitrilo e de um ácido carboxílico, com substituição do solvente de tolueno, numa primeira fase, para metanol (Esquema 7) [45].



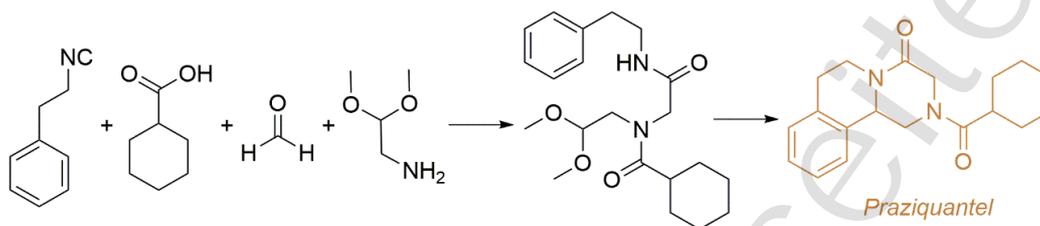
Esquema 7 - Síntese de um precursor do *indinavir* através da reacção de Ugi [45].

Recentemente, a síntese do fármaco *quinapril* (Acupril®) também foi reportada através de uma reação de Ugi de três componentes. Este pró-fármaco, que é ativado por metabolismo à sua forma ativa, um diácido, através da hidrólise do grupo éster, é usado no tratamento da hipertensão, pertencendo ao grupo dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), considerado o grupo terapêutico de primeira escolha para esta patologia crónica [46]. A sua síntese através da reação de Ugi permite a formação de um precursor com a cadeia α -amino amida, uma característica estrutural de vários fármacos da classe dos IECA, de forma rápida e eficaz, num total de quatro passos reacionais (Esquema 8) [47].



Esquema 8 - Síntese de *quinapril* iniciada por uma reação de Ugi de 3 componentes [47].

O *praziquantel*, um anti-helmíntico de uso hospitalar, usado no tratamento de infecções parasitárias por céstodos e tremátodos [48] pode ser obtido recorrendo a uma reação de Ugi de quatro componentes (Esquema 9), seguida por uma etapa sequencial (*one-pot*) de desproteção/reação de Pictet-Spengler. Este método leva à produção deste fármaco, que consta da lista de medicamentos essenciais da OMS, em apenas três passos reacionais, com elevado rendimento (superior a 75%) [49].



Esquema 9 - Síntese de *praziquantel* usando uma reação de Ugi de quatro componentes [49].

Para além dos exemplos descritos, várias outras moléculas obtidas por RMC encontram-se atualmente na fase de desenvolvimento para poderem, eventualmente, entrar no mercado e serem aplicadas na terapêutica. Alguns exemplos desses fármacos, que estão atualmente em fase de ensaios clínicos, são o *epelsiban*, um antagonista da oxitocina com potencial aplicação para ajudar na implantação de embriões durante procedimentos de fertilização *in vitro*, e também no tratamento da ejaculação precoce; e o *ivosidenib*, um inibidor da isocitrato desidrogenase-1, aplicado em ensaios clínicos devido à sua atividade antitumoral, nomeadamente em leucemia mielóide aguda e em colangiocarcinoma [50].

Sustentabilidade e RMC: O exemplo da *Lacosamida*

A *lacosamida* pode ser obtida através de diferentes metodologias, recentemente revistas na literatura [51]. Para além da abordagem multicomponente descrita no Esquema 3, escolhemos o exemplo de S. Stecko como uma abordagem de síntese passo-a-passo [52], já que neste exemplo é reportada uma descrição cuidada do procedimento experimental, com alguns detalhes sobre o isolamento e purificação dos compostos, o que permite fazer uma comparação sobre a sustentabilidade dos dois processos de síntese desta molécula, em escala piloto (> 1 g). A avaliação da sustentabilidade de um processo químico é um problema complexo, engloba considerações sobre o uso da matéria, segurança dos reagentes e produtos em relação ao Homem e ao ambiente, necessidades energéticas, etc. Neste caso, pretendendo comparar a influência do método de síntese na sustentabilidade, optou-se pela utilização da *Economia*

Atômica (EA) e do *Fator E* de entre as diversas métricas disponíveis para a avaliação da sustentabilidade de um processo [53]. Estas duas métricas são “métricas de massa” e, portanto, avaliam a sustentabilidade tendo em consideração o uso da matéria nas reações, intrínseca à própria química, obtida através do cumprimento dos dois primeiros princípios da Química Verde [54].

A EA é a razão da massa de átomos de reagentes que são incorporados no produto desejado (massa molar do produto) e a massa total de átomos nos reagentes (somatório da massa molar dos reagentes, multiplicada pelos seus coeficientes estequiométricos), expressa em percentagem. A EA permite avaliar o processo, mesmo sem o ter realizado experimentalmente, mas não permite avaliar cabalmente os resíduos – quase sempre, estes provêm maioritariamente de solventes e de outras substâncias auxiliares, não dos reagentes estequiométricos, os únicos materiais envolvidos no cálculo da EA [55]. Contudo, é uma ferramenta útil para a racionalização pré-experimental do processo de síntese. No caso da *lacosamida*, a diminuição dos passos da reação ao promover a síntese através da reação de Ugi traduz-se num aumento da EA de 15,0% para 36,2%, indicando que esta estratégia pode promover o aumento da sustentabilidade do processo (Figura 3).

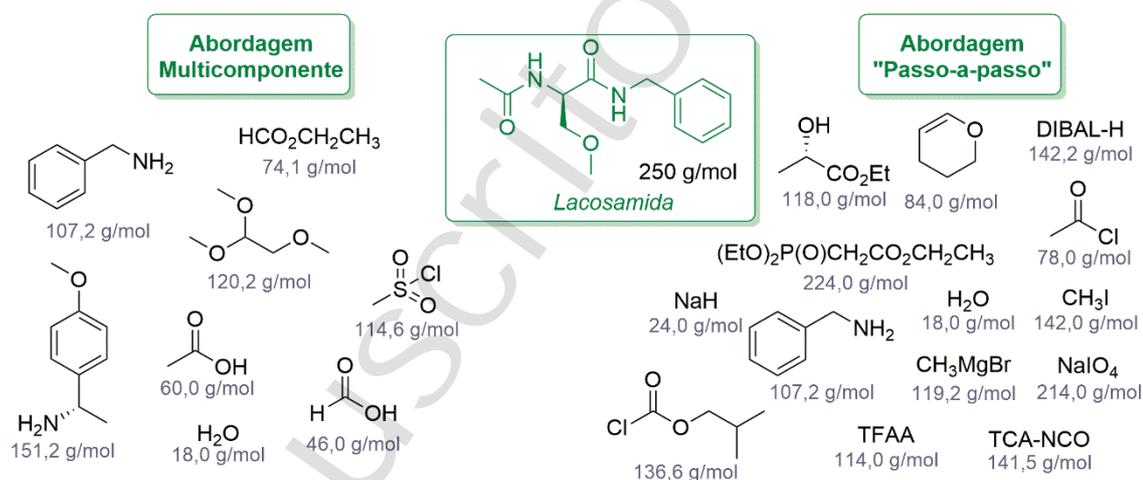
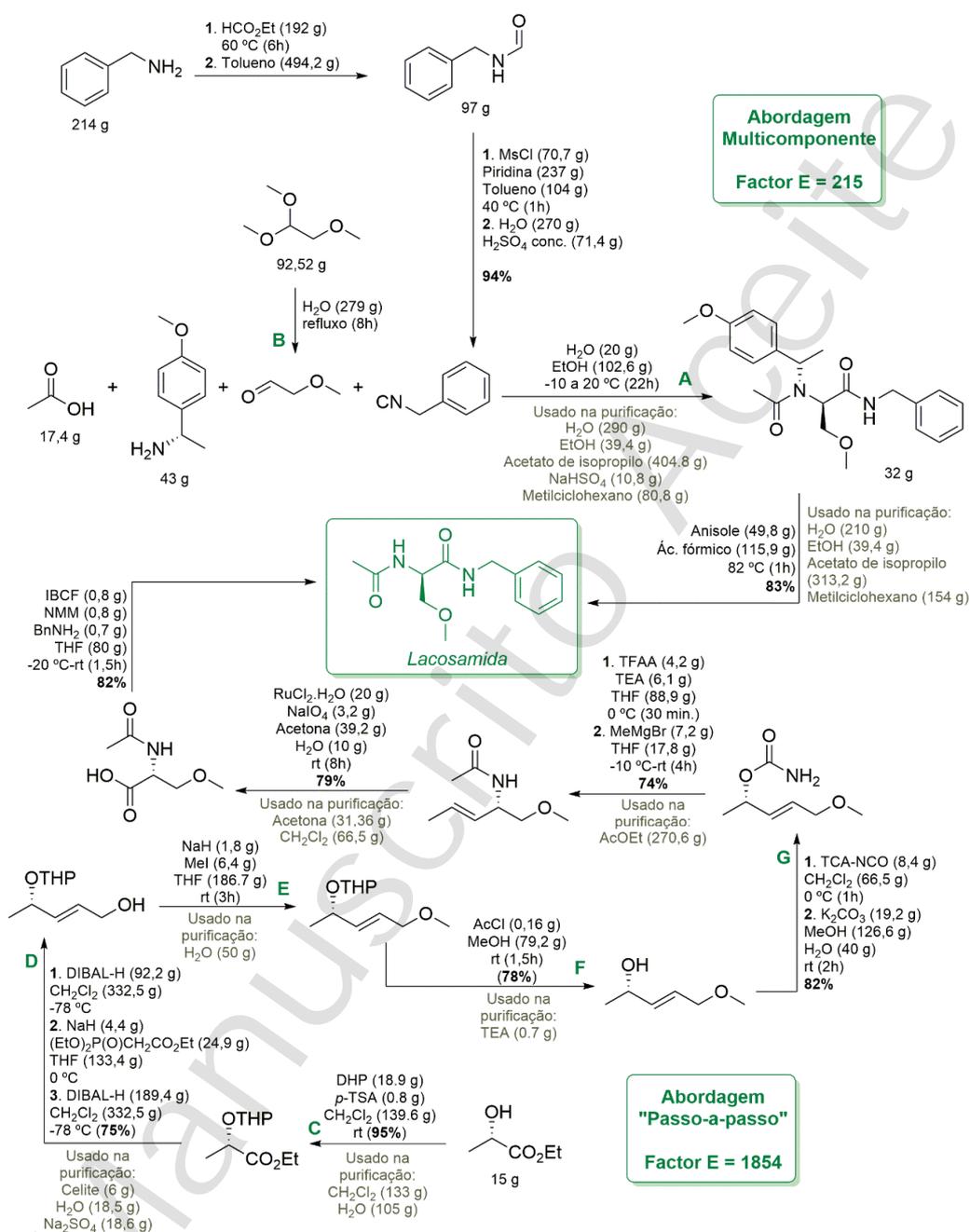


Figura 3 - Reagentes e massas molares dos reagentes utilizados na síntese da *lacosamida* numa abordagem RMC (à esquerda) e passo-a-passo (à direita).

O *Fator E* é uma métrica de massa normalizada pela quantidade de produto. Introduzida por Roger Sheldon é a razão entre a massa total de resíduos e a massa do produto desejado. Este cálculo tem em linha de conta não apenas os reagentes, mas também todos os solventes usados nas reações e respetivos procedimentos de purificação e isolamento [53b]. Considerando todos os reagentes, solventes, catalisadores e auxiliares de reação, incluindo os utilizados no processo de isolamento e purificação quando a quantidade foi indicada pelos autores, calculou-

se um *Fator E* de 215 para a síntese da *lacosamida* através da reação multicomponente de Ugi e um *Fator E* de 1854 para a reação em passos, um aumento de 9 vezes (Esquema 10). A diferença de valores indica bem a redução de resíduos conseguida com a abordagem que inclui a reação multicomponente, o que aponta no sentido do aumento da sustentabilidade, mesmo sem considerações de segurança de reagentes/processos ou produto para o Homem ou o ambiente.



Esquema 10 - Comparação da sustentabilidade entre uma abordagem multicomponente e uma abordagem “passo-a-passo” na síntese da *lacosamida*. Nas setas de reação indica-se a quantidade (em massa) de cada um dos componentes quantificados no procedimento experimental da referência original. As quantidades utilizadas em cada passo foram, quando necessário, multiplicadas pelo numeral que permite fazer corresponder a quantidade de produto obtido com a necessária para o passo seguinte (Fatores de multiplicação: A=1,56; B=2,22; C=0,60; D=0,68; E=1,05; F=1,05; G=0,35).

Em conclusão, os exemplos apresentados demonstram a importância das RMC ao longo de todo o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos e tem um papel fulcral na síntese de fármacos imprescindíveis para a prática clínica nos dias de hoje. A contínua descoberta de novos métodos de síntese, diferentes técnicas de ativação e a exploração de novas reações, fazem das RMC ótimos pontos de partida para a criação de diversidade estrutural de um modo sustentável para criação de bibliotecas de compostos, mas também no estabelecimento de novas vias sintéticas ou vias sintéticas alternativas para fármacos muito importantes para a prática clínica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e Tecnologia pelo financiamento, através da bolsa de doutoramento PD/BD/128490/2017, atribuída no âmbito do programa doutoral CATSUS (FCT-PhD Program) (Pedro Brandão). Os centros de investigação envolvidos agradecem à FCT, pelo financiamento dos projetos UIDB/00313/2020 e UIDB/50006/2020 (co-financiados pelo COMPETE2020-UE).

Referências

- [1] a) J. Messinger, L. Otsomaa, S. Rasku, in *Green and Sustainable Medicinal Chemistry: Methods, Tools and Strategies for the 21st Century Pharmaceutical Industry*, The Royal Society of Chemistry, 2016, pp. 101-115; b) I. Khanna, *Drug Discov. Today* **17** (2012) 1088-1102.
- [2] M. C. Bryan, B. Dillon, L. G. Hamann, G. J. Hughes, M. E. Kopach, E. A. Peterson, M. Pourashraf, I. Raheem, P. Richardson, D. Richter, H. F. Sneddon, *J. Med. Chem.* **56** (2013) 6007-6021.
- [3] A. Strecker, *J. Lieb, An. Chem.* **75** (1850) 27-45.
- [4] A. Hantzsch, *J. Lieb, An. Chem.* **215** (1882) 1-82.
- [5] P. Biginelli, *Gazz. Chim. It.* **23** (1893) 360-416.
- [6] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **250** (1912) 647-667.
- [7] M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. It.* **51** (1921) 126-129.
- [8] a) H. Bergs, *Patente DE566094C*, 1929; b) H. Bucherer, H. Fischbeck, *J. Prak. Chem.* **140** (1934) 69.
- [9] a) M. Kabachnik, T. Medved, *Proc. USSR Acad. Sci.* **83** (1952) 689-692; b) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 1528-1531.
- [10] F. Asinger, *Angew. Chem.* **68** (1956) 413.
- [11] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbruckner, *Angew. Chem.* **71** (1959) 373-388.
- [12] K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **99** (1966) 94-100.
- [13] a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* (1971) 36a-36a; b) P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. NY Acad. Sci.* **295** (1977) 2-14.
- [14] S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1768-1769.
- [15] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 583-586.

- [16] a) K. Groebke, J. Hunziker, W. Fraser, L. Peng, U. Diederichsen, K. Zimmermann, A. Holzner, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **81** (1998) 375-474; b) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 3635-3638; c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 2234-2237.
- [17] a) F. Bossert, W. Water, *Patente US 3485847*, Bayer, USA, 1969; b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **112** (2012) 3083-3135; c) C. S. Graebin, F. V. Ribeiro, K. R. Rogério, A. E. Kümmerle, *Curr. Org. Synth.* **16** (2019) 855-899.
- [18] E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Drug Discov. Today Technol.* **10** (2013) e15-e20.
- [19] E. M. Sorkin, S. P. Clissold, R. N. Brogden, *Drugs* **30** (1985) 182-274.
- [20] World, Health, Organization, in *21st list* (Ed.: W. H. O. (WHO)), 2019.
- [21] a) K. L. Bridgwood, G. E. Veitch, S. V. Ley, *Organic Letters* **10** (2008) 3627-3629; b) M. Baumann, I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 2265-2319.
- [22] J. C. Crawhall, D. Lecavaler, P. Ryan, *Biopharm. Drug Dispos.* **1** (1979) 73-95.
- [23] W. M. Weigert, H. Offermanns, P. S. Degussa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **14** (1975) 330-336.
- [24] a) M. Narasimhan, T. O. Bruce, P. Masand, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **3** (2007) 579-587; b) J. Lally, J. H. MacCabe, *Br. Med. Bull.* **114** (2015) 169-179.
- [25] a) J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, D. E. Tupper, (Ed.: E. L. a. C. Ltd), Eli Lilly and Co Ltd, USA, 1998; b) K. K. Kothakonda, D. CheBhaskar, R. Guntoori, *Patente US 7863442 B2* Apotex Pharmachem Inc, 2011.
- [26] D. R. Jeffery, K. W. Rammohan, K. Hawker, E. Fox, *Expert Rev. Neurother.* **16** (2016) 31-44.
- [27] S. Sugiyama, S. Arai, M. Kiriyama, K. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.* **53** (2005) 100-102.
- [28] K. Adachi, T. Kohara, N. Nakao, M. Arita, K. Chiba, T. Mishina, S. Sasaki, T. Fujita, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5** (1995) 853-856.
- [29] a) C. J. Heneghan, I. Onakpoya, M. Thompson, E. A. Spencer, M. Jones, T. Jefferson, *BMJ: Brit. Med. J.* **348** (2014) g2547; b) J. L. McKimm-Breschkin, *Influenza Other Respir. Viruses* **7 Suppl 1** (2013) 25-36.
- [30] P. Laborda, S.-Y. Wang, J. Voglmeir, *Molecules* **21** (2016) 1513.
- [31] H. Zhangyong, C. Zeming, Y. J. Kui, W., *Vol. CN104744415A*, China, 2013.
- [32] I. D. Cockshott, *Clin. Pharmacokinet.* **43** (2004) 855-878.
- [33] C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer, G. Ross, *Synthesis* (2008) 4007-4011.
- [34] A. Znabet, M. M. Polak, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, N. J. Turner, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *ChemComm* **46** (2010) 7918-7920.
- [35] M. Manford, *J Neurol.* **264** (2017) 1811-1824.
- [36] R. C. Cioc, L. Schaepkens van Riepst, P. Schuckman, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Synthesis* **49** (2017) 1664-1674.
- [37] H. Wehlan, J. Oehme, A. Schäfer, K. Rossen, *Org. Process Res. Dev.* **19** (2015) 1980-1986.
- [38] D. E. Becker, K. L. Reed, *Anesth. Prog.* **59** (2012) 90-102.
- [39] a) F. Yousefshahi, O. Predescu, J. Francisco Asenjo, *Anesth. Pain Med.* **7** (2017) e44732-e44732; b) H. Hermanns, M. W. Hollmann, M. F. Stevens, P. Lirk, T. Brandenburger, T. Piegeler, R. Werdehausen, *Br. J. Anaesth.* **123** (2019) 335-349.

- [40] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3168-3210.
- [41] G. L. Plosker, K. A. Lyseng-Williamson, *Drugs* **67** (2007) 613-646.
- [42] A. P. Lea, D. McTavish, *Drugs* **53** (1997) 828-847.
- [43] T. Zarganes-Tzitzikas, C. G. Neochoritis, A. Dömling, *ACS Med. Chem. Lett.* **10** (2019) 389-392.
- [44] R. M. W. Hoetelmans, C. H. W. Koks, J. H. Beijnen, P. L. Meenhorst, J. W. Mulder, D. M. Burger, *Pharm. World Sci.* **19** (1997) 159-175.
- [45] K. Rossen, P. J. Pye, L. M. DiMichele, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 6823-6826.
- [46] G. L. Plosker, E. M. Sorkin, *Drugs* **48** (1994) 227-252.
- [47] B. B. Borase, H. M. Godbole, G. P. Singh, P. R. Upadhyay, A. Trivedi, V. Bhat, G. G. Shenoy, *Synth. Commun.* **50** (2020) 48-55.
- [48] N. Vale, M. J. Gouveia, G. Rinaldi, P. J. Brindley, F. Gärtner, J. M. Correia da Costa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **61** (2017) e02582-02516.
- [49] a) H. Cao, H. Liu, A. Dömling, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 12296-12298; b) H. Liu, S. William, E. Herdtweck, S. Botros, A. Dömling, *Chem. Biol. Drug Des.* **79** (2012) 470-477.
- [50] a) A. D. Borthwick, J. Liddle, D. E. Davies, A. M. Exall, C. Hamlett, D. M. Hickey, A. M. Mason, I. E. D. Smith, F. Nerozzi, S. Peace, D. Pollard, S. L. Sollis, M. J. Allen, P. M. Woollard, M. A. Pullen, T. D. Westfall, D. J. Stanislaus, *J. Med. Chem.* **55** (2012) 783-796; b) J. Popovici-Muller, R. M. Lemieux, E. Artin, J. O. Saunders, F. G. Salituro, J. Travins, G. Cianchetta, Z. Cai, D. Zhou, D. Cui, P. Chen, K. Straley, E. Tobin, F. Wang, M. D. David, V. Penard-Lacronique, C. Quivoron, V. Saada, S. de Botton, S. Gross, L. Dang, H. Yang, L. Utley, Y. Chen, H. Kim, S. Jin, Z. Gu, G. Yao, Z. Luo, X. Lv, C. Fang, L. Yan, A. Olaharski, L. Silverman, S. Biller, S.-S. M. Su, K. Yen, *ACS Med. Chem. Lett.* **9** (2018) 300-305.
- [51] E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, *Org. Process Res. Dev.* **24** (2020) 17-24.
- [52] S. Stecko, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 6342-6346.
- [53] a) A. A. S. C. Machado, *Química* **107** (2007) 47-55; b) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **19** (2017) 18-43.
- [54] H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chem.* **20** (2018) 1929-1961.
- [55] R. C. C. Duarte, M. G. T. C. Ribeiro, A. A. S. C. Machado, *Química* **43** (2019) 67-78.