



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) BR 10 2013 012934-8 A2



(22) Data de Depósito: 24/05/2013

(43) Data da Publicação: 13/01/2015
(RPI 2297)

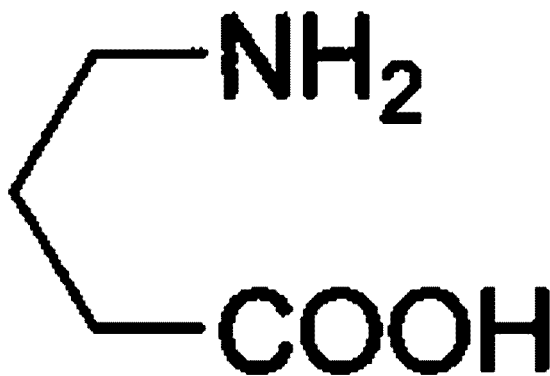
(54) Título: PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINOBUSTRÍCO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

(51) Int.Cl.: C07C201/14; C07C205/50; A61K31/22; A61P35/00; A61P9/00; A61P9/12; A61P31/04; A61P29/00

(73) Titular(es): Universidade Federal do Rio Grande - Furg, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(72) Inventor(es): Caroline da Ros Montes D'Oca, Celso Camilo Moro, Dennis Russowsky, Jessica Cardoso da Silva, Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

(57) Resumo: PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINOBUSTRÍCO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS. A presente invenção descreve um processo para obtenção de derivados do ácido γ -aminobutírico (GABA), a partir da síntese multicomponente de nitroésteres como intermediários sintéticos avançados para a obtenção dos γ -aminoácidos. Também é objeto desta invenção, empregando o mesmo processo, a síntese de novos análogos do ácido γ -aminobutírico, α -alquilsubstituídos com cadeias graxas constituídas de quatro a vinte e dois carbonos (C_4 - C_{22}), saturadas, insaturadas e poliinsaturadas visando o aumento da lipofilicidade dos análogos de GABA. A síntese dos nitroésteres ocorre através de uma reação multicomponente em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a condensação de aldeídos alifáticos (graxos) com ácido de Meldrum, nitrometano e etanol ou metanol na presença de catalisadores bifuncionais.



GABA (1)

PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO
 γ -AMINO BUTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

Campo da Invenção

Nesta invenção é descrito um processo para sintetizar derivados do ácido
5 γ -aminobutírico. A metodologia empregada envolve uma reação multicomponente para
a síntese de nitroésteres alifáticos que ocorre na presença de ácido de Meldrum e
catalisadores bifuncionais do tipo hidróxi-lamelares como, por exemplo, hidrotalcitas.

Através deste processo, aqui descrito, é possível obter também derivados graxos
do ácido γ -aminobutírico funcionalizados com cadeias graxas saturadas, poliinsaturadas
10 e insaturadas, provenientes de ácidos graxos oriundos de fontes renováveis, ramificados
e com diferentes grupos funcionais, modificando suas propriedades físicas (ponto de
fusão, polaridade e solubilidade) as quais resultam em diferentes propriedades
biológicas e tecnológicas.

Esta metodologia apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que
15 estão voltados ao tratamento de distúrbios do Sistema Nervoso Central.

Disfunções de ordem psicológica e neurológica tais como ansiedade, epilepsia,
esquizofrenia, depressão, mal de Parkinson e doença de Huntington, por exemplo, são
doenças relacionadas aos neurotransmissores, entre os quais o ácido γ -aminobutírico
(GABA, 1), representa um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC
20 (Figura 1).

Antecedentes da Invenção

A síntese de γ -aminoácidos substituídos tem recebido considerável atenção, pois
estes compostos são estruturalmente relacionados ao ácido γ -aminobutírico (1),

considerado o mais importante neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC) (Ordonez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 3).

Análogos sintéticos β -aril e β -alquil substituídos do ácido γ -aminobutírico têm sido utilizados para o tratamento de distúrbios relacionados à deficiência deste neurotransmissor, como por exemplo, epilepsia, ansiedade, mal de Parkinson, Alzheimer entre outras (Foster, A. C.; Kemp, J. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, 6, 7). A preparação e administração do GABA sintético não representa uma solução para tais disfunções, uma vez que este γ -aminoácido é bastante hidrofílico, o que impede a sua transposição através da barreira hematoencefálica, (Felluga, F.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Venneri, D. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 945) a menos que doses extremamente altas sejam utilizadas, produzindo severos efeitos colaterais (Carelli, V.; Liberatore, F.; Scipione, L.; Giorgioni, G.; Di Stefano, A.; Impicciatore, M.; Ballabeni, V.; Calcina, F.; Magnanini, F.; Barocelli, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3765).

Os fármacos comercialmente disponíveis Lioresal® ou Baclofen (2), Lyrica® ou Pregabalina(3) e Neurontin® ou Gabapentino(4), descritos como análogos lipofílicos de GABA, embora apresentem mecanismos de ação distintos, têm a lipofilicidade como fator fundamental para a transposição da barreira hematoencefálica, fator que inviabiliza a administração direta do GABA (Figura 2) (Carelli, V.; Liberatore, F.; Scipione, L.; Giorgioni, G.; Di Stefano, A.; Impicciatore, M.; Ballabeni, V.; Calcina, F.; Magnanini, F.; Barocelli, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3765).

A Pregabalina (3) é uma droga anticonvulsiva utilizada no tratamento de epilepsia e dor neuropática, comercialmente distribuída pela Pfizer sob o nome de Lyrica®. É considerada atualmente uma das drogas do futuro devido à sua ampla e

potente atividade terapêutica. Administrada na forma racêmica, apesar de sua atividade farmacológica estar atribuída ao enantiômero *S*, é responsável pela movimentação de cerca de 1 bilhão de dólares por ano (Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1340). O Gabapentino (4), também
5 descrito como análogo lipofílico de GABA, conhecido genericamente por Neurontina, é utilizado no tratamento de epilepsia e de neuralgia posterpética (Cundy, K.C.; Branch, R.; Chernov-Rogan, T.; Dias, T.; Estrada, T.; Hold, K.; Koller, K.; Liu, X.; Mann, A.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 311, 315).

O Baclofen (3), ácido 4-amino-3-(4-clorofenil) butanóico e o Fenibut (5), ácido
10 4-amino-3-fenil butanóico, são os únicos fármacos GABAérgicos que atuam como agonistas do receptor GABA_B (Dambrova, M.; Zvejniece, L.; Liepinsh, E.; Circule, H.; Zharkova, O.; Veinberg, G.; Kalvinsh, I. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 583, 128). A este receptor estão vinculadas disfunções como epilepsia, cognição, dores e dependência química (Abdel-Hafez, A. A.; Abdel-Wahab, B. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16,
15 7983). As estruturas destes dois medicamentos são muito similares, possuindo, ambos, um anel benzênico ligado à posição β do GABA (1), Figura 2.

O Fenibut foi sintetizado e empregado clinicamente como tranquilizante na década de 60 na Rússia sendo utilizado até hoje para tal finalidade (Lapin, I. *CNS Drug Reviews*, **2001**, 7, 471). Já o Baclofen (2) foi desenvolvido pela primeira vez com o
20 intuito de ser utilizado no tratamento da epilepsia e é vendido com o nome de Lioresal. A exemplo da Pregabalina, estes outros dois medicamentos são comercializados em suas formas racêmicas, mas nestes casos o enantiômero *R* é o mais ativo (Bowery, N.

G.; Hill, D. R.; Hudson, A. L.; Doble, A.; Middlemiss, D. H.; Shaw, J.; Turnbull, M. *Nature* **1980**, 283, 92).

Sumário da Invenção

A presente invenção descreve a síntese multicomponente de nitroésteres graxos
5 como intermediários avançados para a obtenção de análogos ao ácido γ -aminobutírico. O processo de formação dos nitroésteres **10** substituídos com cadeias graxas saturadas, insaturadas e poli-insaturadas na posição 3, envolve a reação tetracomponente entre aldeídos (**6**), ácido de Meldrum (**7**), nitrometano (**8**) e etanol (**9**), na presença de catalisador bifuncional, conforme mostrado na Figura 3, em temperaturas que variam de
10 60°C a 100°C durante um período de 4 a 24 horas.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção descreve a síntese multicomponente de nitroésteres graxos, ainda inéditos na literatura, como precursores sintéticos dos derivados do ácido γ -aminobutírico, a partir da reação tetracomponente de aldeídos alifáticos de cadeia longa
15 (C₄-C₂₂) saturada, insaturada ou poliinsaturada. Desta forma, constitui objeto desta invenção o processo multicomponente de formação dos nitroésteres alifáticos, a partir da reação tetracomponente entre os respectivos aldeídos alifáticos com ácido de Meldrum, nitrometano na presença de solvente alcoólico e catalisador bifuncional.

Neste processo para a síntese de nitroésteres alifáticos, os compostos
20 representados pelas estruturas **10a** e **10b** (Figura 4) são obtidos a partir de reação multicomponente. Como reagentes utilizam-se o ácido de Meldrum, aldeídos alifáticos constituídos de cadeias carbônicas C₄-C₂₂, saturadas, poliinsaturadas ou insaturadas,

nitrometano e um solvente alcoólico – metanol ou etanol, e um catalisador bifuncional, conforme mostrado na Figura 5.

A reação ocorre na presença de catalisadores que apresentam comportamento bifuncional básico/ácido, a exemplo de argilominerais como a hidrotalcita, ácidos de Lewis, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos na presença de solventes alcoólicos. A reação para formação dos nitroésteres e seus derivados pode ocorrer utilizando fontes de aquecimento convencional, micro-ondas ou ultrassom.

A presente invenção descreve a síntese de análogos lipofílicos do ácido 4-aminobutírico, β -substituídos na posição 3 com cadeias graxas saturadas, insaturadas e poli-insaturadas. Constitui objeto desta invenção a formação de derivados graxos do ácido γ -aminobutírico, representados pelas estruturas mostradas na Figura 6, sem, contudo limitar a invenção a particularidade desses exemplos.

A utilização dos nitroésteres graxos propostos, sintetizados a partir da reação multicomponente, como objeto para fins farmacológicos, está prevista nesta invenção, devido às características estruturais dos γ -aminoácidos graxos, representados na Figura 7. O uso dos compostos sintetizados nesta invenção se insere no tratamento do câncer e outras doenças já descritas na literatura para compostos semelhantes a estes, como por exemplo, atividade vaso-relaxante e cardiovascular potente, atividade anti-hipertensiva, antibacteriana e anti-inflamatória, bem como para o escopo de atividades neuroprotetoras.

Em uma forma de realização preferencial da presente invenção, na Figura 8 descreve-se, por exemplo, a síntese do nitroéster **10**, substituídos na posição 3, para a

obtenção da (+/-)-Pregabalina, sem limitar a invenção a particularidades deste exemplo. O processo ocorre a partir da reação multicomponente utilizando-se, por exemplo, isovaleraldeído, ácido de Meldrum, nitrometano e etanol, na presença de hidrotalcita como catalisador ácido/base heterogêneo.

5 Em outra forma de realização preferencial da presente invenção para a síntese de nitroésteres graxos **10**, substituídos na posição 3, na Figura 9 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção à particularidades deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente utilizando-se, os aldeídos graxos palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, ácido de Meldrum, nitrometano e etanol, na presença de
10 hidrotalcita como catalisador ácido/base heterogêneo.

A seguir é descrito exemplo típico para preparar de maneira multicomponente os nitroésteres graxos, precursores sintéticos dos compostos graxos descritos nesta invenção. A particularidade deste exemplo mostrado neste procedimento não limita a invenção.

15 **Exemplos**

Exemplo 1: Em um balão são adicionados: aldeído graxo (1 mol), ácido de Meldrum (1,1 mol), nitrometano (5 mol), catalisador hidrotalcita (50 mg) e 1,0 mL de etanol. A mistura é mantida a 90°C, sob agitação constante por um período de 24 horas. A mistura reacional é colocada para resfriar. Após, o catalisador sólido é removido por filtração e
20 o filtrado purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e frações de hexano e acetato de etila como eluentes. Os compostos são obtidos em rendimentos que variam de 70-90% e posteriormente caracterizados pelos métodos espectroscópicos adequados.

Exemplos de nitroésteres graxos β -alquilsustituídos sintetizados pela reação multicomponente na presença de catalisador bifuncional:

5-metil-3-(nitrometil)-hexanoato de etila

Sólido pastoso, amarelo palha. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 4,52(dd, 1H, α -NO₂, J = 12,3 e 6,6 Hz), 4,45(dd, 1H, α -NO₂, J = 12,1 e 5,7 Hz), 4,16(q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz), 2,70 (hept, 1H, CH β , J = 6,6 Hz), 2,45(d, 2H, CH₂ α , J = 6,6 Hz), 1,68(m, 1H, CH *i*-Prop), 1,27 (t, 3H, OCH₂-CH₃, J = 7,0 Hz), 1,26 (m, 2H, CH₂ γ), 0,93 (d, 3H, J = 5,7 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 5,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 171,5, 78,7, 60,7, 40,5, 36,0, 32,1, 25,0, 22,5, 22,2, 14,1.

10 **(Z)-3-(nitrometil)eicosa-11-enoato de etila**

Sólido pastoso amarelo palha. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 5,34 (m, 2H, HC=CH); 4,44 (dd, 1H, α -NO₂, J = 12,3 e 8,1 Hz); 4,36 (dd, 1H, α -NO₂, J = 12,1 e 4,2 Hz), 4,03 (m, 2H, OCH₂); 3,56 (m, 1H, CH₂ β); 2,44 (m, 2H, CH₂ α); 2,02 (m, 4H, =CH-CH₂); 1,27 (m, 24H), 1,16 (t, 3H, OCH₂-CH₃, J = 7,0 Hz); 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

15 **3-(nitrometil)-hexadecanoato de etila**

Sólido pastoso amarelo palha. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 4,47 (m, 2H, α -NO₂); 4,15 (q, 2H, O-CH₂-, J = 7,2 Hz); 3,64 (t, 1H, CH β , J = 6,9 Hz); 2,43 (d, 2H, CH₂ α , J = 6,9 Hz); 1,22 (m, 28H), 0,89 (t, 3H, -CH₃, J = 7,0 Hz).

20 Os seguintes exemplos 12-16 mostrados na Figura 10, nitroésteres graxos substituídos na posição C-3, são providos para melhor definir a utilização do processo multicomponente sem, no entanto, limitar a invenção às particularidades desses exemplos.

Embora o relatório ensine os princípios da presente invenção, com vários exemplos de compostos obtidos pelo processo multicomponente, para fins de ilustração e melhor entendimento da invenção, será entendido que a invenção engloba todas as variações estruturais utilizáveis, adaptações ou modificações como dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

Descrição Detalhada das Figuras:

Figura 1 - Ácido γ -aminobutírico (1)

Figura 2- GABA e derivados GABA comercialmente disponíveis.

Figura 3- Processo multicomponente para síntese dos nitroésteres **10**.

10 **Figura 4**- Nitroésteres graxos **10a** e **10b**

Figura 5- Processo multicomponente para a síntese nitroésteres graxos **10**.

Figura 6 - Alguns exemplos dos novos derivados graxos do ácido γ -aminobutírico propostos.

Figura 7- Estruturas análogas ao γ -aminobutírico.

15 **Figura 8** – Processo multicomponente para a síntese da (+/-)-Pregabalina.

Figura 9- Processo multicomponente para a síntese nitroésteres graxos **10**.

Figura 10- Alguns exemplos dos novos derivados nitroesteres graxos propostos.

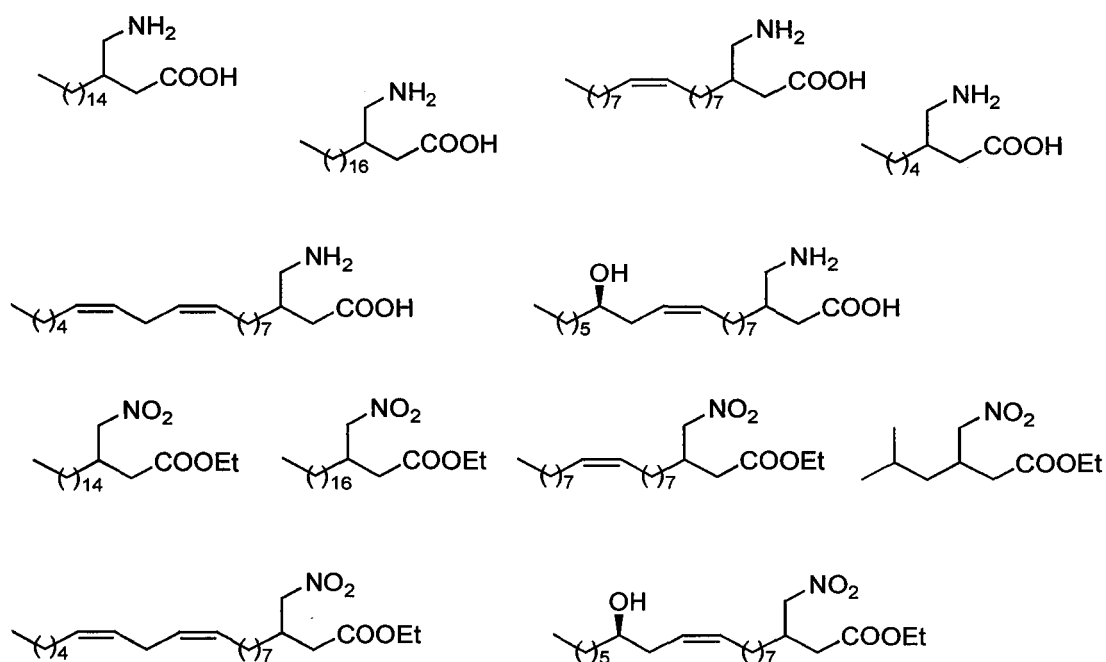
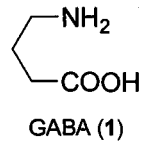
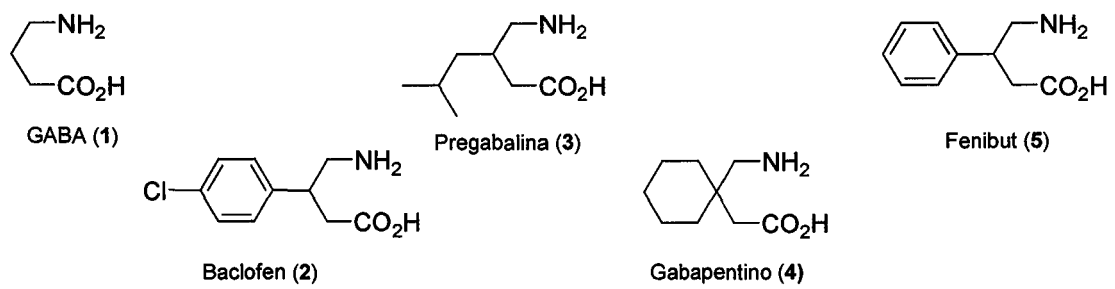
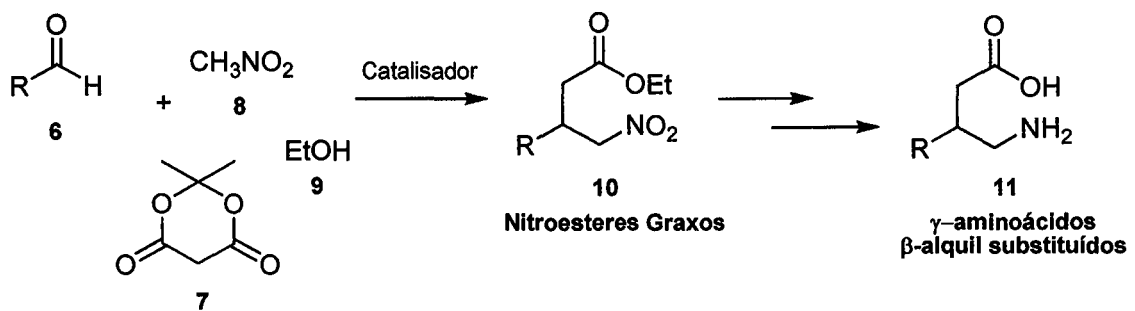


Figura I

- 3) **Processo multicomponente para síntese de derivados graxos do ácido γ -Aminobutírico (GABA) para fins farmacológicos e produtos, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por compreender o uso de ácido de Meldrum, aldeídos alifáticos graxos, nitrometano e um solvente alcoólico e um catalisador bifuncional.**
- 5
- 4) **Processo multicomponente para síntese de derivados graxos do ácido γ -Aminobutírico (GABA) para fins farmacológicos e produtos, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelos catalisadores de**
- 10 **comportamento bifuncional consistirem de um ou mais elementos do grupo, argilominerais, ácidos de Lewis, metais, sais metálicos, óxidos metálicos, organocatalisadores ou líquidos iônicos.**

- 5) **Processo multicomponente para síntese de derivados graxos do ácido γ -Aminobutírico (GABA) para fins farmacológicos e produtos, de acordo com as reivindicações 1 - 4, caracterizado por utilizar fontes de aquecimento convencionais em laboratórios, micro-ondas ou ultrassom.**
- 5 6) **Processo multicomponente para síntese de derivados graxos do ácido γ -Aminobutírico (GABA) para fins farmacológicos e produtos, de acordo com as reivindicações 1-5, caracterizado pelos nitroésteres poderem ser utilizados no tratamento do câncer e outras doenças já descritas na literatura para compostos semelhantes a estes, como por exemplo, atividade vaso-relaxante e cardiovascular potente, atividade anti-hipertensiva, antibacteriana e anti-inflamatória, bem como para o escopo de atividades neuroprotetoras.**
- 10

Figuras**Figura 1****Figura 2**

R=aldeídos alifáticos C₄-C₂₂ saturados, insaturados ou poliinsaturados

Figura 3

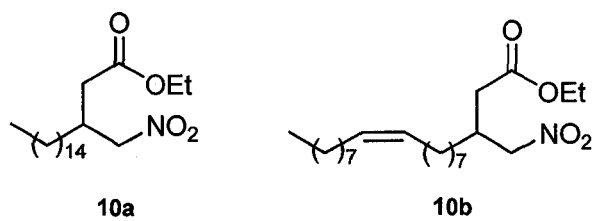
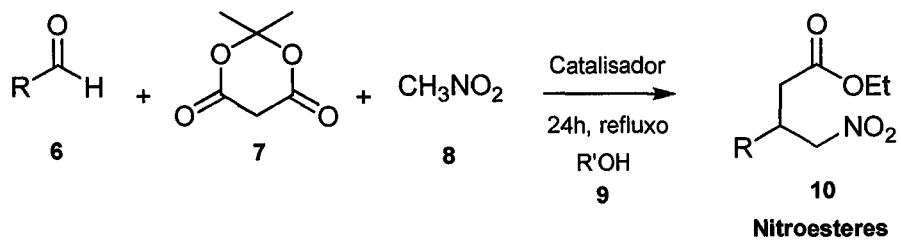


Figura 4



R= Ar ou cadeia graxa, C5-C22, saturada, poliinsaturada ou insaturada

Figura 5

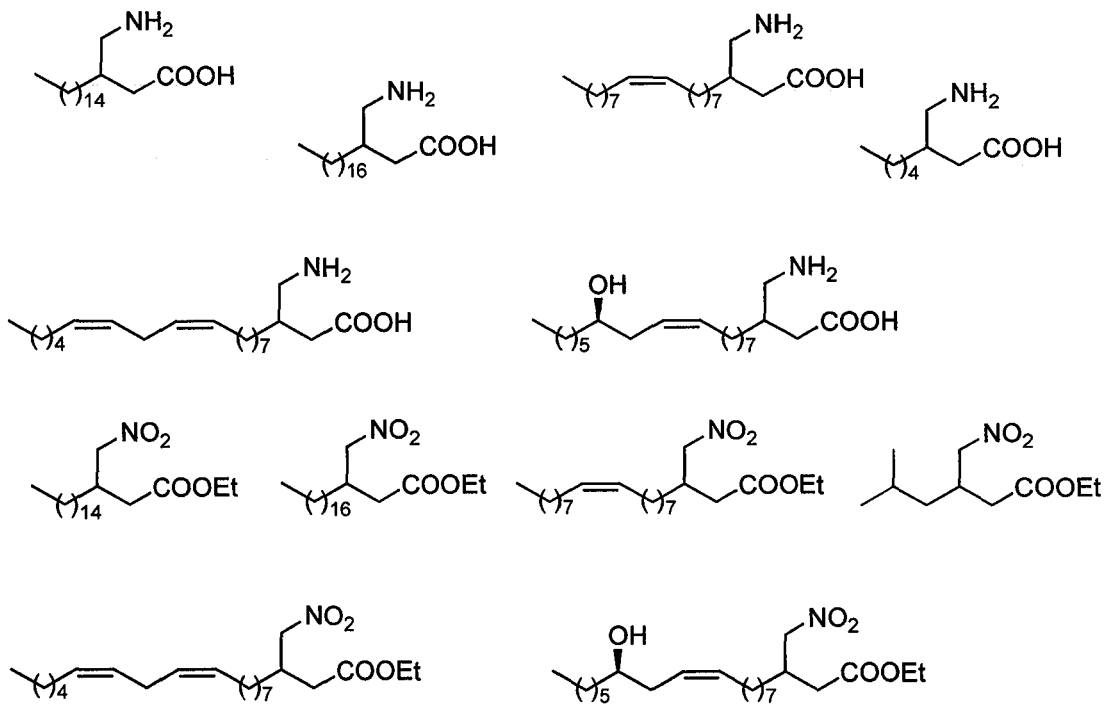


Figura 6

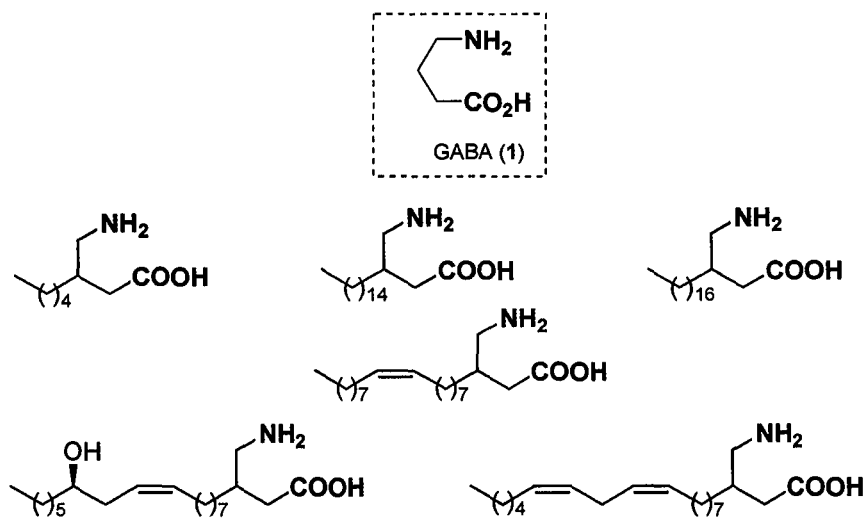


Figura 7

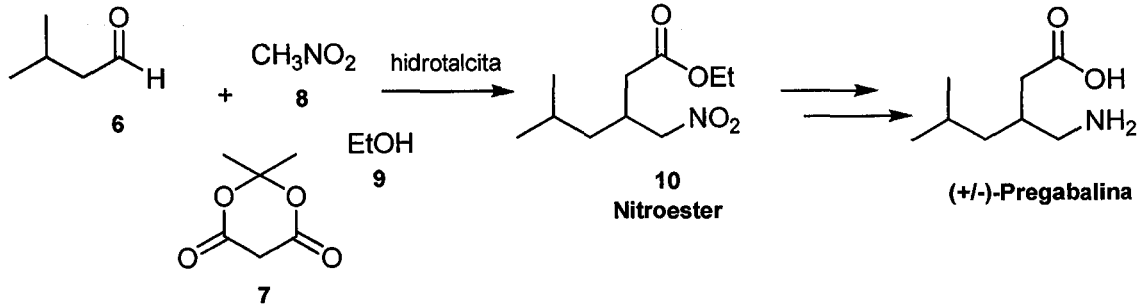


Figura 8

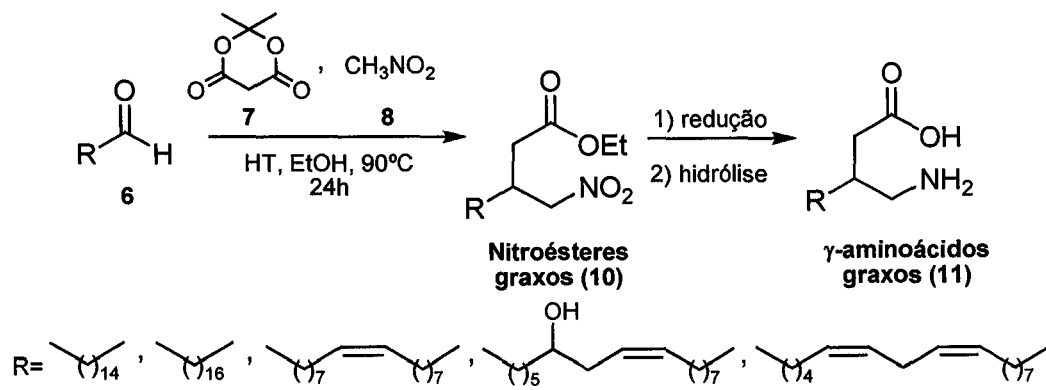


Figura 9

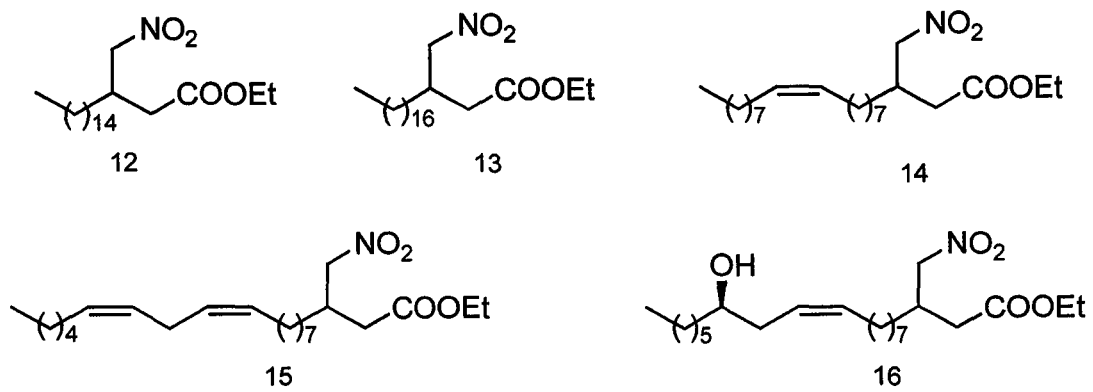


Figura 10

Resumo

PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO

γ -AMINO BUTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

A presente invenção descreve um processo para obtenção de derivados do ácido

5 γ -aminobutírico (GABA), a partir da síntese multicomponente de nitroésteres como intermediários sintéticos avançados para a obtenção dos γ -aminoácidos. Também é objeto desta invenção, empregando o mesmo processo, a síntese de novos análogos do ácido γ -aminobutírico, β -alquilsustituídos com cadeias graxas constituídas de quatro a vinte e dois carbonos (C₄-C₂₂), saturadas, insaturadas e poliinsaturadas visando o

10 aumento da lipofilicidade dos análogos de GABA. A síntese dos nitroésteres ocorre através de uma reação multicomponente em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a condensação de aldeídos alifáticos (graxos) com ácido de Meldrum, nitrometano e etanol ou metanol na presença de catalisadores bifuncionais.