



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

(21) BR 102013031170-7 A2

(22) Data do Depósito: 04/12/2013

(43) Data da Publicação: 10/11/2015
(RPI 2340)



* B R 1 0 2 0 1 3 0 3 1 1 7 0 A

(54) **Título:** PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS PARA FINS FARMALÓGICOS E PRODUTOS

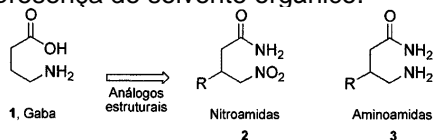
(51) **Int. Cl.:** C07C 233/12; A61K 31/165; A61P 25/00; A61P 29/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

(72) **Inventor(es):** CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA, DENNIS RUSSOWSKY, JESSICA CARDOSO DA SILVA, MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA

(57) **Resumo:** PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS. A

presente invenção prevê um novo processo para a formação da ligação amida, a partir da síntese multicomponente de nitroamidas. Também é objeto desta invenção, empregando o mesmo processo, a síntese de novos análogos estruturais ao ácido γ -aminobutírico, nitroamidas e aminoamidas B-arilsubstituídas com grupos aromáticos ou beteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons. A formação da nova ligação amida ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a condensação de aldeídos aromáticos com ácido de Meidrum, nitrometano e acetato ou formiato ou carbonato de amônio na presença de solvente orgânico.



PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS PARA FINS
FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

Campo da Invenção

Nesta invenção é descrito um processo para sintetizar γ -nitroamidas primárias.

- 5 A síntese dos compostos emprega uma reação multicomponente entre aldeídos aromáticos e heteroaromáticos, ácido de Meldrum, nitrometano e acetato ou carbonato ou formiato de amônio. Através deste processo, aqui descrito, é possível obter também γ -aminoamidas (Figura 1), citadas na literatura como interessantes blocos estruturais para a síntese estereosseletiva de análogos aos γ -aminoácidos (Lu, G.; Morimoto, H.;
- 10 Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6847), podendo desempenhar importantes atividades biológicas (a) Detsi, A.; Bouloumbasi, D.; Prousis, K. C.; Koufaki, M.; Athanasellis, G.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Markopoulou, O. I.; Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2450. b) Yang, M. G.; Shi, J. L.; Modi, D. P.; Wells, J.; Cochran, B. M.; Wolf, M. A.; Thompson, L.
- 15 A.; Ramanjulu, M. M.; Roach, A. H.; Zaczek, R.; Robertson, D. W.; Wexler, R. R.; Olson, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3910).

Esta metodologia apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que estão voltados ao tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central. Disfunções de ordem psicológica e neurológica tais como ansiedade, epilepsia, esquizofrenia,

20 depressão, mal de Parkinson e doença de Huntington, por exemplo, são doenças relacionadas aos neurotransmissores, entre os quais o ácido γ -aminobutírico (GABA, **1**), que representa um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC (Figura 1).

Antecedentes da Invenção

A formação da ligação amida é uma reação fundamental e de grande interesse em química orgânica, sendo considerado um dos grupos funcionais mais importantes na natureza. O grupo funcional amida apresenta também grande impacto na química orgânica sintética, pois representa um versátil bloco de construção com diferentes aplicações industriais e farmacológicas. (Valeur, E., Bredley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606). O desenvolvimento de métodos eficientes para a formação destas ligações permanece um campo de interesse para os químicos sintéticos em virtude de sua importância na química e biologia, com grande aplicação na indústria e na área medicinal (Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, 480, 22). A síntese de amidas é a transformação química mais executada em química orgânica e tem sido identificada como uma das reações mais problemáticas na indústria farmacêutica, sendo a formação deste grupo funcional identificada como demanda de alta prioridade.

Atualmente, o método mais empregado na indústria para a síntese de amidas está baseado na ativação de um ácido carboxílico (usando um reagente de acoplamento como carbodiimidas) e subsequente acoplamento da espécie ativada com uma amina, (Allen, C. L., Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405) conforme exemplificado na Figura 2.

Entretanto, estes métodos classicamente conhecidos apresentam várias desvantagens, como baixa tolerância a grupos funcionais, condições reacionais complexas e uso de materiais tóxicos, corrosivos e/ou caros. Neste contexto, a viabilidade de metodologias novas, eficientes e sustentáveis para a síntese desta importante classe de compostos é necessária e várias inovações vêm sendo publicadas

na literatura ((a) Carey, J. S., Laffan, D., Thomson, C., Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337; (b) Garcia-Alvarez, R., Crochet, P., Cadierno, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 46).

Neste contexto, aldeídos são materiais de partida altamente desejáveis para a síntese de amidas devido a sua viabilidade e natureza não tóxica e vários sistemas catalíticos para efetivar esta transformação têm sido desenvolvidos. Estas metodologias empregam o uso de catalisadores metálicos como Cobre (Cu), Escândio (Sc), Zinco (Zn), Ferro (Fe), Rutênio (Ru), Ródio (Rh), Irídio (Ir), Paládio (Pd) e Índio (In). Algumas inclusive sendo realizadas em meio aquoso a temperaturas de 100-160°C (Garcia-Alvarez, R., Crochet, P., Cadierno, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 46).

Por outro lado, o emprego de reações do tipo multicomponente para a obtenção de amidas alia as vantagens deste tipo de processo, conhecido pela excelência no âmbito da economia atômica e facilidade operacional, levando à obtenção do produto em uma única etapa (Multicomponent Reactions. Zhu, J.; Bienayme, H.; **2005**, Wiley-VCH).

A busca por análogos estruturais ao ácido γ -aminobutírico com potencial aplicação farmacológica têm recebido considerável atenção. 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), uma vez que a preparação e administração do GABA sintético não representa uma solução para tais disfunções em virtude do caráter altamente hidrofílico do composto, o que impede a sua transposição através da barreira

hematoencefálica (Felluga, F.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Venneri, D. V. *Tetrahedron: Asymetry* **2008**, *19*, 945).

Diversas estratégias sintéticas vêm sendo descritas na busca por novos compostos estruturalmente relacionados ao GABA, como GABA-ésteres (Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 659), GABA-lactamas (Sasaki, H.; Mori, Y.; Nakamura, J.; Shibasaki, J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 628) e GABA-amidas (Shek, E. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1994**, *14*, 227) que vem demonstrando resultados promissores no campo da neurociência, tornando a busca por análogos capazes de atuar no SNC um campo de relevante interesse.

10 **Sumário da Invenção**

A presente invenção descreve a formação da ligação amida através de um novo processo multicomponente para a síntese de nitroamidas primárias, análogas ao ácido γ -aminobutírico. Este processo envolve a reação tetracomponente entre aldeídos (**4**), ácido de Meldrum (**5**), nitrometano (**6**) e uma fonte de nitrogênio – carbonato/formiato ou acetato de amônia (**7**) na presença de um solvente orgânico para a formação das nitroamidas **2**, conforme mostrado na Figura 3, em temperaturas que variam de 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 nitroamidas primárias, ainda inéditas na literatura, a partir da reação tetracomponente de aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons. Desta forma, constitui objeto desta invenção o processo multicomponente de formação das nitroamidas, a partir da reação

tetracomponente entre os respectivos aldeídos aromáticos com ácido de Meldrum, nitrometano e uma fonte de nitrogênio (acetato/formiato ou carbonato de amônio) na presença de solvente orgânico.

Neste processo para a síntese de nitroamidas, os compostos representados pelas estruturas **2a** e **2b** (Figura 4) são obtidos a partir de reação multicomponente. Como reagentes utilizam-se o ácido de Meldrum, aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons, nitrometano e acetato de amônio ou formiato ou carbonato de amônio, na presença de solvente orgânico prótico ou aprótico, podendo ocorrer utilizando fontes de aquecimento convencional, micro-ondas ou ultrassom, conforme mostrado na Figura 5.

A presente invenção descreve a síntese de análogos estruturais do ácido 4-aminobutírico, γ -nitroamidas β -substituídas com grupos aromáticos ou heteroaromáticos, representados pelas estruturas mostradas na Figura 6, sem, contudo limitar a invenção a particularidade desses exemplos.

A utilização das nitroamidas e aminoamidas primárias propostas, sintetizadas a partir da reação multicomponente, como objeto para fins farmacológicos, está prevista nesta invenção, devido às características estruturais dos compostos propostos, 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 preferida da presente invenção para a síntese de nitroamidas **2a**, na Figura 8 descreve-se, por exemplo, sem limitar a invenção à particularidades deste exemplo, o processo a partir da reação multicomponente utilizando-se, o aldeído benzoico, ácido de Meldrum, nitrometano e acetato de amônio, na presença de acetonitrila como solvente.

A seguir é descrito exemplo típico para preparar de maneira multicomponente as nitroamidas, precursores sintéticos das aminoamidas também descritas nesta invenção. A particularidade deste exemplo mostrado neste procedimento não limita a invenção.

Exemplos

Exemplo 1: Em um balão são adicionados: aldeído (1 mol), ácido de Meldrum (1,1 mol), nitrometano (5 mol), acetato de amônio ou formiato de amônio ou carbonato de amônio (1 mol) e 1,0 mL de acetonitrila. A mistura é mantida em temperatura de refluxo, sob agitação constante por um período de 24 horas. Após o término da reação o excesso de solvente é removido por evaporação sob pressão reduzida e o bruto reacional é submetido à purificação 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 nitroamidas sintetizadas pela reação multicomponente na presença de acetato de amônio:

4-nitro-3-fenilbutanamida

Sólido amarelo palha. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 2,65 (m, 2H), 3,98 (q, 1H, $J=7,2$ Hz), 4,67 (dd, 1H, $J=12,6$ e 8,1 Hz), 4,80 (dd, 1H, $J=12,4$ e 6,6 Hz), 5,57 (s,

1H), 5,83 (s, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 38,8, 40,3, 79,3, 127,3, 128,0, 129,1, 138,4, 164,7, 172,1. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3415, 3197, 1656, 1660, 1214, 1216.

3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanamida

5 Sólido marrom. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2,65 (dd, 1H, J=15,3 e 6,9 Hz), 2,74 (dd, 1H, J = 15,3 e 7,5 Hz), 4,03 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 4,72 (dd, 1H, J = 12,7 e 7,8 Hz), 4,86 (dd, 1H, J = 12,9 e 6,3 Hz), 5,64 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 38,5, 39,7, 79,0, 121,9, 129,0, 132,1, 137,5, 171,6. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3410, 3201, 1657, 1558, 1487, 1381.

10 **3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanamida**

Sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2,54 (dd, 1H, J = 12,6 e 7 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 12,3 e 7,5 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H, J = 12,3 e 8,4 Hz), 4,74 (dd, 1H, J = 12,3 e 6,3 Hz), 5,70 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 8,4 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 38,9, 39,7, 55,2, 79,7, 114,3, 128,4, 130,6, 165,0, 172,2. IV (ν_{max}, cm⁻¹): 3457, 3318, 3214, 1692, 1650, 1545, 1250.

Os seguintes exemplos **2a-i** mostrados na Figura 6, γ-nitroamidas primárias, são providos para melhor definir a utilização do processo multicomponente sem, no entanto, limitar a invenção às particularidades desses exemplos.

20 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 - Nitroamidas e aminoamidas estruturalmente relacionadas ao GABA.

5 **Figura 2**– Método clássico para síntese de amidas.

Figura 3– Processo multicomponente para síntese de nitroamidas **2**.

Figura 4- Nitroamidas **2a** e **2b** propostas.

Figura 5- Processo para síntese multicomponente de γ -nitroamidas.

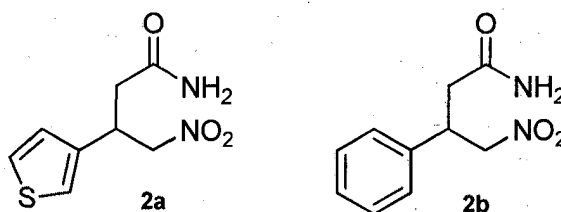
Figura 6- Alguns exemplos de novas nitroamidas **2a-i** propostas.

10 **Figura 7**- Alguns exemplos das novas nitroamidas **2a-i** e aminoamidas **3a-i** propostas.

Figura 8 - Processo multicomponente para a síntese da nitroamida **2a**.

Reivindicações

- 1) PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS DERIVADAS DO ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS, **caracterizado por** reação tetracomponente de aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons para a obtenção de nitroamidas conforme os compostos 2a ou 2b.



Nitroamidas 2a e 2b

- 2) PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS DERIVADAS DO ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender nitroamidas e amino amidas análogas do ácido 4-aminobutírico, β -arilsustituídas na posição 3 com grupos aromáticos e heteroaromáticos, representados pelas estruturas mostradas na Figura I.

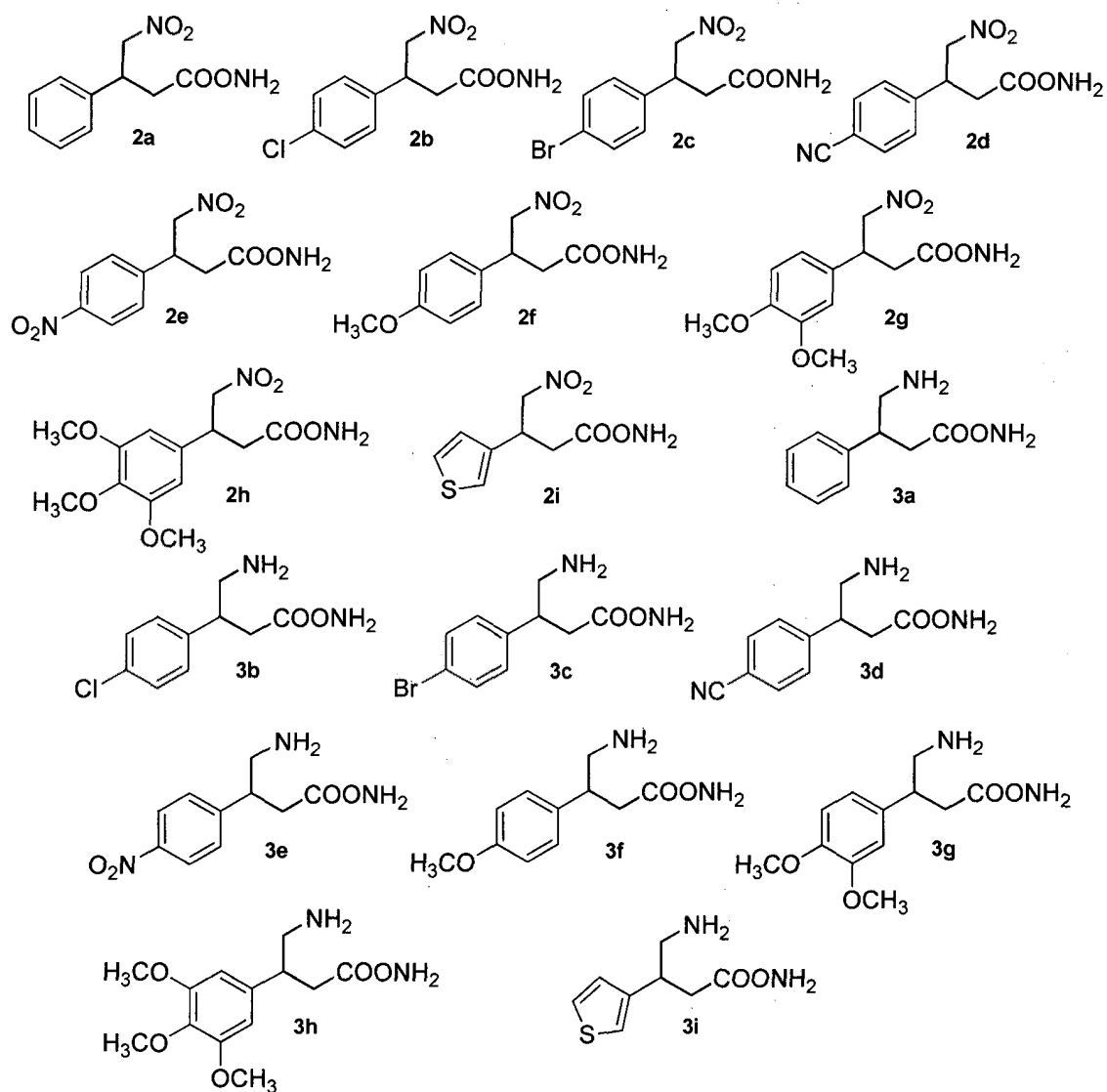


Figura I

- 3) PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS
 5 DERIVADAS DO ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS
 E PRODUTOS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por**
 compreender o uso de ácido de Meldrum, aldeídos aromáticos e
 heteroaromáticos, nitrometano e acetato de amônio ou formiato de amônio ou

carbonato de amônio como fonte de nitrogênio para a formação de nova ligação amida.

- 4) PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS DERIVADAS DO ÁCIDO γ -AMINOBTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS
- 5 E PRODUTOS de acordo com as reivindicações 1 - 3, **caracterizado por** utilizar fontes de aquecimento convencionais em laboratórios, micro-ondas ou ultrassom.
- 5) PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS DERIVADAS DO ÁCIDO γ -AMINOBTÍRICO (GABA) PARA FINS FARMACOLÓGICOS
- 10 E PRODUTOS de acordo com as reivindicações 1-4, **caracterizado pelas** nitroamidas poderem ser utilizadas 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
- 15 neuroprotetoras.

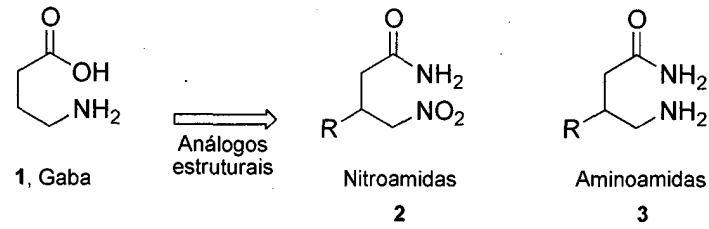
FIGURAS

Figura 1

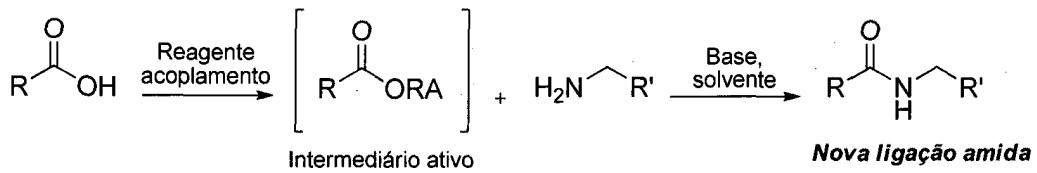
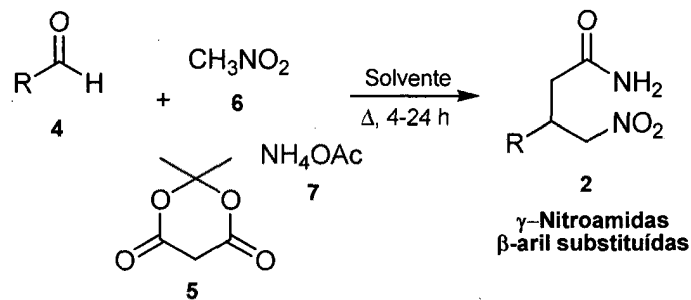


Figura 2



R=aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons

Figura 3

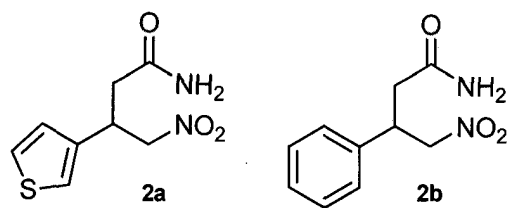
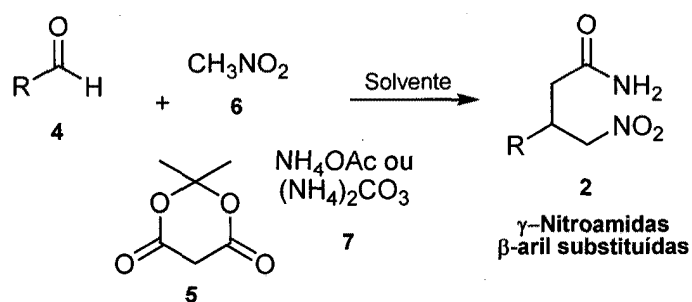


Figura 4



R=aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons

Figura 5

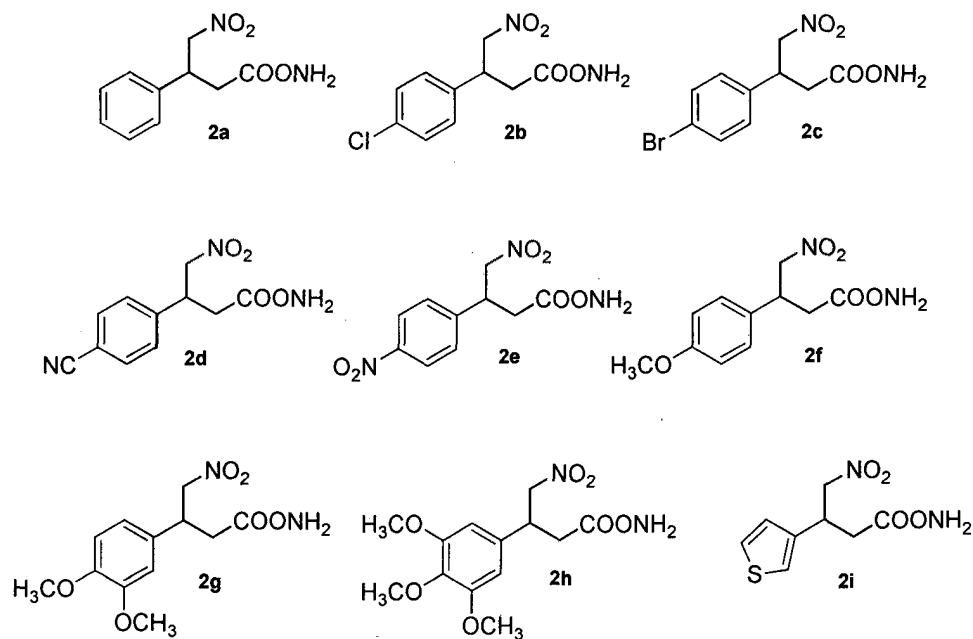


Figura 6

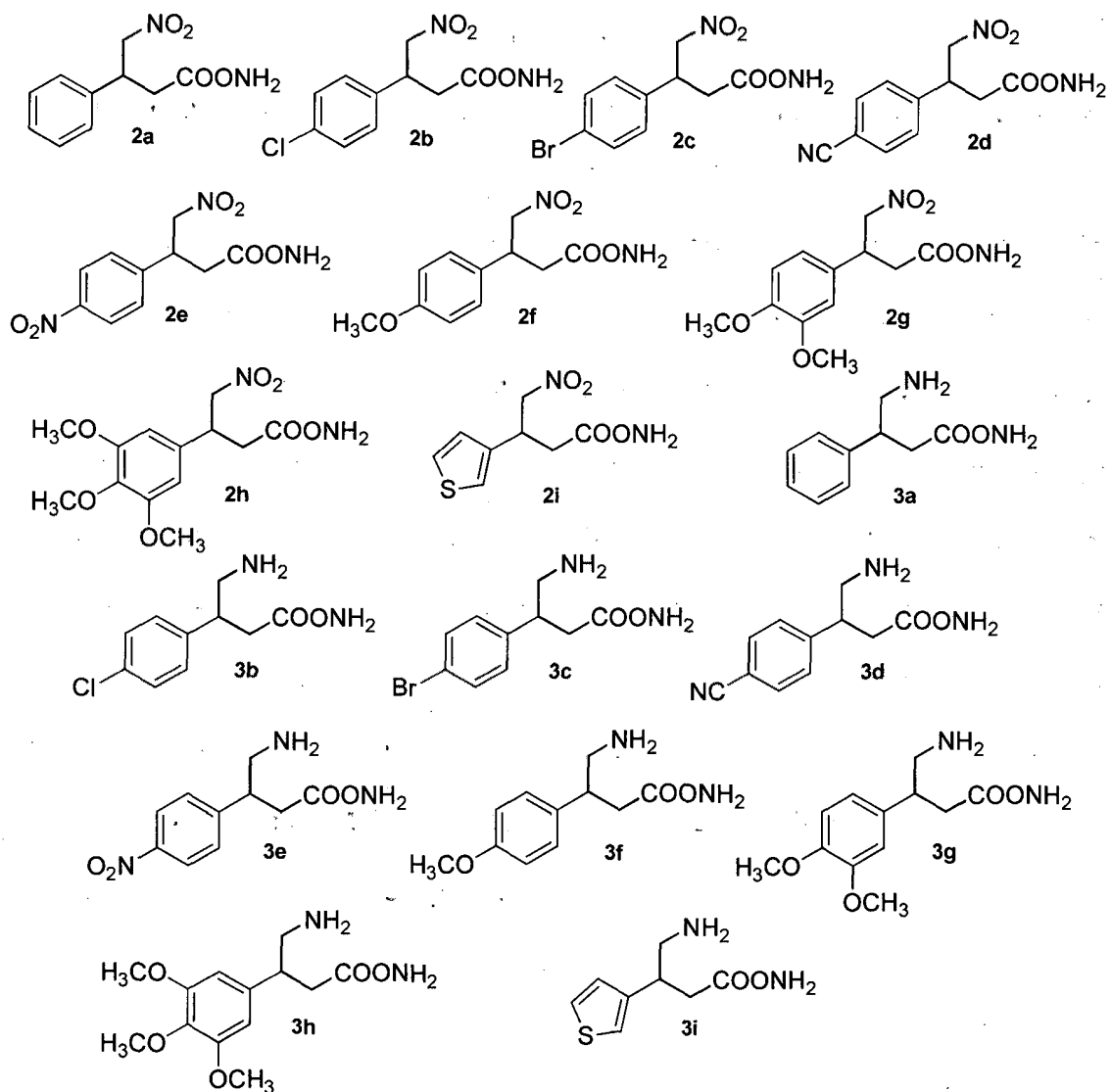


Figura 7

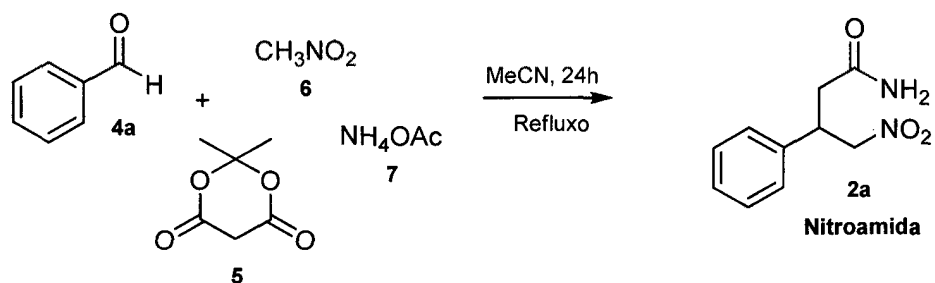


Figura 8

Resumo**PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE NITROAMIDAS PRIMÁRIAS PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS**

A presente invenção prevê um novo processo para a formação da ligação amida, a partir da síntese multicomponente de nitroamidas. Também é objeto desta invenção, empregando o mesmo processo, a síntese de novos análogos estruturais ao ácido γ -aminobutírico, nitroamidas e aminoamidas β -arilsustituídas com grupos aromáticos ou heteroaromáticos contendo átomos de oxigênio, enxofre e/ou nitrogênio e grupos doadores e/ou retirados de elétrons. A formação da nova ligação amida ocorre através de uma reação multicomponente (RMC) em bons rendimentos com um procedimento simples e direto, realizado, em uma única etapa envolvendo a condensação de aldeídos aromáticos com ácido de Meldrum, nitrometano e acetato ou formiato ou carbonato de amônio na presença de solvente orgânico.