



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

(21) BR 102016027958-5 A2



(22) Data do Depósito: 29/11/2016

(43) Data da Publicação Nacional: 26/12/2018

(54) **Título:** DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO  $\alpha$ - E  $\beta$ - DISSUBSTITUÍDOS (HÍBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)

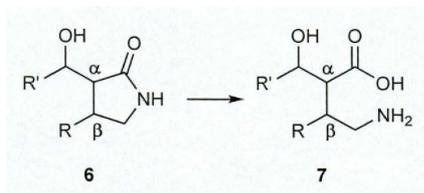
(51) **Int. Cl.:** C07C 227/12; C07C 229/02; A61K 31/198.

(52) **CPC:** C07C 227/12; C07C 229/02; A61K 31/198.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS.

(72) **Inventor(es):** MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA; DENNIS RUSSOWSKY; RUI CARLOS MEDEIROS ALVES SOBRINHO; CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA.

(57) **Resumo:** DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO GAMA AMINO BUTÍRICO ALFA E BETA DISSUBSTITUÍDOS (HÍBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS) A presente invenção prevê a síntese de análogos lipofílicos do GABA. Os derivados aqui propostos são denominados como híbridos GABA-ácidos graxos,  $\alpha$ (?)-alquil ou  $\beta$ (?)-alquil e  $\alpha$  e  $\beta$  (?)-alquil dissustituídos de GABA, obtidos através da inserção de cadeias alquílicas e graxas derivadas de fontes renováveis, ácidos graxos. Esta invenção permite a síntese de compostos análogos ao  $\gamma$ -aminoácido (GABA) com aumento significativo de sua lipofilicidade através da funcionalização dos compostos propostos a partir da utilização de cadeias de 1 a 18 átomos de carbono, presença de cadeias alquílicas alifáticas saturadas, insaturadas, poliinsaturadas, substituídas, hidroxiladas, lineares e ramificadas, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel em bons rendimentos com um procedimento simples. Assim os análogos alquílicos  $\alpha$  (?)- ou  $\beta$ (?)- e  $\alpha$  e  $\beta$ (?,?)-dissustituídos de GABA, objeto desta invenção, permitem uma nova solução para a melhoria da transposição da Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica, e representam uma alternativa viável, suprimindo o efeito das altas dosagens dos compostos utilizados comercialmente que provocam severos efeitos colaterais, representando um amplo espectro de potenciais aplicações tecnológicas e farmacológicas.



## TÍTULO

**“DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO  $\alpha$ - E  $\beta$ -DISSUBSTITUÍDOS (HÍBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)”**

## CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Devido ao aumento da expectativa de vida, as doenças neurodegenerativas são um campo da neurociência em expansão. O tratamento das doenças associadas ao envelhecimento tais como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Doença de Huntington, tem sido foco de diversos trabalhos na literatura. Os custos associados aos cuidados dos doentes com doenças neurodegenerativas são extremamente altos, pois, à medida que a doença progride, a necessidade de cuidados aumenta significativamente. Prevê-se que o impacto socioeconómico relacionados a estas doenças sejam um dos maiores desafios, dado o envelhecimento da população com o aumento da expectativa de vida. De acordo com a *European Parkinson's Disease Association*, existem mais de 6,3 milhões de pessoas no mundo com a doença de Parkinson. Na Europa, estima-se que existam 1,2 milhões de pessoas com a doença e que, em 2030, esse número duplique. Não havendo ainda uma cura para a maioria delas, apenas tratatamento, a terapêutica inclui uso de fármacos, terapias convencionais (fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional), terapias alternativas e a cirurgia.

[002] O GABA (Ácido *gama*-aminobutirico ou  $\gamma$ -aminobutirico) é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo a diminuição de seus níveis no organismo associada a ocorrência de doenças neurodegenerativas. Dentro deste contexto, a descoberta de novas estruturas, a invenção e a modificação estruturas químicas que possam atuar no tratamento e combate a doenças neurodegenerativas é de suma importância.

[003] Com isso, nesta invenção, são propostos novos análogos do GABA. Os derivados aqui propostos são denominados como híbridos GABA-ácidos graxos, alfa( $\alpha$ )-alquil ou beta( $\beta$ )-alquil e alfa e beta ( $\alpha,\beta$ )-alquil dissustituídos de GABA, obtidos através da inserção de cadeias alquílicas e graxas derivadas de fontes renováveis, ácidos graxos. A metodologia para a obtenção dos novos derivados graxos de GABA, objeto desta

invenção, promove a síntese de compostos análogos ao  $\gamma$ -aminoácido de significativa lipofilicidade e permite a funcionalização dos compostos propostos a partir da utilização de cadeias de 1 a 18 átomos de carbono, presença de cadeias alquílicas alifáticas saturadas, insaturadas, poliinsaturadas, substituídas, hidroxiladas, lineares e ramificadas. Estas variações possibilitam uma ampla variação nas propriedades físico-químicas destas estruturas, tais como ponto de fusão, ponto de ebulição, polaridade, solubilidade entre outras. Assim os novos análogos alquílicos alfa( $\alpha$ )- ou beta( $\beta$ )- e alfa e beta( $\alpha,\beta$ )-dissubstituídos de GABA, objeto desta invenção, permitem uma nova solução para a melhoria do problema para a transposição da Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica, e representam uma alternativa viável, suprimindo o efeito das altas dosagens dos compostos utilizados comercialmente que provocam severos efeitos colaterais, representando um amplo espectro de potenciais aplicações tecnológicas e farmacológicas.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] A importância do GABA (1) no organismo, bem como, as doenças a ele associadas têm despertado interesse na Química Orgânica Medicinal (Figura 1). Devido a sua estrutura altamente polar, a reposição farmacológica do GABA de origem sintética no organismo não representa uma alternativa viável, uma vez que o mesmo não é capaz de transpor a Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica. Para suprimir este efeito, altas dosagens do composto se fazem necessárias, provocando severos efeitos colaterais. Em vista disso, diversos estudos encontrados na literatura estão voltados a modificações estruturais de GABA e na síntese de novos derivados capazes de mimetizar sua função no SNC.

[005] Entre os derivados descritos na literatura como análogos do GABA, encontram-se GABAs alfa( $\alpha$ )- ou beta( $\beta$ )- ou gama( $\gamma$ )-substituídos, derivados insaturados ou ainda cíclicos, sendo alguns já disponíveis comercialmente como fármacos (Figura 2).

[006] O fármaco Gabapentino (2) mostrado na Figura 2, por exemplo, é comercializado com o nome de Neurontin<sup>®</sup> sendo utilizado para o tratamento da epilepsia, dor neuropática, síndrome das pernas inquietas e transtornos de ansiedade. Estes compostos, estruturalmente apresentam uma unidade ciclohexil ligada à posição  $\beta$

do aminoácido, cujo mecanismo de ação ainda permanece em estudo, embora se saiba que ele não interage diretamente com os receptores GABA. A taxa de toxicidade (DL<sub>50</sub> testado em ratos) é baixa, cerca de 8000mg/Kg, entretanto sua estrutura sofre rápida ciclização intramolecular, originando assim uma lactama de cinco membros ligado ao cilcohexil cuja toxicidade foi determinada em cerca de 300mg/Kg.

[007] A partir dos estudos voltados ao Gabapentino (2), o derivado  $\beta$ -substituído conhecido como fármaco Pregabalina (3) (Figura 2) foi desenvolvido, sendo comercializado sob o nome de Lyrica<sup>®</sup>, para o tratamento de epilepsia, dor neuropática, ansiedade e fobia social. Sua atividade está associada ao enantiômero *S*, e por esta razão diversos estudos estão voltados à obtenção do composto de maneira assimétrica ou à resolução do racemato.

[008] Os fármacos, Baclofen (4) e Fenibut (5) (Figura 2), são análogos  $\beta$ -aril substituídos de GABA, que apesar de apresentarem semelhança estrutural possuem atividades biológicas distintas. O Baclofen é administrado com o intuito de relaxamento muscular, tratamento de espasmos, lesões traumáticas da medula espinhal e esclerose múltipla, enquanto o Fenibut (5) é indicado em casos de tratamento como tranqüilizante e como elevador de humor.

[009] O primeiro registro da síntese do Baclofen (4) é datado de 1962 sendo o mais seletivo para os receptores GABA-B e a única terapia agonista a este receptor disponível até hoje. Desde o início de sua comercialização com os nomes de Lioresal<sup>®</sup> e Baclon<sup>®</sup>, estudos vêm buscando melhorar e aperfeiçoar o protocolo de produção deste fármaco, que ainda é administrado na forma racêmica apesar da atividade biológica estar associada ao enantiômero *R*.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[010] A presente invenção prevê a síntese de novos derivados lipofílicos de GABA, cujas estruturas gerais 6 e 7 são exemplificadas na Figura 3, funcionalizados com grupos R e R' contendo cadeias carbônicas alquílicas alifáticas lineares, ramificadas, saturadas, insaturadas, poli-insaturadas e hidroxiladas na posição  $\alpha$ , ou na posição  $\beta$ , ou ainda  $\alpha,\beta$ -dissubstituídos 7, além de seu precursor heterocíclico 6, oriundos de

precursores graxos derivados de fontes renováveis. Os novos análogos **6** e **7** alquílicos alfa( $\alpha$ )-, ou beta( $\beta$ )- e alfa e beta( $\alpha,\beta$ )-dissubstituídos de GABA, permitem uma nova solução para a melhoria do problema para a transposição da Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica, e representam uma alternativa viável para o tratamento das doenças neurodegenerativas.

[011] A obtenção dos derivados do GABA  $\alpha$ -alquil, ou  $\beta$ -alquil e  $\alpha,\beta$ -alquil dissubstituídos com cadeias graxas envolve a preparação de compostos do tipo alquilidenos **11**, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos **8** com grupo R contendo lineares, ramificados, saturados ou insaturados com cadeias de 1-18 átomos de carbonos, e  $\beta$ -cetoésteres **9** com grupo R' constituídos por cadeias saturadas ou insaturadas de 1-18 átomos de carbono. O processo de obtenção dos precursores alquilidenos **11** é representado na Figura 4 em meio livre de solvente exemplificado na presença do líquido iônico [Pirr][H<sub>3</sub>CCOO] **10** como catalisador.

[012] A partir dos precursores **11**, obtidos pela condensação de Knoevenagel (Figura 4), a adição conjugada de nitrometano na presença de catalisadores básicos dá acesso aos correspondentes nitrocetoésteres **13**. Este processo é representado na Figura 5, exemplificado pelo uso de trietilamina como catalisador.

[013] Os nitrocetoésteres **13**, são submetidos à uma etapa de redução do grupo ceto, na presença de NaBH<sub>4</sub>, como agente redutor e, THF como solvente dando origem ao nitrohidroxiéster **14**. O composto **14** então é submetido a uma hidrogenação do grupo nitro, dando origem aos novos precursores cíclicos do GABA, a série dos compostos **6**, que após hidrólise ácida, levam ao isolamento dos novos derivados lipofílicos do GABA (**7**) propostos nesta invenção (Figura 6).

[014] Através do processo descrito acima, novos compostos derivados de cadeias graxas oriundas de fontes renováveis ou não são obtidos. Estes compostos, objetos desta invenção, são análogos estruturais do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, funcionalizados nas posições  $\alpha$ , ou  $\beta$ , ou em ambas. Os compostos previstos nesta invenção são inéditos e apresentam amplo espectro de aplicações tecnológicas e farmacológicas, especialmente em estudos voltados ao SNC.

[015] A presente invenção descreve a síntese de novos análogos estruturais do GABA, os novos compostos propostos são lactamas e  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha$ -substituídos,  $\beta$ -substituídos e  $\alpha,\beta$ -dissubstituídos derivados, por exemplo, dos precursores graxos palmítico, esteárico, oleico, ricinoleico ou linoleico, sem, contudo, limitar a invenção a particularidade desses exemplos.

[016] A incorporação de substituintes lipofílicos R ou R' nas posições 2, ou 3, ou ambas, na estrutura da lactama e  $\gamma$ -aminoácido, a exemplo dos fármacos comercializados (Figura 2), representa uma alternativa na busca por novos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico. A modificação das propriedades físico-químicas da série dos compostos **7** ocorre sem, contudo, alterar a porção polar da molécula pela manutenção das funções amino e ácido carboxílico, preservando seu caráter zwitteriônico.

[017] A seguir é descrito o procedimento experimental típico para preparar os intermediários alquilídenos **11**, nitrocetoésteres **13**, nitrohidroxiéster **14** e a lactama **6**, precursores sintéticos dos novos compostos graxos descritos nesta invenção. A particularidade do exemplo mostrado neste procedimento não limita, contudo, a invenção.

[018] Procedimento geral para síntese dos alquilídenos **11**: Em um balão de fundo redondo contendo o aldeído (**8**, 5 mmol) adicionou-se acetoacetato de metila (**9**, 1,5 mmol), resfriando o sistema a 0°C. Após, adicionou-se o líquido iônico [pirr][CH<sub>3</sub>COO] (**10**, 10 mol%), preparado anteriormente [9], mantendo-se a agitação a 0 °C por 1,5 hora. Monitorou-se a reação por cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando como eluente hexano:acetato de etila (8:2, v/v) e submeteu-se a purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e gradientes de hexano:acetato de etila como fase móvel.

[019] Exemplo **11e** (Figura 7)

[020] (*E/Z*)-2-acetilumdec-2-enoato de metila **11e**: P.M. 240,17 g.mol<sup>-1</sup>. F.M. C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>. Óleo. Rend.: 72% (1:1,2 *E:Z*) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0.89 (m, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 12 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 2.33 (s, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 6.87 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 14.1, 22.7, 26.9, 28.4, 29.3, 29.5, 30.1, 31.8, 52.1, 136.9, 149.2, 167.0, 195.2; FTIR (NaCl,  $\nu$  = cm<sup>-1</sup>): 1226, 1381, 1438, 1637, 1726, 2856,

2954; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): Isômero *E*, 241 (3), 198 (28), 113 (97), 110 (35), 81 (60), 43 (100). Isômero *Z*, 241 (1), 163 (12), 137 (60), 124 (45), 110 (15), 97 (32), 81 (34), 68 (15), 43 (100).

[021] Procedimento geral para a síntese do nitrocetoéster **13e**: Em um balão de fundo redondo contendo o alquilideno (**11e**, 5 mmol) adicionou-se nitrometano (**12**, 50 mmol) e a trietilamina (5 mmol), mantendo-se a agitação em temperatura ambiente por 1,5 h. Após, dilui-se a reação em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), transferindo-se para um funil de separação e lavou-se com solução HCl 10% (10mL). Separaram-se as fases. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas sob vácuo para a obtenção dos nitrocetoésteres.

[022] Exemplo **13e** (Figura 8)

[023] 2-acetil-3-(nitrometil)undecanoato de metila **13e**: P.M. 301,19 g.mol<sup>-1</sup>. F.M. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Óleo. Rend. 88%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.88 (m, 3 H) 1.30 (m, 13 H) 2.29 (m, 2 H) 2.85 (m, 1 H) 3.78 (m, 3 H) 4.50 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 14.1, 22.6, 22.64, 26.6, 26.7, 30.1, 30.2, 31.7, 31.8, 36.5, 36.5, 52.7, 52.8, 59.9, 60.2, 75.9, 76.4; FTIR (NaCl, ν = cm<sup>-1</sup>): 1251, 1359, 1436, 1552, 1718, 1743, 2856, 2926; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero **a**, 213 (5), 141 (5), 137 (15), 116 (60), 101 (13), 95 (29), 81 (20), 69 (20), 43 (100). diastereoisômero **b**, 213 (5), 151 (5), 137 (12), 116 (71), 101 (15), 95 (22), 81 (20), 69 (20), 43 (100).

[024] Procedimento geral para a síntese do nitrohidroxiéster **14e**: Em um balão de fundo redondo contendo o nitrocetoéster (**13e**, 5 mmol) foram adicionados o THF (50 mL) e a NaBH<sub>4</sub> (1,25 mmol) à 0°C, após adição o balão foi aquecido a temperatura ambiente mantendo-se a agitação por 1 h. Após, a reação foi diluída em THF (50 mL), transferida para um funil de separação e lavada com solução HCl 10% (10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas sob vácuo para a obtenção dos nitrohidroxiésteres **14e**. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando como eluente hexano:acetato de etila (7:3, v/v) e, purificada por coluna utilizando como fase estacionária sílica e fase móvel gradientes de hexano:acetato de etila.

[025] Exemplo **14e** (Figura 9)

[026] Metil-2-(1-hidroxietil)-3-(nitrometil)undecanoato **14e**: P.M. 303,20 g.mol<sup>-1</sup>. F.M. C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>. Óleo: P.M. 245,13 g.mol<sup>-1</sup> F.M. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Óleo Rend. 86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.92 (m, 6 H) 1.34 (m, 1 H) 1.64 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.31 (m, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.77 (d, *J*=0.98 Hz, 4 H) 4.55 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 14.08 (s, 1 C) 22.62 (s, 1 C) 23.42 (s, 1 C) 25.72 (s, 1 C) 27.36 (s, 1 C) 28.92 (s, 1 C) 29.05 (s, 1 C) 29.20 (s, 1 C) 29.35 (s, 1 C) 29.56 (s, 1 C) 31.83 (s, 1 C) 35.37 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 43.04 (s, 1 C) 49.00 (s, 1 C) 52.31 (s, 1 C) 71.50 (s, 1 C) 125.26 (s, 1 C) 133.31 (s, 1 C) 167.71 (s, 1 C) 202.82 (s, 1 C); FTIR (NaCl, ν = cm<sup>-1</sup>): 1201, 1251, 1382, 1436, 1552, 1718, 1743, 2872, 2958.; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero **a**, 171 (3), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (12), 69 (10), 43 (100). diastereoisômero **b**, 171 (1), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (10), 69 (10), 43 (100).

[027] Procedimento geral para a síntese da lactama **6e**: Em um reator contendo o nitrohidroxiéster (**14e**, 5 mmol) foram adicionados o MeOH (50 mL) e a Pd/C (10 %/massa), o reator fechado e, este conectado a uma bomba de vácuo por 10 minutos, ao fim, foi adicionado H<sub>2</sub> até a pressão de 10 kgf/cm<sup>2</sup> e, mantida sob agitação constante por 24h. Após, o reator foi aberto e o meio filtrado sob celite e, o solvente evaporado, obtendo o composto **6e** sem a necessidade de purificação.

[028] Exemplo **6e** (Figura 10)

[029] 3-(1-hidroxietil)-4-octylpirrolidin-2-ona **6g**: P.M. 241,20 g.mol<sup>-1</sup>. F.M. C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Sólido branco. 2-acetil-5-metil-3-(nitrometil)hexanoato de metila (**14a**): P.M. 245,13 g.mol<sup>-1</sup> F.M. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Óleo Rend. 86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.92 (m, 6 H) 1.34 (m, 1 H) 1.64 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.31 (m, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.77 (d, *J*=0.98 Hz, 4 H) 4.55 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 14.08 (s, 1 C) 22.62 (s, 1 C) 23.42 (s, 1 C) 25.72 (s, 1 C) 27.36 (s, 1 C) 28.92 (s, 1 C) 29.05 (s, 1 C) 29.20 (s, 1 C) 29.35 (s, 1 C) 29.56 (s, 1 C) 31.83 (s, 1 C) 35.37 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 43.04 (s, 1 C) 49.00 (s, 1 C) 52.31 (s, 1 C) 71.50 (s, 1 C) 125.26 (s, 1 C) 133.31 (s, 1 C) 167.71 (s, 1 C) 202.82 (s, 1 C); FTIR (NaCl, ν = cm<sup>-1</sup>): 1201, 1251, 1382, 1436, 1552, 1718, 1743, 2872, 2958.; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero

**a**, 171 (3), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (12), 69 (10), 43 (100).  
diastereoisômero **b**, 171 (1), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (10), 69 (10), 43 (100).

[030] Os seguintes exemplos **6a-o** e **7a-o** mostrados na Figuras 11 ( $\alpha$ -graxos substituídos), Figura 12 ( $\beta$ -graxos substituídos) e Figura 13 ( $\alpha$  e  $\beta$ -graxos substituídos), substituídos nas posições C-2, C-3 e C2-3, são providos para melhor definir a invenção sem, no entanto, limitar a invenção à particularidade desses exemplos.

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

## **REIVINDICAÇÕES**

**1 – FORMAÇÃO DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO  $\alpha$ - E  $\beta$ -DISSUBSTITUÍDOS (GABA-ÁCIDOS GRAXOS)**, caracterizados por, propor a síntese de análogos lipofílicos do aminoácido  $\gamma$ -aminobutírico, substituídos nas posições C-2, C-3 ou C2-3 com cadeias saturadas, insaturadas, ramificadas, poli-insaturadas e hidroxiladas, garantindo assim a inserção de cadeias alquílicas nas posições 2, 3 ou ambas do aminoácido, independentemente da combinação entre os substituintes em C-2 e C-3 e da combinação entre as cadeias graxas utilizadas simultaneamente, representados pelas estruturas mostradas na Figura 6, sem, contudo limitar a invenção à particularidade desses exemplos, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos lineares, ramificados, saturados ou insaturados com cadeias de 1-18 átomos de carbonos, e  $\beta$ -cetoésteres, contendo cadeias saturadas ou insaturadas de 1-18 átomos de carbono, em meio livre de solvente na presença do líquido iônico [Pirr][H<sub>3</sub>CCOO].

**2 – UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO  $\alpha$ - E  $\beta$ -DISSUBSTITUÍDOS (GABA-ÁCIDOS GRAXOS) PARA FINS FARMACOLÓGICOS**, caracterizados por propor a utilização de aminoácidos graxos e seus derivados para fins farmacológicos, de acordo com a reivindicação 1, devido as características estruturais dos novos análogos alquílicos alfa( $\alpha$ -), beta( $\beta$ -) e alfa e beta( $\alpha,\beta$ )-dissubstituídos de GABA, objeto desta invenção, prevendo o uso destes compostos para o estudo e tratamento de desordens de ordem neurológica, como por exemplo, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, ansiedade, depressão, e outras atividades biológicas já descritas para esta classe de compostos, permitindo uma nova solução para a melhoria do problema para a transposição da Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica, e representam uma alternativa viável, suprimindo o efeito das altas dosagens dos compostos utilizados comercialmente que provocam severos efeitos colaterais.

**3 – UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO  $\alpha$ - E  $\beta$ -DISSUBSTITUÍDOS (GABA-ÁCIDOS GRAXOS) PARA FINS TECNOLÓGICOS E INDUSTRIAIS**, caracterizados por propor a utilização de aminoácidos graxos e seus derivados, de acordo com a reivindicação 1, para aplicações tecnológicas, como surfactantes, tensoativos, organogeis, geleificantes, espessantes e emulsificantes visto que a presença das cadeias graxas lipofílicas na estrutura dos novos compostos graxos, aliado a sua hidrofobicidade, pode influenciar na superfície de contato entre dois líquidos fazendo com que os novos análogos alquílicos alfa( $\alpha$ )-, beta( $\beta$ )- e alfa e beta( $\alpha,\beta$ )-dissubstituídos de GABA, objeto desta invenção, funcionem como tensoativos, surfactantes domésticos ou industriais, já que estes são estruturalmente compostos por parte solúvel em água e a outra não.

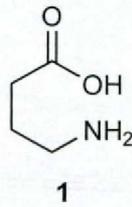
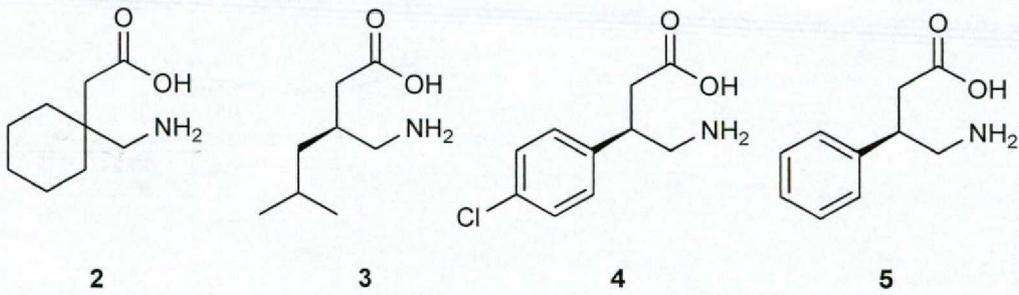
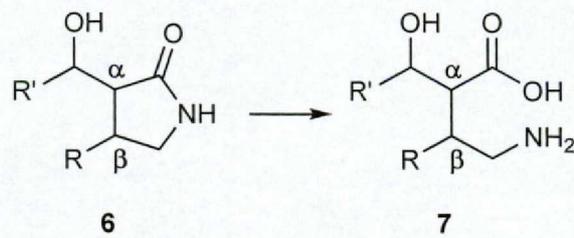
**FIGURAS****Figura 1****Figura 2****Figura 3**

Figura 4

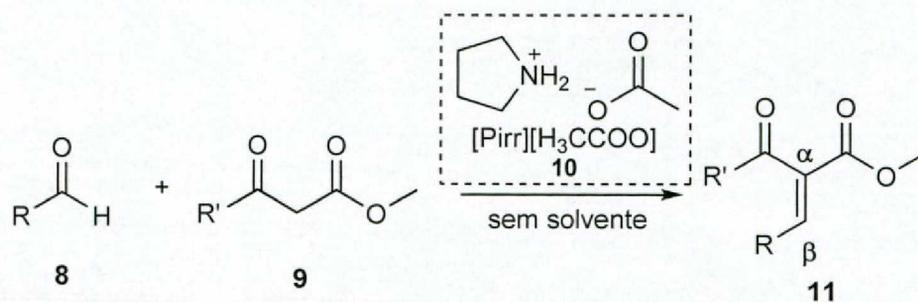


Figura 5

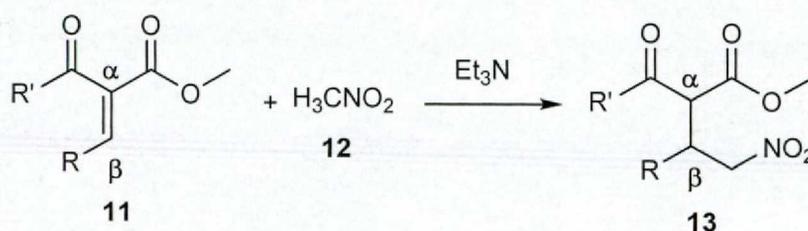


Figura 6

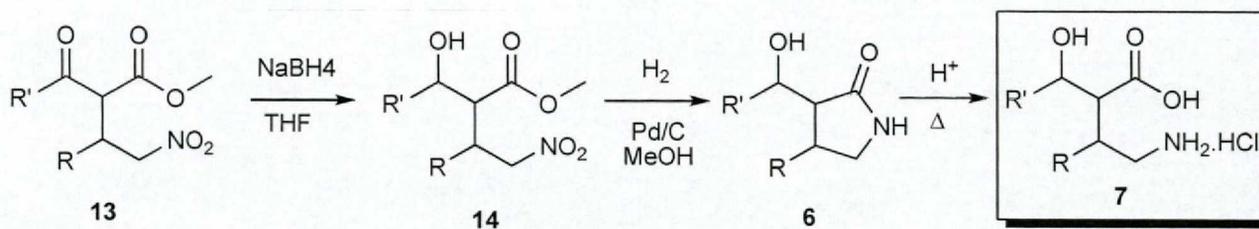


Figura 7

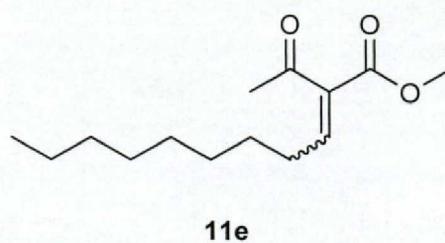
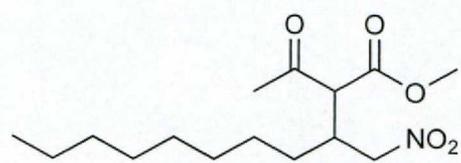
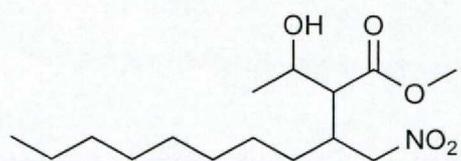


Figura 8



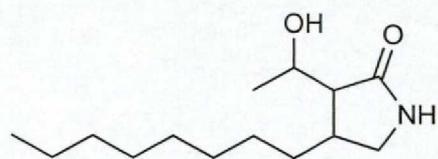
13e

Figura 9



14e

Figura 10



6e

Figura 11

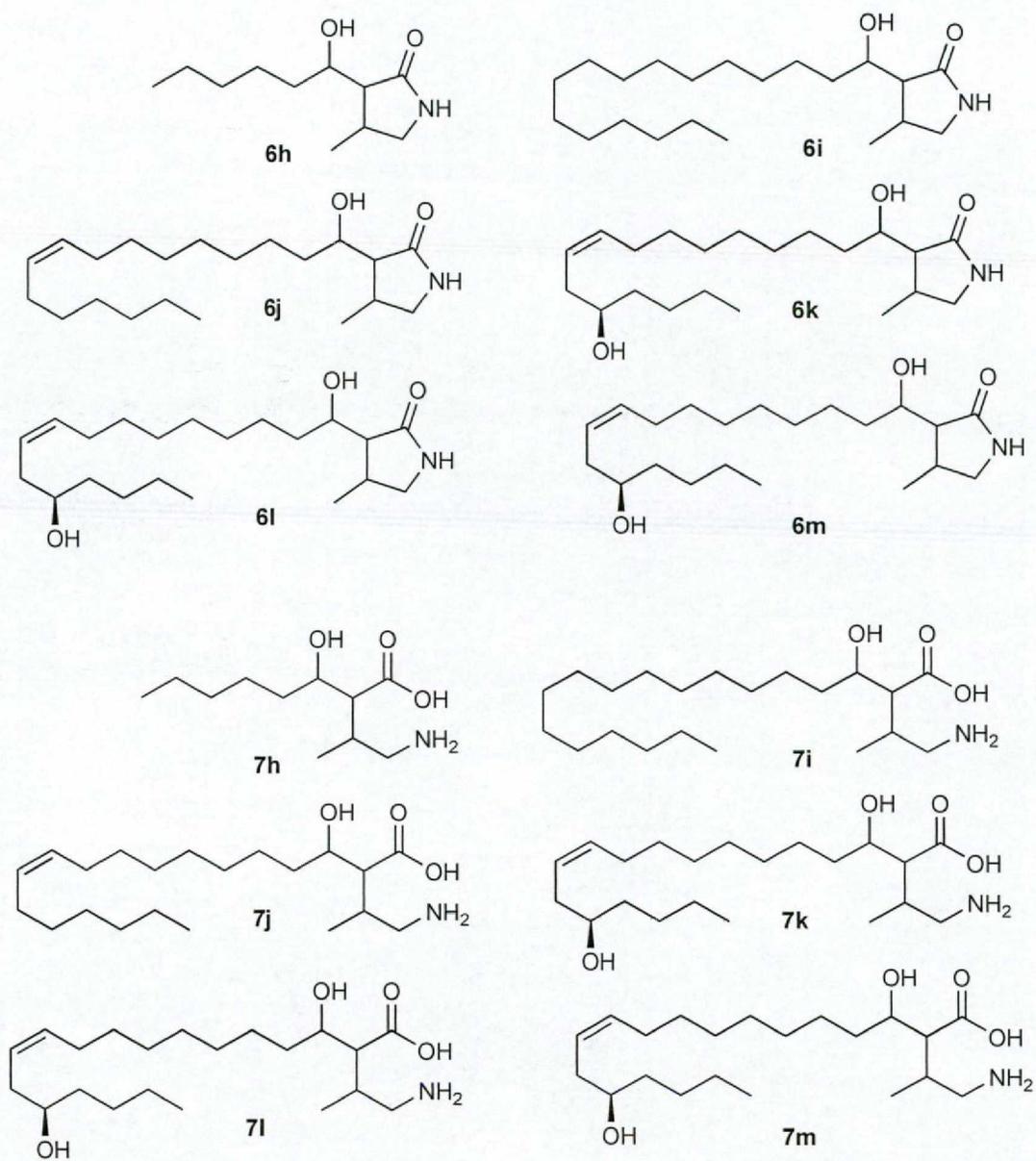


Figura 12

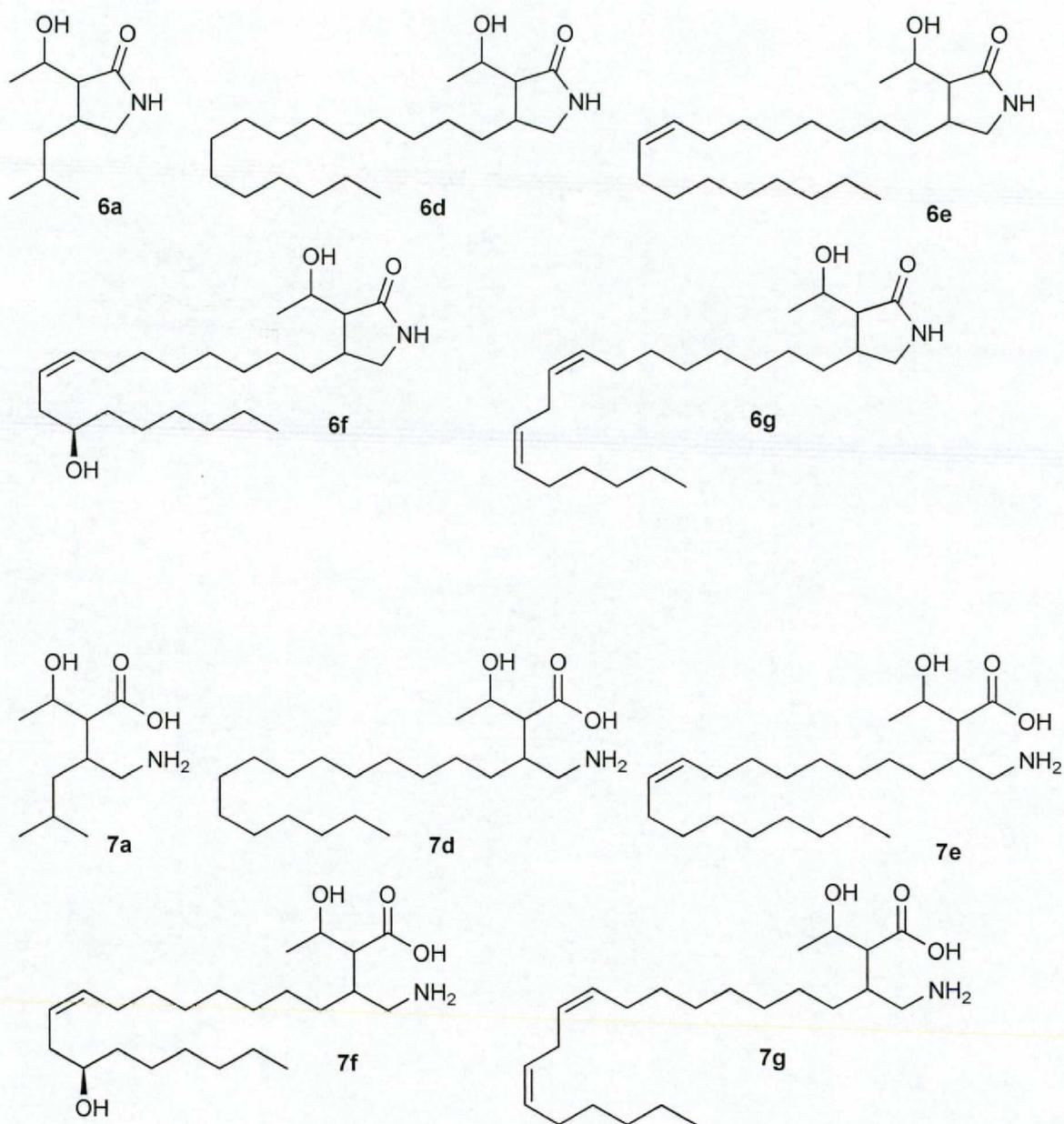
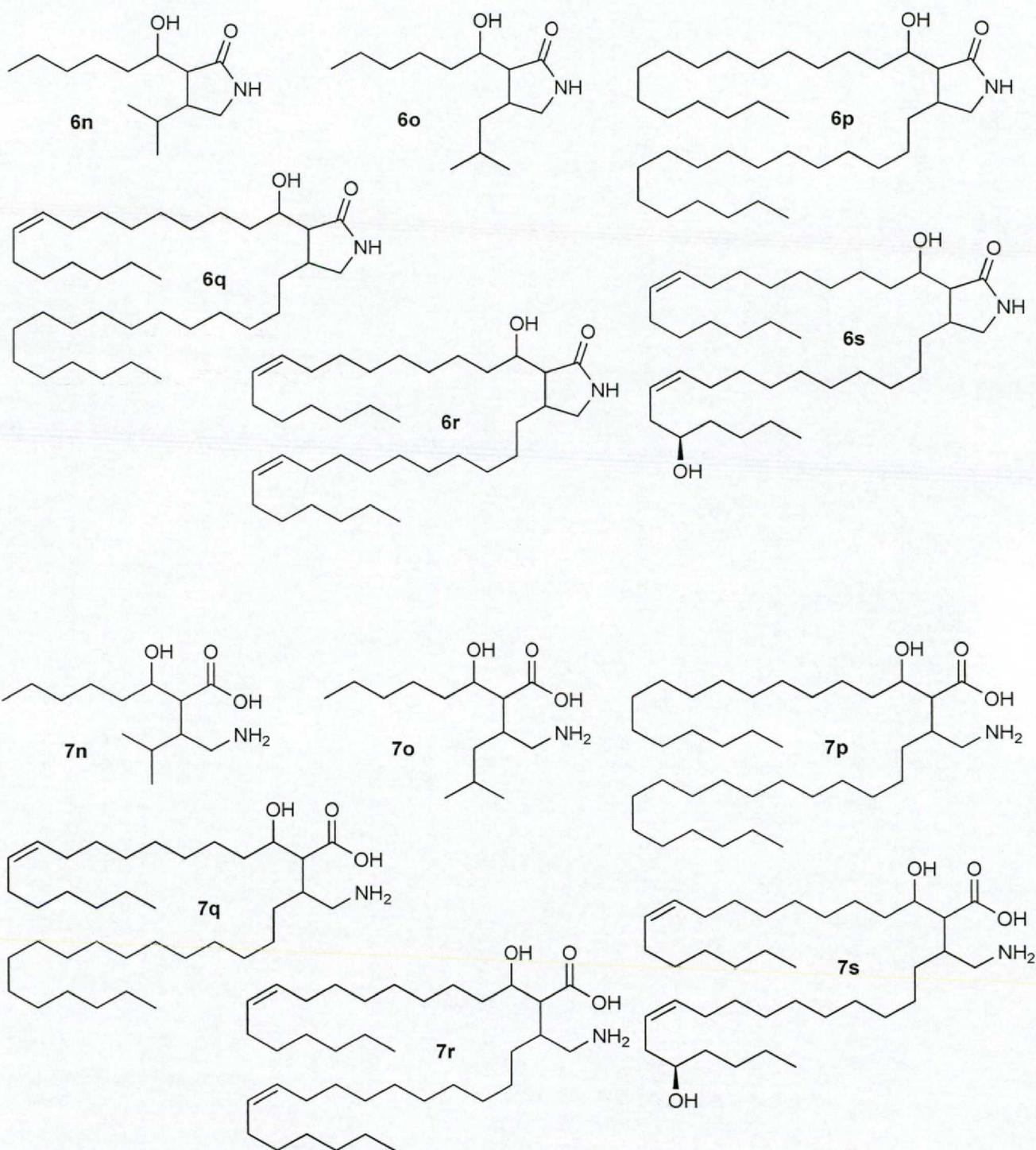


Figura 13



## **RESUMO**

### **“DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO $\gamma$ -AMINOBTÚRICO $\alpha$ - E $\beta$ -DISSUBSTITUÍDOS (HIBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)”**

A presente invenção prevê a síntese de análogos lipofílicos do GABA. Os derivados aqui propostos são denominados como híbridos GABA-ácidos graxos, alfa( $\alpha$ )-alquil ou beta( $\beta$ )-alquil e alfa e beta ( $\alpha,\beta$ )-alquil dissubstituídos de GABA, obtidos através da inserção de cadeias alquílicas e graxas derivadas de fontes renováveis, ácidos graxos. Esta invenção permite a síntese de compostos análogos ao  $\gamma$ -aminoácido (GABA) com aumento significativo de sua lipofilicidade através da funcionalização dos compostos propostos a partir da utilização de cadeias de 1 a 18 átomos de carbono, presença de cadeias alquílicas alifáticas saturadas, insaturadas, poliinsaturadas, substituídas, hidroxiladas, lineares e ramificadas, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel em bons rendimentos com um procedimento simples. Assim os análogos alquílicos alfa( $\alpha$ )- ou beta( $\beta$ )- e alfa e beta( $\alpha,\beta$ )-dissubstituídos de GABA, objeto desta invenção, permitem uma nova solução para a melhoria da transposição da Barreira Hematoencefálica (BH), altamente lipofílica, e representam uma alternativa viável, suprimindo o efeito das altas dosagens dos compostos utilizados comercialmente que provocam severos efeitos colaterais, representando um amplo espectro de potenciais aplicações tecnológicas e farmacológicas.