



SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS DA LOBEGLITAZONA (Duvie®) EM PROCESSO BATELADA

L. L. RECHE¹, D. O. SANTOS², R. R. O. SILVA² e M. S. A. PALMA²

¹ Faculdades Oswaldo Cruz, Escola Superior de Química, Engenharia Química

² Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica
E-mail para contato: msapalma@usp.br

RESUMO – Neste trabalho são apresentados os resultados de rendimento, em batelada, dos produtos intermediários 4-cloro-6-(4-metoxifenoxi)pirimidina, 2-(((6-(4-metoxifenoxi)pirimidil-4-il)(metil)amino)etan-1-ol e 6-(4-metoxifenoxi)-N-metil-N-(2-(4-vinilfenoxi)etil)pirimidin-4-amina, além da confirmação de identidade do produto intermediário (Z)-5-(4-(2-(((6-(4-metoxifenoxi)pirimidin-4-il)(metil)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona, da síntese da Lobeglitazona (Duvie®), um fármaco que possui atividade farmacológica de combate à diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados obtidos mostram que foi feita a otimização do processo em termos de rendimento e tempo de reação em relação aos publicados na literatura.

1. INTRODUÇÃO

Um problema de saúde que aflige mais de 400 milhões de pessoas ao redor do mundo é a diabetes *mellitus* tipo 2, número que em 2040 deve superar os 640 milhões de portadores (Peñalver *et al.*, 2016). Além de ser caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue (hiperglicemia), outras três importantes condições descrevem a doença: anormalidade na secreção de insulina, excesso de produção hepática de glicose e resistência à atuação de insulina nos músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo (Ortiz e Sansinenea, 2011).

O tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 é realizado pela combinação de três fatores principais: adoção de dieta especial, acompanhada de nutricionista; prática de atividade física, sob orientação de profissional habilitado e tratamento farmacológico com supervisão médica, fazendo uso de medicamentos de ação antihiperglicemiante, como por exemplo os derivados de tiazolidina-2,4-diona (TZD) (Peñalver *et al.*, 2016).

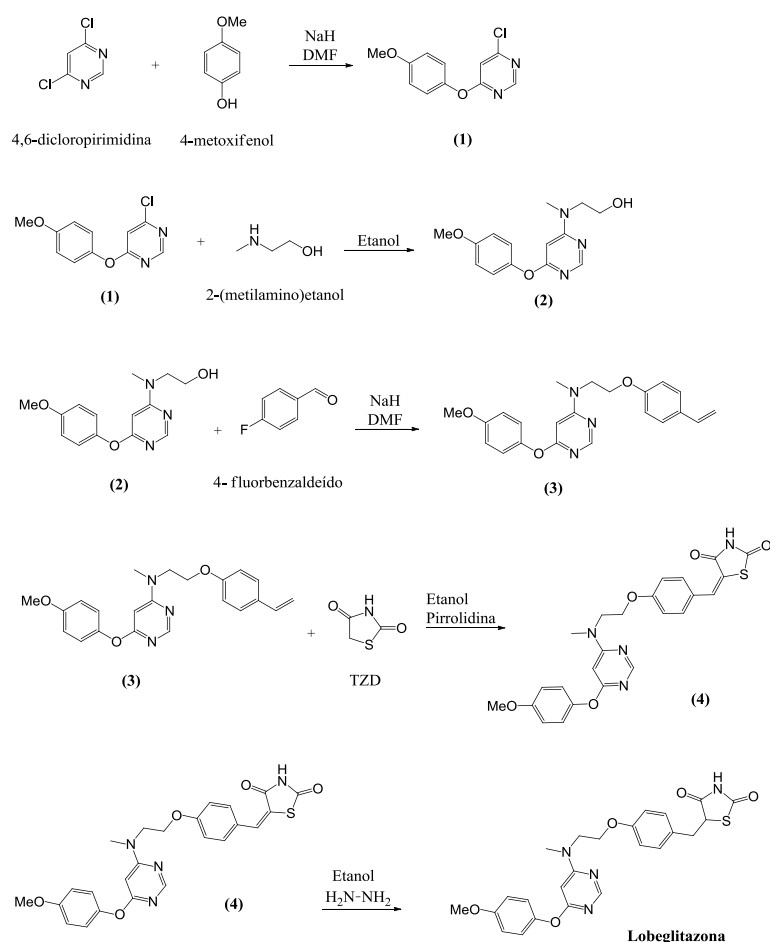
A Lobeglitazona (Duvie®), pertencente à família das glitazonas, foi desenvolvida a partir da Rosiglitazona, fármaco da mesma família, através da modificação de sua estrutura química (Lee *et al.*, 2017). Trata-se de um medicamento antidiabético cuja ação consiste em sensibilizar o organismo à atuação da insulina. Além disso, mostrou ter dupla atividade benéfica à saúde, pois reduziu em níveis significativos os índices de glicose e de lipídios no sangue (Ortiz e Sansinenea, 2011).

Quanto ao mecanismo de atuação da Lobeglitazona (Duvie®), sabe-se que atua no PPAR γ , um tipo de receptor existente no interior do núcleo celular ligado à resistência de

atuação da insulina. Tais receptores são ligados e ativados pela tiazolidina-2,4-diona (TZD) e isto aperfeiçoa a ação da insulina. O fármaco ainda promove a utilização de glicose nos tecidos periféricos (Lee *et al.*, 2007).

A rota de síntese da Lobeglitazona (*Duvie*®) foi adaptada de Lee *et al.* (2007) e é apresentada na Figura 1.

Figura 1 – Rota de síntese para obtenção da Lobeglitazona (*Duvie*®). **(1)** 4-cloro-6-(4-metoxifenoxi)pirimidina; **(2)** 2-((6-(4-metoxifenoxi)pirimidil-4-il)(metil)amino)etan-1-ol; **(3)** 6-(4-metoxifenoxi)-*N*-metil-*N*-(2-(4-vinilfenoxi)etil)pirimidin-4-amina; **(4)** (*Z*)-5-(4-(2-((6-(4-metoxifenoxi)pirimidin-4-il)(metil)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona.



Este trabalho tem como objetivo estudar a viabilidade das quatro primeiras etapas da rota de síntese da Lobeglitazona (*Duvie*®) no processo batelada, conforme apresentado na Figura 1. Para tal foram avaliados os valores experimentais de rendimento dos produtos intermediários (1), (2) e (3), além da confirmação de identidade de (4) através da técnica de UHPLC-MS.

2. METODOLOGIA

Os procedimentos experimentais de síntese e purificação dos produtos intermediários (1), (2) e (3) no processo batelada foram adaptados de Lee *et al.*, 2007. Já para (4) as adaptações foram sugeridas por Bruno *et al.*, 2002.

Os rendimentos (Y_p) de (1), (2) e (3) foram calculados pela respectiva relação porcentual entre a concentração de produto, obtida por análise em HPLC-UV, e a concentração inicial de reagente limitante. As produtividades de (1), (2) e (3) foram calculadas pela respectiva relação entre a concentração de produto e o tempo de reação. Já a confirmação de identidade de (4) foi realizada através de análises qualitativas em UHPLC-MS.

2.1. Procedimento Experimental para a Síntese do Intermediário (1)

- 6,71 mmol (1000 mg, 1,00 eq.) de 4,6-dicloropirimidina;
- 6,71 mmol (832 mg, 1,00 eq.) de 4-metoxifenol;
- 30 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) anidro;
- 13,4 mmol (573 mg, 2,00 eq.) de hidreto de sódio (NaH);
- Agitação constante em temperatura ambiente sob atmosfera inerte de nitrogênio;
- Amostragens de 30 μ L em 1500 μ L de solução inibidora composta de ACN/H₂O/Ácido Trifluoracético (49,96/49,96/0,08% v/v) nos tempos de reação 2, 4, 6, 10, 14, 20, 30, 40, 50 e 60 min.

2.2. Procedimento Experimental para a Síntese do Intermediário (2)

- 3,00 mmol (710 mg, 1,00 eq.) de produto intermediário (1);
- 9,00 mmol (676 mg, 506 μ L, 3,00 eq.) de 2-(metilamino)etanol;
- 30 mL de etanol;
- Mistura reacional mantida em refluxo;
- Amostragens de 30 μ L em 1500 μ L de solução inibidora composta de ACN/H₂O/Ácido Trifluoracético (49,96/49,96/0,08% v/v) nos tempos de reação 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min.

2.3. Procedimento Experimental para a Síntese do Intermediário (3)

- 1,30 mmol (376 mg, 1,00 eq.) de produto intermediário (2);
- 10 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) anidro;
- 2,60 mmol (104 mg, 2,00 eq.) de hidreto de sódio (NaH);
- 2,86 mmol (355 mg, 306 μ L, 2,20 eq.) de 4-fluorbenzaldeído;
- Agitação constante em temperatura ambiente sob atmosfera inerte de nitrogênio;

- Amostragens de 30 μL em 1500 μL de solução inibidora composta de ACN/ H_2O /Ácido Trifluoracético (49,96/49,96/0,08% v/v) nos tempos de reação 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 270 e 360 min.

2.4. Procedimento Experimental para a Síntese do Intermediário (4)

- 0,03 mmol (14,4 mg, 1,00 eq.) de produto intermediário (3);
- 0,03 mmol (3,5 mg, 1,00 eq.) de tiazolidina-2,4-diona (TZD);
- 0,5 mL de etanol;
- 0,015 mmol (1,07 mg, 1,23 μL , 0,50 eq.) de pirrolidina;
- Mistura reacional mantida a 40 °C sob atmosfera inerte de nitrogênio por 2 h.

3. RESULTADOS

As Figura 2, 3 e 4 apresentam os resultados de rendimento obtidos em batelada para os produtos intermediários (1), (2) e (3), respectivamente. Já a Figura 5 mostra o espectro UHPLC-MS que confirma a identidade de (4).

Figura 2 – Rendimento (Y_p) de intermediário (1) em função do tempo de reação (t).

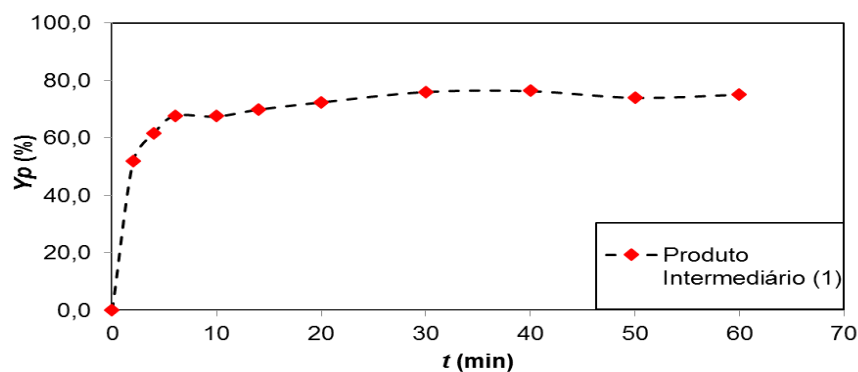


Figura 3 – Rendimento (Y_p) de intermediário (2) em função do tempo de reação (t).

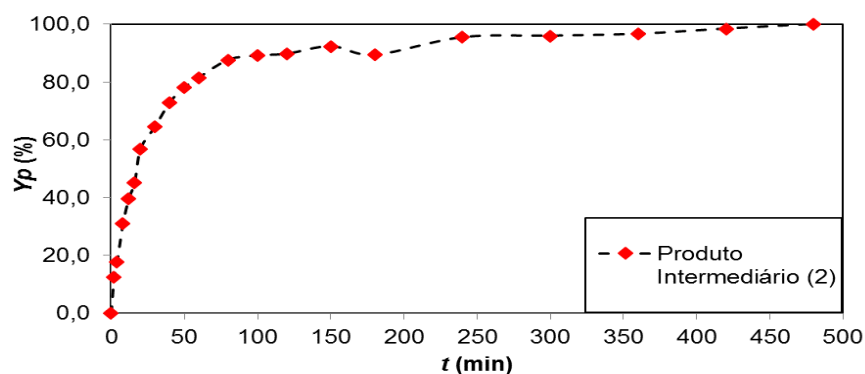


Figura 4 – Rendimento (Y_p) de intermediário (3) em função do tempo de reação (t).

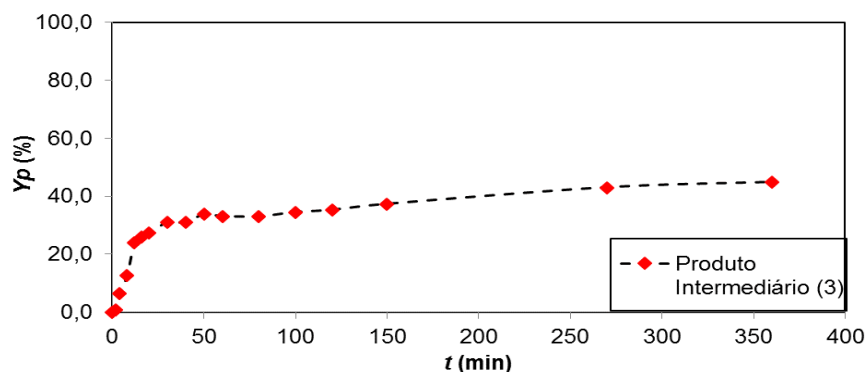
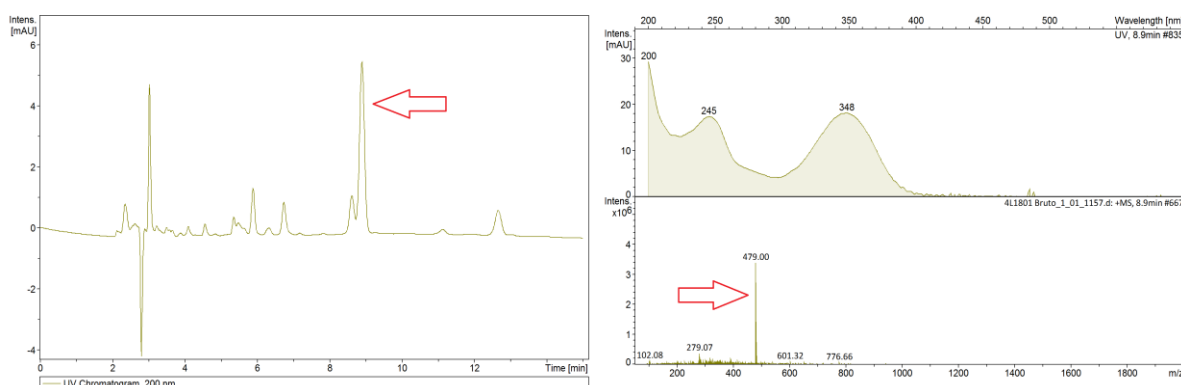


Figura 5 – Espectro UHPLC-MS do produto intermediário (4). Tempo de retenção (t_R) = 9,0 min e massa molar = 479,00 ($M+1$).



4. CONCLUSÕES

A reação de síntese do intermediário (1) tem produtividade inicial ($t = 0$ a 6 min) de $0,0288 \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$, quando atinge 67,8% de rendimento e tende à estabilidade para $t > 6$ min, alcançando valor máximo de 76,4% em 40 min.

A produtividade inicial ($t = 0$ a 80 min) da síntese de (2) é $0,0011 \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$; aos 80 min, quando atinge 87,6% de rendimento e inicia sua estabilização, alcançando valor máximo de 100% em 480 min.

A produtividade inicial ($t = 0$ a 30 min) da síntese de (3) é $0,0013 \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$; aos 30 min o rendimento é de 30,9% e a partir deste instante torna-se estável até 150 min, quando se observa uma queda do rendimento de 37,3% até 22,7% aos 180 min. Em seguida há uma tendência de aumento até ser atingido o rendimento máximo de 44,9% aos 360 min.

A literatura (Lee *et al.*, 2007) mostra que para a síntese de (1) foram necessários de 180 a 270 min para se obter rendimento de 65% e para (2) foram requeridos de 60 a 90 min para atingir 75%. Isso evidencia que foi possível obter maiores valores de rendimento em



menores tempos de reação, caracterizando uma otimização dos processos de obtenção destes dois intermediários.

Já para o produto intermediário (3), Lee *et al.* (2007) relatam que foram necessários 360 min para atingir rendimento de 70%. Nas próximas etapas do projeto serão testados métodos que propiciem o aumento dos rendimentos e diminuição dos tempos de reações na síntese dos 3 intermediários estudados neste trabalho.

Por fim, para (4), a identidade do composto químico de interesse foi confirmada em (m/z) 479,00 ($M+1$), com tempo de retenção (t_R) de 9,0 min. Não foi possível realizar a purificação cromatográfica do produto intermediário (4) por conta do pequeno volume de meio reacional (0,5 mL). Nas próximas etapas do projeto será necessário o aperfeiçoamento do procedimento experimental de síntese de (4) com intuito de possibilitar purificação cromatográfica do produto bruto e determinar o rendimento mássico da reação.

5. REFERÊNCIAS

- BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, F. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 10, p. 1077-1084, 2002.
- LEE, H. W.; AHN, J. B.; KANG, S. K.; AHN, S. K.; HA, D. C. Process development and scale-up of PPAR α/γ dual agonist lobeglitazone sulfate (CKD-501). *Org. Process Res. Dev.*, v. 11, p. 190-199, 2007.
- LEE, Y.; KIM, J. H.; KIM, S. R.; JIN, H. Y.; RHEE, E. J.; CHO, Y. M.; LEE, B. W. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness study patients. *J. Korean Med. Sci.*, n. 4, p. 60-69, 2017.
- ORTIZ, A.; SANSINENEA, E. Synthetic thiazolidinediones: potential antidiabetic compounds. *Curr. Org. Chem.*, v. 15, p. 108-127, 2011.
- PEÑALVER, J. J. M.; TIMÓN, I. M.; COLLANTES, C. S.; GÓMEZ, F. J. C. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes*, v. 7, p. 354-395, 2016.