



SÍNTESE DO FÁRMACO PIOGLITAZONA

P. A. MEIRA¹, R.R.O. SILVA² e M.S.A. PALMA²

¹ Faculdade de Tecnologia Termomecânica, Engenharia de Alimentos

² Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas

E-mail para contato: msapalma@usp.br

RESUMO – A Pioglitazona é um fármaco usado para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2. O presente trabalho teve como objetivo a realização de três etapas da síntese do fármaco Pioglitazona. A síntese foi feita em batelada e ao final de cada etapa foram coletadas amostras que posteriormente foram analisadas em HPLC-MS. As análises comprovaram a identidade dos produtos com m/z 229,95 (M⁺) para a reação I, m/z 256,02 (M⁺) para a reação II e m/z 357,02 (M⁺) para a reação III.

1. INTRODUÇÃO

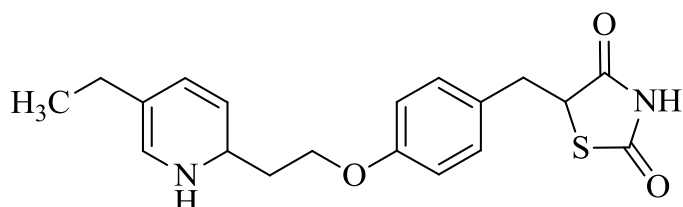
Microrreatores de fluxo contínuo são dispositivos tubulares feitos de material com resistência química e mecânica, utilizados na intensificação de processo e vêm sendo aplicados em laboratórios de pesquisa em todo o mundo devido às melhorias que proporcionam a transformações químicas. Suas pequenas dimensões internas possibilitam um grande controle das condições reacionais, as quais são difíceis de obter em reatores batelada devido à segurança do processo como, dentre outras, condições extremas de temperatura e pressão. Suas vantagens em relação aos reatores batelada são o excelente controle de troca térmica devido à alta relação superfície/volume, homogeneização mais eficiente, em razão das pequenas distâncias para difusão, levando ao aumento da velocidade da reação química, conversão, rendimento, seletividade e segurança ao se trabalhar com reagentes e produtos tóxicos e explosivos, redução da geração de resíduos e aumento da pureza do produto (TONHAUSER *et al.* 2012; WIRTH, 2013, PORTA *et al.* 2016).

A diabetes *Mellitus* é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo excesso de glicose no sangue devido à falta de secreção de insulina, hormônio que atua como transportador da glicose do sangue para a célula (MISHRA *et al.* 2015; ROY *et al.* 2013). As complicações a longo prazo da diabetes *mellitus* incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (RICHTER *et al.* 2007).

A Pioglitazona, cuja estrutura molecular está esquematizada na Figura 1, é fármaco da classe das glitazonas, e atua como agente antihiperlipicêmico de uso oral que combate a diabetes *mellitus* tipo 2. Sua função é reduzir os níveis de glicose no sangue, a partir da interação com o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama (PPAR γ), receptor presente dentro do núcleo da célula que atua na resistência da insulina (PABLOS-VELASCO, 2010; LI, *et al.* 2017). Este fármaco foi aprovado pelo *Food and Drug*

Administration (FDA) na década de 1990 e hoje é comercializado com o nome de ACTOS® (MALIK; PRASAD, 2012).

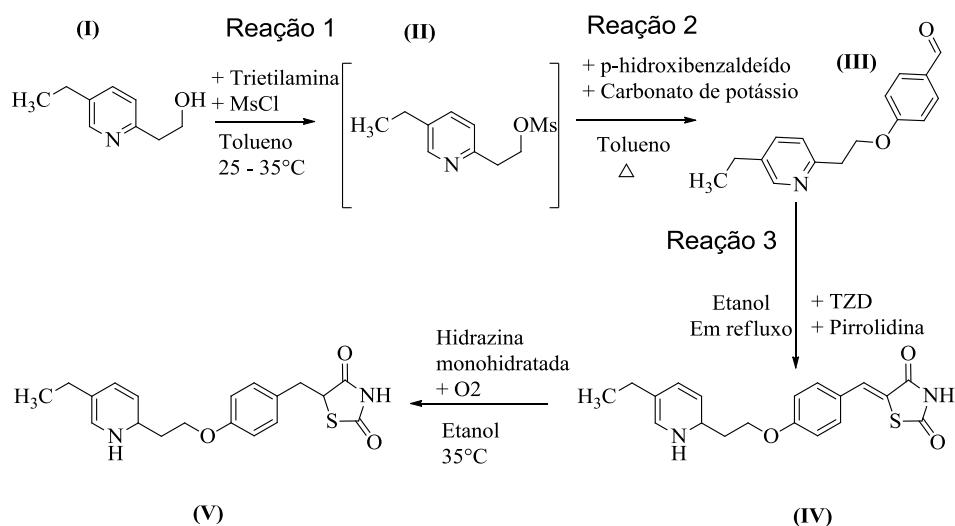
Figura 1 – Estrutura molecular da Pioglitazona (ACTOS®).



Neste trabalho, foram estudadas três etapas da síntese da Pioglitazona e visa à futura transposição do processo em batelada para o processo em fluxo contínuo com o uso de microrreatores capilares.

A rota de síntese proposta para obtenção do fármaco foi adaptada de Bruno *et al.* (2002); Madivada *et al.* (2009); Menges e Balci, (2014). A Figura 2 mostra a rota de síntese da Pioglitazona.

Figura 2 – Rota de síntese da Pioglitazona.



3. METODOLOGIA

3.1. Síntese em batelada

A metodologia descrita foi adaptada de BRUNO *et al.* (2002) e Madivada *et al.* (2009).

Reação 1: 2-(5-etilpiridina-2-il)etanol (I) (1 mmol) foi agitado com trietilamina (1,25 mmol) em tolueno (1,8 mL) à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se cloreto de

metanosulfonil (1,12 mmol). O tempo de reação foi de 3h. Para a purificação do produto, foi realizada uma filtração a vácuo para retirar o sólido formado, seguida por lavagem com tolueno e solução de 4% de bicarbonato de sódio. A solução bifásica formada foi separada, sendo a fase aquosa lavada com tolueno e água. A fase orgânica contendo o intermediário **II** foi reservada.

Reação 2: Na fase orgânica contendo 1 mmol do intermediário **II** foi adicionado p-hidroxibenzaldeído (1,06 mmol) e carbonato de potássio (1,74 mmol), em 2 ml de tolueno. Em seguida, a temperatura do meio reacional foi levada a 90°C e mantida sob agitação por 24h. Após o término da reação, a mistura reacional foi levada a 50°C e adicionou-se 20 mL de água destilada sob agitação. A solução bifásica formada foi separada, sendo a fase aquosa extraída com tolueno e a fase orgânica lavada com uma solução de hidróxido de sódio 5%. A fase orgânica contendo o intermediário **III** foi reservada.

Reação 3: Adicionou-se tiazolidina-2,4-diona (1,50 mmol) a mistura do intermediário **III** em 20 mL de tolueno. A mistura reacional foi aquecida a 100°C e em seguida, foi adicionado pirrolidina (0,83 mmol) que atua como base promotora da reação. Foi mantida agitação por 4 h. Ao final da reação, o meio reacional foi levado ao freezer para a formação de sólido e, em seguida, foi filtrado a vácuo obtendo o produto bruto **IV**.

3.2. Métodos de Análise

As amostras coletadas foram analisadas por HPLC-MS (HPLC UFLC Prominence 20AD, Shimadzu, Tokio, JP; MS Bruker Amazon Speed, fonte eletrospray, analisador ion trap, Massachussets, EUA) para identificar os produtos intermediários.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identidade dos intermediários **II**, **III** e **IV** foi confirmada por HPLC-MS, conforme mostra as Figuras 3, 4 e 5, respectivamente. No cromatograma do intermediário **II** (Figura 3), foi observado apenas o m/z 229,95 (M^+), inferindo que o rendimento da reação deve estar próximo a 100%. Já no cromatograma do intermediário **III** (Figura 4), além do produto da reação com o m/z de 256,02 (M^+), foi observado o intermediário **II**, reagente da reação, inferindo que o rendimento da reação deve ser inferior a 100%. No cromatograma do intermediário **IV** (Figura 5), além do produto m/z 357,03 (M^+), foi observado o m/z 255 (M^+) e 289 (M^+) que provavelmente corresponde a um subproduto da reação.

Figura 3 – Espectro HPLC-MS do intermediário II

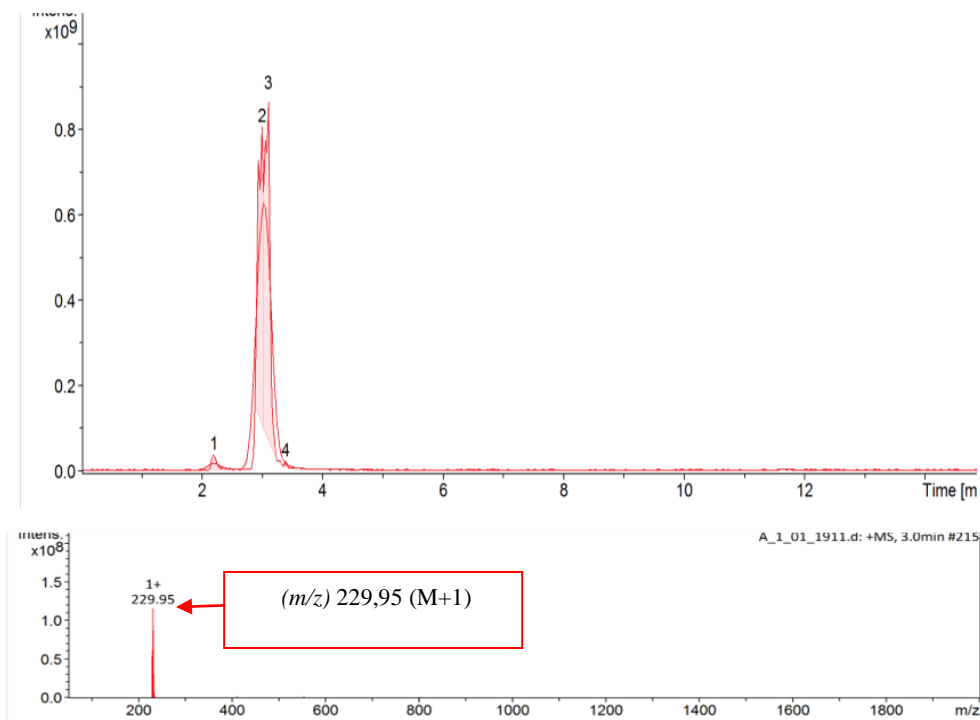


Figura 4 – Espectro HPLC-MS do intermediário III

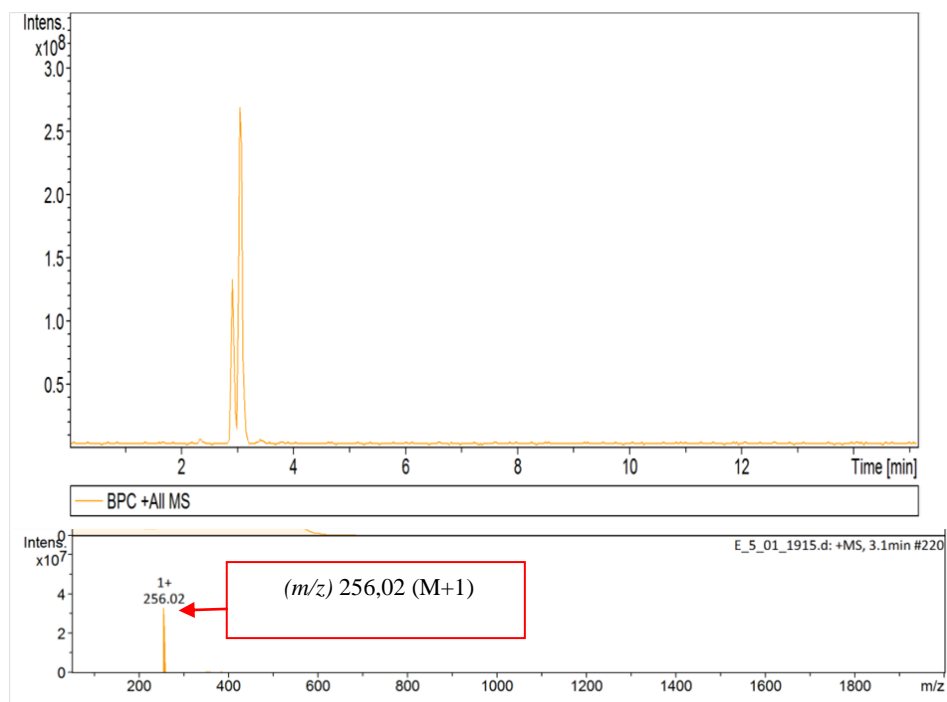
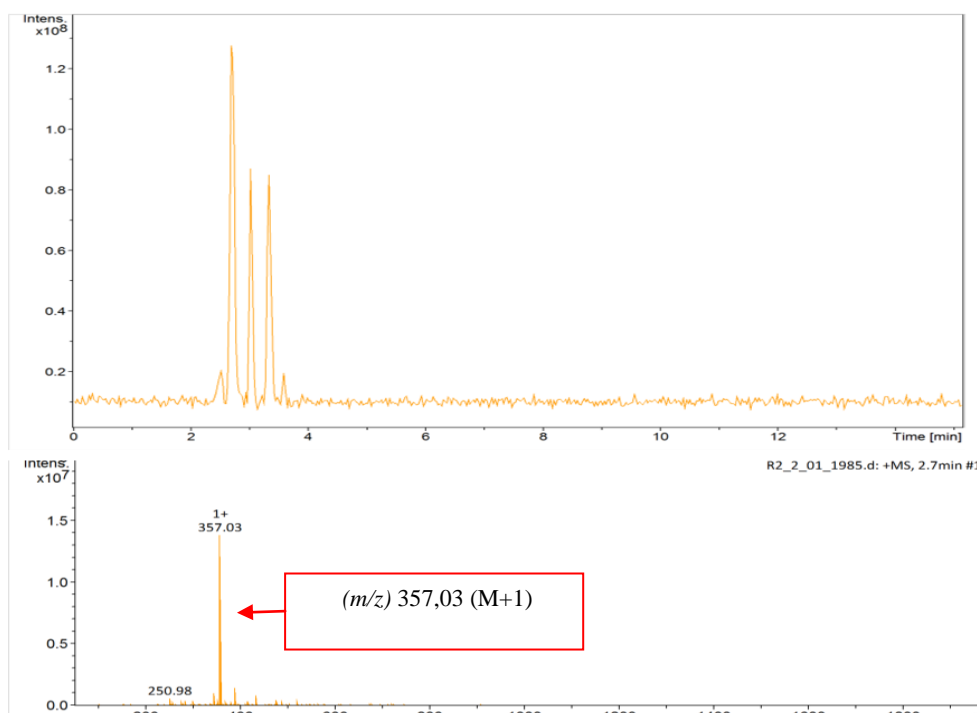


Figura 5 – Espectro HPLC-MS do intermediário IV



5. CONCLUSÃO

Foram realizadas três etapas da síntese em batelada do fármaco Pioglitazona. A caracterização do produto foi feita a partir da análise com HPLC-MS, onde foi comprovada a identidade dos intermediários com m/z 229,95 (M^+) para a Reação 1, m/z 256,02 (M^+) para a Reação 2 e m/z 357,03 (M^+) para a Reação 3. Sendo assim, verificou-se que a síntese do fármaco é possível para a metodologia testada.

Como próximas etapas serão desenvolvidos métodos para HPLC-UV para quantificar reagentes e produtos das 3 reações, otimizar o processo batelada, em termos de rendimento do produto e tempo de reação, e, posteriormente, transpor para o processo em fluxo contínuo com a utilização de microrreatores.

6. 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.
- LI, X.; CHENG, C.; CONG, Y.; DU, C.; ZHAO, H. Preferential solvation of pioglitazone hydrochloride in some binary co-solvent mixtures according to the inverse Kirkwood–Buff integrals method. *J. Chem. Thermodyn.*, v.110, p.218-226. 2017.



- MADIVADA, L.R.; ANUMALA, R.R.; GILLA, G.; ALLA, S.; CHARAGONDLA, K.; KAGGA, M.; BHATTACHARYA, A.; BANDICHHOR, R. An Improved Process for Pioglitazone and Its Pharmaceutically Acceptable Salt. *Org. Process Res. Dev.*, v.13, p.1190–1194. 2009.
- MALIK, N.; PRASAD, D. N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of N-Substituted-5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinedione Derivatives. *Iran J. Pharm. Res.*, v.8, n.3, p.209–214, 2012.
- MENGES, N.; BALCI, M. Catalyst-free hydrogenation of alkenes and alkynes with hydrazine in the presence of oxygen. *Synlett*, v.25, n.5, p.671–676, 2014.
- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. *Lett. Journal of Organic Chemistry*, v.12, n.6, p.429–445, 2015.
- PABLOS-VELASCO, P. Pioglitazone: beyond glucose control. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, v.8, n. 8, p.1057-1067. 2010.
- PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Org. Process Res. Dev.*, v.20, n.1, p.2–25, 2016.
- RICHTER, B. et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, n.3, p.CD006063, 18 jul. 2007.
- ROY, A.; DUMBARE, M. R.; PATIL, T. D.; BHANWASE, A. S.; DESHMUKH, R. D. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of 5-[4-(substituted) benzylidene or benzyl] thiazolidine-2,4- dione with Oral Antihyperglycemic Activity. *International Journal of Pharm. Tech. Research*, v.53, p.1882–1895, 2013.
- TONHAUSER, C.; NATALELLO, A.; LÖWE, H.; FREY, H. Micro flow Technology in Polymer Synthesis. *Macromolecules*, v.45, p.9551–9570, 2012.
- WIRTH, T. *Microreactors in Organic Chemistry Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2013.