República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112013024602-2 A2

(22) Data do Depósito: 28/03/2012

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020

(54) Título: COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 8/49; A23L 1/29; A61K 31/437; A61P 3/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2011 US 61/468,163.

(71) Depositante(es): SJT MOLECULAR RESEARCH, S.L..

(72) Inventor(es): JUAN CARLOS AGREDA NAVAJAS; ROBERTO MIKIO KASSUYA.

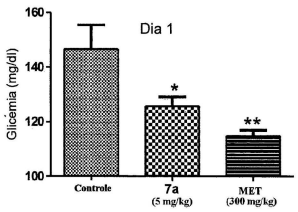
(86) Pedido PCT: PCT EP2012055570 de 28/03/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/130912 de 04/10/2012

(85) Data da Fase Nacional: 25/09/2013

(57) Resumo: COMPOSTOS E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRACÊUTICA OU DE ADITIVO DE ALIMENTO FUNCIONAL. A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula I ou II, sua síntese e seu uso no tratamento da síndrome metabólica, particularmente para o tratamento de diabetes tipo I ou tipo II e/ou síndrome metabólica ou doença metabólica ou distúrbios metabólicos.

A



COMPOSTOS E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRACÊUTICA OU DE ADITIVO DE ALIMENTO FUNCIONAL

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos β-carbonílicos e o seu uso para o tratamento de doenças metabólicas tais como síndrome metabólica, diabates tipo I e tipo II.

Antecedentes da invenção

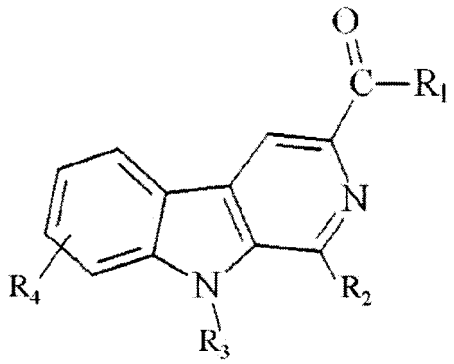
Compostos β-carbonílicos compreendem um classe alcaloides indólicos, naturais e sintéticos, que apresentam uma ampla faixa de importantes propriedades biológicas e farmacológicas, tais como atividade antimicrobiana e antiviral, atuantes no metabolismo e como agentes antitumorígenos potentes (1, 2). Várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas para obtenção de derivados de alcaloides β-carbonílicos, com diferentes substituintes nas posições 1, 3 e 9 do esqueleto β-carbonílico. Então, a presente invenção refere-se à síntese de novos derivados β-carbonílicos úteis para o tratamento de síndrome metabólica e, particularmente ao tratamento de diabetes, que mostram atividade terapeuticamente aumentada em comparação com compostos similares existentes na área, mesmo em doses menores. A síndrome metabólica representa uma coleção de fatores, tais como hipertensão, obesidade, hiperlipidemia e diabete (3), entre outros, associados com um maior risco de doença cardiovascular. A síndrome metabólica vem a ser crescentemente comum, grande parte resultante do aumento no predomínio da obesidade (4). Embora seja estabelecido que a primeira intervenção clínica para a síndrome metabólica seja a mudança do estilo de vida, isto é insuficiente para normalizar os fatores de risco em muitos pacientes e, portanto, o risco residual poderia ser alto o suficiente para justificar a terapia com medicamentos. Há um crescimento do interesse nas

estratégias terapêuticas que poderiam alvejar múltiplos fatores de risco, minimizando assim os problemas com polifarmácia (3,4).

WO2010/080756 refere-se a harmina e derivados de harmina para redução do peso corporal, redução do percentual de gordura corporal, tratamento de obesidade, facilitar ou promover a perda de peso, facilitar ou promover a manutenção de um peso desejado e prevenir ou diminuir o ganho indesejado de peso, e menciona o tratamento de distúrbios associados à obesidade e percentual de gordura corporal acima do normal tais como diabetes tipo II, intolerância à glicose, doença arterial coronariana, alta pressão arterial e aterosclerose.

Descrição da invenção

A invenção compreende os compostos da fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



em que, independentemente,

R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas; amino alquil alcoóis ou amino alquil éteres;

R_2 pode ser selecionado de: anéis de benzeno ou heterocíclicos;

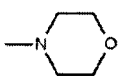
R_3 pode ser selecionado de: H, um radical hidrocarboneto selecionado de alquila de 1 a 5 átomos de carbono, linear ou ramificado, ou um grupo benzila;

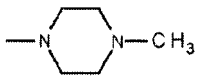
R_4 pode ser selecionado de: H, um radical hidrocarboneto selecionado de alquila de 1 a 5 átomos de carbono, linear ou ramificado, radicais hidroxi ou alcoxi; ou halogênio.

Compostos preferidos de acordo com a fórmula geral I são aqueles que, independentemente,

R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionado de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$; $NH-(CH_2)_n-R_6$; sendo n um valor entre 0 e 4; NH-N=CH-fenil-R_7;

e R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:

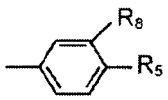


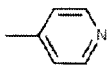
;


;

R_1 quando é um grupo amino alquil álcool é $HNCH_2CH_2OH$; e quando é grupo amino alquil éter é $HNCH_2CH_2OCH_3$,

R_2, quando é um benzeno com anel substituído é selecionado de:



e quando é um anel heterocíclico é 

R_3 quando é um radical hidrocarboneto, selecionado de alquila linear de 1 a 5 átomos de carbono, é metila;

R_4 quando é um radical hidrocarboneto, selecionado de alquila linear de 1 a 5 átomos de carbono, é metila; R_4 quando é um radical alcoxi é um radical metoxi;

e R_4 quando é um halogênio é flúor;

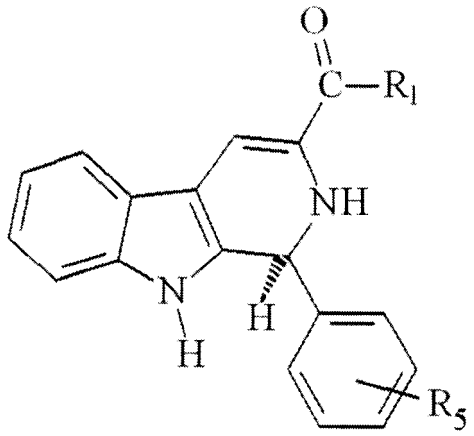
R_5 pode ser selecionado de: H; alcoxi; halogênio; hidroxi ou halogênio-alquila;

R_6 pode ser selecionado de: uma parte alquila, hidroxi ou alcoxi;

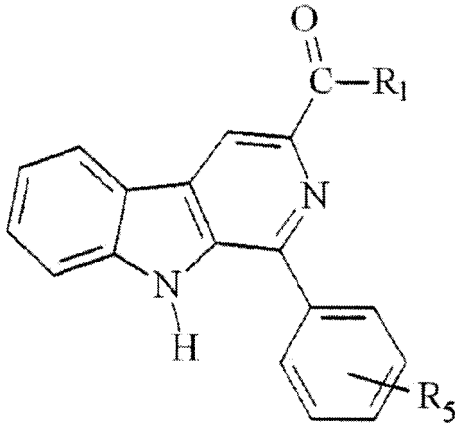
R_7 pode ser selecionado de: H ou NO_2;

R_8 pode ser selecionado de: H; hidroxi; alcoxi.

Compostos preferidos são aqueles em que, o R_6 é selecionado de: OH, etil ou metoxi. Compostos adicionalmente preferidos são esses contendo a fórmula II ou III.



Fórmula II



Fórmula III

em que, independentemente,

R_1 pode selecionado de: OH, *p*-OCH_3, NH-$(CH_2)_n$-NH_2 sendo n um valor entre 0 e 3, ou NH-N=CH-fenil-R_6;

R_5 pode ser selecionado de: OCH_3 ou H;

R_7 pode ser selecionado de: H ou *p*-NO_2.

Mais particularmente, compostos preferidos são aqueles em que, quando R_1 é um grupo OH, R_5 é selecionado de H ou *p*-OCH_3.

Compostos ainda preferidos são aqueles contendo uma fórmula II selecionada a partir da fórmula 1a, em que R_1 é um grupo OH e R_5 é *p*-OCH_3; ou a partir da fórmula 1b, em que R_1 é um grupo OH e R5 é H.

Ademais, compostos preferidos são aqueles em que, quando R_1 é um grupo OCH_3, R_5 é selecionado de H ou *p*-OCH_3.

Compostos preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles contendo uma fórmula II selecionada de: fórmula 2a, em que R_1 é um grupo OCH_3 e R_5 é *p*-OCH_3; a partir da fórmula 2b, em que R_1 é um grupo OCH_3 e R_5 é H; ou contendo uma fórmula III

selecionada da fórmula 3a, em que R1 é um grupo OCH_3 e R5 é p-OCH_3 ou fórmula 3b, em que R_1 é um grupo OCH_3 e R_5 é H.

Além disso, compostos preferidos são aqueles que, quando R_1 é um grupo $NH-(CH_2)_n-NH_2$, sendo o valor de n = 2 ou 3, R_5 é *p*-OCH_3.

Compostos preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles contendo uma fórmula III selecionada da fórmula 4a, em que R_1 é $NH(CH_2)_2NH_2$ e R_5 é *p*-OCH_3, ou da fórmula 5a, em que R_1 é $NH(CH_2)_3NH_2$ e R_5 é *p*-OCH_3.

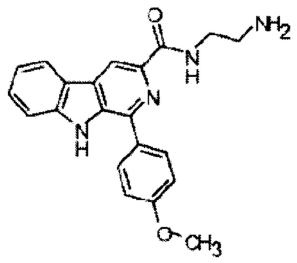
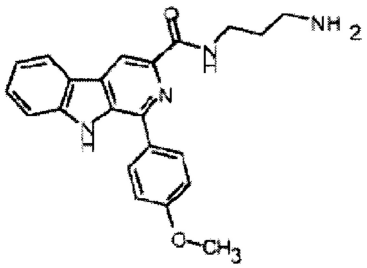
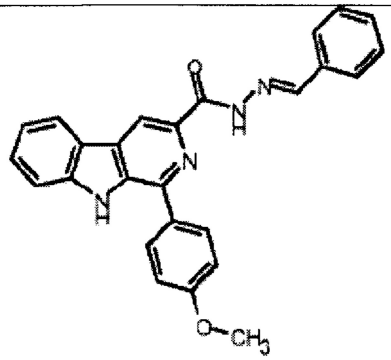
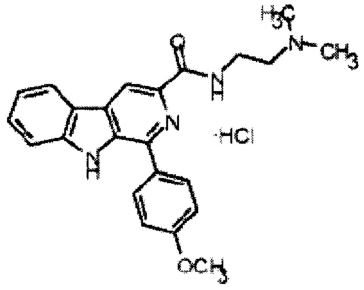
Compostos que também compreendem a presente invenção são aqueles contendo uma fórmula III selecionada da fórmula 6a, em que R_1 é $NHNH_2$ e R_5 é *p*-OCH_3, ou da fórmula 6b, em que R_1 é $NHNH_2$ e R_5 é H.

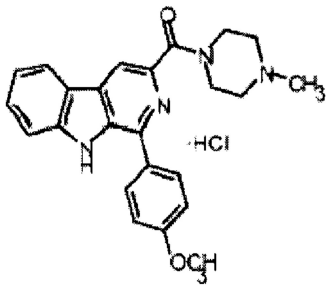
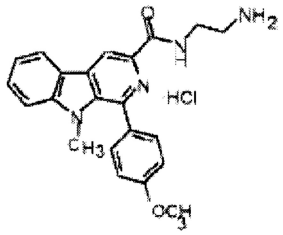
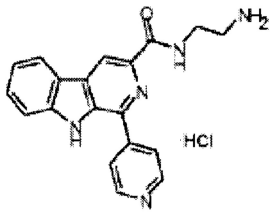
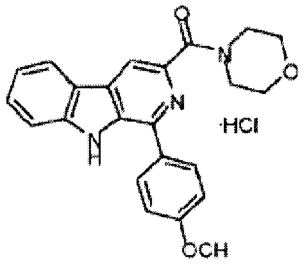
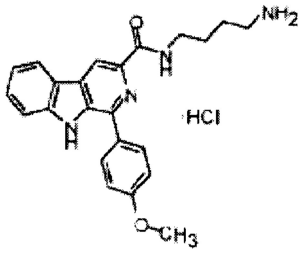
Mais particularmente, compostos preferidos são aqueles que, na fórmula III, quando R_1 é um grupo NH-N=CH-fenila, R_5 é *p*-OCH_3, e quando R_1 é um grupo NH-N=CH-fenila substituído por um grupo *p*-NO_2, R_5 é H.

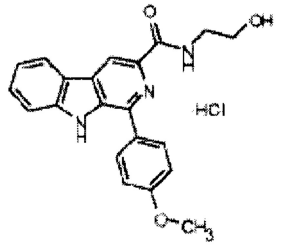
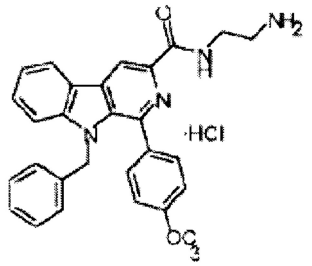
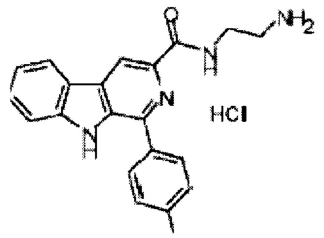
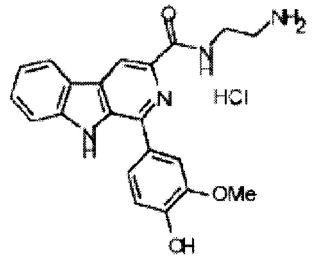
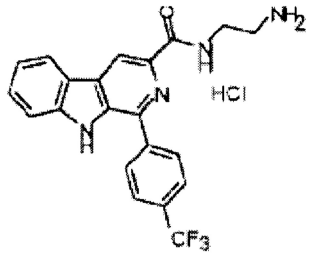
Compostos também incluídos no escopo da presente invenção são aqueles contendo uma fórmula III selecionado da fórmula 7a, em que R_1 é um grupo NHN=CH-fenila, e R_5 é *p*-OCH_3, ou da fórmula 7b, em que R_1 é um grupo NH-N=CH-fenila-*p*-NO_2 e R_5 é H.

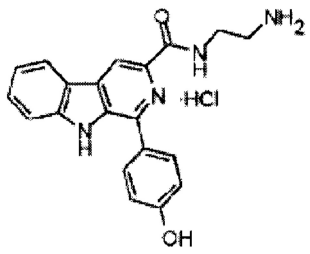
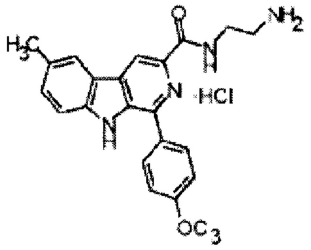
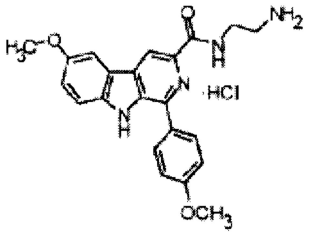
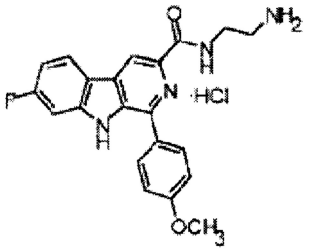
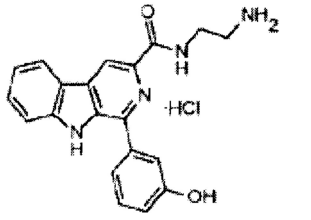
Compostos ainda mais preferidos de acordo com a presente invenção são selecionados entre os compostos: 4a, 5a, 7a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 23f, 26a ou 26b, conforme mostrado na Tabela 1.

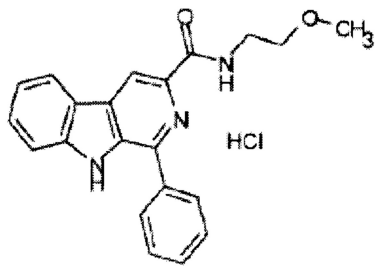
Tabela 1.

Composto	Estrutura	Nome
IFC-110248S (ANIS-NH2 ou 4a)		N(-etilamina)-1-benzosubstituída-β-carbolina-3-carboxamida
IFC-1102-57S (5a)		N(-propilamina)-1-benzosubstituída-β-carbolina-3-carboxamida
IFC-1201-04 (ANIS-BZ ou 7a)		3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstituto)-1-benzosubstituto-β-carbolínico-2-carbohidrazida
JHG-1117-26 (23b)		cloridrato de N-(2-dimetilaminoetil)-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indole-3-carboxamida

JHG-1117-28 (23c)		cloridrato de [1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-il]-(4-metilpiperazin-1-il) metanona
JHG-1117-29 (26a)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-metoxifenil)-9-metilpirido[3,4-b]indol-3- carboxamida
IFC-1102-79 (21a)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-piridil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
JHG-1117-24 (23a)		Cloridrato de [1-(4-metoxiofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
JHG-1117-27S2 (23e)		Cloridrato de N-(4-aminobutil)-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

JHG-1117-41 (23d)		Cloridrato de N-(2-hidroxietil)-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
JHG-1117-43 (26b)		Cloridrato de N-(aminoetil)-9-benzil-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1102-92 (21b)		N-(2-aminoetil)-1-(4-clorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1102-93 (21c)		Cloridrato de N-(2aminoetil)-1-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1102-96 (21e)		Cloridrato de N-(aminoetil)-1-[4-(trifluormetil)fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

IFC-1102-94 (21d)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-hidroxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1201-04 (17a)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-6-metil-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1201-07 (17c)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-6-metil-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1201-05 (17b)		Cloridrato de N-2-aminoetil)-7-fluoro-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
IFC-1201-06 (21f)		Cloridrato de N-(2-aminoetil)-1-(3-hidroxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

IFC-1201-09 (23f)		Cloridrato de N-(2-metoxietil)-1-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

A presente invenção também inclui todos os componentes intermediários na síntese dos compostos descritos anteriormente. De forma particular, a invenção considera todos os compostos intermediários selecionados de: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 6a, 6b, 7b, 8, 9, 13, 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 16b, 16c, 18a, 18b, 18c, 18d, 18e, 18f, 19a, 19b, 19c, 19d, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 22f, 24a, 24b, 25a ou 25b.

A invenção inclui componentes farmacêuticos, cosméticos, aditivos alimentícios funcionais ou nutracêuticos compreendendo pelo menos qualquer um dos componentes mencionados anteriormente representados pelas fórmulas I, II e III, e suas combinações de sais aceitáveis ou permitidos farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício das mesmas, opcionalmente com qualquer ingrediente inerte, veículo, excipiente ou semelhante.

A invenção compreende também qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III como previamente revelados ou qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, para o uso como medicamento, ou para o uso para fabricação de medicamento.

A invenção compreende também qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III como previamente

revelados ou qualquer composição farmacêutica compreendendo os mesmos, para o uso no tratamento ou prevenção da síndrome metabólica, doença metabólica ou distúrbio metabólico, ou para o uso na fabricação de um medicamento que será usado no tratamento ou prevenção da síndrome metabólica, doença metabólica ou distúrbio metabólico.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f ou 26b, tomados sozinhos ou em combinações do mesmo, ou composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, são particularmente adequados para o uso no tratamento e prevenção da síndrome metabólica, ou para o uso na fabricação de um medicamento para tratamento e prevenção da síndrome metabólica.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou as composições farmacêuticas compreendendo o mesmo, para uso no tratamento ou prevenção da diabetes, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou as composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, são particularmente adequadas para utilização no tratamento ou prevenção de diabetes, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como

anteriormente descrito, para qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, para uso no tratamento ou prevenção da hipertensão, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hipertensão.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou qualquer composição farmacêutica compreendendo os mesmos, são particularmente adequados para utilização no tratamento ou prevenção da hipertensão, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hipertensão. Mais preferencialmente, os compostos 4a, 5a e 7a ou qualquer composição farmacêutica compreendendo os mesmos, são selecionados para uso no tratamento ou prevenção da hipertensão, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hipertensão.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou em qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, para uso no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada principalmente como hipercolesterolemia, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção da hipercolesterolemia.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou qualquer composição farmacêutica compreendendo os mesmos, para uso no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada principalmente como hipercolesterolemia, ou para

utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção da hipercolesterolemia. Mais preferencialmente, os compostos 4a, 5a e 7a ou qualquer composição farmacêutica compreendendo os mesmos, são selecionados para uso no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada principalmente como hipercolesterolemia, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção da hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção da hipercolesterolemia.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou em qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, para uso no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada principalmente como hipertrigliceridemia, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção de hipertrigliceridemia.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, são particularmente adequados para utilização no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada principalmente como hipertrigliceridemia, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção de hipertrigliceridemia. Mais preferencialmente, o composto 4a é selecionado para utilização no tratamento ou prevenção da hiperlipidemia, avaliada

principalmente como hipertrigliceridemia, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hiperlipidemia, em geral, e particularmente para o tratamento ou prevenção de hipertrigliceridemia.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou em qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmo, para uso no tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso, ou para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou qualquer composição farmacêutica compreendendo o mesmos, todos eles são particularmente adequados para utilização no tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso, ou para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso. Mais preferencialmente, o composto 5a ou qualquer composição farmacêutica que compreende o mesmo, que é selecionado para uso no tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso, ou para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da obesidade ou excesso de peso.

A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou qualquer composição cosmética compreendendo o mesmo, para utilização como cosmético em particular para a redução da obesidade ou excesso de peso, ou para utilização na fabricação de um produto cosmético em particular para reduzir obesidade ou sobrepeso.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos mesmos, ou qualquer composição cosmética compreendendo o mesmo, eles são particularmente adequados para utilização como cosmético em particular para a redução da obesidade ou excesso de peso, ou para utilização na fabricação de um produto cosmético em particular para a redução da obesidade ou excesso de peso. Mais preferivelmente, composto 5a ou qualquer composição cosmética compreendendo o mesmo, este é selecionado para ser utilizado como cosmético especialmente para reduzir a obesidade ou excesso de peso, ou para utilização na fabricação de um cosmético específico para reduzir a obesidade ou excesso de peso.

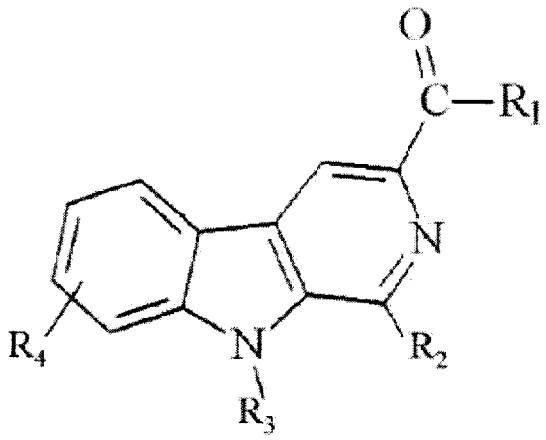
A invenção também compreende qualquer um dos compostos abrangidos pela fórmula geral I, II ou III, tal como anteriormente descrito, ou qualquer aditivo alimentar funcional ou composição nutracêutica compreendendo o mesmo, para uso como aditivo de alimentos funcionais ou nutracêutico particular para a prevenção ou redução dos sintomas relacionados a: diabetes, níveis elevados de glicose no sangue, hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue, níveis elevados de triglicerídeos no sangue, obesidade ou excesso de peso, ou para utilização na fabricação de um aditivo de alimento funcional ou nutracêutico específico para prevenir ou reduzir os sintomas relacionados a: diabetes, elevados níveis de glicose no sangue, hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue, níveis elevados de triglicerídeos no sangue, obesidade ou excesso de peso.

De preferência, a invenção também compreende compostos chamados como: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f, ou 26b, tomados isoladamente ou em combinações dos

mesmos, ou qualquer aditivo alimentar funcional ou composição nutracêutico compreendendo o mesmo, eles são particularmente adequados para o uso como aditivo de alimentos funcionais ou nutracêutico específico para a prevenção ou para a redução dos sintomas relacionados a: diabetes, níveis elevados de glicose no sangue, hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue, níveis elevados de triglicerídeos no sangue, obesidade ou excesso de peso, ou para uso na fabricação de um aditivo de alimento funcional ou nutracêutico particularmente para prevenir ou reduzir os sintomas relacionados a: diabetes, níveis elevados de glicose no sangue, hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue, níveis elevados de triglicerídeos no sangue, obesidade ou excesso de peso.

A invenção descreve também os processos para a produção dos diferentes compostos representados pela fórmula I, II ou III.

Particularmente, foi revelado um processo de síntese de um composto de fórmula I e qualquer sal farmaceuticamente, cosmeticamente ou gênero alimentício aceitável:



em que, independentemente,

R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas; amino alquil alcoóis ou amino alquil éteres;

R_2 pode ser selecionado de: benzeno ou anéis heterocíclicos;

R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de uma alquila linear ou ramificada de 1 a 5 carbonos; ou grupo benzila;

R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de uma alquila linear ou ramificada de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênios, que compreendem:

i. reação de condensação do L- triptofano e um aldeído selecionado de entre anisaldeído (a) ou benzaldeído (b), obtendo-se os compostos 1a ou 1b, respectivamente;

ii. diluindo os compostos 1a ou 1b, respectivamente, em um álcool, e adicionando as soluções correspondentes de um ácido, após a evaporação do álcool os produtos resultantes foram neutralizados com uma base, em seguida a fase orgânica foi extraída com um solvente orgânico, e após a secagem e a remoção do solvente, os compostos 2a ou 2b foram obtidos;

iii. os compostos 2a ou 2b foram dissolvidos em um solvente orgânico e um ácido foi adicionado até o aparecimento de um precipitado, o precipitado foi filtrado e lavado com éter, obtendo-se assim compostos 3a ou 3b, respectivamente;

iv. o composto 3a é reagido seja com etilenodiamina ou propilenodiamina, obtendo-se, respectivamente, os compostos 4a ou 5a;
alternativamente, os compostos 3a ou 3b, podem reagir, numa solução de álcool, com uma hidrazina até que se forme um precipitado, o precipitado é filtrado e lavado com um álcool e os compostos 6a e 6b são obtidos, respectivamente;

v. a uma solução de compostos 6a ou 6b, em água, adiciona-se um ácido, e, após dissolução, cada respectivo aldeído em solução alcoólica, benzaldeído para o composto 6a e p-nitrobenzaldeído para o composto 6b, é adicionado, após a neutralização com base, um precipitado é formado que é filtrado e recristalizado com um álcool, por conseguinte da obtenção, respectivamente, dos compostos 7a e 7b.

Uma concretização do processo anterior onde a etapa iv) é substituída, alternativamente, como se segue:

iv' o composto 3a é dissolvido em 1,3- diaminopropano e o excesso de diamina é removido, o sólido formado foi triturado com acetona e depois filtrado para a obtenção do composto 5a;

Outra concretização do processo descrito aqui é que a etapa v), é substituída, alternativamente, pela seguinte:

v' uma suspensão de álcool do composto 6a é aquecida e em seguida é adicionado benzaldeído também na solução de álcool até a solubilização completa, o produto bruto foi concentrado até se obter um sólido que é

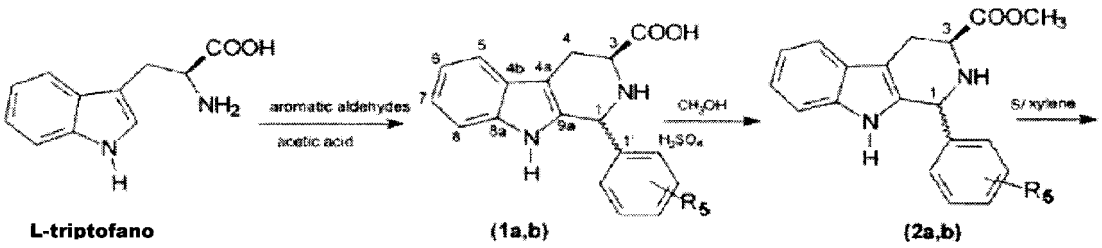
recristalizado com um álcool, obtendo-se o composto 7a.

Como etapa de processo adicional para as concretizações preferidas anteriores acima para os processos de produção dos compostos é aquele em que qualquer composto obtido é selecionado entre: 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a, 6b, 7a e 7b, é adicionalmente reagido com um ácido a fim de formar o sal correspondente, de preferência, em que o ácido é HCl e o sal formado é o cloridrato correspondente.

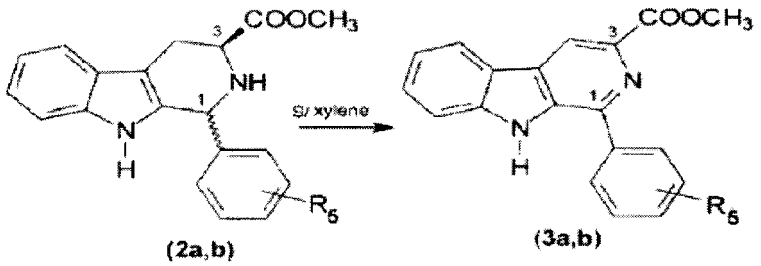
As invenções também descrevem os diferentes processos para a preparação de cada um dos compostos reivindicados.

Síntese do composto:

A - Esquema I de síntese de derivados β-carbonílicos:



(a) R_5= *p*-OCH_3
(b) R_5= H

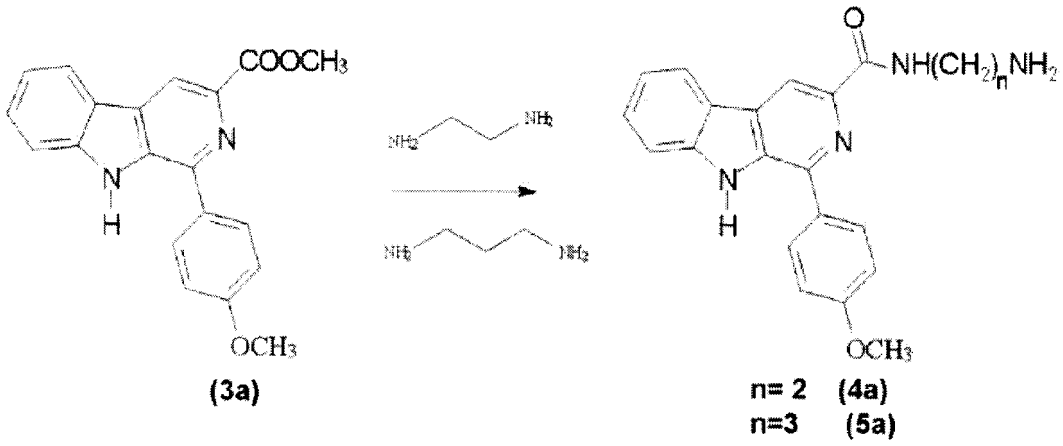


(a) R_5= *p*-OCH_3
(b) R_5= H

S: enxofre; S/xileno

Para o propósito da presente invenção, a ligação ondulada indica que os substituintes correspondentes podem ser axiais ou equatoriais.

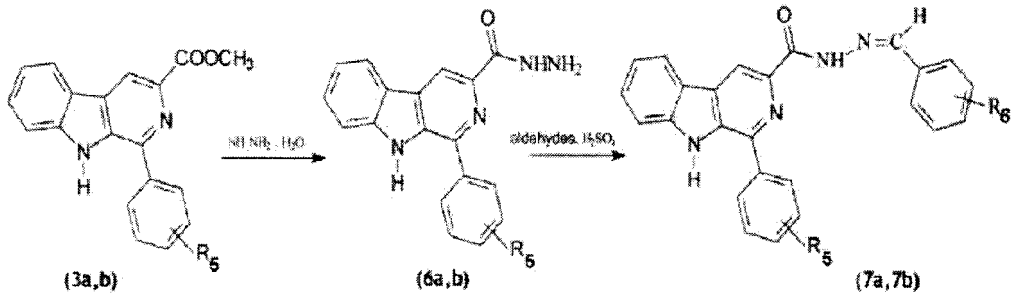
B - Esquema II de síntese de derivados da carboxamida:



(3a)

n= 2 (4a)
n=3 (5a)

C - Esquema III de síntese de derivados da carbohidrazida:



(3a,b)

(3a) R_5= p-OCH_3

(3b) R_5=H

(6a,b)

(6a) R_5= p-OCH_3

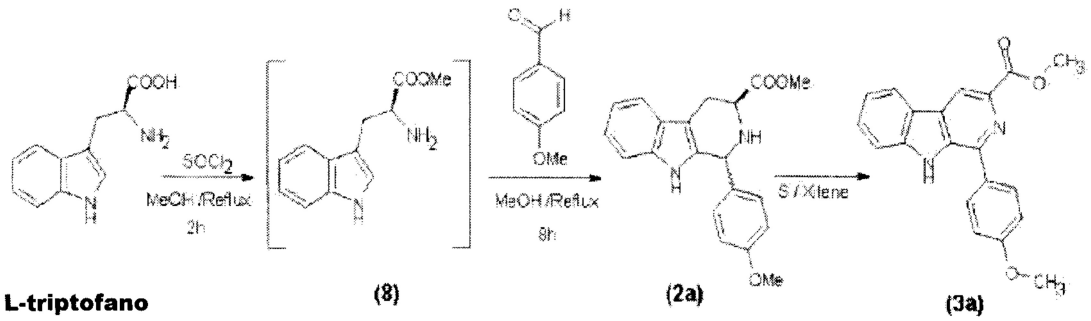
(6b) R_5=H

(7a,7b)

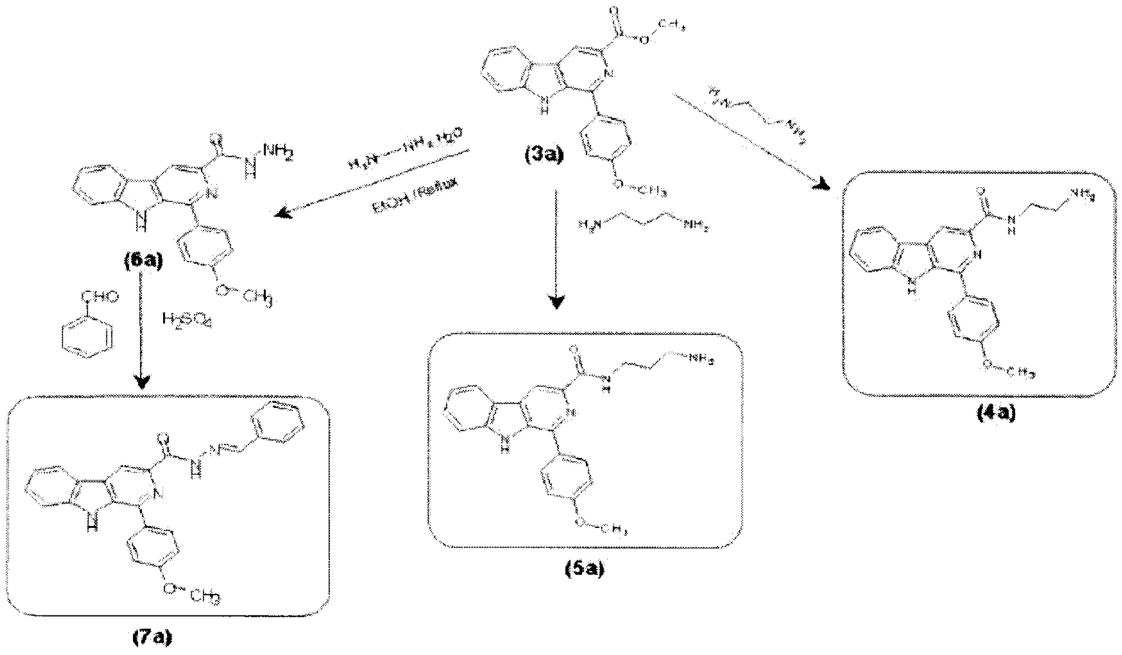
(7a) R_5= p-OCH_3; R_6= H

(7b) R_5=H; R_6=p-NO_2

D – Esquema IV de síntese alternativa dos compostos 4a, 5a, 7a:

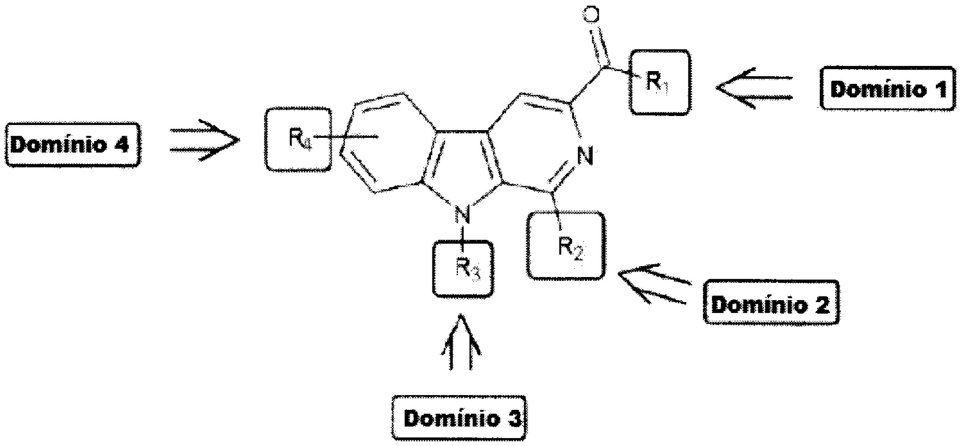


MeOH: metanol; S: enxofre



5

E - Esquema V de síntese de derivados da fórmula geral I. Os diferentes domínios para síntese dos referidos derivados são mostrados no Esquema V a seguir:



E1. Variação do Domínio 1 (R_1)

As variações do Domínio 1 são alcançadas pela reação com diferentes aminas na última etapa. A síntese é representada no Esquema VI:

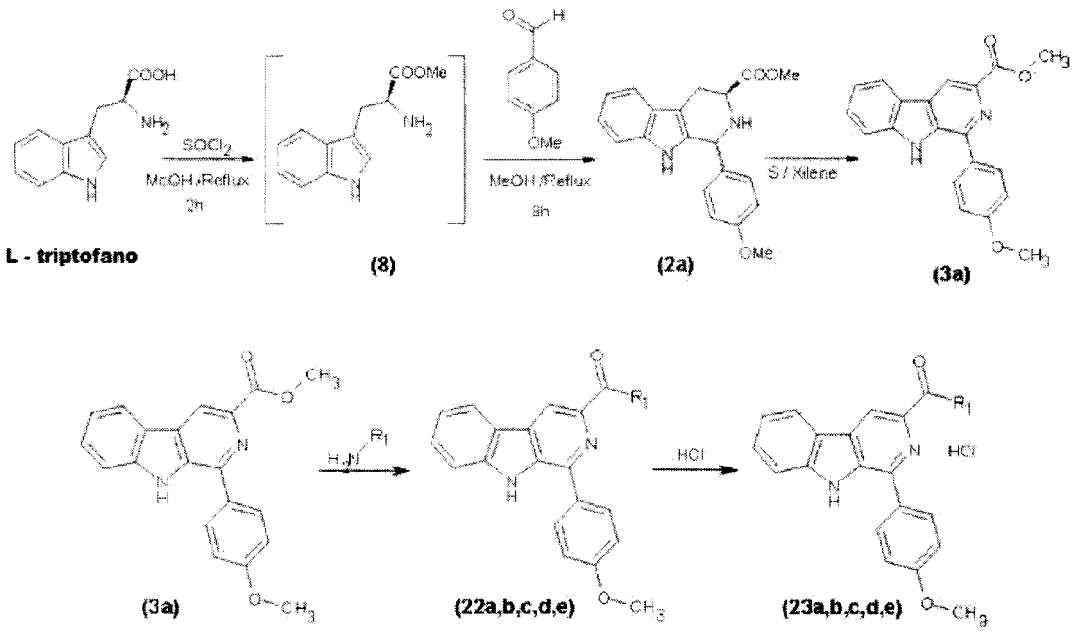
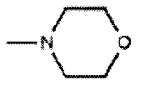
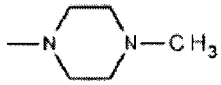


Tabela 2. Variações do Domínio 1 (R_1)

Compostos	R1	R2	R3	R4
23a (JHG-1117-24)	 4-Morfolinil	 1-(4-metoxifenil)	H	H
23b (JHG-1117-26)	$HNCH_2CH_2N(CH_3)_2$ N-(2-dimetilaminoetil)	 1-(4-metoxifenil)	H	H
23c (JHG-1117-28)	 4-metilpiperazin-1-il	 1-(4-metoxifenil)	H	H
23d (JHG-1117-41)	$HNCH_2CH_2OH$ N-2-hidroxietil	 1-(4-metoxifenil)	H	H
23e (JHG-1117-27S2)	$HN-(CH_2)_4-NH_2$ N-(4-aminobutil)	 1-(4-metoxifenil)	H	H
23f (IFC-1201-09)	$HNCH_2CH_2OCH_3$ N-(2-metoxietil)	 1-(4-metoxifenil)	H	H

E2. Variação do Domínio 2 (R_2)

A reação entre o L-triptofano metil éster e diferentes aldeídos leva à formação de compostos com diferentes R_2. A síntese é representada no Esquema VII.

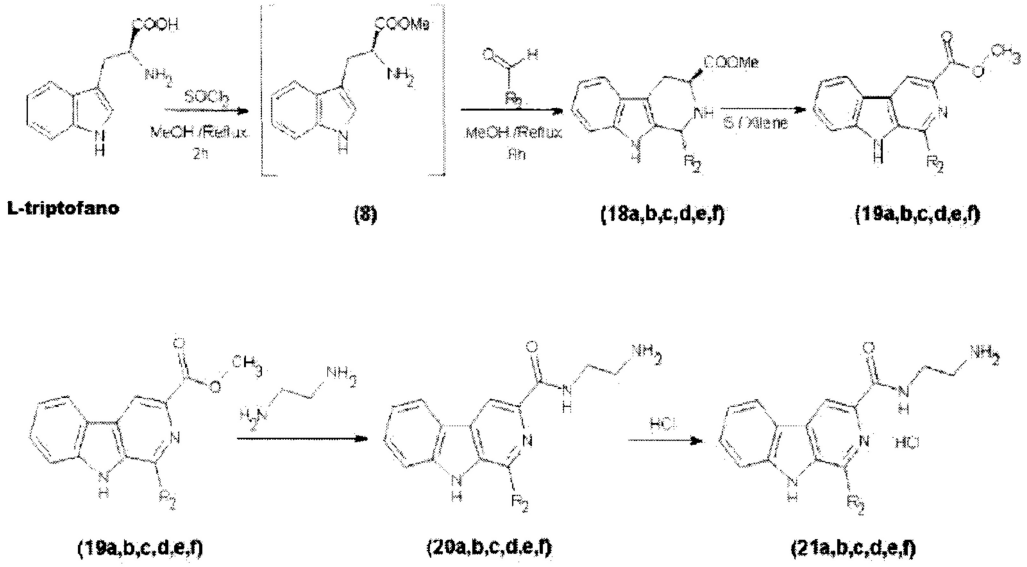
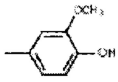
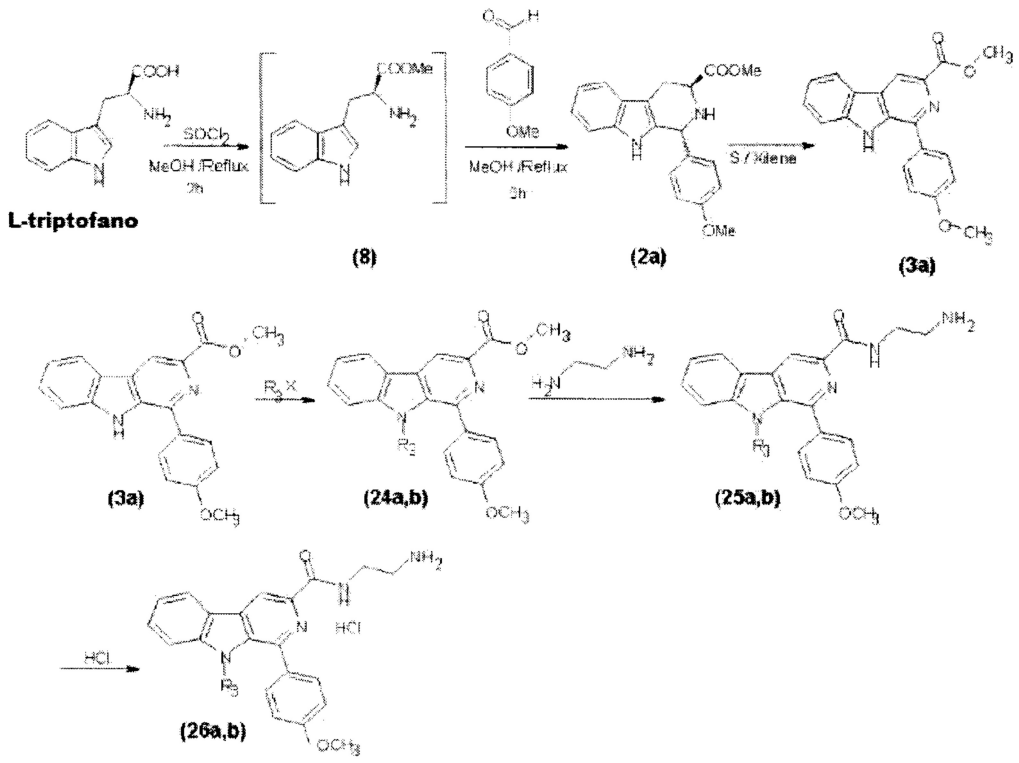


Tabela 3. Variações do Domínio 2 (R_2)

Composto	R1	R2	R3	R4
21a (IFC-1102-79)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(4-piridil)	H	H
21b (IFC-1102-92)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(4-clorofenil)	H	H
21c (IFC-1102-93)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)	H	H
21d (IFC-1102-94)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(4-hidroxifenil)	H	H
21e (IFC-1102-96)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(4-(trifluormetil) fenil)	H	H
21f (IFC-1102-04)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 1-(3-hidroxifenil)	H	H

E3. Variação do Domínio 3 (R_3)

As variações do Domínio 3 são alcançadas seguindo o método de síntese indicado no Esquema VII:



X: Halogênio

Tabela 4. Variações no Domínio 3 (R_3)

Compostos	R1	R2	R3	R4
26a (JHG-1117-29)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 N-(2-aminoetil)	CH_3 Metil	H
26b (JHG-1117-43)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	 N-(2-aminoetil)	CH_2Ph Benzil	H

CH_2Ph: grupo benzila

E4. Variação do Domínio 4 (R_4)

Para obter os compostos com diferentes R4 é necessário usar vários triptofanos como matéria prima. A síntese é representada no Esquema IX:

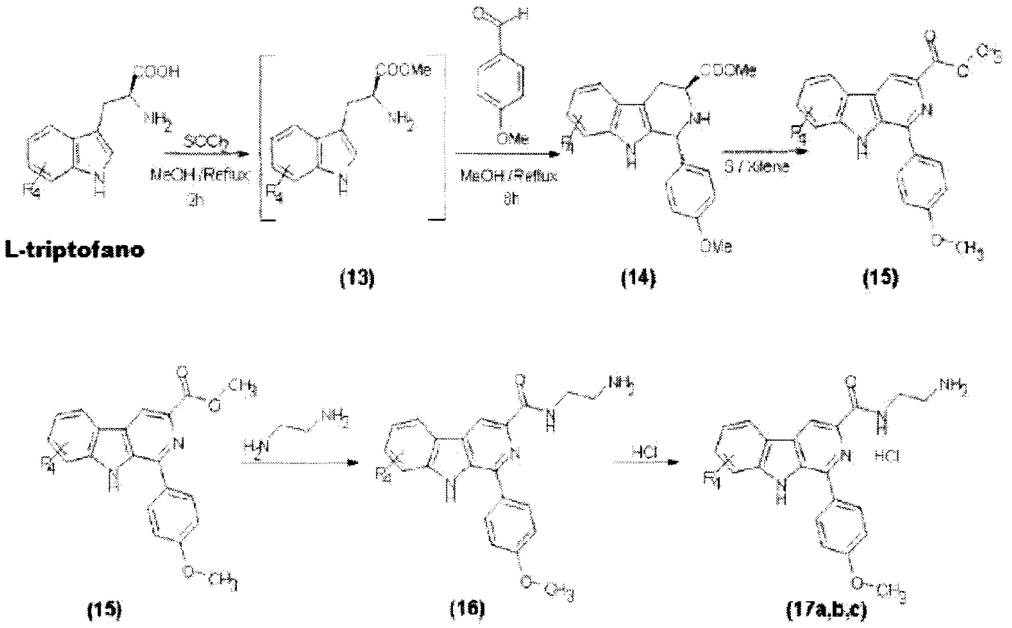
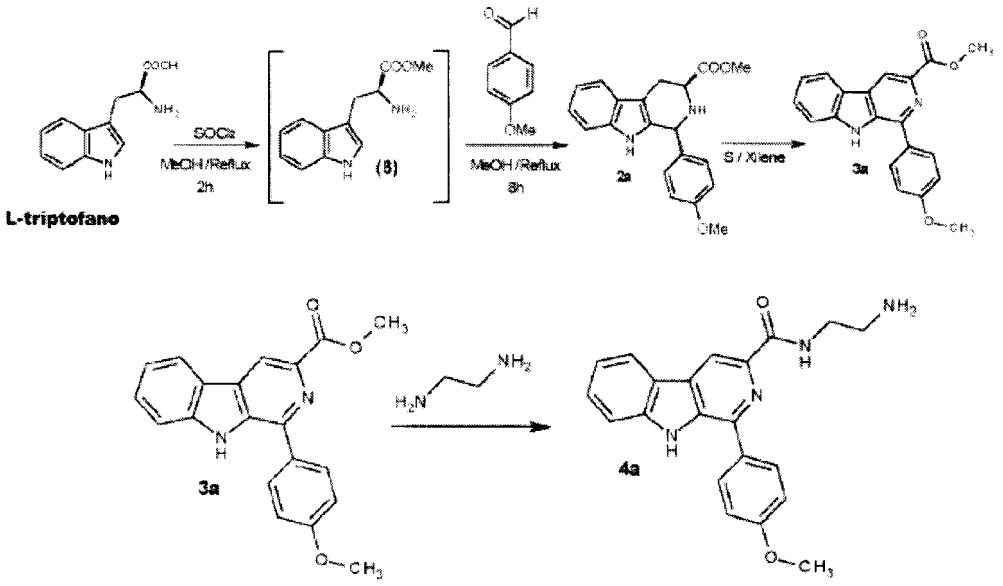


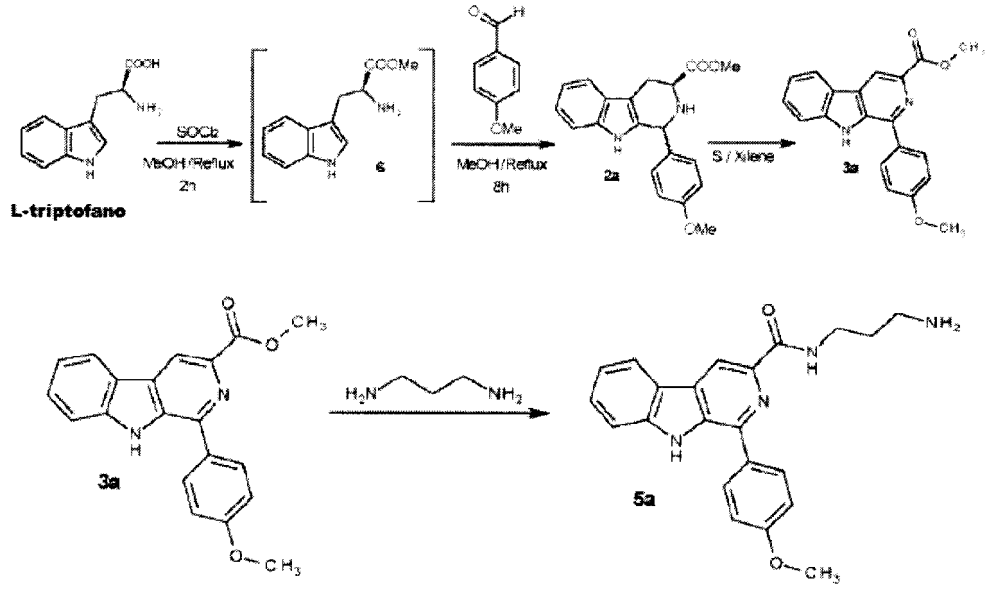
Tabela 5. Variações do Domínio 4 (R_4)

Compostos	R1	R2	R3	R4
17a (IFC-1201-04)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	1-(4-metoxifenil)	H	CH_3 Metil
17b (IFC-1201-05)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	1-(4-metoxifenil)	H	F Flúor
17c (IFC-1201-07)	$HNCH_2CH_2NH_2$ N-(2-aminoetil)	1-(4-metoxifenil)	H	OCH_3 Metóxi

F - Esquema X para síntese alternativa do composto 4a(IFC-1104248S):

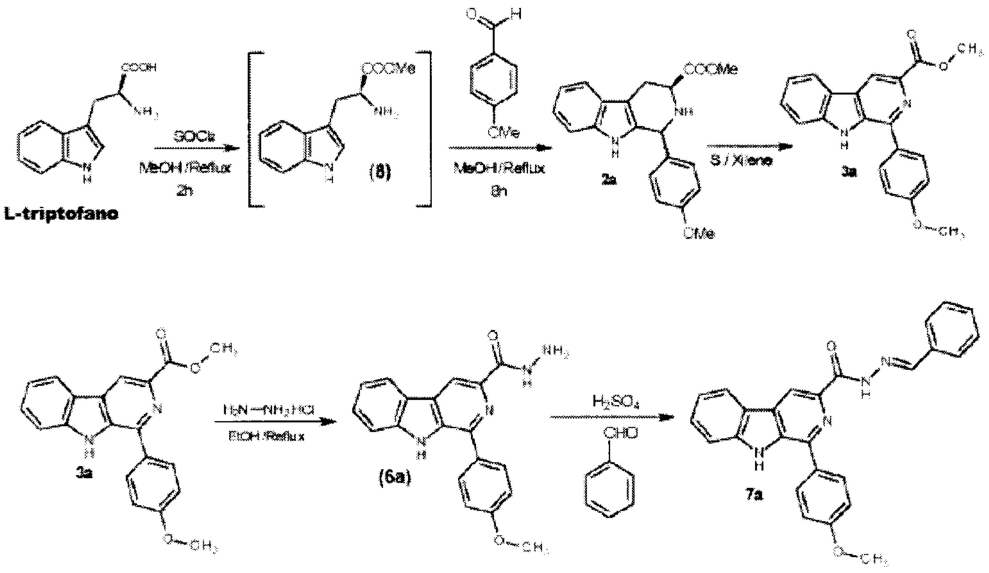


G - Esquema XI da síntese alternativa do composto 5a:

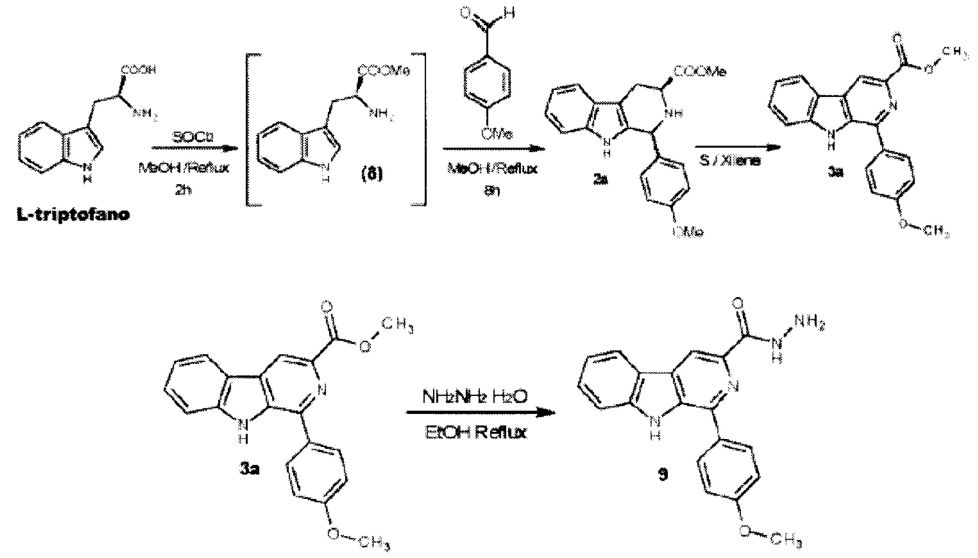


5

H - Esquema XII da síntese alternativa do composto 7a:



H - Esquema XIII da síntese alternativa do composto 9:



Descrição das figuras

FIG. 1: Efeito hipoglicêmico da 3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstituída)-1-benzosubstituída-β-carbonílica-3-

carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ), apenas 1(A) e 3(B) dias depois de ser administrada oralmente em animais experimentais com uma dose de 5mg/kg comparada ao aumento da glicemia induzido pela sobrecarga de glicose em rato normais (controle) e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais.*P<0,05,**P<0,01, comparada com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 2: Efeito hipoglicêmico após 3 dias da 3-(carbohidrazil-N'- fenilsubstituída) - 1 - benzosubstituída - β - carbonílica - 3 - carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ) em doses de 0,5, 1 e 5 mg/kg comparadas ao aumento da glicemia induzida pela sobrecarga de glicose em ratos normais e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais. **P<0,01, ***P<0,001, comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 3: Efeito hipoglicêmico da N(-(etilamina)-1-benzosubstituída-β-carbonílica-3-carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2), 1(A) e 3(B) dias depois de ser administrada oralmente em animais experimentais em doses de 5 mg/kg comparada ao aumento da glicemia induzida pela sobrecarga de glicose em ratos normais (controle) e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais. *P<0,05, **P<0,01, comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 4: Efeito hipoglicêmico depois de 3 dias da N(-(etilamina) - 1 - benzosubstituída -β-carbonílica - 3 - carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2), em doses de 0,5, 1 e 5 mg/kg comparadas ao aumento da glicemia induzida pela sobrecarga de glicose em ratos normais (controle) e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa

a média±ERRO de 6 animais. **P<0,01, comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 5: Níveis de colesterol no plasma em ratos hipertensivos SHR tratados com 4a ou 5a ou 7a em doses de 5mg/kg nos primeiros 4 dias, 10 mg/kg nos 4 dias seguintes e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento (25 dias) ou com metformina (MET) (controle positivo dissolvido na água a 300 mg/kg). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais. *P<0,05, **P<0,001, comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 6: Níveis de triglicerídeos no plasma em ratos hipertensivos SHR tratados com 4a em doses de 5mg/kg nos primeiros 4 dias, 10 mg/kg nos 4 dias seguintes e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento (25 dias) ou com metformina (MET) (controle positivo dissolvido na água a 300 mg/kg). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais. *P<0,05, comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG. 7: Efeito hipoglicêmico dos compostos 23b ou 21a; sendo administrados oralmente 3 dias depois em animais experimentais com doses de 10 mg/kg comparados com o aumento da glicemia induzida pela sobrecarga de glicose em ratos normais (grupo de controle de veículo tratado) e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa a média±ERRO de 6 animais e as linhas verticais mostram o SEM *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 comparados com o grupo de controle tratado com veículo.

FIG 8: Efeito hipoglicêmico dos compostos 21b, 21e, 23e, 23a, 23d ou 26b; que são administrados oralmente 5 dias depois em animais experimentais com doses de 10 mg/kg comparadas com o aumento da glicemia induzida pela sobrecarga de glicose em

ratos normais (grupo de controle tratado com veículo) e a redução da glicemia obtida com metformina (MET). Cada barra representa a média de 5 a 8 animais e as linhas verticais mostram o S.E.M. Os asteriscos denotam o nível de significância em comparação com o grupo de controle tratado com veículos (ANOVA de uma via seguida por teste Newman-Keuls). (*$p<0,05$; **$p<0,01$ e ***$p<0,001$).

Definições

De acordo com a invenção, o termo "síndrome metabólica", como aqui utilizado, refere-se a um conjunto de fatores (anormalidades metabólicas), tais como hipertensão, obesidade, hiperlipidemia, diabetes, obesidade central, hiperglicemia, hipertensão, esteatose hepática e, entre outras, estão relacionadas com um risco aumentado de doença cardiovascular. A síndrome metabólica está se tornando cada vez mais comum, principalmente como resultado do aumento da prevalência de obesidade (4). A definição da Fundação Internacional de Diabetes para a síndrome metabólica é a obesidade central (índice de massa corpórea > 30 kg/m^2) e dois ou mais das seguintes: 1) triglicerídeos > 150 mg/dL, 2) lipoproteína de alta densidade (LAD) <40 mg/kL em homens, <50 mg/dL em mulheres ou tratamento específico para baixo HDL, 3) elevação da pressão arterial (PA), por exemplo, a pressão arterial sistólica > 130 mmHg ou pressão arterial diastólica > 85 mm Hg ou tratamento para a pressão arterial elevada, ou anterior diagnóstico de pressão arterial elevada e 4) glicemia de jejum > 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2. Para os efeitos do presente pedido de patente os termos "síndrome metabólica", "doença metabólica" ou "distúrbios metabólicos" devem ser tomados como sinônimos.

De acordo com a invenção, o termo "diabetes", tal como aqui utilizado, refere-se ao grupo de doenças metabólicas em que uma pessoa tem um alto teor de açúcar no sangue, seja porque o corpo não produz insulina suficiente, ou porque as células não respondem à insulina que é produzida. Existem três tipos principais de diabetes: (1) diabetes tipo 1 (T1D): resulta da incapacidade do organismo de produzir insulina, e atualmente exige que a pessoa injete insulina. (Também conhecida como diabetes mellitus não dependente de insulina, DMID para diabetes curtas e juvenis) (2) Diabete Tipo 2 T2D): resultante da resistência à insulina, uma condição na qual as células não conseguem utilizar a insulina corretamente, às vezes combinada com uma deficiência absoluta de insulina. (Formalmente conhecida como diabetes mellitus não dependente de insulina, DMNID para diabetes curtas e de início da fase adulta) (3) Diabete gestacional (DG): é quando as mulheres grávidas, que nunca tiveram diabetes antes, possuem um alto nível de glicemia durante a gravidez. Ele pode preceder o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

De acordo com a invenção, o termo "hiperlipidemia ou hiperlipoproteinemia" tal como é aqui utilizado refere-se a uma condição de níveis anormalmente elevados de alguns ou todos os lipídios e/ou lipoproteínas no sangue.

De acordo com a invenção, o termo "hipercolesterolemia", tal como aqui utilizado refere-se à presença de níveis elevados de colesterol no sangue. Está estreitamente relacionada com os termos "hiperlipidemia" (níveis elevados de lipídios no sangue) e "hiperlipoproteinemia" (níveis elevados de lipoproteínas no sangue).

De acordo com a invenção, o termo "hipertrigliceridemia", tal como aqui utilizado refere-se a um nível elevado de todos os

glicerídeos, incluindo os monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos. Tem sido associada com doenças cardiovasculares, aterosclerose, ou seja, mesmo na ausência de hipercolesterolemia (níveis elevados de colesterol).

De acordo com a invenção, o termo "hipertensão ou pressão sanguínea elevada ou da hipertensão arterial", tal como aqui utilizado refere-se a uma condição crônica na qual a pressão sanguínea nas artérias é elevada. Isto exige que o coração trabalhe mais do que o normal para circular o sangue através dos vasos sanguíneos. A pressão arterial normal em repouso está dentro da faixa de 100-140 mmHg sistólica (leitura de topo) e 60-90mmHg diastólica (leitura inferior). A pressão arterial elevada é dita estar presente se for persistentemente em ou acima de 140/90 mmHg. A hipertensão é um importante fator de risco para acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio (ataque cardíaco), insuficiência cardíaca, aneurisma de artérias (por exemplo, aneurisma da aorta), doença arterial periférica e é uma causa da doença renal crônica. Mesmo a elevação moderada da pressão sanguínea arterial está associada com uma expectativa de vida mais curta.

De acordo com a invenção, o termo "obesidade ou obesidade central", tal como aqui utilizado refere-se a uma condição médica na qual o excesso de gordura corporal acumulada na medida em que ela cause um efeito adverso sobre a saúde, levando à redução da expectativa de vida e/ou aumento dos problemas de saúde. Índice de massa corporal (IMC), uma medida que compara o peso e a altura, define as pessoas com excesso de peso (pré-obesidade) se o seu IMC está entre 25 e 30 kg/m^2 e obesa quando é superior a 30 kg/m^2.

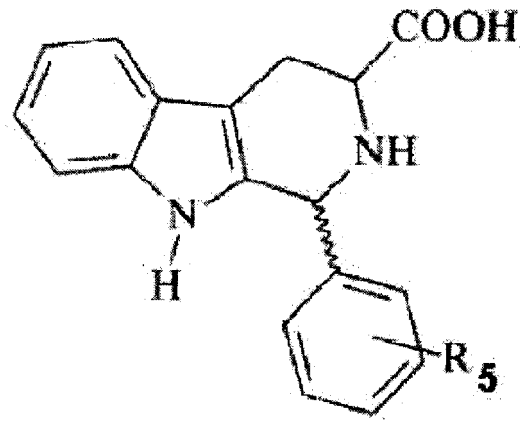
De acordo com a invenção, o termo "nutracêutico ou alimento nutraucêutico" refere-se a qualquer substância que possa ser

um alimento ou uma parte de uma comida e proporciona benefícios médicos ou à saúde, incluindo a prevenção e tratamento de uma doença.

Descrição detalhada

A invenção é descrita aqui na sua totalidade com os seguintes exemplos que sem nenhum caráter limitativo, mas, para fins demonstrativos.

Exemplo 1: Processo de síntese de derivados de ácido 1-benzosubstituído - tetrahidro - β-carbolínico - 3 - carboxílico (compostos 1a e 1b):



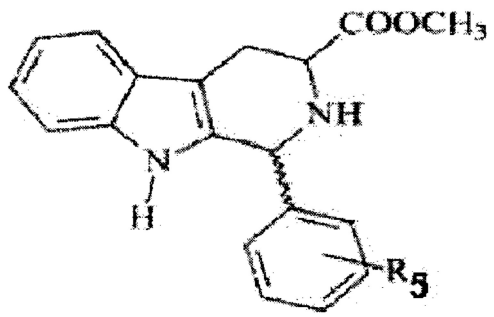
(1a) R_5 = *p*-OCH_3 (p= posição "para")

(1b) R_5 = H

Os derivados 3-carboxi-tetrahidro- β-carbolínico-1-benzosubstituído (compostos 1a e 1b), foram obtidos por condensação do L-triptofano comercial (5,0 mmol), com 1,1 equivalentes dos aldeídos a seguir: anisaldeído (a) e benzaldeído (b). A mistura foi mantida sob refluxo por aproximadamente 2 horas em ácido acético glacial (20ml), em seguida o pH foi ajustado para pH=5 com hidróxido de amônia

concentrado e o precipitado resultante foi lavado com água e filtrado em um funil de Buchner. Os produtos 1a ou 1b foram obtidos com um rendimento de 92% e 87%, respectivamente.

Exemplo 2: Processo de síntese dos derivados de metil - 1 - benzosubstituído - tetrahidro - β-carbonílico - 3 - carboxilato (compostos 2a e 2b):

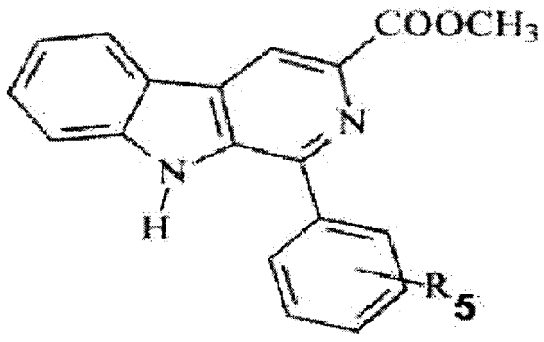


(2a) R_5 = p-OCH_3

(2b) R_5 = H

Para uma solução de 3-carboxi-tetrahidro-β-carbonílico-1-benzosubstituído (compostos 1a e 1b) (3,5 mmol), em MetOH (10 mL), 1,0 mL de H2SO4 concentrado foi adicionado. A solução foi mantida sob refluxo e agitação por aproximadamente 48 horas. Depois da evaporação de todo metanol, o produto resultante foi neutralizado com uma solução de bicarbonato de sódio 10%. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e, depois filtrada do agente filtrante, o solvente foi extraído através de um evaporador rotatório. Os compostos (2a ou 2b) foram obtidos, respectivamente, com um rendimento de 82 a 87%.

Exemplo 3: Processo de síntese dos derivados do metil-1-benzosubstituído-β-carbonílico-3-carboxilato (compostos 3a ou 3b).

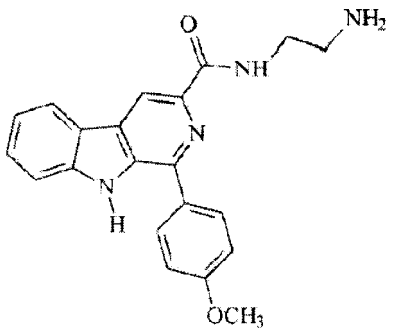


(3a) R_5 = p-OCH_3

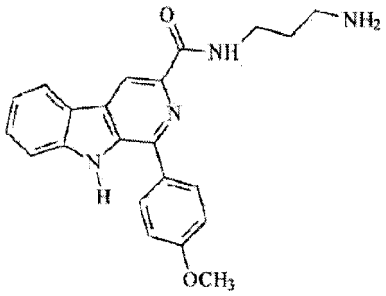
(3b) R_5 = H

Para uma solução de 2,0 mmol de metil-tetrahidro-β-carbonílico-3-carboxilato (compostos 2a ou 2b), em xileno (25 mL), 2,5 equivalentes de enxofre foram adicionados. A solução foi mantida sob refluxo e agitação por 12 horas e depois, 3 horas a 0°C sob agitação. A precipitação formada foi filtrada em um funil de Büchnner e lavado com éter de petróleo. Os produtos (3a e 3b) foram obtidos com um rendimento na faixa 70 a 73%.

Exemplo 4: Processo de síntese de N(-etilamina)-1-benzosubstituído-β-carbonílico-3-carboxamida (composto 4a) e N(-propilamina)-1-benzosubstituído-β-carbonílico-3-carboxamida (composto 5a):



4a

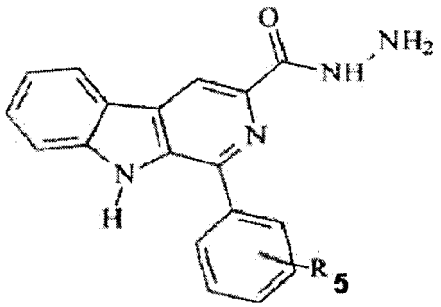


5a

O composto 3a (2,0 mmol) com aproximadamente 6,0 mL de etilenodiamina, foi agitado a temperatura ambiente por 24 horas. Após a evaporação da amina e recristalização com metanol, obteve-se o composto 4a com um rendimento de 55%.

O derivado de propilamina-β-carbonílico-3-carboxilato (composto 5a) foi obtido pela adição ao derivado metil-β-carbonílico-3-carboxilato (composto 3a)(1,7 mmol) em uma quantidade equimolar de propilenodiamina em $CHCl_3$/MeOH 1:1 sob refluxo, por aproximadamente 32 horas. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada. Após a evaporação de todo o clorofórmio e metanol, em um evaporador rotatório, o produto foi recristalizado com metanol/acetona, obtendo um rendimento total de 68%.

Exemplo 5: Processo de síntese de N-(hidrazil)-1-benzosubstituído-β-carbonílico-3-carbohidrazida (composto 6a e 6b):

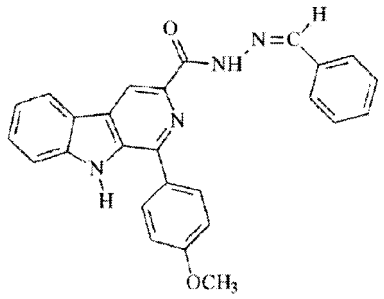


(6a) R_7 = p-OCH_3

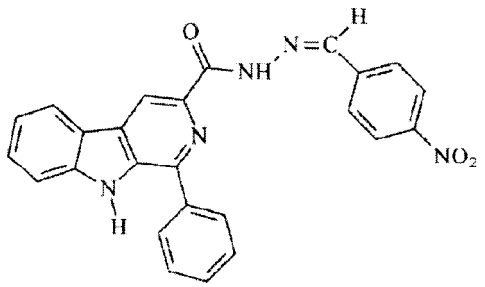
(6b) R_7 = H

Para uma solução de compostos (3a) ou (3b) (2,97 mmol) em etanol (40 mL), 48,2 mmol de hidrazina hidratada foram adicionados. A mistura de reação foi mantida sob refluxo por 72 horas. O precipitado formado foi filtrado num funil de Büchnner e lavado com etanol. Os produtos 6a e 6b foram obtidos com um rendimento na faixa de 72 a 76%.

Exemplo 6: Processo de síntese de 3-(carbohidrazil-n'-fenilsubstituído)-1-benzosubstituído-β-carbonílico-3-carbohidrazida (compostos 7a e 7b):



7a

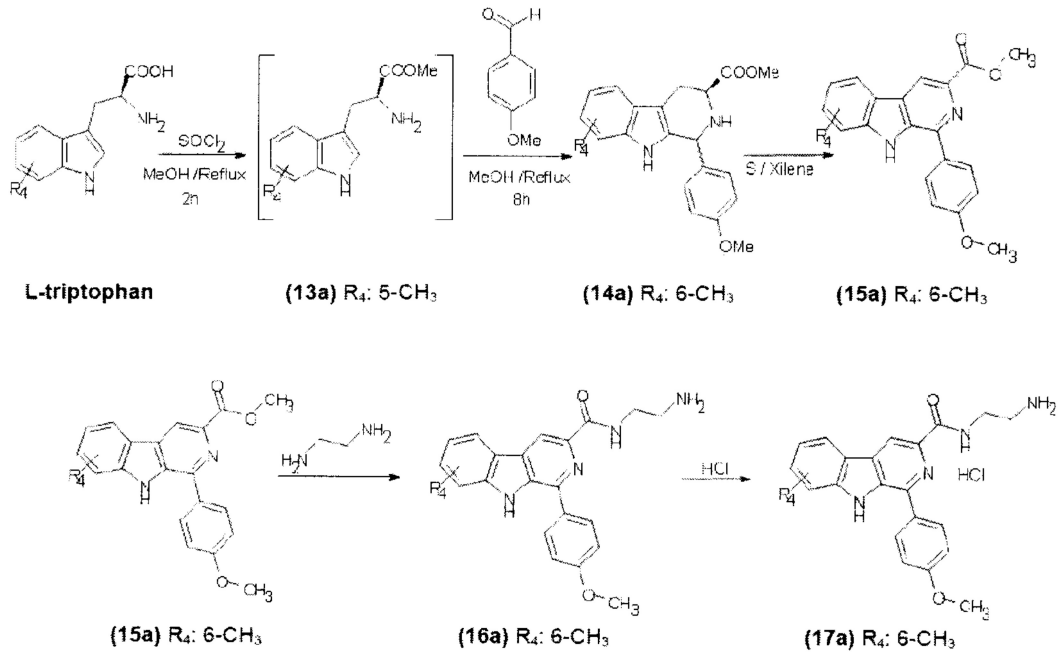


7b

Na solução de derivados de N-hidrazil- β-carbonílicos (1,0 mmol), (composto 6a) ou (composto 6b), ambos em água (10 mL), 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado foram adicionadas. A mistura foi mantida sob agitação, a 65 °C, até a solubilização

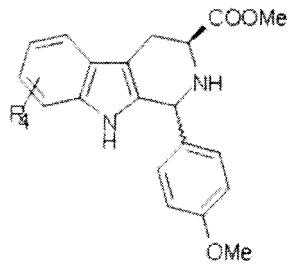
completa. Em seguida, 1,5 mmol dos respectivos aldeídos aromáticos (benzaldeído para composto 6a ou *p*-nitrobenzaldeído para composto 6b) em etanol (10 mL) foram adicionados e a solução foi mantida em refluxo por 24 horas. A mistura foi colocada num banho de gelo e neutralizada com solução de bicarbonato de sódio 10% e o precipitado formado foi filtrado em um funil de Büchnner e recristalizado com metanol. Os produtos 7a e 7b foram obtidos com um rendimento na faixa de 58 a 60%.

Exemplo 7: Processo de síntese do composto 17a (IFC-1201-04):



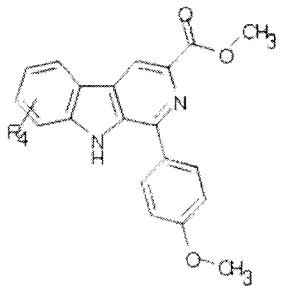
À suspensão de 5-Metil-DL-triptofano (1g; 4,58 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se cloreto de tionila a 0°C (0,4 mL; 5,49 mmol) gota a gota. A mistura passou por refluxo (80 °C). Análise de HPLC-MS após 4 horas, adicionou-se p-anisaldeído sobre a solução quente (613 mg; 5,03 mmol) em partes. Análise HPLC-MS após 10 horas mostrou dois diastereoisômeros. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada

até secar. O sólido resultante foi dissolvido em água (50 mL). DCM foi adicionado (20 mL) e $NaHCO_3$ foi adicionado até pH=7. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram separadas e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada até a secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de flash (SiO2, Hexano/acetona 20%) obtendo 837 mg da mistura de diastereoisômeros. Rendimento: 52%. HPLC-MS: 99% (IFC-1201-01CF2).



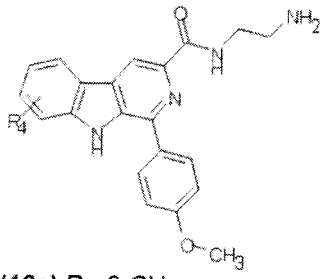
(14a) R_4: 6-CH_3

À solução do composto 14a (820 mg; 2,37 mmol) em xileno (mistura; 40 mL) adicionou-se enxofre (229 mg; 7,11 mmol). A mistura foi refluxada. Análise de HPLC após 20 horas mostrou conversão total. A reação foi resfriada e agitada por 2 horas. O sólido formado foi filtrado. Este sólido foi lavado com éter de petróleo, 597 g de composto 15a foram obtidos. Rendimento: 73%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-03S1) Ponto de fusão (P.F): 285-286°C.



(15a) R_4: 6-CH_3

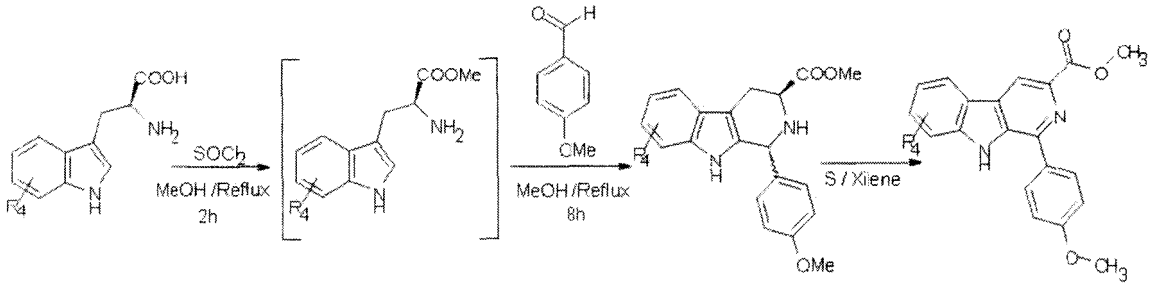
Composto 15a (597 mg, 1,72 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (4,6 mL, 69 mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Análise de HPLC-MS mostrou total conversão. O solvente foi evaporado até secar e o sólido obtido foi seco em uma estufa a 45 °C. 552,9 mg do composto 16a foi obtido. Rendimento: 86%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-04 livre de base) P.F: 207-208 °C.

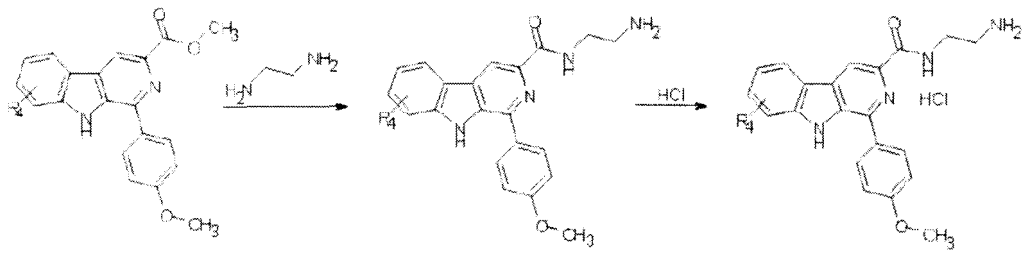


(16a) R_4: 6-CH_3

Finalmente, 520 mg (1,39 mmol) do composto 16a foram dissolvidos em etanol (13 mL) e HCl 1,25M em etanol (5mL) foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente por 2 horas. O sólido formado foi filtrado, obtendo-se 489 mg de composto 17a (IFC-1201-04). Rendimento: 96%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-04). P.F: 255-256 °C.

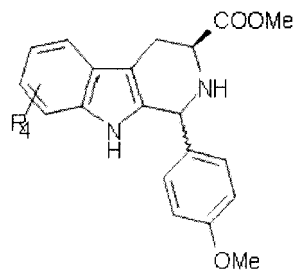
Exemplo 8: Processo de síntese do composto 17b (IFC-1201-05):





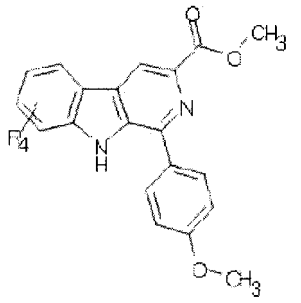
À suspensão de 6-Fluor-D,L-triptofano (1,5g; 6,75 mmol) em MeOH (7,5 mL) a 0 °C, adicionou-se cloreto de tionila (0,6 mL; 8,1 mmol) gota a gota. A mistura foi refluxada por 4 horas. Análise de HPLC-MS não mostrou produto de base e p-anisaldeído foi adicionado sobre a solução quente (756 mg; 1,1 equivalente) e a mistura foi agitada durante a noite. Análise de HPLC-MS após 14 horas mostrou dois diastereoisômeros (66%).

A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada até secar. O sólido resultante foi divido em partes com água (50 mL) e DCM (20 mL), e saturado com NaHCO3 até pH=7. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com DCM (2x20 mL). A fase orgânica foi lavada com H2O e água saturada, seca com Na2SO4, filtrada e concentrada até secar. O resíduo (1,9 g) foi purificado por cromatografia flash (SiO2, Hexano/AcOEt 2:1 → 1:2) obtendo-se 870 mg da mistura dos compostos diastereoisômeros (14b ou JHG-1117-50CF2). Rendimento: 36%. HPLC-MS: 91%.



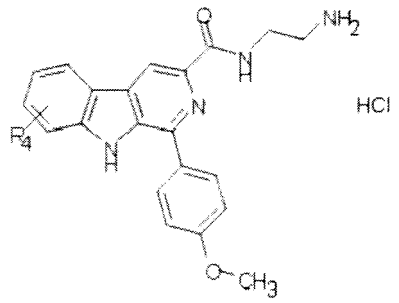
(14b) R_4: 7-F

À solução do composto 14b (860 mg; 2,43 mmol) em xileno (mistura; 31 mL) adicionou-se enxofre (390 mg; 12,14 mmol). A mistura foi vigorosamente refluxada. Análise de HPLC após 16 horas mostrou conversão total. A reação foi resfriada no freezer durante a noite. O sólido foi filtrado e lavado com éter de petróleo (2x20 mL) para obter 620 mg do composto desejado 15 b (JHG-1117-54S). Rendimento: 73%, HPLC-MS: 100%. P.F: 275-276°C.



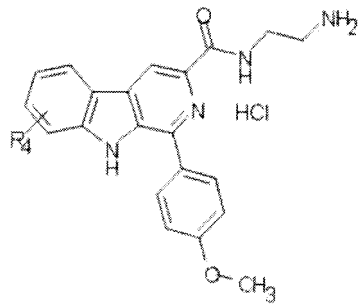
(15b) R_4: 7-F

Composto 15b (580 mg; 16,57 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (4,4 mL; 66,29 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. TLC revelou uma conversão total. A mistura foi concentrada até secar e o resíduo foi triturado com agitação em água (25 mL) durante a noite. Sólido branco foi filtrado e seco para gerar 550 mg (HPLC-MS: 97%; Rendimento: 88%) do composto 16b (JHG-1117-57T). P.F: 186-187°C.



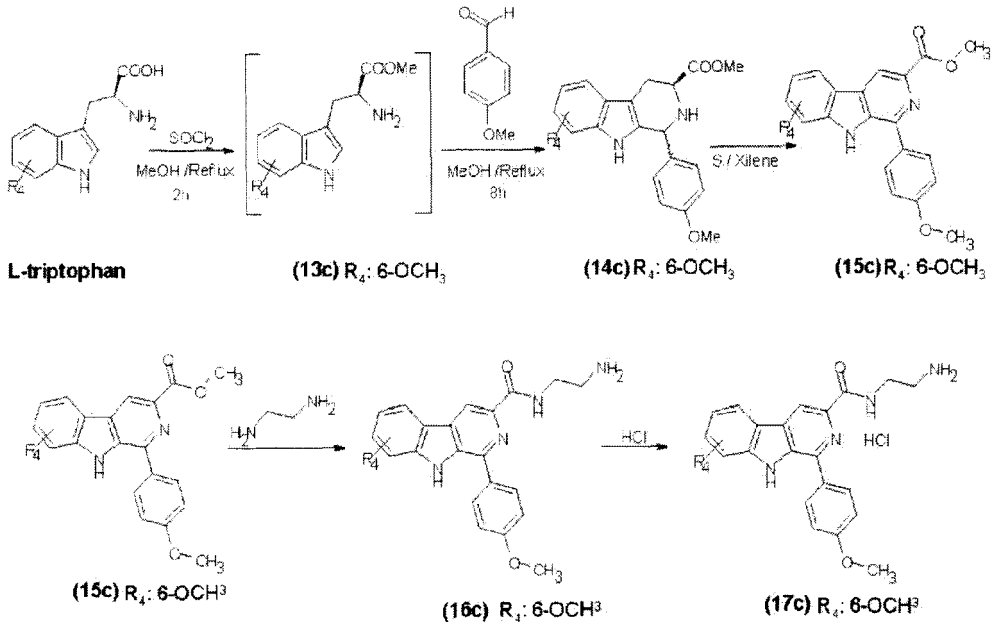
(16b) R_4: 7-F

Finalmente, o composto 16b (510 mg, 1,35 mmol) foi dissolvido em etanol (13 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (5 mL) foi adicionado. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e filtrada. O produto foi obtido como sólido amarelo (IFC-1201-05): 528 mg; HPLC-MS: 99%. Rendimento: 97%. P.F: 249-250°C.



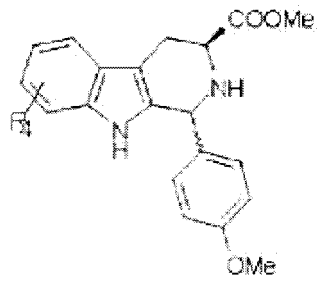
(17b) R_4: 7-F

Exemplo 9: Processo de síntese do composto 17c (IFC-1201-07):



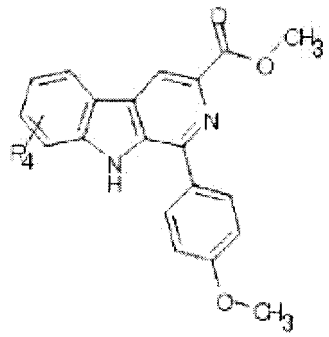
Na suspensão de 5-metoxi-L-triptofano (1 g; 4,27 mmol) em MeOH (5 mL), cloreto de tionila a 0°C (0,37 mL; 5,12 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi refluxada por 4 horas. Análise de HPLC-MS não mostrou material reagente. P-anisaldeído foi adicionado sobre a solução quente (756 mg; 1,1 equivalente) e a mistura foi agitada durante a noite. Análise de HPLC-MS após 14 horas revelou dois diastereoisômeros (79%).

A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada até secagem. O pó resultante foi dissolvido em água (50 mL). DCM foi adicionado (20 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada até pH=7. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_20 e água saturada, e seca com Na2SO4, filtradas e concentradas até ficarem secas. O resíduo (1,85 g) foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, Hexano/AcOEt 3:1) obtendo-se 226 mg da mistura de diastereoisômeros do composto 14c (JHG-1117-49CF1). Rendimento: 15%. HPLC-MS: 95%. Outra impureza não identificada foi obtida (800 mg), devido a sua degradação.



(14c) R_4:6-OCH^3

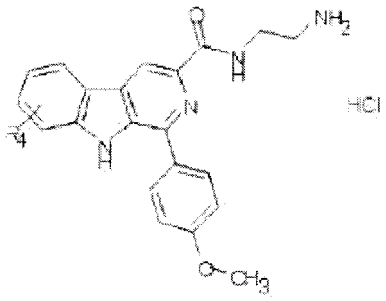
Numa solução do composto 14c (180 mg; 0,49 mmol) em xileno (mistura; 7 mL) adicionou-se enxofre (80 mg; 2,46 mmol). A mistura foi refluxada. Análise de HPLC após 16 horas mostrou conversão total. A reação foi resfriada e MTBE foi adicionado. A solução foi estocada no freezer por 2 horas. O sólido formado foi filtrado e lavado com éter de petróleo para obter 140 mg do composto desejado. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash (SiO2, DCM → DCM/AcOEt 9:1) para obter 14 mg adicionais do composto 15 c (JHG-1117-56S). Ambos os sólidos foram juntos para proporcionar 154 mg. Rendimento: 87%. HPLC-MS: 97%.



(15c) R_4:6-OCH_3

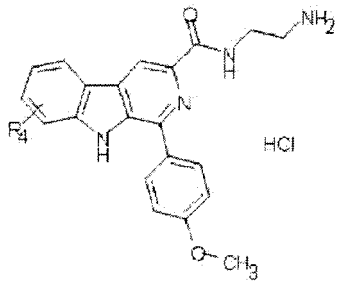
O composto 15c (155mg; 0,428 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (1,1 mL; 17,12 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. TLC revela total conversão. A mistura foi concentrada para remoção de umidade,

coevaporando com adições de H_2O e EtOH a fim de eliminar os traços remanescentes de etilenodiamina. Composto 16c (IFC-1201-07 livre de base) foi obtido: 190 mg (HPLC-MS: 97%).



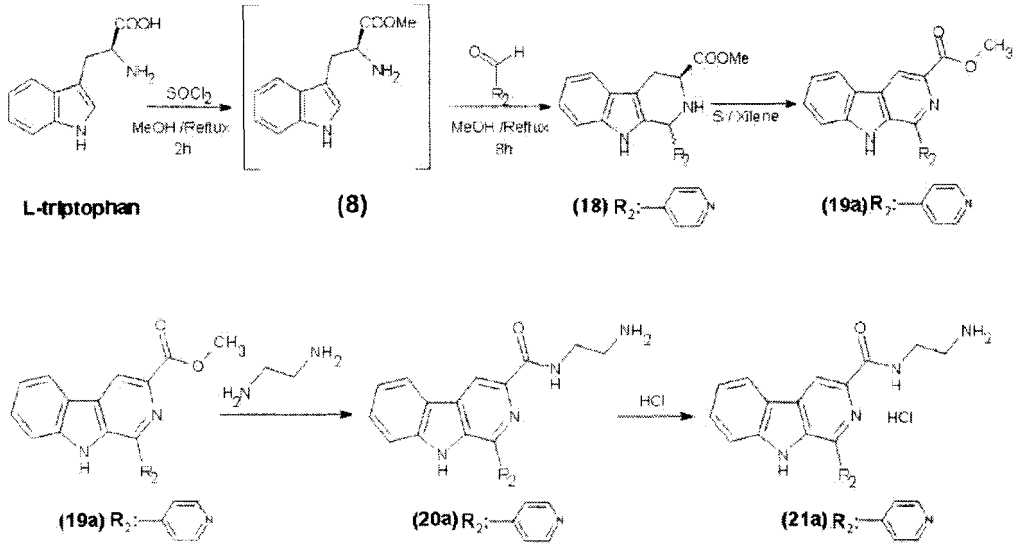
(16c) R_1:6-OCH_3

Finalmente, o composto 16c (190 mg; 0,428 mmol) foi dissolvido em etanol (4,2 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (1,6 mL) foi adicionado. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e filtrada. O produto foi obtido como um sólido amarelo 17c (IFC-1201-07): 160 mg; HPLC-MS: 96 %. Rendimento: 90 % (IFC-1201-07). P.F: 215-216°C.

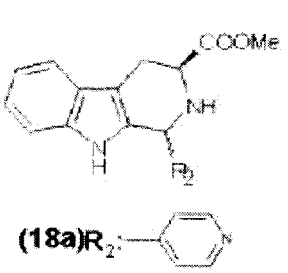


(17c) R_1:6-OCH_3

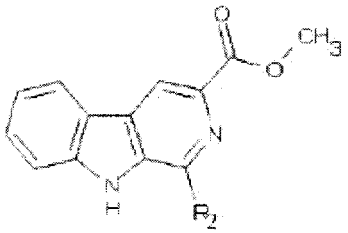
Exemplo 10: Processo de síntese do composto 21a(IFC-1102-79):



À suspensão de L-triptofano (700 mg; 3,42 mmol) em MeOH (7 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (0,3 mL; 1,2 equiv.) gota a gota. Foi observada total solubilização. A mistura foi refluxada (80 °C). Análise de HPLC-MS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa) após 2 horas mostrou conversão total para o éster de metila. O aldeído foi adicionado sobre a solução quente (403 mg; 1,1 equivalente) em partes. A mistura foi refluxada por mais 9 horas. Um sólido amarelo foi obtido, o que tornou impossível a agitação. O sólido foi filtrada e lavada com MeOH. Um sólido amarelo foi obtido: 390 mg. Dados do HPLC-MS indicam que este corresponde ao composto 19a (94%; M=303) em forma de cloridrato. O sólido foi dissolvido em água e solução de $NAHCO_3$ saturada foi adicionada até pH=8. Um sólido branco foi observado na suspensão. Este foi filtrado para gerar o produto 19a (IFC-1102-75S2): 280 mg, HPLC-MS: 99%; Rendimento: 27%. A estrutura foi confirmada por RMN. O primeiro filtrado da reação foi concentrado até secar, solubilizado em água e conduzido ao pH=8n com solução saturada de $NAHCO_3$. Um sólido bege foi obtido. Este foi filtrado até fornecer: 509 mg de uma mistura do composto 18a (62%) e 19a (IFC-1102-75S2)(7%).

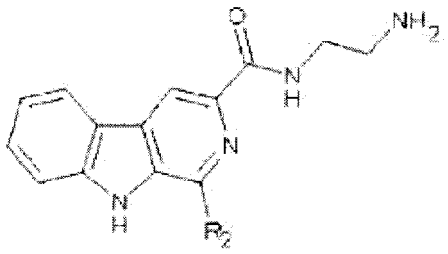


(18a)R2:



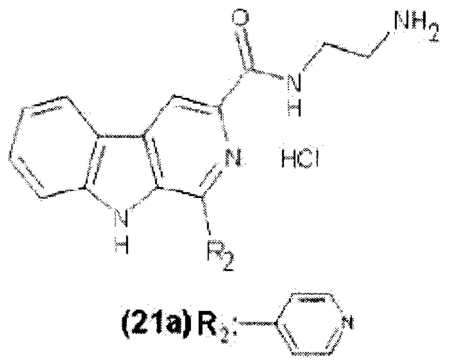
(19a) R2:

Composto 19a (180 mg; 0,59 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (1,6 mL; 40,6 equiv.) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. TLC (Cromatografia de Camada Delgada) mostrou total conversão. A mistura foi concentrada até secar. Um sólido bege foi obtido: 191,5 mg; HPLC-MS: 96% do produto 20a(IFC-1102-79 livre de base); Rendimento: 98%.

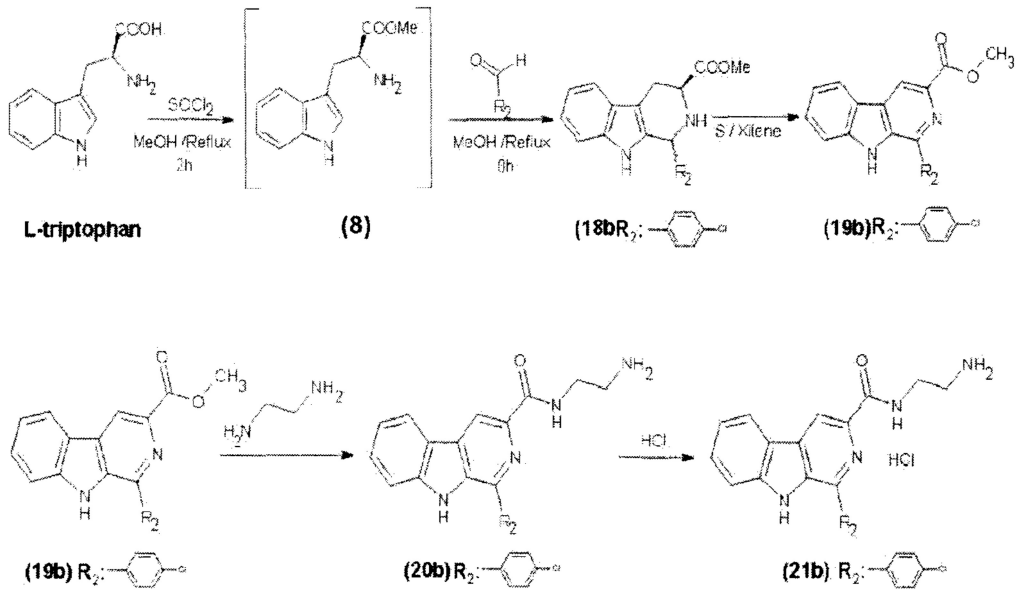


(20a) R2:

Finalmente, o composto 20a (188 mg) foi dissolvido em etanol (5 mL) e HCl 1,25 M em etanol (2,3 mL) foi adicionado gota a gota. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O produto foi obtido como um sólido amarelo 21a (IFC-1102-79): 197 mg; HPLC-MS: 99%. Rendimento: 95%. Este composto foi transferido em dois lotes.

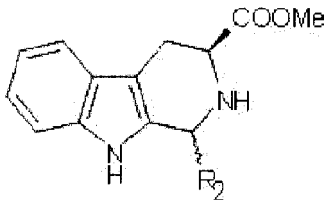


Exemplo 11: Processo de síntese do composto 21b (IFC-1102-92):



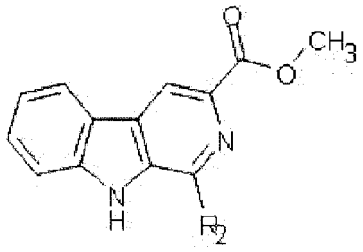
À suspensão de L-triptofano (1g; 4,89 mmol) em MeOH (10 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (0,43 mL; 1,2 equiv.) gota a gota. A solubilização foi observada. A mistura foi refluxada (80°C). Análise de HPLC-MS após 2 horas apresentou total conversão a éster metílico. O aldeído foi adicionado sobre a solução quente (756 mg; 1,1 equiv.) em porções. Análise de HPLC-MS após 10 horas mostrou 3 picos com a massa desejada. Dois deles correspondem aos diastereoisômeros de 18b e outra parece ser a imina intermediária. A mistura foi

refluxada por mais 8 horas a fim de completar a reação. Análise de HPLC após 8 horas não apresentou qualquer evolução com 30 % de imina. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e foi concentrada até secar. O bruto resultante foi dissolvido em água e solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada até o pH=8. Um sólido branco foi formado. Este foi extraído com DCM. A camada orgânica foi lavada com água e água salina, seca com $MgSO_4$ e concentrada. Este sólido foi purificado por cromatografia flash para obter 440 mg de 18b (IFC-1102-82-C2F2)(HPLC-MS: 96%); Rendimento: 28%.



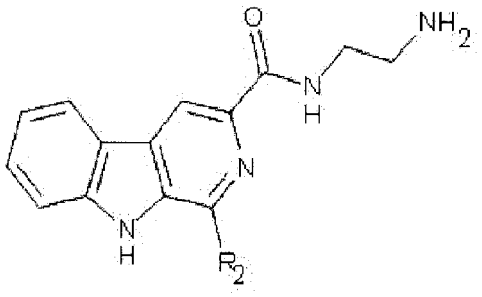
(18b) R_2: 

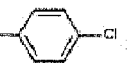
A uma solução de composto 18b (250 mg; 0,73 mmol) em Xileno (mistura; 12 mL) adicionou-se enxofre (64 mg; 2,7 equiv.). A mistura foi refluxada. Análise de HPLC após 20 horas mostrou uma pequena quantidade de produto de base 18b, e então mais enxofre foi adicionado (0,7 equiv.). HPLC após 4 hoas mostrou total conversão. A reação foi resfriada com um banho de gelo por 3 horas. Um sólido levemente vermelho foi obtido, filtrado e lavado com éter de petróleo. O produto 19b (IFC-1102-88S1) foi obtido como um sólido marrom: 189 mg; HPLC-MS: 99%; Rendimento: 77%.



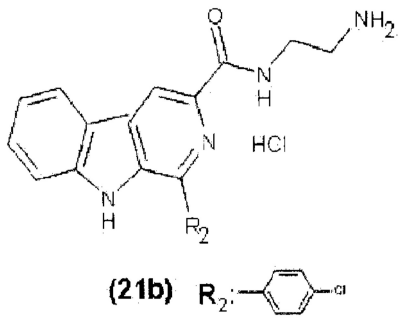
(19b)R_2: R_2: 

Composto 19b (169 mg; 0,5 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (1,6 mL; 48 equiv.) e foi agitado a temperatura ambiente por 16 horas. TLC confirmou total conversão. A mistura foi concentrada até secar. O produto 20b foi obtido como um sólido bege: 174 mg; HPLC-MS: 98%. RMN mostrou uma pequena quantidade de etilenodiamina e depois lavado com água, filtrado e seco. O produto puro 20b (IFC-1102-92 livre de base) foi obtido: 155 mg; Rendimento: 77%.



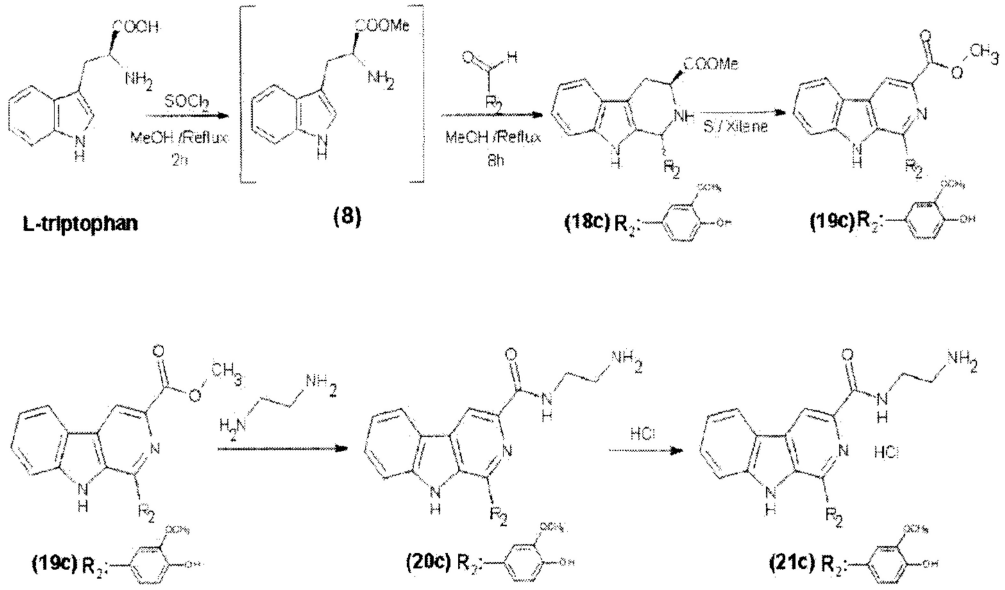
(20b) R_2: 

O composto 20b (155 mg; 0,42 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) foi adicionado gota a gota. Um sólido amarelo foi formado. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O produto foi obtido como um sólido amarelo 21b (IFC-1102-92): 125 mg; HPLC-MS: 98%. Rendimento: 74%. Este composto foi entregue em dois lotes.



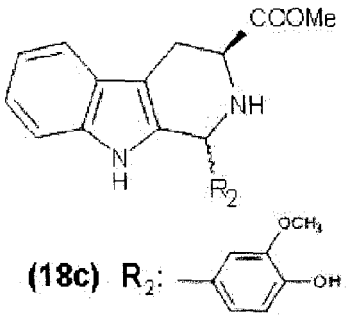
(21b) R_2:

Exemplo 12: Processo de síntese do composto 21c (IFC-1102-93):



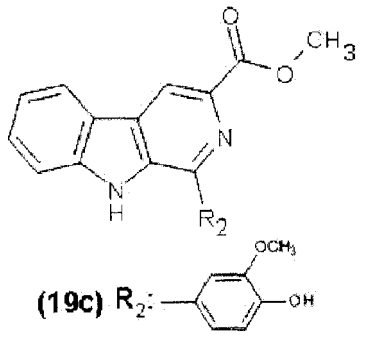
À suspensão de L-triptofano (1g; 4,89 mmol) em MeOH (10 mL) a 0°C, adicionou-se cloreto de tionila (0,43 mL; 1,2 equiv.) gota a gota. A solubilização total foi observada. A mistura foi refluxada (80°C). Análise de HPLC-MS após 2 horas mostrou total conversão a éster metílico. O aldeído foi adicionado sobre a solução quente (818 mg; 1,1 equiv.) em porções. Análise de HPLC-MS após 10 horas apresentou 3 picos com a massa desejada.

Dois deles correspondem ao diastereoisômeros de 18c e outro parece ser um intermediário de imina. A mistura foi refluxada por mais 8 horas a fim de completar a reação. Análise de HPLC após 8 horas apresentou uma pequena evolução com 12% de imina. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada até secar. O material bruto resultante foi dissolvido em água e solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada até pH=8. Um sólido branco foi formado. Este foi filtrado e lavado com água. Um sólido branco foi obtido: 1,03 g (Análise de HPLC revelou o produto 18c (80%) e imina). O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para obter 810 mg de 18c (IFC-1102-83CF1) (HPLC-MS: 99%); Rendimento: 47%.



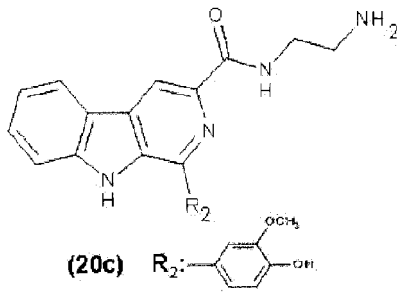
(18c) R_2:

Na solução do composto 18c (250 mg; 0,71 mmol) em Xileno (mistura; 12 mL) adicionou-se enxofre (64 mg; 2,8 equiv.). A mistura foi refluxada. Análise de HPLC após 20 horas revelou uma pequena quantidade de produto de base do composto 18c, e então, mais enxofre foi adicionado (0,7 equiv.). Análise de HPLC após 4 horas apresentou conversão total. A reação foi resfriada com banho de gelo por 3 horas. Um sólido levemente amarelo foi obtido, filtrado e lavado com éter de petróleo. O produto 19c (IFC-1102-89S1) foi obtido como amarelo sólido: 170 mg; HPLC-MS: 92%; Rendimento: 69%.



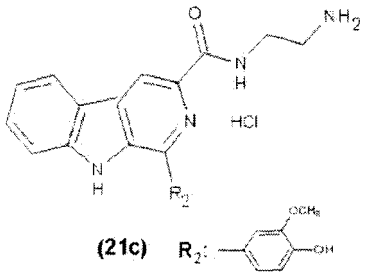
(19c) R_2:

O composto 19c (155 mg; 0,44 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (1,6 mL; 54 equiv.) e foi agitado a temperatura ambiente por 16 horas. Análise de HPLC-MS confirmou total conversão. A mistura foi concentrada até secar. O produto 20c (IFC-1102-93 livre de base) foi obtido como sólido bege: 160 mg; HPLC-MS: 98%; Rendimento: 97%.



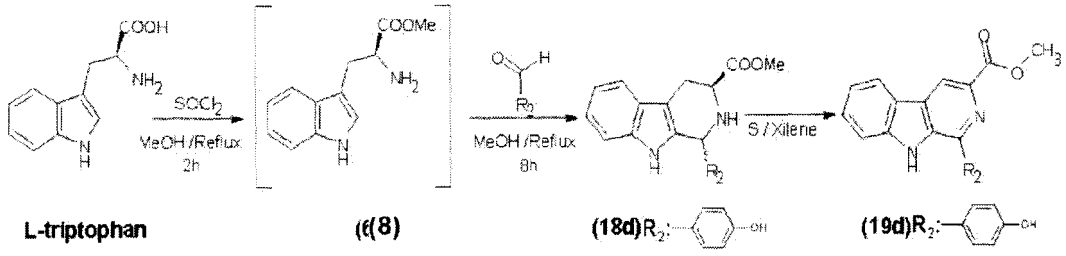
(20c) R_2:

O composto 20c (150 mg; 0,40 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (2 mL) foi adicionado gota a gota. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O produto foi obtido como sólido amarelo 21c (IFC-1102-93): 133 mg; HPLC-MS: 97%. Rendimento: 72% (IFC-1102-93). Este composto foi transferido em dois lotes.

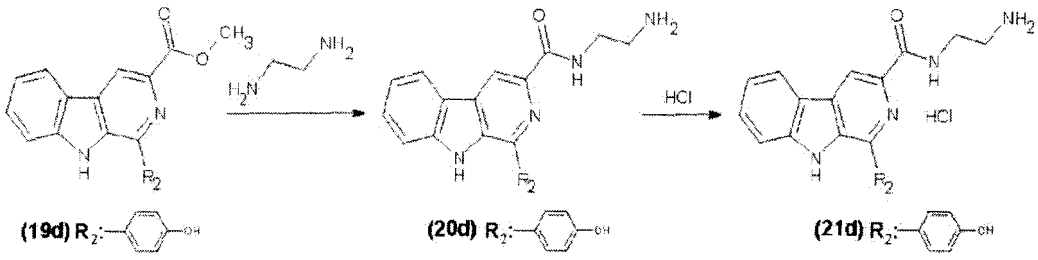


(21c) R_2:

Exemplo 13: Processo de síntese do composto 21d (IFC-1102-94):



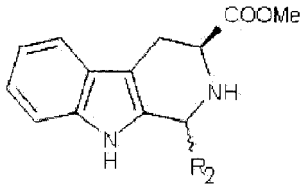
L-triptophan (8) (18d)R_2: (19d)R_2:

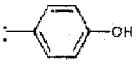


(19d) R_2: (20d) R_2: (21d) R_2:

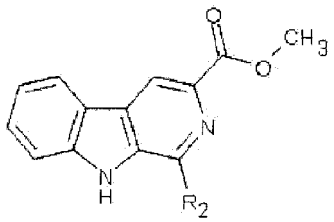
A uma suspensão de L-triptofano (3 g; 14,69 mmol) em MeOH (30 mL) a 0° C foi adicionado cloreto de tionila (1,3 mL; 17,9 mmol) gota a gota, A solubilização total foi observada. A mistura foi refluxada (80°C). Análise de HPLC-MS após 2 horas mostrou conversão total para éster metílico. O aldeído foi adicionado sobre a solução quente (1,97 g; 16,13 mmol) em porções. Análise de HPLC-MS após 28 horas revelou conversão total. O material bruto resultante foi dissolvido em água e solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada até pH=8. Um sólido branco foi formado. O mesmo foi filtrado e lavado com água. Um sólido marrom foi obtido: 3,45g (HPLC: 90%). Este sólido foi

purificado pela cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO2; Hexano/acetona 30%), obtendo-se 1,08 g de 18d (IFC-1102-85CF1) (HPLC-MS: 99%); Rendimento: 23%.



(18d) R_2: 

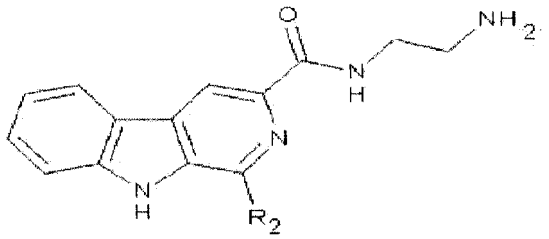
A uma solução do composto 18d (500 mg; 1,55 mmol) em xileno (mistura; 25 mL) adicionou-se enxofre (140 mg; 4,34 mmol). A mistura foi refluxada. HPLC após 64 horas mostrou conversão total. A reação foi resfriada a 0°C durante a noite. Um sólido levemente amarelo foi obtido, filtrado e lavado com éter de petróleo. O composto 19 d (IFC-1102-91S1) foi obtido como sólido amarelo: 170 mg; HPLC-MS: 96%; Rendimento: 82%. P.F: 260-261°C.



(19d) R_2: 

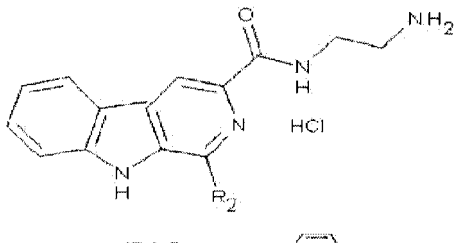
O composto 19d (372 mg; 1,17 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (3,1 mL; 46,8 mmol) e foi agitado a temperatura ambiente durante a noite. HPLC-MS confirmou conversão total. A mistura foi concentrada até secar. O produto 20d (IFC-1102-94

livre de base) foi obtido como sólido bege: 417 mg; HPLC-MS: 94%; Rendimento (quantitativo). P.F: 238-239°C.



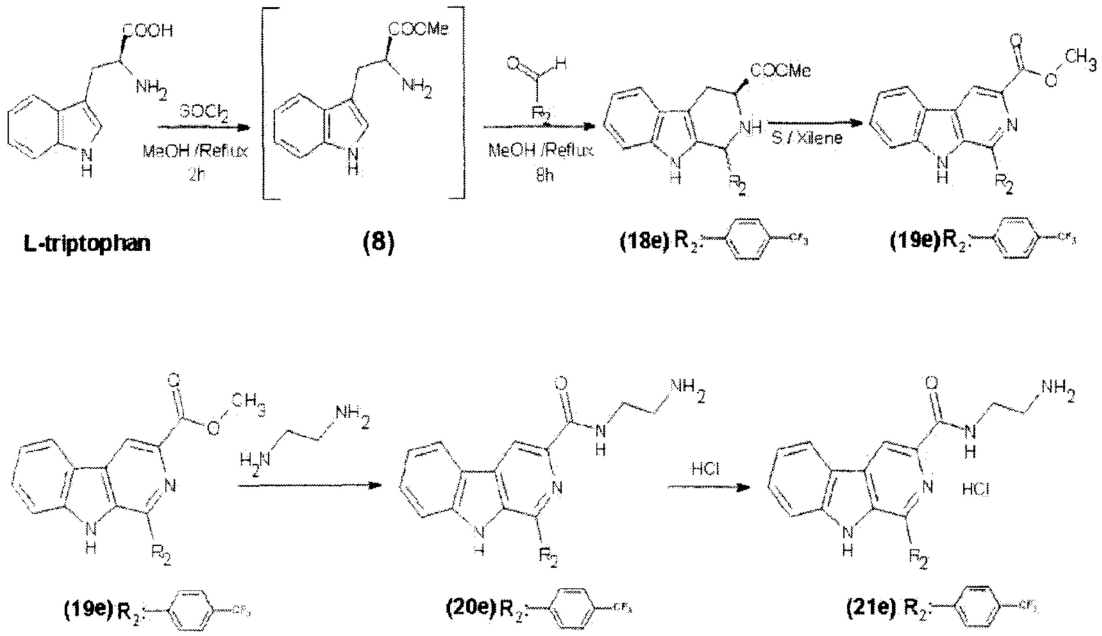
(20d) R_2:

O composto 20d (400 mg; 1,15 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (5 mL) foi adicionado gota a gota. Um sólido amarelo foi amarelo. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O sólido foi lavado com etanol e seco em estufa a 45°C. O produto foi obtido como sólido amarelo 21d (IFC-1102-94): 309 mg; HPLC-MS: 98%. Rendimento: 70%. P.F: 301-303°C. Este composto foi transferido em dois lotes.

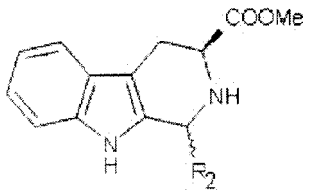


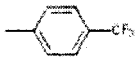
(21d) R_2:

Exemplo 14: Processo de síntese do composto 21e (IFC-1102-96):

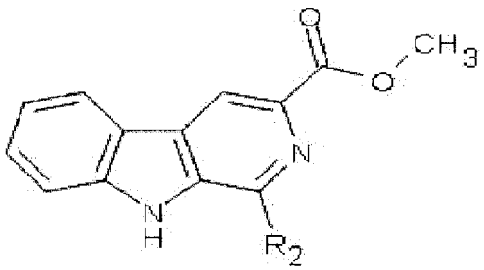


L-triptofano (2,62 g, 12,84 mmol) foi suspenso em MeOH (5,47 mL) e resfriada a 0°C. SOCl2 (1,14 mL, 15,52 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional foi aquecida para o refluxo por 2 horas. LC-MS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa) não apresentou produto de base. 4-(Trifluormetil)-benzaldeído (2,03 mL, 11,89 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em refluxo por 6 horas. Após checar que o fim da reação, a mesma foi evaporada até secar. O resíduo foi solubilizado em água (27 mL) e neutralizado com solução saturada de $NaHCO_3$ (17,28 mL) e lavado com EtOAc (3 x 54 mL). As fases separadas e a camada orgânica foi evaporada até secar. O material bruto foi purificado por cromatografia flash usando Hexano/EtOAc 5:1 a 1:1 como eluente. O composto 18e (AST-1112-83) (2,18 g, Rendimento: 45,4%) foi obtido como um sólido marrom claro. LC-MS: 95,6%.



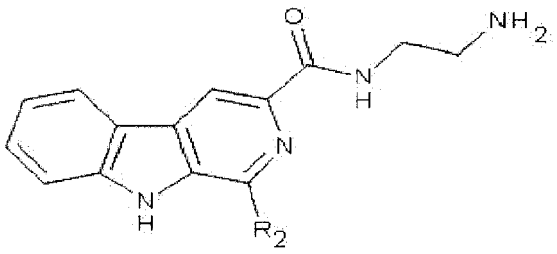
(18e) R_2: 

O composto 18e (2,18 g; 5,82 mols) foi suspenso em uma mistura de xileno (81 mL) e S (0,465 g, 14,55 mols) foi adicionado. A mistura foi refluxada durante a noite. LC-MS não mostrou produto de base. A mistura reacional foi resfriada a 4°C e um sólido foi filtrado e lavado com éter de petróleo (10 mL). O composto 19e (AST-1112-84) (1,4g, Rendimento de 65%) foi obtido como um sólido marrom. LC-MS=98,5%.



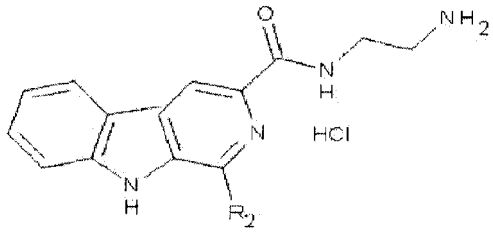
(19e) R_2: 

O composto 19e (1,0g; 2,7 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (7,2 mL; 40 equiv.) e foi agitado a tamperatura ambiente por 16 horas. HPLC-MS confirmou conversão total. A mistura foi concentrada até secar. O produto 20e (IFC-1102-96) foi obtido como sólido bege: 1,07g; HPLC-MS: 98%. Rendimento: 99%.



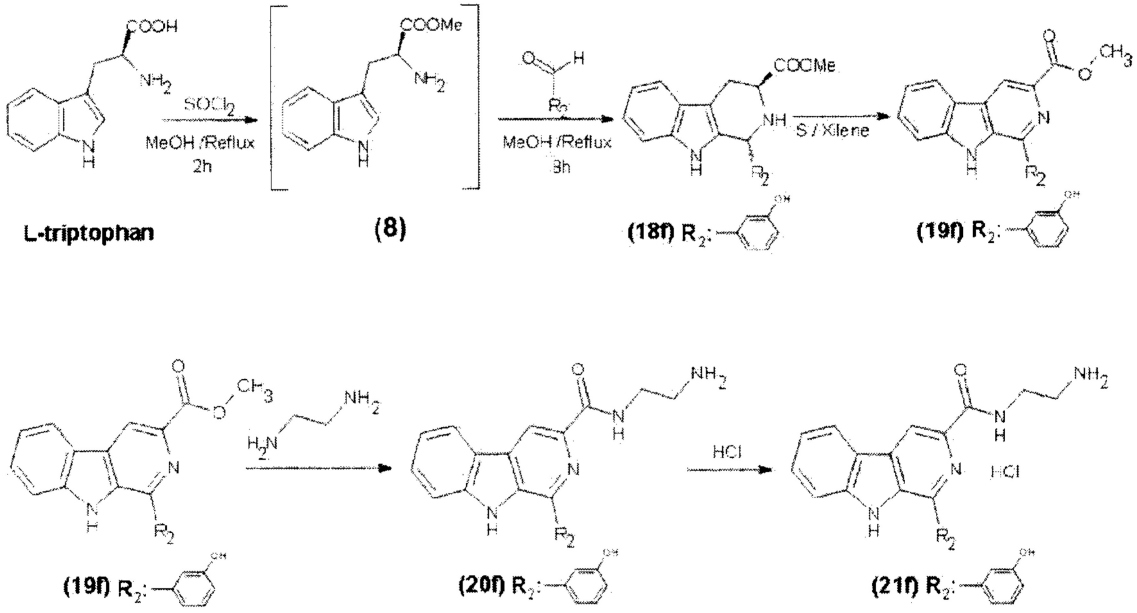
(20e) R_2:

O composto 20e (513 mg; 1,28 mmol) foi dissolvido em etanol (13 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (5 mL) foi adicionado gota a gota. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O produto 21e (IFC-1102-96) foi obtido como um sólido amarelo: 465 mg; HPLC-MS: 98%. Rendimento: 84%. P.F: 283-284°C.

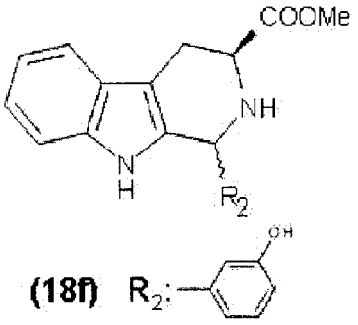


(21e) R_2:

Exemplo 15: Processo de síntese do composto 21f (IFC-1201-06):

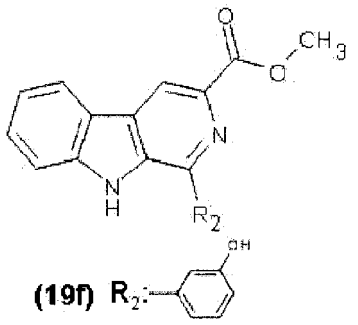


L-triptofano (2,00g, 9,88 mols) foi suspenso em MeOH (20 mL) e resfriado a 0°C. SOCl2 (0,87 mL, 12 mmols) foi adicionado em gotas e a mistura reacional foi aquecida no refluxo por 2 horas. LC-MS não revelou produto de base. 3-hidroxibenzaldeído (1,31 g, 10 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada e mantida sob refluxo durante a noite. Após checar o fim da reação, o mesmo foi evaporado até secar. O resíduo foi solubilizado em água (27 mL) e neutralizado com solução saturada de NaHCO3 (17,28 mL). Um sólido marrom foi formado e filtrado. Este sólido foi purificado por cromatografia flash usando Hexano/Acetona 7:3 até 1:1 como eluente. O composto 18f (IFC-1102-90CF1)(945 mg, Rendimento 30%) foi obtido como um sólido marrom claro. LC-MS: 98%.



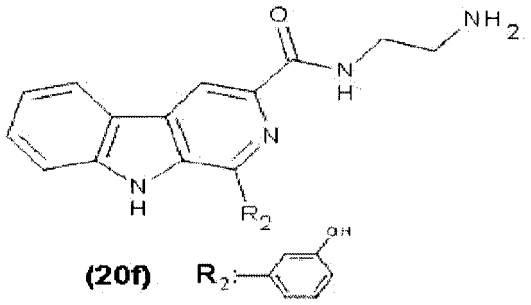
(18f) R_2:

O composto 18f (445 mg, 1,38 mmol) foi suspenso em uma mistura de xileno (25 mL) e S (133 mg, 4,15 mmol) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 44 horas. LC-MS não revelou produto de base. A mistura reacional foi resfriada a 4°C e um sólido foi filtrado e lavado com éter de petróleo (10 mL). O composto 19f (IFC-1201-02S1)(263 mg, Rendimento de 60%) foi obtido como um sólido marrom. LC-MS: 90%.



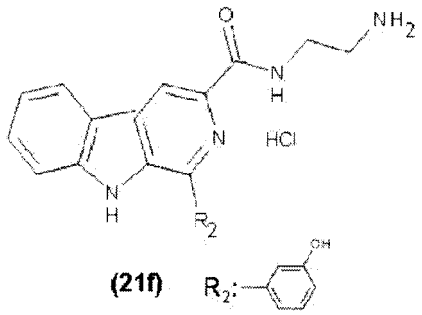
(19f) R_2:

O composto 19f (263 mg; 0,82 mmol) foi dissolvido em etilenodiamina (2,6 mL; 39 mmol) e foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. HPLC-MS confirmou conversão total. A mistura foi concentrada até secar. O produto 20f (IFC-1201-06) foi obtido como sólido bege: 196,8 mg; HPLC-MS: 91%. Rendimento: 75%.



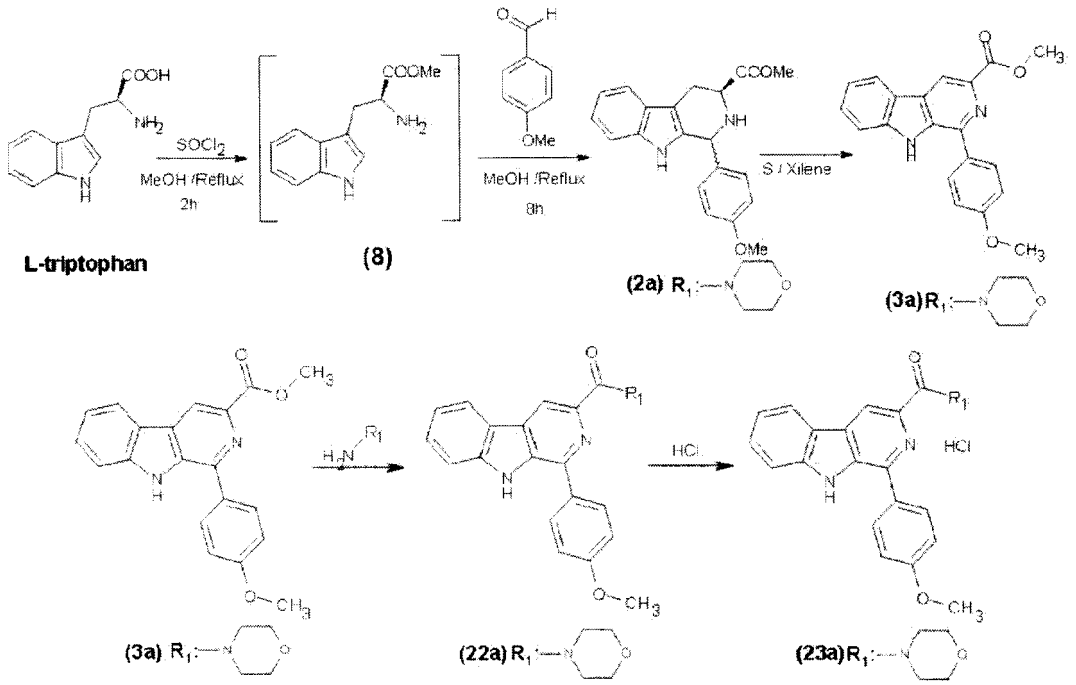
(20f) R_2:

O composto 20f (196 mg; 0,61 mmol) foi dissolvido em etanol (4 mL) e HCl 1,25 M em EtOH (1,5 mL) foi adicionado em gotas. Um sólido amarelo foi formado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada. O produto 21f (IFC-1201-06) foi obtido como um sólido amarelo: 108 mg; HPLC-MS: 96%. Rendimento: 52%.

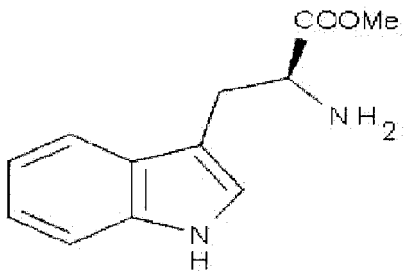


(21f) R_2:

Exemplo 16: Processo de síntese do composto 23a (JHG-1117-24):

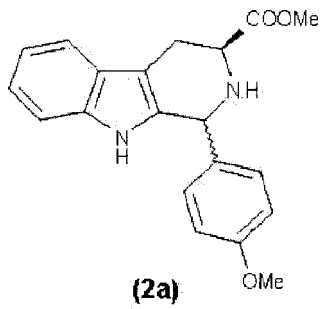


L-triptofano (20g, 0,098 mol) foi suspenso em metanol (100 mL). Esta suspensão foi resfriada a 0°C e SOCl2 (8,75 mL, 0,12 mol) foi adicionado gota a gota. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 2,5 horas. Durante este tempo, o produto de base foi completamente dissolvido e a solução permaneceu na cor alaranjada escura. Após 2 horas, uma alíquota foi concentrada até secar e analisada por HPLC-MS (99% de composto 6 (IQT-11-37)) e RMN-H1 checando que o produto de base foi consumido.



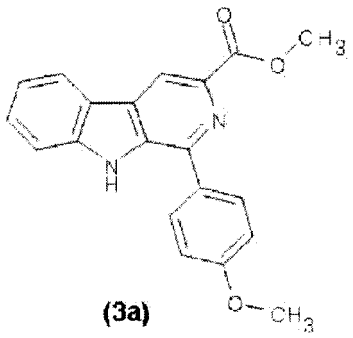
(8)

P-anisaldeído (32,5 mL, 0,28 mL) foi adicionado sobre a solução previamente preparada, e esta mistura foi refluxada por 15 horas. Após este tempo, o andamento da reação foi checada por HPLC-MS. O produto de base foi consumido. A mistura reacional foi concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em H_2O (250 mL) e neutralizada até pH~7 com solução saturada de $NaHCO_3$ (~100 mL). Esta solução foi extraída com acetato de etila (3x400 mL). A camada orgânica foi lavada com H_2O (2x400 mL) e solução saturada de NaCl (2x200 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na2SO4, filtrada e concentrada até secar para obter 30g do composto 2a(IQT-11-37) (Rendimento: 91%) de um material bruto (HPLC-MS(pureza): 94%) da mistura de dois diastereoisômeros. O material bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.



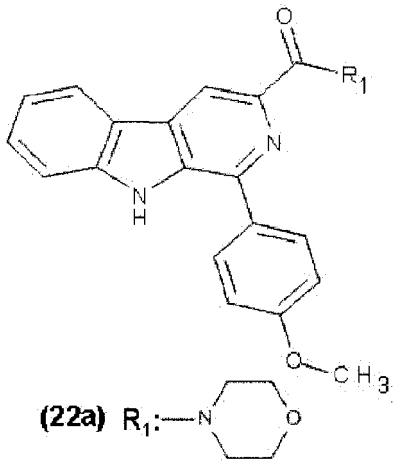
(2a)

O composto 2 (29,22g, 0,087 mol) foi suspenso em uma mistura de xileno (1080 mL) e S (13,9g, 0,43 mol) foi adicionada. A mistura foi refluxada por 22 horas. TLC e LC-MS: nenhum produto de base foi observado. Após este tempo, a reação foi resfriada a 3°C e mantida em agitação durante a noite. O sólido marrom foi filtrado, lavado com éter de petróleo. A checagem por HPLC-MS (94% de 3a e 3% de xileno) e RMN-1H mostrou que o composto 3a não estava puro. Sólido marrom (21,5g) foi purificado por cromatografia de flas em gel de sílica (DCM → DCM → AceOEt 9:1) para obter o composto 3a puro (IQT-11-37)(15,1g; Rendimento: 52%).



(3a)

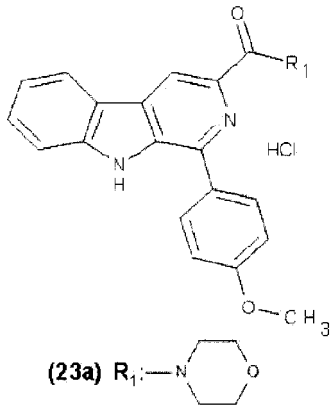
Morfolina (0,5 mL; 6 mmol) foi adicionada à suspensão do composto 3a (400 mg, 1,20 mmol)em EtOH (4 mL) à temperatura ambiente. Produto de base foi solubilizado e a mistura foi aquecida para refluxo. Após 43h, LC-MS não apresentou produto de base (42% do composto 22a). A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e água (15 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 30 minutos e filtrada. O sólido de cor creme obtido (260 mg) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Hexano:AcOEt 1:1) para proporcionar o composto 22a puro (JHG-1117-11-CF1)(140 mg; LC-MS: 100%; Rendimento: 30%).



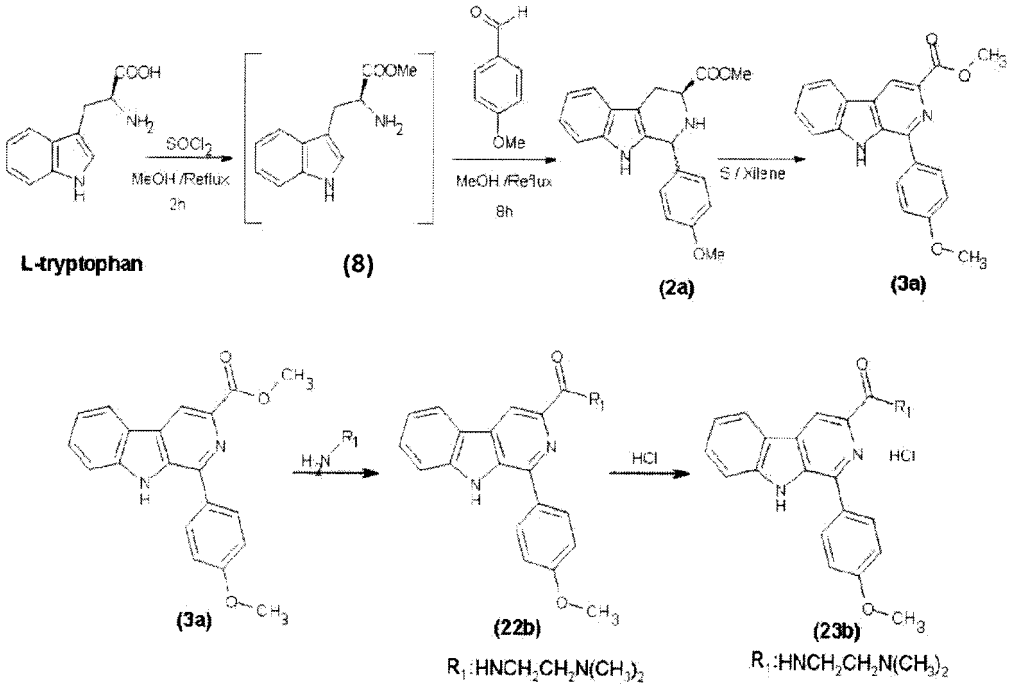
(22a) R_1:—N O

O composto 22a (136 mg; 0,34 mmol) foi tratado com uma solução de HCl 1,25 M (g) em EtOH !13,6 mL; 17 mmol) e agitada durante a noite. O sólido levemente amarelo precipitado foi filtrado e

lavado com EtOH gelado para obter composto 23a (JHG-1117-24)(130 mg; LC-MS: 99%; Rendimento: 83%). 118 mg foram transferidos em dois lotes.

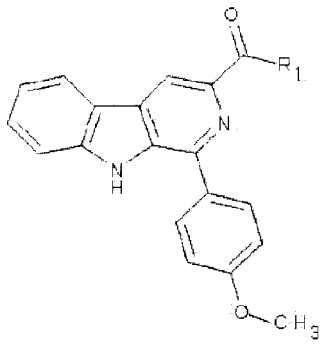


Exemplo 17: Processo de síntese do composto 23b (JHG-1117-24):



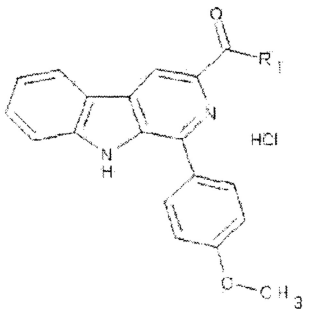
O composto 3a (0,60 g, 1,8 mmol)(ver Exemplo 16) foi dissolvido e agitado em N,N-dimetiletilenodiamina (8,2 mL, 75,1 mmol) a temperatura ambiente durante a noite. TLC após 15

horas revelou produto de base remanescente. A mistura foi aquecida até 50°C e depois de 4 horas adicionais, a reação foi finalizada. A mistura foi concentrada até secar para remover o excesso de dimetiletilenodiamina. O material bruto foi triturado em água e filtrado para obter 490 mg de um sólido marrom que foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Acetona → acetona:etanol 9:1). O composto 22b puro (JHG-1117-5-CF1) foi obtido como um sólido levemente amarelo (240 mg; LC-MS: 100%; Rendimento: 34%).



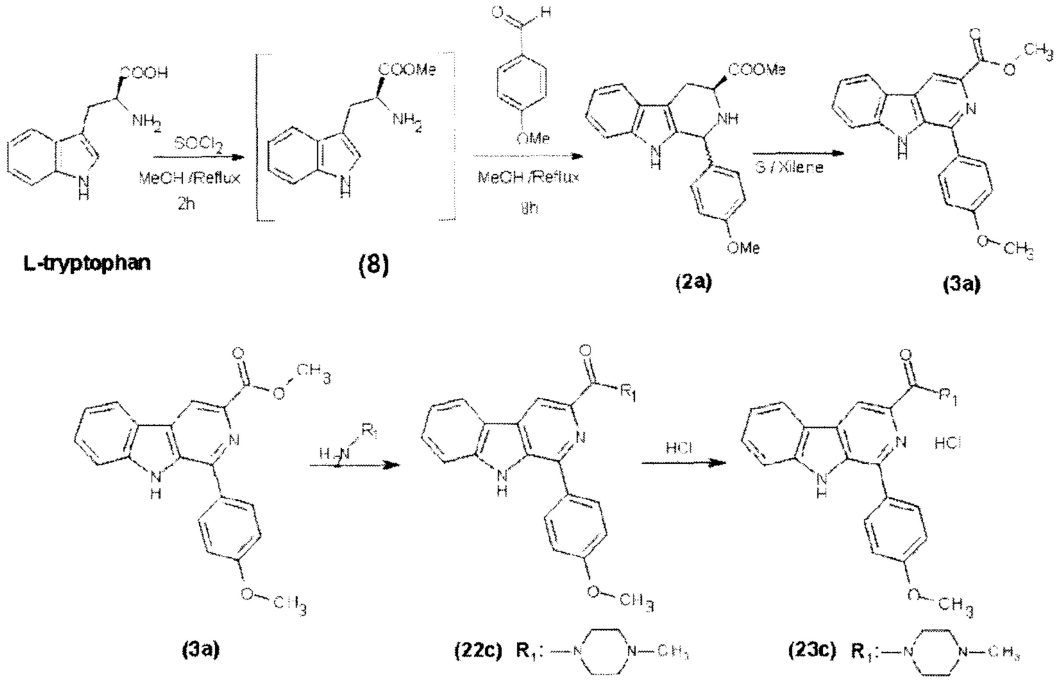
(22b) R_1:$HNCH_2CH_2N(CH_3)_2$

O composto 22b (240 mg; 0,618 mmol) foi tratado com uma solução de HCl 1,25 M (g) em EtOH (24,7 mL; 30,9 mmol). A solução laranja formada foi agitada a temperatura ambiente por 15 horas. O solvente foi removido e o óleo avermelhado resultante foi triturado com iPrOH por 2 horas. O sólido obtido foi filtrado, lavado com MTBE para proporcionar o composto 23b puro (JHG-1117-26)(170 mg; LC-MS: 100%; Rendimento: 65%). 120 mg foram transferidos(2 lotes).



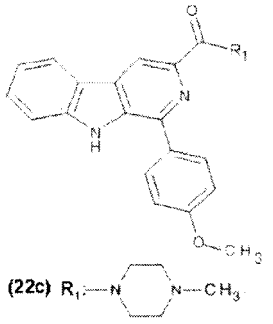
(23b) R_1:$HNCH_2CH_2N(CH_3)_2$

Exemplo 18: Processo de síntese do composto 23c (JHG-1117-28):

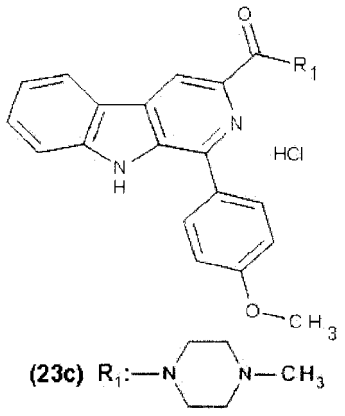


Na suspensão com composto 3a (ver Exemplo 16) (400 mg, 1,20 mmol) em EtOH (4 mL) a temperatura ambiente, adicionou-se N-metilpiperazina (5,4 mL; 48,7 mmol). O produto de base foi dissolvido e a solução amarela foi aquecida para refluxo. Após 137 horas, LC-MS mostrou ausência de produto de base (27% do composto 22c). A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada até secar. O óleo preto resultante foi precipitado em áua (10 mL) e o sólido marrom claro obtido foi

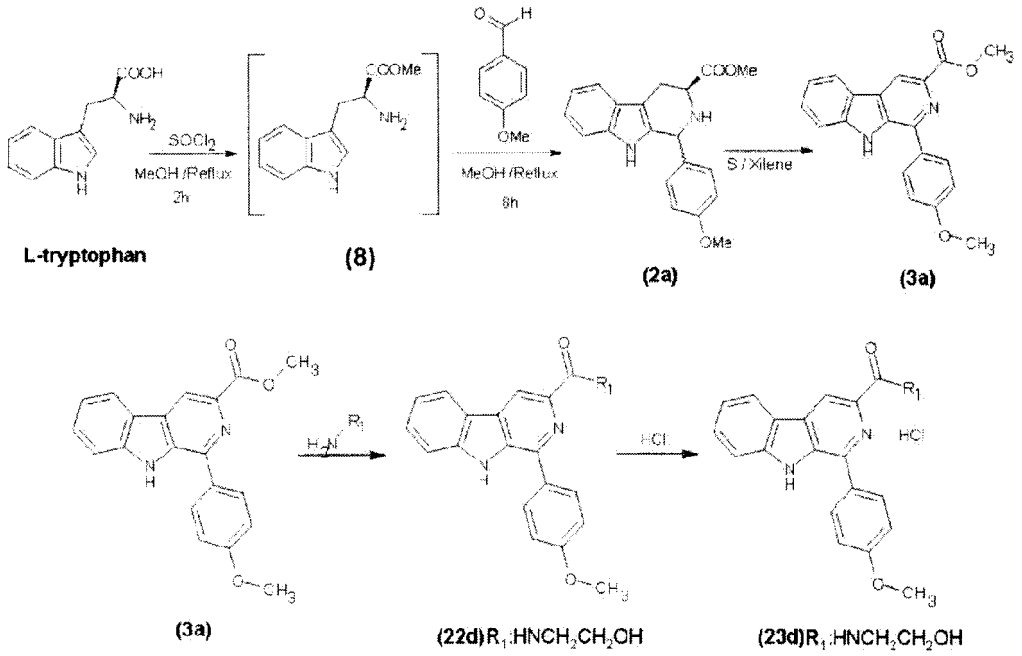
filtrado, lavado com água e seco. Este sólido (330 mg; 49% de 22c por LC-MS) foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Acetona → acetona:EtOH 10:1) para obter o composto 22c puro (JHG-1117-10-CF1)(147 mg; LC-MS: 96%; Rendimento: 30%).



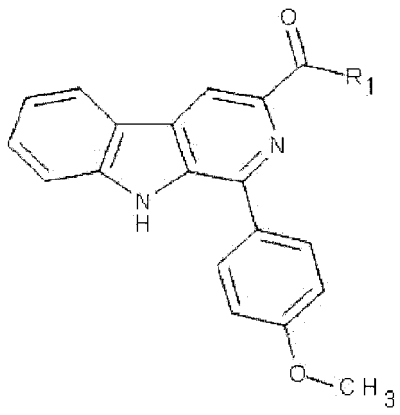
O composto 22c (136 mg; 0,340 mmol) foi tratado com uma solução de HCl 1,25 M (g) em EtOH (13,6 mL; 17,0 mmol) e agitado durante a noite. O sólido levemente amarelado precipitado foi filtrado e lavado com EtOH gelado para obter o composto 23c puro (JHG-1117-28) (148 mg; LC-MS: 97%; Rendimento: 99%). 132 mg foram transferidos (2 lotes).



Exemplo 19: Processo de síntese do composto 23d (JHG-1117-30S):

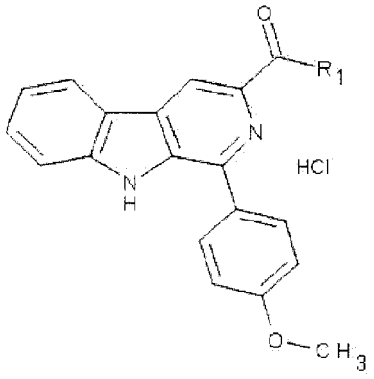


Um mistura do composto 3a (ver Exemplo 16)(0,50 g, 1,50 mmol) e 2-aminoetanol (2,7 mL, 45 mmol) foi aquecida a 100°C e agitada por 5 horas. TLC não apresentou produto de base. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se água (20 mL). Após 10 minutos, o sólido branco precipitado foi filtrado e seco a vácuo para obter o composto 22d (JHG-1117-30S) (500 mg; LC-MS: 99%; Rendimento 92%).



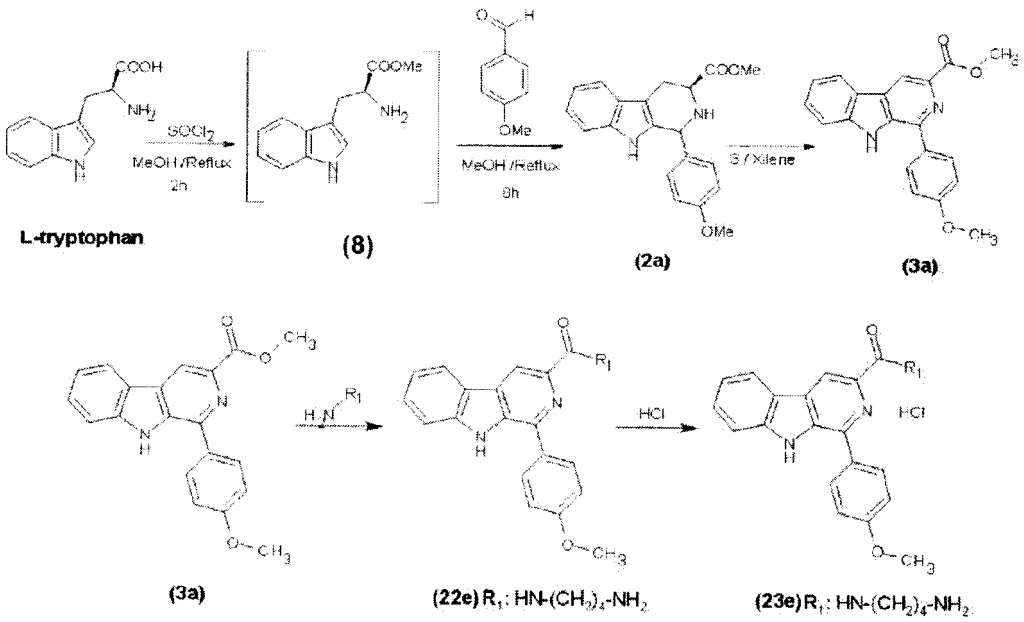
(22d) R_1: $HNCH_2CH_2OH$

A suspensão do composto 22d (370 mg; 1,02 mmol) em uma solução de HCl (g) 1,25 M em EtOH (24,6 mL; 30,72 mmol) foi agitada por 5 horas. Após este tempo, o produto de base foi desaparecido através da análise de TLC. O sólido precipitado do composto 23d (JHG-1117-41) foi filtrado e seco a vácuo durante a noite (330 mg; LC-MS: 100%; Rendimento: 81%). 126 mg foram transferidos (dois lotes).

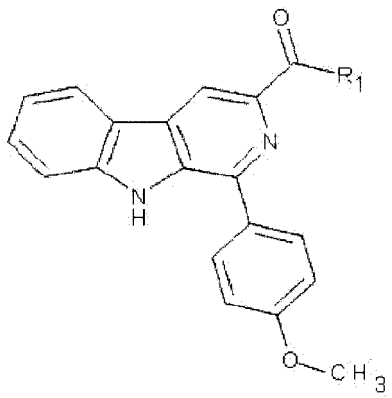


(23d) R_1: $HNCH_2CH_2OH$

Exemplo 20: Processo de síntese do composto 23e (JHG-1117-8):



Na solução do composto 3a (ver Exemplo 16) (0,50 mg, 1,50 mmol) em DCM (5 mL), adicionou-se 1,4-diaminobutano (2,65 g, 30 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. TLC após 22 horas mostrou que não houve produto de base remanescente. Água (15 mL) foi adicionada e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (8x30 mL) e água salina saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada até secar. O óleo amarelo obtido (700 mg) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Acetona → acetona: EtOH 9:1) e depois, tratada com MTBE e concentrada até secar (este tratamento foi repetido em duplicata) proporcionando o composto 22e (JHG-1117-8) como um sólido esverdeado (420 mg; LC-MS: 97%; Rendimento: 72%).

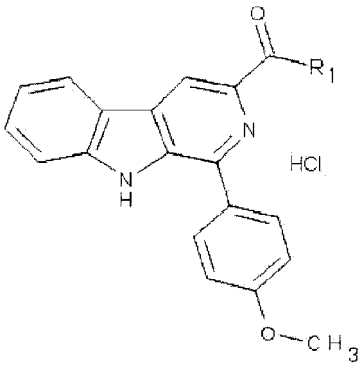


(22e) R_1: $HN\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH_2$

O composto 22e (390 mg; 1,00 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl 1,25 M (g) em EtOH (35 mL; 43,7 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 horas.

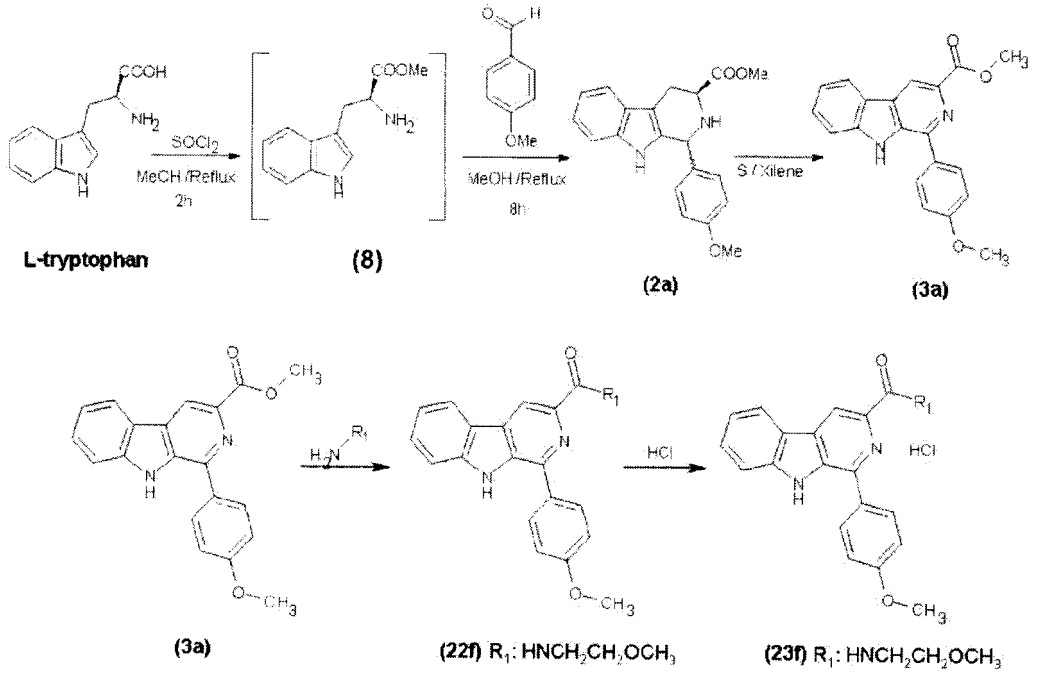
O solvente foi removido e o óleo avermelhado resultante foi triturado com iPrOH por 2 horas, filtrado e lavado com uma mistura iPrOH-MTBE 1:1 para obter um sólido marrom claro (LC-MS: 87% 23e). Este sólido foi suspenso em iPrOH quente (15 mL) e agitado por 3 horas. A suspensão quente foi filtrada e seca

para obter o composto 23e puro (JHG-1117-27-S2) como sólido bege (160 mg; LC-MS: 97%; Rendimento: 38%). 124 mg do composto 23e foram transferidos (dois lotes).



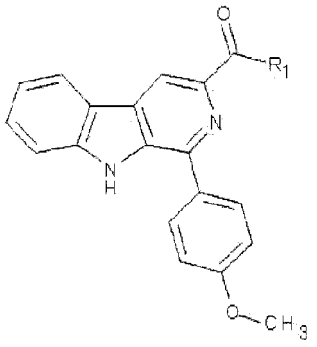
(23e) R_1: $HN-(CH_2)_4-NH_2$

Exemplo 21: Processo de síntese do composto 23f (IFC-1201-09):



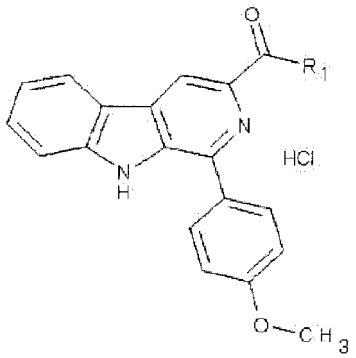
O composto 3a (obtido pelo processo revelado no Exemplo 16) (1,0 g; 3,0 mmol) foi dissolvido em 2-metoxietilamina (6,7 mL; 78 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3

dias. Após este tempo, um sólido branco foi formado. Este sólido foi filtrado e lavado com água e seco na estufa a 45°C. 616 mg do composto 22f (IFC-1201-09 livre de base) foram obtidos (LC-MS: 98%; Rendimento: 55%). P.F: 200-201°C.



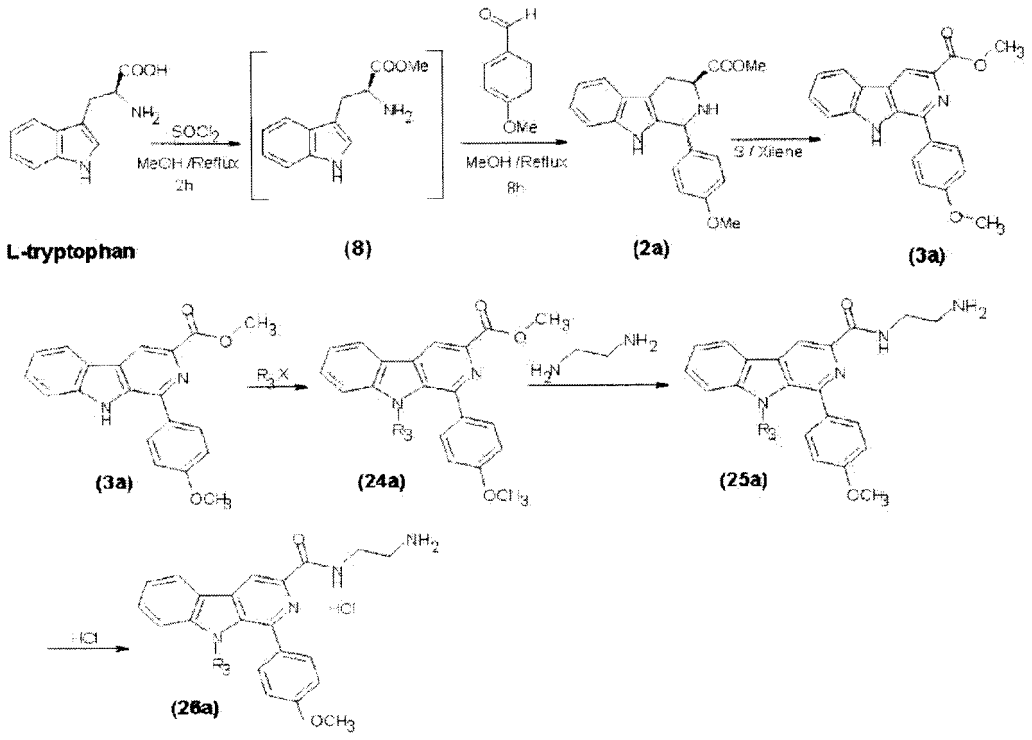
(22f) R_1: $HNCH_2CH_2OCH_3$

O composto 22f (362 mg; 0,93 mmol) foi solubilizado em etanol (9 mL) e adicionou-se uma solução de HCl(g) 1,25 M em EtOH (3,5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Um sólido amarelo foi formado, filtrado e lavado com EtOH para obter 300,7 mg de um sólido amarelo (Rendimento: 75%, LC-MS: 87% 23f). (IFC-1201-09) foi transferido (dois lotes). P.F: 109-110°C.

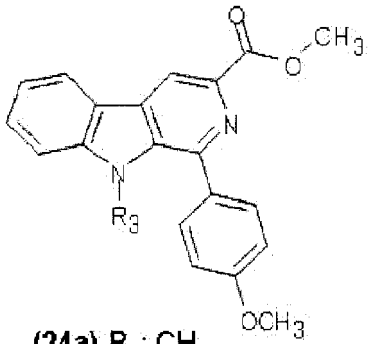


(23f) R_1: $HNCH_2CH_2OCH_3$

Exemplo 22: Processo de síntese do composto 26a (JHG-1117-29):

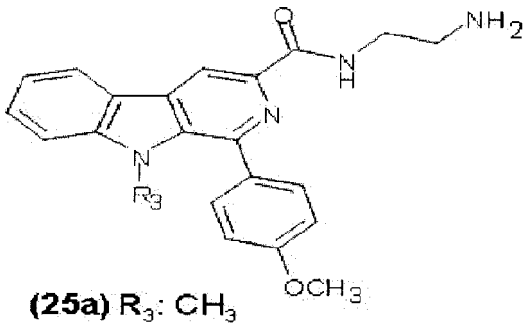


Na solução do composto 3a (ver Exemplo 15) (300 mg, 0,9 mmol) em DMF anidro (5 mL), sob atmosfera de N2 a temperatura ambiente, uma dispersão de NaH 60% em óleo mineral (55mg, 1,35 mmol)foi adicionada (tornando a mistura numa solução vermelha). A mistura foi agitada por 10 minutos e Mel (0,17 mL; 2,7 mmol) foi adicionada em gotas. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante a noite. LC-MS mostrou ausência de produto de base. Água (25 mL) e AcOEt (25 mL) foram adicionados e as fases separadas. A camada orgânica foi lavada com H2O (2x) e água salina, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até secar. O óleo amarelo resultante (370 mg) foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Hexano-AcOEt 2:1 → 1:1) para proporcionar o composto 24a (JHG-1117-14-CF1) como um sólido amarelo claro (260 mg; LC-Ms: 100%; Rendimento: 84%).



(24a) R_3: CH_3

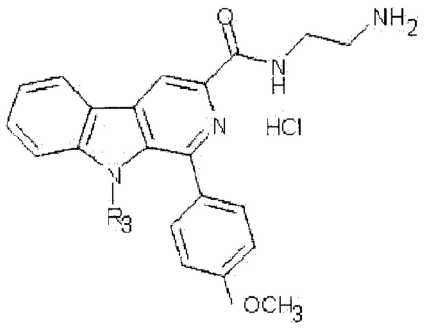
Adicionou-se etilenodiamina (2 mL; 30 mmol) a uma solução do composto 24a (0,50 g, 1,5 mmol) em DCM (3 mL), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. TLC após 15 horas mostrou ausência de produto de base remanescente. Água (10 mL) foi adicionada e DCM evaporado. O sólido creme precipitado foi filtrado e lavado várias vezes com água (3 x 10 mL) a fim de eliminar o excesso de etilenodiamina. O composto 25a puro (JHG-1117-19-S) foi obtido como sólido bege (270 mg; LC-MS: 98%; Rendimento: 96%).



(25a) R_3: CH_3

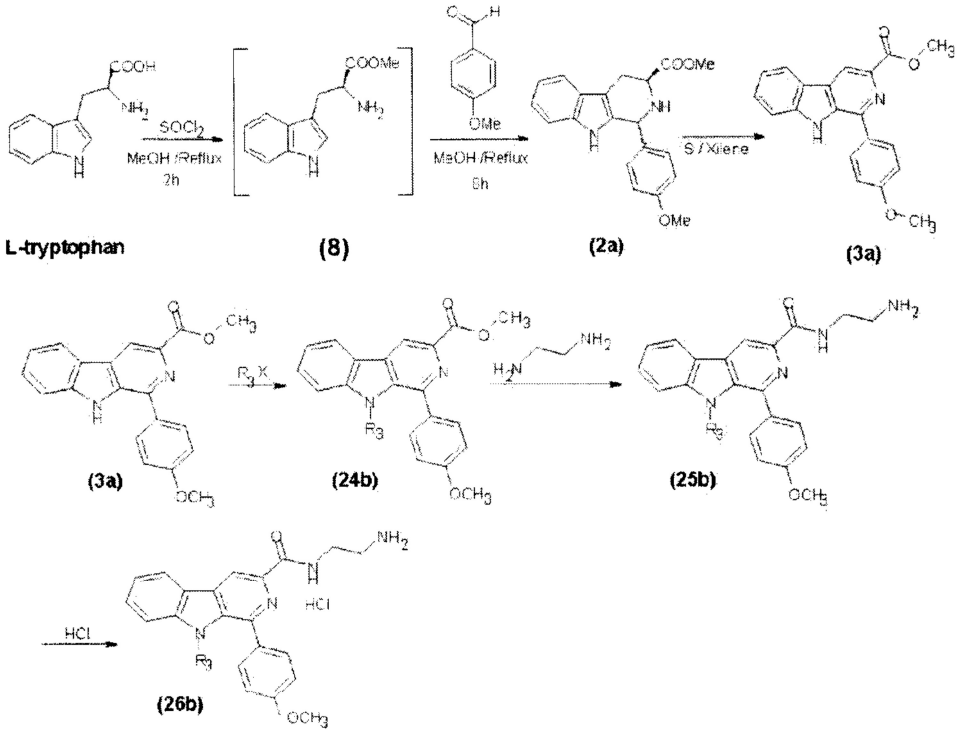
O composto 25a (260 mg; 0,694 mmol)foi tratado, a temperatura ambiente, com uma solução de HCl 1,25 M (g) em EtOH (18 mL; 22,5 mmol) e a solução inicial se transformando em suspensão após 5 minutos de agitação. Após 15 horas nesta temperatura, a mistura foi filtrada, lavada com EtOH gelado e seca a vácuo durante a noite (285 mg; LC-MS: 98%; Rendimento:

quantitativo). 132 mg do composto 26a (JHG-1117-29) foram transferidos (dois lotes).



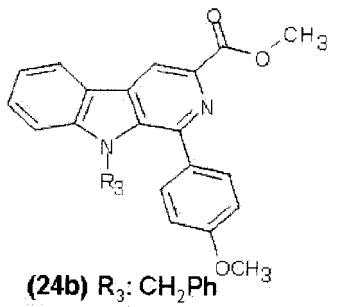
(26a) R_3: CH_3

Exemplo 23: Processo de síntese do composto 26b (JHG-1117-43)



Numa solução de composto 3a (ver Exemplo 16) (500 mg, 1,5 mmol) em DMF anidro (10 mL), sob atmosfera de N2 a temperatura ambiente, a dispersão de NaH 60% em óleo mineral (90 mg, 2,25

mmol) foi adicionada (tornando a mistura em solução vermelha). A mistura foi agitada por 10 minutos e brometo de benzila (0,72 mL; 6,02 mmol) foi adicionado em gotas. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 4,5 horas. TLC apresentou ausência de produto de base. Água (50 mL) e AcOEt () foram adicionados e as fases separadas. A camada orgânica foi lavada com H_2O (3x), com solução saturada de NH_4Cl e solução salina, e seca com excesso de sulfato de sódio, filtrada e concentrada até secar. O sólido resultante (1,5 g) foi triturado com acetona para obter um sólido branco (210 mg; LC-MS: 99%; JHG-1117-31-S). O filtrado foi concentrado (900 mg) e purificado por cromatografia flash em sílica gel (Hexano-AcOEt 4:1 → 3:1) para proporcionar outro sólido branco (280 mg; LC-MS: 100%; JHG-1117-31-CF1). Ambos os sólidos foram misturados para obter o composto 24b (JHG-1117-31) 490 mg (Rendimento: 77%).

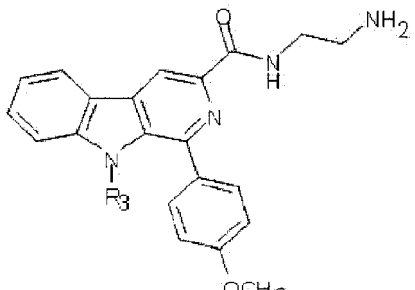


(24b) R_3: CH_2Ph

CH_2Ph: grupo benzila

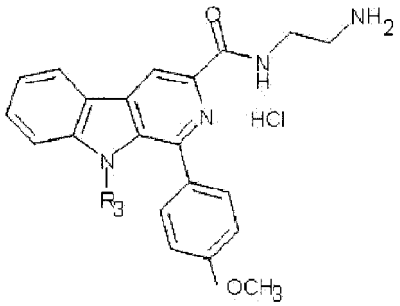
Numa solução do composto 24b (450 mg, 1,066 mmol) em DCM (7 mL), etilenodiamina (2 mL; 30 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. TLC após 15 horas mostrou ausência de produto de base remanescente. Água (15 mL) nfoi adicionada e DCM evaporado. O sólido laranja suspenso em água foi triturado até que um sólido fosse formado. A filtração e lavagem com água e a secagem forneceu o

dado sólido puro do composto 25b (JHG-1117-37-S2)(404 mg; LC-MS: 99%; Rendimento: 84%).



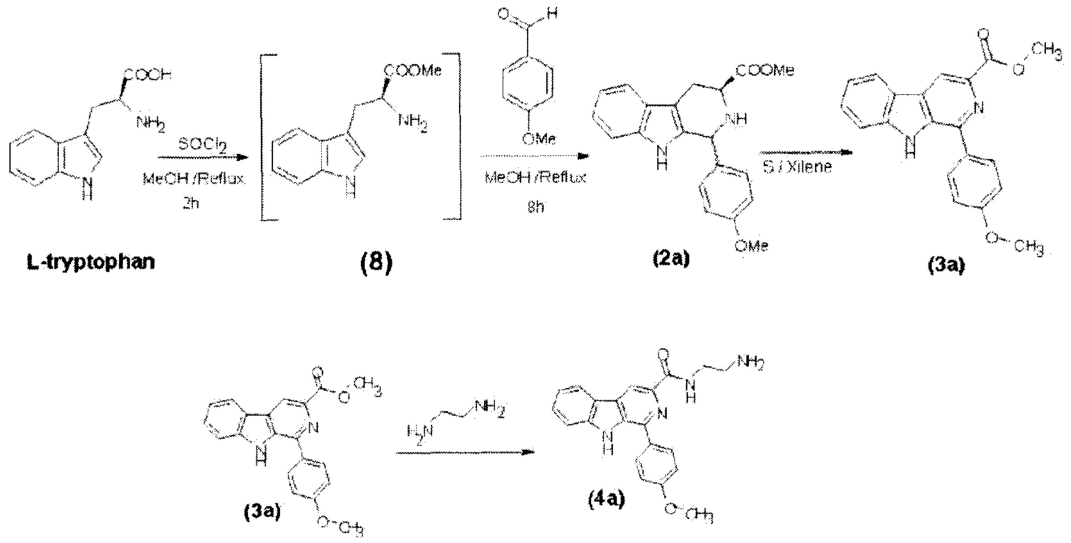
(25b) R_3: CH_2Ph

O composto 25b (400 mg; 0,889 mmol) foi tratado, a temperatura ambiente, com uma solução de HCl(g) 1,25 M em EtOH (21,3 mL; 26,67 mmol) e a solução inicial se tornou em suspensão após 5 minutos de agitação. Após 2 horas a esta temperatura, a mistura foi filtrada, lavada com excesso de EtOH gelado e seco a vácuo durante a noite (230 mg; LC-MS: 100%; Rendimento: 53%). 127 mg (JHG-1117-43) foi transferido (dois lotes).



(26b) R_3: CH_2Ph

Exemplo 24: Processo alternativo de síntese do composto 4a (IFC-1102-48S):



Para obter o composto 8, L-triptofano (50 g, 0,24 mmol) foi suspenso em metanol (100 mL). Esta suspensão foi resfriada a 0°C e SOCl2 (21,5 mL, 0,29 mol) foi adicionada em gotas. Após, a mistura reacional foi aquecida para refluxo por 2 horas. Durante este tempo, o produto de base foi completamente dissolvido e a solução ficou escura. Após 2 horas, uma alíquota foi concentrada até secar e analisada por HPLC-MS e RMN-1H para checar se o composto 6a foi obtido e o produto de base foi consumido.

Para obter o composto 2a, primeiramente anisaldeído (32,5 mL, 0,28 mol) foi adicionado sobre a solução previamente preparada, e esta mistura foi refluxada por 8 horas. Após este tempo, a reação foi verificada por HPLC-MS. O produto de base foi consumido. A mistura reacional foi concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em H2O (500 mL) e foi neutralizada com solução de $NaHCO_3$ saturada (~320 mL). Esta solução foi extraída com acetato de etila (3 x 1L). A camada orgânica foi lavada com H_2O (2 x 1L) e solução saturada de NaCl (2 x 500 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secar para obter 82,9 g de um bruto (HPLC-MS

(pureza): 76% da mistura dos dois diastereoisômeros). Este bruto foi purificado por cromatografia flash em SiO2 (eluentes: hexano/EtOAc 3:1 → EtOAc). Neste caso (isso não é necessário), nós separamos os dois diastereoisômeros para analisá-los. Depois, eles foram misturados para preparar o composto 3a. 54,88 g (Rendimento: 67%) da mistura dos diastereoisômeros foram obtidos com uma pureza maior que 90%.

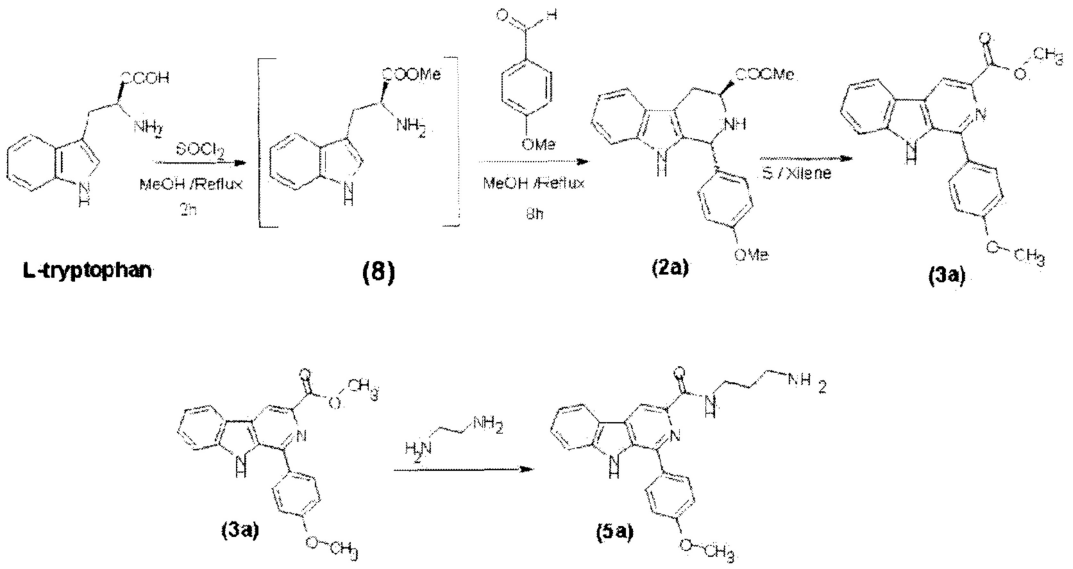
Para obter o composto 3a, o composto 2 previamente obtido (50,0 g, 0,148 mol) foi suspenso em uma mistura de xileno (1800 mL) e S (23,68 g, 0,74 mol) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 22 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada até 4°C e mantida com agitação durante a noite. Um sólido marrom claro foi obtido. O mesmo foi lavado com éter de petróleo e verificado com HPLC-MS e RMN-1H. 39,11 g (Rendimento: 79%) do composto 3a foram obtidos.

Finalmente, para o composto 4a obtido, o composto 5a previamente obtido (5,6 g; 0,017 mol) foi suspenso em etilenodiamina (51 mL; 0,73 mol) e esta solução foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi verificada por TLC. A mistura reacional foi concentrada até secar para remover o excesso de etilenodiamina. 7,4 g do composto 4a foram obtidos. Este composto foi recristalizado em metanol (90 mL) e foi mantido frio durante a noite. O sólido obtido foi filtrado. Finalmente, 4,8g (Rendimento: 78%) do composto 4a (IFC-1102-48S) foram obtidos pelo processo revelado aqui com uma pureza de 98,6%.

Para obter o cloridrato do composto 4a (4a HCl), o composto 4a (0,1 g, 0,27 mmol) foi tratado a temperatura ambiente, com uma solução de HCl(g) 1,25 M em EtOH (0,43 mL; 0,54 mmol) e a solução inicial se tornou em uma suspensão após 5 horas de agitação. Um sólido branco (57 mg do composto 4a HCl) foi

formado. Este foi filtrado e lavado com etanol gelado. Para confirmar se o composto 4a HCl obtido é mono ou dicloridrato, seria necessário realizar análise elementares, por exemplo: HPLC, LC-MS, etc. O composto obtido seria solúvel em água. A estrutura seria confirmada por RMN.

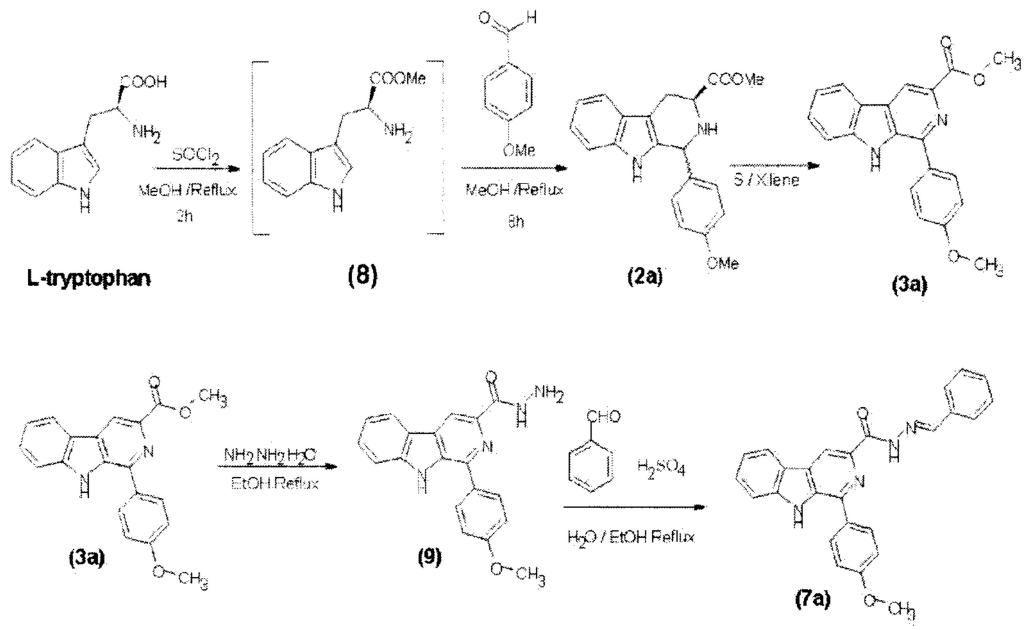
Exemplo 25: Processo de síntese alternativo do composto 5a (IFC-1102-57S):



O composto 3a (6,0 g; 18 mmol) (obtido pelo processo revelado no Exemplo 24) foi dissolvido em 1,30diaminopropano (60 mL; 40 eq.) e foi agitado a temperatura ambiente durante a noite. Após 16 horas, HPLC-MS comprovou total conversão. O excesso de diamina foi removido em um evaporador rotatório. Um sólido marrom foi obtido. Este sólido foi triturado com acetona por duas horas e depois filtrado, resultando em um sólido branco correspondente ao composto 5a (HPLC-MS(pureza): 98%). RMN-1H para este sólido apresentou restos de diamina e, portanto, foi necessária uma lavagem com mais água. O sólido foi filtrado e seco em uma estufa a vácuo a 40°C. O sólido foi lavado novamente com acetona. Filtrado e seco. 5,42 g (Rendimento:

80%) do composto 5a foram obtidos como um sólido branco (pureza no HPLC-MS: 99%).

Exemplo 26: Processo alternativo de síntese do composto 7a (PGP-110448SR1):



O composto 3a (13g; 39,25 mmol)(obtido pelo processo divulgado no Exemplo 24) foi suspenso em etanol (500 mL) e hidrazina monohidratada (20 mL; 626,4 mmol) foi adicionada a temperatura ambiente. A mistura reacional foi refluxada por 29 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada e o meterial bruto foi filtrado. O sólido obtido foi lavado com EtOH (70 mL) e seco para obter 12,2g (Rendimento: 94%) do composto 9 (Pureza pelo HPLC-MS: 93%) como um sólido branco.

Método A:

O composto 9 (12 g; 36,14 mmol) foi suspenso em H2O (360 mL) e H_2SO_4 (0,6 mL; 0,11 mmol) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi refluxada por 30 minutos (Tª ext: 100°C. Solubilização total foi observada). Depois, uma solução de

benzaldeído (5,5 mL; 54,21 mmol) em EtOH (360 mL) foi adicionada vagarosamente durante 40 minutos. A reação foi refluxada por 20 horas. O material bruto foi resfriado a 0°C e neutralizado com $NaHCO_3$ (10%)pH~7). O material bruto foi filtrado e seco. O sólido obtido foi recristalizado em MeOH (15,9 em 1,85L de MeOH) obtendo 10,5 g do composto 7a (pureza pelo HPLC-MS: 99%; Rendimento: 69%) como um sólido branco.

Método B:

O composto 9 (400 mg; 1,2 mmol) foi suspenso em EtOH (12 mL) e aquecido para refluxo. Benzaldeído (0,18 mL; 1,8 mmol) em EtOH (12 mL) foi adicionado vagarosamente (quando a adição foi finalizada, a solubilização foi completa). A reação foi refluxada por 18 horas. O material bruto foi concentrado até obter um sólido (700 mg). Este sólido foi recristalizado em MeOH (700 mg em 70 mL de MeOH) obtendo-se 418 mg do composto 7a (pureza pelo HPLC-MS: 99%; Rendimento: 83%) como um sólido branco.

Exemplo 27: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito do derivado da 3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstuída)-1-benzosubstituída-β-carbonílico-3-carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ) em um teste oral de tolerância a glicose realizado em ratos normoglicêmicos.

Ratos Wistar machos foram utilizados e fornecidos pelo biotério da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso para alimento e água. A temperatura ambiente foi mantida a 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas.

Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

O teste de tolerância a glicose é um método de referencia para diagnóstico de diabete ou intolerância a glicose (5).

Grupos de ratos distintos foram tratados oralmente, uma vez ao dia, com 3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstuída)-1-benzosubstituída-β-carbonílico-3-carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ) em doses: 0,5, 1 ou 5 mg/kg ou veículo (controle) por 3 dias. De forma similar, outro grupo de ratos recebeu metformina (droga de referência usada para reduzir os níveis de glicose sérica) em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, uma vez ao dia por 3 dias. O teste oral de tolerância a glicose foi realizado por administração de uma solução de glicose (2g/kg de massa corpórea). Glicemia foi determinada no tempo zero (antes da administração oral) e 60 minutos após a sobrecarga de glicose.

Fig. 1A mostrou que no primeiro dia, o tratamento oral com 3 - (carbohidrazil - N' - fenilsubstuída) - 1 - benzosubstituída - β - carbonílico - 3 - carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ) em uma dose de 5 mg/kg, reduz os níveis glicêmicos de animais que receberam uma sobrecarga oral de glicose quando comparados com o grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz a redução dos níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

Fig. 1B mostra que após 3 dias, o tratamento oral com 3 - (carbohidrazil - N' - fenilsubstuída) - 1 - benzosubstituída - β - carbonílico - 3 - carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ), em uma dose de 5 mg/kg, reduz os níveis glicêmicos de animais que receberam a sobrecarga oral de glicose quando comparados com o grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz à redução dos níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

Fig. 2 mostra que após 3 dias de tratamento oral com 3 - (carbohidrazil - N' - fenilsubstuída) - 1 - benzosubstituída - β - carbonílico - 3 - carbohidrazida (composto 7a ou ANIS-BZ), apenas doses de 1 e 5 mg/kg reduziram estatisticamente e significativamente os níveis glicêmicos de animais que receberam a sobrecarga oral de glicose quando comparados com o grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz a redução de níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

Exemplo 28: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito de N(-etilamina)-1-benzosubstituída-β-carbolina-3-carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2) em um teste oral de tolerância a glicose realizado em ratos normoglicêmicos.

Grupos distintos de ratos foram tratados oralmente, uma vez ao dia, com N(-etilamina)-1-benzosubstituída-β-carbolina-3-carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2) em doses de: 0,50, 1 ou 5 mg/kg, ou veículo por 3 dias. Similarmente, outro grupo de ratos recebeu metformina em uma dose oral de 300 mg/kg por 3 dias, uma vez ao dia. O teste oral de tolerância à glicose foi feito sob administração de uma solução de glicose (2g/kg de massa corpórea). A glicemia será determinada no tempo zero (antes da administração oral) e 60 minutos após a sobrecarga de glicose.

A Fig. 3A mostra que no primeiro dia, o tratamento oral com tratamento com N(-etilamina)-1-benzosubstituída-β-carbolina-3-carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2) em uma dose de 5 mg/kg, reduz os níveis glicêmicos de animais que receberam uma sobrecarga oral de glicose quando comparados ao grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz a redução de níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

A Fig. 3B mostra que após 3 dias, o tratamento oral com N(- etilamina) - 1 - benzosubstituída - β - carbolina - 3 - carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2), em doses de 5 mg/kg, reduz os níveis glicêmicos de animais que receberam uma sobrecarga oral de glicose quando comparados ao grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz a redução de níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

A Fig. 4 mostra que após 3 dias de tratamento oral com N(- etilamina) - 1 - benzosubstituída - β - carbolina - 3 - carboxamida (composto 4a ou ANIS-NH2), apenas as doses de 1 e 5 mg/kg, reduziram estatisticamente e significadamente os níveis glicêmicos de animais que receberam a sobrecarga oral de glicose quando comparados ao grupo de controle. Similarmente, o tratamento oral com metformina induz a redução de níveis glicêmicos, porém em doses 60 vezes maiores.

Exemplo 29: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeitos dos compostos 4a (IFC-1102-48S), 5a(IFC-1102-57S) e 7a (PGP-1104SR1) no teste de pressão arterial sistólica realizado em ratos hipertensos *SHR*.

Os ratos espontaneamente hipertensos machos (SHR) foram fornecidos pelos Laboratório Charles Rives (USA). Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida em 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

Grupos de ratos distintos foram oralmente tratados, uma vez ao dia, com 5 mg/kg dos compostos 4a ou 5a ou 6a durante os 4 primeiros dias, 10 mg/kg durante os próximos 4 dias e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento ou veículo (controle) para

os mesmos dias. Similarmente, outro grupo de ratos recebeu metformina (MET)(droga de referência usada para redução dos níveis de glicose sérica) em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, desde o dia 1 até o fim do tratamento. Os níveis de colesterol no plasma foram medidos em triplicata, 12 horas após a administração da droga pelo método da oxidase/peroxidase (BioSystems S.A, Barcelona, Espanha). Amostras de sangue foram obtidas pela punção da veia femoral. Este método foi escolhido por causa do seu caráter não invasivo, permitindo medições diárias com os mesmos ratos durante todo o tratamento.

Os compostos 4a, 5a e o composto 7a num grau menor, revelados na presente invenção, mostram nos ratos SHR um efeito inibidor na pressão arterial sistólica em tempos diferentes e doses do tratamento. Este efeito em 5-15 mg/kg é maior que aquele da metformina a 300 mg/kg. Os ratos tratados com o composto 4a ($p<0,001$), 5a($p<0,001$) e 7a ($p<0,05$) reduziu a pressão arterial sistólica em 5-7%, em comparação com o grupo de controle-veículo, estatisticamente significante.

Exemplo 30: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito dos compostos 4a (IFC-1102-48S), 5a (IFC-1102-57S) e 7a (PGP-110448SR1) nos testes dos níveis de colesterol no plasma realizados nos ratos hipertensos *SHR*.

SHR machos foram fornecidos pelos Laboratórios Charles River (USA). Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida a 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

Grupos de ratos distintos foram oralmente tratados, uma vez ao dia, com 5 mg/kg dos compostos 4a ou 5a ou 6a durante os

primeiros 4 dias, 10 mg/kg durante os próximos 4 dias e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento ou veículo (controle) para os mesmos dias. De forma similar, outro grupo de ratos recebeu metformina (droga de referência usada para reduzir o nível de glicose sérica) em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, a partir do dia 1 até o fim do tratamento. A pressão arterial foi medida em triplicata 4 horas após a administração da droga em ratos aquecidos, reprimidos e conscientes pelo método de "tail-cuff" com um gravador de sistema oscilométrico computadorizado (Nyprem system 645, Cibertec). Este método foi escolhido por causa do seu caráter não invasivo, permitindo as medições diárias com os mesmos ratos durante todo o tratamento.

Os compostos 4a, 5a e 7a, revelados na presente invenção mostram, em ratos SHR, uma inibição dos níveis de colesterol no plasma em 25 dias de tratamento (15 mg/kg) similar a Metformina (300 mg/kg)(Fig.5), embora a última fez o efeito em concentração maior (20 vezes maior). Este resultado indica que os referidos compostos são candidatos a se tornarem medicamentos para tratar hipercolesterolemia ou síndrome metabólica. O efeito nos níveis de colesterol no plasma foram mais evidentes para os compostos 5a e 7a (Fig. 5).

Exemplo 31: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito do composto 4a (IFC-1102-48S) no teste de níveis de triglicerídeos no plasma realizados em ratos hipertensos *SHR*.

Os ratos machos *SHR* foram fornecidos pelo Laboratório Charles River (USA). Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida em 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

Grupos de ratos distintos foram oralmente tratados, uma vez ao dia, com 5 mg/kg do composto 4a durante os 4 primeiros dias, 10 mg/kg durante os próximos 4 dias e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento ou veículo (controle) para os mesmos dias. Similarmente, outro grupo de ratos recebeu metformina (droga de referência usada para redução dos níveis de glicose sérica) em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, desde o dia 1 até o fim do tratamento. Os níveis de colesterol no plasma foram medidos em triplicata, 12 horas após a administração da droga pelo método da glicerol fosfato oxidase/peroxidase (BioSystems S.A, Barcelona, Espanha). Amostras de sangue foram obtidas pela punção da veia femoral. Este método foi escolhido por causa do seu caráter não invasivo, permitindo medições diárias com os mesmos ratos durante todo o tratamento.

Conforme mostrado na Fig. 6, o composto 4a revelado na presente invenção mostra, em ratos SHR um significado estatístico ($p<0,05$), inibição dos níveis de triglicerídeos no plasma nos 25 dias de tratamento (5-15 mg/kg).

Exemplo 32: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito do composto 5a (IFC-1102-57S) no peso do corpo de ratos hipertensos *SHR*.

Os ratos machos *SHR* foram fornecidos pelo Laboratório Charles River (USA). Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida em 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

Grupos de ratos distintos foram oralmente tratados, uma vez ao dia, com 5 mg/kg do composto 4a durante os 4 primeiros dias, 10 mg/kg durante os próximos 4 dias e 15 mg/kg até o fim do

período de tratamento ou veículo (controle) para os mesmos dias. Similarmente, outro grupo de ratos recebeu metformina (droga de referência usada para redução dos níveis de glicose sérica) em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, desde o dia 1 até o fim do tratamento. Os ratos foram pesados em uma balança de pesagem com precisão CHYO MK2000B.

O composto 5a mostrou um efeito significante estatisticamente na redução do peso do corpo em SHP comparados aos ratos não tratados de controle ($p< 0,05$).

Exemplo 33: Estudos pré-clínicos em animais experimentais. Efeito do composto 4a (IFC-1102-48S) nos testes de níveis de glicose no sangue realizados em ratos hipertensos *SHR*.

Os ratos machos *SHR* foram fornecidos pelo Laboratório Charles River (USA). Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. O alimento foi removido 12h antes da determinação de glicose. A temperatura ambiente foi mantida em 22±2°C e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

Grupos de ratos distintos foram oralmente tratados, uma vez ao dia, com 5 mg/kg do composto 4a durante os 4 primeiros dias, 10 mg/kg durante os próximos 4 dias e 15 mg/kg até o fim do período de tratamento ou veículo (controle) para os mesmos dias. Similarmente, outro grupo de ratos recebeu metformina em uma dose de 300 mg/kg, oralmente, desde o dia 1 até o fim do tratamento. Os níveis de glicose sanguínea foram medidos em triplicata 12 horas depois da administração da droga com a ajuda de um medidor GLUCOCARD TM G, GT-1810. Os resultados foram comparados com o efeito da metformina na mesma dose dos compostos. As amostras de sangue foram obtidas pela punção da

veia femoral. Este método foi escolhido pelo seu caráter não invasivo, permitindo medições diárias com os mesmos ratos durante todo o tratamento.

O composto 4a mostrou um decréscimo estatisticamente significativo ($p < 0,01$) na glicose sanguínea nas faixas de dose de 5 a 15 mg/kg após períodos de tratamento de 4-15 dias entre 5-7%, comparados ao grupo de controle-veículo. Metformina (300 mg/kg por 23 dias) tiveram um efeito levemente maior nos níveis de glicose sanguínea, embora a dose fosse bem maior que as doses dos compostos de teste. Embora SHR não seja o melhor modelo de estudo da glicemia, os resultados foram similares àqueles previamente obtidos em outros tipos de animais de diabetes, e sugere que os compostos de teste revelados aqui tiveram um efeito positivo na regulação dos níveis de açúcar no sangue.

Exemplo 34: Estudo de toxicologia dos compostos 4a (IFC-1102-48S), 5a(IFC-1102-57S) e 7a (PGP-1104SR1) em um modelo *Drosophila melanogaster* (linhagem Oregon-R).

A proposta deste estudo foi testar e comparar os efeitos potenciais tóxicos dos compostos 5a, 6a e 7a na viabilidade de larva-adulto e no tempo de desenvolvimento em uma mosca Drosophila melanogaster (Oregon-R). Estes estudos tiveram uma função de predição relevante com o objetivo de antecipar os efeitos toxicológicos adversos possíveis que podem acontecer durante os estudos pré-clínicos com animais, de preferência, mamíferos. Adicionalmente, os dados fornecidos são altamente quantitativos.

Os procedimentos do estudo foram checados e aprovados pelas diretrizes do bem-estar animal da União Europeia e do Comitê

Institucional para Pesquisas com Animais da Universidade das Ilhas Baleáricas (Espanha).

As moscas *Drosophila melanogaster* (Oregon-R) foram obtidas pela Universidade das Ilhas Baleáricas (Espanha). A larva teve acesso à comida à vontade durante o tratamento. As larvas foram alimentadas com um alimento padrão suplementado com a dose apropriada dos compostos testados. Cada composto foi testado em 1, 10, 100, 1000 e 2000 µg/mL dissolvido em um alimento padrão.

As moscas *Drosophila melanogaster* (linhagem Oregon-R) foram mantidas por foram mantidas por transferências em série em garrafas de 150 mL contendo 30 mL de meio de levedura (água, ágar, açúcar, sal e levedura inativa), complementado com um fungicida (metil-4-hidroxibenzoato) um antibacteriano (ácido propiônico) e fermento em pó ativo sobre a superfície, a 25°C e 65% de umidade com os ciclos dia-noite. As moscas adultas foram transferidas a partir do sistema de transferência de série para garrafas com alimento fresco durante 24 h. Moscas adultas com 5 dias de idade foram colocados em dispositivos de recolha de ovos (camadas) contendo uma mistura de ágar, água, ácido acético, e álcool etílico, com uma gota de levedura ativa nos mesmos. A cada 2 h, os vidros da camada foram alterados, desta maneira, os ovos de vidro têm idade semelhante, com um desvio máximo de 2 horas entre eles. Os vidros das camadas foram mantidos a 25°C durante pelo menos 22 horas em placas de Petri até que as larvas eclodiscem. Cinquenta larvas foram apanhadas com uma lanceta sob um microscópio estereoscópico e foram semeadas em frascos de 10x2 cm com 5 mL de alimento. Os frascos foram suplementados com 4a, 5a e 7a em concentrações de 1, 10 e 100 µg/mL. Como controle positivo utilizou-se acetato cúprico (tóxico) em 350 µg/mL.

O número de moscas que emergiram de cada frasco foi contado diariamente, até o esgotamento da cultura. Os parâmetros avaliados foram a viabilidade de larva-adulto (V) e o tempo de desenvolvimento.

A viabilidade é expressa como V=NA/NL, onde NL é o número de entrada de larvas (25 no nosso caso) e NA o número de adultos emergentes destas larvas NL. O tempo de desenvolvimento foi medido em dias pela fórmula DT = ΣNidi/Σni, onde Ni é o número de moscas emergentes no dia di após as larvas serem colocadas no meio.

Os dados estão expressos como os valores médios ± SEM de três experiências independentes em triplita em frascos envolvendo o número de moscas indicado.

O V e DT das larvas de controle foram aproximadamente de 85 % e 12 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que a viabilidade de larva-adulto e o tempo de desenvolvimento não foram afetados pelos compostos 4a, 5a e 7a nas concentrações testadas (Tabelas 6, 7 e 8). Estes resultados indicam um perfil de segurança potencial destes compostos 4a, 5a e 7a, às doses testadas, embora, pelo menos para os compostos 5a e 7a, o perfil de segurança pode chegar a doses de até 2000 µg/mL.

Tabela 6. Efeito do composto 4a (IFC-1102-48S) na viabilidade de larva-adulto e no tempo de desenvolvimento da *Drosophila melanogaster.*

Composto 4a (µg/mL)	Viabilidade de larva-adulto (% de moscas adultas emergidas)	Tempo de desenvolvimento larva para adulto
0	85,46±2,5	11,90±0,2
1	86,19±2,2	10,96±0,2
10	79,96±3,9	10,37±0,6

100	85,91±1,9	10,70±0,1
Ácido cúprico (350 µg/mL)	0	Não aplicável

Tabela 7. Efeito do composto 5a (IFC-1102-57S) na viabilidade de larva-adulto e tempo de desenvolvimento da *Drosophila melanogaster.*

Composto 5a (µg/mL)	Viabilidade de larva-adulto (% de moscas adultas emergidas)	Tempo de desenvolvimento larva para adulto
0	85,46±2,2	11,90±0,2
1	86,91±6,2	12,96±0,6
10	93,48±3,0	12,12±0,2
100	80,74±4,6	11,81±0,5
Ácido cúprico (350 µg/mL)	0	Não aplicável

Tabela 8. Efeito do composto 7a (PGP-1104SR1) na viabilidade de larva-adulto e tempo de desenvolvimento da *Drosophila melanogaster.*

Composto 7a (µg/mL)	Viabilidade de larva-adulto (% de moscas adultas emergidas)	Tempo de desenvolvimento larva para adulto
0	85,46±2,5	11,90±0,2
1	92,23±3,0	11,03±0,2
10	92,32±2,6	10,51±1,6
100	99,51±4,9	11,52±0,4
Ácido cúprico (350 µg/mL)	0	Não aplicável

Exemplo 35: Estudo de toxicologia dos compostos 4a (IFC-1102-48S), 5a(IFC-1102-57S) e 7a (PGP-1104SR1) em um modelo de camundongo.

Os experimentos foram conduzidos usando camundongos fêmeas Swiss (20-30g), abrigados em um ciclo luz-escuro, com umidade controlada (60-80%), e temperatura (22±1°C). Alimento e água foram disponibilizados à vontade para os camundongos.

Os camundongos fêmeas (n=6) foram administrados oralmente (2000 mg/kg) com uma única dose de 4a, 5a e 7a para a observação de sinais agudos de toxicidade até 14 dias. Após tratamento, os animais foram observados pela primeira hora, seguidos por toda hora durante 6 h, e subsequentemente diariamente por 14 dias. As observações compreendidas no comportamento e manifestações de sintomas tóxicos, e foram conduzidas de acordo com as diretrizes da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (ORCD, 2008).

Todos os compostos foram dissolvidos em água salina estéril e foram administrados via oral aos camundongos baseados no peso, por exemplo, 20 g recebeu 20 µL.

Os dados foram expressos como média±ERRO. dos experimentos. A significância estatística foi determinada através da análise de variância de 1 via (ANOVA), seguida também pelo teste de Newman-Keuls. Um $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os gráficos foram traçados e a análise estatística foi realizada usando o GraphPad Prism versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Exemplo 36: Efeito dos compostos 23b ou 21a em um teste oral de tolerância a glicose em ratos normoglicêmicos.

Ratos machos Wistar (200-300g) foram utilizados e fornecidos pelo biotério da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Até os experimentos serem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida em

22±2°C com umidade controlada (60-80%) e o ciclo luz/escuro foi de 12 horas.

Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais.

O teste de tolerância à glicose foi avaliado como descrito por Al-Awadi *et al.* (6). Os ratos foram aleatoriamente divididos em seis grupos de quatro animais que eram do grupo de controle que recebeu apenas uma solução de soro fisiológico, o grupo do composto 23b (10 mg/kg), o grupo do composto 21a (10 mg/Kg) e o grupo da metformina a 300 mg/kg. Os respectivos tratamentos foram feitos por via oral e por dia durante cinco dias.

No dia 1, 3, e 5, diferentes grupos de ratos foram submetidos ao jejum durante a noite (pelo menos 12 horas) antes do ensaio, mas com dada água à vontade. O teste oral de tolerância à glicose foi realizado por administração de uma solução de glicose (2 g/kg de peso corporal) de acordo com Al-Awadi *et al.* (6). A glicemia foi determinada em amostras de sangue colhidas da veia da cauda aos -30 minutos (imediatamente antes da administração do extrato oral) do tempo 0 (antes da sobrecarga de glicose) e aos 60 minutos após a sobrecarga de glicose. As concentrações de glicose sérica foram medidas pelo método da glicose oxidase (7) utilizando um kit comercial (Accuchek-performa (Roche)) de acordo com as instruções do fabricante.

Os animais receberam os compostos 23b ou 21a na dose de 10 mg/kg por via oral em uma dose única por dia, no terceiro dia, houve uma redução significativa nos níveis de glicose induzida pelos compostos 21a e 23b (Fig. 7). Da mesma forma, o tratamento oral com metformina induz a redução da glicemia, mas em dose 30 vezes maior (Fig. 11). No quinto dia, apenas os

compostos 23b e metformina (mas em doses 30 vezes maiores) reduziu os níveis de glicose em relação ao grupo de controle.

Exemplo 37: Efeito dos compostos 21 b, 21e, 23e, 23d, 23a, 26b ou em um teste oral de tolerância à glicose realizado em ratos normoglicêmicos.

Ratos machos Wistar (200-300 g) foram utilizados e fornecidos pelo biotério da Universidade Federal Mato Grosso do Sul. Até que os experimentos fossem realizados, os animais tiveram livre acesso à comida e água. A temperatura ambiente foi mantida a 22±2°C, com umidade controlada (60-80 %) e o ciclo de luz/escuro foi de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética em Uso de Animais.

O teste de tolerância à glicose foi avaliado tal como descrito por Al-Awadi *et al.* (6).

Os compostos de 21 b, 23a e 23d foram diluídos, em primeiro lugar, com 20 µL de etanol e em seguida com 980 µL de solução salina. Os compostos 21 e 23e, e 26b foram dissolvidos em solução salina estéril e foram administrados por sonda oral a ratos com base no peso, por exemplo, o rato de 200 g recebeu 200 µL.

54 ratos foram divididos aleatoriamente em sete grupos de 5-8 animais que eram do grupo de controle (n = 8) que receberam apenas a solução de veículo, o grupo do composto 21 b (n = 5) (10 mg/kg), o grupo do composto 21e (10 mg/kg), o grupo do composto 23a (n = 5) (10 mg/kg), o grupo do composto 23e (n = 5)(10 mg/kg), o grupo do composto 23d (n = 5) (10 mg/kg), o grupo do composto 26b (n = 5) (10 mg/Kg) e o grupo da metformina (n= 6) a 300 mg/kg. Os respectivos tratamentos foram feitos por via oral e por dia durante cinco dias.

No dia 1, 3, e 5, diferentes grupos de ratos foram submetidos ao jejum durante a noite (pelo menos 12h) antes do ensaio, mas com água dada à vontade. O teste oral de tolerância à glicose foi realizado por administração de uma solução de glicose (2 g/kg de peso corporal) de acordo com Al-Awadi *et al.* (6). A glicemia foi determinada em amostras de sangue colhidas a partir da veia da cauda aos -30 minutos (imediatamente antes da administração do extrato por via oral) do tempo 0 (antes da sobrecarga de glicose) e aos 60 minutos após a sobrecarga de glicose. As concentrações de glicose no soro foram medidas pelo método da glicose oxidase (7) utilizando um kit comercial (Accuchek-performa (Roche)) de acordo com as instruções do fabricante.

Os animais receberam os compostos 21b, 21e, 23e, 23d ou 26b na dose de 10 mg/kg por via oral em uma dose única por dia. No primeiro dia, houve uma redução significativa nos níveis de glicose induzido pelos compostos 21e, 23e e 23a, bem como o controle positivo de metformina, mas em doses 30 vezes maior. No terceiro dia, houve uma redução significativa nos níveis de glicose induzida pelos compostos 21e e 23e, pelo controle positivo de metformina. No quinto dia, os compostos 21b, 21e, 23e, 23d e 26b e metformina (mas com doses 30 vezes maior) reduziram os níveis de glicose em relação ao grupo controle (Fig. 8).

Referências:

1. - Molina P, Fresneda PM, Garcia-Zafra S, Almendros P. Tetrahedron Letters 1994, 35, 8851.

2. - Moty A, Sakai S, Aimi N, Takayama H, Kitajima M, Shorbagi A, Ahmed AN, Omar NM. European Journal Medicinal Chemistry 1997, 32, 1009.

3. - Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nat Rev Drug Discov. 2006 5(4):295-309.

4. - Crunkhorn (2011). Metabolic disease: Birch bark compound combats metabolic syndrome. Nature Reviews Drug Discovery 10, 175.

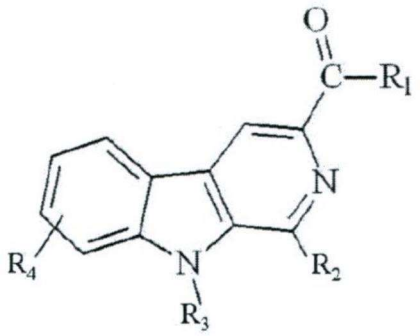
5.- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab 46(1) 2002.

6. - Al-Awadi FM, Khattar MA, Gumaa KA: On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):432-4.

7. - Trinder P.: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. J Clin Pathol. 1969 Mar;22(2): 158-61.

REIVINDICAÇÕES

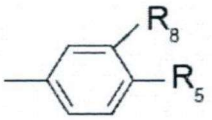
1. Composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



(fórmula I)

caracterizado pelo fato de que, independentemente,

- R_2 é um anel benzênico substituído selecionado de:



- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_3, quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4, quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

R_4, quando é um radical alcóxi, é um radical metóxi;

e

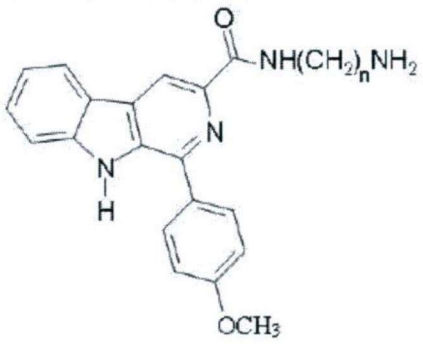
R_4, quando é um halogênio, é flúor;

- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

em que,

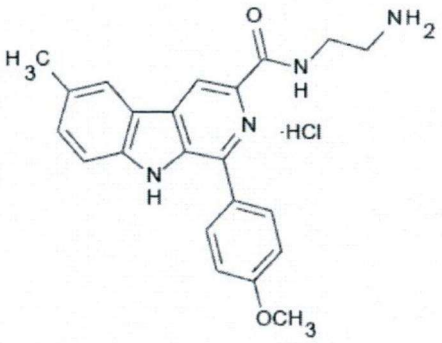
- R_1 é um grupo $NH-(CH_2)_n-NH_2$, sendo o valor de n = 2 ou 3, e
- R_5 é *p*-OCH_3.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** por ser selecionado de: 4a, 5a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 26a ou 26b, conforme abaixo:

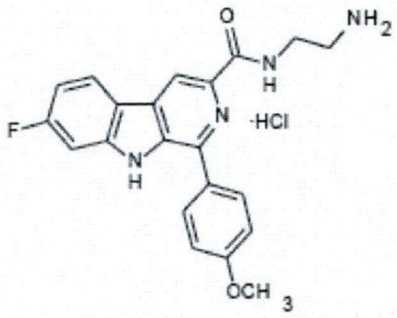


n=2 **(4a)**

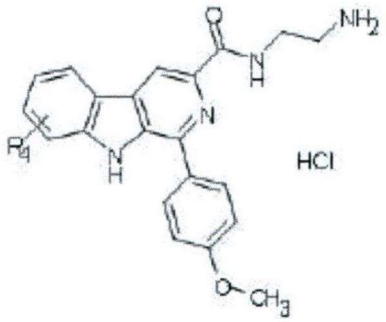
n=3 **(5a)**



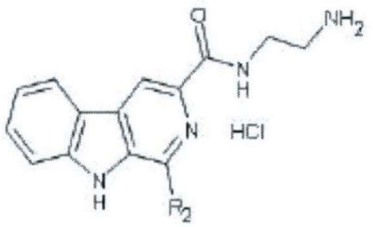
(17a)



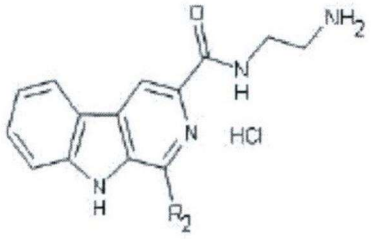
(17b)



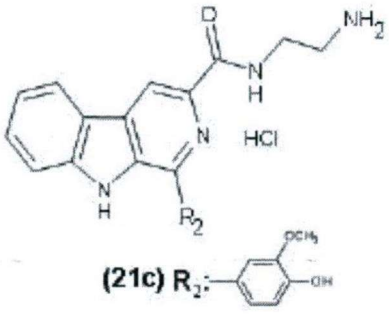
(17c) R_4:6-OCH_3



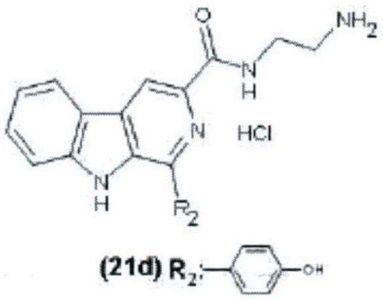
(21a) R_2:



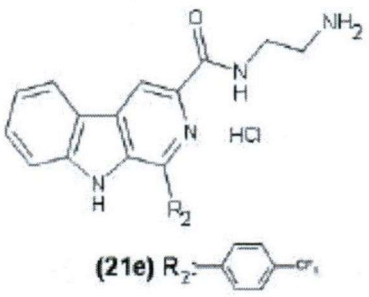
(21b) R_2:



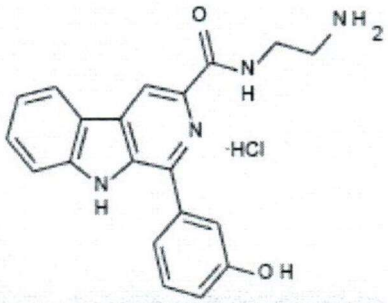
(21c) R_2:



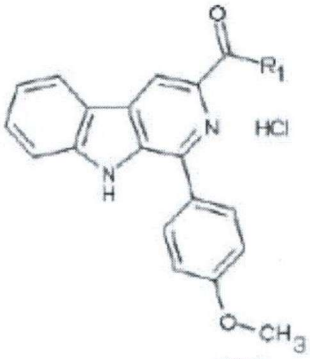
(21d) R_2:



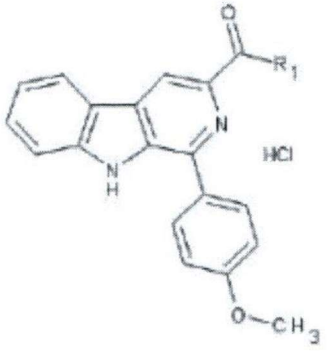
(21e) R_2:



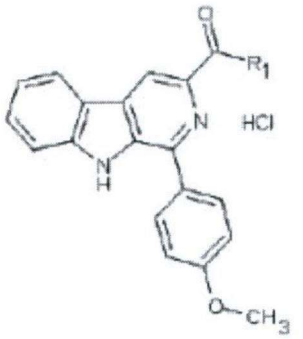
(21f)

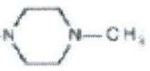


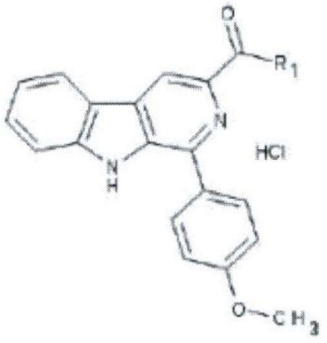
(23a) R_1: 



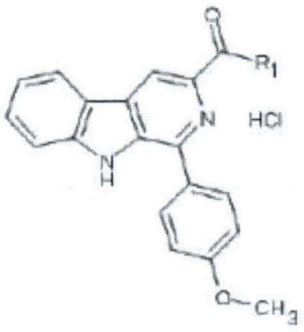
(23b) R_1: $HNCH_2CH_2N(CH_3)_2$



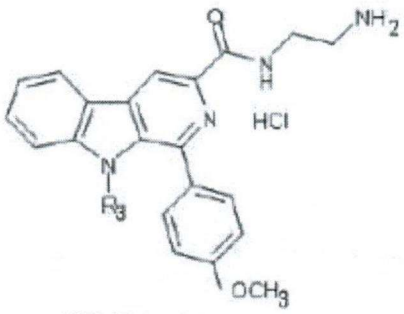
(23c) R_1: 



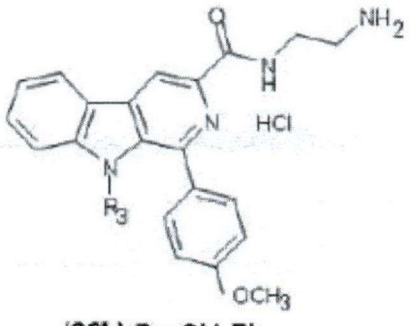
(23d) R_1: $HNCH_2CH_2OH$



(23e) R_1: $HN\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH_2$

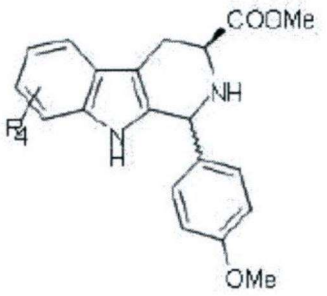


(26a) R_3: CH_3

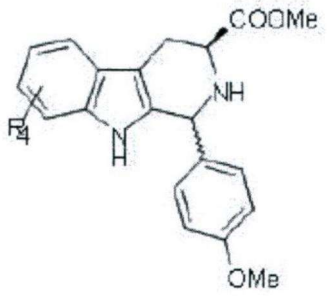


(26b) R_3: CH_2Ph

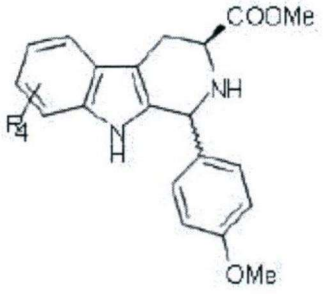
3. Compostos intermediários para a síntese dos compostos de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** por serem selecionados de: 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 16b, 16c, 18a, 18b, 18e, 18f, 19a, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 24a, 24b, 25a, ou 25b, conforme abaixo:



(14a) R_4: 6-CH_3



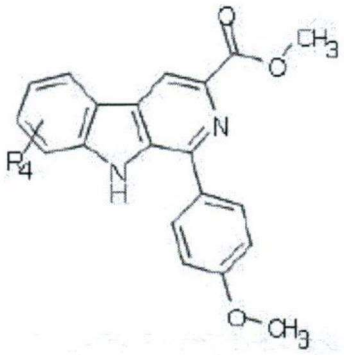
(14b) R_4: 7-F



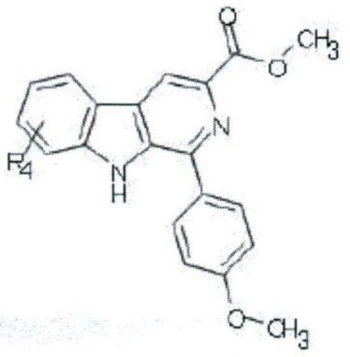
(14c) R_4: 6-OCH_3



(15a) R_4: 6-CH_3



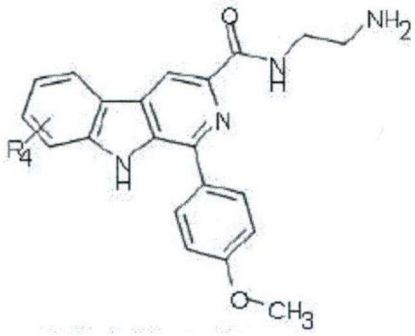
(15b) R_4: 6-F



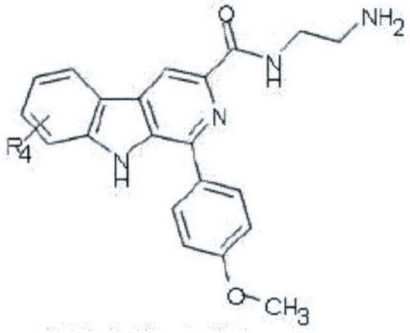
(15c) R_4:6-OCH_3



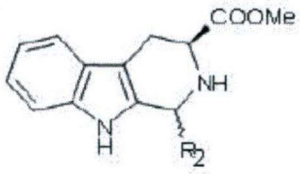
(16a) R_4: 6-CH_3



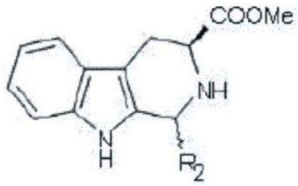
(16b) R_4: 7-F



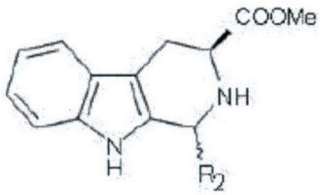
(16c) R_4: 6-OCH_3



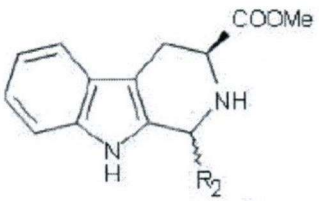
(18a) R_2:



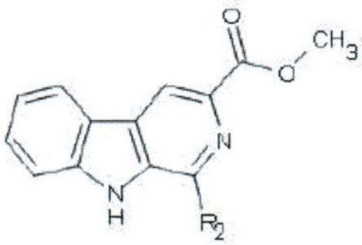
(18b) R_2:



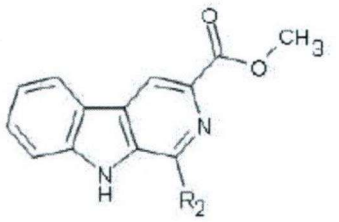
(18e) R_2:



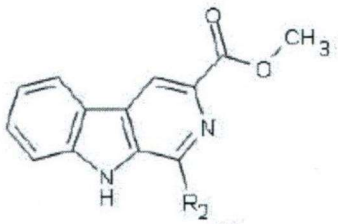
(18f) R_2:



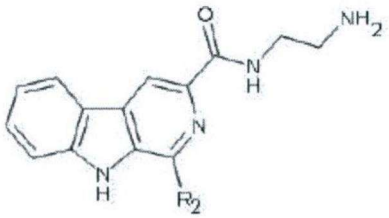
(19a) R_2:



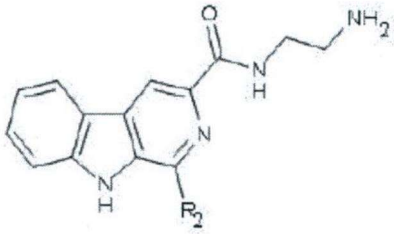
(19e) R_2:



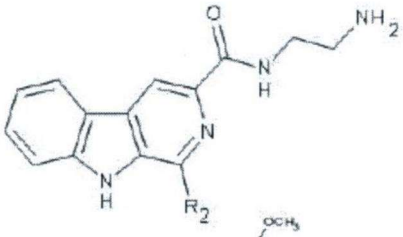
(19f) R_2:



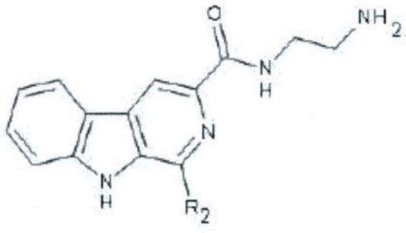
(20a) R_2:



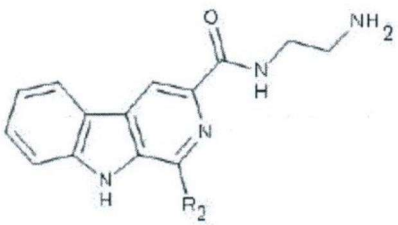
(20b) R_2:



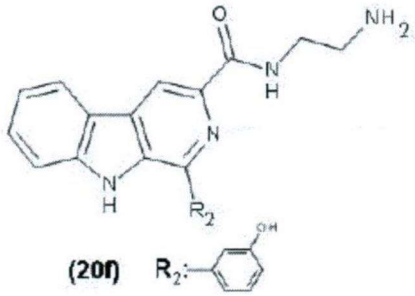
(20c) R_2:



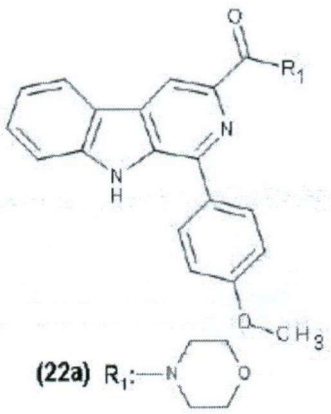
(20d) R_2:



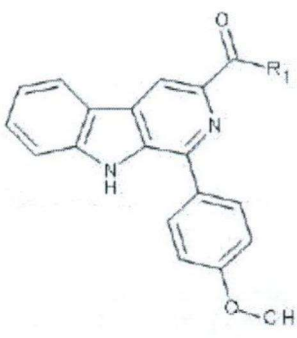
(20e) R_2:



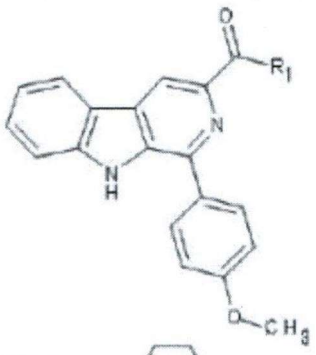
(20f) R_2:

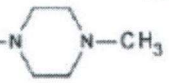


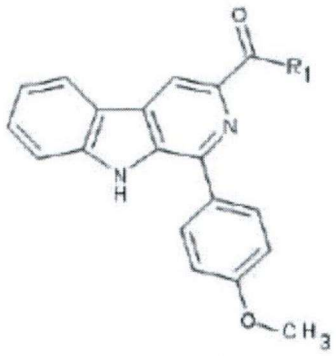
(22a) R_1:



(22b) R_1: $HNCH_2CH_2N(CH_3)_2$



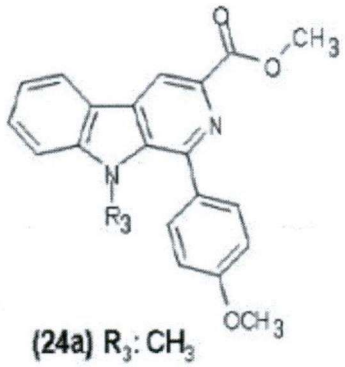
(22c) R_1: 



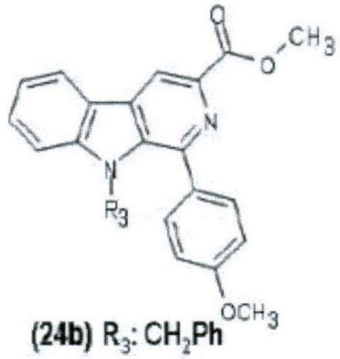
(22d) R_1: $HNCH_2CH_2OH$



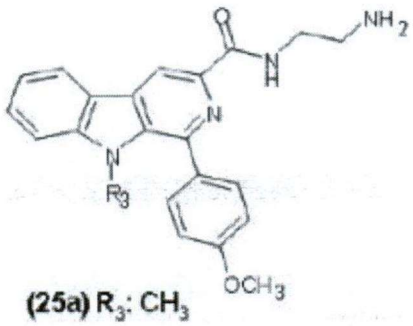
(22e) R_1: $HN\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH_2$



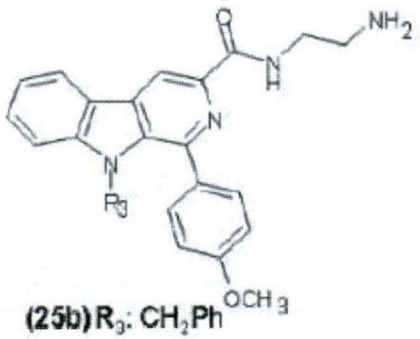
(24a) R_3: CH_3



(24b) R_3: CH_2Ph



(25a) R_3: CH_3



(25b) R_3: CH_2Ph

4. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou combinações dos mesmos e, opcionalmente, pelo menos um composto inerte, veículo ou excipiente.

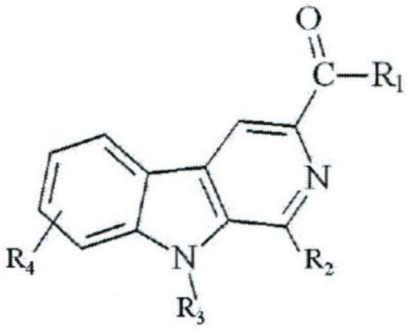
5. Composição cosmética **caracterizada** por compreender pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, incluindo seus sais cosmeticamente aceitáveis, ou combinações dos mesmos e, opcionalmente, pelo menos um composto inerte, veículo ou excipiente.

6. Composição nutracêutica ou de aditivo de alimento funcional **caracterizada** por compreender pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, incluindo seus sais admissíveis como grau alimentício, ou combinações dos mesmos e, opcionalmente, pelo menos um composto inerte, veículo ou excipiente.

7. Uso do composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2 **caracterizado** por ser na fabricação de um medicamento.

8. Uso da composição de acordo com a reivindicação 4 **caracterizado** por ser na fabricação de um medicamento.

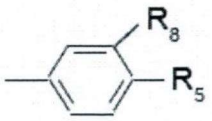
9. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



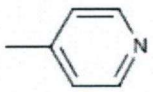
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

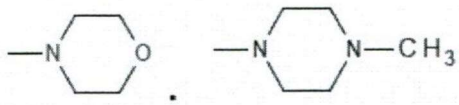
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



;

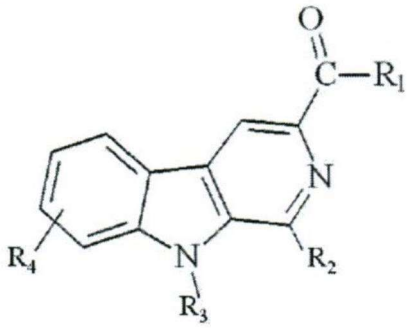
- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de síndrome metabólica, doença metabólica ou distúrbios metabólicos.

10. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:

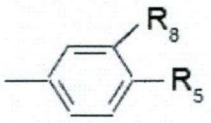


(fórmula I)

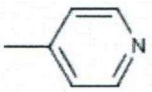
em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;

- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

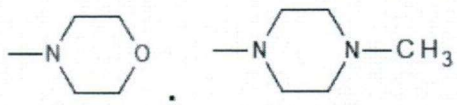
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



;

- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

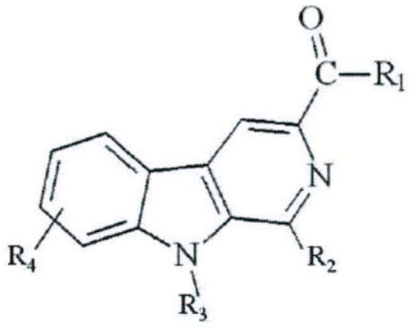
  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

R_4 quando é halogênio é flúor;

- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes.

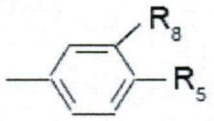
11. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



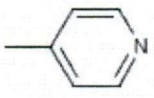
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou

ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;

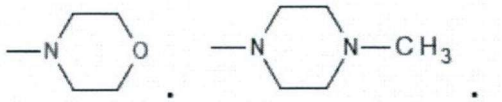
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

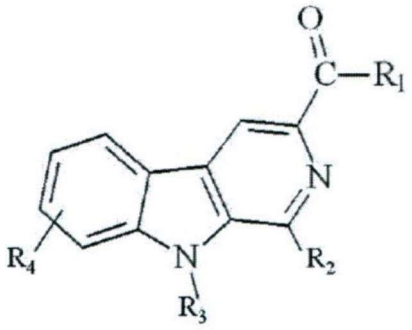
  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;

- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipertensão.

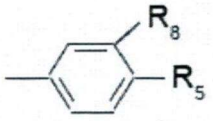
12. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



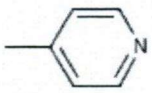
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

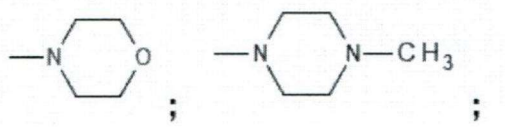
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



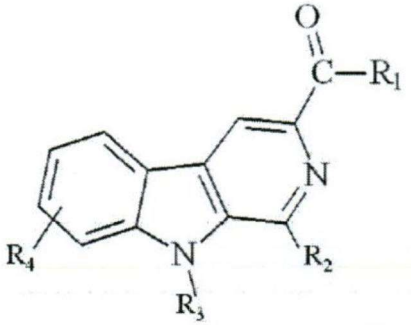
- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hiperlipidemia.

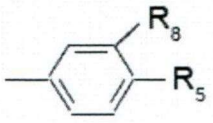
13. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



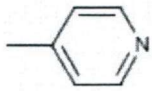
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

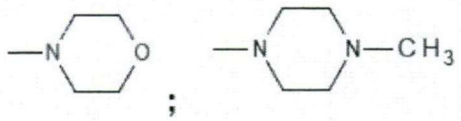
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

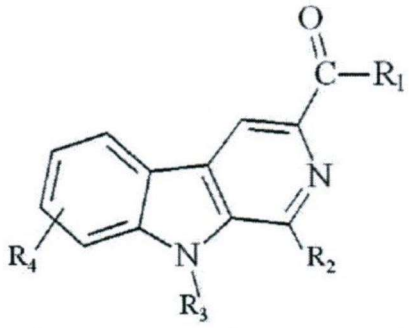
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipercolesterolemia.

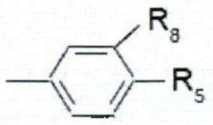
14. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



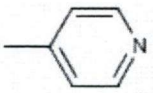
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

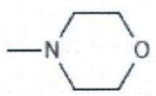
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

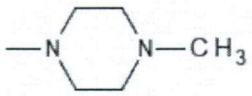
- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



;



;

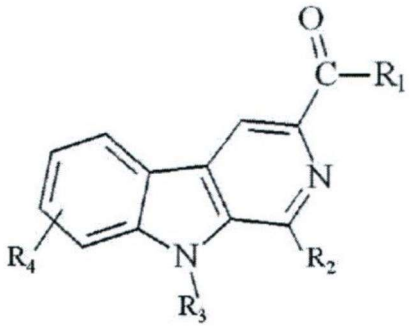
- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipertrigliceridemia.

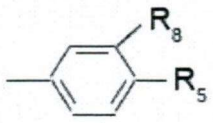
15. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



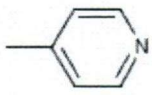
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou

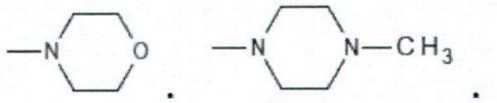
ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



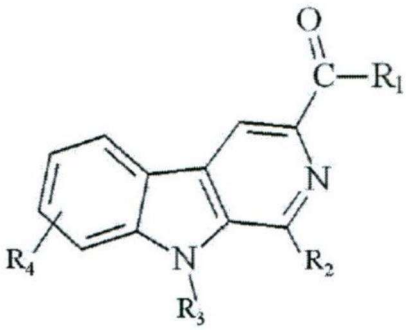
- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade ou sobrepeso.

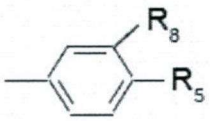
16. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:



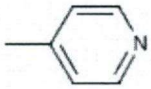
(fórmula I)

em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;
- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

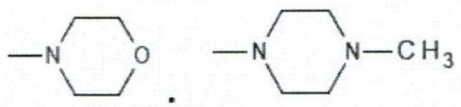
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



;

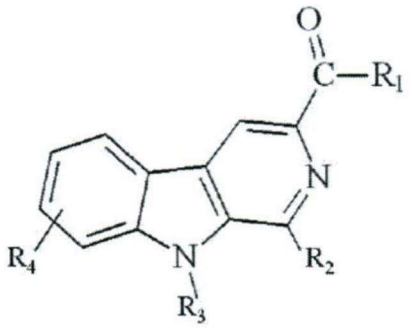
- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

  R_4 quando é halogênio é flúor;
- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um cosmético, particularmente para redução de obesidade ou sobrepeso.

17. Uso de um composto de fórmula geral I e qualquer sal aceitável farmaceuticamente, cosmeticamente ou de grau alimentício do mesmo:

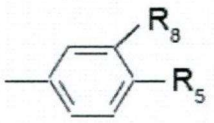


(fórmula I)

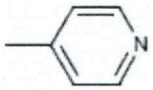
em que, independentemente,

- R_1 pode ser selecionado de: mono ou dialquilaminas lineares ou cíclicas;

- R_2 pode ser selecionado de: um anel benzênico substituído selecionado de:



e o anel heterocíclico



;

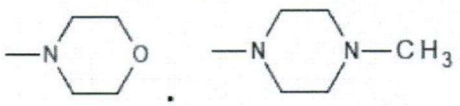
- R_3 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; ou um grupo benzila;
- R_4 pode ser selecionado de: H; um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos; radicais hidróxi ou alcóxi; ou halogênio;

em que, independentemente,

- R_1 quando é uma alquilamina linear é selecionada de: $NH-(CH_2)_n-NH_2$, n sendo um valor de 2 ou 3;

  e

  R_1 quando é uma amina cíclica é selecionado de:



;

- R_3 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;
- R_4 quando é um radical hidrocarboneto selecionado de alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 5 carbonos, é metila;

  R_4 quando é um radical alcóxi é um radical metóxi; e

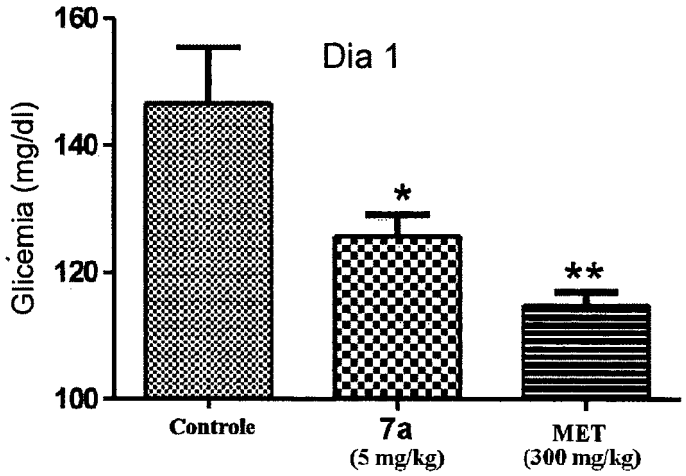
R_4 quando é halogênio é flúor;

- R_5 pode ser selecionado de: H; alcóxi; halogênio; hidróxi; ou halogênio-alquila;
- R_8 pode ser selecionado de: H; hidróxi; alcóxi;

caracterizado por ser na fabricação de um nutracêutico ou aditivo de alimento funcional particularmente para prevenção de ou para redução dos sintomas associados a: diabetes, níveis elevados de glicose no sangue, hipertensão, níveis elevados de colesterol no sangue, níveis elevados de triglicerídeos no sangue, obesidade ou sobrepeso.

FIGURA 1

A


Dia 1
Glicemia (mg/dl)
160
140
120
100
*
**
Controle
7a
(5 mg/kg)
MET
(300 mg/kg)

B

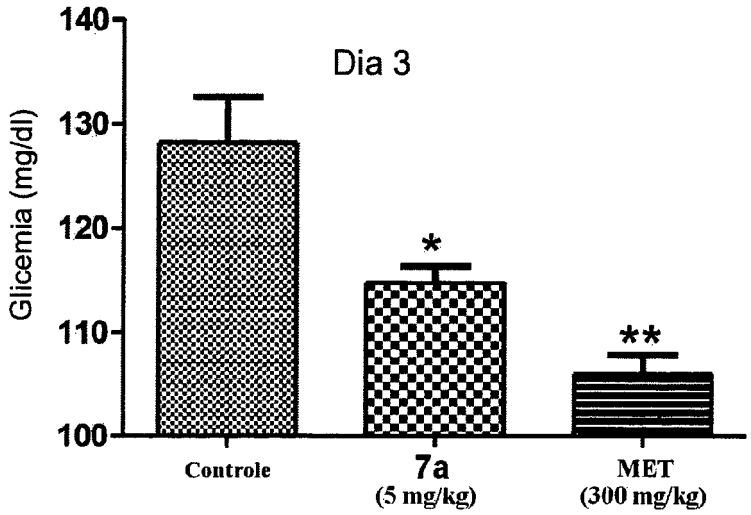

Dia 3
Glicemia (mg/dl)
140
130
120
110
100
*
**
Controle
7a
(5 mg/kg)
MET
(300 mg/kg)

FIGURA 2

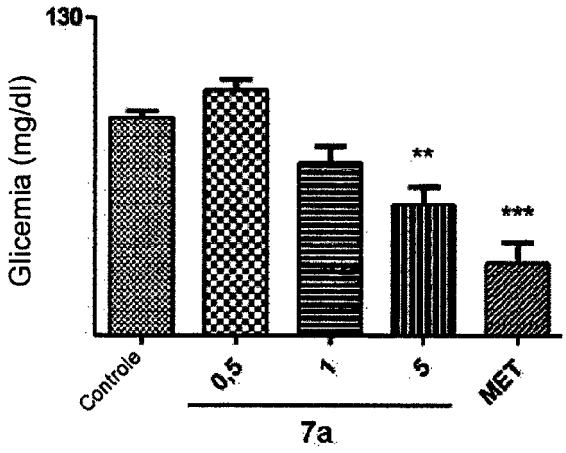
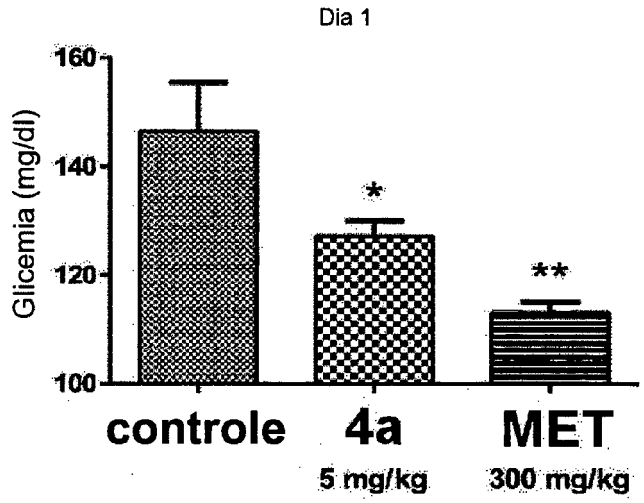


FIGURA 3

A



B

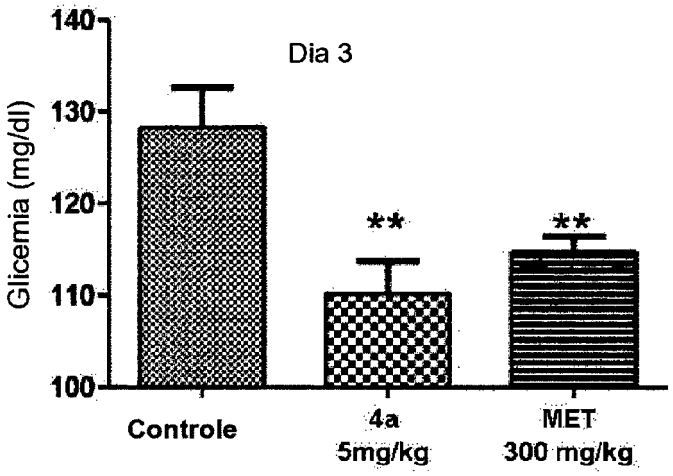


FIGURA 4

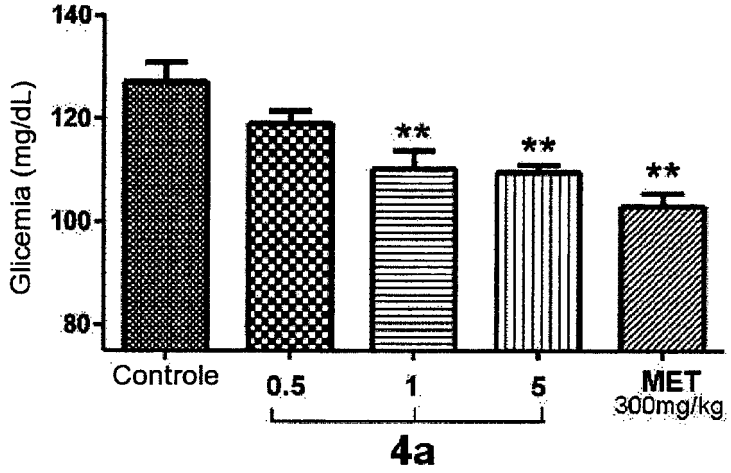


FIGURA 5

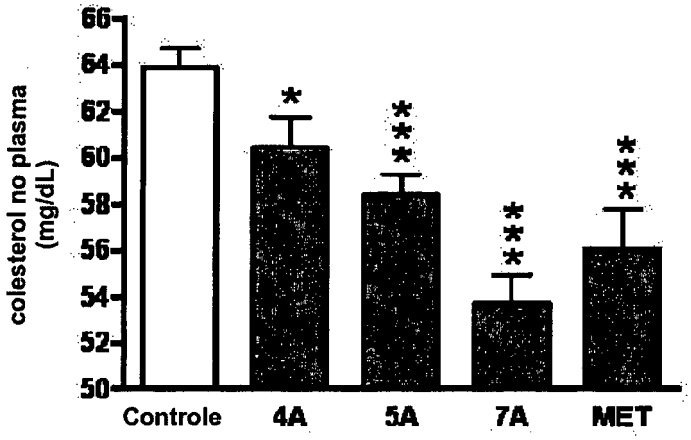


FIGURA 6

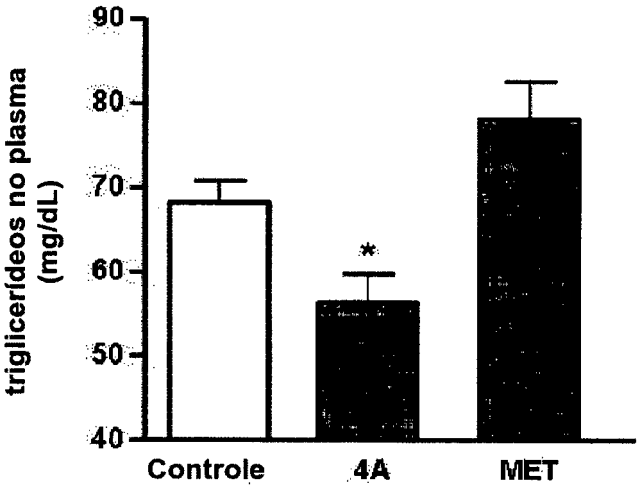


FIGURA 7

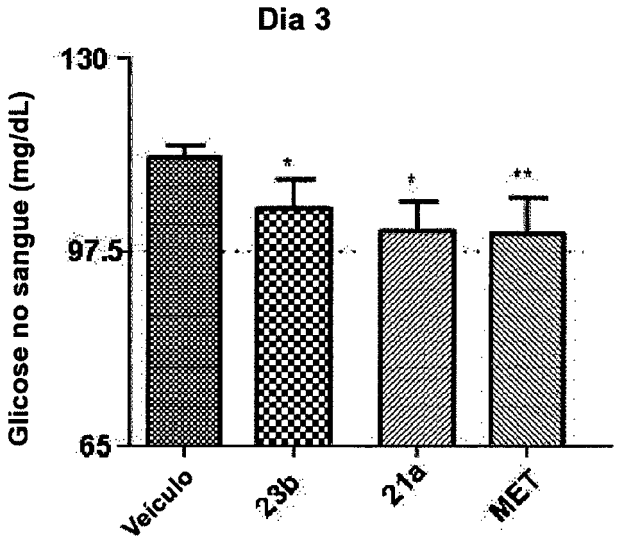
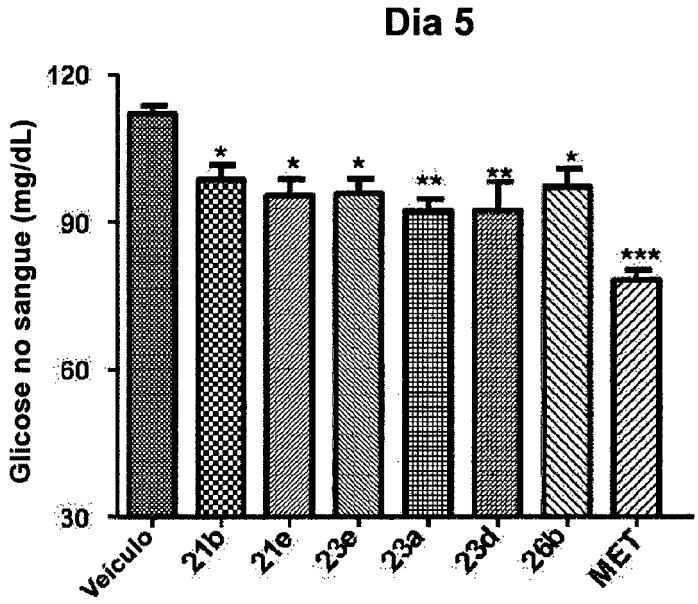


FIGURA 8


Dia 5
Glicose no sangue (mg/dL)
120
90
60
30
*
*
*
**
**
*
***
Veículo
21b
21e
23e
23a
23d
26b
MET

RESUMO

COMPOSTOS E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRACÊUTICA OU DE ADITIVO DE ALIMENTO FUNCIONAL

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula I ou II, sua síntese e seu uso no tratamento da síndrome metabólica, particularmente para o tratamento de diabetes tipo I ou tipo II e/ou síndrome metabólica ou doença metabólica ou distúrbios metabólicos.