



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

(11) PI 0216272-5 B1

(22) Data do Depósito: 26/12/2002

(45) Data de Concessão: 26/06/2018



★ B R P I 0 2 1 6 2 7 2 B 1 ★

(54) Título: DERIVADOS DO ÁCIDO MEVALÔNICO, AGENTE ANTITUMORAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DO ÁCIDO MEVALÔNICO

(51) Int.Cl.: C07C 233/05; C07C 233/09; C07C 233/49; C07C 235/06; C07C 235/74; C07C 237/06; C07C 237/20; C07C 237/42; C07C 323/59; C07C 323/60; C07C 403/20; C07H 5/04; C07H 7/033; A61K 31/16; A61K 31/19; A61K 31/7008; A61K 31/7012; A61P 35/00

(30) Prioridade Unionista: 11/01/2002 JP 2002-4123, 11/01/2002 JP 2002-4131, 11/01/2002 JP 2002-4136, 27/09/2002 JP 2002-283644

(73) Titular(es): OHGEN RESEARCH LABORATORIES LTD.

(72) Inventor(es): KIYOSHI AKIYAMA

“DERIVADOS DO ÁCIDO MEVALÔNICO, AGENTE ANTITUMORAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DO ÁCIDO MEVALÔNICO”

Dividido do PI 0215485-4, depositado em 26/12/2002

5 Campo Técnico

Esta invenção refere-se a novos compostos de geranila ou derivados do ácido mevalônico e à sua utilização como agentes antitumorais.

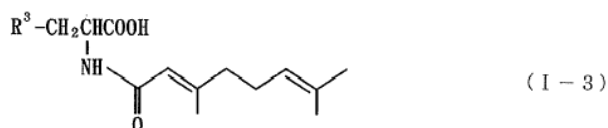
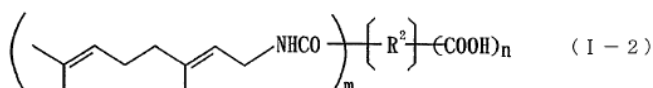
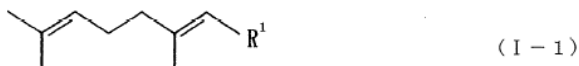
Técnica Fundamental

Muitos compostos de geranila que têm estrutura de 1,5-dieno está presentes in vivo e são conhecidos como precursores in vivo de substâncias que têm estrutura de polieno e que exibem várias atividades fisiológicas. Estas substâncias que têm estrutura de 1,5-dieno e polienos derivados das mesma invariavelmente partem do ácido mevalônico e biossintetizadas.

Foi observado, como tais compostos de geranila que têm estrutura de 1,5-dieno, o ácido gerânico ou a geranilamina e também o ácido mevalônico que é a base para a biossíntese de polienos, sintetizaram vários derivados de ácido gerânico ou de geranilamina e de ácido mevalônico e foram investigadas as suas atividades fisiológicas, em particular a atividade antitumoral e a toxicidade e chegou-se a completar a presente invenção.

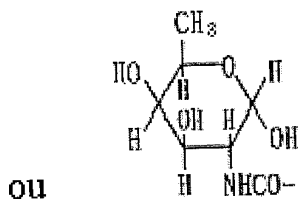
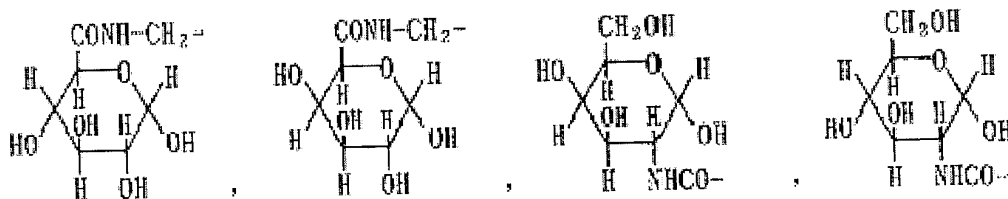
20 Divulgação da Invenção

Esta invenção fornece compostos de geranila representados pelas fórmulas (I-1), (I-2) ou (I-3) a seguir:



em que

R^1 representa



R^2 representa um grupo residual que permanece após a remoção de todos os grupos carboxila presentes em um ácido carboxílico selecionado do grupo que consiste de ácido málico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido pirúvico, ácido p-piruvoaminobenzóico, ácido retinóico, tirosina, cisteína, ácido glutâmico e serina e em que grupo (s) hidroxila ou amino estão presentes no grupo residual, eles podem opcionalmente ser protegidos por acila (por exemplo, alcanoíla inferior) ou por grupo (s) benziloxicarbonila,

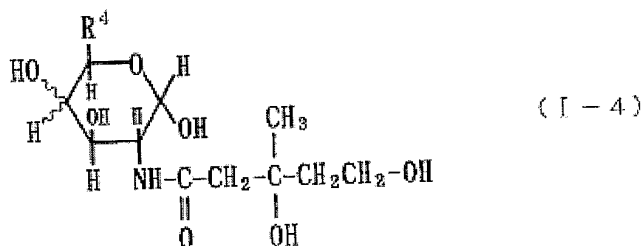
m é 1, 2, ou 3,

n é 0, 1 ou 2,

$m + n$ representando o número de grupos carboxila que estão presentes no dito ácido carboxílico e

R^3 representa grupo p-hidroxifenila ou mercapto.

A invenção também fornece derivados do ácido mevalônico representados pela fórmula (1-4) a seguir:



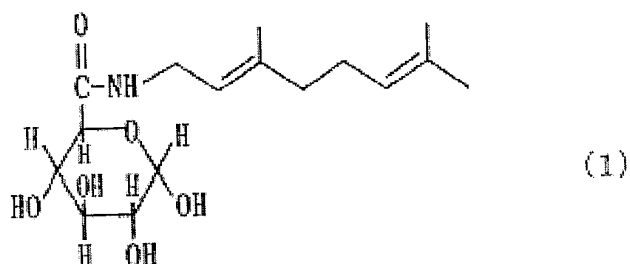
em que

R^4 representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_3$.

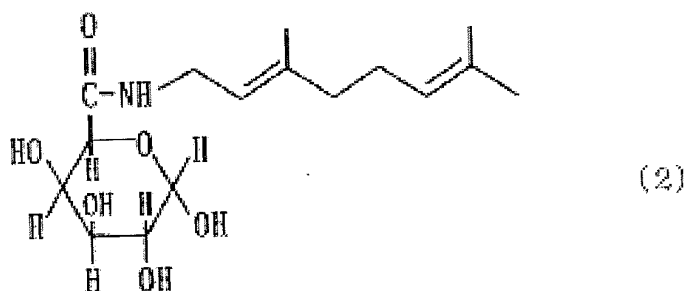
Aqueles derivados de geranil-açúcar de fórmula (I-1) acima incluem os cinco compostos seguintes:

5

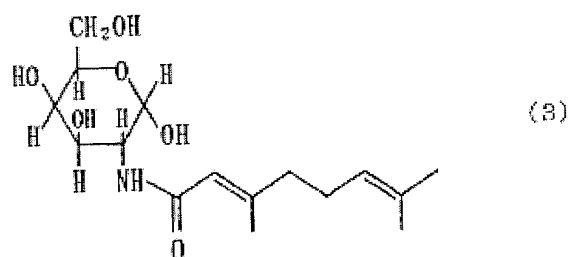
N-geranilglucuronamida



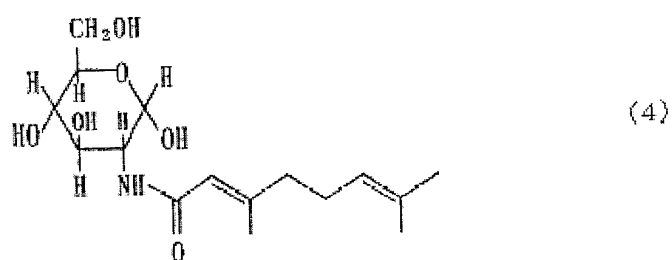
N-geranilgalacturonamida



N-galactosilgeranamida

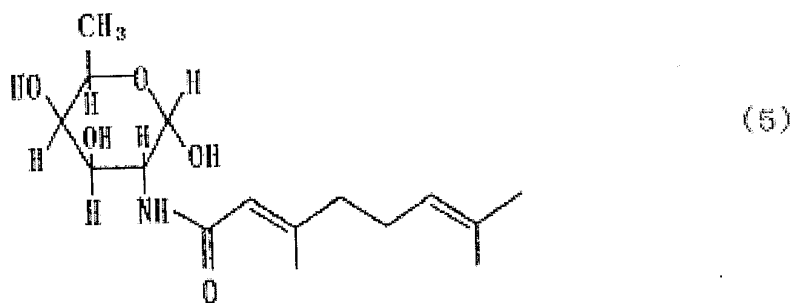


N-glicosilgeranamida



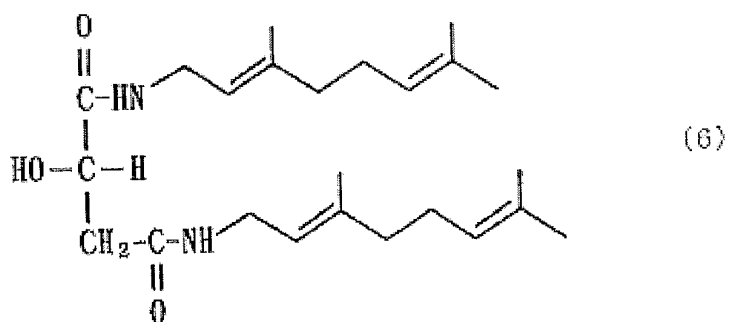
e

N-fucosegeranamida



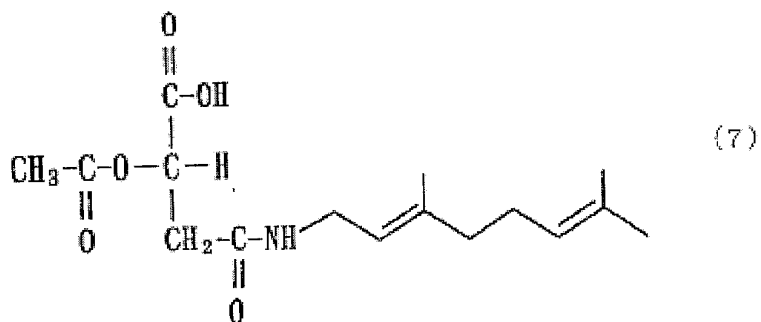
Os derivados de geranilamida de fórmula (I-2) acima incluem, por exemplo, os compostos a seguir.

diamida N,N'-digeranilmálica

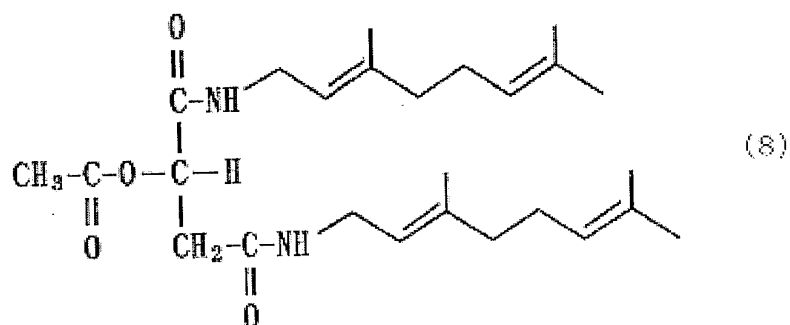


5

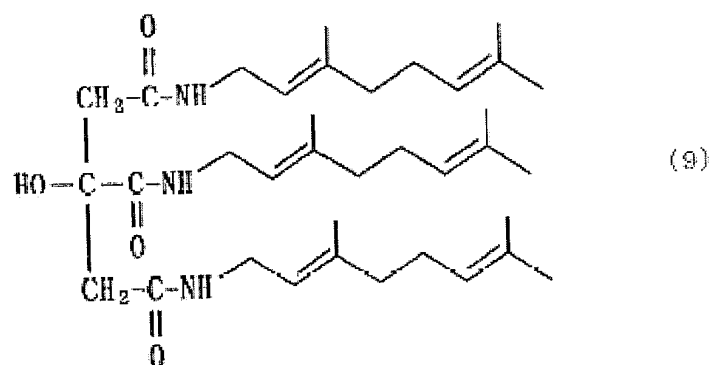
monoamida O-acetil-N-geranilmálica



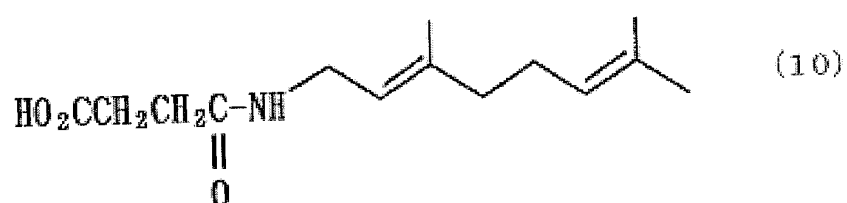
diamida O-acetil-N,N'-geranilmálica



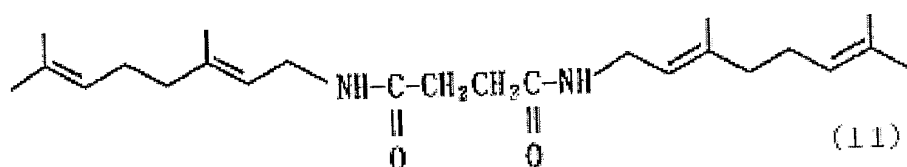
triamida N,N',N''-trigeranilcítica



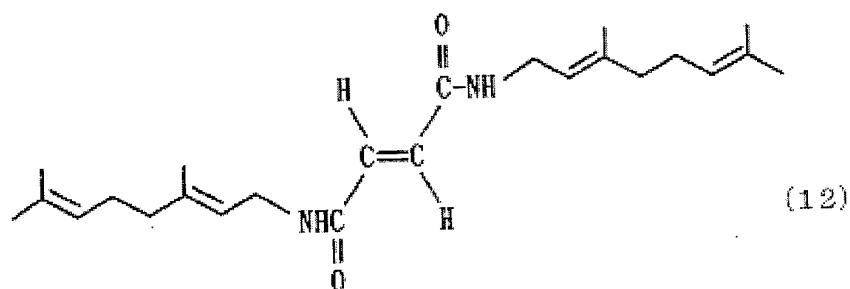
monoamida N-geranilsuccínica



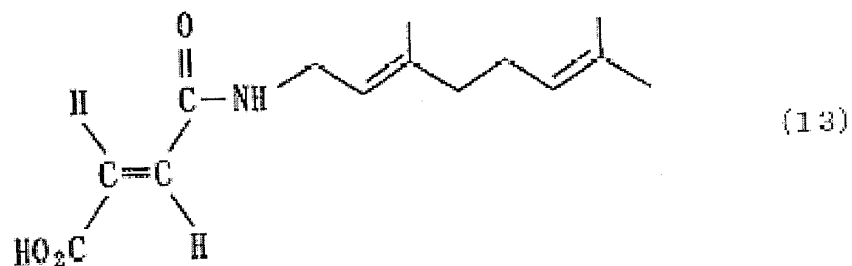
diamida N,N'-digeranilsuccínica



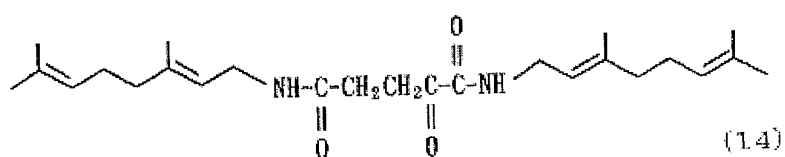
diamida N,N'-digeranilfumárica



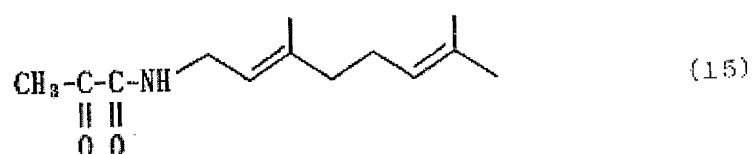
monoamida N-geranilfumárica



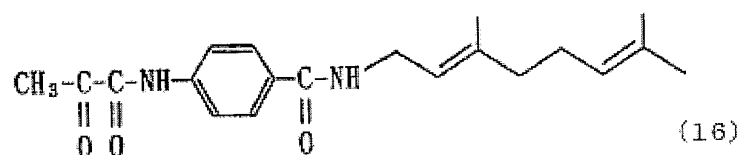
diamida N-N'-digeranil-2-oxoglutarica



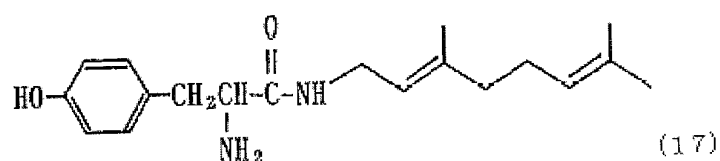
N-geranilpiruvamida



N-geranil-p-piruvaminobenzamida

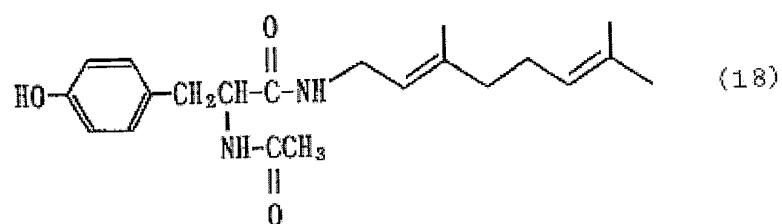


tirosina geranilamida

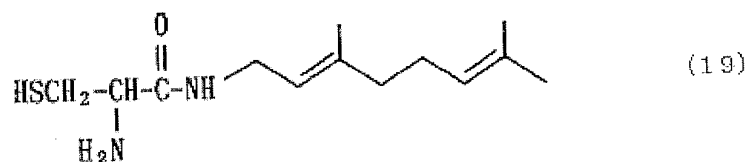


5

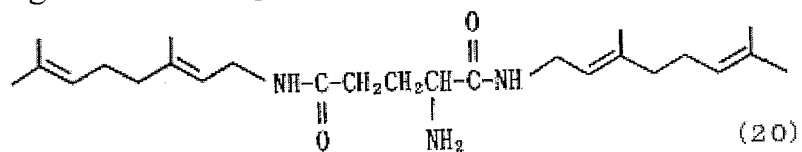
N-acetiltirosina geranilamida



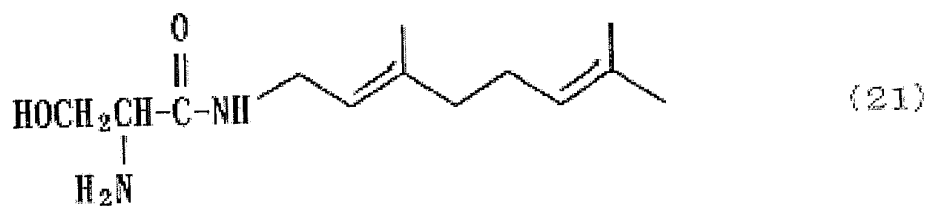
Cisteína geranilamida



digeranildiamida glutâmica

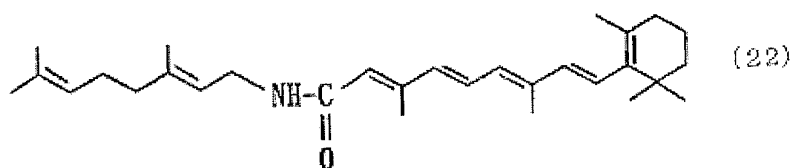


serina geranilamida



e

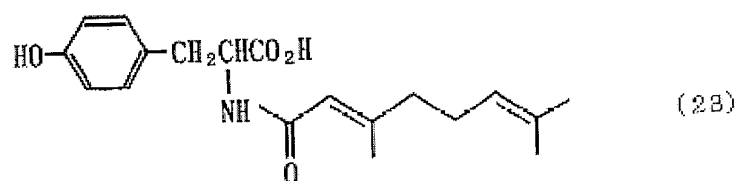
N-geranil retinamida



Além disso, os derivados de geranilamida de fórmula (I-3)

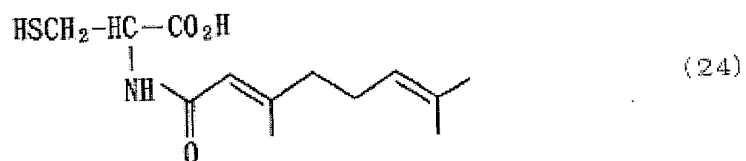
5 acima incluem os dois compostos a seguir:

N-geranoiltirosina



e

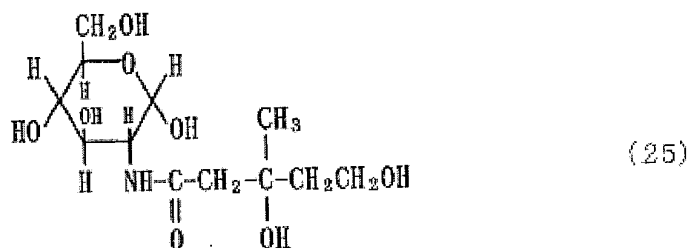
N-geranoilcisteína



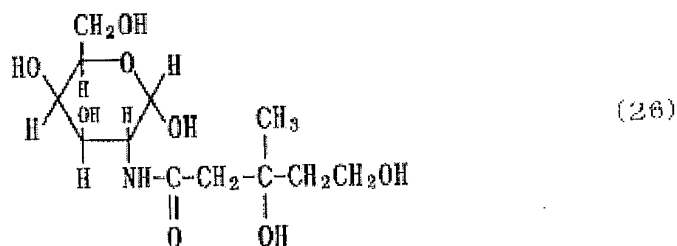
Os derivados de ácido mevalônico de fórmula (I-4) acima

10 incluem, por exemplo, os seguintes:

N-glicosilmevalonamida

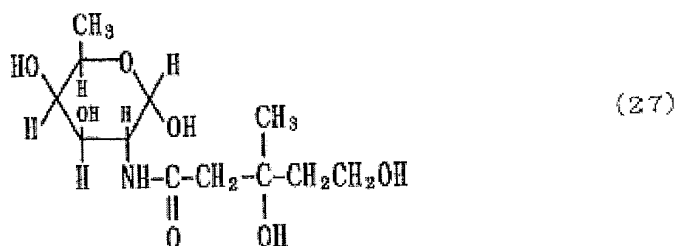


N-galactosilmevalonamida



e

N-fucosemevalonamida



- Entre os compostos de fórmula (I-1), aqueles das fórmulas (1)
- 5 e (2) podem ser preparados, por exemplo, sujeitando-se a geranilamina a uma reação de amidação com derivados reativos (por exemplo, anidrido misto de ácido, éster ativo, halogeneto ou similar) de ácido glucurônico ou ácido galacturônico cujo (s) grupo (s) hidroxila estão protegidos com grupo (s) acila (por exemplo, acetila).
- 10 Dos compostos de fórmula (I-1), aqueles das fórmulas (3) a (5) podem ser preparados, por exemplo, sujeitando-se os derivados reativos de ácido gerânico (por exemplo, anidrido misto de ácido, éster ativo, halogeneto ou similar) a uma reação de amidação com galactosamina, glicosamina ou fucosamina.
- 15 A dita reação de amidação pode ser conduzida seguindo-se o método convencional de reação de amidação no campo da química dos peptídeos, normalmente em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, tetrahidrofurano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, diclorometano ou similares) ou em água, sob resfriamento até
- 20 aproximadamente 0°C ou aquecimento até aproximadamente 60°C, de

preferência em torno de 0°C até a temperatura ambiente.

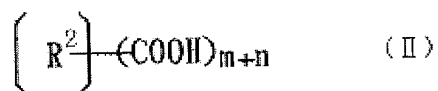
A proporção de uso de geranilamina para um derivado reativo de ácido glucurônico ou ácido galacturônico cujo (s) grupo (s) hidroxila estão protegidos não é estritamente limitada, porém é normalmente preferível usar a geranilamina dentro de uma faixa de 1-2 moles, por mol do derivado reativo.

A proporção de uso de galactosamina, de glicosamina ou de fucosamina para um derivado reativo de ácido gerânico novamente não é estritamente limitada, porém é normalmente preferível usar a galactosamina, a glicosamina ou a fucosamina dentro de uma faixa de 1-2 moles, por mol do derivado reativo.

Quando os grupos hidroxila-protetores estão presentes após a reação de amidação, os ditos grupos protetores são removidos por uma reação de desproteção tal como hidrólise, para fornecer derivados de geranil-açúcar de fórmula (I-1).

Os derivados de geranil-açúcar de fórmula (I-1) produzidos pelas reações acima podem ser isolados das misturas da reação e purificados por métodos convencionais, por exemplo, extração, cristalização, cromatografia ou similares.

Os derivados de geranilamida de fórmula (I-2) acima podem ser produzidos, por exemplo, sujeitando-se a geranilamina a uma reação de amidação com derivados reativos (por exemplo, anidrido misto de ácido, éster ativo, halogeneto ou similar) de ácido carboxílico representado pela fórmula (II):



em que R^2 , m e n têm os significados fornecidos anteriormente, em que o (s) grupo (s) hidroxila ou amino estão protegidos com acila (por exemplo, alcanóila inferior tal como acetila), benziloxycarbonila e grupos similares.

A dita reação de amidação pode ser conduzida seguindo-se o método convencional de reação de amidação no campo da química dos peptídeos, normalmente em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, tetrahidrofurano, éter, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida ou similares) sob resfriamento até aproximadamente 0°C ou aquecimento até aproximadamente 60°C, de preferência em torno de 0°C até a temperatura ambiente.

A proporção de uso de geranilamina para um derivado reativo de ácido carboxílico (II) é variável dependendo do número de grupo geranila (m) a ser introduzido no ácido carboxílico, embora seja normalmente preferível usá-la dentro de uma faixa de 1mo até (m+2) moles por mol do derivado reativo.

Quando os grupos hidroxila ou amino-protetores estiverem presentes após a reação de amidação, eles são removidos quando necessário por uma reação de desproteção tal como hidrólise para fornecer derivados de geranil amida de fórmula (I-2).

Aqueles derivados de geranilamida de fórmula (I-3) podem ser preparados, por exemplo, sujeitando-se os derivados reativos de ácido gerânico (por exemplo, anidrido misto de ácido, éster ativo, halogeneto ou similar) a uma reação de amidação com tirosina ou cisteína.

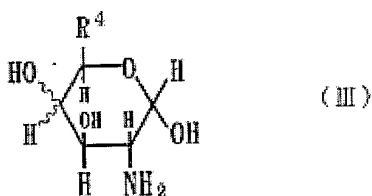
Esta reação de amidação também pode ser conduzida seguindo-se o método convencional de reação de amidação no campo da química dos peptídeos, normalmente em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, tetrahidrofurano, éter, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida ou similares) ou em água, sob resfriamento até aproximadamente 0°C ou aquecimento até aproximadamente 60°C, de preferência em torno de 0°C até a temperatura ambiente.

A proporção de uso de tirosina ou de cisteína para um derivado reativo de ácido gerânico não é estritamente limitada, mas é normalmente

preferível usar uma das mesmas dentro de uma faixa de 1-2 moles por mol do derivado reativo.

Tais derivados de geranilamida de fórmula (I-2) ou (I-3) produzidos nas reações acima podem ser isolados das misturas da reação e purificados por métodos convencionais, por exemplo, extração, cristalização, cromatografia ou similares.

Aqueles derivados de do ácido mevalônico de fórmula (I-4) podem ser preparados, por exemplo, reagindo-se a açucaramina representada pela fórmula a seguir:



em que R^4 tem o significado fornecido anteriormente ou sal do mesmo com mevalolactona ou halogeneto de mevaloíla.

A dita reação de açucaramina de fórmula (III) ou de um sal do mesmo com mevalolactona ou halogeneto de mevaloíla (por exemplo, cloreto de mevaloíla) pode ser conduzida em água ou em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, clorofórmio ou similares) a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, de preferência de desde aproximadamente 40° até aproximadamente 70°C.

A proporção de uso de mevalolactona ou de halogeneto de mevaloíla para uma açucaramina de fórmula (III) não é estritamente limitada, mas é normalmente preferível usar 1-2 moles de mevalolactona ou de halogeneto de mevaloíla por mol da açucaramina de fórmula (III).

Quando um sal de uma açucaramina de fórmula (III) ou um halogeneto de mevaloíla for usado como o material de partida, é geralmente desejável realizar a reação acima com adição de uma base, por exemplo,

amina terciária tal como N-metilpiperidina ou uma base inorgânica tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio e similares.

Os derivados de ácido mevalônico de fórmula (I-4) produzidos pelas reações acima podem ser isolados das misturas da reação e purificados por métodos convencionais, tais como extração, cristalização, cromatografia ou similares.

Os compostos de fórmulas (I-1) até (I-4) oferecidos pela presente invenção possuem excelente atividade antitumoral, como é evidente pelos resultados a seguir de efeito antitumoral.

10 Medida de efeito antitumoral

Carcinoma de células HuH-7 (variedade de célula dendriforme de hepatoma humano) hipodermicamente implantadas ou subimplantadas nos dorsos de camundongos sem pêlos fêmeas com 5 semanas de idade (BALB/c, Ninox) foi retirado assepticamente e moídos em pedaços de tamanho de 5 x 5 mm em uma solução de tampão de fosfato (PBS) dos quais foi então hipodermicamente implantada uma parte nos dorsos dos camundongos sem pêlos.

Cada substância teste foi dissolvida em óleo de milho e a solução foi administrada intraperitonealmente aos camundongos sem pêlos consecutivamente uma vez por dia a uma taxa de 250 µg / camundongo durante 3 semanas, a partir de uma semana após a implantação. Após o término da administração, os carcinomas foram retirados e pesados para calcular o efeito antitumoral e a perda de peso dos camundongos pelas equações a seguir. Para o teste foram usados seis camundongos por grupo e o grupo ao qual foi administrado apenas o solvente (óleo de milho) foi tornado o grupo de controle:

Efeito antitumoral (%)

$$= \frac{\text{peso médio do tumor de um grupo teste}}{\text{peso médio do tumor do grupo de controle}} \times 100$$

Perda de peso (%)

$$= \frac{\text{peso médio do corpo de camundongos de um grupo teste}}{\text{peso médio do corpo dos camundongos de um grupo de controle}} \times 100$$

As avaliações de efeito antitumoral e de perda de peso foram conduzidas de acordo com o padrão a seguir, em que os valores do grupo de controle são mantidos como sendo 100 %.

Efeito antitumoral

5 -:> 100 %, +/-: 100~75 %, +: 75~50 %, ++: 50~25 %, +++: 25~0 %

Perda de peso

 -:> 110 %, +/-: 110~100 %, +: 100~95 %, ++: 95~90 %, +++<90 %

Coeficiente de mortalidade (coeficiente de mortalidade durante o período do teste)

10 -: nenhuma

 +/-: a morte ocorreu com administração de alta concentração (500 µg / camundongo)

 +: 1-3 camundongos mortos

 ++: 3-5 camundongos mortos

15 +++: todos os 6 camundongos mortos

Avaliação sintética

 -: efeito antitumoral fraco e toxicidade muito forte contra os camundongos hospedeiros

20 +/-: efeito antitumoral fraco reconhecível e a toxicidade contra os camundongos hospedeiros também pode ser observada

 +: um nível fixo de efeito antitumoral pode ser observado porém toxicidade contra os camundongos hospedeiros também forte

 ++: efeito antitumoral forte observado e fraca toxicidade contra os camundongos hospedeiros

25 +++: efeito antitumoral forte observado e nenhuma toxicidade contra os camundongos hospedeiros

Os resultados são apresentados nas Tabelas 1-3 a seguir.

Tabela 1

Substância Teste	Efeito antitumoral	Toxicidade		Avaliação sintética
		Perda de peso	Coefficiente de mortalidade	
N-geranil gulonamida	++	+/-	-	++
N-geranil galacturonamida	+++	+/-	+/-	
N-galactosilgeranamida	+++	+	-	+++
N-fucosegeranamida	++	+/-	-	+++

Tabela 2

Substância Teste	Efeito antitumoral	Toxicidade		Avaliação sintética
		Perda de peso	Coefficiente de mortalidade	
Diamida N,N'-digeranilmálica	+	+	-	++
Diamida N,N'-digeranilfumárica	++	+/-	-	++
N-geranil-4-piruvoaminobenzamida	++	-	-	+++
N-geranoiltirosina	++	+/-	-	++
Tirosina geranilamida	+	+/-	-	+
N-acetiltirosina geranilamida	+	+/-	-	+

Tabela 3

Substância Teste	Efeito antitumoral	Toxicidade		Avaliação sintética
		Perda de peso	Coefficiente de mortalidade	
N-glicosilmevalonamida	++	+/-	-	+++

5 Como é evidente pelos resultados apresentados, os compostos da invenção de fórmulas (I-1) até (I-4) possuem excelente efeito antitumoral contra células HuH-7 e além disso quase nenhuma toxicidade e espera-se que sejam úteis como agentes antitumorais para tratamento e terapia de vários cânceres sólidos representados pelo câncer do fígado.

10 Quando um composto da presente invenção for usado como um medicamento tal como um agente antitumoral, ele pode ser administrado oralmente ou parenteralmente (por exemplo, injeção intravenosa, injeção intramuscular, injeção hipodérmica ou similares). A dose eficaz é variável em

uma ampla faixa dependendo dos sintomas individuais dos pacientes, da gravidade da doença, do peso do corpo, da idade e do diagnóstico do médico etc. Normalmente, considerando-se um caso de administração por injeção a dose pode ser aproximadamente 1 - aproximadamente 50 mg/kg/dia, que pode
5 ser administrada em uma única ocasião ou diversas vezes divididas em um dia.

Quando for usado um composto da presente invenção como um medicamento, uma dose eficaz do composto pode ser formulada com um veículo ou um diluente farmacêuticamente aceitável (por exemplo, excipiente,
10 solvente ou outros adjuvantes) em uma forma de preparação adequada para administração de dose unitária, por exemplo, tablete, pó, grânulo, cápsula, pílula entérica revestida, trocisco, xarope, elixir, líquido, suspensão, emulsão e similares.

Como veículos ou diluentes úteis para a formulação, por exemplo, podem ser citados excipientes tais como amido, lactose, sacarose, manitol, carboximetil celulose e similares; lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco e similares; aglutinantes tais como dextrina, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, goma arábica, amido de milho, gelatina e similares; agentes de desintegração tais como amido de
20 batata, carboximetil celulose e similares; e solventes diluentes tais como água para injeção, soro fisiológico, solução aquosa de dextrose, óleo vegetal para injeção, propileno glicol, polietileno glicol e similares. Além disso, podem ser incorporados, quando necessário, agente corretor de sabor ou de odor, colorante, agente de isotonicidade, estabilizador, antisséptico, agente para
25 alívio de dores e similares.

Nas preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, também, podem ser incorporadas, quando necessário, outra (s) substância (s) ativa (s).

Aqui a seguir a invenção será explicada ainda mais

especificamente, com referência aos Exemplos de trabalho.

Exemplos

Exemplo de Síntese 1: Síntese da N-geranilgalacturonamida

A uma solução de tetrahidrofurano (THF) (20 ml) que contém
5 ácido O-tetraacetilgalacturônico (3,62 g, 10 mmoles), foi adicionada trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) e a solução foi resfriada até 0°C. A esta solução foi adicionada gota a gota uma solução de cloroformiato de isobutila (1,37 g, 10 mmoles) em THF (5 ml) a 0°C, seguida de agitação durante 30 minutos. À solução resultante foi adicionada gota a gota uma solução de
10 geranilamina (1,53 g, 10 mmoles) em THF (5 ml), seguida por agitação durante uma hora a 0°C e ainda agitação de 4 horas à temperatura ambiente. Após terminada a reação, foram adicionados 150 ml de clorofórmio e a camada de clorofórmio foi lavada três vezes cada com 50 ml de água. A camada de clorofórmio foi seca sobre sulfato de magnésio, o clorofórmio foi
15 concentrado e o resíduo foi purificado sobre cromatografia em coluna em sílica gel. Conseqüentemente, foram obtidos 3,58 g (73,5%) da N-geranil-O-tetraacetilgalacturonamida como uma substância oleosa viscosa de seu destilado de hexano-acetona (3: 1).

¹H RMN (CDCl₃, δ = 1,58 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,01 (3H, s),
20 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,02 - 2,11 (4H, m), 3,70 - 3,83 (1H, m), 3,83 - 3,96 (1H, m), 5,00 - 5,17 (2H, m), 5,29 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,39 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,29 - 6,46 (2H, m).

3,58 Gramas (7 mmoles) do produto acima foram dissolvidos em 30 ml de etanol, foram adicionados 35 ml de solução aquosa 1N de
25 hidróxido de sódio e agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Então foram adicionados 35 ml de ácido clorídrico 1N à mistura da reação e condensados sob pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados 150 ml de etanol e o cloreto de sódio precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi condensado novamente e o resíduo foi separado sobre cromatografia em

coluna em sílica gel. Do destilado de hexano – etanol (3:1), 1,95 g de geranilgalacturonamida foi obtido como um composto viscoso. Foi adicionado éter a este produto para conduzir a cristalização e por filtração com sucção foi obtido 1,03 g de composto título cristalizado. O rendimento foi de 45%.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ = 1,50 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,86 - 2,04 (4H, m), 3,48 - 3,76 (2H, m), 3,80 - 3,94 (2H, m), 4,07 - 4,84 (3H, m), 4,99 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 9,6 Hz).

Exemplo de Síntese 2: Síntese da N-geranilglicuronamida

O Exemplo de Síntese 1 foi repetido exceto que foi usado o ácido O-tetraacetilglucurônico em lugar do ácido O-tetraacetilgalacturônico, para fornecer o composto título.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ = 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,73 (3H, s), 2,07 - 2,09 (4H, m), 3,58 - 3,62 (2H, m), 3,81 - 3,95 (2H, m), 4,07 - 4,86 (3H, m), 5,05 - 5,09 (1H, m), 5,36 - 5,40 (1H, m).

Exemplo de Síntese 3: Síntese da N-galactosilgeranamida

A uma solução de THF (20 ml) que contém ácido gerânico (0,84 g, 30 mmoles), foi adicionada trietilamina (0,51g, 5 mmoles) e resfriada até 0°C, na qual foi adicionada gota a gota uma solução em THF (5 ml) que contém cloroformiato de isobutila (0,68 g, 5 mmoles) seguida por agitação durante 30 minutos a 0°C. Então foi dissolvido cloridrato de galactosamina (1,08 g, 5 mmoles) em 10 ml de água, à qual foram adicionados ainda 5 ml de hidróxido de sódio 1N e a solução foi adicionada à mistura da reação de uma vez só. Após a agitação seguinte durante uma hora a 0°C e durante mais 4 horas à temperatura ambiente, a mistura da reação foi condensada sob pressão atmosférica reduzida. Ao resíduo foram adicionados 150 ml de acetona e o cloreto de sódio precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi condensado mais uma vez e o resíduo foi separado por cromatografia em coluna em sílica gel. Conseqüentemente o produto foi obtido de hexano-

etanol (2:1) destilado como uma substância oleosa viscosa, à qual foi adicionada uma quantidade mínima de éter para cristalizar o produto. Por meio de filtração com sucção subsequente, foi obtido 0,754 g do composto título. O rendimento foi de 46% e o ponto de fusão era 85 - 87°C.

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,53 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,95 - 2,01 (4H, m), 3,63 - 3,79 (7H, m), 4,25 - 4,60 (3H, m), 4,85 - 4,92 (1H, m), 5,00 - 5,08 (1H, m), 6,25 - 6,31 (1H, m).

Exemplo de Síntese 4: Síntese da N-glicosilgeranamida

- 10 O Exemplo de Síntese 3 foi repetido exceto que foi usado o cloridrato de glicosamina em lugar do cloridrato de galactosamina para fornecer o composto título.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,54 (3H, s), 1,60 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,96 - 2,20 (4H, m), 3,38 - 3,61 (4H, m), 4,38 - 4,66 (3H, m), 5,75 (1H, s), 6,34 - 6,39 (1H, m).

- 15 Exemplo de Síntese 5: Síntese da N-fucosegeranamida

O Exemplo de Síntese 3 foi repetido exceto que foi usado o cloridrato de fucosamina em lugar do cloridrato de galactosamina para fornecer o composto título.

- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,31 (3H, d, J = 5,4 Hz), 1,53 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,97 - 2,05 (4H, m), 3,88 - 3,95 (2H, m), 4,21 - 4,24 (1H, m), 4,44 - 4,46 (1H, m), 4,82 - 4,87 (1H, m), 5,00 - 5,13 (1H, m).

Exemplo de Síntese 6: Síntese da diamida N,N'-digeranilfumárica

- 25 A uma solução de tetrahidrofurano THF (20 mL) que contém ácido fumárico (0,58 g, 5 mmoles), foi adicionada trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) e a solução foi resfriada até 0°C, na qual foi adicionada gota a gota solução contendo cloroformiato de isobutila (1,53 g, 10 mmoles). Enquanto continuava a adição, começou a se formar um precipitado branco. Após agitação durante 30 minutos a 0°C, foi adicionada gota a gota no sistema uma solução de (5 mL) que contém geranilamina (1,53 g, 10 mmoles), seguida por

agitação durante uma hora a 0°C e mais 4 horas de agitação à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados 50 ml de água à mistura da reação que foi então extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. Durante a
 5 separação do sulfato de magnésio por filtração, a camada de clorofórmio foi condensada para fornecer um cristal branco. Recristalizando-se o mesmo com etanol, foi obtido 1,07 g do composto título. O rendimento foi de 55%.

¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,60 (6H, s), 1,62 (6H, s), 1,68 (6H, s), 2,01 - 2,10 (8H, m), 3,95 (4H, t, J = 9,6 Hz), 5,04 - 5,09 (2H, m), 5,20 - 5,25 (2H, m), 5,94
 10 (2H, brs), 6,90 (2H, s), 7,26 (2H, s).

Exemplo de Síntese 7

O Exemplo de Síntese 6 foi repetido exceto que o ácido fumárico foi substituído pelo ácido carboxílico correspondente da fórmula (II) fornecida anteriormente em cada corrida, para fornecer os compostos a seguir:

15 N-geranilpiruvamida

¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,55 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,82 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,92 - 2,12 (4H, m), 3,84 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,96 - 5,12 (1H, m), 5,22 - 5,35 (1H, m).

Diamida N,N'-digeranilmálica

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,58 (6H, s), 1,64 (6H, s), 1,67 (6H, s), 1,94 - 2,14 (8H, m), 2,54 (1H, dd, J = 4,8, 14,8 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 3,2, 14,4 Hz), 3,75 - 3,93 (4H, m), 4,32 - 4,40 (1H, m), 5,00 - 5,10 (2H, m), 5,10 - 5,22 (2H, m).

Monoamida O-acetil-N-geranilmálica

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,96 - 2,11 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 9,6, 22,8 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 2,4, 22,8 Hz), 3,79 - 3,89 (2H, m), 4,51 - 4,56 (1H, m), 5,08 (1H, t, J = 7,2 Hz), 5,18 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Diamida O-acetil-N,N'-digeranilmálica, que foi sintetizada por um método similar, usando-se a monoamida O-acetil-N-geranilmálica como o material de

partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,59 (6H, s), 1,67 (6H, s), 1,68 (6H, s), 1,94 - 2,01 (8H, m), 2,16 (3H, s), 2,55 (1H, dd, J = 13,2, 22,8 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 2,4, 22,8 Hz), 3,79 - 3,89 (4H, m), 4,34 - 4,40 (1H, m), 5,02 - 5,10 (2H, m), 5,10 - 5,20 (2H, m).

Triamida N,N',N''-trigeranilcítica

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (9H, s), 1,66 (9H, s), 1,68 (9H, s), 1,98 - 2,08 (12H, m), 3,76 (6H, t, J = 6,3 Hz), 4,26 (4H, s), 5,07 (6H, t, J = 6,0 Hz), 5,20 (6H, t, J = 7,2 Hz).

10 Monoamida N-geranilsuccínica

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,92 - 2,15 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 9,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 9,6 Hz), 3,80 - 3,90 (2H, m), 5,08 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,61 (1H, brs).

Diamida N-N'-geranilsuccínica, que foi sintetizada por um método similar,

15 usando-se a monoamida N-geranilsuccínica como o material de partida.

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (6H, s), 1,66 (6H, s), 1,69 (6H, s), 1,97 - 2,11 (4H, m), 2,53 (4H, s), 3,84 (4H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (2H, t, J = 4,9 Hz), 5,17 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,90 (2H, brs).

Monoamida N-geranilfumárica

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,59 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,94 - 2,16 (4H, m), 3,88 - 4,04 (2H, m), 5,06 (1H, t, J = 7,2 Hz), 5,21 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Diamida N,N'-digeranil-2-oxoglutárica

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (6H, s), 1,68 (12H, s), 1,94 - 2,13 (8H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,26 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,81 - 4,04 (4H, m), 5,02 - 5,10 (2H, m), 5,15 - 5,22 (2H, m).

N-geranil-p-piruvoaminobenzamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,70 (3H, s), 2,03 - 2,11 (4H, m), 2,17 (3H, s), 3,95 - 4,04 (2H, m), 4,83 (1H, brs), 5,09 (1H, t, J = 6,6 Hz),

5,28 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,94 (1H, brs), 6,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz).

N-geranilretinamida

¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,03 (6H, s), 1,12 - 1,63 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,87 - 1,93 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,82 - 3,92 (2H, m), 5,03 - 5,24 (2H, m), 5,80 (1H, s), 6,12 - 6,40 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Exemplo de Síntese 8: Síntese da N-geranoilcisteína

A uma solução de THF (20 mL) que contém ácido gerânico (1,68 g, 10 mmoles), foi adicionada trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) e resfriada até 0°C, na qual foi adicionada gota a gota uma solução em THF (5 mL) de cloroformiato de isobutila (1,37 g, 10 mmoles) seguida por agitação durante 30 minutos a 0°C. À mistura da reação foi adicionada uma solução de cisteína (1,35 g, 10 mmoles) como dissolvida em hidróxido de sódio 1N (10 mL), seguida por agitação durante uma hora a 0°C ainda agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados 10 mL de ácido clorídrico 1 N à mistura da reação e agitados durante 10 minutos à temperatura ambiente. Então a mistura da reação foi condensada com um evaporador rotativo. Ao resíduo foi adicionado etanol e depois disso o cloreto de sódio precipitado foi removido por filtração. A solução de etanol foi mais uma vez condensada sob pressão reduzida com o evaporador e o resíduo foi separado por cromatografia em coluna em sílica gel. Desse modo, foi obtido 0,556 g do composto título do destilado de hexano - acetona (2:1). O rendimento foi de 19,5%:

¹H RMN (CDCl₃) δ = 1,59 (6H, s), 1,68 (3H, s), 2,00 - 2,24 (4H, m), 2,60 - 2,77 (1H, m), 3,00 - 3,30 (2H, m), 4,48 - 4,58 (1H, m), 5,00 - 5,13 (1H, m), 8,96 (1H, s).

Exemplo de Síntese 9: N-geranoiltirosina

O Exemplo de Síntese 8 foi repetido exceto que a cisteína foi substituída pela tirosina, para fornecer o composto título:

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,55 (6H, s), 1,64 (3H, s), 1,96 - 2,00 (4H, m), 2,90 - 3,17 (2H, m), 4,81 - 5,06 (3H, m), 6,40 - 7,21 (4H, m), 7,25 (1H, s).

Exemplo de Síntese 10: Síntese da digeranildiamida glutâmica

A uma solução em THF (20 mL) de ácido N-benziloxycarbonilglutâmico (2,634 g, 9,4 mmoles), foi adicionada trietilamina (1,899 g, 18,8 mmoles) e resfriada até 0°C. A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução em THF (10 mL) de cloroformiato de isobutila (2,566 g, 18,8 mmoles) seguida por agitação durante 30 minutos a 0°C. Então foi adicionada gota a gota uma solução em THF (10 mL) de geranilamina (2,880 g, 18,8 mmoles), seguida por agitação durante uma hora a 0°C e mais 4 horas de agitação à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados ao sistema 150 mL de clorofórmio e a solução em clorofórmio foi lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente orgânico foi removido com um evaporador e o resíduo foi separado por cromatografia em coluna em sílica gel. Desse modo, foram obtidos 3,034 g de digeranildiamida N-benziloxycarbonilglutâmica do destilado de hexano - acetona (2:1). O rendimento foi de 58,6%.

Então a digeranildiamida N-benziloxycarbonilglutâmica (3,034 g, 5,5 mmoles) foi dissolvida em metanol (20 mL) e à mesma solução foram adicionados 20 mL de hidróxido de sódio 1N, seguida por agitação durante 5 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi condensada com um evaporador e o resíduo foi separado por cromatografia em coluna em sílica gel para fornecer o composto alvo do destilado de hexano - etanol (3:a). Sendo que o produto obtido era viscoso e amorfo, foi adicionado éter ao produto para cristalização. Após filtração com sucção do sistema, foram obtidos 852 mg do composto alvo. O rendimento foi de 37,2%:

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,58 (12H, s), 1,61 (6H, s), 1,75 - 2,12 (8H, m), 2,32 - 2,53 (2H, m), 3,54 - 3,88 (7H, m), 4,88 - 5,21 (4H, m).

Exemplo de Síntese 11:

Repetindo-se o Exemplo de Síntese 10 exceto o ácido N-benziloxicarbonilglutâmico foi substituído pela tirosina, foram obtidos N-acetiltirosina, cisteína ou serina, os compostos a seguir, respectivamente.

- 5 Quando foi usada a N-acetiltirosina, não foi conduzida a operação de desproteção posterior.

Tirosina geranilamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,59 (3H, s), 1,67 (6H, s), 1,82 - 2,18 (4H, m), 2,99 - 3,09 (2H, m), 3,74 - 3,78 (2H, m), 4,99 - 5,26 (3H, m), 7,17 - 7,43 (5H, m).

- 10 N- acetiltirosina geranilamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,60 (3H, s), ~,68 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,00 - 2,11 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,90 3,00 (2H, m), 3,69 - 3,79 (2H, m), 4,59 (1H, dd, J = 15,6, 9,6 Hz), 5,00 - 5,10 (2H, m), 6,70 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, s).

- 15 Cisteína geranilamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,58 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,93 - 2,10 (4H, m), 2,83 - 3,16 (2H, m), 3,83 - 4,08 (3H, m), 5,03 - 5,19 (2H, m), 7,33 (1H, s).

Serina geranilamida

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ = 1,59 (3H, s), 1,68 (6H, s), 1,95 - 2,14 (4H, m), 3,80 - 3,95 (2H, m), 4,34 - 4,47 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 10,8 Hz), 5,06 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,77 (2H, brs).

Exemplo de Síntese 12: Síntese de N-glicosilmevalonamida

- Cloridrato de glicosamina (2,16 g, 10 mmoles) foi dissolvido em 20 ml de água e à solução aquosa foram adicionados 10 ml de hidróxido de sódio 1N e mevalolactona (1,30 g, 10 mmoles), seguidos por aquecimento durante 5 horas sob agitação a 55°C. Após o término da reação, a mistura da reação foi condensada sob pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados 100 ml de metanol e depois disso o precipitado separado foi retirado por filtração. O filtrado foi condensado de novo com um evaporador e o resíduo

foi separado com cromatografia em coluna em sílica gel, para fornecer 1,45 g do produto alvo do destilado de etanol. O rendimento foi de 47%. Sendo que o produto como obtido era uma substância oleosa viscosa, foi adicionada uma quantidade mínima de diclorometano ao mesmo para efetuar a cristalização.

- 5 Por filtração com sucção, foi obtido 1,10 g do composto título, que era fortemente higroscópico e seu ponto de fusão não podia ser medido:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,00 (3H, s), 1,44 - 1,59 (2H, m), 2,47 (2H, s), 2,96 - 3,74 (10H, m), 4,04 - 5,08 (3H, m).

Exemplo de Síntese 13: Síntese de N-galactosilmevalonamida

- 10 O Exemplo de Síntese 12 foi repetido exceto que o cloridrato de glicosamina foi substituído por cloridrato de galactosamina para fornecer o composto título:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,08 (3H, s), 1,51 - 1,61 (2H, m), 2,44 (2H, s), 2,74 - 5,16 (13H, m).

- 15 Exemplo de Síntese 14: Síntese de N- fucosemevalonamida

O Exemplo de Síntese 12 foi repetido exceto que o cloridrato de glicosamina foi substituído por cloridrato de fucosamina para fornecer o composto título:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 1,06 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 24,0Hz),

- 20 1,54 - 1,62 (2H, m), 2,44 (2H, s), 2,74 - 5,15 (12H, m).

Exemplo de Formulação 1

- 25 Dois (2) g de N-galactosilgeranamida foram dissolvidos em 1 litro de água para injeção à temperatura ambiente, isotonzados com cloreto de sódio e selados em ampolas. Um (1) ml desta injeção contém 2 mg do ingrediente ativo.

Exemplo de Formulação 2

Dois (2) g de diamida N-N'-digeranilmálica foram dissolvidos em 1 litro de água para injeção à temperatura ambiente, isotonzados com cloreto de sódio e selados em ampolas. Um (1) ml desta injeção contém 2 mg do

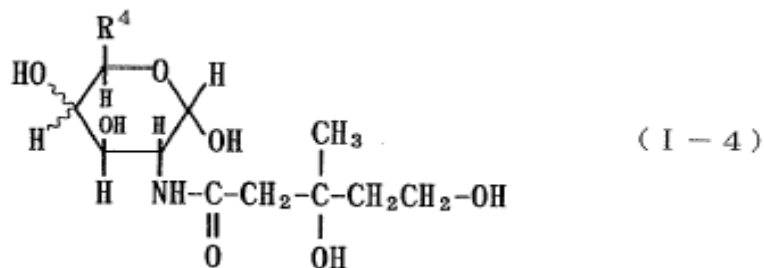
de sódio e selados em ampolas. Um (1) ml desta injeção contém 2 mg do ingrediente ativo.

Exemplo de Formulação 3

- 5 Dois (2) g de N-glicosilmevalonamida foram dissolvidos em 1 litro de água para injeção à temperatura ambiente, isotonzados com cloreto de sódio e selado em ampolas. Um (1) ml desta injeção contém 2 mg do ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados do ácido mevalônico, caracterizados pelo fato de que são representados pela fórmula (I-4) a seguir:



em que

5 R^4 representa $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_3$.

2. Agente antitumoral, caracterizado pelo fato de que contém, como o ingrediente ativo, um derivado do ácido mevalônico da fórmula (I-4) como definido na reivindicação 1.

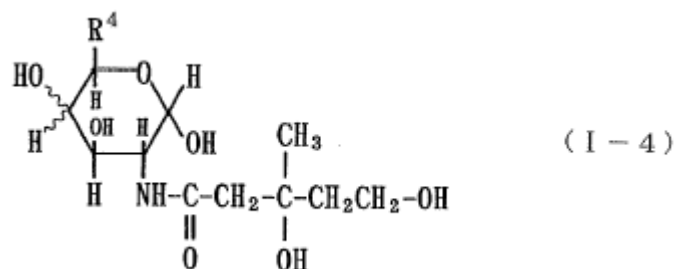
10 3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz para atividade de um derivado do ácido mevalônico da fórmula (I-4), como definido na reivindicação 1, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

15 4. Uso de um derivado do ácido mevalônico da fórmula (I-4), como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a produção de preparações farmacêuticas.

RESUMO

“DERIVADOS DO ÁCIDO MEVALÔNICO, AGENTE ANTITUMORAL,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DO
ÁCIDO MEVALÔNICO”

5 Esta invenção fornece compostos que têm excelente atividade antitumoral, que são representados pela fórmula (1-4) a seguir:



em que R⁴ tem os significados como fornecidos no relatório descritivo.