



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

(21) BR 102016027958-5 A2



(22) Data do Depósito: 29/11/2016

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

(54) **Título:** DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO α - E β - DISSUBSTITUÍDOS (HÍBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)

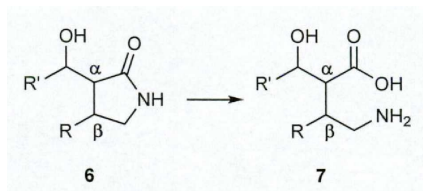
(51) **Int. Cl.:** C07C 227/12; C07C 229/02; A61K 31/198.

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

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

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

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



TÍTULO

“DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO α - E β -DISSUBSTITUÍDOS (HÍBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)”

CAMPO DA INVENÇÃO

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

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

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

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

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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

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

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

do aminoácido, cujo mecanismo de ação ainda permanece em estudo, embora se saiba que ele não interage diretamente com os receptores GABA. A taxa de toxicidade (DL₅₀ testado em ratos) é baixa, cerca de 8000mg/Kg, entretanto sua estrutura sofre rápida ciclização intramolecular, originando assim uma lactama de cinco membros ligado ao cilcohexil cuja toxicidade foi determinada em cerca de 300mg/Kg.

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

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

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

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

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

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

[011] A obtenção dos derivados do GABA α -alquil, ou β -alquil e α,β -alquil dissubstituídos com cadeias graxas envolve a preparação de compostos do tipo alquilidenos **11**, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos **8** com grupo R contendo lineares, ramificados, saturados ou insaturados com cadeias de 1-18 átomos de carbonos, e β -cetoésteres **9** com grupo R' constituídos por cadeias saturadas ou insaturadas de 1-18 átomos de carbono. O processo de obtenção dos precursores alquilidenos **11** é representado na Figura 4 em meio livre de solvente exemplificado na presença do líquido iônico [Pirr][H₃CCOO] **10** como catalisador.

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

[013] Os nitrocetoésteres **13**, são submetidos à uma etapa de redução do grupo ceto, na presença de NaBH₄, como agente redutor e, THF como solvente dando origem ao nitrohidroxiéster **14**. O composto **14** então é submetido a uma hidrogenação do grupo nitro, dando origem aos novos precursores cíclicos do GABA, a série dos compostos **6**, que após hidrólise ácida, levam ao isolamento dos novos derivados lipofílicos do GABA (**7**) propostos nesta invenção (Figura 6).

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

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

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

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

[018] Procedimento geral para síntese dos alquilídenos **11**: Em um balão de fundo redondo contendo o aldeído (**8**, 5 mmol) adicionou-se acetoacetato de metila (**9**, 1,5 mmol), resfriando o sistema a 0°C. Após, adicionou-se o líquido iônico [pirr][CH₃COO] (**10**, 10 mol%), preparado anteriormente [9], mantendo-se a agitação a 0 °C por 1,5 hora. Monitorou-se a reação por cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando como eluente hexano:acetato de etila (8:2, v/v) e submeteu-se a purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e gradientes de hexano:acetato de etila como fase móvel.

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

[020] (*E/Z*)-2-acetilumdec-2-enoato de metila **11e**: P.M. 240,17 g.mol⁻¹. F.M. C₁₄H₂₄O₃. Óleo. Rend.: 72% (1:1,2 *E:Z*) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (m, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 12 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 2.33 (s, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 6.87 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.1, 22.7, 26.9, 28.4, 29.3, 29.5, 30.1, 31.8, 52.1, 136.9, 149.2, 167.0, 195.2; FTIR (NaCl, ν = cm⁻¹): 1226, 1381, 1438, 1637, 1726, 2856,

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

[021] Procedimento geral para a síntese do nitrocetoéster **13e**: Em um balão de fundo redondo contendo o alquilideno (**11e**, 5 mmol) adicionou-se nitrometano (**12**, 50 mmol) e a trietilamina (5 mmol), mantendo-se a agitação em temperatura ambiente por 1,5 h. Após, diluiu-se a reação em CH₂Cl₂ (50 mL), transferindo-se para um funil de separação e lavou-se com solução HCl 10% (10mL). Separaram-se as fases. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtradas e evaporadas sob vácuo para a obtenção dos nitrocetoésteres.

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

[023] 2-acetil-3-(nitrometil)undecanoato de metila **13e**: P.M. 301,19 g.mol⁻¹. F.M. C₁₅H₂₇NO₅. Óleo. Rend. 88%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (m, 3 H) 1.30 (m, 13 H) 2.29 (m, 2 H) 2.85 (m, 1 H) 3.78 (m, 3 H) 4.50 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.1, 22.6, 22.64, 26.6, 26.7, 30.1, 30.2, 31.7, 31.8, 36.5, 36.5, 52.7, 52.8, 59.9, 60.2, 75.9, 76.4; FTIR (NaCl, ν = cm⁻¹): 1251, 1359, 1436, 1552, 1718, 1743, 2856, 2926; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero **a**, 213 (5), 141 (5), 137 (15), 116 (60), 101 (13), 95 (29), 81 (20), 69 (20), 43 (100). diastereoisômero **b**, 213 (5), 151 (5), 137 (12), 116 (71), 101 (15), 95 (22), 81 (20), 69 (20), 43 (100).

[024] Procedimento geral para a síntese do nitrohidroxiéster **14e**: Em um balão de fundo redondo contendo o nitrocetoéster (**13e**, 5 mmol) foram adicionados o THF (50 mL) e a NaBH₄ (1,25 mmol) à 0°C, após adição o balão foi aquecido a temperatura ambiente mantendo-se a agitação por 1 h. Após, a reação foi diluída em THF (50 mL), transferida para um funil de separação e lavada com solução HCl 10% (10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtradas e evaporadas sob vácuo para a obtenção dos nitrohidroxiésteres **14e**. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando como eluente hexano:acetato de etila (7:3, v/v) e, purificada por coluna utilizando como fase estacionária sílica e fase móvel gradientes de hexano:acetato de etila.

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

[026] Metil-2-(1-hidroxietil)-3-(nitrometil)undecanoato **14e**: P.M. 303,20 g.mol⁻¹. F.M. C₁₅H₂₉NO₅. Óleo: P.M. 245,13 g.mol⁻¹ F.M. C₁₁H₁₉NO₅. Óleo Rend. 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92 (m, 6 H) 1.34 (m, 1 H) 1.64 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.31 (m, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.77 (d, *J*=0.98 Hz, 4 H) 4.55 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.08 (s, 1 C) 22.62 (s, 1 C) 23.42 (s, 1 C) 25.72 (s, 1 C) 27.36 (s, 1 C) 28.92 (s, 1 C) 29.05 (s, 1 C) 29.20 (s, 1 C) 29.35 (s, 1 C) 29.56 (s, 1 C) 31.83 (s, 1 C) 35.37 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 43.04 (s, 1 C) 49.00 (s, 1 C) 52.31 (s, 1 C) 71.50 (s, 1 C) 125.26 (s, 1 C) 133.31 (s, 1 C) 167.71 (s, 1 C) 202.82 (s, 1 C); FTIR (NaCl, ν = cm⁻¹): 1201, 1251, 1382, 1436, 1552, 1718, 1743, 2872, 2958.; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero **a**, 171 (3), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (12), 69 (10), 43 (100). diastereoisômero **b**, 171 (1), 130 (20), 123 (10), 102 (10), 95 (20), 83 (10), 69 (10), 43 (100).

[027] Procedimento geral para a síntese da lactama **6e**: Em um reator contendo o nitrohidroxiéster (**14e**, 5 mmol) foram adicionados o MeOH (50 mL) e a Pd/C (10 %/massa), o reator fechado e, este conectado a uma bomba de vácuo por 10 minutos, ao fim, foi adicionado H₂ até a pressão de 10 kgf/cm² e, mantida sob agitação constante por 24h. Após, o reator foi aberto e o meio filtrado sob celite e, o solvente evaporado, obtendo o composto **6e** sem a necessidade de purificação.

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

[029] 3-(1-hidroxietil)-4-octylpirrolidin-2-ona **6g**: P.M. 241,20 g.mol⁻¹. F.M. C₁₄H₂₇NO₂. Sólido branco. 2-acetil-5-metil-3-(nitrometil)hexanoato de metila (**14a**): P.M. 245,13 g.mol⁻¹ F.M. C₁₁H₁₉NO₅. Óleo Rend. 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92 (m, 6 H) 1.34 (m, 1 H) 1.64 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.31 (m, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.77 (d, *J*=0.98 Hz, 4 H) 4.55 (m, 2 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.08 (s, 1 C) 22.62 (s, 1 C) 23.42 (s, 1 C) 25.72 (s, 1 C) 27.36 (s, 1 C) 28.92 (s, 1 C) 29.05 (s, 1 C) 29.20 (s, 1 C) 29.35 (s, 1 C) 29.56 (s, 1 C) 31.83 (s, 1 C) 35.37 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 43.04 (s, 1 C) 49.00 (s, 1 C) 52.31 (s, 1 C) 71.50 (s, 1 C) 125.26 (s, 1 C) 133.31 (s, 1 C) 167.71 (s, 1 C) 202.82 (s, 1 C); FTIR (NaCl, ν = cm⁻¹): 1201, 1251, 1382, 1436, 1552, 1718, 1743, 2872, 2958.; GC-MS-EI, m/z (intensidade relativa): diastereoisômero

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

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

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

REIVINDICAÇÕES

1 – FORMAÇÃO DE DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO α - E β -DISSUBSTITUÍDOS (GABA-ÁCIDOS GRAXOS), caracterizados por, propor a síntese de análogos lipofílicos do aminoácido γ -aminobutírico, substituídos nas posições C-2, C-3 ou C2-3 com cadeias saturadas, insaturadas, ramificadas, poli-insaturadas e hidroxiladas, garantindo assim a inserção de cadeias alquílicas nas posições 2, 3 ou ambas do aminoácido, independentemente da combinação entre os substituintes em C-2 e C-3 e da combinação entre as cadeias graxas utilizadas simultaneamente, representados pelas estruturas mostradas na Figura 6, sem, contudo limitar a invenção à particularidade desses exemplos, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos lineares, ramificados, saturados ou insaturados com cadeias de 1-18 átomos de carbonos, e β -cetoésteres, contendo cadeias saturadas ou insaturadas de 1-18 átomos de carbono, em meio livre de solvente na presença do líquido iônico [Pirr][H₃CCOO].

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

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

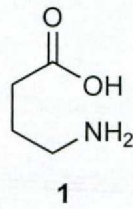
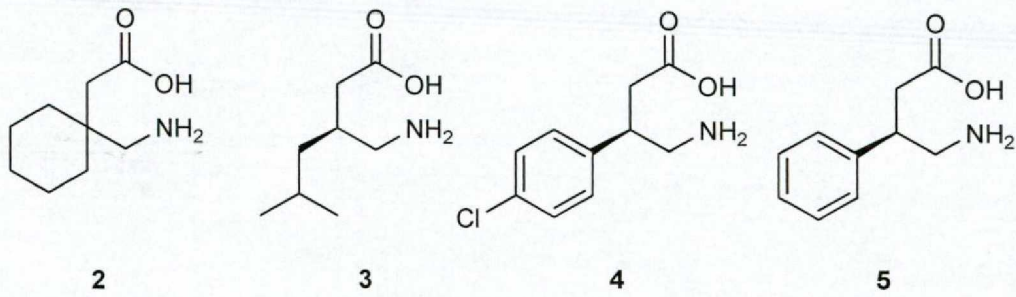
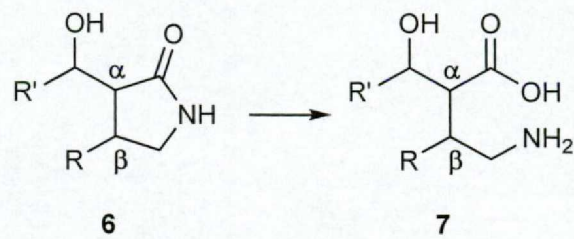
FIGURAS**Figura 1****Figura 2****Figura 3**

Figura 4

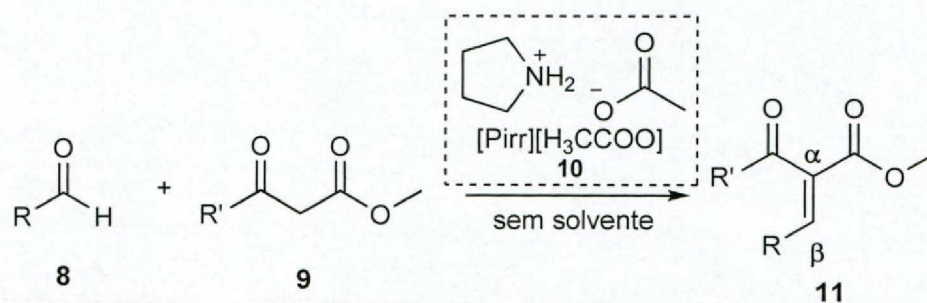


Figura 5

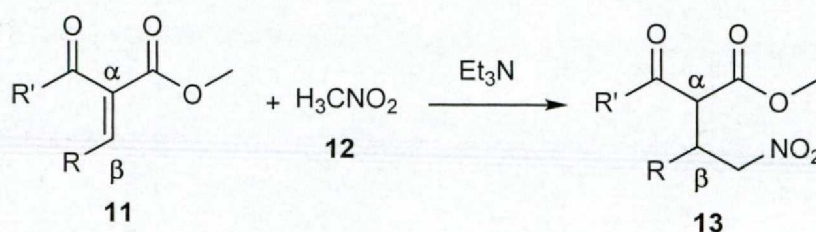


Figura 6

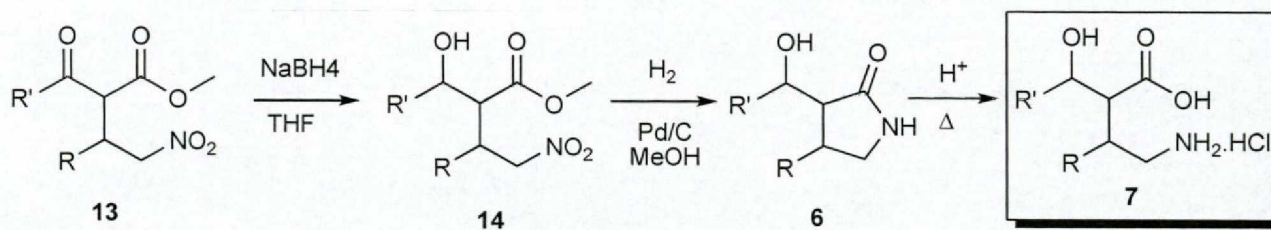


Figura 7

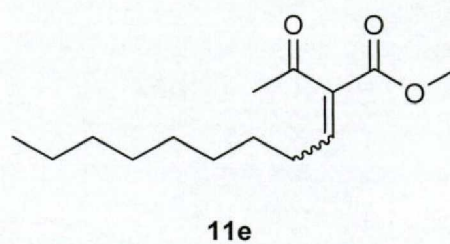
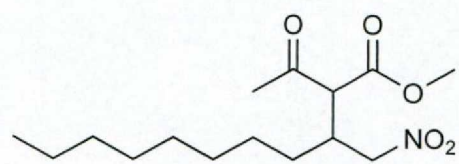
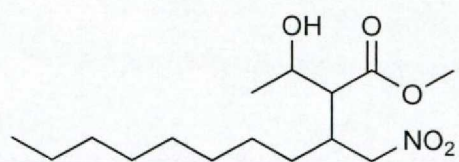


Figura 8



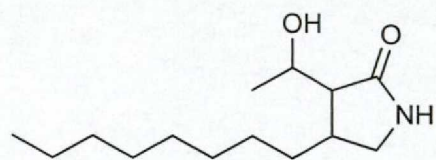
13e

Figura 9



14e

Figura 10



6e

Figura 11

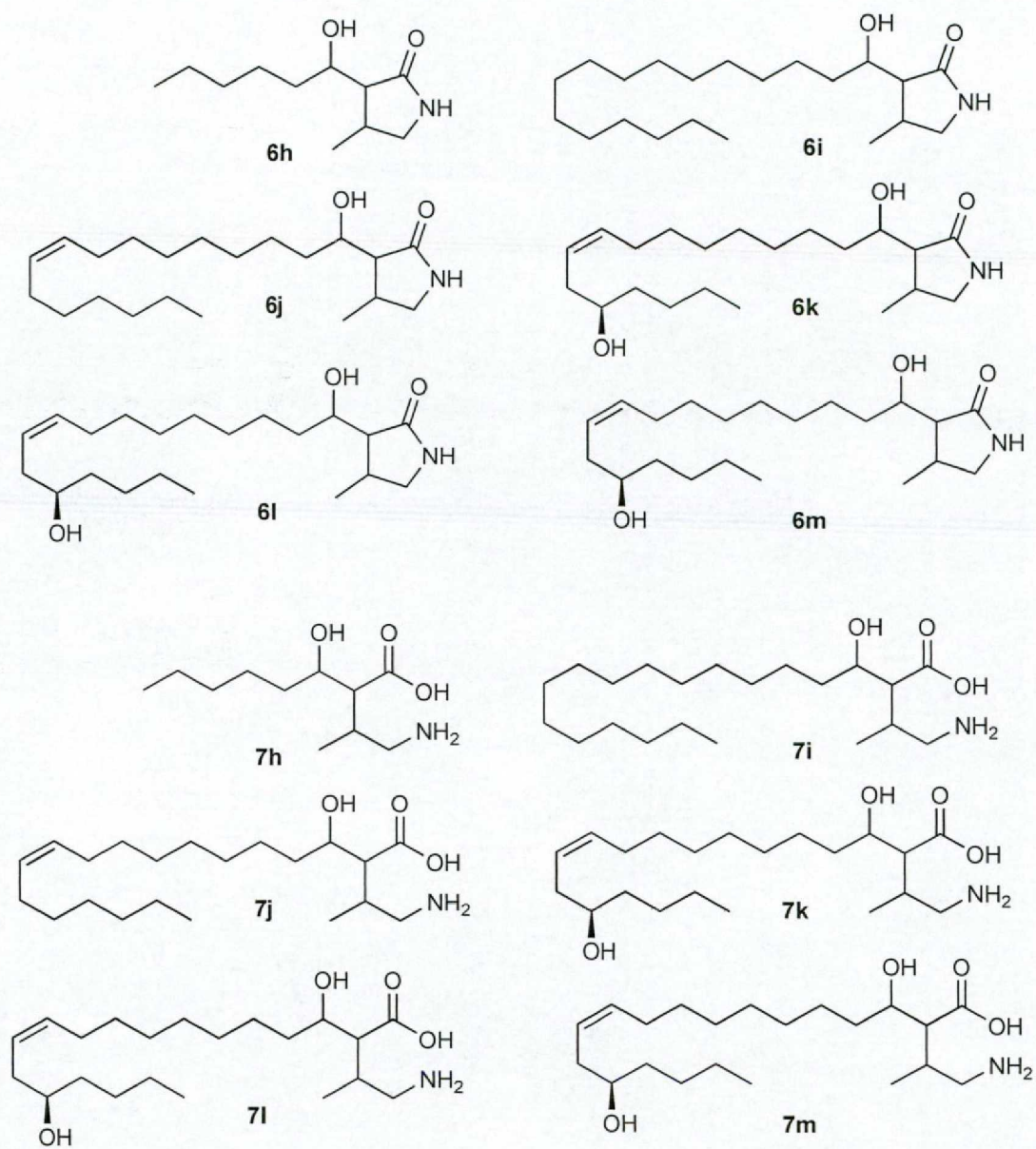


Figura 12

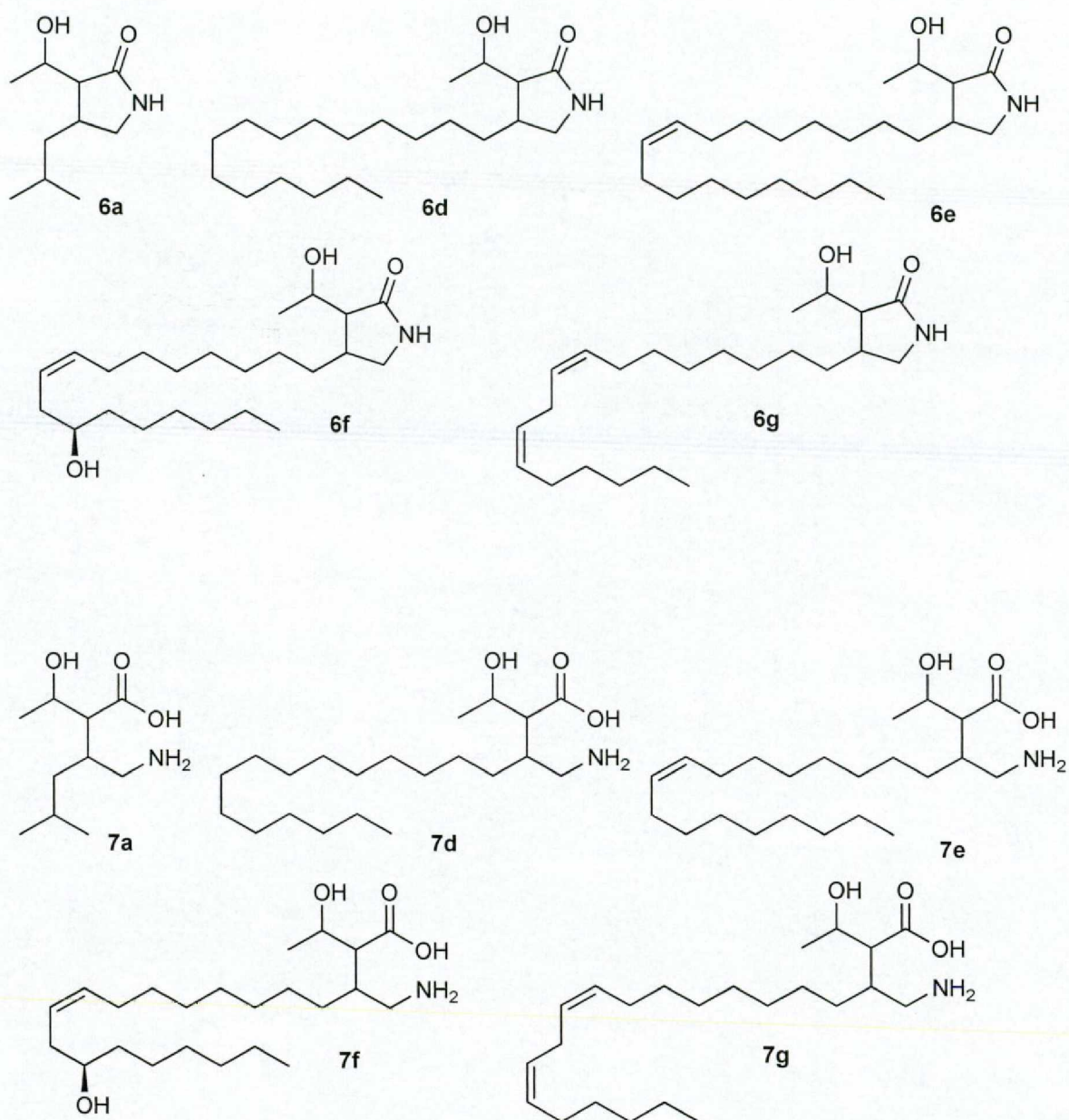
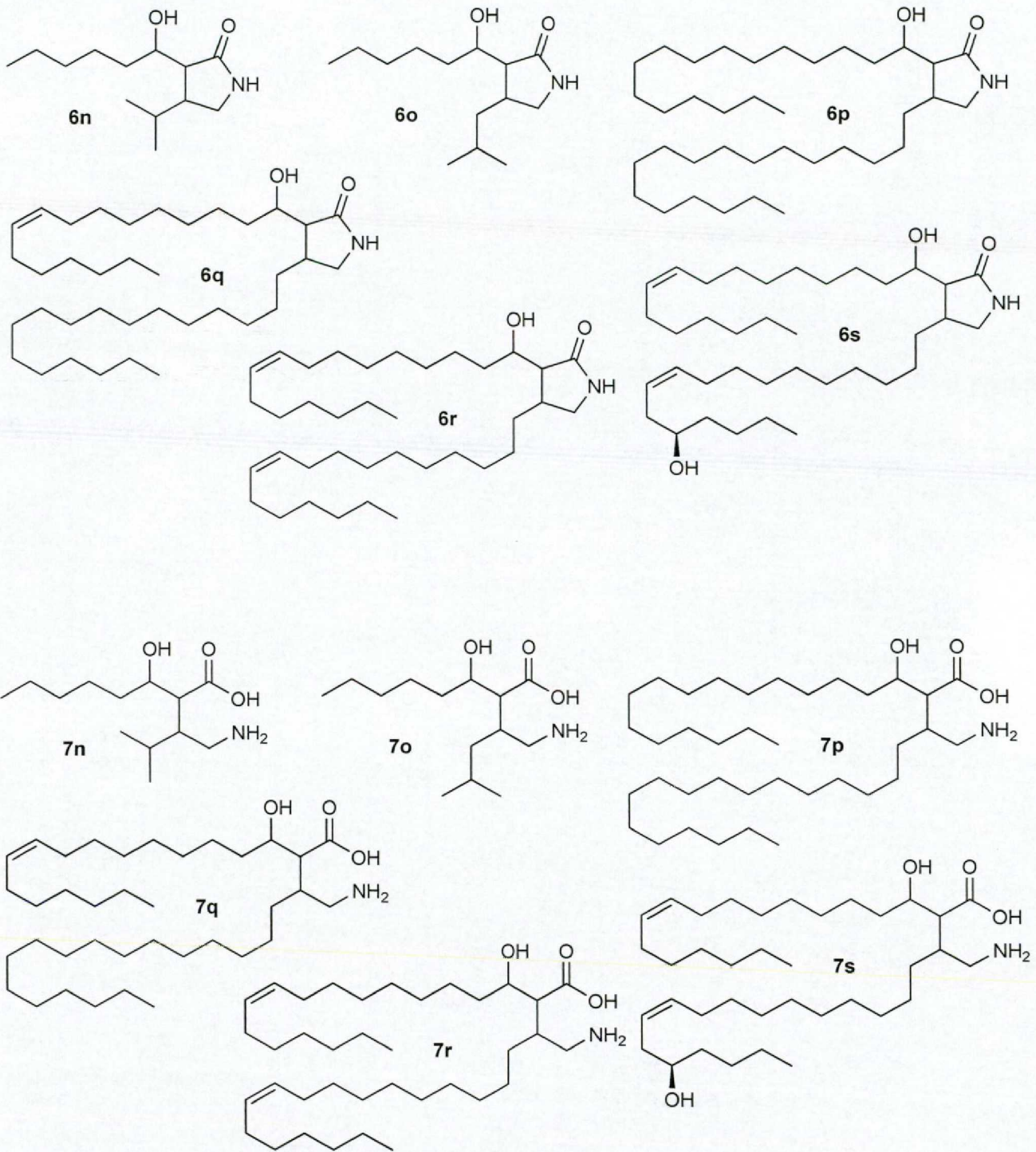


Figura 13



RESUMO

“DERIVADOS GRAXOS DO ÁCIDO γ -AMINOBTÚRICO α - E β -DISSUBSTITUÍDOS (HIBRIDOS GABA-ÁCIDOS GRAXOS)”

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