

CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

EVERTON VERDAN DE OLIVEIRA CEZAR

**Desenvolvimento e Otimização de Rota Sintética Industrial para
Produção do Fármaco Valsartan**

IFRJ – Campus Maracanã

2019

EVERTON VERDAN DE OLIVEIRA CEZAR

**DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE ROTA SINTÉTICA INDÚSTRIAL PARA
O FÁRMACO VALSARTAN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientador: Prof. DSc. Bruno Almeida Cotrim

IFRJ – CAMPUS MARACANÃ

1º SEMESTRE/2019

Ficha catalográfica elaborada por
Sergio Pinheiro Rodrigues
CRB-7 3684

C425 Cezar, Everton Verdan de Oliveira.
Desenvolvimento e otimização de rota sintética industrial para
produção de fármaco valsartan / Everton Verdan de Oliveira
Cezar. – Rio de Janeiro, 2019.
48 f.: il.; 21 cm.

Trabalho de conclusão de curso (Curso Superior de Tecnologia
em Processos Químicos) – Instituto Federal de Educação, Ciência
e Tecnologia do Rio de Janeiro, 2019.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Almeida Cotrim

1. Hipertensão arterial. 2. Fármaco valsartan. I. Cotrim, Bruno
Almeida. II. Título.

IFRJ/CMAR/CoBib

CDU 616.12-008.331.1

EVERTON VERDAN DE OLIVEIRA CEZAR

DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE ROTA SINTÉTICA INDUSTRIAL
PARA O FÁRMACO VALSARTAN

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do Curso
Superior de Tecnologia em Processos
Químicos, como cumprimento parcial
das exigências para conclusão do
curso.

Aprovado em 19 de junho de 2019

Banca examinadora


Prof. Doutor Bruno Almeida Cotrim (Orientador/IFRJ)


Prof. Doutor Cleber Boscato Barros Junior (Membro interno/IFRJ)


Doutor Sérgio Faleiros Pedraza Yubero Campo (Membro Externo/Nortec Química)


Prof.ª Mestre Florinda do Nascimento Cersosimo (Membro Suplente Interno/IFRJ)

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela saúde e força concedidas até aqui.

Ao meu pai Sebastião Adilson Cezar, à minha mãe Maria Lúcia Verdan de Oliveira Cezar e ao meu irmão Gabriel Verdan de Oliveira Cezar por todo apoio e ajuda necessários durante todo esse processo.

Ao meu orientador Bruno Almeida Cotrim, que sempre se mostrou solícito e disposto a ajudar e contribuir para a elaboração deste trabalho e por poder compartilhar um pouco de seu conhecimento e experiência comigo.

Ao professor Gabriel Oliveira de Resende por toda ajuda em laboratório e esclarecimento de dúvidas. À professora Ana Paula Lamounier por toda ajuda e paciência na utilização do cromatógrafo líquido.

Ao CNPq e SETEC que, em parceria com a empresa Nortec Química e o IFRJ, apoiaram e proporcionaram a realização do presente trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, bem como para minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Desenvolvimento e Otimização de Rota Sintética Industrial para o Fármaco Valsartan

A hipertensão arterial é uma doença crônica que tem como característica os elevados níveis da pressão sanguínea nas artérias, aumentando o esforço do coração para fazer o bombeamento do sangue pelo corpo. Sendo, assim, um dos maiores fatores de risco para casos de acidente vascular cerebral, aneurisma arterial, enfarte e insuficiência renal e cardíaca.

De acordo com dados da Sociedade Internacional de Hipertensão (ISH), cerca de 9,4 milhões de pessoas morrem, por ano, em todo mundo, por conta da hipertensão arterial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 30% da população brasileira com mais de 40 anos pode apresentar hipertensão arterial.

O fármaco valsartan faz parte de uma classe de agentes anti-hipertensivos denominados bloqueadores dos receptores da angiotensina II, tendo como principal indicação o tratamento de quadros de hipertensão arterial.

A patente original que descreve a rota sintética para o fármaco encontra-se expirada, portanto a rota sintética, bem como sua estrutura encontram-se em domínio público.

Segundo dados da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), dois medicamentos utilizados para o tratamento de hipertensão arterial se encontram entre os dez mais vendidos no Brasil. Portanto, a produção nacional de tais fármacos representam benefícios à economia, bem como ao consumidor final, com a redução de impostos decorrentes de importações.

Foram realizadas reações para obtenção do valsartan com base na patente e em artigos, buscando desenvolver uma metodologia simples e com rendimentos satisfatórios passíveis de serem aplicados na indústria.

Abstract

Development and Optimization of the Industrial Synthetic Route for the Valsartan Drug

Hypertension is a chronic disease characterized by high levels of blood pressure in the arteries, increasing the heart's effort to pump blood through the body. Thus, it is one of the major risk factors for cases of cerebrovascular accident, arterial aneurysm, infarction and renal and cardiac insufficiency.

According to data from the International Society of Hypertension (ISH), about 9.4 million people die each year from hypertension worldwide. According to the World Health Organization (WHO), approximately 30% of the Brazilian population over 40 years old may present with arterial hypertension.

The drug valsartan is part of a class of antihypertensive agents called angiotensin II receptor blockers, with the main indication being the treatment of hypertension.

The original patent describing the synthetic route for the drug is expired, so the synthetic route, as well as its structure, is in the public domain.

According to data from the Association of the Pharmaceutical Industry of Research (Interfarma), two drugs used to treat hypertension are among the top ten most sold in Brazil. Therefore, the national production of such drugs represents benefits to the economy, as well as to the final consumer, with the reduction of taxes due to imports.

Reactions were made to obtain valsartan based on the patent and articles, seeking to develop a simple methodology with satisfactory yields that can be applied in the industry.

Sumário

1. Introdução.....	13
2. Objetivo.....	16
3. Revisão Bibliográfica	17
3.1. Fármacos	17
3.2. Hipertensão arterial	17
3.3. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina.....	18
3.4. Mercado Farmoquímico.....	23
3.5. Hipertensivos no Brasil.....	23
4. Metodologia	25
4.1. Obtenção do intermediário 9	25
4.2. Obtenção do intermediário 10	28
4.3. Obtenção do intermediário 11	30
4.4. Obtenção do valsartan	31
5 Resultado e Discussão	36
6 Conclusão.....	47
7 Referências Bibliográficas	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do valsartan.	13
Figura 2 - Rota sintética descrita pela patente original.....	14
Figura 3 - Rota sintética utilizada no presente trabalho.	15
Figura 4 - Conversão da angiotensina pela ECA	19
Figura 5 - Desenvolvimento do captopril à partir da angiotensina.....	20
Figura 6 - Tautomeria do anel tetrazol e a relação isostérica com a função ácido carboxílico.	21
Figura 7 - Estrutura do losartan e seus derivados.....	22
Figura 8 - CCF após termino da reação do experimento 1.	26
Figura 9 - CCF após termino da reação do experimento 2.	28
Figura 10 - CCF após termino da reação de obtenção do intermediário 10.....	30
Figura 11 - CCF do produto oleoso contra o precipitado.....	31
Figura 12 - CCF após termino da reação de obtenção do valsartan (experimento 2)	34
Figura 13 - CCF após termino da reação de obtenção do valsartan (experimento 3).	35
Figura 14 - Espectro de infravermelho do intermediário 9 como sal do ácido oxálico.	36
Figura 15 - CCF da reação de obtenção do intermediário 9 (sal do ácido oxálico). 37	
Figura 16 - Espectro RMN ¹ H 90 MHz DMSO d-6 do intermediário 9 como sal do ácido oxálico.....	38
Figura 17 - Cromatograma do intermediário 9 como base livre.....	39
Figura 18 - Cromatograma do intermediário 9 como sal do ácido oxálico.....	39
Figura 19 - Sobreposição dos cromatogramas.....	40
Figura 20 – CCF da reação de obtenção do intermediário 10.....	40

Figura 21 - Espectro infravermelho do intermediário 10.....	41
Figura 22 - Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do intermediário 10 em aparelho de 90 MHz.....	42
Figura 23 - CCF dos produtos obtidos na reação de obtenção do intermediário 11.	42
Figura 24 - Espectro de infravermelho do intermediário 11.....	43
Figura 25 - Espectro de RMN ¹ H 90 MHz do intermediário 11	44
Figura 26 - Espectro de infravermelho do valsartan.....	45
Figura 27 - Espectro RMN ¹ H do produto obtido através do intermediário da etapa anterior.....	46
Figura 28 - CCF comparando o intermediário 11 e os dois experimentos de obtenção do valsartan.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Condições reacionais do experimento 1	25
Quadro 2 - Condições reacionais do experimento 2	27
Quadro 3 - Condições reacionais para obtenção do intermediário 10.....	29
Quadro 4 - Condições reacionais para obtenção do intermediário 11.....	30
Quadro 5 - Condições reacionais do experimento 1 para obtenção do valsartan.	32
Quadro 6 - Condições reacionais do experimento 2 para obtenção do valsartan.	33
Quadro 7 - Condições reacionais do experimento 3 para obtenção do valsartan	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abiquifi – Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e dos Insumos Farmacêuticos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCF – Cromatografia por Camada Fina

DIPEA – Diisopropiletilamina

DMF – Dimetilformamida

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

iPrOH – Isopropanol

ISH – International Society of Hypertension

MeOH – Metanol

OMS – Organização Mundial da Saúde

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

FTIR (ATR) – Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier por reflexão total atenuada

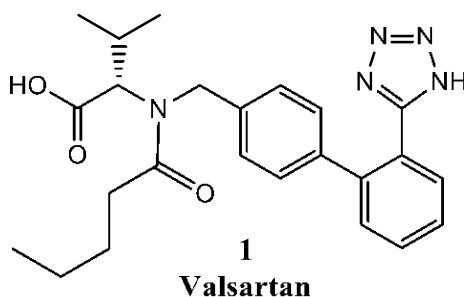
1. INTRODUÇÃO

O fármaco valsartan, (*S*)-*N*-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-*N*-pentanoil-*N*-((2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil)amina, faz parte de uma classe de agentes anti-hipertensivos denominados bloqueadores dos receptores da angiotensina II, tendo como principal indicação o tratamento de quadros de hipertensão arterial. Há evidências clínicas de que a modulação do sistema renina-angiotensina, regulador da pressão arterial em nível renal, através do bloqueio da atividade da angiotensina II em relação ao seu receptor, apresenta um eficaz resultado hipotensor. (BARREIRO; FRAGA, 2008)

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão estão entre os dez grupos mais vendidos nos países desenvolvidos e entre os cinco nos mercados emergentes. Segundo a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 30% da população brasileira com mais de 40 anos pode apresentar pressão arterial elevada.

A patente original que descreve a síntese da molécula de valsartan (1), BÜHLMAYER, et al, (1992), depositada em dezembro de 1992, teve seu período de vigência encerrado em dezembro de 2012. Sendo assim, a estrutura molecular do valsartan e a sua rota sintética descrita na patente já se encontram em domínio público.

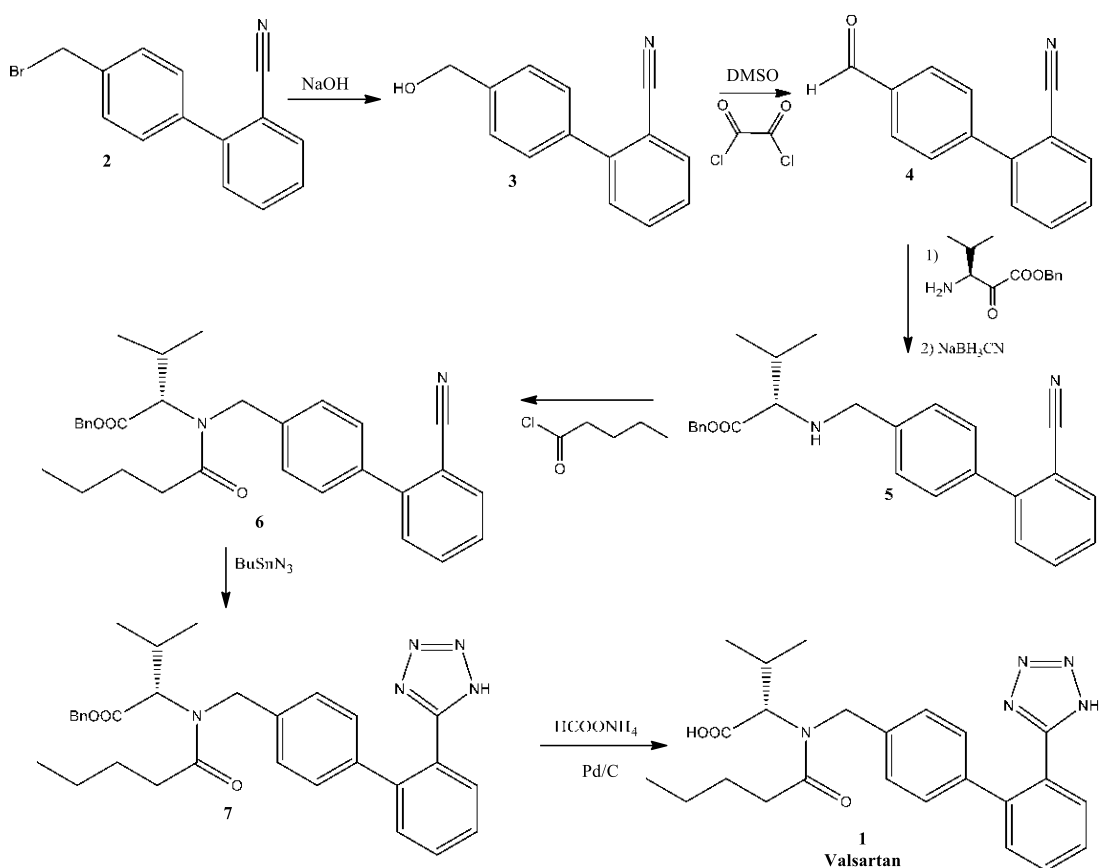
Figura 1 - Estrutura molecular do valsartan.



A rota sintética descrita na patente se inicia com o intermediário **2** (4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrila) e envolvia a substituição nucleofílica do bromo por uma hidroxila e, posteriormente, a sua oxidação à aldeído através da

reação de Swern. O composto **4** (4'-formil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrila) então reagiria com o éster benzílico da L-valina através de uma aminação reductiva e posteriormente com o cloreto de pentanoíla gerando o intermediário **6** ((S)-benzil 2-(N-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida)-3-metilbutanoato) que, através da reação com azida de tributil estanho, geraria o intermediário **7** ((S)-benzil 2-(N-((2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida)-3-metilbutanoato) já com o grupo tetrazol. Por fim o composto **7** teria o seu grupo benzil éster hidrolisado usando-se formiato de amônio com paládio suportado em carvão para a obtenção do valsartan, como apresentado na figura 2.

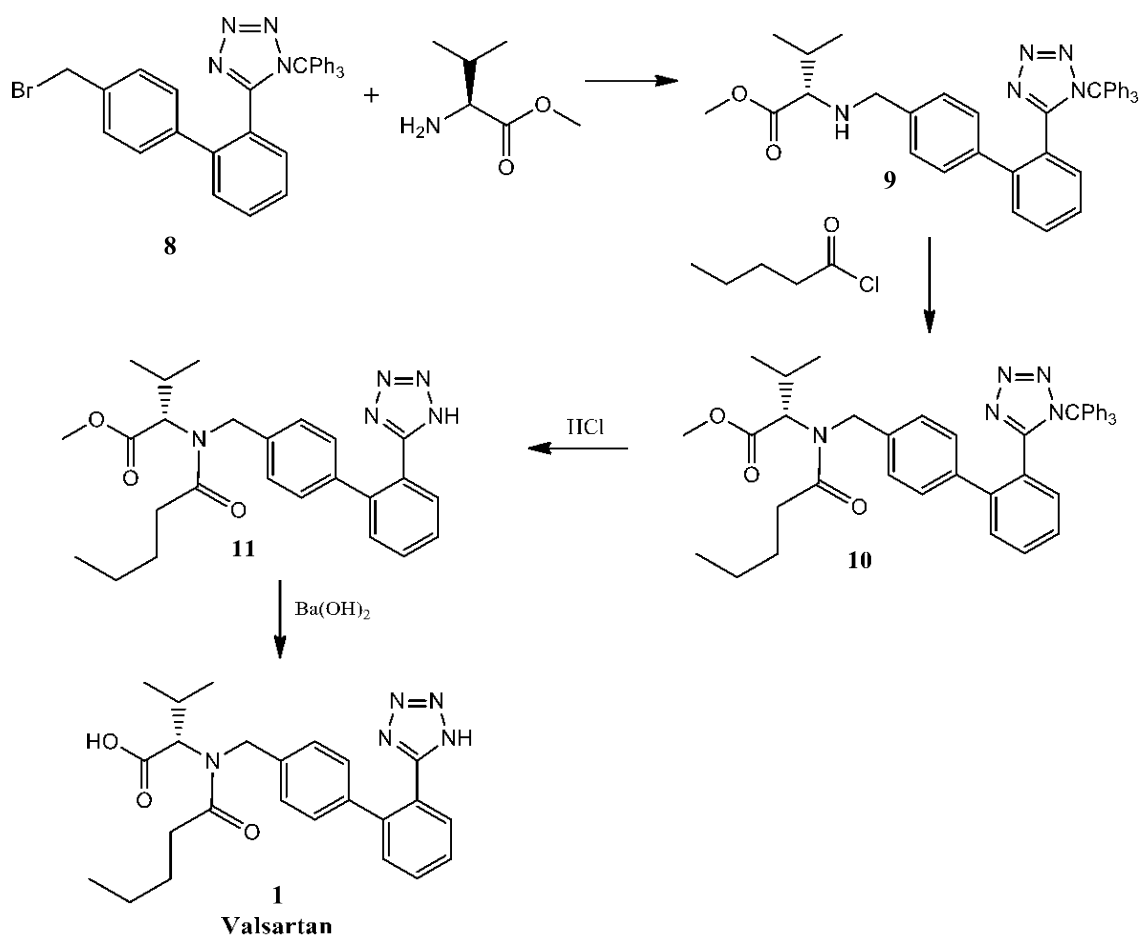
Figura 2 - Rota sintética descrita pela patente original (US5399578).



No presente trabalho, busca-se o desenvolvimento de uma rota sintética baseada na patente (US5399578), através da substituição nucleofílica alifática do intermediário avançado **8** (5-(4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-1-tritil-1*H*-tetrazol) com o éster da L-valina. O produto **9** ((S)-metil 3-metil-2-(((2'-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)butanoato) então reagiria com cloreto de pentanoíla gerando

10 ((S)-metil 3-metil-2-(N-((2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida)butanoato), que depois teria os grupos de proteção do tetrazol e da carboxila retirados em duas etapas, de acordo com o descrito por KUMAR N et al., (2009) ou seja, em meio ácido, para a retirada do grupo tritila, gerando **11** ((S)-metil 2-(N-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida)-3-metilbutanoato) e posterior hidrólise do grupo éster, como descrito na figura 3.

Figura 3 - Rota sintética utilizada no presente trabalho.



Esta rota sintética se iniciará com um intermediário avançado **8** com o objetivo de não se necessitar o uso do reagente azida de tributil estanho (reagente que apresenta elevada toxicidade) e apresentar maior economia de átomos. Optou-se por esta rota onde a proposta é tentar adaptar as metodologias descritas em BÜHLMAYER, et al, (1992) e em KUMAR N et al., (2009), porém, partindo-se do intermediário **8** que já apresenta o anel tetrazóico formado.

2. OBJETIVO

Desenvolvimento de uma rota sintética economicamente competitiva para a produção do IFA valsartan. Desta maneira, neste processo se evitará, sempre que possível, o uso de grupos de proteção que prejudicam a economia atômica e aumentam o número de etapas sintéticas e, conseqüentemente, o custo fixo do produto e o uso de reagentes muito tóxicos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. FÁRMACOS

Fármaco ou insumo farmacêutico ativo (IFA) é uma substância química ativa que apresenta propriedades farmacológicas, servindo de matéria prima para medicamentos, utilizados para alívio e/ou tratamento de sintomas ocasionados em virtude de quadros patológicos, apresentando um resultado benéfico ao indivíduo submetido ao mesmo. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]

A produção de fármacos consiste basicamente em três rotas tecnológicas, sendo a mais notável a síntese química, gerando os denominados farmoquímicos. Sendo também possível a extração partindo-se de produtos de origem vegetal, originando os fitoterápicos, e ainda através de rotas biotecnológicas, opção que tem se destacado em meio ao mercado farmacêutico no mundo. (CAPANEMA; PALMEIRA, 2007)

3.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial ou, simplesmente, pressão alta é uma doença crônica que se caracteriza pelos elevados níveis da pressão do sangue nas artérias. Isso ocorre quando os valores máximo e mínimo se igualam ou ultrapassam 140/90 mm Hg. Como efeito da pressão elevada o coração necessita fazer um esforço além do normal para que o sangue seja distribuído corretamente pelo corpo. Sendo, assim, um dos principais fatores de risco para casos de acidente vascular cerebral, aneurisma arterial, enfarte e insuficiência renal e cardíaca. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Segundo a Sociedade Internacional de Hipertensão (ISH), cerca de 9,4 milhões de pessoas por ano, em todo o mundo, vão a óbito por conta da hipertensão arterial. (INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION, 2018)

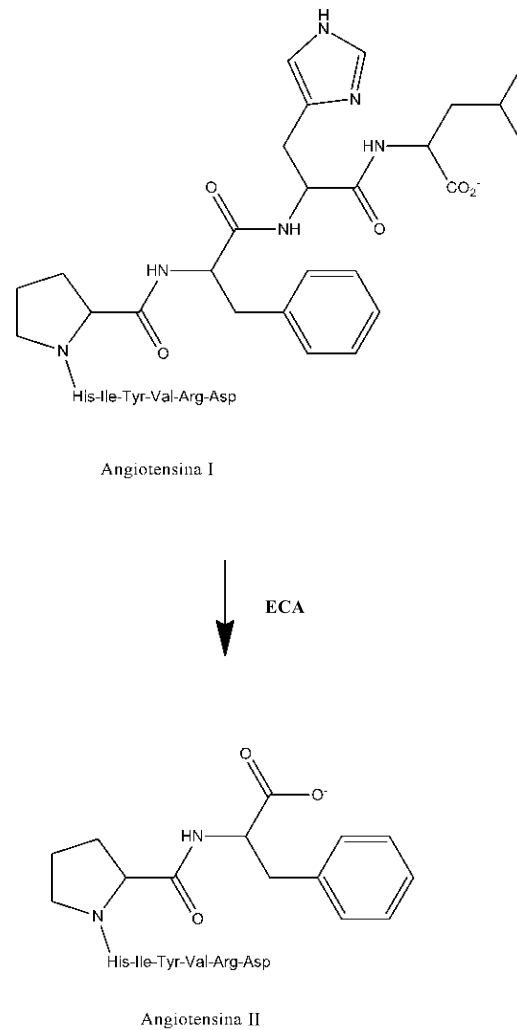
Por se tratar de uma doença crônica, a hipertensão arterial não tem cura, mas pode ser controlada através de mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida adequado, além da utilização de medicamentos que auxiliam na redução da pressão arterial podendo atuar por diferentes mecanismos, de acordo com a classe de agentes anti-hipertensivos pertencente. Dentre os agentes de primeira linha, recomenda-se a utilização de antagonistas do cálcio, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2017)

3.3. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

A classe de fármacos anti-hipertensivos que agem como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) representaram uma importante inovação terapêutica.

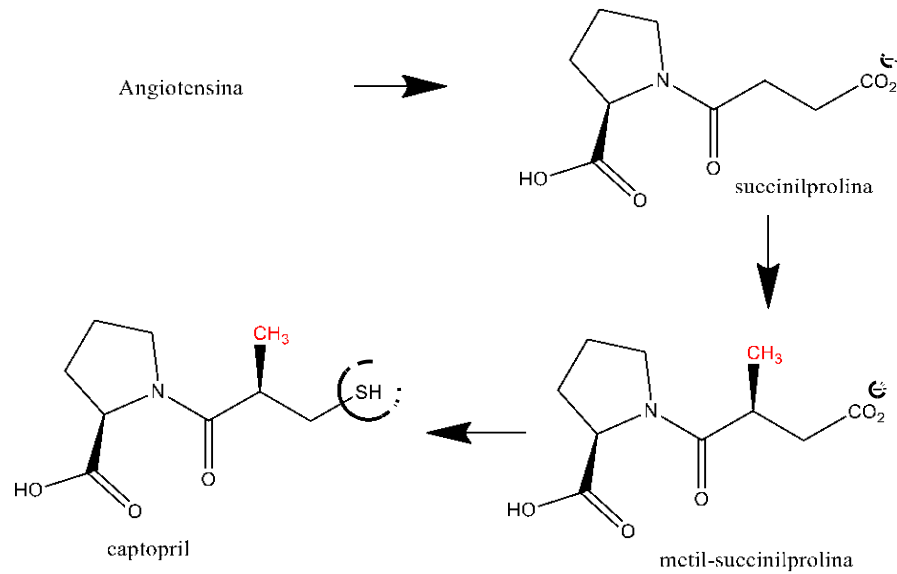
O primeiro IFA anti-hipertensivo pertencente à classe de inibidores da ECA foi o captopril, baseado nos estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca, que eram causados por peptídeos que, após identificação, resultaram na invenção do captopril.

Figura 4 - Conversão da angiotensina pela ECA.



A estrutura molecular do captopril respaldou-se na construção de unidades peptídicas simples, desenvolvidas a partir da unidade terminal do substrato natural da ECA (figura 5), a angiotensina I, em busca de identificar um protótipo dirigido ao sítio ativo. (BARREIRO, E. J.; FRAGA, 2015)

Figura 5 - Desenvolvimento do captopril à partir da angiotensina.



Contudo, a ECA não apresenta seletividade para a conversão de angiotensina I em angiotensina II, também degradando peptídeos como a bradicinina. Portanto, acredita-se que os diversos efeitos típicos dos clássicos inibidores da ECA, como crises de tosse, se devam ao acúmulo de bradicinina, provocado pela inibição da ECA.

Por este motivo foram desenvolvidos antagonistas de receptores de angiotensina II, não peptídeos, capazes de apresentar atividade hipotensora sendo administrados por via oral.

A losartana foi a primeira dessa classe de moléculas, desenvolvida como um potente antagonista do subtipo 1 dos receptores da angiotensina II, desenhado para ser administrado em uma única dose diária, sem provocar os ataques de tosse característicos dos efeitos colaterais dos inibidores da ECA. Além de ser o primeiro fármaco contendo o anel tetrazol em sua estrutura, mimetizando a função ácido carboxílico (figura 6). (BARREIRO, E. J.; FRAGA, 2015)

Figura 6 - Tautomeria do anel tetrazol e a relação isostérica com a função ácido carboxílico.

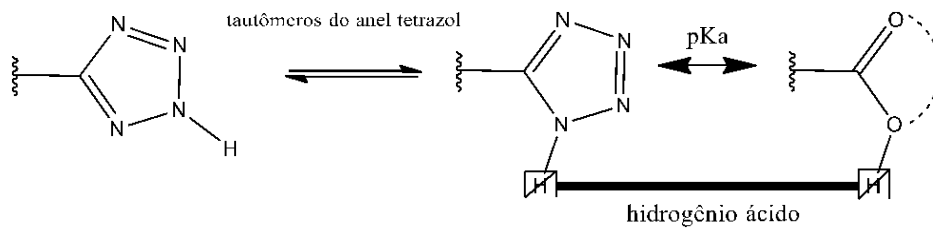
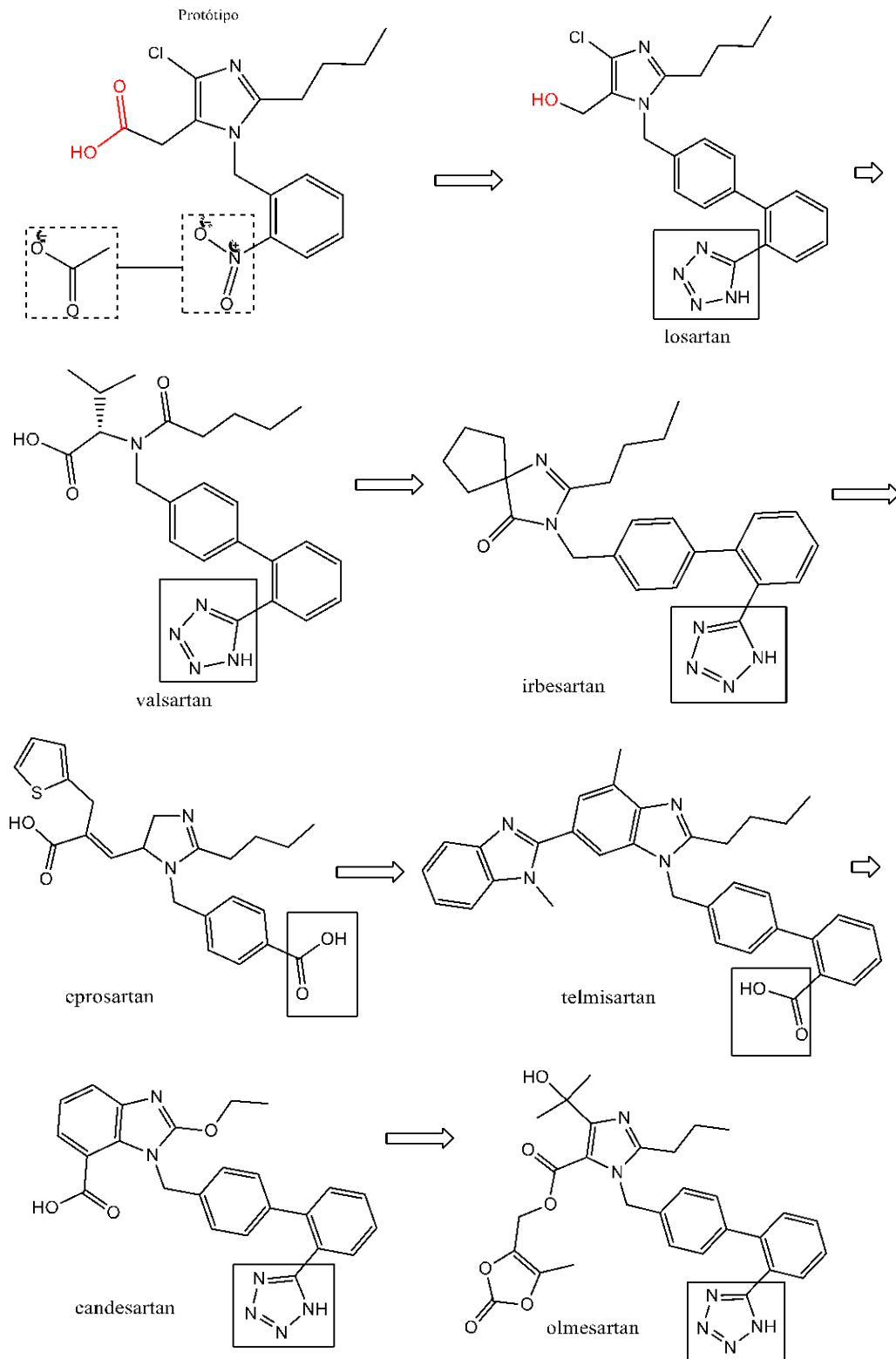


Figura 3 - Estrutura do losartan e seus derivados.



3.4. MERCADO FARMOQUÍMICO

A indústria farmoquímica é responsável por fornecer matéria-prima à indústria farmacêutica, setor que movimenta bilhões de dólares ao ano. Logo, o desenvolvimento da indústria farmoquímica torna-se de extrema importância tanto para a economia do país quanto ao consumidor final, pois não necessitando recorrer à importação de tal matéria prima, é possível oferecer os medicamentos com menor preço.

Segundo dados da Secretaria de Comércio Exterior, o efeito das importações de insumos farmacêuticos e medicamentos, que apresentou um recuo para U\$ 8,4 bilhões entre 2016 e 2017, apresenta uma máxima histórica de U\$ 9,8 bilhões em 2018. O que aponta para a necessidade de ações que venham estimular as exportações e a substituição de produtos importados por produzidos dentro do país. (ABIQUIF, 2018)

3.5. HIPERTENSIVOS NO BRASIL

Segundo dados da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), dois medicamentos utilizados para o tratamento de hipertensão arterial se encontram entre os dez mais vendidos no Brasil. (LEONARDI, 2018)

Tabela 1-Os dez medicamentos mais vendidos no Brasil

	Medicamentos	Faturamento (R\$)
1	Dorflex (relaxante muscular)	470,7 milhões
2	Xarelto (anticoagulante)	286,8 milhões
3	Selozok (redução da pressão arterial)	230,3 milhões
4	Neosaldina (analgésico)	222,4 milhões
5	Torsilax (relaxante muscular)	215,3 milhões
6	Aradois (anti-hipertensivo)	212,2 milhões
7	Glifage XR (antidiabético)	201,8 milhões
8	Addera (suplemento de vitamina D)	195 milhões
9	Anthelios (protetor solar)	187,7 milhões
10	Buscopan (reduz sintomas de cólicas e dores)	181,7 milhões

Fonte: ICTQ, 2018.

Dentre eles, um destaque para o medicamento Aradois, que apresenta como princípio ativo o losartan, molécula pertencente à mesma classe da molécula alvo do presente estudo.

4. METODOLOGIA

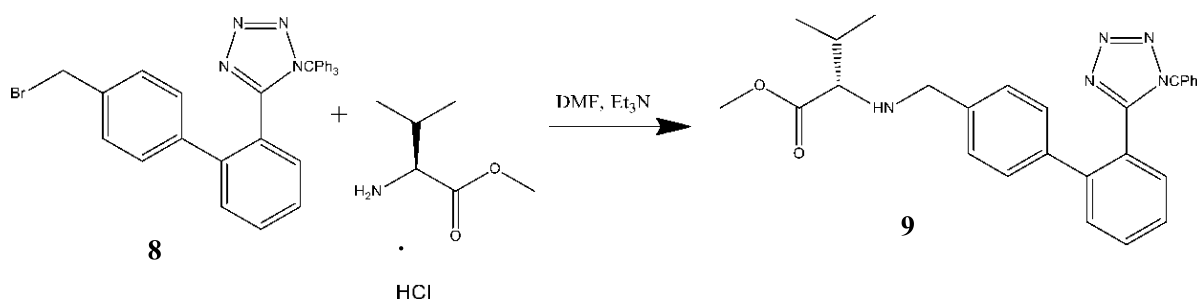
A metodologia utilizada conta com quatro etapas reacionais, baseadas no artigo de KUMAR et al., (2009).

4.1. OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 9

Procedimento baseado em KUMAR et al., (2009).

Foram testadas duas metodologias distintas para a síntese do intermediário 9. A primeira utilizando como solvente a trietilamina e obtendo-se o produto na forma de base livre. Na segunda utilizou-se como solvente a *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) e obteve-se o produto na forma de sal do ácido oxálico.

EXPERIMENTO 1



Quadro 1 - Condições reacionais do experimento 1.

Reagente	Equival.	Solvente	Temp . (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 8 (comercial)	1	DMF	42 - 44	48	-	1,038	82,8
Cloridrato do éster metílico da L-valina	1				-	0,6	
Et ₃ N	5				1,4	-	

Procedimento:

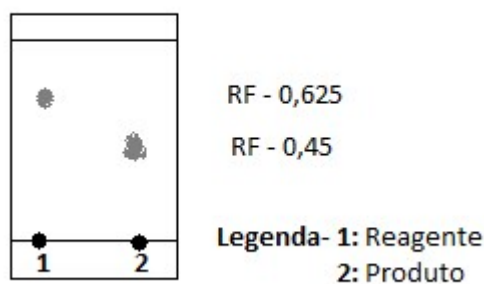
Em um balão de 50 mL, pesou-se 1,038 g (1,79 mmol) do intermediário **9** e 0,332 g (1,79 mmol) do cloridrato do éster metílico da L-valina. Adicionou-se 5 mL de dimetilformamida (DMF) e manteve-se em agitação constante por 10 minutos em temperatura ambiente. Após, adicionou-se 0,7 mL de trietilamina e manteve-se em agitação constante a 42 – 44°C em banho-maria por 2 horas. Adicionou-se mais 0,3 g do reagente éster metílico da L-valina e 0,7 mL de trietilamina e manteve-se em aquecimento e agitação por 48 horas.

Isolamento:

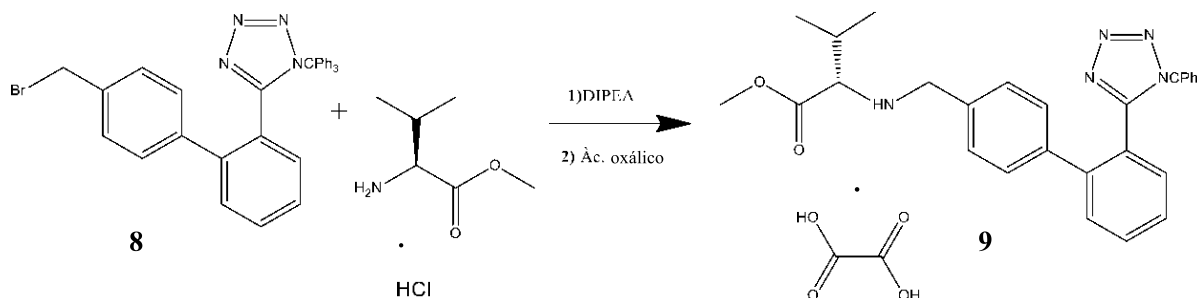
Para o isolamento, dissolveu-se o produto da reação em 5 mL de clorofórmio. Lavou-se três vezes com 5 mL de água. Fez-se a extração e colocou-se no rotaevaporador (sem aquecimento).

Figura 8- CCF após termino da reação do experimento 1.

Eluente-Hexano/Acetato de etila 20%



EXPERIMENTO 2



Quadro 2 - Condições reacionais do experimento 2.

Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 8 (comercial)	1	DMF	40 - 43	48	-	2,0	64
Cloridrato do éster metílico da L-valina	1,1				-	0,66	
DIPEA	2,5				1,56	-	
Ác. oxálico	1,6				-	0,5	

Procedimento:

Em um balão de 50 mL, pesou-se 2,0 g (3,59 mmol) do reagente **8** e 0,66 g (3,94 mmol) do éster metílico da valina cloridrato. Adicionou-se 2,0 mL de dimetilformamida (DMF) e manteve-se em agitação constante por 10 minutos em temperatura ambiente. Após, adicionou-se 1,56 mL de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) e manteve-se em agitação constante a 45°C por aproximadamente 48 horas.

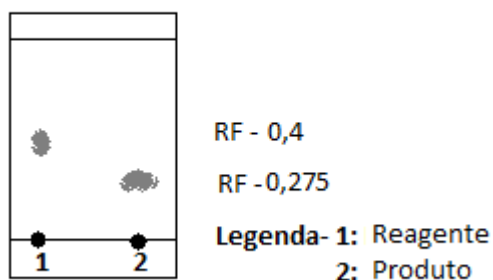
Isolamento:

Adicionou-se 20 mL de acetato de etila e extraiu-se a fase orgânica com 20 mL de água. Extraíu-se novamente a fase orgânica com solução aquosa de cloreto de sódio 10 %. Verteu-se a fase orgânica em um bécher e, com agitação magnética, adicionou-se 0,5 g de ácido oxálico di-hidratado e refrigerou-se o sistema à 5-10 °C por 30 minutos. Observou-se a precipitação de um sólido branco. Filtrou-se em funil de Büchner e secou-se em estufa a vácuo à 45 °C.

FT-IR (ATR): 3403 (NH st), 1752 (C=O éster st) cm^{-1}

Figura 9 - CCF após termino da reação do experimento 2.

Eluente- Hexano/Acetato de etila 20%



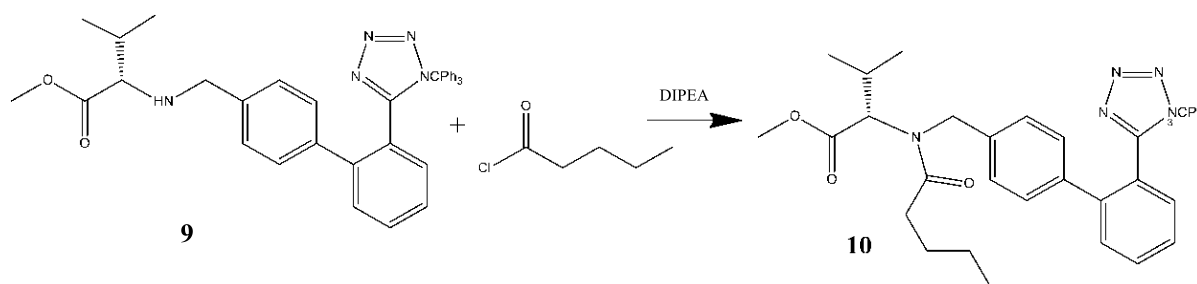
4.2. OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 10

Procedimento baseado na metodologia de síntese de KUMAR et al., (2009).

Antes de prosseguir para o procedimento de reação do intermediário **10** fez-se a neutralização do oxalato do intermediário **9**, conforme descrito abaixo:

Neutralização:

Dissolveu-se 4,56 g do intermediário **9** em 48 mL de tolueno, adicionou-se 9,12 mL de água e 36,5 mL de solução de Na_2CO_3 10% e fez-se a extração. Lavou-se a fase orgânica com 11,4 mL de solução de NaCl 10%. Separou-se e secou-se com sulfato de sódio anidro.



Quadro 3 - Condições reacionais para obtenção do intermediário 10.

Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 9	1				-	4,56	62
Cloreto de pentanoíla	1,2	-	0 - 5	3	0,9	0,9144	
DIPEA	2				2,28	1,69	

Procedimento:

Adicionou-se 0,9 mL de cloreto de pentanoíla (7,58 mmol) à fase orgânica, aproximadamente 6,53 mmol do intermediário 9, em presença de *N,N*-diisopropiletilamina (2,28 mL) entre 0-5 °C, com agitação constante por aproximadamente 3 h.

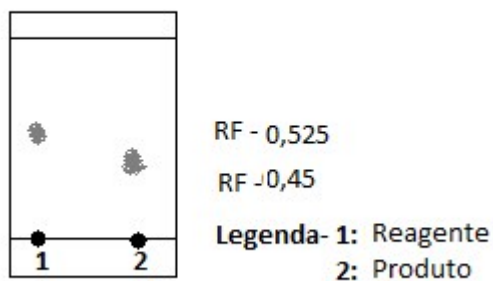
Isolamento:

Lavou-se com 11,4 mL de água. Lavou-se a fase orgânica com 2,5 mL de solução de Na₂CO₃ 10% (p/v), seguido de 1,5 mL de solução aquosa de ácido oxálico 10%. Secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e rotaevaporou-se a temperatura de aproximadamente 40-45 °C. Obteve-se o produto como um óleo avermelhado e rendimento de 62%.

FT-IR (ATR): 1735 (C=O éster st), 1654 (C=O amida st) cm⁻¹

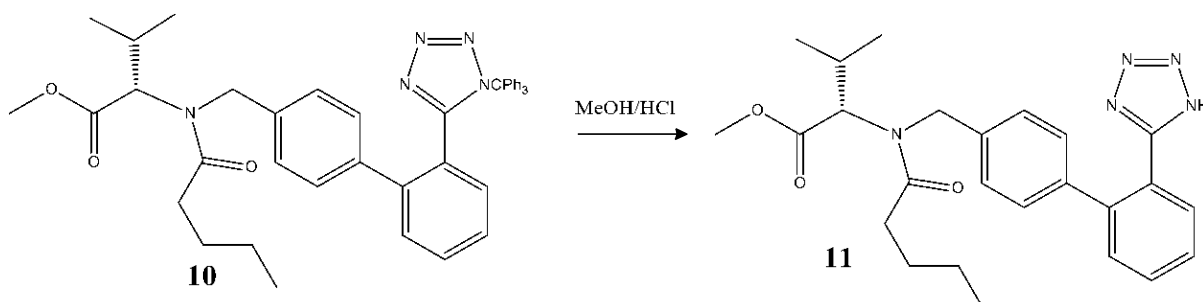
Figura 10 - CCF após termino da reação de obtenção do intermediário 10.

Eluente- Hexano/Acetato de etila 50%



4.3. OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 11

Procedimento baseado na metodologia de síntese de KUMAR et al., (2009).



Quadro 4 - Condições reacionais para obtenção do intermediário 11.

Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 10	1	MeOH	25	24	-	0,4	58,3
HCl /iPrOH	2				0,1/0,4	-	

Procedimento:

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,4 g (0,72 mmol) do intermediário **10**, 5 mL de MeOH e 0,1 mL de HCl concentrado em isopropanol (0,4 mL) e manteve-se a reação em temperatura ambiente por 24 horas. Evaporou-se metade do solvente em rotaevaporador e armazenou-se a $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas (refrigerador).

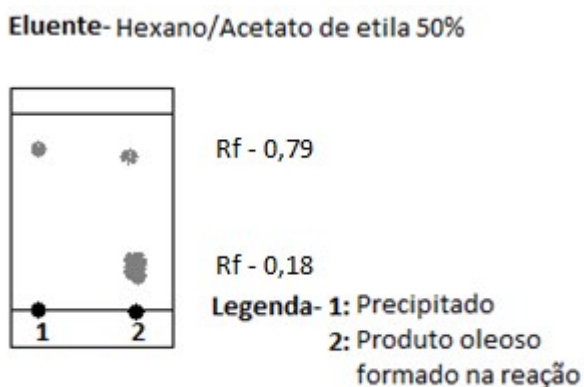
Isolamento:

Filtrou-se e lavou-se o sólido com MeOH refrigerado. Obteve-se um produto oleoso de coloração avermelhada e rendimento de 58,3%.

Observou-se a formação de um precipitado branco, que se acredita ser o éter tritilmetílico.

FT-IR (ATR): $3388\text{ (NH st) cm}^{-1}$

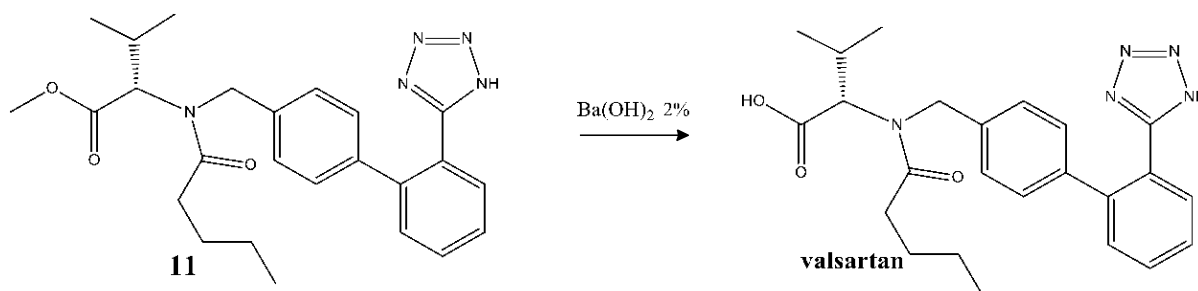
Figura 11 - CCF do produto oleoso contra o precipitado.



4.4. OBTENÇÃO DO VALSARTAN (1)

Foram realizados três experimentos para a síntese do valsartan baseados em KUMAR et al., (2009) e JANÉ et al., (2006), utilizando-se tanto o intermediário **11** comercial quanto o sintetizado na etapa anterior.

EXPERIMENTO 1



Quadro 5 - Condições reacionais do experimento 1 para obtenção do valsartan.

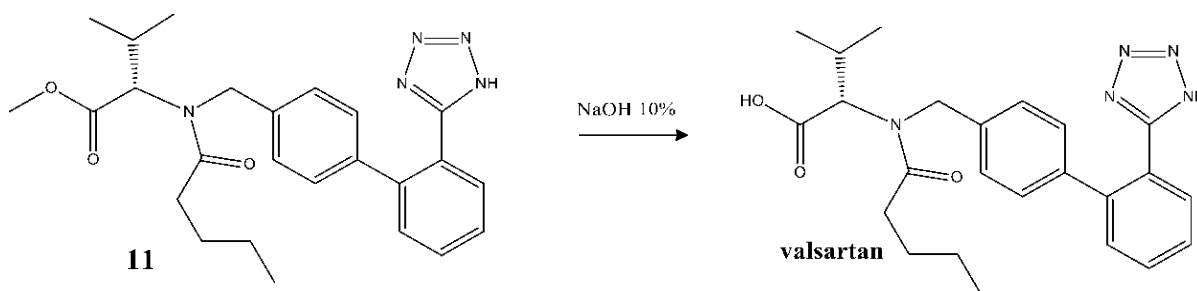
Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 11 (padrão chinês)	1	-	25	24	-	1	Não ocorreu reação
Ba(OH) ₂	0,8				15	-	

Procedimento:

Pesou-se 1,0 g (2,2 mmol) do intermediário **11** (comercial) e adicionou-se 20 mL de solução de Ba(OH)₂ 2% (p/v). Manteve-se sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. Acompanhou-se o andamento da reação por CCF. Repetiu-se o procedimento com elevação da temperatura do meio reacional para 80 °C.

EXPERIMENTO 2

Procedimento baseado na metodologia de síntese de JANÉ et al., (2006).



Quadro 6 - Condições reacionais do experimento 2 para obtenção do valsartan.

Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 11 (padrão chinês)	1	-	25	2	-	1,0	97
NaOH	23				20	-	

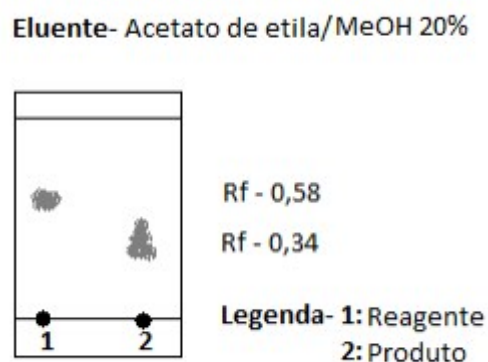
Procedimento:

Pesou-se 1,0 g (2,2 mmol) do intermediário **11** (comercial) e adicionou-se 20 mL de solução de NaOH 10% (p/v). Manteve-se sob agitação constante à temperatura ambiente por 2 horas. Refrigerou-se o meio reacional entre 5 e 10 °C e acidificou-se com HCl concentrado (até pH 1,0) para precipitação do produto. Manteve-se o meio reacional refrigerado entre 5 a 10 °C por 24 horas.

Isolamento:

Filtrou-se o precipitado à vácuo e levou-se a estufa à vácuo para secagem. Obteve-se o produto como um sólido branco.

Figura 12 - CCF após termino da reação de obtenção do valsartan (experimento 2).



EXPERIMENTO 3

Quadro 7 - Condições reacionais do experimento 3 para obtenção do valsartan.

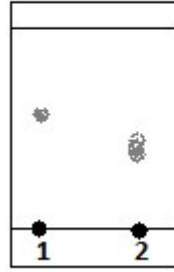
Reagente	Equival.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Volume (mL)	Massa (g)	Rendimento (%)
Intermediário 11 (sintetizado)	1	-	25	2	-	1,0	40
NaOH	23				20	-	

Repetiu-se o procedimento do **experimento 2** apenas substituindo o padrão comercial pelo intermediário **11** sintetizado na etapa anterior (2,2 mmol), obtendo-se um sólido de coloração amarronzada e rendimento de 40%.

FT-IR (ATR): 3433 (OH st) cm^{-1}

Figura 13 - CCF após termino da reação obtenção do valsartan (experimento 3).

Eluente- Acetato de etila/MeOH 20%



Rf - 0,56

Rf - 0,38

Legenda- 1: Reagente

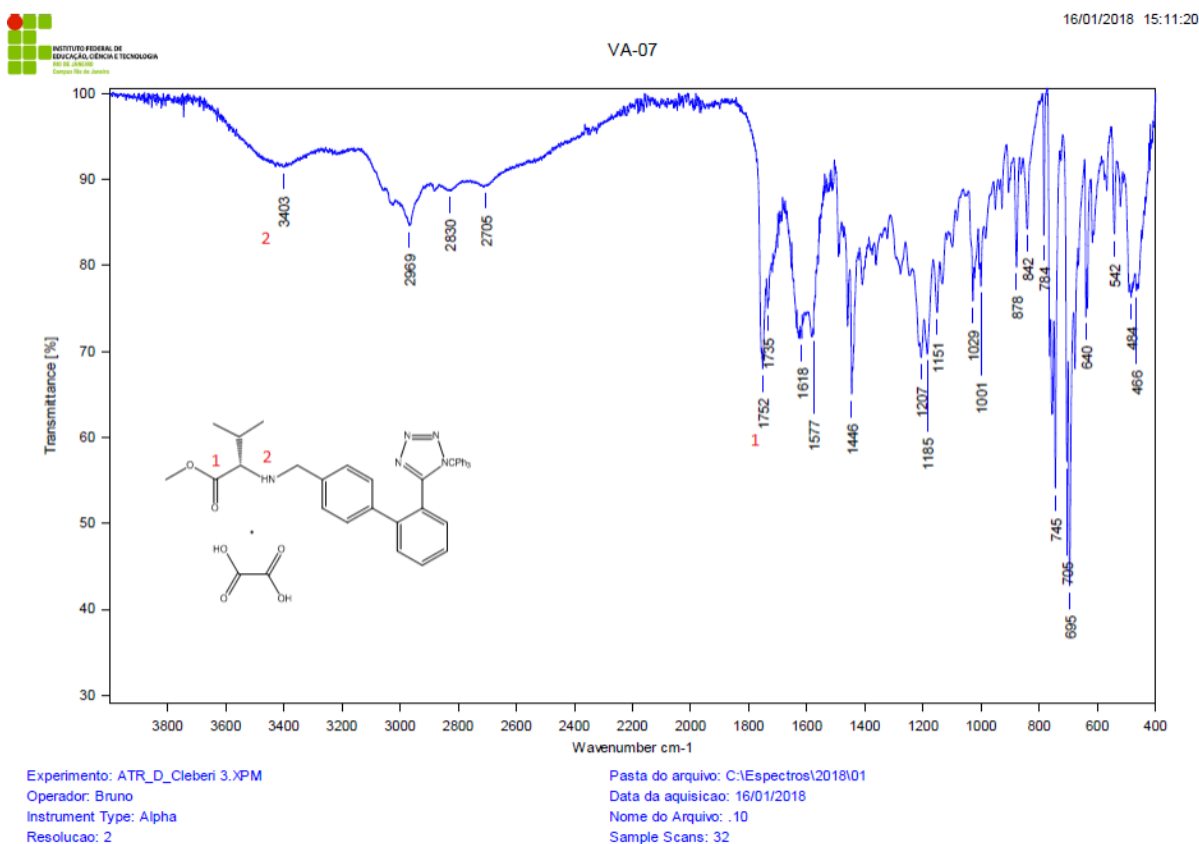
2: Produto

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

Seguindo a metodologia proposta no presente trabalho, deu-se início a síntese do intermediário **9**, testando duas condições reacionais distintas: na primeira utilizou-se como solvente a trietilamina e obteve-se o produto como base livre e rendimento de 82,8% apresentando-se como um sólido branco. Na segunda utilizando-se a *N,N*-diisopropiletilamina como solvente e obtendo-se o produto da reação na forma de sal do ácido oxálico, com um rendimento de 64% apresentando-se como um sólido de coloração branca.

Pelo espectro de infravermelho é possível observar a banda em 1752 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O. A banda em 3403 cm^{-1} corresponde ao estiramento N-H, confirmando a reação.

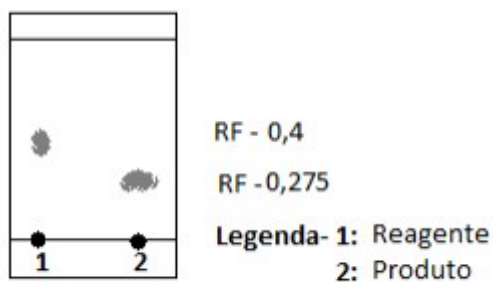
Figura 14 - Espectro de infravermelho do intermediário 9 como sal do ácido oxálico.



Pela CCF pode-se observar o total consumo do reagente e a formação de um produto mais polar, o que comprova o sucesso da reação, visto que a molécula esperada apresenta maior polaridade que o reagente.

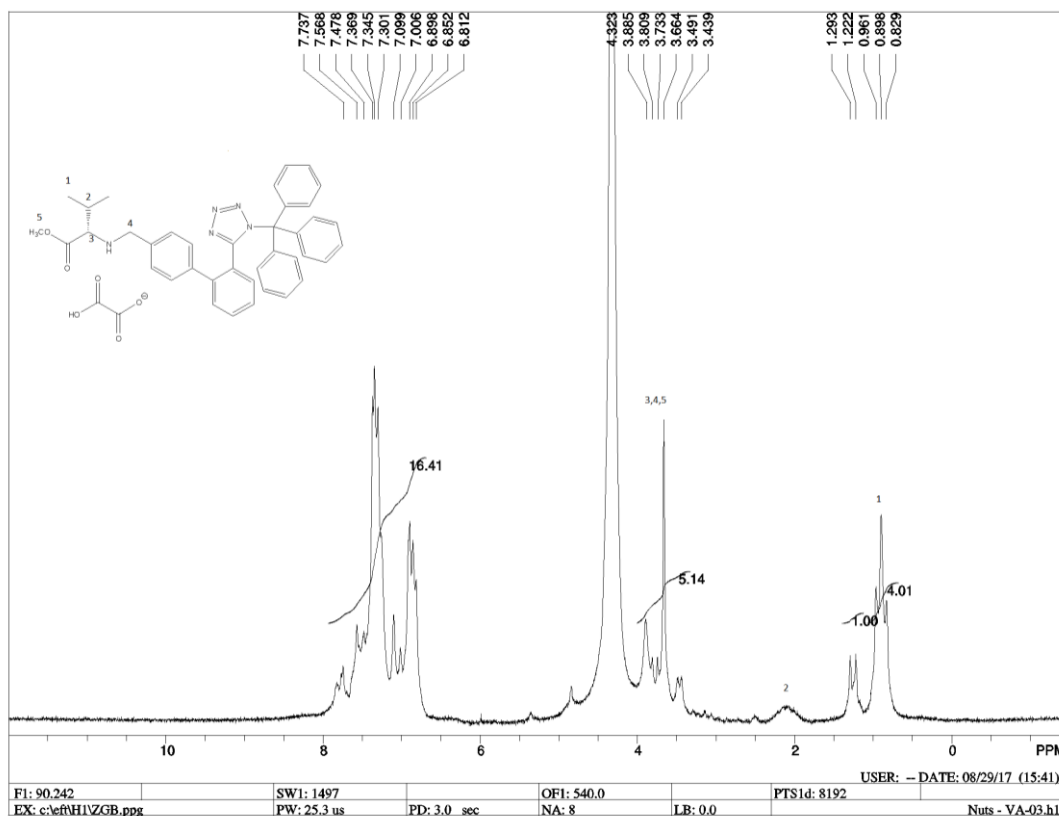
Figura 15 - CCF da reação de obtenção do intermediário 9 (sal do ácido oxálico).

Eluente- Hexano/Acetato de etila 20%



Pelo espectro de RMN ^1H , pode-se observar os sinais entre 3,6 e 4 ppm, deslocamento característico de alifáticos, que confirmam a reação.

Figura 16 - Espectro RMN ^1H 90 MHz DMSO d-6 do intermediário 9 como sal do ácido oxálico



Os produtos das duas condições, base livre e sal do ácido oxálico, foram comparados por HPLC. Para a comparação utilizou-se o cromatógrafo Agilent Serie 110 com bomba quaternária e coluna C18 0,46 m x 1,5 mm, 5 μm , 8Å. Foram utilizadas as mesmas condições de corrida para ambas as amostras. Tempo de corrida de 30 minutos, razão de fluxo de 0,7 mL.min $^{-1}$, temperatura da coluna de 25 °C, composição da fase móvel de 70 :30 (MeOH : H $_2$ O), volume da injeção de 20 μL e concentração das amostras de 1,6 x 10 $^{-5}$ mol.L $^{-1}$. Ao observar os cromatogramas abaixo é possível perceber que o intermediário obtido como base livre apresenta maior quantidade de impurezas, visto a quantidade de picos em comparação com o obtido como sal do ácido oxálico. A diferença fica ainda mais evidente ao observar a área dos picos, o tempo de retenção do produto foi de 3,5 minutos, obtendo-se 31,1% de pureza para o produto obtido como base livre contra 87,8% de pureza para o produto obtido como sal do ácido oxálico.

Figura 17 - Cromatograma do intermediário 9 como base livre.

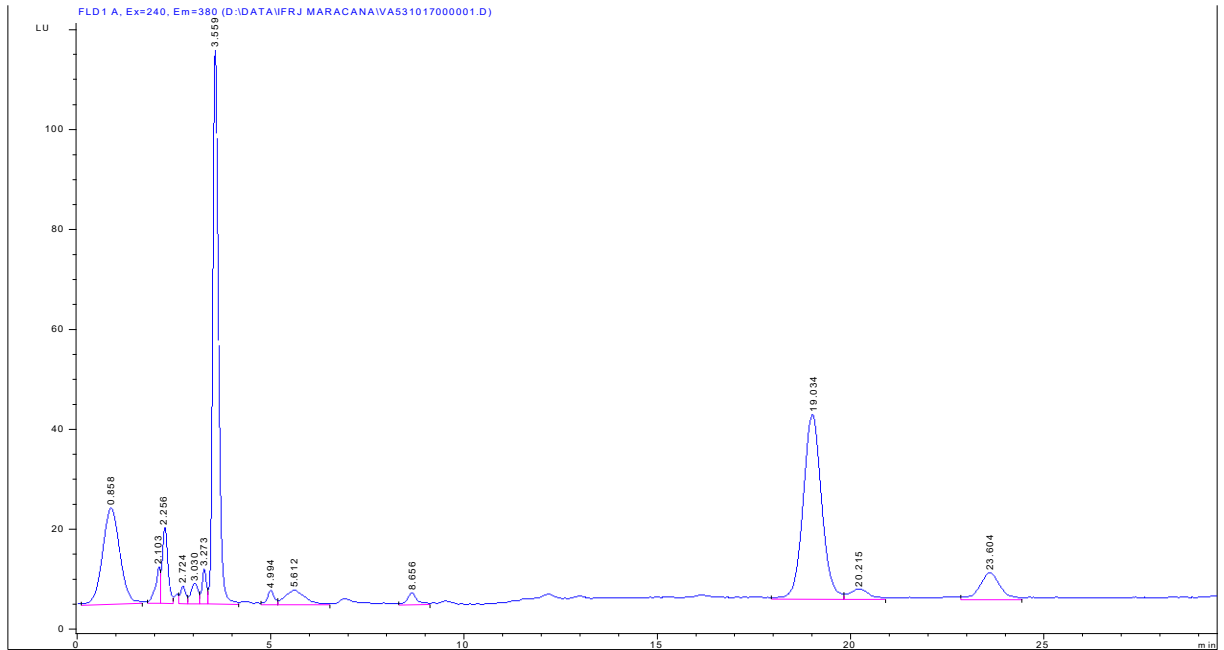


Figura 18 - Cromatograma do intermediário 9 como sal do ácido oxálico.

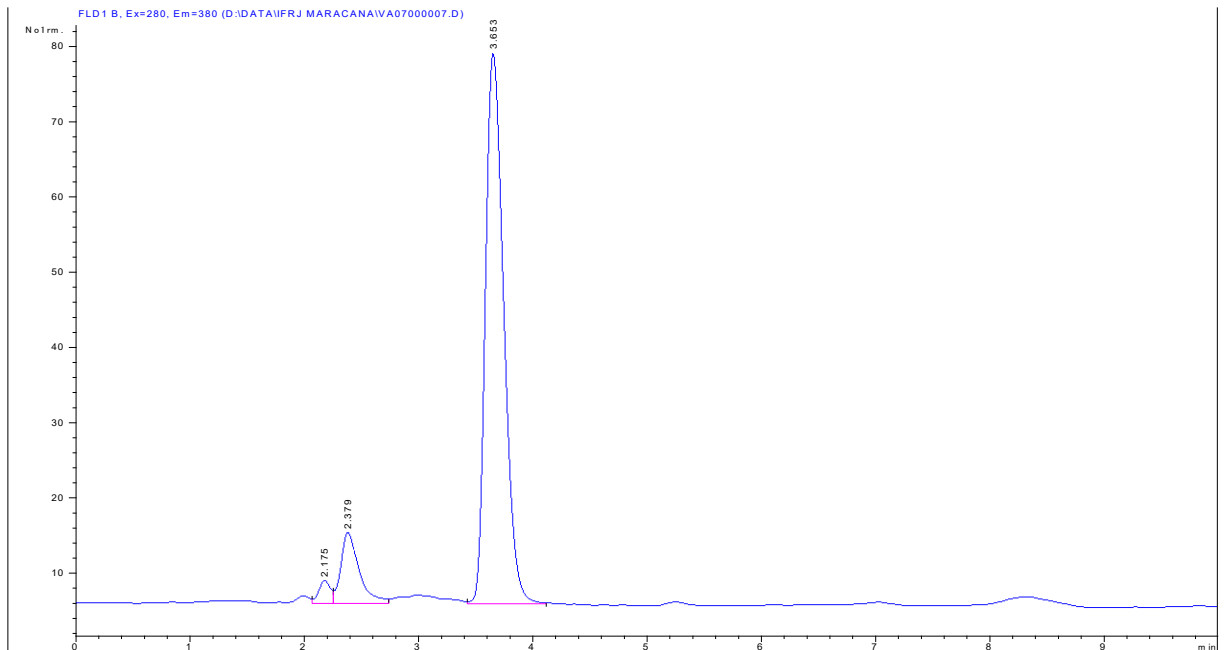
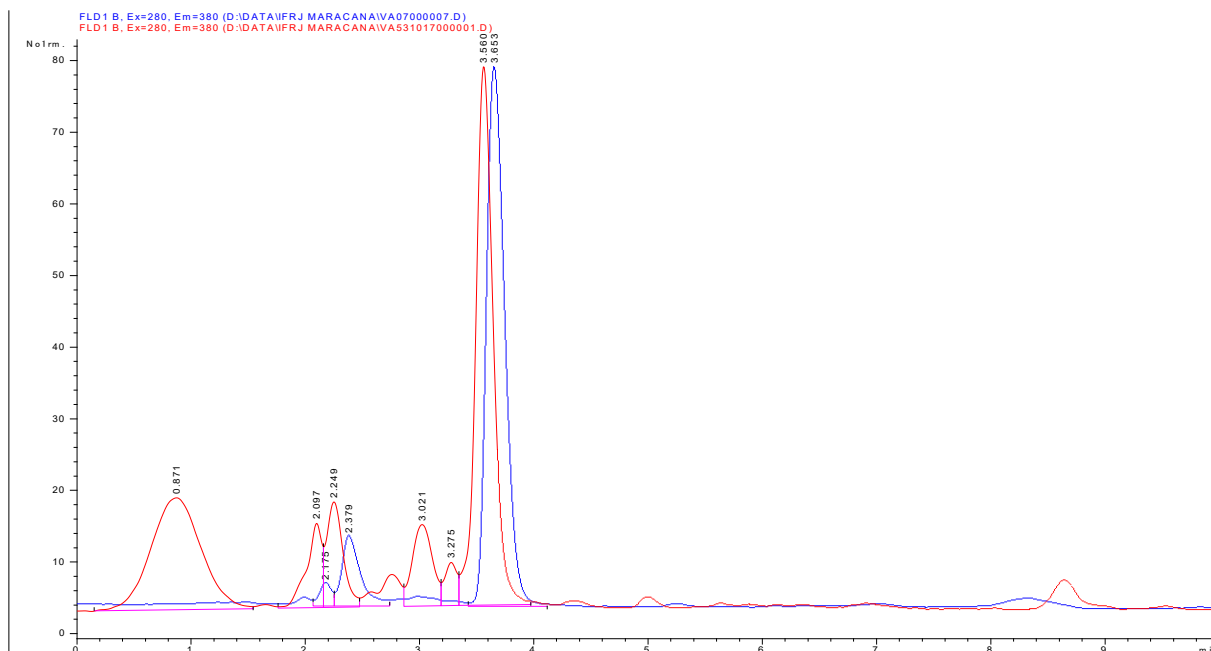


Figura 19 - Sobreposição dos cromatogramas.



A metodologia utilizada para a obtenção do intermediário **10** foi baseada na metodologia descrita no artigo KUMAR et al., (2009, p. 1188). Resumidamente a reação foi realizada neutralizando-se o intermediário **9** com Na_2CO_3 . A base livre de **9** foi reagida com o cloreto de pentanoíla em tolueno em temperatura de 0-5 °C por 3 horas. A reação foi acompanhada por CCF para observar o andamento da reação, consumo dos reagentes e formação do produto.

Figura 20 - CCF da reação de obtenção do intermediário 10.

Eluente- Hexano/Acetato de etila 50%



RF - 0,525

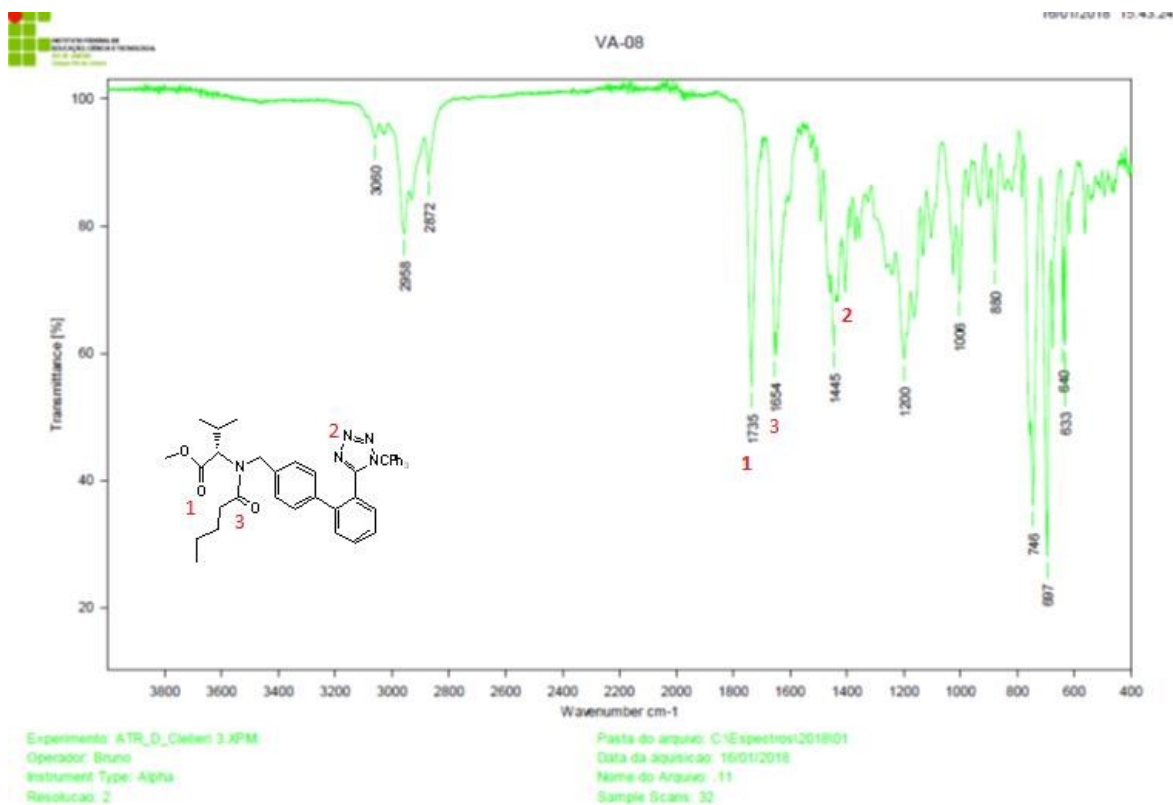
RF -0,45

Legenda- 1: Reagente

2: Produto

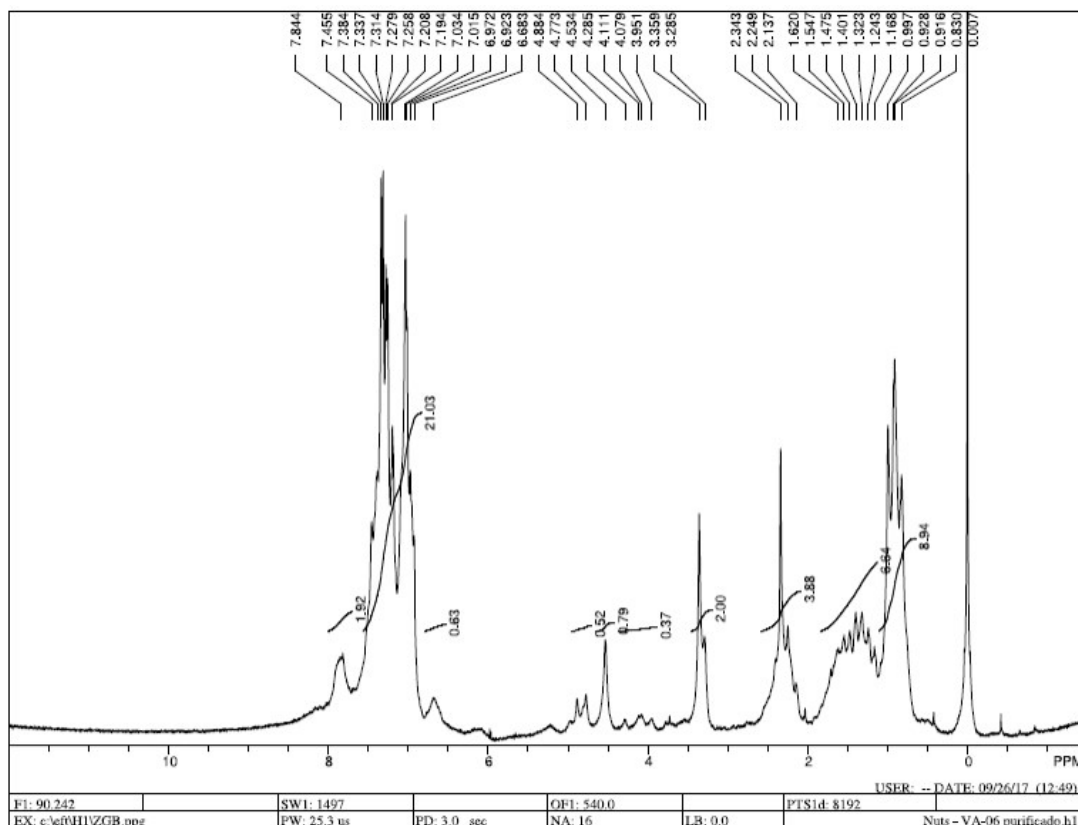
Pelo espectro de infravermelho, é possível comprovar que a reação foi bem sucedida. A banda em 1654 cm^{-1} confirma a carbonila proveniente da amida terciária formada na reação.

Figura 21 - Espectro infravermelho do intermediário 10.



Pelo espectro de RMN ^1H , é possível observar o aumento da integral entre 0,5 e 0,9 ppm decorrente dos hidrogênios (-CH₃) do final da cadeia adicionada.

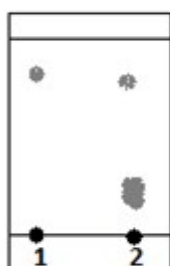
Figura 22- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do intermediário 10 em aparelho de 90 MHz.



Para a síntese do intermediário **11** seguiu-se a metodologia descrita em KUMAR et al., (2009, p. 1185) . Pela CCF é possível observar a diferença de polaridade dos produtos gerados, apresentando um precipitado menos polar em relação à fase oleosa, que acredita-se ser o éter tritilmetílico, comprovando o sucesso da reação.

Figura 23 - CCF dos produtos obtidos na reação de obtenção do intermediário 11.

Eluente- Hexano/Acetato de etila 50%



Rf - 0,79

Rf - 0,18

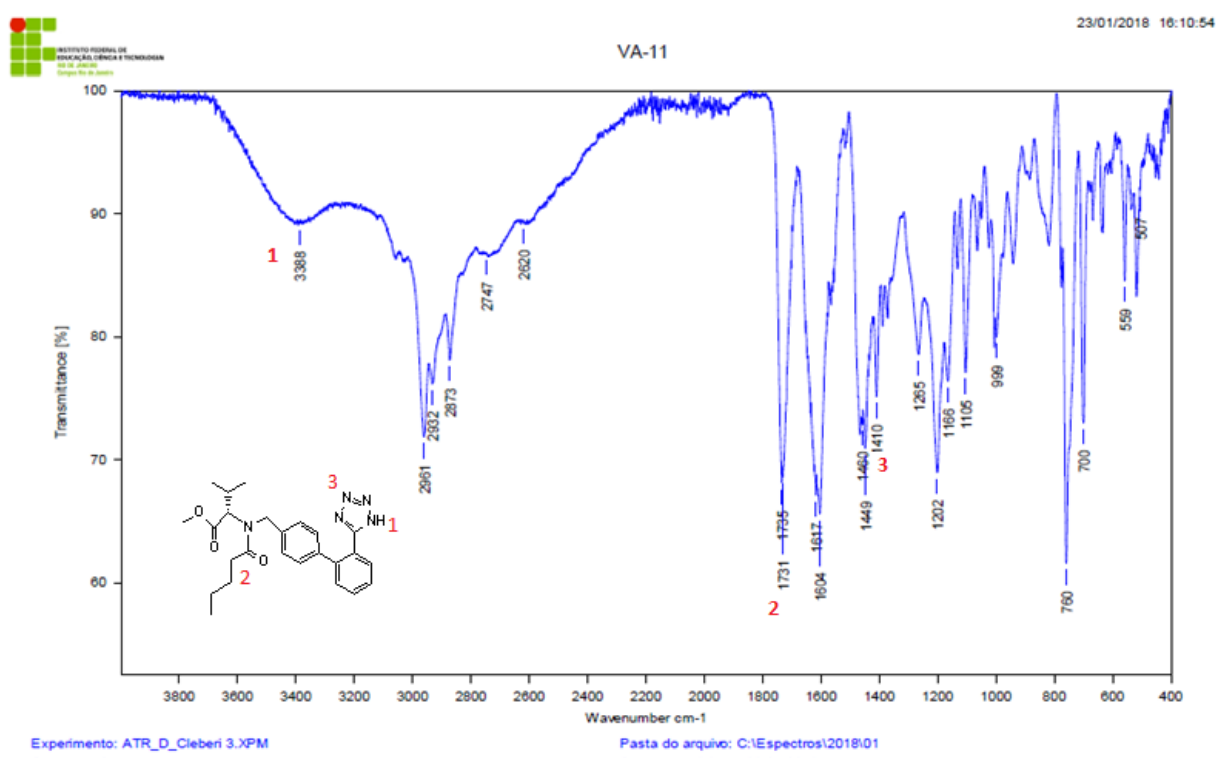
Legenda- 1: Precipitado

2: Produto oleoso

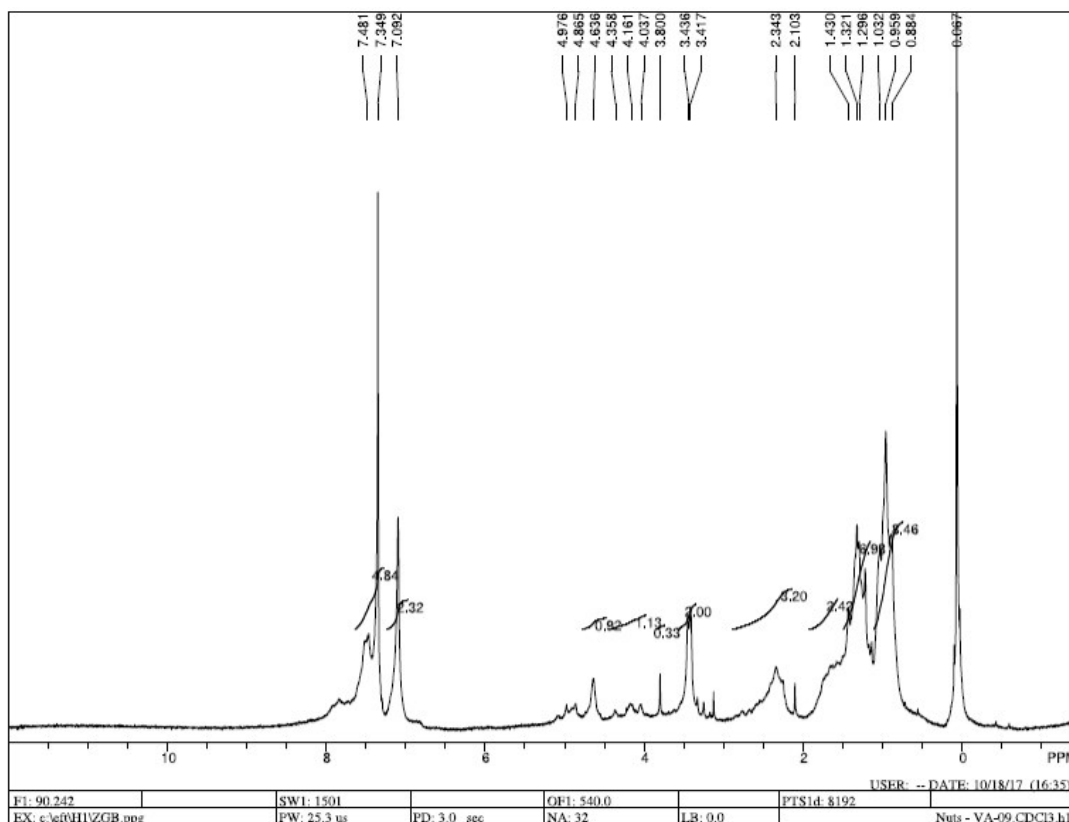
formado na reação

Observando o espectro de Infravermelho do produto da reação é possível observar a banda em 3388 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H, inexistente na molécula anterior, que confirma a obtenção do produto desejado, com a remoção do éter tritilmetílico e formação da amina.

Figura 24 - Espectro de infravermelho do intermediário 11.



Pelo espectro de RMN ^1H , é possível perceber, em comparação com o espectro anterior, uma diminuição na integral dos sinais entre 7 e 8 ppm, deslocamento químico característico de aromáticos, o que condiz com a remoção do grupo de proteção e confirma a reação.

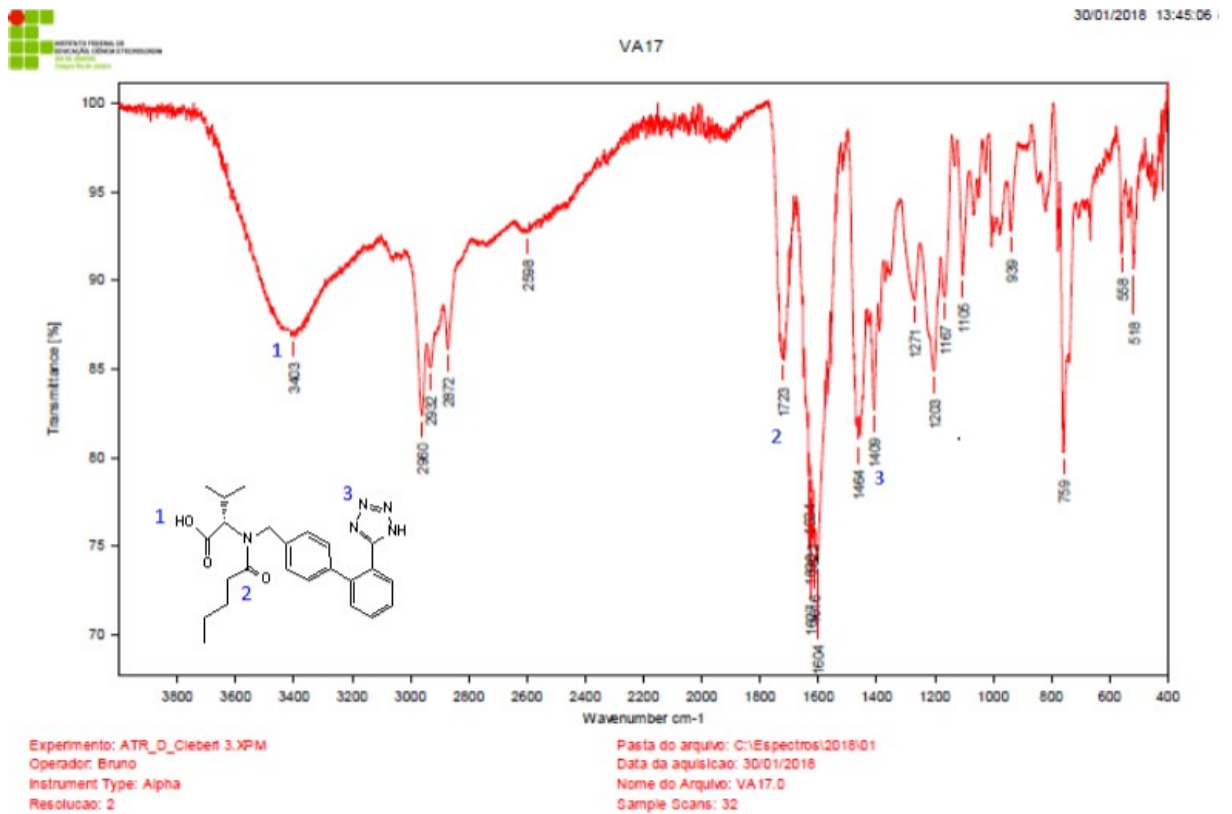
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H 90 MHz do intermediário 11.

Para a síntese do valsartan foram testados três experimentos baseados em KUMAR et al., (2009) utilizando-se tanto o intermediário **11** comercial quanto o sintetizado na etapa anterior. Na primeira, foi utilizado solução aquosa de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ sem aquecimento e com aquecimento, porém sem sucesso em ambas as tentativas, não ocorrendo reação.

Na segunda, foi utilizado solução aquosa de NaOH 10 %, obtendo um rendimento de 97%. A reação foi acompanhada por CCF, que comprovou a formação da mesma, apresentando um produto mais polar que o reagente, como era esperado.

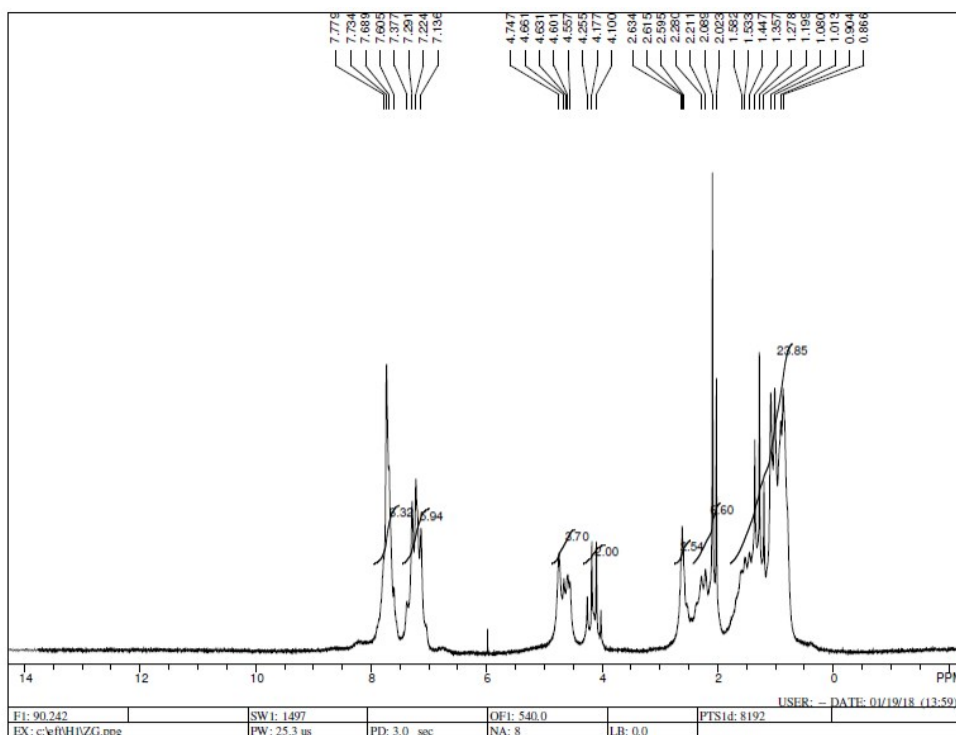
Observando o espectro de infravermelho do produto obtido acredita-se ter-se conseguido chegar à molécula de interesse. A banda em 3433 cm^{-1} referente ao estiramento O-H confirma a reação.

Figura 26 - Espectro de infravermelho do valsartan.



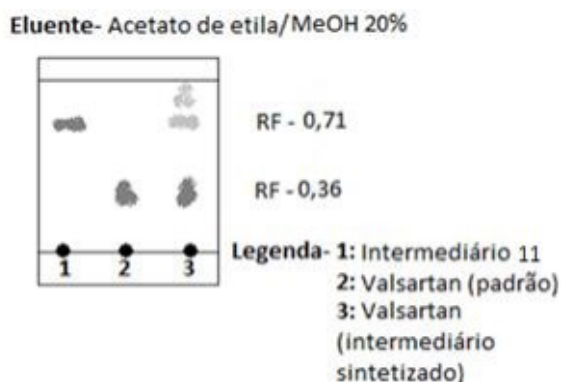
Foi feito um espectro de RMN ^1H do produto obtido através do intermediário sintetizado na etapa anterior, porém pelo fato de se encontrar muito impuro a interpretação do espectro não foi muito conclusiva, não sendo possível tirar muitas informações do mesmo.

Figura 27 - Espectro RMN ^1H do produto obtido através do intermediário da etapa anterior.



Na terceira, substituiu-se o padrão chinês pelo intermediário **11** sintetizado na etapa anterior, obtendo um rendimento de 40%. Comparou-se por CCF o intermediário **11**, o valsartan obtido pela reação com padrão comercial e o valsartan obtido pelo intermediário sintetizado na etapa anterior. É possível observar que o valsartan obtido pelo intermediário sintetizado anteriormente apresentou grande quantidade de impurezas se comparado ao obtido através do padrão, mas ainda assim observa-se o sucesso da reação ao se obter o produto de interesse.

Figura 28 - CCF comparando o intermediário **11** e os dois experimentos de obtenção do valsartan.



6. CONCLUSÃO

Para obtenção do intermediário 9, apesar de se obter um maior rendimento usando a primeira condição (82,8% de rendimento bruto contra 64% na segunda metodologia), concluiu-se que para produção industrial o segundo método seria melhor indicado, por se obter o produto precipitado e de forma mais pura, diminuindo-se assim a quantidade de etapas posteriores que poderiam elevar os custos do processo.

Os intermediários 10 e 11 foram obtidos de forma impura. Sendo assim, se faz necessário um melhor estudo para de técnicas para obtenção dos mesmos de forma mais pura, ou mesmo uma etapa de purificação que não comprometa o custo final do processo.

O produto final, valsartan, obtido a partir do intermediário sintetizado obteve baixo rendimento, devido às impurezas que vieram arrastadas desde a síntese do intermediário 10. Porém, foi obtido com um bom rendimento partindo-se do intermediário comercial, comprovando que o método de obtenção é funcional e satisfatório.

Todas as etapas reacionais foram relativamente simples e aplicáveis na indústria, sem a necessidade de grandes modificações, apresentando rendimentos razoáveis.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIQUIF. **Cadeia produtiva farmoquímica-farmacêutica.** 2018. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/mercado_/>. Acesso em: 23/abr./19.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ANVISA.** [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/dcb/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 24/jun./18.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** In: ARTMED (Org.). 3^a ed. Porto Alegre: [s.n.], 2015. 536 p. ISBN: 9788582711187.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** In: ARTMED (Org.). 2^a ed. Porto Alegre: [s.n.], 2008. 608 p.

BÜHLMAYER, P. A. et al. **ACYL COMPOUNDS.** US Pat. 5399578, 1992. 33p.

CAPANEMA, X. L. de L.; PALMEIRA, P. L. F. **Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos.** *Fármacos*, [s.l.], p. 206, 2007.

INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. **Infographics.** 2018. Disponível em: <<http://ish-world.com/public/hypertension-awareness.htm>>. Acesso em: 15/maio/19.

KUMAR N, S. et al. **New and improved manufacturing process for valsartan.** *Organic Process Research and Development*, [s.l.], v. 13, n^o 6, p. 1185–1189, 2009. ISSN: 10836160, DOI: 10.1021/op9000912.

LEONARDI, E. **O Panorama do Varejo Farmacêutico no Último Trimestre.** *ICTQ.* 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hipertensão (pressão alta): causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção.** 2017. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao>>. Acesso em: 07/maio/19.

RAFECAS JANÉ, L. et al. **INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THE PREPARATION OF AN ANGIOTENSIN II ANTAGONIST.** WO Pat. 067216, 2006. 41p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **Informações.** 2017. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/informacoes.html>>. Acesso em: 15/maio/19.