

***Revalorización de un fármaco caducado o sobrante  
mediante transformación química***

Nayra Concepción Peña

Curso 2022/2023

Tutora: Teresa de Jesús Abad Grillo



*La realización de este Trabajo de Fin de Grado experimental ha sido financiada por la Cátedra Fundación Cepsa-ULL a través de las ayudas a las expresiones de interés para el curso 2022-2023.*



## ÍNDICE

<i>Abreviaturas</i> .....	2
<i>Resumen</i> .....	3
<i>Abstract</i> .....	3
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1.1. Contaminantes emergentes .....	4
1.2 Revalorización de fármacos caducados o sobrantes .....	7
1.3 Gabapentina <b>1</b> .....	7
1.4 Antecedentes bibliográficos de la lactama <b>1a</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>11</b>
3.1. Disolventes y reactivos.....	11
3.2. Técnicas experimentales.....	11
3.3. Parte Experimental. ....	12
3.3.1. Extracción del ácido 2-(1-(aminometil)ciclohexil)acético ( <b>1</b> ). ....	12
3.3.2. Síntesis de la 2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (atalantatiamida) ( <b>1a</b> ). ....	12
3.3.3. Síntesis de derivados de <b>1a</b> . Procedimiento general.....	13
3.3.3.1. Síntesis de metil 2-(3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)acetato ( <b>1b</b> ).....	13
3.3.3.2. Síntesis del tert-butil 2-(3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)acetato ( <b>1c</b> )... 13	
3.3.3.3. Síntesis del 2-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona ( <b>1d</b> ) .....	14
3.3.3.4. Síntesis de 2-(3-metil-2-buten-1-il)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona ( <b>1e</b> ) ....	15
3.3.3.5. Síntesis de la 2-(2-(aminooxi)-2-oxoetil)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona ( <b>1f</b> ) .....	15
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
4.1. Extracción de la gabapentina <b>1</b> .....	16
4.2. Transformación química de la gabapentina <b>1</b> .....	16
4.2.1. Síntesis de la 2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (atalantatiamida) ( <b>1a</b> ). ....	16
4.2.2. Síntesis de derivados de <b>1a</b> .....	16
4.3. Revalorización de la gabapentina caducada.....	18
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>20</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>21</b>
<b>7. ANEXO. FOTOS Y ESPECTROS</b> .....	<b>25</b>

## Abreviaturas

**AcOEt**: acetato de etilo  
**c**: cuádruplete  
**calcd.**: calculado  
**CDCl<sub>3</sub>**: cloroformo deuterado  
**CD<sub>3</sub>OD**: metanol deuterado  
**CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**: diclorometano  
**cm**: centímetros  
**d**: doblete  
**DMF**: dimetilformamida  
**EM**: espectroscopía de masas  
**E.M.A.R.**: espectrometría de masas de alta resolución  
**FDA**: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos)  
**g**: gramos  
**GABA**: ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
**h**: horas  
**Hz**: hertzios  
**IE**: impacto electrónico  
**J**: constante de acoplamiento en RMN  
**KMnO<sub>4</sub>**: permanganato potásico  
**L**: litros  
**m**: multiplete  
**M**: molar  
**M<sup>+</sup>**: ion molecular  
**MHz**: megahertzios  
**MeOH**: metanol  
**mg**: miligramos  
**mL**: mililitros  
**mm**: milímetros  
**mmol**: milimoles  
**MW**: microwave (microondas)  
**m/z**: relación masa-carga  
**NaH**: hidruro sódico  
**Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**: sulfato sódico  
**ng**: nanogramos  
**NH<sub>3</sub>**: amoníaco  
**nm**: nanómetros  
**NMDA**: N-metil-D-aspartato  
**Ph**: fenilo  
**ppm**: partes por millón  
**RMN**: resonancia magnética nuclear  
**RMN <sup>1</sup>H**: resonancia magnética nuclear de protón  
**RMN <sup>13</sup>C**: resonancia magnética nuclear de carbono  
**s**: singlete  
**sa**: singlete ancho  
**Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**: sulfato sódico  
**t**: triplete  
**t.a.**: temperatura ambiente  
**THF**: tetrahidrofurano  
**TMS**: tetrametilsilano  
***t*But**: *tert*butilo  
 $\delta$ : desplazamiento químico en RMN  
**°C**: grados centígrados

## Resumen

La contaminación por productos farmacéuticos es una amenaza emergente para el medio ambiente. Con la intención de contribuir a reducir dichos efectos adversos, se lleva a cabo la extracción y transformación química de un fármaco vencido, la gabapentina **1**. A través de dicha actuación se alcanzan dos objetivos: el primero es evitar que el producto farmacéutico se introduzca en el medio ambiente, y el segundo, ofrecer una vía de revalorización tanto desde el punto de vista químico como económico. Después de extraer la gabapentina **1** de los comprimidos caducados, se transformó químicamente en la lactama **1a**. Debido al perfil biológico de la lactama **1a**, ésta se transformó en una colección de análogos estructurales (**1b-f**) que contienen grupos funcionales que aportan diversidad espacial y electrónica. Se utilizaron procedimientos sintéticos y técnicas de purificación sencillas, lo menos contaminantes posible y con rendimientos que van de moderados a buenos.

## Abstract

Contamination by pharmaceuticals is an emerging threat to the environment. In order to reduce these adverse environmental effects, it has been carried out the extraction and chemical transformation of an expired drug, gabapentin **1**. This action achieves two goals: the first one is to prevent the pharmaceutical products from entering the environment, and the second one is to offer a way of revalorization from a chemical and economic point of view. Thus, after extracting gabapentin **1** from expired tablets, it was chemically transformed to lactam **1a**. Due to the biological profile of lactam **1a**, it was transformed into a collection of structural analogues (**1b-f**) that contain functional groups that provide spatial and electronic diversity. Simple synthetic procedures and purification techniques were used, with the least possible contaminants and with moderate to good yields.

# 1. INTRODUCCIÓN

La contaminación es un proceso que ensucia la tierra, el agua, el aire u otras partes del medioambiente. El proceso es complejo, impulsado por la introducción de sustancias indeseables, patógenas o energía que perturba tanto el estado natural del medioambiente como el desarrollo de áreas específicas. Hay tres grupos principales de contaminantes: químico, físico y microbiológico.<sup>1</sup>

## 1.1. Contaminantes emergentes

Dentro de los contaminantes existe un gran grupo, los contaminantes emergentes, que se caracterizan por ser:

- Cualquier grupo de sustancias no sujetas a restricciones, que han sido detectadas en agua, suelo y aire en concentraciones bajas o muy bajas, pudiendo provocar efectos importantes en el medioambiente y en la salud humana.

- Producidos continuamente y, por tanto, se introducen en el medioambiente de forma constante.

- Sustancias nuevas o sustancias que llevan años en el medio pero que no se habían detectado anteriormente debido a la inexistencia de técnicas analíticas de detección adecuadas.

- De importancia medioambiental y de salud.

Los contaminantes emergentes se pueden clasificar de varias formas según su origen, efectos tóxicos o destino medioambiental. Los grupos más relevantes son: medicamentos de uso humano (antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, etc.) y veterinario, desinfectantes, drogas ilícitas, productos de higiene personal, químicos industriales, aditivos alimentarios y toxinas biológicas.<sup>1</sup>

Existen múltiples efectos producidos por los contaminantes emergentes, muchos de ellos aún en estudio. Los principales son: carcinogénicos y teratogénicos, resistencia antimicrobiana y disrupción endocrina.

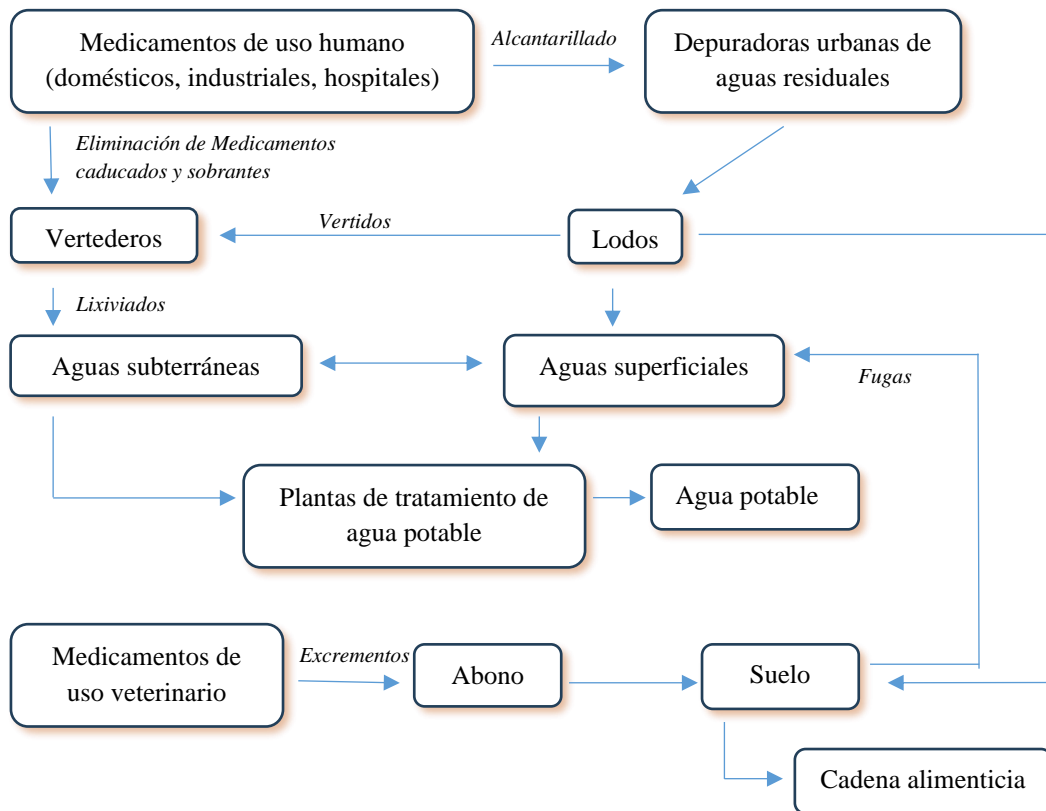
El uso generalizado de productos farmacéuticos en población humana y animal ha permitido el control de diferentes enfermedades y una mejora considerable en la calidad de vida. Sin embargo, la ubicuidad de los medicamentos ha aumentado la preocupación sobre sus repercusiones ambientales.



Si bien no se ha cuantificado el impacto de la contaminación farmacéutica en los seres humanos, los científicos ambientales están acumulando datos sobre los efectos adversos de los xenobióticos en las poblaciones animales, sobre todo desde que, en 1994, el  $17\alpha$ -etinil-estradiol, utilizado en el control de la natalidad y las terapias de reemplazo hormonal, probablemente contribuyó a la feminización de peces en ríos del Reino Unido. Este producto es activo incluso a unos pocos  $\text{ng L}^{-1}$ , similar a las concentraciones detectadas en aguas superficiales.<sup>2</sup> Otro ejemplo, es el diclofenaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ampliamente utilizado, implicado en 2004 en la disminución del 95% de la población de buitres en el subcontinente indio, después de que estos carroñeros consumieran cadáveres de ganado tratado con diclofenaco.<sup>3</sup>

En España, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas estudió la presencia de residuos de medicamentos a lo largo de diferentes zonas del río Llobregat (2005/2006) y Ebro (2007/2008), encontrándose reguladores del colesterol, ácido clofibrico, gemfibrozil, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, carbamazepina y atenolol, entre otros.<sup>4</sup>

Si bien la evaluación del riesgo ambiental de los medicamentos sigue evolucionando, las rutas de entrada a las aguas dulces se limitan a algunas fuentes: vertederos/lixiviados de desechos, efluentes de fabricación de medicamentos, efluentes hospitalarios, efluentes domésticos, escorrentía agrícola, plantas de tratamiento de aguas residuales municipales y acuicultura. La eliminación de medicamentos de uso domésticos por los inodoros y en la basura es una práctica común y contribuye a la presencia de productos farmacéuticos en las plantas de tratamiento de agua y en los lixiviados de vertederos (esquema 1). Además, los productos farmacéuticos pueden transformarse en numerosos *metabolitos* en pacientes y en *productos de transformación* en las plantas de tratamiento de aguas residuales y en el medioambiente. Estos metabolitos y productos de transformación a veces pueden ser más reactivos o más tóxicos que el producto farmacéutico principal.<sup>1,5</sup>



**Esquema 1.** Principales rutas de contaminación por productos farmacéuticos (esquema adaptado de la referencia 1)

Las amenazas a la vida salvaje son reales y existe una preocupación creciente sobre la exposición humana: efectos a largo plazo, mezcla de compuestos y efecto en diferentes edades. Así, la Organización Mundial de la Salud ha advertido sobre los riesgos potenciales para la salud de los productos farmacéuticos en el suministro de agua potable.<sup>6</sup>

Actualmente, en España, se vigilan 36 puntos de muestreo en aguas superficiales a lo largo de la geografía peninsular estatal, para satisfacer el control de una lista de observación de contaminantes emergentes que la Comisión Europea aprueba cada dos años (desde 2013).<sup>7a-c</sup>

## 1.2. Revalorización de fármacos caducados o sobrantes.

Los medicamentos vencidos, que son esencialmente desechos químicos, pueden revalorizarse de las siguientes formas:

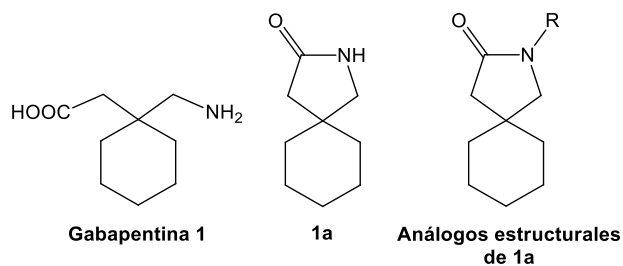
- Practicando manipulaciones químicas para el aprendizaje de la química (aislamiento de ingredientes activo y transformaciones químicas).<sup>8</sup>
- Sintetizando sustitutos de reactivos químicos para la Síntesis Orgánica.
- Preparando sustancias bioactivas de interés para la Química Farmacéutica.

## 1.3. Gabapentina 1

La gabapentina **1** (figura 1) es el principio activo del medicamento Gabapentina 600 mg, comercializado por Sandoz<sup>®</sup>. Es un análogo del neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y se une con alta afinidad a la subunidad  $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo previsiblemente la liberación de neurotransmisores excitatorios y aumentando el recambio de GABA en varias áreas cerebrales.<sup>9a-b</sup> Es por esto que está indicado como antiepiléptico y para el tratamiento del dolor neuropático periférico, principalmente la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética.<sup>9b</sup>

La prescripción de este fármaco a lo largo de estos últimos años ha ido en aumento. Según la FDA, entre 2004 y el 2019 se ha triplicado el uso de la gabapentina.<sup>10</sup> En España llegó a doblar sus cifras en el período entre 1992 y 2006, siendo uno de los principios activos más usados dentro de su grupo terapéutico.<sup>11</sup> Actualmente se presume su uso continuado, por lo que es de esperar que aumente su presencia como residuo químico en nuestro entorno.

En este trabajo se recurre al empleo de la gabapentina **1** caducada para evitar que se convierta en un desecho químico. Así que, una vez extraída de los comprimidos, la gabapentina **1**, puede revalorizarse como material de partida para la obtención de sustratos dotados de funcionalidad, tridimensionalidad estructural y con interés biológico (figura 1).

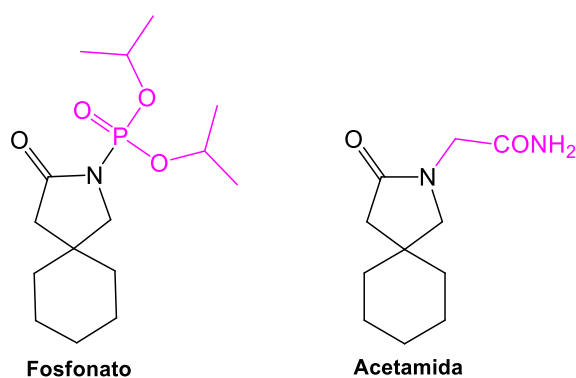


**Figura 1.** Gabapentina **1** y productos derivados de interés biológico

#### 1.4. Antecedentes bibliográficos de la lactama **1a**

Entre los derivados que pueden prepararse a partir de **1** cabe destacar la 2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**1a**) (figura 1), cuyo interés radica en los siguientes aspectos:

- Contiene una  $\gamma$ -lactama. Las lactamas tienen una gran importancia en la industria farmacéutica ya que constituyen una característica estructural clave en numerosas sustancias biológicamente activas, incluidos muchos productos naturales.<sup>12</sup>
- Contiene además un sistema “espiro”, de importancia por su tridimensionalidad, versatilidad y novedad estructural.<sup>13,14</sup>
- Ha mostrado tener un efecto protector capaz de mitigar el curso de la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo autosómico monogénico.<sup>15,16</sup>
- Se ha utilizado para preparar diferentes derivados, como, por ejemplo, un fosfonato (figura 2), que es un elemento clave de la estructura de diversos productos naturales bioactivos y productos farmacéuticos.<sup>17</sup>



**Figura 2.** Derivados de **1a**

- La acetamida (figura 2) resultó ser un fuerte agonista del receptor NMDA en un estudio en el que se prepararon varios productos estructuralmente análogos de **1a** y se ensayaron como moduladores del receptor.<sup>18</sup>
- La azaespiro- $\gamma$ -lactama **1a**, también conocida como atalantatiamida, ha sido aislada como producto natural de las hojas de la planta *Atalantia monophylla* (figura 3) y presentó propiedades antialimentaria, larvicidal y pupicidal.<sup>19</sup>



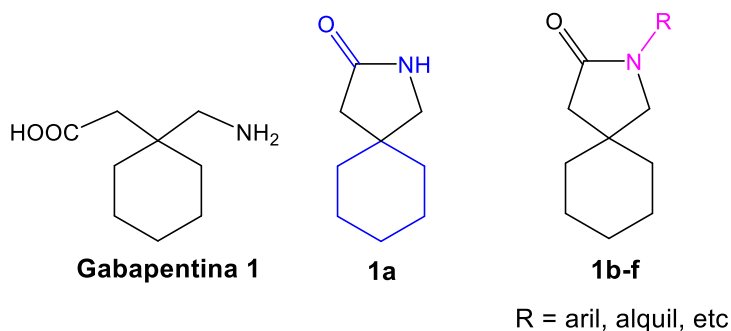
**Figura 3.** *Atalantia monophylla* (Rutaceae)<sup>20</sup>

La *Atalantia monophylla* (figura 3) es un pequeño árbol que pertenece a la familia Rutaceae distribuido por toda la India. Las tribus (Pulayar) de las colinas de Thadagai utilizan las hojas para tratar las hinchazones y como repelentes de insectos.<sup>21</sup> Se encuentran variedad de artículos y estudios sobre esta planta precisamente por su gran variedad de actividades farmacológicas según la parte de la planta estudiada. El aceite esencial aislado de las hojas presentó actividad antimicrobiana<sup>21</sup> y varios extractos de sus hojas mostraron actividad antialimentaria, larvicida y pupicida y ovicida frente a varias especies de insectos.<sup>22-24</sup>

## 2. OBJETIVOS

En un esfuerzo por concienciar sobre la contaminación por productos farmacéuticos, el objetivo de este trabajo es poner de manifiesto el potencial de los fármacos caducados mediante el reciclaje químico. Se reciclará un medicamento caducado, la gabapentina **1**, mediante:

- Extracción del principio activo **1** de los comprimidos comerciales caducados o sobrantes.
- Transformación química de **1** en la lactama bioactiva **1a**.
- Síntesis de una colección de análogos estructurales (**1b-f**) a partir de **1a** (figura 4). Esta colección de productos debería incluir compuestos que aporten diversidad espacial (tamaño, forma y direccionalidad) y diversidad electrónica (enlaces de hidrógeno; dador/aceptor de electrones; dipolos; cargas), para que, en el futuro, cuando se cuente con una colección amplia de estructuras, sean sometidos a ensayos biológicos y estudios de relación estructura-actividad.



**Figura 4.** Estructura de los compuestos **1**, **1a** y **1b-f** a obtener. En azul se indican los sitios susceptibles de modificación en **1a**. En rosado, las modificaciones a introducir en este trabajo.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

**3.1. Disolventes y reactivos.** Los disolventes y reactivos comerciales utilizados se obtuvieron de las compañías Aldrich, Merck, Panreac o Fluka y se utilizaron en su forma comercial, sin previa purificación. Las reacciones con reactivos sensibles se realizaron en atmósfera inerte (argón) y con disolventes anhidros comercializados.

#### 3.2. Técnicas experimentales.

##### Técnicas instrumentales.

*Microondas.* Las reacciones de microondas se realizaron en un Biotage<sup>®</sup> Initiator Software versión 2.5., en el que se varía la temperatura y el tiempo de reacción en función de la reacción que se vaya a realizar. También puede seleccionarse el tipo de absorción en función del tipo de disolvente.

*Resonancia magnética nuclear (RMN).* Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en un equipo Bruker Avance 500 MHz (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 para <sup>13</sup>C) a temperatura ambiente. Como disolventes deuterados se emplearon cloroformo-d (TMS como referencia interna) y metanol-d<sub>4</sub>. Los valores de desplazamiento ( $\delta$ ) se expresan en ppm, en relación al TMS, y las constantes de acoplamiento se describieron en Hz (Hertzios).

##### Técnicas cromatográficas.

*Cromatografía en columna.* En la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de 0.064-0.20 mm de diámetro, de la empresa MERCK-sílica gel 60. El gel de sílice se suspendió en un eluyente y se compactó por gravedad. El crudo a purificar se colocó, como cabeza de columna, disuelta en la mezcla eluyente utilizada en la cromatografía en cada caso.

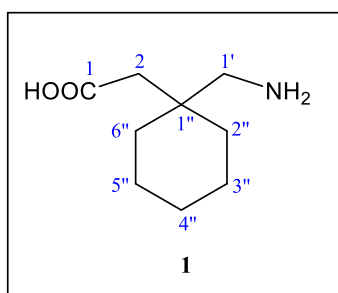
*Cromatografía en capa fina.* Se utilizaron cromatofolios (20x20 cm), con base plástica, de gel de sílice de POLIGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> (marca MACHEREY-NAGEL), de 0.20 mm de espesor y con marcador de fluorescencia a 254 nm. La detección de los productos se realizó con una disolución acuosa de KMnO<sub>4</sub> como agente de revelado.

### 3.3. Parte Experimental.

#### 3.3.1. Extracción del ácido 2-(1-(aminometil)ciclohexil)acético (**1**).

Cada comprimido de Gabapentina Sandoz<sup>®</sup> contiene 600 mg de gabapentina y 113 mg de excipiente (macrogol 4000, almidón de maíz pregelatinizado, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina y goma de xantano).

Para la extracción de **1**, se trituraron cuatro de estos comprimidos en un mortero. A continuación, el sólido se suspendió en 240 mL de metanol y se filtró, repitiéndose la operación de filtrado hasta obtener una disolución transparente. Después de eliminar el disolvente se obtuvieron 2.3 g (>95% de rendimiento) de un sólido blanco cuyo espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) mostró las señales características de la gabapentina **1**.

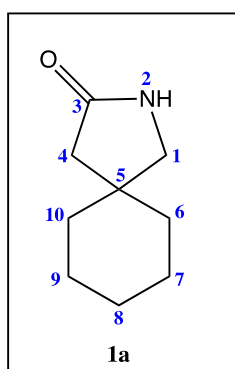


**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ:** 4.48 (1H, sa), 3.52 (1H, s), 2.76 (2H, s, H-1'), 2.33 (2H, s, H-2), 1.40-1.25 (10H, m).

**Punto de fusión:** 154-156 °C.

#### 3.3.2. Síntesis de la 2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (atalantatiamida) (**1a**).

Una disolución de **1** (0.67 g, 3.91 mmol) en THF (15 mL) se calentó a reflujo en un vial sellado durante 24 h. El disolvente se eliminó en el rotavapor obteniéndose el producto **1a** (0.56 g, 3.65 mmol, 94%) como un sólido blanco, puro por RMN <sup>1</sup>H.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.28 (1H, sa, NH); 3.20 (2H, s, H-1); 2.23 (2H, s, H-4); 1.56- 1.46 (10H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 178.10 (s, C-3); 53.84 (t, C-1), 43.03 (t, C-4); 39.50 (s, C-5); 36.82 (t, 2 x C); 25.60 (t, C-8); 22.85 (t, 2 x C).



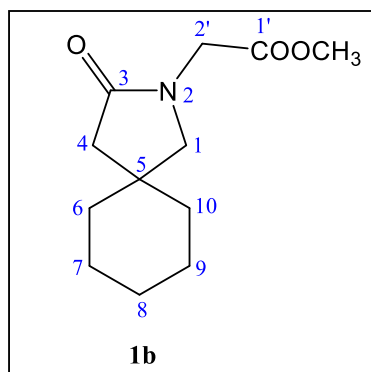
### 3.3.3. Síntesis de derivados de 1a.

#### Procedimiento general para la síntesis de 1b-e.

A una disolución de **1a** en DMF anhidra a 0 °C se le añadió NaH al 60% (dispersión en aceite mineral), y se agitó a esta temperatura durante 15-20 min. A continuación, se añadió el agente alquilante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 días. Al crudo de reacción se le añadió AcOEt (5 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (3:1, 1:1) para dar los productos **1b-e**.

#### 3.3.3.1. Síntesis del metil 2-(3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)acetato (**1b**).

A partir de **1a** (100 mg, 0.65 mmol), DMF (4 mL), NaH al 60% (104 mg, 2.6 mmol), metil 2-bromoacetato (398 mg, 0.25 mL, 2.6 mmol) y 1h. Se obtuvo el producto **1b** (45 mg, 0.2 mmol, 30%) como un aceite incoloro.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 4.06 (2H, s, H-2'); 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.24 (2H, s, H-1); 2.30 (2H, s, H-4); 1.55-1.44 (10 H, m, H-6 a H-10).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 174.83 (s, C-3); 169.15 (s, C-1'); 59.12 (t, C-1); 52.16 (s, OCH<sub>3</sub>); 43.86 (t, C-2'); 43.52 (t, C-4); 36.82 (t, 2 x C, C-6 y C-10); 36.60 (s, C-

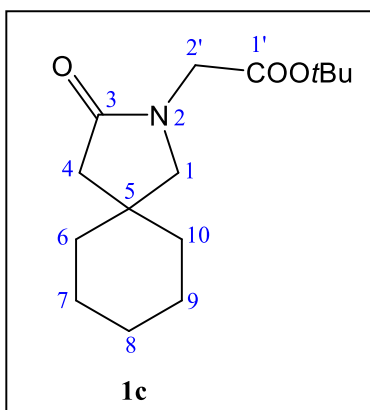
5); 25.58 (t, C-8); 22.83 (t, 2 x C, C-7 y C-9).

**EM (IE) m/z (%):** 225 (M<sup>+</sup>, 55), 166 (100), 152(57).

**E.M.A.R. m/z:** 225.1358 [calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 225.1365].

#### 3.3.3.2. Síntesis del tert-butil 2-(3-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)acetato (**1c**).

A partir de **1a** (100 mg, 0.65 mmol), DMF (4 mL), NaH al 60% (104 mg, 2.6 mmol), *tert*-butil 2-bromoacetato (507 mg, 0.4 mL, 2.6 mmol) y 2 días. Se obtuvo el producto **1c** (136 mg, 0.51 mmol, 79%) como un aceite incoloro.



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 3.94 (2H, s, H-2'); 3.23 (2H, s, H-1); 2.28 (2H, s, H-4); 1.57-1.46 (19H, m, H-6 a H-10, *t*Bu).

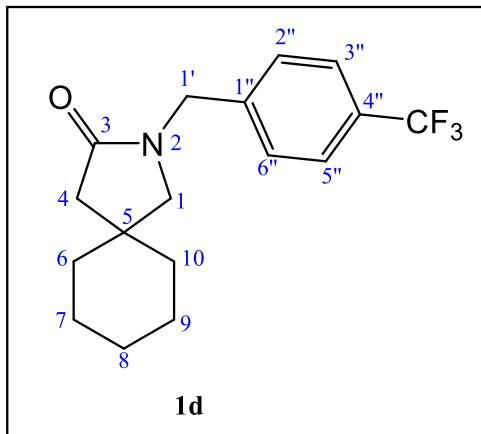
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 174.54 (s, C-3); 167.74 (s, C-1'); 82.01 (s,  $\text{OC}t\text{Bu}$ ); 59.10 (t, C-1); 44.70 (t, C-2'); 43.55 (t, C-4); 36.87 (t, 2 x C, C-6 y C-10); 36.40 (s, C-5); 28.07 (c, 3 x  $\text{CH}_3$ ); 25.59 (t, C-8); 22.84 (t, 2 x C, C-7 y C-9).

**EM (IE) m/z (%):** 267 ( $\text{M}^+$ , 3.4), 211 (53), 167 (54), 166 (100).

**E.M.A.R. m/z:** 267.1841 [calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 267.1834].

### 3.3.3.3. Síntesis del 2-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (1d).

A partir de **1a** (100 mg, 0.65 mmol), DMF (4 mL), NaH al 60% (104 mg, 2.6 mmol), 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (180 mg, 0.75 mmol) y 2 días. Se obtuvo el producto **1d** (125 mg, 0.4 mmol, 62%) como un aceite incoloro.



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 7.60 (2H, d,  $J$  = 7.98 Hz); 7.36 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz); 4.50 (2H, s, H-1'); 3.02 (2H, s, H-1); 2.34 (2H, s, H-4); 1.49-1.26 (10H, m, H-6 a H-10).

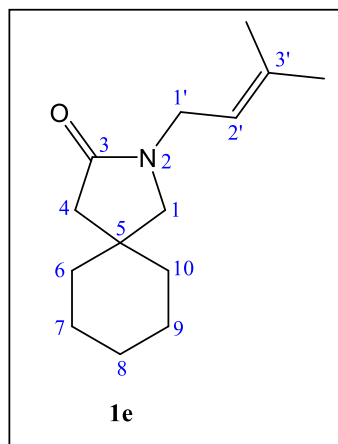
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 174.32 (s, C-3); 140.68 (s, C-4''); 128.27 (s, 5 x C, C-1'', C-2'', C-3'', C-5'' y C-6''); 125.65 (s,  $\text{CF}_3$ ); 58.30 (t, C-1); 46.12 (t, C-1'); 43.76 (t, C-4); 36.92 (t, 2 x C, C-6 y C-10); 36.27 (s, C-5); 25.49 (t, C-8); 22.74 (t, 2 x C, C-7 y C-9).

**EM (IE) m/z (%):** 311 ( $\text{M}^+$ , 100), 159 (53).

**E.M.A.R. m/z:** 311.1483 [calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NOF}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 311.1497].

### 3.3.3.4. Síntesis de la 2-(3-metil-2-buten-1-il)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**1e**).

A partir de **1a** (100 mg, 0.65 mmol), DMF (2 ml), NaH al 60% (52 mg, 1.3 mmol), 1-bromo-3-metilbut-2-eno (193 mg, 0.15 mL, 1.3 mmol) y 2 días. Se obtuvo el producto **1e** (66 mg, 0.3 mmol, 46%) como un aceite incoloro.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 5.10 (1H, t, *J* = 7.08 Hz, H-2'); 3.86 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-1'); 3.07 (2H, s, H-1); 2.26 (2H, s, H-4); 1.74 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.70 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 1.49 (10H, t, H-6 a H-10).

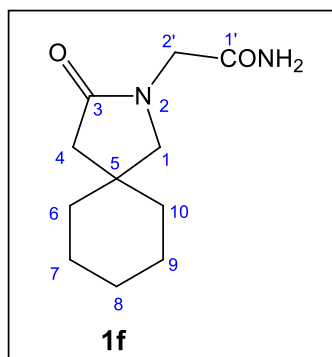
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 173.52 (s, C-3); 136.90 (s, C-3'); 118.58 (d, C-2'); 58.21 (t, C-1); 44.09 (t, C-1'); 40.05 (t, C-4); 37.02 (t, 2 x C, C-6 y C-10); 36.11 (s, C-5); 25.67 (t, C-8); 25.50 (t, 2 x C, C-7 y C-9); 17.84 (c, 2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IE) m/z (%):** 221 (M<sup>+</sup>, 37), 206 (71), 166 (76), 153 (100).

**E.M.A.R. m/z:** 221.1777 [calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO (M<sup>+</sup>) 221.1780].

### 3.3.3.5. Síntesis de la 2-(2-(aminooxi)-2-oxoetil)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**1f**).

A un vial de microondas sellado, con una barra de agitación magnética y **1b** (15 mg, 0.066 mmol) se añadió NH<sub>3</sub> (2 mL, 4 M en MeOH). La mezcla de reacción se agitó y se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente en el rotavapor, el crudo se purificó mediante cristalización (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano) obteniéndose el producto **1f** (11.4 mg, 0.054 mmol, 82%) como un sólido blanco.



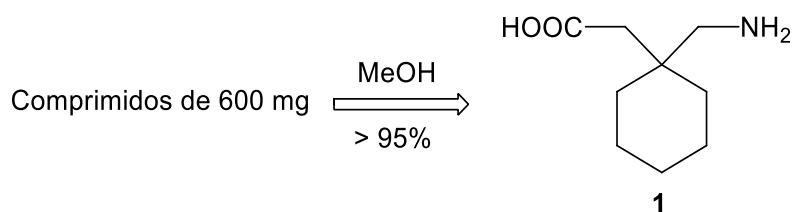
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 6.20 (1H, sa, NH); 5.65 (1H, sa, NH); 3.84 (2H, s, H-2'); 3.20 (2H, s, H-1); 2.22 (2H, s, H-4); 1.49-1.40 (10 H, m, H-6 a H-10).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ: 175.13 (s, C-3); 170.70 (s, C-1'); 59.85 (t, C-1); 46.81 (t, C-2'); 43.50 (t, C-4); 36.88 (t, 2 x C, C-6 y C-10); 36.58 (s, C-5); 25.50 (t, C-8); 22.78 (t, 2 x C, C-7 y C-9)

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Extracción de la gabapentina 1.

Para la obtención de la gabapentina, se extrajeron 4 comprimidos de 600 mg de Gabapentina Sandoz® con metanol. Se consiguió obtener gabapentina como un polvo blanco de alta pureza con más del 95% de rendimiento (esquema 2).

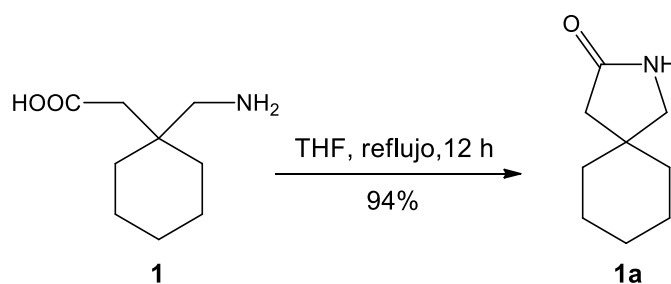


Esquema 2. Extracción de la gabapentina 1.

### 4.2. Transformación química de la gabapentina 1.

#### 4.2.1. Síntesis de la 2-azaespiro[4.5]decan-3-ona (atalantatiamida) (1a).

La atalantamida **1a** se obtuvo con un 94% de rendimiento a partir de la gabapentina (**1**) mediante calentamiento a reflujo durante 12 h (esquema 3).

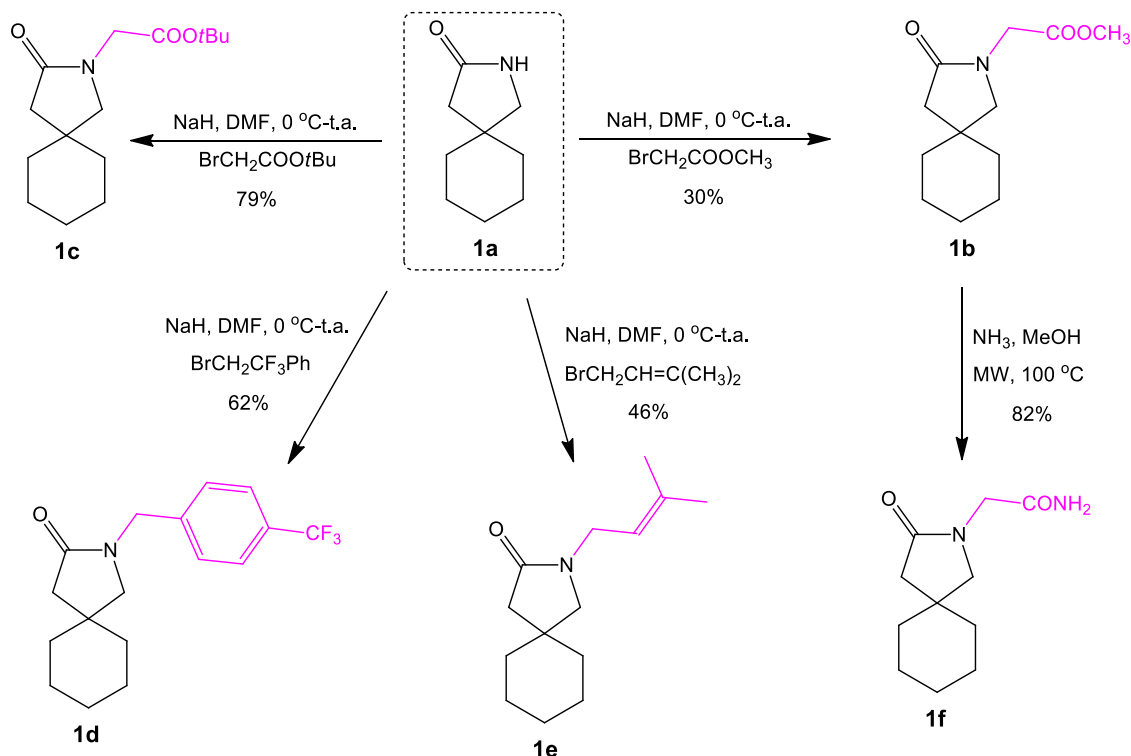


Esquema 3. Síntesis de 1a.

#### 4.2.2. Síntesis de derivados de 1a.

Las  $\gamma$ -lactamas presentan dos sitios de reactividad (NH y C=O) y en este caso se eligió el NH como punto de derivatización para preparar los derivados de **1a**. Así, los productos **1b-e** se sintetizaron según un procedimiento conocido,<sup>25</sup> mediante la

desprotonación de **1a** con hidruro sódico seguida por la alquilación del nitrógeno con distintos agentes alquilantes, según se muestra en el esquema 4.



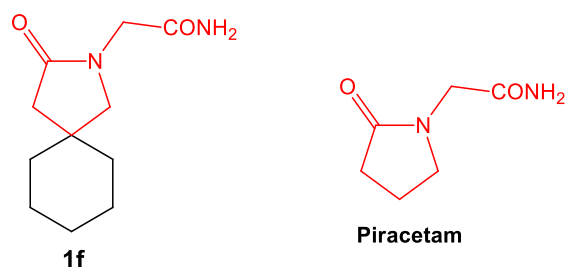
**Esquema 4:** Síntesis de derivados de **1a**.

En cuanto al compuesto **1f**, ha sido sintetizado previamente con un 46% de rendimiento, mediante el tratamiento del éster **1e** con disolución de NH<sub>3</sub> en metanol durante 16 h a temperatura ambiente.<sup>18</sup> En este trabajo también se trató el éster **1e** con NH<sub>3</sub> en metanol, pero se mejoró el rendimiento al calentar con microondas a 100 °C durante 1 h, obteniendo la amida **1f** cuantitativamente por RMN <sup>1</sup>H y en un 82% después de cristalización (esquema 4).

Todos los productos sintetizados en este trabajo se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos, siendo los productos **1c**, **1d** y **1e** nuevos en la literatura y los productos **1b**<sup>17</sup> y **1f**<sup>17,26-28</sup> conocidos en la literatura.

Se quiere destacar que **1f** además de ser un análogo estructural de la lactama **1a** también lo es del fármaco piracetam (figura 5), utilizado en el tratamiento de enfermedades como: trastornos de atención y memoria, dificultades en la actividad

cotidiana y adaptación al entorno, que acompañan a los estados de deterioro mental debido a una patología cerebral degenerativa relacionada con la edad.<sup>29</sup>



**Figura 5.** Estructuras de la acetamida **1f** y del piracetam

Todos los países del mundo están experimentando un incremento tanto de la cantidad como de la proporción de personas mayores en la población. En 2020, el grupo de población de 60 años o más que se estimó en 1000 millones, subirá a 1400 millones en 2030, y se cree que en 2050 se duplique (2100 millones).<sup>30</sup>

Por tanto, en base a las propiedades farmacológicas del piracetam y al perfil biológico de la lactama **1a**, se cree que la síntesis de este tipo de análogos estructurales podría ser una aportación importante en el descubrimiento de fármacos nuevos, más específicos y/o potentes, que respondan así a las necesidades de las personas con problemas crónicos de salud, como por ejemplo la neurodegeneración de Huntington, enfermedad de Parkinson y dolor crónico.

#### **4.3. Revalorización de la gabapentina caducada**

La gabapentina **1** y la lactama **1a** están disponibles como materiales de partida en proveedores de productos químicos a 87.5 euros/g y 373 euros/25g, respectivamente.<sup>31,32</sup> Mediante reciclaje químico, a partir de solo una caja de comprimidos caducados, se pueden obtener 51 g de gabapentina y, a partir de ésta, 47.9 g de **1a** (esquema 5), utilizando los procedimientos desarrollados para este Trabajo Fin de Grado.

Una caja de 90 comprimidos de 600 mg  
de **gabapentina**/comprimido



51 g de gabapentina **1**  
(87.5 euros/g de Supelco)<sup>31</sup>

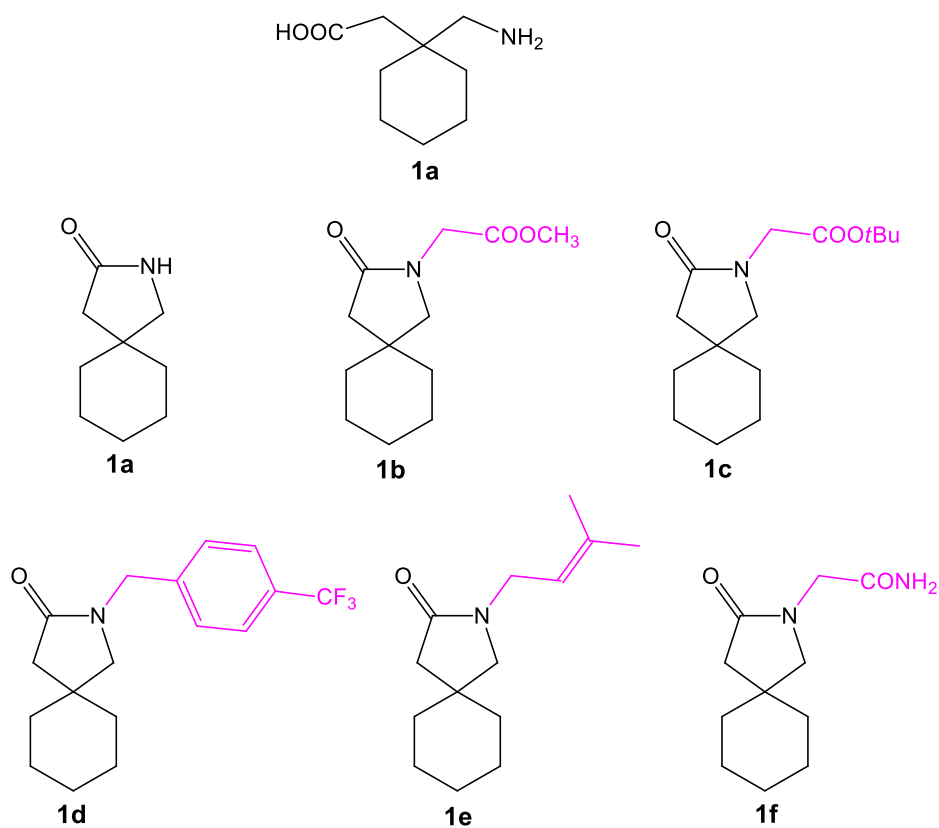


47.9 g de lactama **1a**  
(373 euros/25g, 14.92 euros/g de  
Sigma-Aldrich)<sup>32</sup>

**Esquema 5.** Revalorización de la gabapentina caducada en base a los rendimientos de las reacciones llevadas a cabo en este trabajo

## 5. CONCLUSIONES

- Durante la realización de este trabajo se han aprendido manipulaciones químicas como: 1) extracción del principio activo de comprimidos, 2) calentamiento por microondas y 3) reacciones en condiciones anhidras y bajo atmósfera de argón.
- Se ha conseguido revalorizar un principio activo caducado, la gabapentina **1**, obteniendo una colección de seis productos de interés farmacológico (figura 6). Se han empleado síntesis y técnicas de purificación sencillas, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos.



**Figura 6.** Gabapentina **1**, **1a** y sus análogos estructurales (**1b-f**).



## 6. BIBLIOGRAFÍA

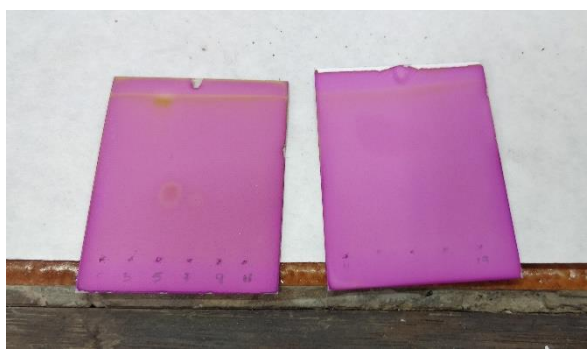
1. Calvo-Flores, F. G.; Isac-García, J.; Dobado, J. A. Emerging Pollutants. Origin, Structure and Properties. Chapter 4: Overview of Pharmaceutical Products as Emerging Pollutants. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany, 2018, 57-80.
2. Purdom, C. E.; Hardiman, P. A.; Bye, V. J.; Eno, N. C.; Tyler, C. R.; Sumpter, J. P. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chem. Ecol.* 1994, 8 (4), 275-285. Doi: 10.1080/02757549408038554
3. Oaks, J. L.; Gilbert, M.; Virani, M. Z.; Watson, R. T.; Meteyer, C. U.; Rideout, B. A.; Shivaprasad, H. L.; Ahmed, S.; Chaudhry, M. J. I.; Arshad, M.; Mahmood, S.; Ali, A.; Khan, A. A. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004, 427 (6975), 630-633. Doi: 10.1038/nature02317
4. Postigo Rebollo, C.; Gros Calvob, M.; López de Alda Villaizána, M.J.; Petrovic, M.; Ginebreda Martí, A.; Barceló Culleres, D. Repercusiones sanitarias de la calidad del agua: los residuos de medicamentos en el agua. Health implications of water quality: drugs residues in water. *Rev. Salud Ambient.* 2011, 11(1-2), 17-26. Disponible en: <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/170/146>
5. Kalyva, M. Fate of pharmaceuticals in the environment. Dept. of Ecology and Environmental Science (EMG). Umeå Universitet, Sweden, 2017. <https://umu.divaportal.org/smash/get/diva2:1085088/FULLTEXT01.pdf>
6. La Organización Mundial de la Salud. Pharmaceuticals in drinking-water. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085_eng.pdf?sequence=1) . Acceso el 26 Junio. 2023.
7. a) Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Miteco.gob.es. disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/estado-y-calidad-de-las-aguas/contaminantes-emergentes/> .Acceso el 1 Junio. 2023.  
b) Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Miteco.gob.es. disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/estado-y-calidad-de-las-aguas/contaminantes-emergentes/lista-observacion/> . Acceso el 1 de Junio. 2023.  
c) Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Miteco.gob.es. disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/estado-y-calidad-de-las-aguas/contaminantes-emergentes/programa-vigilancia/> . Acceso el 1 Junio. 2023.

8. Barcena, H.; Maziarz, K. Chemical Upcycling of Expired Drugs: Synthesis of Guaifenesin Acetonide. *J. Chem. Educ.* 2017, 94, 1538–1542. DOI: 10.1021/acs.jchemed.6b00671
9. a) Rogawski MA, Sills JG. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology* 2020, 168, 107966. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966
- b) Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74059/FT\\_74059.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74059/FT_74059.html) . Acceso el 20 Junio. 2023.
10. Schwenk, TL. Markedly increased off-label use of gabapentinoid drugs for pain management. *NEJM Journal Watch General Medicine.* 2019. Disponible en: <https://www.jwatch.org/na48857/2019/04/02/markedly-increased-label-use-gabapentinoid-drugs-pain?query=pfw&jwd=000012063411&jspc=GP>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf> . Acceso el 13 Junio. 2023.
12. Janecki, T. Natural Lactones and Lactams. Synthesis, Occurrence and Biological Activity. Wiley-VCH, Weinheim. 2014, 1-394. Doi:10.1002/9783527666911
13. Chalyk, B. A.; Butko, M. V.; Yanshyna, O.; Gavrilenko, K. S.; Druzenko, T.V.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of Spirocyclic Pyrrolidines: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 16782-16786. Doi: 10.1002/chem.201702362
14. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 3673-3682. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>
15. Zucker, B.; Ludin, D. E.; Gerds, T. A.; Lücking, C. H.; Landwehrmeyer, G. B.; Feuerstein, T. J. Gabapentin-lactam, but not gabapentin, reduces protein aggregates and improves motor performance in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004, 370, 131-139. Doi: 10.1007/s00210-004-0959-9
16. Pielen, A.; Kirsch, M.; Hofmann, H. D.; Feuerstein, T. J.; Lagrèze, W. A. Retinal ganglion cell survival is enhanced by gabapentin-lactam in vitro: evidence for involvement of mitochondrial KATP channels. *Graefe's Arch Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004, 242, 240-244. Doi: 10.1007/s00417-004-0872-4

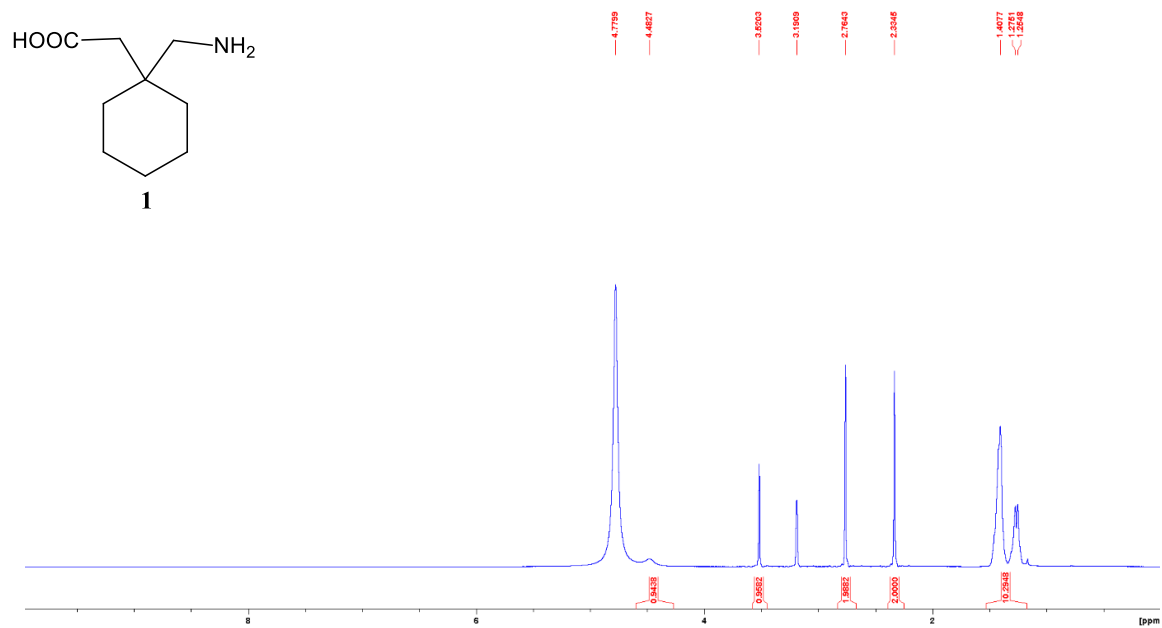
17. Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Copper-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of H-Phosphonates and Amides to N-Acylphosphoramidates. *Org. Lett.* 2013, 15 (2), 418-421. Doi: 10.1021/ol303420g.
18. Khan, M. A. Spiro-lactam NMDA receptor modulators and uses thereof. Patent WO2019152688, 2019.
19. Baskar, I.; Duraipandiyan, K. Process for preparing compound atalantiamide with antifeedant, larvicidal and pupicidal activities. Patent A 65435353-1537160410, 2009.
20. Imagen extraída de: <http://www.blossomlikeaflower.com/2008/01/absence.html>. Acceso 22 junio. 2023.
21. Thirugnanasampandan, R.; Gunasekar, R.; Gogulramnath, M. Chemical composition analysis, antioxidant and antibacterial activity evaluation of essential oil of *Atalantia monophylla* Correa. *Pharmacognosy Research* 2015, 7 (1), 52-56. Doi: 10.4103/0974-8490.152009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466769/>
22. Baskar, K.; Muthu, C.; Ignacimuthu, S. Bio Efficacy of *Atalantia monophylla* (L) Correa (Rutaceae) against *Spodoptera litura* Fabricius (Lepidoptera: Noctuidae). *Entomol Ornithol Herpetol* 2015, 4:2. Doi: 10.4172/2161-0983.1000145
23. Baskar, K.; Kingsley, S.; Vendan, S. E.; Paulraj, M. G.; Duraipandiyan, V.; Ignacimuthu, S. Antifeedant, larvicidal and pupicidal activities of *Atalantia monophylla* (L) Correa against *Helicoverpa armigera* Hubner (Lepidoptera: Noctuidae). *Chemosphere* 2009, 75, 355-359. Doi: [10.1016/j.chemosphere.2008.12.034](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.034)
24. Baskar, K.; Muthu, C.; Raj, G. A.; Kingsley, S.; Ignacimuthu, S. Ovicidal activity of *Atalantia monophylla* (L) Correa against *Spodoptera litura* Fab. (Lepidoptera: Noctuidae). *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012, 2, 987-991. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60011-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60011-8)
25. Reyes-Batlles. M; Blanco Freijo, M.; López-Arencibia, A.; Lorenzo-Morales, J.; McNaughton-Smith, G.; Piñero, J. E.; Abad-Grillo, T. Identification of *N*-acyl quinolin-2(1*H*)-ones as new selective agents against clinical isolates of *Acanthamoeba* keratitis. *Bioorg. Chem.* 2020, 99, 103791. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103791>.
26. Kavina, M.A; Sizov, V.V; Yakovlev, I.P. Fused Imidazoles: I. Synthesis of 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-*a*]imidazole Derivatives. *Russ J of Org Chem.* 2018, 54, 901-911. <https://doi.org/10.1134/S107042801806012X>
27. Kavina, M.A. Method of producing 4-substituted 2-[2-oxo-1-pyrrolidinyl]acetamides. Patent: RU2629117C1. 2017

28. Kavina, M.A; Sizov, V.V; Yakovlev, I.P. Synthesis of substituted 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamides. Russ J Org Chem. 2017, 53, 873-878.  
<https://doi.org/10.1134/S1070428017060100>
29. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55917/55917\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55917/55917_ft.pdf) . Acceso el 20 Junio. 2023
30. La Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> . Acceso el 13 Junio. 2023.
31. Sigma & Aldrich. Disponible en : <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/product/sial/phr1049> . Acceso el 21 Junio. 2023.
32. Sigma & Aldrich. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/product/aldrich/553743> . Acceso el 21 Junio. 2023.

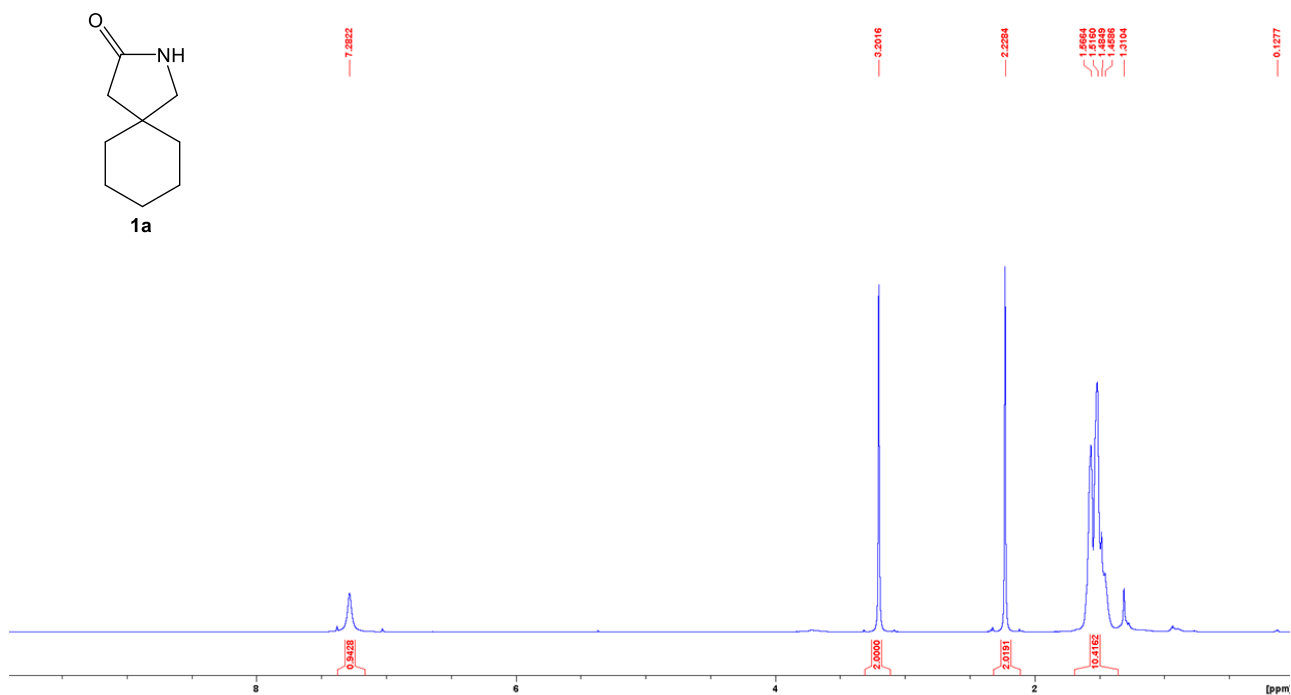
## 7. ANEXO. FOTOS Y ESPECTROS



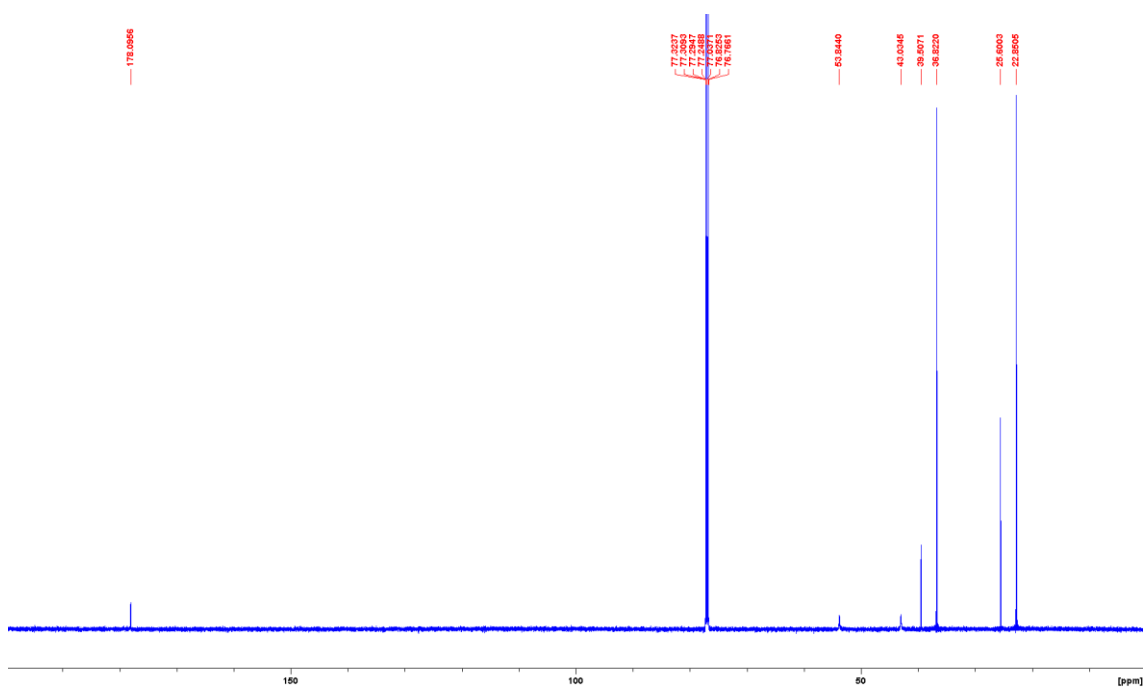
· Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto **1**:



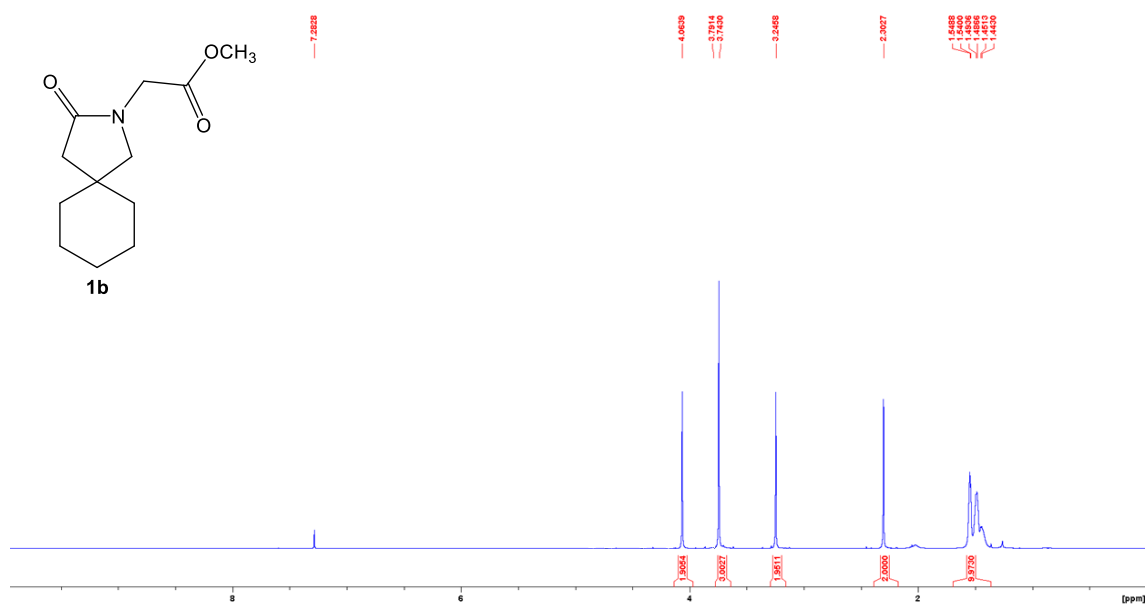
· Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1a**:



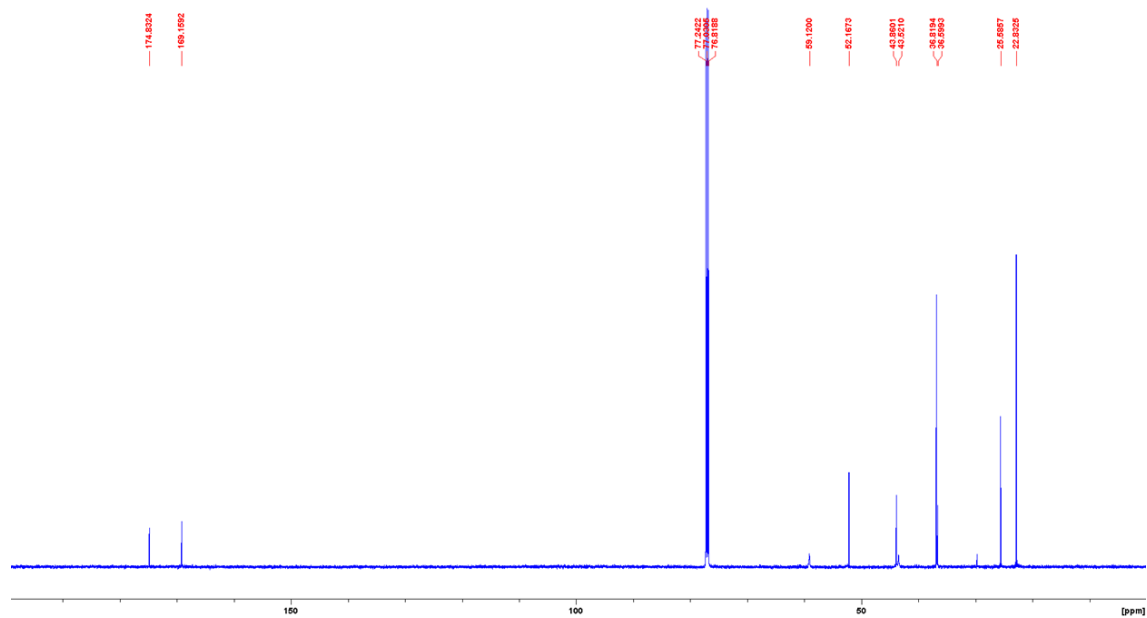
· Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1a**:



· Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1b**:

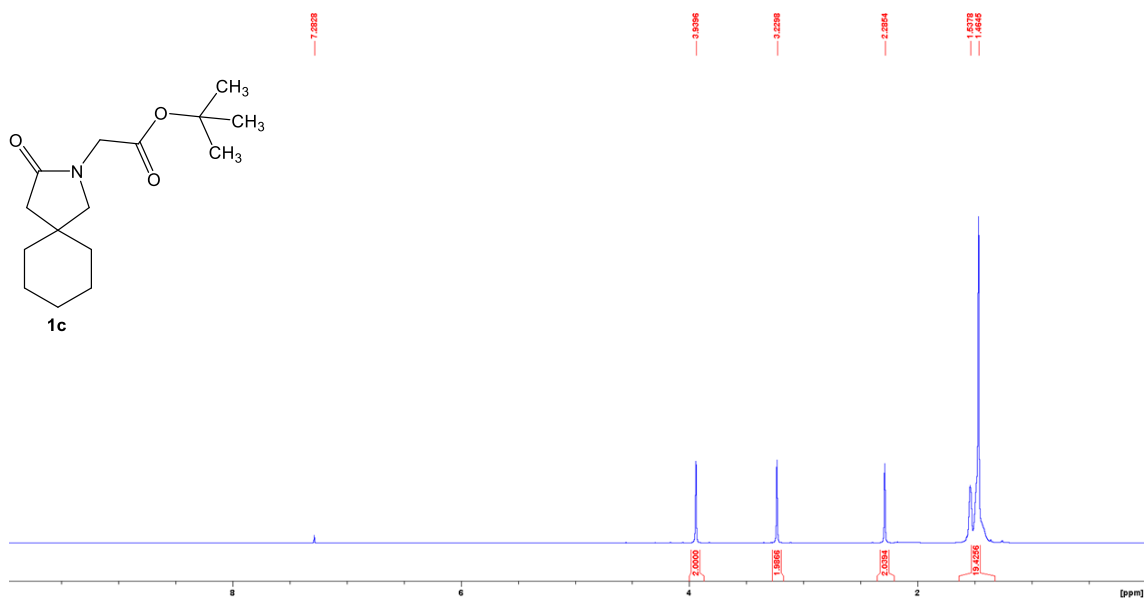


· Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1b**:

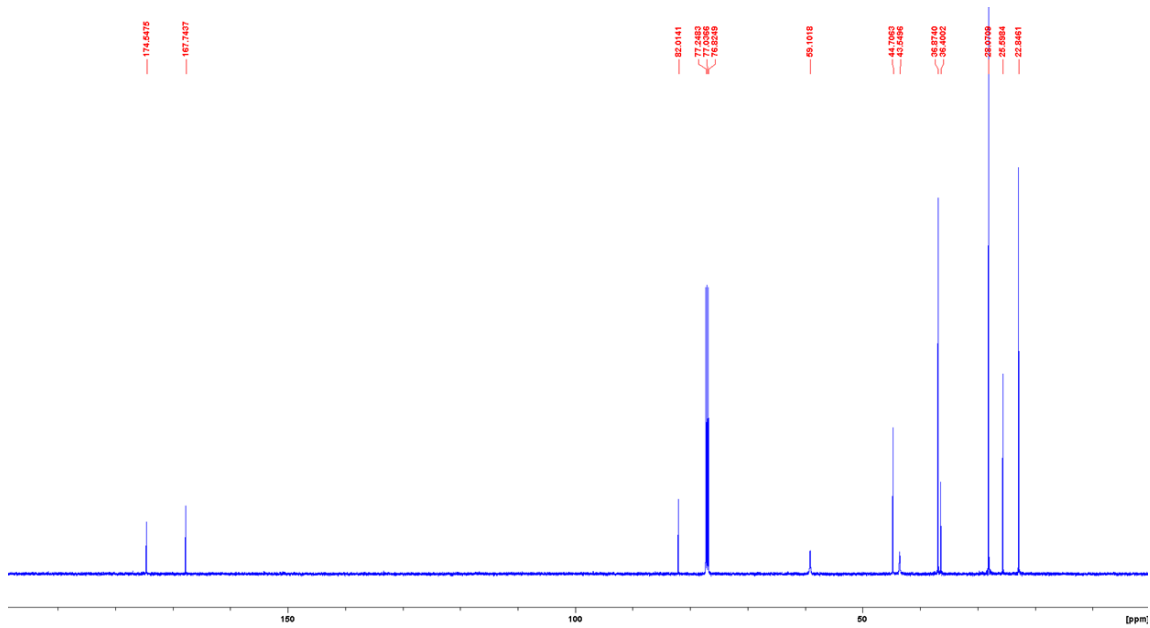




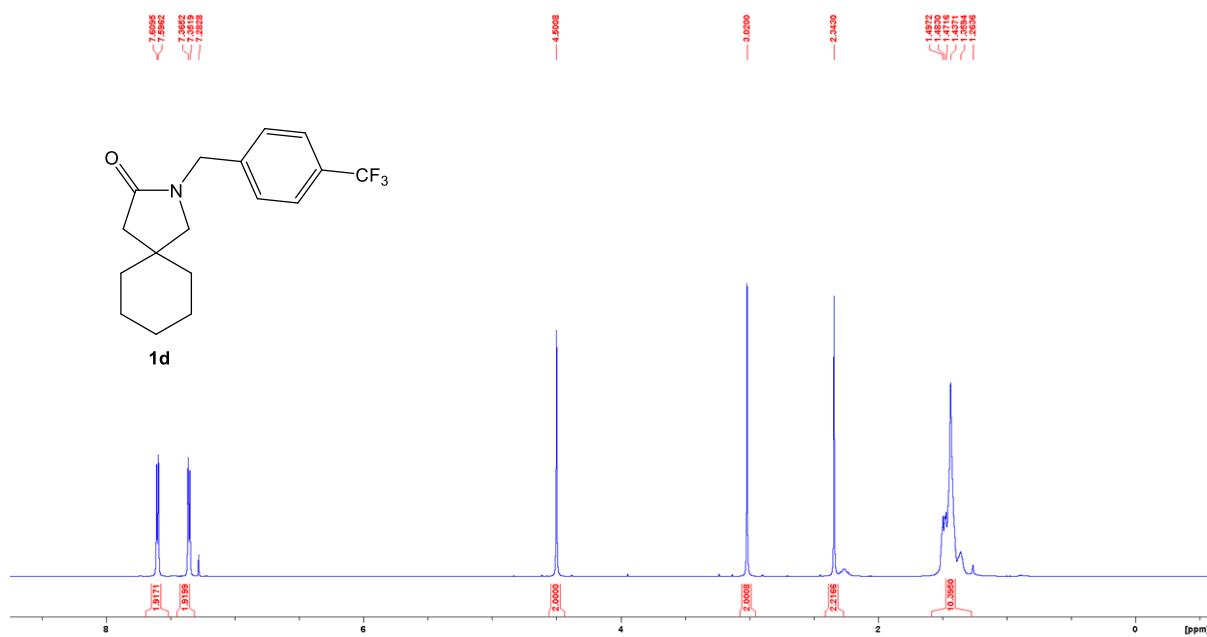
· Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1c**:



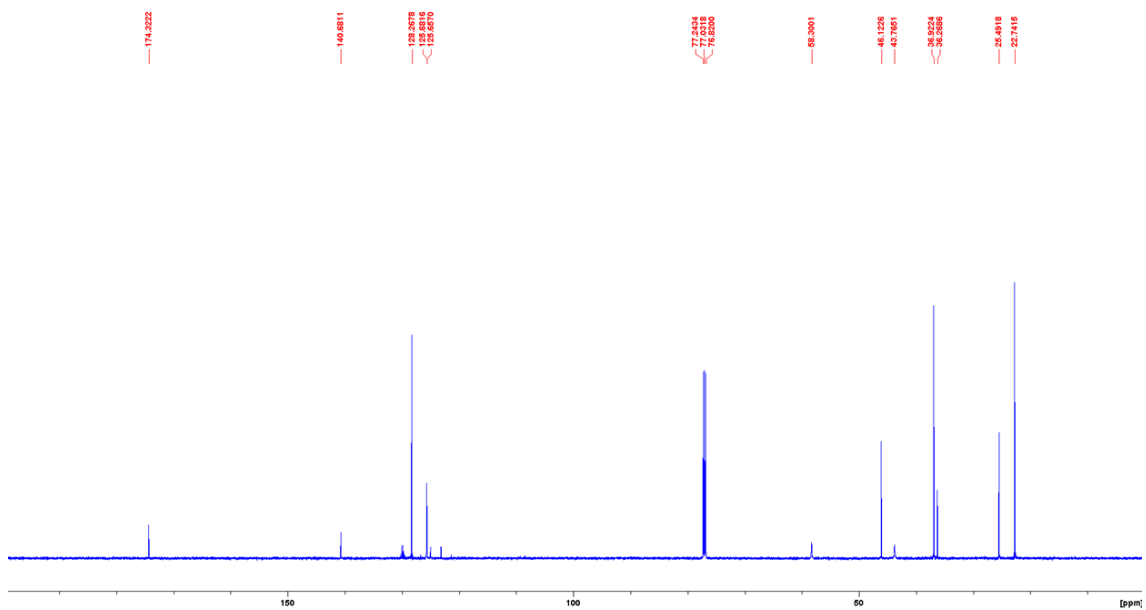
· Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1c**:



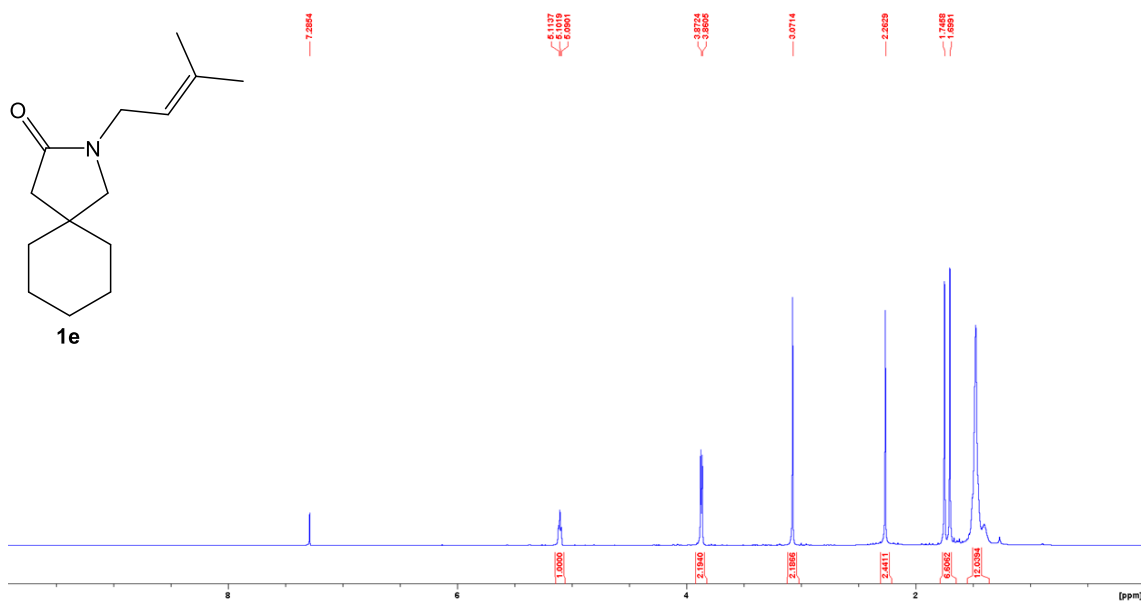
· Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1d**:



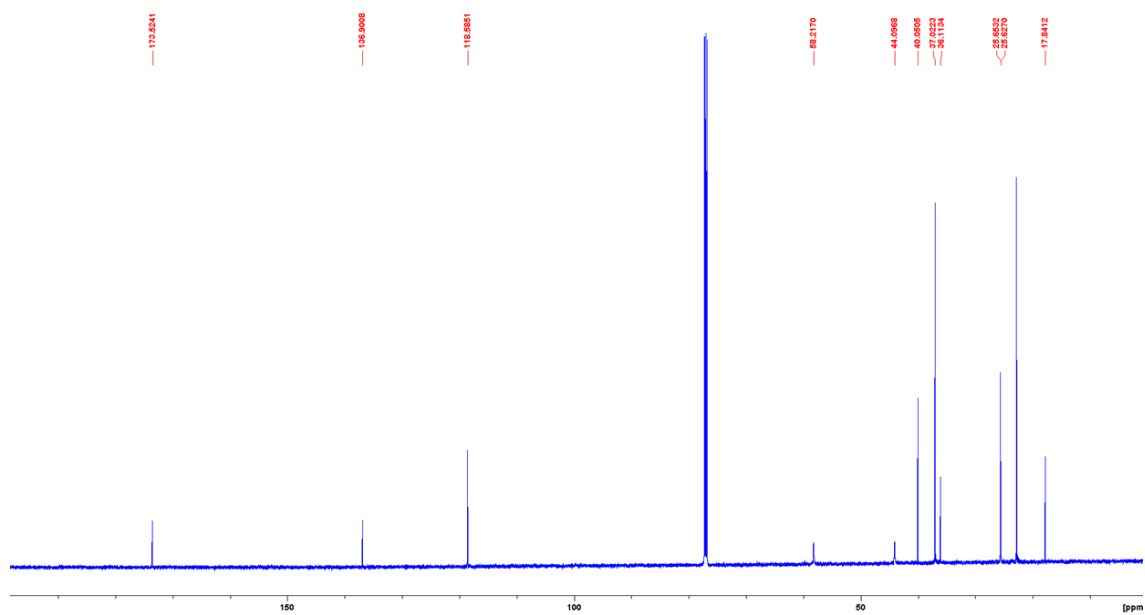
· Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1d**:



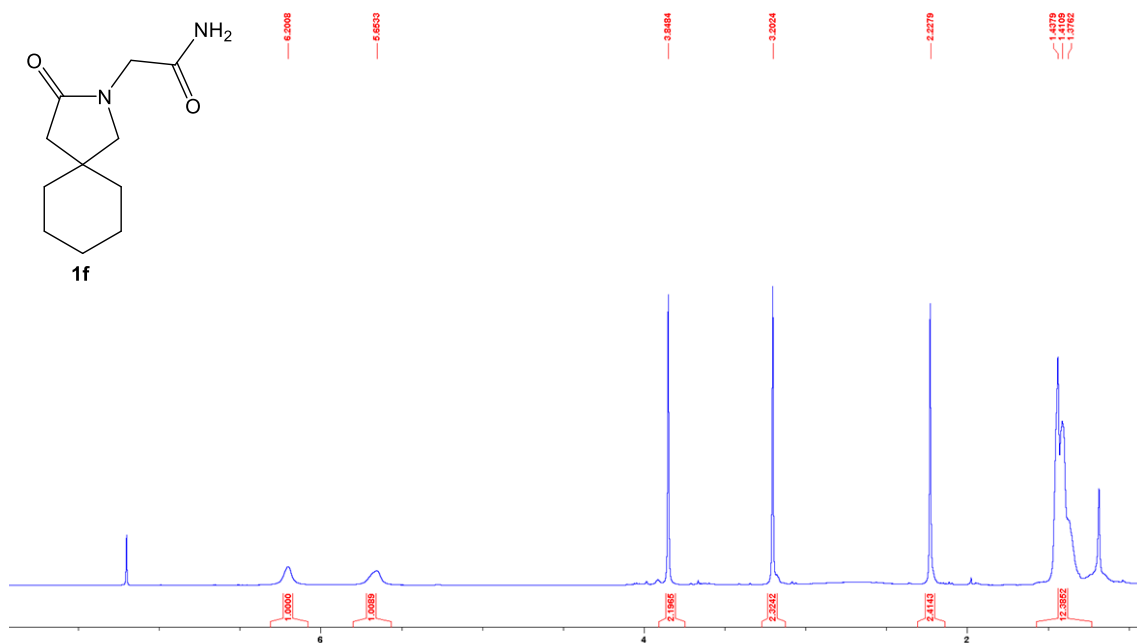
· Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1e**:



· Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1e**:



· Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1f**:



· Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1f**:

