

# Modificações da Estrutura Química do Ácido Mefenâmico Através da Incorporação de Heterociclos Doadores de Óxido Nítrico.

Paulo Sérgio de Carvalho <sup>\*1</sup> (PQ), Luiz Alberto B. de Moraes <sup>2</sup> (PQ) e José Pedrazzoli Jr. <sup>1</sup> (PQ)

e-mail: paulo.carvalho@saofrancisco.edu.br

<sup>1</sup>Universidade São Francisco. Av. São Francisco de Assis, 218, CEP 12916-900, Bragança Paulista, SP.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, FFCLRP. Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14040-901, Ribeirão Preto, SP.

Palavras Chave: furoxanos, benzofuroxanos, doadores de NO, heterociclos, antiinflamatórios.

## Introdução

Muitos dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) de utilização rotineira apresentam elevada ação ulcerogênica e portanto, não são adequados a tratamentos muito longos. Uma maneira de reduzir a agressão à mucosa gástrica provocada pelos AINEs consiste na incorporação de substituintes nitratos ou de certos heterociclos à estrutura original do antiinflamatório. Nitratos orgânicos e determinados heterociclos são capazes de liberar óxido nítrico (NO), uma substância que apresenta atividade vasodilatadora e capacidade de promover a proteção da mucosa gástrica.[1] Recentemente, novos derivados do antiinflamatório diclofenaco contendo heterociclos capazes de liberar NO foram sintetizados e testados. As novas drogas demonstraram maior seletividade e menor agressão à mucosa gástrica que a droga original.[2]

Nesse trabalho são apresentadas as sínteses de substâncias derivadas do antiinflamatório ácido mefenâmico contendo um substituinte heterocíclico furoxano ou benzofuroxano capaz de liberar NO.

## Resultados e Discussão

A função ácido carboxílico presente na estrutura química do ácido mefenâmico (1, Figura 1) pode ser utilizada para a incorporação de substituintes alquílicos contendo os heterociclos furoxano ou benzofuroxano mediante reações de substituições com brometos alquílicos adequados.

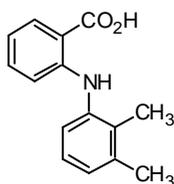
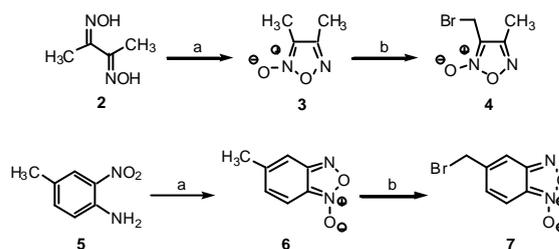


Figura 1. Estrutura do ácido mefenâmico (1).

Os brometos 4 e 7 foram preparados respectivamente a partir da dimetilgloxima (2) e da 4-metil-2-nitro-anilina (5). Cada seqüência constou primeiramente de uma oxidação com hipoclorito de sódio para a formação do sistema heterocíclico (furoxano 3 e benzofuroxano 6) e então de uma bromação radicalar realizada com *N*-bromo-

succinimida e peróxido de benzoíla em quantidade catalítica (Esquema 1).



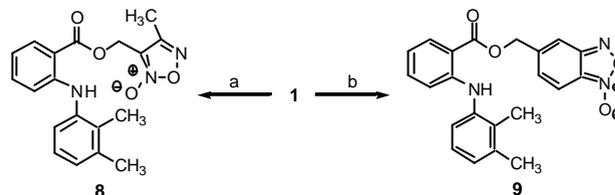
### Reagentes e condições:

a. NaClO 10%, NaOH 10%, EtOH/H<sub>2</sub>O, 4 °C, 1 h (3: 66%; 6: 79%);

b. NBS (1,2 eq.), BzOOBz (0,1 eq.), CCl<sub>4</sub>, refl., 5-8 h (4: 78%; 7: 85%).

### Esquema 1. Síntese dos brometos 4 e 7.

Os brometos 4 e 7 foram postos para reagir com o ácido mefenâmico (1) na presença de trietilamina utilizando-se como solvente a *N,N*-dimetilformamida seca (Esquema 2). Os ésteres 8 e 9 foram obtidos na forma de cristais amarelos e caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas (IV, RMN e EM).



### Reagentes e condições:

a. Brometo 4 (1 eq.), Et<sub>3</sub>N (1 eq.), DMF, t.a., 1 h (89%);

b. Brometo 7 (1 eq.), Et<sub>3</sub>N (1 eq.), DMF, t.a., 1 h (87%).

### Esquema 2. Síntese dos derivados 8 e 9.

## Conclusões

Dois derivados do ácido mefenâmico contendo heterociclos capazes de liberar óxido nítrico foram sintetizados e devem ser testados em laboratório acerca da seletividade da ação antiinflamatória e do grau de agressão à mucosa gástrica.

## Agradecimentos

Fundação Clara de Assis, USF.

<sup>1</sup> Schonafinger, K. *Farmaco* **1999**, *54*, 316-320.

<sup>2</sup> Pedrazzoli Jr., J.; de Carvalho, P. S.; Gambero, A.; *Novas Drogas Derivadas do Diclofenaco Contendo Heterociclos Doadores de*

*Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*

*NO: Composição e Método de Tratamento. PI0405520-9, INPI,  
21.10.2004.*