

Preparação do Nicorandil e seus Isômeros Constitucionais

Ana Cristina Barbosa (IC)*, Débora Pereira Araujo (PG), Ângelo de Fátima (PQ)

Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 31270-901.

* ana_quimica@hotmail.com

Palavras Chave: Nicorandil, Isômeros do Nicorandil, Óxido nítrico.

Introdução

O nicorandil (Fig. 1) é nome genérico de um fármaco muito utilizado no tratamento de angina e doenças coronarianas cardíacas.¹

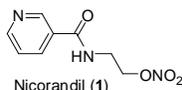
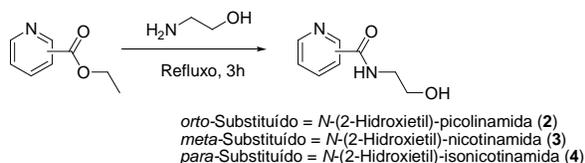


Figura 1. Fórmula Estrutural do Nicorandil.

Este medicamento é comercializado pelas empresas *Sanofi Aventis* ou pela *Merck Farma Química* com os nomes de *Ikorel*[®] e *Dancor*[®], respectivamente. O nicorandil possui ação vasodilatadora através da liberação de óxido nítrico (NO) e ativação dos canais de potássio ATP sensível.¹ Apesar da reconhecida atividade vasodilatadora do nicorandil, ainda não existe informação na literatura sobre as potenciais atividades de seus isômeros. Neste trabalho, descrevemos os resultados referentes à síntese e caracterização do nicorandil e seus isômeros.

Resultados e Discussão

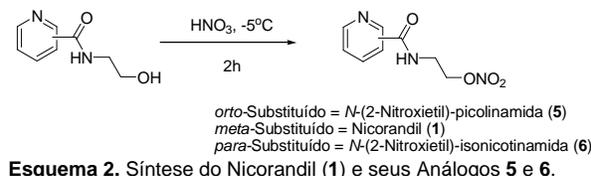
As sínteses do nicorandil e seus isômeros foram realizadas a partir dos precursores hidroxilados **2**, **3** e **4**. Os alcoóis **2**, **3** e **4** foram obtidos tratando-se os correspondentes ésteres etílicos dos ácidos picolínico, nicotínico e isonicotínico com etilenoamina, em refluxo, por 3h (52 a 92% de rendimento; Esquema 1).²



Esquema 1. Síntese dos alcoóis **2-4**.

O tratamento dos alcoóis **2**, **3** e **4** com ácido nítrico fumegante a -5°C por 2 horas, seguido da neutralização do meio com carbonato de sódio, forneceu o nicorandil (**1**) e seus análogos **5** e **6** com rendimentos que variaram de 40 a 63% (Esquema 2).³ Os compostos obtidos foram devidamente caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear

(RMN) de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão e espectroscopia de Infravermelho, como mostrados a seguir.



Esquema 2. Síntese do Nicorandil (**1**) e seus Análogos **5** e **6**.

Nicorandil: Rendimento 40%. Temperatura de fusão 91°C . I.V. (KBr): 3241, 3073, 1717, 1627, 1590, 1554, 1372, 1361, 1319, 1278, 1012, 1000, 860, 824. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,66 (m, 2H), 4,67 (t, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,86 (dt, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,95-9,01 (m, 1H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): 36,79; 72,14; 123,46; 129,45; 134,98; 148,34; 151,98; 165,25.

Análogo 5: Rendimento 63%. Temperatura de fusão $62,5^{\circ}\text{C}$. I.V. (KBr): 3392, 1666, 1632, 1592, 1524, 1280, 1014, 860. RMN de ^1H (CDCl_3): 3,85 (q, 2H), 4,67 (t, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,86 (dt, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,56 (d, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 36,69; 71,66; 122,21; 126,45; 137,36; 148,12; 149,11; 164,75.

Análogo 6: Rendimento 55%. Temperatura de fusão 112°C . I.V. (KBr): 3265, 1647, 1618, 1545, 1322, 1280, 1018, 877. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,65 (q, 2H), 4,67 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 9,03 (sl, 1H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): 37,26; 72,40; 121,55; 141,26; 150,64; 165,50.

Conclusões

O nicorandil (**1**) e seus isômeros **5** e **6** foram sintetizados em duas etapas com rendimentos razoáveis. Estudos sobre as propriedades farmacológicas dos análogos do nicorandil estão em andamento em nosso grupo de pesquisa.

Agradecimentos

PRPq/UFMG, FAPEMIG, CNPq e CAPES.

¹César, I. C.; Bastos, L. F. S.; Godin, A. M.; Coelho, M. M.; Araujo, D. P.; de Fátima, A. Guidine, P. A. M. e Pianetti, G. A. *J. Mass. Spectrom.* **2011**, *46*, 1125.

²Ogawa, T.; Hatayama, K.; Maeda, H. e Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1579.

³Jiao, J.; Huang, Q.; Cao, X.; Q. e Zyang, D. *Chin. J. Med. Chem.* **1990**, *1*, 75.