

## Estudos visando a síntese do nicorandil-liberador de H<sub>2</sub>S

Leonardo da Silva Neto (PG)\*, Victor Pedro Ziviani (IC), Danniele Luciana Vale (IC), Rosemeire Brondi Alves (PQ), Ângelo de Fátima (PQ)

Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, 31270-901.

\*lsneto@ufmg.br

Palavras Chave: Nicorandil, inflamação, liberadores de H<sub>2</sub>S.

### Introdução

A hibridização de fármacos com a unidade química 5-(4-hidroxifenil)-3H-1,2-ditiolano-3-tiona (ADTOH) é uma estratégia amplamente empregada para o desenvolvimento de novas drogas anti-inflamatórias.<sup>1</sup>

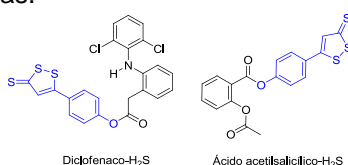


Figura 1. Liberadores de H<sub>2</sub>S.

Nicorandil é um fármaco liberador de NO, que é utilizado no tratamento da *angina pectoris* devido à atividade vasodilatadora deste gás endógeno.<sup>2</sup> Em estudos recentes foram relatadas atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do nicorandil.<sup>3</sup> Ao ser hibridizado com a unidade ADTOH, o nicorandil terá a unidade liberadora de NO substituída pela do H<sub>2</sub>S. O objetivo deste trabalho é a síntese do híbrido nicorandil-liberador de H<sub>2</sub>S.

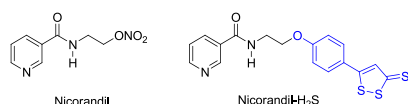


Figura 2. Nicorandil e híbrido nicorandil-H<sub>2</sub>S.

### Resultados e Discussão

A preparação do híbrido nicorandil-liberador de H<sub>2</sub>S foi planejada conforme a análise retrossintética abaixo.

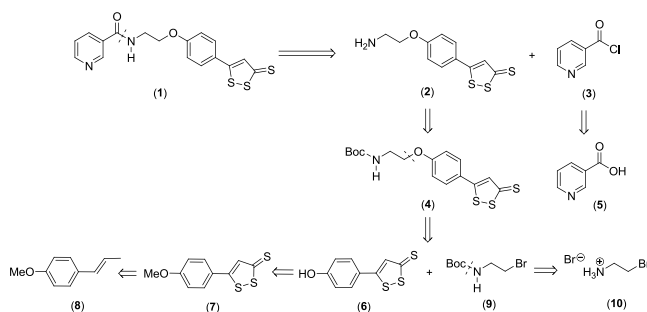


Figura 3. Retrossíntese do híbrido 1.

O híbrido 1 será obtido da reação entre a amina 2 e o cloreto de acila 3, derivado do ácido nicotínico 4. A amina 2 será obtida após remoção do grupo Boc do composto 9, que será preparado a partir da reação entre os fragmentos 6 e 9.

O fragmento 6 foi sintetizado em duas etapas a partir do *trans*-anetol (8) com 23% de rendimento.

O fragmento 9 foi obtido a partir de bromidato 10 em uma única reação com 81% de rendimento.

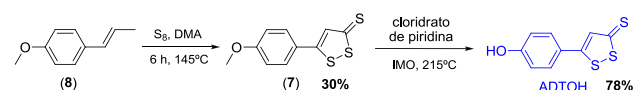


Figura 4. Preparação do fragmento 6 (ADTOH).

O fragmento 9 foi obtido a partir de bromidato 10 em uma única reação com 81% de rendimento.

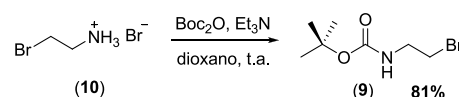


Figura 5. Obtenção do fragmento 9.

Através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular entre os fragmentos 6 e 9, o carbamato 4 foi obtido em 68%. Em seguida, o grupo Boc foi removido para obtenção da amina 2, com 63% de rendimento.

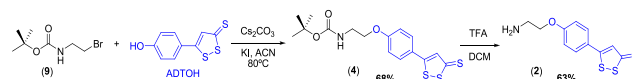


Figura 6. Obtenção da amina 2.

O intermediário avançado 2 foi concluída em 4 etapas e 10% de rendimento global. Atualmente, estamos investigando o acoplamento entre a amina 2 e o cloreto de ácido 3 que conduzirá ao híbrido nicorandil-liberador de H<sub>2</sub>S.

### Conclusões

A proposta de síntese do híbrido nicorandil-liberador de H<sub>2</sub>S mostra-se promissora, uma vez que o intermediário avançado 2 foi obtido com êxito.

### Agradecimentos

À FAPEMIG, à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro. À PRPq/UFMG pela concessão da bolsa de IC à D.L.Vale e V.P. Ziviani.

<sup>1</sup>Wallace, J.L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 501-505.

<sup>2</sup>Tobin, K.J. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2010**, *110*, 364-370.

<sup>3</sup>Dutra, M.M.G.B. et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2013**, *106*, 85-90