

Síntese e atividade antifúngica de furanos bis-S-tioureido-substituídos amidino-bioisostéricos.

Sheila R. Oliveira (PG)¹, Vera L. Almeida(PG)^{1,4}, Claudio L. Donnici(PQ)^{1,*}, Miriam T. P. Lopes(PQ)², Ma. Aparecida R. Stoianoff(PQ)³, Thais F. F. Magalhães(PG)³, Carlos A. Montanari(PQ)⁵

*e-mail: cdonnici@terra.com.br

¹Depto. Química-ICEX, ²Depto. Farmacologia-ICB, ³Depto. Microbiologia-ICB Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antonio Carlos, 6627 - BH-31270-901; ⁴FUNED – Fundação Ezequiel Dias; ⁵Instituto de Química – USP- S. Carlos

Palavras Chave: atividade antifúngica, candidíase e paracoccidiodomicose, furanos bis-S-tioureido-substituídos,

Introdução

O surgimento de infecções cada vez mais graves - pelo aparecimento de organismos multiressistentes aos fármacos disponíveis no mercado (MDR – *Multi-drug Resistant*) e uso indiscriminado de agentes antimicrobianos clássicos - é sério problema de saúde pública mundial. As doenças infecciosas emergentes (DIEs, em inglês EIDs - *Emerging Infections Diseases*) são significante fardo para as economias globais¹ gerando gastos de bilhões de dólares por ano. Nas últimas décadas também tem aumentado o aparecimento de infecções fúngicas invasivas (IFIs) que apresentam grande resistência aos fármacos disponíveis. As espécies mais comuns causadoras de IFIs são: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* e *Paracoccidioi des brasiliensis*. Este grave problema vem causando grande interesse no desenvolvimento de novos agentes antifúngicos e antibacterianos. O presente trabalho mostra os resultados obtidos do estudo da atividade antifúngica de novos derivados furânicos bis-S-tioureido-substituídos contra *Candida spp.* e *Paracoccidioi des brasiliensis*.

Resultados e Discussão

No presente trabalho três furanos bis-S-tioureído-substituídos planejados e inéditos (**1-3**) foram sintetizados por rotas sintéticas clássicas (Fig. 1). Partindo-se do precursor original comum, 2-carboxaldeído-5-hidroximetil-furano (**6**), obtido da reação de desidratação da frutose (resina ácida Dowex® em metilobutil cetona, refluxo por 16h) obteve-se o 2,5-diol-furano (**7**) e o bis-éterfurânico correspondente (**8**) por redução com NaBH₄ seguida por diferentes métodos de tratamento e purificação da mistura. Os dicloretos correspondentes **9** e **10** foram obtidos pela reação dos dióis **7** e **8**, com cloreto de tionila e lutidina, e como não eram estáveis foram submetidos diretamente à reação com tiouréia para obtenção dos derivados S-tioureido finais (rend.=55- 70%). Os derivados **1-3** foram então estudados quanto à sua potência antifúngica contra fungos causadores de candidíase (*Candida spp.*) e paracoccidiodomicose

(*P. brasiliensis*) pela avaliação da susceptibilidade destes a estes novos agentes antifúngicos (Tabela 1).

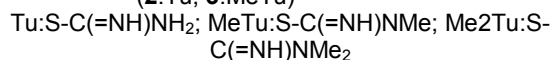
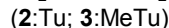
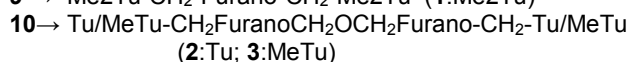
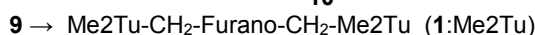
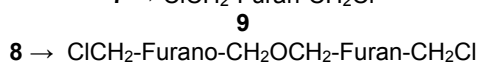
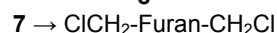
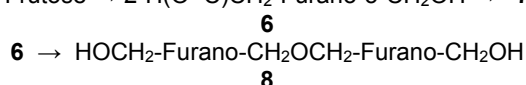
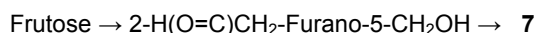


Figura 1- Rota sintética para obtenção de **1-3**

Tabela 1. Dados de atividade antifúngica (IC₅₀)

Composto	1 mol.L ⁻¹	2 mol.L ⁻¹	3 mol.L ⁻¹
<i>C. albicans</i>	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>C. glabrata</i>	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>C. krusei</i>	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>C. parapsilosis</i>	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>C. tropicalis</i>	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>P. brasiliensis</i> 01	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>P. brasiliensis</i> MG05	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>P. brasiliensis</i> 18	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴
<i>P. brasiliensis</i> 1017	6,86.10 ⁻⁴	6,00.10 ⁻⁴	5,63.10 ⁻⁴

Conclusões

Todos os compostos investigados foram ativos contra os fungos patogênicos estudados, pouco tóxicos e pela potencialidade submetidos ao patenteamento (INPI 01410004581;30/12/2010).

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG (EDT 479/07; PPM III 207/09)

¹ Morens, D. M., Folkers, G. K. & Fauci, A. S. The challenge of emerging and reemerging infectious diseases. *Nature*, **2004**, 430, 242–249.