

Síntese de triazóis e tetrazóis derivados de ácido glicólico para estudo da aplicabilidade em tratamento de infecções fúngicas invasivas (IFIs)

Marina De Ávila-Costa¹ (PG)*, Claudio L. Donnici¹ (PQ), Ma. A. R. Stoainoff² (PQ), Sheila R. Oliveira¹ (PQ), Larissa A. Corrêa¹ (IC), Carolina G. Furst¹ (IC), Luciana N. Kadooca¹ (IC), Viviane M. R. Santos³ (PQ) – marina.avilacosta@hotmail.com

1- Depto. de Química/ICEX, 2- Depto. de Microbiologia/ICB - Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Ant Carlos, 6627, 31270-901-Pampulha, BH-MG; 3- ICEB- Universidade Federal de Ouro Preto, CEP 35400-000-Ouro Preto – MG.

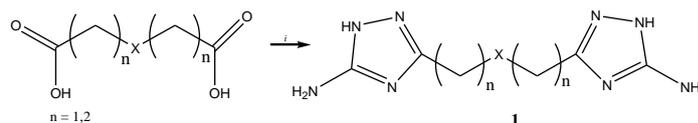
Palavras Chave: triazóis, tetrazóis, derivados de ácido glicólico, atividade antifúngica, infecções fúngicas invasivas

Introdução

As infecções fúngicas invasivas (IFIs) são ameaça crescente para a saúde e a vida em todos os países gerando grave problema de saúde pública mundial¹. Embora, geralmente as IFIs afetem indivíduos imunossuprimidos, tais como recém-nascidos, pacientes com câncer em fase de quimioterapia, doentes transplantados de órgãos, pacientes com queimaduras e com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), estão surgindo infecções cada vez mais graves pelo aparecimento de organismos multiresistentes (MDR – *Multidrug Resistant*) aos fármacos disponíveis no mercado; e o que tem mais chamado a atenção da comunidade científica é que nos últimos anos tem aumentado muito a incidência de casos de IFIs até em indivíduos saudáveis¹. Assim, embora, o arsenal de fármacos antifúngicos tenha expandido atualmente, os que são clinicamente disponíveis não atendem os crescentes requisitos das micoses complexas de IFIs graves, como a candidíase e criptococose, na maior parte das populações de pacientes. Desde que: a) temos estudado derivados bis-funcionalizados dos ácidos (tio)glicólicos que se mostraram potenciais novos agentes antifúngicos², b) alguns dos antifúngicos mais potentes conhecidos (Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, e Ravuconazol³) são derivados heterocíclicos triazólicos para verificação do possível sinergismo estrutural entre as funcionalizações heterocíclicas e a unidade central tio/oxi-carboxílica relatam-se neste trabalho a síntese e a investigação da atividade antifúngica de derivados triazólicos e tetrazólicos dos ácidos (tio)glicólicos, e outros análogos, visando o possível desenvolvimento de agentes antifúngicos mais potentes e menos tóxicos para tratamento de IFIs.

Resultados e Discussão

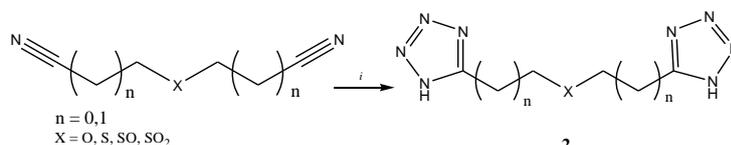
No presente trabalho, os derivados triazólicos **1** e tetrazólicos **2** foram sintetizados, respectivamente, a partir das rotas sintéticas descritas nas Figuras 1 e Figura 2 e depois caracterizados pelas técnicas espectroscópicas usuais. Os derivados triazólicos **1** foram obtidos, em bons rendimentos ($\approx 80\%$), direto dos ácidos glicólico (X=O) e tio-glicólico (X=S) correspondentes reagindo-se com aminoguanidina (2:1 mol/mol)⁴ em meio de ácido clorídrico a quente.



1) aminoguanidina (2:1 mol), HCl, 120 °C, 6h ($\approx 80\%$)

Figura 1. Síntese de derivados triazólicos **1**

Para a obtenção dos derivados tetrazólicos **2** (X=S(**2a**), SO (**2b**) e SO₂ (**2c**)) primeiro foram preparadas as tio-dinitrilas, a partir da reação de sulfeto de sódio com as ω -halonitrilas análogas, seguindo-se de oxidações seletivas para obtenção dos derivados sulfóxido e sulfona correspondentes. As dinitrilas sulfeto(**2a**), sulfóxido (**2b**) e sulfona (**2c**) foram então reagidas com azida de sódio em DMF para obtenção dos derivados **2** análogos (rend.:60-80%).



1) Na₃N, LiF, NH₄Cl (34:8:34 mmol), DMF, 95°C (70-80%).

Figura 2. Síntese de derivados tetrazólicos **2** CIM

A atividade antifúngica foi avaliada pelos valores de concentração inibitória mínima ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}/\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) contra fungos usuais em IFIs: *Candida* e *Aspergillus* spp. e *Paracoccidioides brasiliensis*; os sulfetos-tetrazóis **2a** (n=1,2) mostraram-se como os agentes de mais amplo espectro de ação com CIM de 64-128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Conclusões

Os compostos estudados mostram-se novas entidades químicas bioativas (NCEs) promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.

Agradecimentos

FAPEMIG (PPM VII-208/13); CNPq

¹ Brown, G. D., Denning, D. W. e Levitz, S.M., *Science* **2012**, *36*, 647.

² Odds, F.C., Brown, A.J.P. e Gow N.A.R., *Trends Microbiol* **2003**, *11*, 272.

³ Donnici, C. L. e col., INPI 014100004581; 30/12/2010.

⁴ Boechat, N.; Pinheiro, L.C.S; Santos-Fo, O.A., Silva, I.C., *Molecules* **2011**, *16*, 8083.