

## Síntese de 1,3,4-oxadiazóis, hidrazidas e hidrazonas para estudo da atividade antifúngica e tratamento de infecções fúngicas invasivas (IFIs)

Marina De Ávila-Costa<sup>1</sup> (PG), Claudio L. Donnici<sup>1</sup> (PQ)\*, Ma. A. R. Stoianoff<sup>2</sup> (PQ), Viviane M. R. Santos<sup>3</sup> (PQ), Larissa A. Corrêa<sup>1</sup> (IC), Carolina G. Furst<sup>1</sup> (IC), Luciana N. Kadooca<sup>1</sup> (IC), Sheila R. Oliveira<sup>1</sup> (PQ) – \*cdonnici@ufmg.br

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

Palavras Chave: atividade antifúngica, IFIs, 2-furanil-1,3,4-oxadiazóis, hidrazidas, hidrazonas.

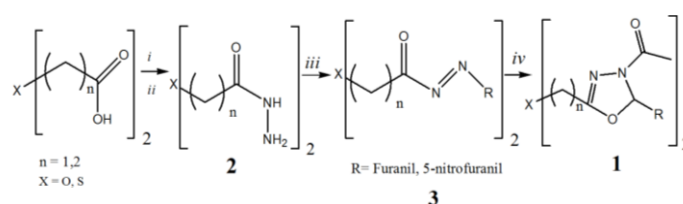
### Introdução

A disseminação global, o ressurgimento de novas doenças infecciosas emergentes (DIEs, ou EIDs – *Emerging Infectious Diseases*) e o aparecimento de patógenos multiresistentes aos fármacos disponíveis no mercado (MDR–*Multidrug Resistant*) geram infecções cada vez mais graves. Entre as mais importantes DIEs, destacam-se as infecções fúngicas invasivas (IFIs) que também aumentaram muito com o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, causando crescente incidência de casos de IFIs até em indivíduos saudáveis<sup>1</sup>. As espécies mais comuns causadoras de IFIs caracterizadas pela grande resistência aos fármacos disponíveis são: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus*. A epidemiologia de fungos patogênicos invasivos mudou e a maioria destes fungos emergentes é resistente aos agentes antifúngicos clínicos usuais, mesmo aos mais eficazes antifúngicos atualmente no mercado, como a anfotericina B (AMB) e o fluconazol (FLC) que têm aplicações limitadas. Assim, o desenvolvimento de novos antifúngicos mais eficazes e menos tóxicos é um desafio urgente e importante para os cientistas que trabalham nas áreas de fármacos, síntese orgânica e relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR). Este trabalho mostra os resultados obtidos da síntese e do estudo da atividade antifúngica de novos derivados planejados bis-(2-furanil-1,3,4-oxadiazólicos) (**1**) obtidos através dos precursores análogos hidrazida **2** e hidrazona **3** correspondentes aos ácidos glicólico, tioglicólico e 3,3'-bis-tia-propanóico, como descrito na **Figura 1**.

### Resultados e Discussão

No presente trabalho, os derivados funcionalizados bis-(1,3,4-oxadiazólicos) **1** de ácidos glicólico (X=O; n=1) e tioglicólico (X=S; n=1) e homólogos superiores (X=O,S; n=2) são preparados por rota sintética de procedimento que foi descrito recentemente<sup>2</sup> e mostrado na **Figura 1**. Partindo-se dos ácidos carboxílicos de partida comuns citados, os ésteres etílicos correspondentes são obtidos por esterificação e transformados nas correspondentes hidrazidas **2** por reação com hidrato de hidrazina em etanol sob refluxo. As hidrazonas **3** podem ser obtidas pela reação das hidrazinas **2** preparadas com furfural e

com 5-nitro-furfural em etanol a refluxo com ácido acético; os derivados bis-(1,3,4-oxadiazólicos) **1** são então obtidos por reação em anidrido acético a quente.



*i*) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo; *ii*) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, refluxo; *iii*) Furfural ou 5-nitrofurfural, EtOH, AcOH, refluxo; *iv*) Ac<sub>2</sub>O a quente  
**1.1.1a**: X=S, n=1, R=furano; **1.2.1a**: X=S, n=2, R=furano;  
**1.1.1b**: X=S, n=1, R=5-NO<sub>2</sub>-furano; **1.2.1b**: X=S, n=2, R=5-NO<sub>2</sub>-furano;  
**2.1.1a**: X=O, n=1, R=furano; **2.1.1b**: X=O, n=1, R=5-NO<sub>2</sub>-furano

**Figura 1.** Rota sintética para obtenção de derivados bis-(1,3,4-oxadiazóis-2-furano)-substituídos **1** de ácidos glicólico (X=O, n=1) e tioglicólico (X=S, n=1) e ácido 3,3'-bis-tia-propanóico (X=S, n=2)

Todos os compostos são obtidos em bons rendimentos e depois caracterizados por espectrometrias no IV e de massas (ESI-MS), RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e por análise elementar. Os estudos de atividade antifúngica estão em andamento, destacando-se que as hidrazidas **2** são ativas (CIM: 64-128 μg.mL<sup>-1</sup> / 3,6-7,2.10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>) contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas (*A. flavus*, *A. clavatus*, *A. niger*, *A. tamarii*, *A. fumigatus* e *A. fumigatus* isolado clínico), contra *Cryptococcus neoformans* e *C. gatti*, e também mostram-se ativas contra quase todas as espécies de *Candida* testadas (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*) exceto contra *C. dubliniensis*.

### Conclusões

Estes compostos mostram-se como promissoras novas entidades químicas bioativas (NCEs) com aplicabilidade para tratamento de IFIs.

### Agradecimentos

FAPEMIG (PPM VII-208/13); CNPq

<sup>1</sup> Brown, G. D., Denning, D. W. e Levitz, S.M. *Science* **2012**, *36*, 647.  
<sup>2</sup> Oliveira, C.S., Lira, B.F., Barbosa, J.M., Lorenzo, J.G.F., Menezes, C. P., Santos, J.M.C.G., Lima, E.O., Athayde, P. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 115.