

Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* de derivados 2-amino-cicloalquil-tiofeno frente a cepas de *Cryptococcus neoformans*.

Rayssa M. D. da CRUZ (IC)^{1,2}, Jaismary G. B. de OLIVEIRA (IC)¹, Rodrigo S. A. de ARAÚJO (IC)¹, Frederico F. RIBEIRO (IC)¹, Ricardo O. de MOURA (PQ)¹, Reginaldo G. LIMA-NETO (PG)³, Rejane P. NEVES (PQ)³, Francisco J. B. MENDONÇA JUNIOR (PQ)^{1,2*}, *franciscojaime@pq.cnpq.br

¹Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas, Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa 58020-540, Brazil;

²Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, Caixa Postal, 5009, João Pessoa 58051-970, Brazil; ³Laboratório de Micologia Médica, Departamento de Micologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife 50670-910, Brazil;

Palavras Chave: 2-amino tiofeno, atividade antifúngica, *Cryptococcus neoformans*.

Introdução

O número de infecções fúngicas sistêmicas causadas por patógenos oportunistas vêm aumentando substancialmente nos últimos anos, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Fungos do gênero *Cryptococcus* têm o caráter singular de causar esses tipos de infecções, e sob certas circunstâncias, evoluir para quadros de meningite, além de serem importantes marcadores para infecções por HIV. O número limitado de fármacos antifúngicos disponíveis, associado aos grandes efeitos colaterais que apresentam torna seus usos limitados em diversos casos. Esses fatos incentivaram-nos a continuar em busca por novas moléculas com potencial antifúngico que possam servir como novas alternativas terapêuticas.

Resultados e Discussão

Foram sintetizados em uma rota que envolve duas etapas reacionais 8 derivados 2-[(arilideno)-amino]-4,5-cicloalquil-tiofeno-3-carbonitrila (Figura 1) que foram devidamente caracterizados físico-quimicamente e tiveram suas estruturas comprovadas pelas análises de RMN¹H e análise elemental.

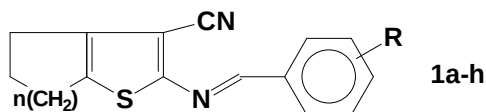


Figura 1. Estrutura geral dos compostos obtidos.

Com esses compostos foram realizados testes de sensibilidade antifúngica *in vitro* frente a duas cepas de *Cryptococcus neoformans* oriundos de isolados clínicos da Coleção e Cultura do Departamento de Micologia da UFPE (URM). As concentrações mínimas fungicidas (MFC) foram determinadas (em triplicata) de acordo com o método de microdiluição em caldo descrito pelo protocolo M27-A2 do Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)¹, utilizando fluconazol e anfotericina B, como controles positivos. Os dados referentes aos valores das MFC's, assim como alguns dados estruturais dos compostos sintetizados encontram-se na Tabela 1.

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Perfil de susceptibilidade antifúngica dos derivados tiofênicos frente a *C. neoformans*.

Droga	n	R	MFCs em µg/mL	
			Cepa testada (URM)	
			5811	5980
1a	1	H	800	800
1b	1	4-Br	1.600	1.600
1c	1	4-Cl	1.600	1.600
1d	2	4-NO ₂	100	100
1e	2	4-Br	200	200
1f	2	4-Cl	800	800
1g	3	H	1.600	1.600
1h	3	4-Cl	800	800
AnfB ¹	-	-	0,25	0,25
Flu ²	-	-	0,5	0,5

¹ Anfotericina B, ² Fluconazol

Todos os compostos testados apresentaram ação fungicida, e foram capazes de promover inibição do crescimento das cepas testadas em diferentes concentrações (100-1.600 µg/mL). A atividade foi em geral fraca ou moderada frente às cepas testadas, com exceção dos derivados ciclohexila (**1d-f**), que apresentaram boa atividade antifúngica, especialmente os derivados **1d** e **1e**, com valores de MFC de 100 e 200 µg/mL, respectivamente.

Conclusões

Foram obtidos (com bons rendimentos de 89-99%) e caracterizados 8 novos derivados 2-amino-tiofênicos, que apresentam promissora atividade fungicida, anti-criptocócica. A atividade mais pronunciada foi observada com os derivados ciclohexila (**1d-f**), especialmente **1d** e **1e**, com valores de MFC de 100 e 200 µg/mL, respectivamente, que serão utilizados como protótipos para o desenho de novos derivados.

Agradecimentos

CNPq, PRPGP/UEPB, PIBIC/UEPB e CAPES.

¹ CLSI, CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. "Reference method for broth dilution testing of yeasts: Approved standard-second edition M27-A2", Wayne, PA, 2002.