

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO 4-(3-FENIL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)BUTAN-2-ONA

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana (1); Herbert Igor Rodrigues de Medeiros (2); Romário Jonas de Oliveira (3); Juliano Carlo Rufino de Freitas (4)

(1) Universidade Federal de Campina Grande, rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

(2) Universidade Federal de Campina Grande, igorpls_15@hotmail.com

(3) Universidade Federal Rural de Pernambuco, romario.jonas@live.com

(4) Universidade Federal de Campina Grande, julianocrf@gmail.com

Resumo: O desenvolvimento de novos medicamentos se mostra como uma necessidade constante e cotidiana, uma necessidade que se intensifica quando se trata de antimicrobianos devido ao número crescente de casos de resistência bacteriana que trazem impactos na saúde pública mundial. Neste patamar, moléculas que apresentem potencial para solucionar tal problema destacam-se, a exemplo dos 1,2,4-oxadiazóis, uma subclasse dos heterocíclicos que vem chamando atenção devido a sua diversidade de aplicações. A partir disso o presente trabalho objetivou sintetizar e avaliar o potencial antimicrobiano do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona, sendo este sintetizado a partir do 4-oxopentanoato de etila empregando-se radiação de micro-ondas e sua concentração inibitória mínima (CIM) determinada pelo método de microdiluição em multiplacas contra as cepas de *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138), *Escherichia coli* (UFPEDA 224), *Pseudomonas aeruginosa* (416) e *Candida utilis* (UFPEDA 1009). O 1,2,4-oxadiazol foi obtido com um rendimento reacional de 92% mostrando atividade contra as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida utilis* com uma CIM de 625 µg/mL e 156,2 µg/mL respectivamente. O processo de obtenção do 1,2,4-oxadiazol mostrou-se bastante efetivo para o fim almejado e sua atividade antimicrobiana chamou atenção devido a sua ação frente a cepas de intensa importância médica, sua ação antifúngica e sua seletividade antimicrobiana sustentando a aplicação do mesmo em estudos que visem entender e melhorar sua atividade, servindo também de protótipo auxiliando no desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Heterocíclicos, Antimicrobiano, 1,2,4-oxadiazol.

INTRODUÇÃO

Desde o início da história humana, observa-se o interesse do homem em obter recursos para aliviar suas dores e tratar doenças. Com o passar dos anos e o desenvolvimento da ciência, a forma de obtenção destes recursos evoluiu até atingir o patamar atual, onde existem diversas estratégias e táticas modernas para a obtenção de novos fármacos (BARREIRO; FRAGA, 2014).

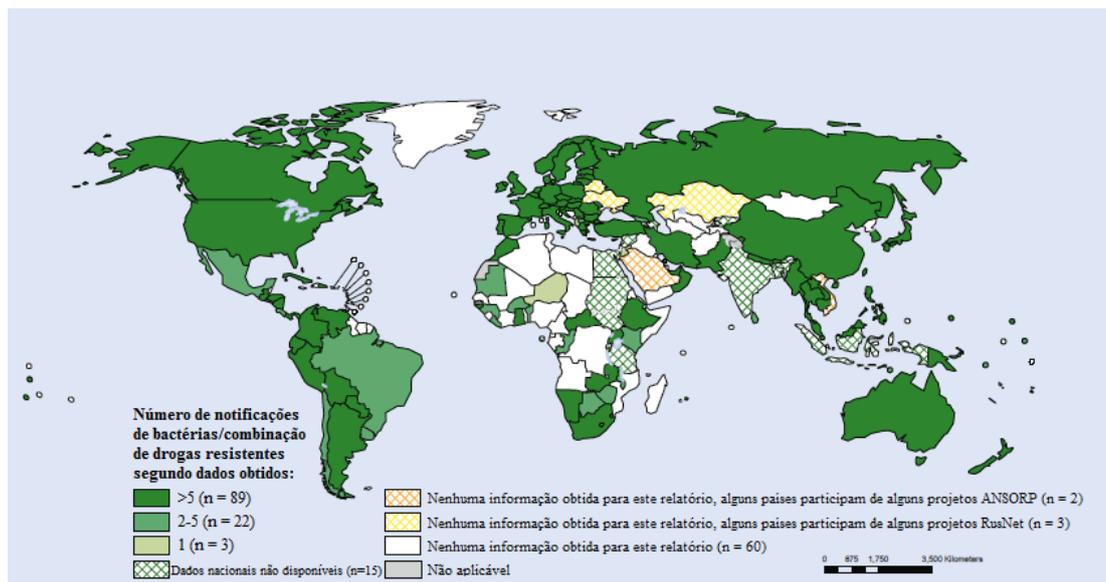
O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (P&D) apresenta-se como um componente importantíssimo para manutenção da vida no mundo, justificando o constante interesse por parte de pesquisadores, indústrias e outros componentes que se movem a partir do mesmo. Fato que coopera para a afirmação do seu impacto e importância é a sua posição como uma das oito áreas que merecem atenção especial dos órgãos reguladores (GOLDIM, 2007).

Em meio às distintas estratégias para obtenção de novos fármacos, as modificações moleculares destacam-se, uma vez que consistem em transformações químicas que visam a obtenção de moléculas com características adequadas de eficácia e segurança, assegurando, deste modo, um melhor perfil farmacodinâmico e farmacocinético (LUCIO NETO, 2011).

Constantemente novos fármacos são planejados e sintetizados visando suprir as necessidades do cotidiano da população, como por exemplo: o combate a agentes patogênicos que são resistentes aos fármacos atuais, problema este que atinge fármacos de diferentes classes, principalmente antimicrobianos; o aperfeiçoamento do tratamento de doenças existentes; o tratamento de doenças recém-identificadas e o desenvolvimento de moléculas mais seguras pela redução ou remoção de efeitos adversos (THOMAS, 2012).

Vale ressaltar que o desenvolvimento de resistência de microrganismos aos antimicrobianos tradicionais é um problema de saúde pública que se alastra mundialmente, conforme mostrado na **figura 1**, evidenciando a necessidade de descoberta de novos agentes terapêuticos (OWENS, 2007; BRITO; CORDEIRO, 2012).

Figura 1: Dados sobre a resistência de bactérias/combinção de drogas antimicrobianas



Fonte: Adaptado de WHO (2014)

A Organização das Nações Unidas (ONU) reconhece e alerta cada vez mais para este problema, acreditando que se for mantido este ritmo surgirão doenças incuráveis pela tecnologia atual, podendo matar 10 milhões de pessoas até o ano de 2050 (ONU, 2017).

Diante desta problemática, faz-se necessário incentivar e continuar os processos que objetivem sanar esta necessidade. Frente a isso, uma

alternativa é aumentar o investimento na descoberta de novos fármacos, como por exemplo sintetizar moléculas contendo um anel heterocíclicos, em destaque os oxadiazóis (WANNMACHER, 2004).

Se sustenta o interesse na inserção deste núcleo heterocíclico na estrutura do fármaco devido a mais da metade dos compostos conhecidos apresentarem natureza heterocíclica, a citar as vitaminas e moléculas presentes em plantas e organismos marinhos. Além disso, inúmeros fármacos apresentam em sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico (SILVA, 2006; MARTINS et al., 2008).

Os oxadiazóis são anéis heterocíclicos de cinco membros e têm sido cada vez mais estudados devido as suas possíveis aplicações biológicas, das quais destacam-se sua atuação como antiasmático, antidiabético, anti-inflamatório, antitumoral, neuroprotetor, imunossupressor, antioxidante e antimicrobiano (PACE; PIERRO, 2009; GOBEC et al., 2015; CUNHA; AGUIAR, 2015).

No mais, os relatos da aplicação dos oxadiazóis como antimicrobiano possibilita resolver o problema da resistência microbiana, pois de acordo com as pesquisa de Tales e colaboradores (2011) e Oliveira e colaboradores (2012) os compostos oxadiazólicos apresentam ação promissora contra diversas espécies de bactérias e fungos.

Tendo em mente os problemas que marcam a atualidade e o futuro dos antibióticos, bem como as interessantes atividades apresentadas pelos oxadiazóis, em especial sua atividade antimicrobiana, o presente trabalho objetivou sintetizar e avaliar o potencial antimicrobiano de uma molécula contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico, o 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona, a fim de contribuir para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas seguras e eficazes.

METODOLOGIA

Equipamentos e análise dos dados

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro VARIAN® modelo *Unity Plus-300* utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl₃). Este espectrômetro foi calibrado usando tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de ¹H e ¹³C, e todas

as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz). O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo PerkinElmer, sendo a amostra preparada como pastilhas de KBr. O ponto de fusão foi realizado no Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point. A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora foram da marca Visaton modelo 754A e 102E, respectivamente. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. As estruturas dos compostos foram geradas através do software ChemBioUltra® versão 12.0.

Materiais, solventes e reagentes

O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄ da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida (EtOH/H₂SO₄, 95:5) e solução de vanilina. A purificação através da cromatografia líquida em coluna foi realizada utilizando sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel numa coluna de vidro em diferentes proporções. Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura¹⁶. O hexano e o acetato de etila foram destilados com coluna de *vigreux*, o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio e o metanol foi destilado sob magnésio metálico e iodo sublimado. Os reagentes benzonitrila, cloridrato de hidroxilamina e o levulinato de etila foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich.

Síntese da Benzamidoxima

À um balão de fundo redondo de 50 mL contendo benzonitrila (1,03 g; 10 mmol) dissolvida em etanol (10 mL), foi adicionada uma solução contendo água destilada (10 mL), carbonato de sódio (1,33 g; 12,5 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,74 g; 25 mmol). A mistura foi levada ao aparelho de ultrassom e irradiada a uma temperatura de 50°C por um tempo de 60 minutos. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, ao término da reação, concentrou-se a mistura através evaporação rotativa por pressão reduzida, resultando em um sistema bifásico. Lavou-se o sistema com 20 mL de acetato de etila e 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônia para obter a separação das fases. A fase orgânica foi

seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) e, em seguida, filtrada. Extraíu-se o solvente orgânico sob pressão reduzida, aumentando a concentração do produto de reação. Por fim, realizou-se a cristalização da benzamidoxima com uma solução de clorofórmio:hexano na proporção de 90:10, respectivamente.

Síntese do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona

Em um reator de vidro foi adicionado carbonato de potássio (0,17 g; 0,75 mmol), levulinato de etila (0,13 g, 1 mmol), benzamidoxima (0,23 g; 1,5 mmol) e uma gota de dimetilformamida (DMF). A mistura foi homogeneizada e o reator de vidro inserido dentro do forno de micro-ondas utilizando potência de 100% (574 W). A reação foi acompanhada por meio de cromatografia de camada delgada (CCD). Ao término da reação, foi adicionada à mistura reacional uma pequena quantidade de acetato de etila e aqueceu-se para garantir a total solubilização do produto. O produto foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado através da cromatografia em coluna utilizando uma solução de hexano:acetato de etila, na proporção de 97:3, como sistema de eluição.

Culturas de microrganismos

O potencial antimicrobiano do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona foi determinado frente às bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138), as bactérias gram-negativas *Escherichia coli* (UFPEDA 224), *Pseudomonas aeruginosa* (416) e o fungo *Candida utilis* (UFPEDA 1009). Todos os microrganismos utilizados foram provenientes do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. A suspensão foi padronizada através da escala de McFarland, com turvação de 0,5, concentração equivalente 108 UFC/mL para bactérias e 107 UFC/mL para fungos.

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Empregou-se a técnica da microdiluição em multiplacas com 96 poços, conforme as recomendações da norma técnica de 2002 M38-A e M27-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), para a determinação da CIM. O meio de cultura líquido Saubouraud (Sab) foi utilizado para fungos e o meio líquido Mueller Hinton (MH) para as Bactérias. Os antibióticos Metronidazol (2,5 μ L) e Fluconazol (2,5 μ L) foram utilizados como controle positivo, e o acetato de etila como controle negativo. As microplacas foram cultivadas em

triplicatas a uma temperatura de 37°C para bactérias por um período de 18 a 24 horas e 30°C para Fungos por 48 a 72 horas.

Após o período de cultivo, foi realizada a revelação das microplacas adicionando-se a cada poço 10µL de uma solução indicadora de risazurina sódica em água destilada estéril de concentração 0,01% (p/V). Posteriormente, as mesmas foram incubadas por um período de duas horas ao abrigo da luz. A mudança de coloração determina a ocorrência de inibição ou não, onde a cor azul inalterada evidencia a CIM (menor concentração capaz de inibir o crescimento dos microrganismos), a qual tem como concentração final 2.500 µg/mL. Também foi utilizado o método de turbidez para a verificação do crescimento (turvação) ou inibição das linhagens fúngicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa do trabalho consistiu em sintetizar a benzamidoxima a partir da benzonitrila utilizando-se do protocolo descrito por Barros e colaboradores (2011). A reação foi concluída após 60 minutos sob irradiação de ultrassom, e o produto foi obtido na forma de um sólido cristalino com um rendimento de 85%.

Após as análises de caracterização da benzamidoxima constatou-se que este composto apresentou: ponto de fusão entre 79-80 °C; no espectro de infravermelho as principais bandas de absorção foram de 3945, 3453, 3361, 3229, 3057, 2893, 2285, 1649, 1591, 1450, 1387, 1104, 926, 17, 79, 691, 582 cm⁻¹; e através da ressonância nuclear de hidrogênio os deslocamentos químico foram de 8,91ppm (s, 1H, OH); 7,64-7,62ppm (m, 2H, H_{aromático}); 7,4-7,3ppm (m, 3H, H_{aromático}); 4,96ppm (s, 2H, NH₂). Adicionalmente, os dados encontrados estão de acordo com os descritos por Srivastava e colaboradores (2009).

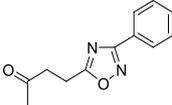
Uma vez obtido a benzamidoxima partiu-se para a síntese do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona utilizando o protocolo elaborado por Barros e colaboradores (2014), com algumas modificações. Após purificação, o 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona foi obtido na forma de um líquido amarelado com um rendimento reacional de 92%, semelhante ao obtido por Freitas e colaboradores (2007).

Após caracterização do 1,2,4-oxadiázol, este foi submetido aos testes de atividade antimicrobiana *in vitro*, podendo-se assim avaliar a influência destes compostos no ciclo de

vida de um total de cinco cepas de microrganismos diferentes.

Foram selecionados microrganismos de intensa relevância médica, que foram: as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e o fungo *Candida utilis*. O resultado desta avaliação é apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona.

Composto	Bactérias				Fungo
	<i>Staphylococcus aureus</i> Gram-positiva	<i>Enterococcus faecalis</i> Gram-positiva	<i>Escherichia coli</i> Gram-negativa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Gram-negativa	<i>Candida utilis</i>
	-	-	-	625 µg/mL	156,2 µg/mL

A molécula testada demonstrou uma interessante atividade antimicrobiana, onde sua ação antibacteriana foi expressiva contra a cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, esboçando uma CIM de 625 µg/mL.

Este resultado é favorável quando comparados a outros estudos com moléculas semelhantes, como o de Srivastava e colaboradores (2003), onde compostos 1,2,4-oxadiazólicos demonstraram atividade antimicrobiana moderada, ao passo que o composto de maior similaridade com a molécula aqui pesquisada não apresentou nenhuma ação antimicrobiana contra os microrganismos testados. Leite e colaboradores (2000), também realizou estudos de atividade antimicrobiana com compostos semelhantes, obtendo bons resultados contra cepas de *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, porém a ação destes compostos frente a *P. aeruginosa* se mostrou pouco pronunciada.

A atividade antifúngica contra a cepa de *Candida utilis* foi notada como mais potente, com uma CIM de 156,2 µg/mL, um resultado bastante interessante, uma vez que diversas pesquisas envolvendo outros derivados com o anel 1,2,4-oxadiazol semelhantes ao estudado no

presente trabalho demonstraram baixa atividade antifúngica, como é mostrado por exemplo no estudo de Krishna e colaboradores (2015).

CONCLUSÕES

O processo de síntese para a obtenção do 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona se apresentou bastante efetivo para o fim almejado, expressando um bom rendimento a cada etapa reacional em um tempo reduzido.

A ação antimicrobiana apresentada pelo 1,2,4-oxadiazol chama bastante atenção devido a características singulares que destacam esta molécula, a diferenciando de outras, enaltecendo-a como um protótipo para este fim. Entre estas características temos: sua ação contra *P. aeruginosa*, um microrganismo de intensa importância médica; sua atividade antifúngica expressada e sua demonstrada seletividade antimicrobiana, diminuindo assim uma possível agressão ao usuário.

A *Pseudomonas aeruginosa* constantemente tem sido o centro de dados preocupantes devido seu envolvimento em infecções hospitalares, se mostrando como uma das principais causas deste evento nos hospitais brasileiros, além de se destacar como um dos microrganismos mais resistentes a antibióticos, gerando altos índices de morbimortalidade (NEVES; MAMIZUKA; LICOPAN, 2011; DIGIANDOMENICO et al., 2017). Por tais motivos chama-se atenção a atividade demonstrada pela molécula estudada, podendo esta se tornar futuramente uma forma de solução para o problema relatado.

Comparativamente, o desenvolvimento de fármacos com ação antifúngica se mostra bem mais complexo que aqueles de ação antibacteriana, uma vez que as células eucariontes dos fungos são bastante semelhantes às células humanas, fazendo com que o arsenal contra estes tipos de patógenos seja ainda mais limitado (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). O 1,2,4-oxadiazol apresentou uma boa atividade antifúngica, o que não foi notado em moléculas semelhantes envolvidas em outros estudos, se mostrando como um bom protótipo para este limitado arsenal.

Um dado altamente positivo foi a demonstrada seletividade da ação antimicrobiana durante os testes. Antimicrobianos de amplo espectro mostram-se em diversas situações como uma desvantagem, uma vez que podem levar a destruição de grande parte da microbiota normal do hospedeiro (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A toxicidade seletiva proporciona o direcionamento das ações dos antimicrobianos, resultando na afirmação de que uma das qualidades que uma molécula deve apresentar para ser considerada o antimicrobiano ideal é não causar dano ao hospedeiro (BURTON, 2005). Um problema que frequentemente vai contra esse pensamento é a agressão da microbiota normal por parte dos antimicrobianos.

Há muito se reconhece a importância da microbiota normal, estando ela envolvida no sistema imunológico, sendo uma das barreiras imunológicas do nosso corpo, além de outros processos, como por exemplo, no auxílio da produção da vitamina K humana. Esta barreira impede o desenvolvimento de infecções ao realizar diversas ações que impedem a proliferação de patógenos externos e internos, como por exemplo, a produção de antibióticos seletivos e o impedimento da fixação, nutrição e desenvolvimento destes agentes. Uma agressão a esta frente de defesa deixa o corpo vulnerável a ataques de microrganismos patogênicos (HARVEY, 2008).

Isso nos leva a conclusão de que agentes com espectro reduzido como o 1,2,4-oxadiazol em estudo, se mostram como uma vantagem, podendo ser empregados no tratamento de infecções específicas sem comprometer a microbiota normal (MURRAY et. al., 2004).

As características singulares esboçadas pelo 4-(3-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butan-2-ona fazem com que sejam fomentados novos estudos que visem um melhoramento da sua atividade antimicrobiana, inserindo-a como um protótipo no desenvolvimento da escassa e importantíssima classe de novos agentes antimicrobianos, podendo-se realizar modificações estruturais a fim de amplificar sua ação.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ e CAPES pelas bolsas e auxílio financeiro, a UFCG pelo espaço concedido, e a Central Analítica da UFPE pelas análises realizadas.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. **Artmed: Porto Alegre**, 2014.

BARROS, C. J. P.; DE FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. **Journal of the Chilean Chemical Society**. v. 56, n. 2, p. 721-722, 2011.

BARROS, C. J. P.; SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. A Convenient Synthesis and Cytotoxic Activity of 3-Aryl-5-Pentyl-1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acid Esters and Arylamidoximes under Solvent-Free Conditions. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 2359-2362, 2014.

BRITO, M. A; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **J Bras Patol Med Lab**. v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

BURTON, G. R. W. **Microbiologia: para as ciências da saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual Química**, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.

DIGIANDOMENICO, A.; LE, H.; PINHEIRO, M. G., LE, V. T. M.; AGUIAR-ALVES, F.; QUETZ, J.; TRAN, V. G.; STORVER, C. K.; DIEP, B. Protective Activity Of Medi3902 For The Prevention Or Treatment Of Lethal Pneumonia And Bloodstream Infection Caused By Pseudomonas Aeruginosa In Rabbits. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2017.

FREITAS, J. J. R. ; FREITAS, J. C. R. ; SILVA, Ladjane Pereira da ; FREITAS FILHO, João Rufino de ; Gisele Y. V. Kimura ; SRIVASTAVA, Rajendra Mohan . Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 6195-6198, 2007

GOBEC, M.; TOMASIC, T.; MARKOVIC, T.; MLINARC-RASCAN, I.; DOLENC, M. S.; JAKOPIN, Z. Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol. **Chemico-Biological Interactions**, v. 240, n. 1, p. 200-207, 2015.

GOLDIM, J. R. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre**. Porto Alegre, v.27, n.1, p.66-73, 2007.

HARVEY, R. A. **Microbiologia ilustrada**. 2. ed. Porto alegre: Artemed, 2008.

KRISHNA, C.; BHARGAVI, M. V.; RAO, C. P.; KRUPADANAM, G. L. D. Synthesis and antimicrobial assesment of novel coumarins featuring 1,2,4-oxadiazole. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 3743-3751, 2015.

LEITE, A. C. L.; VIEIRA, R. F.; DE FARIA, E. R.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; XIMENES, E. C. P. A.; SRIVASTAVA, R. M.; DE OLIVEIRA, C. F.; MEDEIROS, M. V.; ANTUNES, E.; BRONDANI, D. J. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. **Elsevier Science**, v. 55, p. 719-724, 2000.

LUCIO NETO, M. P. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas**. 2011. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina.

MARTINS, M. A.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic liquids in heterocyclic synthesis. **Chemical reviews**. Santa Maria, v. 108, n. 6, p. 2015-2050, 2008.

MURRAY, R. P.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 4 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 776, 2004.

NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E. M.; LEVI, C. E.; LICOPAN, N. *Pseudomonas aeroginosas* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, nº 4, p. 409-420, 2011.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; DOS SANTOS F. S. V.; SIQUEIRA, J. J. P.; BARBOSA, F. J. M.; DE ATHAYDE, F. P. F. Synthesis, molecular properties orediction, and anti-sthaphylococcall activity af N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazoles derivatives. **Molecules**, v. 17, n. 5, p. 5095-5107, 2012.

OWENS, J. 2006 drug approvals: finding the niche. **Nature Reviews Drug Discovery**. London, v.6, n.1, p.99-101, 2007.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, p. 4337-4348, 2009.

SILVA, L. E. **Heterocíclicos aromáticos nitrogenados-Síntese e potencial quimioterápico**. 2006. 183f. Tese (Doutorado em Química) –

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis.

SRIVASTAVA, R. M.; LIMA, A. A.; VIANA, O. S.; SILVA, M. J. C.; CATANHO, M. T. J. A.; MORAIS, J. O. F. Antiinflammatory Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p.1821-1827, 2003.

TALE, R.H. et al. Synthesis and anti-bacterial, anti-fungal activity of novel 1,2,4-oxadiazole. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 2, p. 496-505, 2011.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artemed, 2012.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência antimicrobiana: uma guerra perdida? **Uso Racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília: OPAS/OMS, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antibacterial Agents in Clinical Development. **An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis**. Geneva, Switzerland, WHO/EMP/IAU/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Geneva, Switzerland, 2014.