

Síntese e avaliação da atividade antifúngica de compostos 2,3-Diidro-1,3,4-Oxadiazol sobre cepas de *Candida albicans*



Cledualdo Soares de Oliveira ^[1], Maurício Vicente ^[2], Helivaldo Diógenes da Silva Sousa ^[3], Edeltrudes de Oliveira Lima ^[4]

[1] aldoscarchi@yahoo.com.br. [2] maulvic@hotmail.com. [3] helivaldog3@yahoo.com.br. [4] edelolima@yahoo.com.br. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba.

RESUMO

Infecções fúngicas superficiais, subcutâneas e sistêmicas têm aumentado gradualmente ao longo das últimas três décadas, levando a taxas consideráveis de morbidade e mortalidade. Entre as diferentes espécies de fungos, *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente associada com lesões orais e tem sido a principal responsável por causar candidíase em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes. Este trabalho teve como objetivo a síntese de cinco novos compostos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol e a investigação de suas potencialidades antifúngicas frente a linhagens de *Candida Albicans*. Os compostos foram sintetizados por meio da reação de ciclização de *N*-acilhidrazonas com anidrido acético. As estruturas dos compostos foram devidamente caracterizadas por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C. Todos os compostos foram submetidos a estudos de atividade antifúngica *in vitro* frente a cepas de *Candida Albicans*. Os compostos não apresentaram atividade antifúngica.

Palavras-chave: Síntese Orgânica. *N*-acilhidrazonas. 1,3,4-oxadiazol. *Candida albicans*.

ABSTRACT

Superficial, subcutaneous and systemic fungal infections have gradually increased over the past three decades, leading to rate considerable morbidity and mortality. Among the different species of fungi, Candida albicans is the species most often associated with oral lesions and has been the major specie responsible for causing candidiasis in immunocompromised and immunocompetent patients. This study aimed was the synthesis of five new compounds of the class 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole. Compounds were synthesized for by reaction cyclization of N-acylhydrazones with acetic anhydride. The structures of the compounds were fully characterized by spectroscopic techniques such as IR, ¹H NMR, ¹³C NMR. All compounds were subjected to studies in vitro for antifungal activity against strains of Candida albicans. The compounds showed no antifungal activity.

Keywords: Organic Synthesis. *N*-acylhydrazones. 1,3,4-oxadiazole. *Candida albicans*.

1 Introdução

Infecções fúngicas superficiais, subcutâneas e sistêmicas têm aumentado gradualmente ao longo das últimas três décadas, levando a taxas consideráveis de morbidade e mortalidade, principalmente devido à baixa efetividade dos medicamentos disponíveis e ao desenvolvimento de cepas resistentes (BROWN, 2014).

Entre as diferentes espécies de fungos, *Candida albicans* merece atenção especial por ser um patógeno oportunista, que pode causar infecções locais e sistêmicas em pessoas predispostas e que normalmente afeta pacientes imunologicamente comprometidos e aqueles submetidos a tratamento prolongado por antibiótico (DUARTE *et al.*, 2005). Além disso, *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente associada com lesões orais e tem sido a principal responsável por causar candidíase em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes (KOTHAVADE *et al.*, 2010).

Portanto, a necessidade de desenvolvimento de novos agentes antifúngicos que sejam mais eficazes e seguros do que os fármacos já existentes no mercado são de extrema importância. Nesse sentido, os compostos heterocíclicos têm um lugar especial na Química Medicinal de compostos sintéticos biologicamente importantes. A notável capacidade de núcleos heterocíclicos de servir como unidades reativas contribuem largamente para o seu valor original como tradicionais unidades-chave de numerosas drogas (BOSTRÖM *et al.*, 2012).

Dentre a classe de compostos heterocíclicos, 1,3,4-oxadiazol representa uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contêm esta unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas, tais como: antibacteriana (OLIVEIRA *et al.*, 2012), antifúngica (OLIVEIRA *et al.*, 2013), analgésica (HUSAIN *et al.*, 2009), anti-inflamatória (MANJUNATHA *et al.*, 2010), antiviral (WANG *et al.*, 2012), antitumoral (DU *et al.*, 2014), anti-hipertensiva (BANKAR *et al.*, 2009), anticonvulsivante (KASHAW *et al.*, 2010). Logo, levando-se em consideração que o grupo 1,3,4-oxadiazol é um bloco de construção importante para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, neste trabalho, planejou-se a síntese de novas moléculas contendo esse grupo com o intuito de avaliarmos suas potencialidades frente a linhagens de *Candida albicans*.

2 Material e métodos

2.1 Procedimento geral para a síntese dos compostos

Em um balão de 25 mL equipado com condensador de refluxo, uma mistura de *N*-acilhidrazonas (5a-e) (3,0 mmol) e anidrido acético em excesso (10,0 mL) foi aquecida a uma temperatura de 140-160 °C por 2,0 horas. Após o fim da reação, a mistura foi resfriada a uma temperatura de 80-100 °C, vertida em água gelada (30 mL) e agitada vigorosamente por 30 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado, lavado com uma solução de carbonato de sódio a 5% (2x20 mL), seco a vácuo e recristalizado em etanol.

2.2 Caracterização dos compostos

Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IR-Prestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos por meio do aparelho Oxford NMR200, marca Varian (200 MHz para ¹H e 50 MHz para ¹³C). Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) foi usado como solvente e Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). As multiplicidades das bandas em RMN ¹H foram indicadas segundo as convenções: s (singlete), d (duplete) e m (multiplete). A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e sua confirmação foi verificada pela determinação da faixa de fusão obtida em placa de aquecimento da marca MQAPF-3.

(±)-2-(4-Acetoxifenil)-3-acetil-5-(4-acetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6a):

Rendimento: 60 %. RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,32 (s, 9H), 7,09 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 7,39 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 8,16 (d, 2H, *J* = 9,9 Hz). RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,6, 22,9, 88,3, 116,5, 121,1, 122,1, 123,2, 130,2, 131,8, 132,3, 151,4, 152,9, 155,6, 167,1, 169,30, 169,34. IV (KBr, cm⁻¹): 1768, 1758, 1653 (C=O), 1633 (C=N), 1190, 1066 (C-O-C), 1606 (C=C).

(±)-2-Fenil-3-acetil-5-(4-acetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6b):

Rendimento: 55 %. RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 8,75 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 21,3, 22,6, 87,4, 116,70, 120,3, 122,5, 127,70, 128,2, 128,6, 133,4, 155,3, 164,8, 167,7, 170,1. IV (KBr , cm^{-1}): 1755, 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1200, 1068 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1604, 1550 ($\text{C}=\text{C}$).

(\pm)-2-(4-Metilfenil)-3-acetil-5-(4-acetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6c):

Rendimento: 68 %. RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,40 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,17 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 20,9, 21,1, 22,6, 88,2, 116,6, 120,2, 122,2, 125,8, 130,2, 130,6, 136,4, 155,2, 164,7, 167,9, 170,0. IV (KBr , cm^{-1}): 1751, 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1234, 1070 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1577 ($\text{C}=\text{C}$).

(\pm)-2-(4-Metoxifenil)-3-acetil-5-(4-acetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6d):

Rendimento: 65 %. RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 11,1$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,85 (d, 2H, $J = 12,1$ Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 21,0, 22,6, 55,3, 88,9, 114,2, 116,8, 120,4, 122,4, 126,7, 127,9, 156,1, 164,8, 168,0, 170,2. IV (KBr , cm^{-1}): 1755, 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{N}$), 1199, 1068 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1600, 1558 ($\text{C}=\text{C}$).

(\pm)-2-(4-Clorofenil)-3-acetil-5-(4-acetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (6e):

Rendimento: 54 %. RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 8,75 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 21,2, 88,5, 120,1, 123,4, 128,9, 131,2, 131,8, 135,5, 150,6, 152,9, 167,1. IV (KBr , cm^{-1}): 1757, 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1195, 1066 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1593, 1490 ($\text{C}=\text{C}$) e 1087 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$).

2.2 Atividade antifúngica

As espécies fúngicas de *Candida albicans* – ATCC-76645, ATCC-76485, LM-178, LM-615, LM-37, LM-38, LM-V42, LM-52, LM-70, LM-86, LM-92 e LM-125 – foram adquiridas no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba. Estas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Sabouraud Dextrose-ASD (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4 °C e a 35 °C.

A suspensão dos micro-organismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 106 UFC/mL (NCCLS, 2000; HADACECK, GREEGER, 2000; CLEELAND, SQUIRES, 1991).

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados em CALDO Sabouraud Dextrose – CSD (DIFCO LABORATORIES/France/USA); e o mesmo foi preparado e usado conforme as instruções do fabricante.

Os ensaios de atividade antifúngica das moléculas heterocíclicas da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol foram realizados pela técnica de microdiluição em CSD, processo de diluição seriada. Os produtos foram testados nas concentrações de 1024 até 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (NCCLS, 2000; HADACECK, GREEGER, 2000; CLEELAND, SQUIRES, 1991).

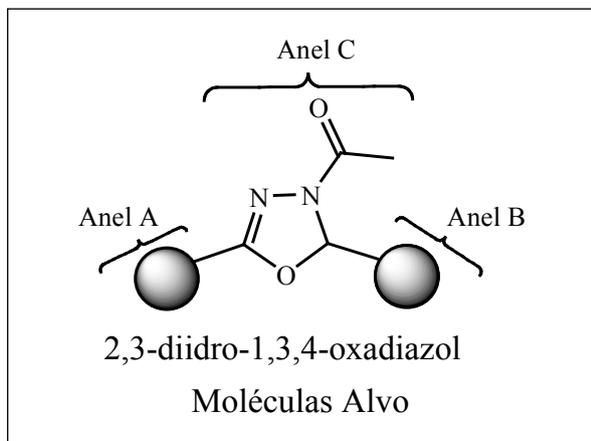
3 Resultados e discussão

3.1 Química

Neste trabalho, planejou-se a síntese de um conjunto de moléculas heterocíclicas da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol tendo a estrutura geral mostrada na Figura 1. No sistema tricíclico presente nas moléculas alvo, os anéis A e B foram escolhidos levando-se em consideração as suas ocorrências como grupos farmacofóricos geralmente encontrados em fármacos e o baixo custo. Enquanto que o anel C foi escolhido tendo em mente a sua facilidade de obtenção e em virtude de muitos compostos que contêm este núcleo apresentarem importantes atividades biológicas.

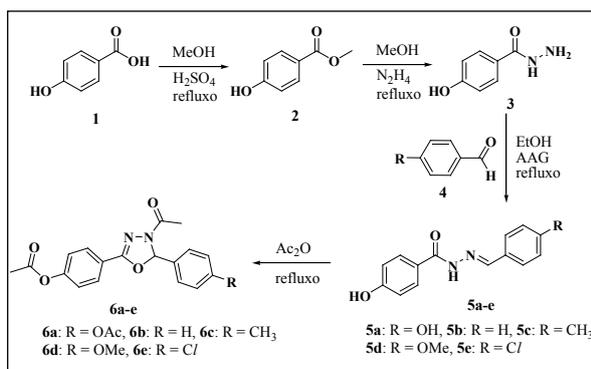
A síntese das moléculas-alvo (6a-e) foi realizada de acordo com procedimentos relatados na literatura e envolveu quatro etapas sintéticas que estão esboçadas no Esquema 1.

Figura 1 – Estrutura geral das moléculas-alvo



Fonte: Elaborada pelo autor

Esquema 1 – Rota sintética para a síntese dos compostos (6a-e)



Fonte: Elaborada pelo autor

Na etapa 1, o éster aromático 4-hidroxibenzoato de metila (2) foi obtido em rendimento quantitativo pela reação de esterificação de Fischer do respectivo ácido carboxílico aromático 4-hidroxibenzoico (1). Na etapa 2, a reação de hidrazinólise do éster (2) com hidrato de hidrazina (80%) forneceu a 4-hidroxibenzohidrazida (3) em excelente rendimento. Na etapa 3, obtiveram-se as *N*-acilhidrazonas (5a-e) em elevados rendimentos através da reação de condensação entre a respectiva 4-hidroxibenzohidrazida (3) e aldeídos aromáticos (4) em etanol (95%) e tendo ácido acético glacial como catalisador.

Os compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol podem ser facilmente obtidos reagindo *N*-acilhidrazonas e anidrido acético em excesso sobre condições de refluxo (CERIONI *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Logo, a reação das *N*-acilhidrazonas (5a-e) com anidrido acético, etapa 4,

forneceu os compostos (6a-e) em rendimentos moderados a bons.

A reação, na última etapa da síntese, pode ser considerada uma estratégia interessante do ponto de vista sintético e da Química Medicinal, uma vez que converte um precursor acíclico (*N*-acilhidrazonas), considerado uma estrutura privilegiada para o planejamento de diversos novos compostos protótipos e com várias atividades farmacológicas importantes relatadas (SILVA *et al.*, 2010), em um composto heterocíclico, que também é considerado uma unidade de construção importante para o desenvolvimento de novos fármacos.

Os compostos intermediários e produtos finais foram devidamente confirmados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C . A purificação dos compostos (6a-e) foi realizada por recristalização em etanol e suas purezas foram verificadas pela faixa de fusão (Tabela 1).

As técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C são ferramentas importantes e suficientes para confirmar a formação do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol, uma vez que estes compostos apresentam sinais bem característicos (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos (6a-e) dois sinais típicos foram observados: um atribuído aos prótons metílicos na região de alifático (2,2-2,4 ppm) e outro atribuído aos prótons metínicos do anel 1,3,4-oxadiazol na região de aromático (7,1-7,3 ppm). Nos espectros de RMN de ^{13}C sinais característicos de C=O próximo de 167 ppm e alquílico próximo de 24 ppm, bem como pelos sinais do anel oxadiazolínico próximo de 88 ppm e 155 ppm foram observados, corroborando a formação do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol. Nos espectros de infravermelho, todos os compostos (6a-e) exibiram bandas de absorção de C=O de amida em torno de 1670 cm^{-1} e de C=O de éster em torno de 1760 cm^{-1} , absorções de estiramento de C-O-C (anel oxadiazolínico) em torno de 1200 cm^{-1} e absorções de C=N (anel oxadiazolínico) em torno de 1630 cm^{-1} .

3.2 Atividade antifúngica

A atividade antifúngica *in vitro* dos compostos (6a-e) foi avaliada pelo método de microdiluição para doze linhagens de fungos patogênicos de *Candida albicans*: ATCC-76645, ATCC-76485, LM-178, LM-615, LM 37, LM-38, LM-V42, LM-52, LM-52, LM-70, LM-86, LM-92 e LM-125.

Tabela 1 – Propriedades físicas dos novos compostos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol

Comp.	Fórmula Molecular	M. M (g/mol)*	Ponto de Fusão (°C)
6a	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	382,12	109-111
6b	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	324,11	88-90
6c	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	354,12	147-149
6d	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338,13	142-144
6e	C ₁₈ H ₁₅ C/N ₂ O ₄	358,07	98-100

*M. M = massa molar.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em uma triagem prévia, os compostos foram testados na concentração de 1024 µg/mL. Os compostos foram solubilizados em dimetilsulfóxido-DMSO (Sigma Chemical), numa proporção de até 10%, para não interferir sobre os micro-organismos. Para o controle de atividade antifúngica, foi usado nistatina na concentração de 100 UI (Tabela 2).

Todas as cepas analisadas cresceram no meio líquido contendo o produto; ou seja, nenhuma substância inibiu o crescimento das cepas de *Candida albicans*. Portanto, não se fez necessário a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), uma vez que, de acordo com Houghton e colaboradores (2007), o produto é considerado inativo quando a concentração for maior que 1000 µg/mL.

Tabela 2 – Atividade antifúngica dos compostos 1,3,4-oxadiazolinas (6a-e)

Compostos	Linhagens de <i>Candida Albicans</i>											
	ATCC 76645	ATCC 76485	LM 178	LM 615	LM 37	LM 38	LM V42	LM 52	LM 70	LM 86	LM 92	LM 125
6a	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
6b	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
6c	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
6d	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
6e	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Nistatina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

R = resistente, (-) = Não crescimento do micro-organismo.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4 Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados cinco novos compostos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol. A metodologia de síntese utilizada mostrou-se eficaz, uma vez que os produtos foram obtidos em bons rendimentos, alto grau de pureza e facilmente isolados. Suas estruturas foram completamente confirmadas por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e ¹³C. Nos estudos realizados sobre a atividade antifúngica contra linhagens de *Candida albicans*, nenhum composto foi capaz de inibir o crescimento das cepas. Logo, os compostos são considerados inativos.

REFERÊNCIAS

- BANKAR, G. R. et al. Vasorelaxant effect in rat aortic rings through calcium channel blockage: A preliminary in vitro assessment of a 1, 3, 4-oxadiazole derivative. **Chemico-biological interactions**, v. 181, n. 3, p. 377-382, 2009.
- BOSTRÖM, J. ; BOSTRÖM, Jonas et al. Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 5, p. 1817-1830, 2012.
- BROWN, J. M. Fungal infections in bone marrow transplant patients. **Current opinion in infectious diseases**, v. 17, n. 4, p. 347-352, 2004.

CERIONI, G. *et al.* Characterization of 2, 5-diaryl-1, 3, 4-oxadiazolines by multinuclear magnetic resonance and density functional theory calculations. Investigation on a case of very remote Hammett correlation. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 47, n. 9, p. 727-733, 2009.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. (Ed.). **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Lippincott Williams & Wilkins, p. 739-788, 1991.

DU, KUI *et al.* Synthesis and anti-tumor activity of glycosyl oxadiazoles derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 24, n. 22, p. 5318-5320, 2014.

DUARTE, M. C. T. *et al.* Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of ethnopharmacology**, v. 97, n. 2, p. 305-311, 2005.

HADACEK, F. GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. **Phytochemical analysis**, v. 11, n. 3, p. 137-147, 2000.

HOUGHTON, P. J. *et al.* Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 3, p. 391-400, 2007.

HUSAIN, A. *et al.* Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl) propan-1-ones as safer antiinflammatory and analgesic agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3798-3804, 2009.

KASHAW, S. K. *et al.* Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl-1, 3, 4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4 (3H)-ones. **Medicinal chemistry research**, v. 19, n. 3, p. 250-261, 2010.

KOTHAVADE, R. J. *et al.* Candida tropicalis: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. **Journal of medical microbiology**, v. 59, n. 8, p. 873-880, 2010.

MANJUNATHA, K. *et al.* Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-oxadiazole derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 11, p. 5225-5233, 2010.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. **Performance**

standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7. ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

OLIVEIRA, C. S. de *et al.* Synthesis and testing of 3-acetyl-2, 5-disubstituted-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole derivatives for antifungal activity against selected Candida Species. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 1, p. 115-120, 2013.

OLIVEIRA, C. S. de *et al.* Synthetic approaches and pharmacological activity of 1, 3, 4-oxadiazoles: a review of the literature from 2000–2012. **Molecules**, v. 17, n. 9, p. 10192-10231, 2012.

SILVA, Y. K. C. *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 18, n. 14, p. 5007-5015, 2010.

WANG, Z. *et al.* Hydroxyl may not be indispensable for raltegravir: Design, synthesis and SAR studies of raltegravir derivatives as HIV-1 inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 50, p. 361-369, 2012.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado através do Programa Institucional de Bolsa Pesquisador, IFPB, Edital Nº 25/2013, projeto: “Síntese, Caracterização e Avaliação Antimicrobiana de Novos Compostos Heterocíclicos da Classe 2,3-Diidro-1,3,4-Oxadiazol”