

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE FTALIMIDAS LIGADAS À 1,2,3-TRIAZÓIS

Lysiane Priscilla Olegário Santos da Silveira (1); Thiago Bruno Ferraz dos Santos (2);
Shalom Pôrto de Oliveira Assis (3)

Universidade Católica de Pernambuco; jkenke@gmail.com

Resumo: A literatura tem destacado os centros farmacofóricos triazol e ftalimida como compostos que apresentam ampla variedade de aplicações farmacológicas quando analisados separadamente, destacando os estudos voltados para atividade antifúngica dos 1,2,3 -triazóis, e dos derivados ftalimidicos. A partir disso, propõem-se a hibridização molecular entre esses dois centros farmacofóricos, com o objetivo de potencializar o efeito farmacológico desses compostos. Para o estudo, foram selecionados 4 espécies de fungos leveduriformes e 3 compostos 1,2,3 triazóis ligados à ftalimida recém sintetizados (FTA-TRI 2; FTA-TRI 3 e FTA-TRI 4). O meio de cultura utilizado foi o *Ágar Saboraud* e o crescimento dos micro-organismos foi avaliado após 48 h de incubação à 30°C. Para avaliação da atividade antifúngica dos derivados ftalimidicos ligados à 1,2,3-triazóis foi utilizado o método de discos de difusão. A hibridização molecular entre os dois centros farmacofóricos revelaram resultados importantes e compatíveis com a literatura para a atividade antifúngica contra a maioria das leveduras testadas.

Palavras-chave:

Anti-fúngicos; Triazol; Derivados Ftalimídicos.

Introdução

Os fungos são micro-organismos heterotróficos que se encontram no solo, na água, nos vegetais, no ar, nos animais e em detritos em geral. Muitos fungos apresentam potencial patogênico para os humanos, e nos últimos vinte anos, a frequência das infecções fúngicas sistêmicas, principalmente as oportunistas invasivas, têm crescido drasticamente. Entretanto, apesar dos dados crescentes, sabe-se que o número de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas ainda é limitado (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004).

Nos últimos anos, a anfotericina B e os azóis - principalmente cetoconazol, fluconazol e itraconazol - têm sido os fármacos de primeira escolha na terapia, apresentando-se como duas classes de medicamentos que têm como alvo a membrana celular dos fungos. A anfotericina B é um antibiótico fungicida de largo espectro e potente, mas seu uso é associado a efeitos adversos significantes, como nefrotoxicidade e febre com calafrios. Por outro lado, os azóis causam menos reações adversas que a anfotericina B, porém são menos potentes que a mesma. Além disso, o uso excessivo dos azóis levou ao aparecimento de resistência em espécies suscetíveis (GOODMAN; GILMAN, 1996).

A partir disso, percebe-se que os medicamentos antifúngicos para infecções sistêmicas utilizados atualmente não satisfazem a

necessidade médica completamente, devido a problemas relacionados a espectro, potência, segurança e propriedades farmacocinéticas dos agentes disponíveis. Considerando-se o aumento na incidência das infecções fúngicas sistêmicas e o conseqüente aumento na mortalidade populacional relacionada, percebe-se que se faz necessário encontrar compostos mais eficazes, não tóxicos, que apresentem menos efeitos colaterais e representem uma abordagem atraente, inovadora e promissora para o tratamento das micoses em humanos.

Nesse sentido, a literatura tem destacado os centros farmacofóricos triazol e ftalimida como compostos que apresentam ampla variedade de aplicações farmacológicas quando analisados separadamente, destacando o crescimento de estudos voltados para atividade antifúngica dos 1,2,3 -triazóis, e dos compostos derivados ftalimidicos. A partir disso, tem-se proposto a hibridação molecular entre esses dois centros farmacofóricos, como alternativa para o tratamento das micoses humanas, originando moléculas inéditas com potencial biológico e menos tóxicas.

Os triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros que contêm um ou mais átomos de nitrogênio (DE SOUZA et al., 2005). Até o momento, sabe-se que tais compostos são de origem exclusivamente sintética (HUDSON, 1992). São subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis) (FERREIRA, et al., 1999), sendo que os últimos são os mais investigados. Contudo, devido às descobertas mais recentes de métodos de obtenção mais eficientes e de diversas atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, este interesse vem aumentando (MELO, et al., 2006).

Nesse sentido, sabe-se que os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas clássicas ou outras mais recentes. Atualmente, um dos métodos clássicos para sua obtenção é a cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos. Originalmente observada por Michael, em 1893, e desenvolvida por Huisgen, em 1967,(FREITAS, et al., 2011),de modo geral, as cicloadições entre azidas e acetilenos ocorrem rapidamente, sendo um dos métodos mais versáteis para preparação de 1,2,3- triazóis (ASSIS; OLIVEIRA; MENEZES, 2014).

Entretanto, essa rota sintética ainda apresenta alguns problemas como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas. Além disso, apresenta baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-

dissubstituídos quando alcinos assimétricos estão envolvidos (FREITAS, et al., 2011).

Nesse contexto, a aplicabilidade desta reação começou a mudar quando estudos realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal e de Sharpless, em 2002, mostraram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de forma surpreendente (FREITAS, et al., 2011). Em relação, ao método clássico de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen, a reação de cicloadição entre azida e alcino catalisada Cu(I), usualmente conhecida como “Reação Click”, utiliza condições muito brandas, resulta em rendimentos muito altos, é de fácil elaboração e leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (FREITAS, et al., 2011).

Como consequência, tais fatores fizeram com que esse processo fosse explorado em várias aplicações sintéticas, com destaque na química medicinal, na qual a reação “click” é uma estratégia importante para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, além de possibilitar modificações dos já existentes (BORGATI, 2013).

Em relação as propriedades desses compostos, o interesse em derivados 1,2,3 triazólicos pela área da farmacologia deve-se ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterociclos imidazólicos encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas (BÖHM; KAROV, 1981). Por tal propriedade, hoje, muitos desses compostos contendo esqueleto 1,2,3 triazólico são fármacos mundialmente consumidos e que apresentam atividades farmacológicas como anti-hipertensiva; antiviral; antitumoral; antifúngica; anti-inflamatória e analgésica; antiprotozoária; inibidora da β -lactamase e antimicrobiana (ROTH; KLEEMANN; BEISSWENGER, 1996). Em relação a atividade antifúngica dos azóis, de modo geral, esta classe de antifúngicos apresenta ação de largo espectro que atuam inativando a enzima C-14- α -desmetilase, interrompendo a síntese de ergosterol na membrana celular. Dentro desse grupo, referindo-se ao subgrupo dos compostos triazólicos, destacam-se dentre os antifúngicos mais comercializados, o fluconazol e o itraconazol pelo largo espectro de ação e toxicidade reduzida. Também faz parte desse grupo o cetoconazol, o voriconazol, o posaconazol e o ravuconazol (ALVES; LOPES; CURY, 1999).

Com relação as ftalimidas, tratam-se de imidas aromáticas nas quais dois grupos carbonila estão ligados a um grupo funcional amina, sendo um grupo de partida muito importante e muito utilizado na química orgânica. As ftalimidas são compostos de fácil obtenção, apresentando como um método tradicional de síntese a reação com ácidos dicarboxílicos e quantidade equimolar de amônia ou um derivado substituído, sob aquecimento que não ultrapasse 200°C. Um método

amplamente utilizado na obtenção das ftalimidas consiste na preparação a partir do ácido âmico, o qual é formado pela agitação em meio etéreo do anidrido ftálico com a amina apropriada, na proporção molar 1:1, cujo ácido âmico formado é adicionado ao ácido acético e deixado em refluxo suave por 2 h (ANDRICOPULO, et al., 1998).

Os derivados da ftalimida também apresentam um amplo espectro de propriedades farmacológicas, dentre as quais pode-se citar a atividade analgésica, anticonvulsivante, antituberculose, ansiolítica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antipsicótica e antiparasitária, antifúngica, sendo também conhecida pelas atividades imunomoduladora, anti-angiogênica e anti-proliferativa (GOMES, 2016). Destacando também, como de grande interesse farmacológico a atividade hipolipidêmica e anti-inflamatória das ftalimidas, sabe-se que o efeito hipolipidêmico desse composto e seus derivados, como as ftalimidas *N*-substituídas, foi inicialmente descrito em 1979 por Chapman *et al.*, que relataram ser esta nova classe de compostos efetiva na redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos em roedores (CHAPMAN; COCOLAS; HALL, 1979).

Como descrito anteriormente, as ftalimidas também apresentam atividade anti-inflamatória considerável dentro da biologia (COLLIN et al., 2001), sendo alvo dos químicos sintéticos para obtenção de moléculas eficazes para a terapêutica. Antunes et al., (1996), relataram que quatro derivados de ftalimida ligados a oxadiazol por uma função alquila apresentaram atividade analgésica e anti-inflamatória superior à atividade do ácido acetilsalicílico em doses de 10 mg/Kg, e que entre esses compostos praticamente não existiam diferenças entre as atividades apresentadas, quando comparadas entre si.

Em relação a atividade antifúngica das ftalimidas, nota-se ainda uma menor quantidade de estudos que comprovem tal efeito, entretanto é notável o aumento desse interesse, visto que tal atividade já foi descrita em trabalhos de Cenchinel e colaboradores (2003), tornando-se também uma alternativa as atuais terapêuticas antifúngicas.

Desse modo, tendo em vista que os compostos triazólicos e ftalimidicos separadamente, apresentam ampla variedade de aplicações farmacológicas, inclusive atividade antifúngica, já relatada em literaturas, objetiva-se com esse trabalho apresentar a classe dos 1,2,3, triazóis e das ftalimidas como alternativas para o tratamento das micoses humanas, através da síntese de hibridação molecular entre esses dois centros farmacofóricos, e posterior determinação da atividade antifúngica dos 1,2,3- triazóis ligados à ftalimida.

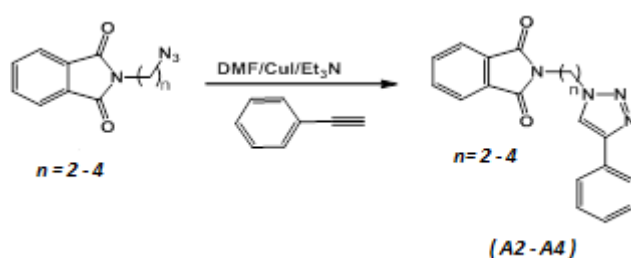
Metodologia

Síntese das Ftalimidas ligadas a 1, 2, 3-triazóis

Para a síntese dos novos compostos (demostrada na Figura 1), em um tubo de penicilina, foi colocada a azida ftalimídica, a qual posteriormente foi dissolvida em 5 mL DMF. Em seguida colocou-se CuI e o alcino dentro do tubo em uma proporção de 10 mol % CuI/alcino.

A reação foi levada ao ultrassom por 30 minutos. E, posteriormente a extração foi realizada utilizando uma solução de 1:1 de NH₄OH e água, com CH₂Cl₂. Após esse procedimento, a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e a solução, filtrada, sendo os produtos obtidos por cristalização.

Figura 1. Reação de síntese de 1-2-3 triazóis ligados à ftalimidas (A2-A4).



Análises Químicas (ponto de fusão, análises elementares, infravermelho)

O ponto de fusão de cada composto sintetizado foi determinado através de tubo capilar aberto no aparelho PFMII BioSan. A análise elementar, realizada através do equipamento EA1110 CHNS-O para determinar o percentual de C, H, N, S e O das moléculas em questão. A análise do infravermelho foi registrada em espectrofotômetro IFS66 Bruker, utilizando pastilhas de KBr. As frações sintetizadas foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) em coluna de sílica gel 60 Merk, porosidade 70-230, utilizando como sistema de diluição hexano: acetato de etila (1:1v/v).

Seleção dos microrganismos

Todos os micro-organismos utilizados neste estudo foram cedidos pela Coleção de Culturas Universidade Católica de Pernambuco (UCP), registrada no World Federation Culture for Collection – WFCC. Os micro-organismos selecionados foram: Fungos leveduriformes: *Candida albicans*, *Candida*

guilliermondi, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*.

Escolha dos Solventes e solubilização das Drogas

As drogas sintéticas a serem testadas foram previamente solubilizadas em um solvente com baixa viscosidade. Nesse sentido, foram testados H₂O, MeOH e DMSO, além disso, as combinações: DMSO/MeOH 1:1, 2:8, 3:7, expostos ou não à brandas temperaturas que variaram de 27 a 60 °C em banho maria, por um período máximo de 1 hora. Após os testes, os compostos ftalimidas-triazóis foram solúveis em DMSO/MeOH 3:7. Para a solubilização das drogas, marcou-se 3 *eppendorfs* para as 3 drogas sintetizadas (Ftalimida- Triazol (n=2-4): A2(FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3), A4 (FTA-TRI4) e, em seguida, pesou-se 10 mg de cada droga em um correspondente e acrescentou-se 1000 µL do solvente DMSO/MeOH 3:7. Após esse processo, os compostos foram levados à banho maria, durante 30 minutos sob temperatura de 56°C.

Seleção do Meio de Cultura e preparação das placas

O meio de cultura utilizado foi o ágar *Sabourand*, onde em um *erlenmeyer* misturou-se 5 g de peptona, 20 g de dextrose, 7,5 g de ágar e essa mistura solubilizada em 500 mL de água destilada. Em seguida, o meio foi tampado e levado à autoclave. Após 24h, o meio foi distribuído em placas de Petri (90mm) previamente esterilizadas (aproximadamente 15 mL por placa) e colocadas em superfície plana por 24 horas para verificação de contaminação.

Preparo dos Microrganismos

Foi utilizado um *erlenmeyer* de 250 mL previamente esterilizado e nele colocado o meio Sabourand líquido para o crescimento dos fungos leveduriformes. O *erlenmeyer* foi vedado para evitar contaminação externa. Com uma alça de metal flambada no bico de Bunsen e resfriada na sequência, retirou-se uma alíquota do fungo em estoque e inoculado no meio líquido. A amostra foi mantida por 48 horas em uma sala climatizada à 30°C. Passado esse período de incubação, foi verificado o crescimento dos micro-organismos por meio da turbidez apresentada no meio. Todo o procedimento de inoculação foi realizado em capela de fluxo laminar previamente esterilizada. A partir disso, o material estava pronto para ser utilizado nos testes de atividade antifúngica.

Determinação da Atividade Antifúngica

Primeiramente, marcou-se cada placa de Petri com a droga e o fungo a serem testadas. Em seguida, com um pipetador automático foi colocado na placa de, contendo o meio de cultura, 50 µL do microrganismo em meio líquido Sabourand.e , utilizando a alça de vigreux, o microrganismo foi inoculado utilizando a técnica de esgotamento.

Posteriormente, com uma pinça, foi colocado no centro da placa um disco de papel estéril (papel M

Para cada droga o teste foi realizado em duplicata e o mesmo procedimento foi realizado para o controle negativo (solvente solubilizador das drogas) e o controle positivo (Nitrato de miconazol 20mg/g, Multilab).

Resultados e Discussão

Os resultados relacionados a síntese dos compostos deste trabalho estão representados na Tabela 1 abaixo e são inéditos para literatura.

Tabela 1. Dados químicos dos compostos sintetizados, rendimento reacional, solvente de cristalização, ponto de fusão e tempo reacional.

Composto	Rendimento (%)	Solvente de Cristalização	Ponto de Fusão (°C)	Tempo de reação (min)
(A2) TRI-FTA2	96	Hexano/Acetato de etila	187 – 189	30
(A3) TRI-FTA3	82	Hexano/Acetato de etila	144 – 146	30
(A4) TRI-FTA4	57	Hexano/Acetato de etila	115 – 118	30

Recentemente, em trabalhos similares a este, foram sintetizados compostos antifúngicos de triazol por substituição bioisotérica de heterociclo – benzeno, de modo que se observou uma melhora no perfil farmacocinético, na atividade antifúngica do triazol em três leveduras patogênicas: *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *Cryptococcus neoformans* com o valor do MIC de

um dos compostos testados, nomeado como 8f, de 0,016 $\mu\text{g/mL}$, 0,004 $\mu\text{g/ml}$ e 0,016 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente, para os fungos testados (JIANG et al., 2013).

Na análise da atividade antifúngica para os fungos leveduriformes, observou-se ação positiva das drogas. Os resultados dos testes antifúngicos para as ftalimidazóis ligadas a 1,2,3-triazóis estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultado dos testes antifúngicos para as ftalimidazóis ligadas a 1,2,3-triazóis.

Droga	<i>C. albicans</i>	<i>C. guilliermondi</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>
(A2) TRI-FTA2	POSITIVO, 18 mm de halo	POSITIVO, 18 mm de halo	POSITIVO, 18 mm de halo	NEGATIVO
(A3) TRI-FTA3	POSITIVO, 12 mm de halo	POSITIVO, 30 mm de halo	POSITIVO, 18 mm de halo	NEGATIVO
(A4) TRI-FTA4	POSITIVO, 18 mm de halo	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

Legenda: A2: Triazol n = 2, A3: Triazol n = 3, A4: Triazol n = 4

POSITIVO: droga ativa frente ao microrganismo correspondente / NEGATIVO: inativo frente ao microrganismo correspondente

Observou-se que as drogas testadas, A2 (FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3), A4 (FTA-TRI4), foram inativas a *C. glabrata*, corroborando com dados da literatura os quais revelam que tal micro-organismo apresenta resistência cruzada à maioria dos compostos triazólicos ligados a derivados ftalimídicos (GONÇALVES, 2010). Por outro lado, a espécie *C. albicans* apresentou a melhor sensibilidade às drogas testadas, sendo inibida pelos compostos A2(FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3), A4 (FTA-TRI4). Tais resultados demonstram a formação de halos de inibição semelhantes aos achados de Alberico (2015), com variação entre 12 e 17 mm, e que em seus estudos com compostos ftalimídicos ligados à triazol, também destacou a *C. albicans* como o micro-organismo mais sensível aos novos compostos sintetizados.

No que corresponde a análise da eficiência das drogas utilizadas no experimento, foi observado que compostos A2 (FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3) apresentaram os melhores resultados, de modo que se verificou atividade contra 75% das leveduras testadas (*C. albicans*, *C. guilliermondi* e *C. parapsilosis*); com

destaque para a ação da droga A3 (FTA-TRI3) contra *C. guilliermondi*, a qual apresentou halo mais expressivo de 30 mm. Nota-se, desse modo, os compostos A2 (FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3) como protótipos que poderiam ser apostados para o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas contra *Candida sp.*

Ainda no contexto de eficiência dos compostos, a droga A4 (FTA-TRI4) apresentou menor ação, sendo ativa apenas contra a *C. albicans*, com halo de 18 mm. Desta forma, foi observada atividade antifúngica para todas os novos compostos A2 (FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3), A4 (FTA-TRI4) sintetizados, diferentemente do achado de Khire et al. (2011) que embora tenham conseguido produção satisfatória de novas hidrazinas, nem todas mostraram halos de inibição.

Conclusão

Diante dos dados analisados, observa-se que a hibridização molecular entre os dois centros farmacofóricos, ftalimidás e 1,2,3- triazóis revelou resultados importantes e compatíveis com a literatura para a atividade antifúngica contra a maioria das *Candidas* testadas, destacando os compostos A2 (FTA-TRI2), A3 (FTA-TRI3) como compostos promissores para o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas contra essas leveduras. Portanto, faz-se de grande importância a realização de mais estudos envolvendo derivados das ftalimidás ligadas a 1,2,3 – Triazóis, frente a possibilidade desses novos compostos representarem potencial farmacológico antifúngico e, desta forma, serem uma alternativa ao tratamento das micoses humanas.

Referências

- ALVES, S. H.; LOPES, J. O.; CURY, A. E. **Teste de suscetibilidade aos antifúngicos:** por que, quando e como realizar. Disponível *online* na Internet em 05 de abril de 1999. <http://www.newslab.com.br/antifung.htm>
- ANDRICOPULO, A. D.; FILHO, A. W.; CORRÊA, R.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. *Pharmazie*. 53, 493, 1998.
- BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão acadêmica*, v. 5, n. 2, 2004.
- BORGATI, T. F. **Síntese e atividade antimalárica de derivados 1,2,3-triazólicos do lupeol.** Dissertação (Mestrado em Química Orgânica). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

BÖHM, R.; KAROV, C. Biologically active triazoles. **Pharmazie**, 36, 243-247, 1981.

CHAPMAN, J. M.; COCOLAS, G. H.; HALL, I. H. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 1. N-substituted phthalimide derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, 22, 1399-1402, 1979.

CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; CAMPOS, F. C. Aspectos químicos e potencial terapêuticos de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, Brasil, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.

COLLIN, X.; ROBERT, J.; WIELGOSZ, G.; LE BAUT, G.; BOBIN-DUBIGEON, C. New anti-inflammatory N-pyridinyl(alkyl)phthalimides acting as tumour necrosis factor-alpha production inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 36, 639-649, 2001.

ASSIS, S. P. de O.; DE OLIVEIRA, Ronaldo Nascimento; LIMA, V. L. de M. Perspectivas No Estudo das Ftalimidas, 1, 2, 3-Triazóis e Compostos Glicoconjugados como Fármacos Hipolipidêmicos e Anti-Inflamatórios. **Revista Eletrônica Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 1, n. 1, 2014.

DE SOUZA, M. V. N.; FERREIRA, S. B.; MENDONÇA, J. S.; COSTA, M.; REBELLO, F. R. Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos. **Química Nova**, 28, 77-84, 2005.

FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C.; Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica, **Cadernos do Instituto de Química UFRJ**. 1999.

FILHO, A. R. E. S. **Síntese e atividade antifúngica de derivados ftalimídicos ligados triazóis**. Dissertação (Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia) Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A Reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis : aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova**, Belo Horizonte. v. 34, n.10, p. 1791- 1804, 2011.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana editores. p.1436. 1996.

HUDSON, J. The history of chemistry. **Anglia Polytechnic**: Cambridge, 1992

GOMES, Paulo André Teixeira De Moraes. Planejamento estrutural, síntese e avaliação das propriedades farmacológicas de inéditas tiazolil-hidrazonas derivadas da ftalimida e da isatina. 2016.

JIANG, Z. Gu J; WANG C; WANG S; LIU S; JIANG Y; DONG G; WANG Y; LIU Y; YAO J; MIAO Z; ZHANG W; SHENG C. Discovery of highly potent triazole antifungal derivatives by heterocycle-benzene bioisosteric replacement. **Eur J M Chem**. 64: 16-22, 2013.

KHIDRE R.; ABU-HASHEM, A. A.; EL-SHAZLY, M. Synthesis and anti-microbial activity of some 1- substituted amino-4, 6-dimethyl-2-oxo-pyridine-3-carbonitrile derivatives. **Eur J Med Chem**. 46: 5057-5064, 2011.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V de.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3- triazólicos: Histórico, Métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Quim. Nova**. Patos de Minas – MG. v.29, n.3, p. 569 – 579, 2006.

MIMCM, Gonçalves. Azóis: farmacologia e interações medicamentosas. **Trabalho apresentado á Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do graus de licenciatura em Ciências Farmacêuticas**. Porto, 2010.

ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood, 1988; TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos**. Atheneu: Belo Horizonte, 1996.