

O ESTADO DA ARTE DO 1,2,4-OXADIAZOL NA FARMACOLOGIA

Carlos Eduardo Rodrigues Aguiar¹; Talita de Alencar Araújo²; Paula Gabriela Silva Sousa³; Nilton Fernando de Sousa Oliveira⁴; Juliano Carlo Rufino Freitas⁵.

¹ Discentes do Curso de Farmácia, *Universidade Federal de Campina Grande*, educarlos214@gmail.com

² Discentes do Curso de Farmácia, *Universidade Federal de Campina Grande*, talita_alencar100@hotmail.com

³ Discentes do Curso de Farmácia, *Universidade Federal de Campina Grande*, paulagabrielasousa@hotmail.com

⁴ Discentes do Curso de Farmácia, *Universidade Federal de Campina Grande*, Nilton.fernando1998@gmail.com

⁵ Prof. Dr. do Curso de Farmácia, *Universidade Federal de Campina Grande*, julianocrufino@yahoo.com.br

Resumo: Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos que apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas. Eles ganharam grande destaque na década de 60 devido sofrerem rearranjos moleculares e por serem comercializados como fármacos atuando como antitussígeno, vaso dilatador e anestésico local. Este heterocíclico pode ser obtido a partir de fontes naturais ou sintéticas, onde para esta segunda opção existe diferentes metodologias de síntese. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi detalhar a aplicabilidade do 1,2,4-oxadiazol especificamente na farmacologia. Para isto, a metodologia adotada foi uma busca sistemática na plataforma do Periódicos Capes utilizando diferentes combinações entre palavras-chave correspondentes ao tema. A pesquisa evidenciou a relevância dos 1,2,4-oxadiazóis, uma vez que o mesmo pode atuar como grupo farmacofórico tendo a capacidade de inibir diversas enzimas, dentre outras funções. Dessa forma, há um grande interesse no 1,2,4-oxadiazol, principalmente devido as suas propriedades farmacológicas, mostrando que este heterocíclico é bastante promissor para a produção de novos compostos envolvendo diversas aplicações clínicas.

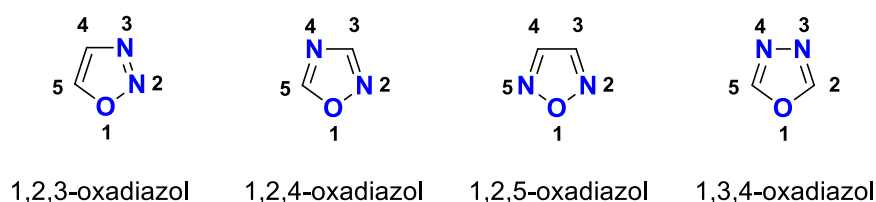
Palavras-chaves: Química Sintética, Heterocíclicos, 1,2,4-Oxadiazóis, Farmacologia.

1. INTRODUÇÃO

Os 1,2,4-oxadiazóis são heterocíclicos de cinco membros contendo três heteroátomos, sendo dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Este heterocíclico apresenta baixo grau de

aromaticidade, sendo melhor descrito como sistema conjugado, e dependendo da disposição de seus heteroátomos, quatro isômeros constitucionais podem ser obtidos (Figura 01).

Figura 01: Isômeros constitucionais.



Fonte: Próprio autor, 2018.

Especificamente, os 1,2,4-oxadiazóis podem ser preparados por diferentes metodologias, no entanto, as duas mais utilizadas no meio acadêmico e industrial são a cicloadição 1,3-dipolar de *N*-óxidos a azometinas, nitrilas e iminoésteres; e a ciclodesidratação da *O*-aciloamidoxima, obtida a partir da reação entre a amidoximas com ácidos carboxílicos e seus derivados (amidas, cloretos ácidos, ésteres e aldeídos) (BARROS, 2012).

Vale ressaltar, que este heterocíclico apresenta inúmeras atividades farmacológicas descritas na literatura (REGUEIRA; FREITAS; FILHO, 2016), sendo isto justificado em parte devido atuarem como bioisótero de grupos ésteres e amidas, uma vez quando hidrolisados *in vivo* levam a formação desses grupos (ANJOS, 2008). Segundo Silva (2014), a alta reatividade deste heterocíclico é devido os mesmos sofrerem rearranjo, graças as suas características estruturais, como a labilidade da ligação NO, e o N-4 apresentar caráter nucleofílico e entre outras características.

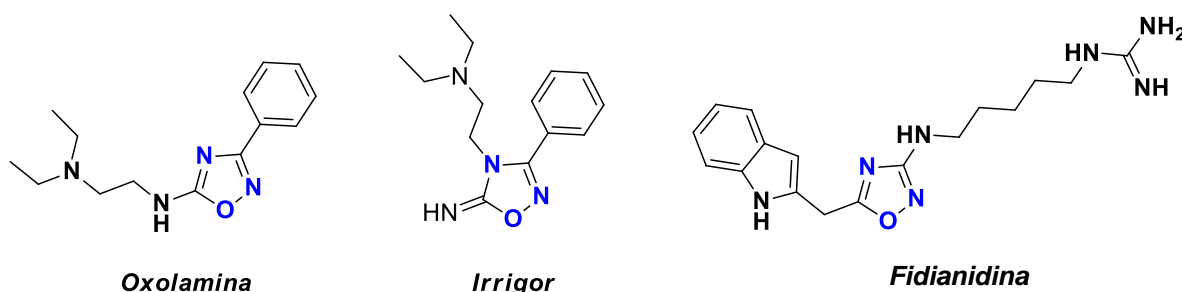
No setor industrial a importância dos 1,2,4-oxadiazóis é inquestionável, uma vez que desde a década de 60, a indústria farmacêutica vem comercializando a Oxolamina (um antitussígeno), e o Irrigor (um vaso dilatador e anestésico local), as estruturas desses dois fármacos estão esboçadas na Figura 02 (FREITAS et al. 2012).

Por muito tempo, pensava-se que os 1,2,4-oxadiazóis só podiam ser obtidos sinteticamente, mas, em 2011, Carbone e colaboradores isolaram uma substância natural proveniente de um molusco (*Phidiana militaris*), o que revelou a presença de alguns compostos contendo este anel heterocíclico, na figura 02 representa a estrutura de uma fidianidia.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico, relatando a aplicabilidade do heterocíclico 1,2,4-oxadiazol na farmacologia, visando a pesquisa de

novos compostos com melhor efeito terapêutico, tomando como base o mecanismo de ação, que por sua vez gera atividades terapêutica.

Figura 02: Estrutura da Oxolamina, Irrigor e Fidianidina.



Fonte: Próprios autores, 2018.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura sistemática, fundamentada em artigos científicos, incluindo artigos originais e de revisão, monografias, dissertações e teses, que compreendem as atividades farmacológicas de compostos contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol.

O estudo foi realizado com base em pesquisas na internet, a partir de leituras de publicações nacionais e internacionais, nos idiomas português (Brasil) e inglês. As fontes utilizadas foram publicadas no período de 2002 a 2018, as quais foram retiradas da base de dados Periódicos CAPES.

Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chaves: 1) propriedades farmacológicas dos 1,2,4-oxadiazóis, 2) bioatividade do 1,2,4-oxadiazol, 3) farmacologia do oxadiazol e 4) síntese de 1,2,4-oxadiazol. Com isso, foram pesquisados um total de 52 documentos, os quais foram avaliados e selecionados apenas 23 documentos.

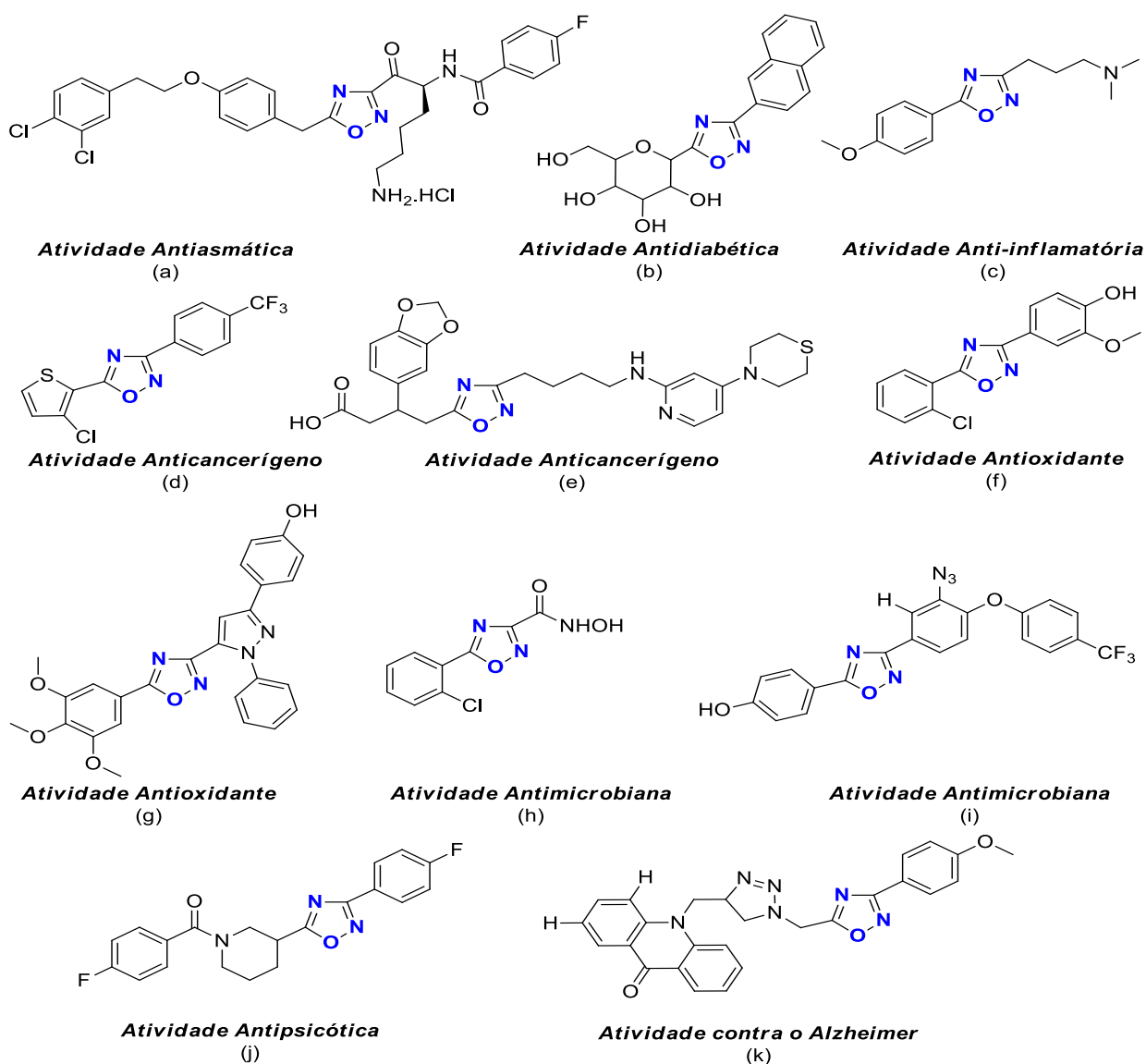
3. ESTADO DA ARTE SOBRE 1,2,4-OXADIAZÓIS

Atualmente, os 1,2,4-oxadiazóis é o objeto de estudo de diferentes grupos de pesquisa espalhados pelo mundo, estuda-o nas mais diferentes áreas da ciência. Isto é facilmente constatado pelo elevado número de publicações e citações envolvendo este tema. Este interesse, em parte é

devido ao núcleo oxadiazólico atuar como grupo farmacofórico ou direcionador molecular (CUNHA; AGUIAR, 2015).

Dentre suas ações farmacológicas cabe destacar: antiasmática, antidiabética, anti-inflamatória, anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana, atividade contra o Alzheimer e antipsicótica. Na figura 03 é representado as estruturas dos compostos que obtiveram melhor eficiência em suas respectivas atividades farmacológicas.

Figura 03: Estruturas contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol, que apresentaram atividade farmacológica.



Fonte: Próprios autores, 2018.

3.1. Atividade antiasmática

Os mastócitos estão envolvidos em doenças alérgicas em virtude de mediadores pró-inflamatórios e numerosos efetores incluindo a serina-protease triptase tetramérica armazenados no interior dessas células. A triptase, propriedades semelhante a tripsina, processa substratos com efeitos imediatos e de longo prazo com todos as respostas fisiológicas associadas à asma. Por exemplo, a triptase ativa os cininogênios, levando bradicinina, que é um potente broncoconstritor. A triptase também processa o peptídeo intestinal vasoativo, ou reduz a quantidade de agentes broncodilatador, e ainda se comporta como um potente mitógeno para células musculares lisas, endoteliais e fibroblastos (PALMER et al. 2006).

Palmer e colaboradores (2006), relatam a aplicação de derivados 1,2,4-oxadiazol como inibidores da enzima humana triptase, diminuindo os efeito da asma. Para compostos que apresentam grupamento 3,4-diclorofenila, este auxilia no bloqueio dos processos oxidativos e na melhoria dos parâmetros farmacocinéticos, como a depuração e o tempo de meia-vida. A figura 03a mostra o heterocíclico que apresentou a melhor concentração inibitória (IC_{50}) da triptase humana na concentração de $0,0025 \mu M$, ou seja, que tem uma boa eficiência utilizando uma concentração muito pequena do composto para inibição da enzima.

3.2. Atividade antidiabética

Como a glicogênio fosforilase é responsável pela degradação de glicogênio e consequentemente a liberação de glicose-1-fosfato, que com uma concentração elevada pode ser responsável pela diabetes. Dessa forma sua inibição pode ser uma abordagem para o tratamento da diabetes (PACE; PIERRO, 2009).

Neste contexto, Tóth e colaboradores (2009) sintetizaram a 3- β -D-glicopiranosil-1,2,4-oxadiazol com diferentes substituintes no C-3, que possuem possuía a propriedade de inibir a enzima glicogênio fosforilase. Assim o derivado que apresentou melhor concentração inibitória para glicogênio fosforilase, foi o que possuía o substituinte 2-naftila ($IC_{50} = 38 \mu M$), representado pela figura 03b.

3.3. Atividade anti-inflamatória

As lipoxigenases são enzimas importante no processo inflamatório, já que participam da biotransformação do ácido araquidônico presente na membrana celular, liberando mediadores químicos como os leucotrienos, que é um dos responsáveis pelo processo inflamatório. Tem-se ainda

que a maioria dos inibidores das lipoxigenases são antioxidantes ou sequestradores de radicais livres, pois a lipoxigenação ocorre devido ao radical ligado ao corado central desta enzima, que pode ser considerado um radical livre (ISPIKOUDI et al. 2010).

Desta maneira, Ispikoudi e colaboradores (2010) mostraram que além dos compostos apresentarem caráter antioxidante, os mesmos ainda pode possuir alto teor lipofílico, o que inibe significativamente as lipoxigenases. Na figura 03c, é possível ver um composto com boa atividade anti-inflamatória, apresentando $IC_{50}=55 \mu M$.

3.4. Atividade anticancerígeno

O câncer é uma doença que possui mais de uma centena de formas diferentes de se manifestar, sendo todas caracterizadas por um crescimento e espalhamento descontrolado de células anormais. Neste contexto, a identificação de drogas que ateam como indutores de apoptose representa uma abordagem atraente para a descoberta de novos agentes anti-câncer (PACE; PIERRO, 2009).

Dessa maneira, Zhang e colaboradores (2005) identificou que a molécula 5-(3-clorotiofen-2-il)-3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol figura 03d como potente indutor da apoptose, este composto tem boa atividade contra várias linhas celulares como a de câncer de mama e colorretal, mas é inativo contra várias outras linhas de células cancerígenas.

A inibição de processos envolvidos no crescimento do tumor, por exemplo, a angiogênese, que é o crescimento de novos vasos e é responsável pela nutrição do tumor. Nas quais células tumorais possuem um receptor de superfície, a integrina $\alpha_v\beta_3$, que reconhece a sequência de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), induzindo ao crescimento de novos vasos. Antagonistas deste receptor são capazes de inibir a angiogênese e portanto parar o crescimento de novos vasos (MAFTEI et al. 2013).

Visando este efeito, Boys e colaboradores (2006), propuseram a síntese de alguns derivados compostos 1,2,4-oxadiazol. Estes compostos foram avaliados como antagonistas da integrina $\alpha_v\beta_3$. Estes antagonistas apresentaram excelente biodisponibilidade, propriedades farmacocinéticas promissoras e alta potência farmacológica. Na figura 03e mostra o composto com melhor atividade antitumoral ($IC_{50} = 0,26 \text{ nM}$), precisando de uma concentração muito baixa para realizar seu efeito farmacológico.

3.5. Atividade antioxidante

Os radicais livres são espécies altamente reativas que possuem em sua estrutura um elétron desemparelhado, conferindo a estas espécies uma certa instabilidade e em consequência a capacidade

de reagirem com outras moléculas contra as quais colidem, retirando elétrons destas substâncias e modificando suas estruturas moleculares. Por isso os antioxidantes visam interceptar os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre seus alvos celulares (CUNHA et al. 2016).

Desse modo Zhao e Liu (2013) mostraram em estudo a propriedade antioxidante do heterocíclico ao sintetizarem seis derivados de 1,2,4-oxadiazol, com o intuito de comparar a habilidade dos compostos em proteger o DNA contra a oxidação por radicais livres. Os autores empregaram estruturas baseadas em um núcleo 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído, o qual os substituintes são representado na figura 03f, na qual mostra o composto que obteve maior porcentagem de inibição da oxidação do DNA em torno de 48 %.

Ningaiah e colaboradores (2013) relataram ainda que a síntese de novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antioxidante, com a determinação da capacidade de proteção de lipídeos. Os autores reportaram uma série de derivados mantendo o sistema central de anéis e variaram os grupos ligados ao carbono C-3 e C-5 dos anéis pirazol e oxadiazol, respectivamente. O derivado com maior atividade antioxidante da peroxidação lipídica em uma concentração de 100 µg/mL foi aquele que teve a introdução de radicais metoxilas nas posições *meta* e *para* da fenila ligada ao anel oxadiazólico (figura 03g), assim como de uma hidroxila na posição *para* da fenila do anel pirazólico potencializou a atividade antioxidante das moléculas.

3.6. Atividade antimicrobiana

A metionina *N*-terminal (NME) é uma enzima essencial para o crescimento bacteriano, e para a produção desta enzima, é necessário o auxílio de duas outras enzimas, a deformilase peptídica e a metionina aminopeptidase (MetAP), que clivam sucessivamente o grupo formil dos resíduos de *N*-formilmetionina, presente na bactéria, dando origem a NME. Entretanto, uma maneira de inibir a NME, é a deleção de um gene que codifica a MetAP, que é considerada letal para as bactérias *Escherichia coli* e *Salmonellatyphymurium*, já que não seriam mais capazes de produzir a NME. Portanto, a MetAP foi selecionada como alvo de interesse na busca por novos antibacterianos, sendo esta uma enzima pertencente à família das metaloproteínas, tendo atividade máxima na presença de apenas um equivalente molar de Co^{2+} , Fe^{2+} ou Mn^{2+} (HUGUET et al. 2015).

Dessa forma, Huguet e colaboradores (2015) realizou estudo mostrando que a síntese de derivados de ácido hidroxâmico contendo 1,2,4-oxadiazóis permite a inibição da MetAP pertencente a algumas bactérias. Os resultados mostram uma maior eficiência dos derivados de ácido

hidroxâmico, independentemente do cátion usado, na figura 03h é apresentado a estrutura com melhor concentração inibitória ($IC_{50} = 0,9 \mu M$) na presença do cátion Fe^{2+} .

Segundo Ding e colaboradores (2015), a classe de antibióticos formada por 1,2,4-oxadiazol atua inibindo a síntese de peptidoglicano, constituinte da parede celular bacteriana, apresenta boa atividade *in vitro* e *in vivo*, apresenta boa biodisponibilidade por via oral, além de exibir ampla atividade contra muitos patógenos bacterianos Gram-positivos. Esse composto é formado por quatro anéis, conforme representado pela figura 03i, sendo necessário um grupo doador de ligação de hidrogênio no substituinte fenila para a atividade antibacteriana. Os autores ainda realizaram modificações em um dos anéis, como a adição de N_3 , para avaliar a relação estrutura versus atividade dessa classe de antibióticos, e dessa forma o composto apresentou uma boa atividade antibacteriana.

3.7. Atividade antipsicótica

Uma das teorias que explica a esquizofrenia é a teoria da hipofunção de receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato), onde esses receptores são responsáveis por antagonizar a ação do glutamato, que por sua vez é o principal hormônio excitatório, pelo fato dos receptores NMDA estarem com sua função diminuída a concentração de glutamato aumenta causando sintomas dessa psicose (BRESSANA; PILOWSKYB, 2003).

Tendo isso em vista, Liu e colaboradores (2008), realizam estudo mostrando uma nova linha de compostos antipsicótico, os moduladores alostéricos positivos (PAMs) do subtipo 5 do receptor de glutamato metabotrópico (mGlu5), em que aumentam a função do receptor de NMDA e podem representar uma nova abordagem para o tratamento da esquizofrenia. O ADX47273 (figura 03j) [*S*-(4-fluoro-fenil)-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona] que foi identificado como um potente e seletivo agonista dos receptores mGlu5, que aumentou, cerca de 9 vezes, a resposta à concentração excitatória (EC) do limiar de glutamato em ensaios fluorométricos de Ca^{2+} , foi de ($EC_{50} = 170 \text{ nM}$) em células 293 de rim embrionário de rato que expressam os receptores mGlu5.

3.8. Atividade contra o Alzheimer

Segundo evidências experimentais e clínicas a acetilcolina (ACh) é um importante neurotransmissor envolvido na regulação de funções cognitivas. Isso é provado pelo processo de envelhecimento, em que os neurônios colinérgicos sofrem moderada degeneração, diminuindo a

função colinérgica, que tem sido relacionada com declínios cognitivos. A acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima que está relacionada a degradação de ACh e conseqüentemente também diminui a função colinérgica, e sua inibição tem apresentado resultados terapêuticos significativos no contexto de doenças que possuem como sintoma déficit cognitivo, como é o exemplo do Alzheimer (MARTINI, 2015). Em que o Alzheimer constitui uma doença neurodegenerativa que pode ser associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação do portador (ZHAO; TANG, 2002).

Tendo isso em vista, Mohammadi-Khanaposhtaniet e colaboradores (2015) mostraram que o composto contendo núcleo 1,2,4-oxadiazol apresentou maior atividade para inibição da enzima AChE ($IC_{50} = 11,55 \text{ IM}$) sendo tão potente quanto o medicamento de referência, rivastigmina ($IC_{50} = 11,07 \text{ IM}$), mostrando-se como um fármaco promissor para o tratamento do Alzheimer. A estrutura do composto é representada pela figura 03k.

4. CONSIDERAÇÃO FINAL

Tendo em vista os aspectos analisados, constata-se que 1,2,4-oxadiazol apresenta atividade terapêutica comprovada, seja como grupo farmacofórico ou auxofórico. O mesmo ainda funciona como bioisómero de grupos ésteres e amidas, conferindo estabilidade ao produto final. A obtenção desse composto tanto de forma sintética quanto natural, permitiu uma maior inclusão do núcleo na elaboração de novos fármacos que são aplicados em diversos usos clínicos. Portanto, vê-se a importância desse composto, já que o mesmo vem sendo estudado por diferentes pesquisadores ao longo dos anos, com o foco em suas ações farmacológicas já comprovadas, e ainda tendo em vista que o 1,2,4-oxadiazol se mostra bastante promissor na formação de novos compostos, devido a sua diversidade de propriedades farmacológicas.

5. REFERÊNCIAS

ANJOS, J. V. *Síntese de 1,2,4-oxadiazóis enantiomericamente enriquecidos e de novos glicoconjugados potencialmente ativos*. 2008. Tese (Doutorado em Química). Departamento de química fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

BARROS, C. J. P. *Síntese e caracterização de 1,2,4-oxadiazóis e O-glicosídeos 2,3-insaturados inéditas*. 2012. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de ciências moleculares, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2012.

BOYS, M. L.; SCHRETZMAN, L. A.; CHANDRAKUMAR, N. S.; TOLLEFSON, M. B.; MOHLER, S. B.; DOWNS, V. L.; PENNING, T. D.; RUSSELL, M. A.; WENDT, J. A.; CHEN, B. B.; STENMARK, H. G.; WU, H.; SPANGLER, D. P.; CLARE, M.; DESAI, B. N.; KHANNA, I. K.; NGUYEN, M. N.; DUFFIN, T.; ENGLEMAN, V. W.; FINN, M. B.; FREEMAN, S. K.; HANNEKE, M. L.; KEENE, J. L.; KLOVER, J. A.; NICKOLS, G. A.; NICKOLS, M. A.; STEININGER, C. N.; WESTLIN, M.; WESTLIN, W.; YU, Y. X.; WANG, Y.; DALTON, C. R.; NORRING, S. A. Convergent, parallel synthesis of a series of β -substituted 1,2,4-oxadiazole butanoic acids as potent and selective α V β 3 receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 839-844, 2006.

BRESSANA, R. A.; PILOWSKYB, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista brasileira de psiquiatria**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 77-83, 2003.

CARBONE, M.; LI, Y.; IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F.; DI PASCALE, A.; CIMINO, G.; SANTAMARIA, R.; GUO, Y.-W; GAVAGNIN, M. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Organic Letters**. Pozzuoli, v. 23, n. 10, p. 2516-2519, 2011.

CUNHA, A. L.; MOURA, K. S.; BARBOSA, J. C.; DOS SANTOS, A. F. Fundamentos químicos da ação dos radicais no organismo. **Diversitas Journal**. Arapiraca, v. 1, n. 1, p. 8-13, 2016.

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

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. S.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FILHO, J. R. F. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**. Recife, v. 4, n. 6, p. 670-691, 2012.

HUGUET, F.; MELET, A.; SOUSA, R. A.; LIEUTAUD, A.; CHEVALIER, J.; MAIGRE, L.; DESCHAMPS, P.; TOMAS, A.; LEULLIOT, N.; PAGES, J-M.; ARTAUD, I.; Hydroxamic Acids as Potent Inhibitors of Fe^{II} and Mn^{II} E. coli Methionine Aminopeptidase: Biological Activities and X-ray Structures of Oxazole Hydroxamate–EcMetAP–Mn Complexes. **ChemMedChem**, p. 1-12, 2012.

ISPIKOUDI, M.; AMVRAZIS, M.; KONTOGIORGIS, C.; KOUMBIS, A. E.; LITINAS, K. E.; LITINA, D. H.; FYLAKTAKIDOU, K. C. Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5635-5645, 2010.

LIU, F.; GRAUER, S.; KELLEY, C.; NAVARRA, R.; GRAF, R.; ZHANG, G.; ATKINSON, P. J.; POPIOLEK, M.; WANTUCH, C.; KHAWAJA, X.; SMITH, D.; OLSEN, M.; KOURANOVA, E.; LAI, M.; PRUTHI, F.; PULICICCHIO, C.; DAY, M.; GILBERT, A.; PAUSCH, M. H.; BRANDON, N. J.; BEYER, C. E.; COMERY, T. A.; LOGUE, S.; ROSENZWEIG-LIPSON, S.; MARQUIS K. L. ADX47273 [S-(4-Fluoro-phenyl)-{3-[3-(4-fluoro-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-methanone]: A Novel Metabotropic Glutamate Receptor 5-Selective Positive Allosteric Modulator with Preclinical Antipsychotic-Like and Procognitive Activities. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 327, n. 3, p. 827-839, 2008.

MAFTEI, C. V.; FODOR, E.; JONES, P. G.; FRANZ, M. H.; KELTER, G.; FIEBIG, H.; NEDA, I. Synthesis and characterization of novel bioactive 1,2,4-oxadiazole natural product analogs bearing the N-phenylmaleimide and N-phenylsuccinimide moieties. **Beilstein journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 2202–2215, 2013.

MARTINI, F. *Avaliação do efeito inibitório do composto orgânico de selênio ebselen na atividade da enzima acetilcolinesterase cerebral de ratos in vitro*. 2015. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica). Programa de pós-graduação em ciências biológicas: bioquímica toxicológica. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; MAHDAVI, M.; SAEEDI, M.; SABOURIAN, R.; SAFAVI, M.; KHANAVI, M.; FOROUMADI, A.; SHAFIEE, A.; AKBARZADEH, T. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Study of Acetylcholinesterase Inhibitors: New Acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole Hybrids. **Chemical Biology e Drug Design**, v. 86, p. 1425-1432, 2015.

NINGAIAH, S.; BHADRAIAH, U. K.; KESHAVAMURTHY, S.; JAVARASETTY, C. Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4532-4540, 2013.

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

PALMER, J.T.; RYDZEWSKI, R. M.; MENDONÇA, R. V.; SPERANDIO, D.; SPENCER, J. R.; HIRSCHBEIN, B. L.; LOHMAN, J.; BELTMAN, J.; NGUYEN, M.; LIU, L. Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based tryptase inhibitors. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 3434-3439, 2006.

REGUEIRA, J. L. L. F.; FREITAS, J. J. R.; FILHO, J. R. F. Preparação de 1,2,4-oxadiazol: sequência didática aplicada em disciplina de síntese orgânica na graduação. **Química nova**, Recife, v. 39, n. 8, p. 1019-1025, jun, 2016.

SILVA, E. E. *Síntese, elucidação estrutural e atividade biológica de uma série de carboidratos contendo 1,2,4-oxadiazóis como aglicona*. 2014. Dissertação (Mestrado em Química). Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2014.

TÓTH, M.; KUN, S.; BOKOR, É.; BENLTIFA, M.; TALLEC, G.; VIDAL, S.; DOCSA, T.; GERGELY, P.; SOMSÁK, L.; PRALY, J-P. Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. **Bioorganic e Medicinal Chemistry**, v. 17, p.4773-4785, 2009.

ZHAO, C.; LIU, Z. Q. Diaryl-1,2,4-oxadiazole antioxidants: synthesis and properties of inhibiting the oxidation of DNA and scavenging radicals. **Biochemie**, v. 95, p. 842-849, 2013.

ZHAO, Q.; TANG, X. C. Effects of huperzineA on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. **European Journal of Pharmacology**, v. 455, p. 101-107, 2002.

ZHANG, H. Z.; KASIBHATLA, S.; KUEMMERLE, J.; KEMNITZER, W.; OLLIS-MASON, K.; QIU, L.; CROGAN-GRUNDY, C.; TSENG, B.; DREWE, J.; CAI, S. X. Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.48, p. 5215-5223, 2005.