



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**1,2,4-OXADIAZOL COMO SCAFFOLD NO DESENVOLVIMENTO DE AGENTES  
ANTINEOPLÁSICOS: UMA REVISÃO**

**MILENA DE CASSIA ALVES MONTEIRO DA SILVA**

CUITÉ-PB

2020

MILENA DE CASSIA ALVES MONTEIRO DA SILVA

**1,2,4-OXADIAZOL COMO SCAFFOLD NO DESENVOLVIMENTO DE AGENTES  
ANTINEOPLÁSICOS: UMA REVISÃO**

Trabalho apresentado à Coordenação do curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas.

Cuité-PB

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

S586u Silva, Milena de Cassia Alves Monteiro da.

1,2,4-oxadiazol como scaffold no desenvolvimento de agentes antineoplásicos: Uma revisão. / Milena de Cassia Alves Monteiro da Silva. – Cuité: CES, 2020.

41 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

Orientador: Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas..

1. Antitumoral. 2. 1,2,4-oxadiazol. 3. antineoplásico. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 54

MILENA DE CASSIA ALVES MONTEIRO DA SILVA

**1,2,4-OXADIAZOL COMO SCAFFOLD NO DESENVOLVIMENTO DE AGENTES  
ANTINEOPLÁSICOS: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Aprovado em:** 23 / 11 / 2020.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

(Prof.) – Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

(Orientador) – UFCG

---

(Prof.) – Dra. Maria Emília Silva Menezes

---

(Prof.) – Me. Cosme Silva Santos

**CUITÉ – PB**

**2020**

*Aos meus pais, Severino Trigueiro da Silva e Gerusa Monteiro da Silva, pela confiança depositada em mim, pelo carinho, pelo apoio e por sempre me encorajar e me fazer acreditar que sou capaz, Dedico.*

## **AGRADECIMENTOS**

Pois dele, por ele e para ele são todas as coisas. A ele seja à glória para sempre (Romanos 11:36). A Deus, todo o meu agradecimento, se hoje estou no final desta etapa da minha vida é devido a ele ter me capacitado, me guiado por caminhos de luz e estar sempre a meu lado segurando minha mão nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Gersa Monteiro da Silva e Severino Trigueiro da Silva, por serem os melhores pais e amigos que poderia ter, por todo o investimento e sacrifícios que fizeram para que meus irmãos e eu tivéssemos uma educação de qualidade, por serem estarem dispostos a me ajudar quando preciso, pelos conselhos, por sempre estarem dispostos a me ouvir. Obrigada por me ensinar a caminhar e assim poder seguir com meus próprios passos. Agradeço pelos valores que me foram ensinados, isso me fez ser quem sou hoje. Sou grata a Deus por ser filha de vocês.

Aos meus irmãos, Silas Alves Monteiro da Silva e Diego Alves Monteiro da Silva, por serem os melhores irmãos que eu poderia ter, agradeço por todo cuidado, carinho e amor que vocês nutrem por mim. Sou a pessoa mais sortuda do universo por ser irmã de vocês.

A minha sobrinha, Maria Luiza Ferreira Monteiro da Silva, você chegou e encheu minha vida com mais amor e alegria, você ilumina minha vida com seu sorriso. Sou a pessoa mais feliz do universo só por ter você em minha vida.

A minha segunda mãe, Lenilda Maria da Silva, por todo o amor que tem por mim e pelos meus irmãos. Palavras não são capazes de expressar a minha gratidão por ter você em minha vida.

A meu tio, Samuel Monteiro da Silva, por todo o apoio dado a minha família e por ser um excelente tio.

A minha tia, Maria Helena Correia, por todo o amor e carinho que sempre teve comigo.

Aos meus amigos de infância, Washington Cavalcanti de Melo Corrêa Júnior, Jorge Luiz Viera Júnior e Paulo Júnior dos Santos Lima, "Felicidade borboleta, é ter amigo que te conheceu ainda largata e já te achava linda; que mesmo antes de suas

belas asas, já apostava em sua capacidade de voar (LUJAN L, 2020).” Agradeço a vocês por todo o companherismo, conselhos, momentos de descontração, por serem sol nos momentos onde a tempestade se fez presente e por toda a alegria advinda desta amizade.

Aos amigos que a UFCG me presenteou, Ennaly Monteiro de Farias, Jamille Silva Menezes, Fransisco Pinto de Carvalho Júnior, Camila Macena de Oliveira Monteiro, Paulo Rogério Moreira da Silva, Fernanda da Silva Santos, Wedja Marcelino da Silva, Moisés C Santos, Christian Inácio Luciano Pessoa, Vanizia Mara Silva Dantas, Tassia Camila Mathias Formiga, Fabiano Geraldo dos Santos, Lailson Suelisson de Almeida Silva e Rodrigo Salusto da Silva, agradeço por todo o apoio durante todo o curso, pelos momentos de alegria, pelos conselhos e pela amizade que se tornou uma irmandade.

Aos amigos do Ensino Médio, Pedro Otávio Trench de Sando, Acácia Bezerra de Freitas e Cynthia Torres Soares Pessoa por toda a amizade, companherismo, momentos de descontração e alegria, vocês foram presentes bons que a vida me proporcionou.

A meu amigo, André Soares Teixeira da Silva, por ter ficado a meu lado no pior momento da minha vida, por todo cuidado, pelos sorrisos espontâneos, pela amizade, pelos conselhos, pela paz que você sempre me proporcionou. Você é um presente que tive a sorte de receber, uma das melhores pessoas que conheço.

As amigas, Cynara Maria Ferreira da Costa e a Thayna Valentim M. Ferreira por todos os ensinamentos, paciência e amizade durante meu estágio supervisionado I.

Agradeço aos professores, em especial a meu orientador Dr<sup>a</sup> Juliano Carlo Rufino de Freitas e a professora Dra<sup>a</sup> Maria Emília Silva Menezes, por todos os ensinamentos, por todas as orientações e contribuições que contaram para a melhoria deste trabalho, agradeço por tudo o que aprendi com vocês, não apenas sobre a matéria, mas também sobre a vida e como ser uma pessoa melhor, eu agradeço. Vocês são exemplo, uma inspiração.

Agradeço a Cosme Silva Santos e a Michel Radan de Vasconcelos Marques pelas contribuições feitas neste trabalho.

Agradeço a Universidade Federal de Campina Grande-PB, a todo corpo docente e a todos os funcionários que compõem o *campus* UFCG-CES, por terem me recebido de braços abertos e com todas as condições que me proporcionaram dias ricos de aprendizagem.

Muito Obrigada a todos!



“Todo mundo tem dentro de si um fragmento de boas notícias. A boa notícia é que você não sabe quão extraordinário você pode ser, o quanto você pode amar, o que você pode executar e qual é o seu potencial.”

*(Anne Frank)*

## RESUMO

Segundo levantamento do Instituto Nacional do Câncer constatou-se que cerca de 623.030 pessoas foram acometidas pelo câncer no Brasil, em 2019. Estima-se que em mulheres o tipo de câncer mais prevalente é o de mama com índice de mortalidade de 29,7% e em homens o câncer de próstata com 29,2%. Especificamente a ação antineoplásica dos compostos oxadiazólicos é extremamente relevante, uma vez que o câncer é um processo de desenvolvimento desordenado das células que acomete o indivíduo tanto por fatores genéticos como fatores ambientais, o que ocasiona o crescimento de células que tendem a ser muito agressivas determinando a formação dos tumores diferenciando-se no tipo através da velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgão vizinhos ou distantes. Deste modo, o presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os 1,2,4-oxadiazol como *scaffold* no desenvolvimento de agentes antineoplásicos.

**Palavras-chave:** 1,2,4-oxadiazol, antitumoral, antineoplásico.

## Abstract

According to a survey by the National Cancer Institute, it was found that about 623,030 people were affected by cancer in Brazil in 2019. It is estimated that in women the most prevalent type of cancer is breast cancer with a mortality rate of 29.7% and in men, prostate cancer with 29.2%. Specifically, the antineoplastic action of oxadiazole compounds is extremely relevant, since cancer is a process of disordered cell development that affects the individual by both genetic and environmental factors, which causes the growth of cells that tend to be very aggressive determining the formation of tumors differentiating in type through the speed of cell multiplication and the ability to invade neighboring or distant tissues and organs. Thus, the present work is a bibliographic review of 1,2,4-oxadiazole as a scaffold in the development of antineoplastic agents.

**Keywords:** 1,2,4-oxadiazole, antitumor, anti-neoplastic.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fórmula estrutural da quinina e antipirina.....	14
<b>Figura 2</b> – Fórmula estrutural do viagra, sulfapiridina e tagamet .....	15
<b>Figura 3</b> – Estrutura molecular do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituido.....	16
<b>Figura 4</b> – Isômeros do oxadiazol .....	17
<b>Figura 5</b> – Conjunto de elétrons livres no heteroátomo do 1,2,4-oxadiazol	17
<b>Figura 6</b> – <i>Phidianidines A e B</i> .....	18
<b>Figura 7</b> – Esquema geral da reação de cicloadição .....	19
<b>Figura 8</b> – Esquema geral da reação <i>O</i> -acilamidoxima .....	20
<b>Figura 9</b> – Estruturas do oxadiazol .....	20

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>N</b>	Nitrogênio
<b>O</b>	Oxigênio
<b>C</b>	Carbono
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>QSAR</b>	<i>Quantitation Structure Acivity Relatuinship</i>
<b>C-4</b>	Carbono 4
<b>GKS-3</b>	Glicogênio Sintase Quinase 3
<b>CL<sub>50</sub></b>	Concentração Letal Média
<b>MEC</b>	Ministério da Educação e Cultura

## LISTA DE SIGLAS

% Porcentagem

® Referência

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	17
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>18</b>
3.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS .....	17
3.2 NÚCLÉO OXADIAZÓLICO.....	20
3.3 PROPRIEDADES E SÍNTESE .....	22
3.4 ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DO 1,2,4-OXADIAZÓIS .....	27
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>29</b>
4.1 Tipo de pesquisa .....	29
4.2 Local de pesquisa .....	29
4.3 Procedimento de pesquisa .....	28
4.4 Critérios de inclusão.....	28
4.5 Critérios de exclusão .....	29
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>30</b>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

## 1 INTRODUÇÃO

Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos são heterociclos de cinco membros que possuem em sua fórmula molecular dois átomos nitrogênicos, um átomo oxigênio e dois átomos carbonos. Embora apresentem duas ligações duplas, estes compostos possuem baixo grau de aromaticidade, sendo melhor classificados como sistemas conjugados (CUNHA; AGUIAR, 2015; FREITAS et al., 2012).

Estes compostos podem ser obtidos através de diferentes estratégias sintéticas, no entanto, duas estratégias se destacam, a saber, a cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrilas à nitrilas e a ciclização de derivados de *O*-acilamidoxima (GUO et al., 2015).

Vale destacar que os 1,2,4-oxadiazóis apresentam várias atividades biológicas tais como, antiasmática, anti-inflamatória, antimicrobiana, antihelmíntica, antitumoral, antidiabética, imunossupressora, neuroprotetora (HAUGWITZ et al., 1985; TYRKOV; SUKHENKO, 2004; BEZZERA et al., 2005; ZHANG et al., 2005; XU et al., 2005; PALMER et al., 2006; YAN et al., 2006; HUHTINIEMI et al., 2008).

Segundo levantamento do Instituto Nacional do Câncer (INCA) constatou-se que cerca de 623.030 pessoas foram acometidas pelo câncer no Brasil, em 2019. Em mulheres, o tipo de câncer mais prevalente é o de mama com índice de mortalidade de 29,7%, enquanto que, em homens, o câncer de próstata é mais prevalente com 29,2% (INCA, 2020).

Especificamente, a ação antineoplásica dos compostos oxadiazólicos é extremamente relevante, uma vez que o câncer é um processo de desenvolvimento desordenado das células que acomete o indivíduo tanto por fatores genéticos como fatores ambientais, o que ocasiona o crescimento de células que tendem a ser muito agressivas determinando a formação dos tumores diferenciando-se no tipo através da velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgão vizinhos ou distantes (KUMAR et al., 2011).

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula que passa a receber instruções errôneas para sua atividade. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-ônco genes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-ônco genes



tornam-se ôncogenes, responsáveis por transformar células normais em células neoplásicas (GOMES et al., 2008; KUMAR et al., 2011; PINHEIRO et al., 2013; LOTTI et al., 2018).

Diante das atividades farmacológicas dos 1,2,4-oxadiazol se faz necessário realizar uma pesquisa bibliográfica sobre estes compostos a fim de utiliza-lo, por exemplo, no tratamento do câncer.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão bibliográfica sistemática sobre os 1,2,4-oxadiazóis como *scaffold* no desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Descrever sobre a importância dos compostos heterocíclicos nitrogenados e suas aplicações na medicina;
- ✓ Apresentar as principais propriedades e aplicações em geral dos oxadiazóis, com enfoque nos 1,2,4-oxadiazóis;
- ✓ Descrever os principais métodos de preparação dos 1,2,4-oxadiazóis;
- ✓ Descrever sistematicamente as aplicações dos 1,2,4-oxadiazóis como agentes antineoplásicos, incluindo uma discussão sobre as vias de atuação destes compostos como antitumorais.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Compostos heterocíclicos nitrogenados e suas aplicações na medicina

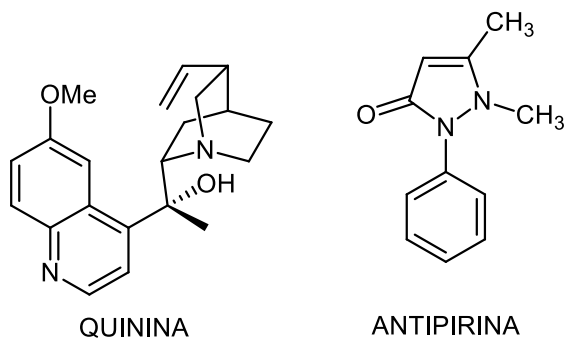
Estratégias modernas no desenvolvimento de novos medicamentos se fundamentam no estudo das funções patológicas que as doenças apresentam, no estudo de vias bioquímicas e na seleção de alvos moleculares. A química medicinal possui papel fundamental em diversos processos que visam à identificação de substâncias bioativas e ao desenvolvimento de novos compostos com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas. Uma classe muito importante nesse campo são os compostos heterocíclicos nitrogenados visto que a ação antineoplásica envolvem múltiplos processos bioquímicos (LOMBARDINO; LOWE, 2011; THOMAS, 2012; BARREIRO; FRAGA, 2014).

Os heterociclos são compostos que possuem pelo menos um heteroátomo (O, N, S, P, Se, entre outros) em seu anel e são de grande importância para os seres humanos, uma vez que mais da metade de todos os compostos orgânicos existentes pertencem a esta classe de compostos, com destaque para os medicamentos alopáticos (EICHER; SPEICHER, 2013; PRADO, 2003).

Vitaku, Smith e Njardarson (2014), apontaram que 59% dos medicamentos aprovados pela indústria farmacêutica americana *Food and Drug Administration* (FDA) possuem um anel heterocíclico nitrogenado em sua estrutura, e 84% dos medicamentos possuem pelo menos um átomo de nitrogênio, que abrange integralmente todos os sistemas do organismo, desde o respiratório até ao neurológico entre outros.

Historicamente os compostos heterocíclicos remete a primórdios do século XVI, quando a Quinina foi usada como princípio ativo para a prevenção e terapêutica da malária, embora fosse estruturalmente desconhecida nessa época. Outro heterocíclico historicamente importante que surgiu em 1887 foi a Antipirina, um composto usado como antitérmico (figura 1) (HOTE; BHOYAR, 2014).

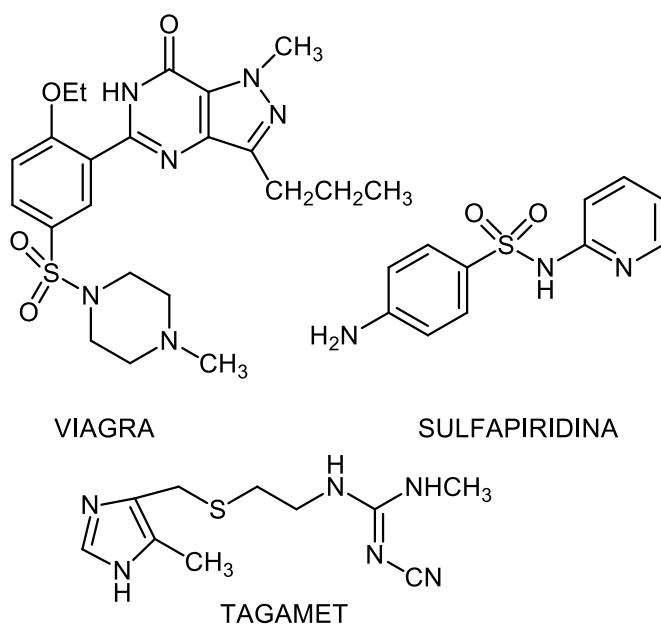
**Figura 1: Formula estrutural da quinina e da antipirina.**



**Fonte: De própria autoria, 2020.**

Em 1938, foi descoberto o primeiro antibiótico denominado Sulfapiridina da classe das sulfonamidas. Durante a década de 70 o medicamento cimetidina que tem como nome de referência Tagamet® foi produzido em grandes quantidades para o combate gastrica e mais recentemente, podemos destacar o citrato de sildenafila, popularmente conhecido como Viagra® usado no tratamento da disfunção erétil (figura 2) (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; VITRY; SHIN; VITRE, 2016).

**Figura 2: Fórmula estrutural do Viagra, da Sulfapiridina e do Tagamet.**

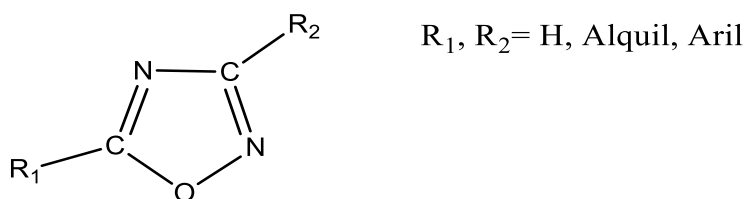


**Fonte: De própria autoria, 2020.**

Em todos os medicamentos descritos pode-se verificar a existência de heterociclos nitrogenados. Entre os mais variados compostos heterocíclicos, uma classe farmacológica que se destaca, devido a suas atividades biológicas, são os 1,2,4-oxadiazóis, compostos estes de cinco componentes que possuem dois átomos de nitrogênio (N), um átomo de oxigênio (O) e dois átomos de carbono (C) em sua estrutura molecular (Figura 3) (FREITAS et al., 2012; SAUER, 2013).

Estes compostos apresentam um amplo espectro de aplicação dentro da química, com destaque para a elucidação estrutural de medicamentos fitoterápicos e na química farmacêutica como agentes quimioterápicos (COTTRELL et al., 2004; BEZERRA et al., 2005).

**Figura 3: Estrutura molecular do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.**



**Fonte: De autoria própria, 2020.**

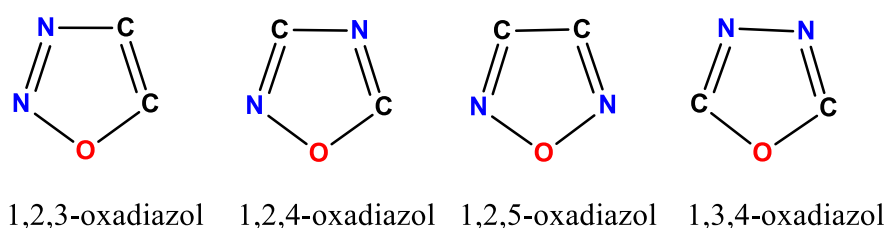
### 3.2 Núcleo oxadiazólico

Os cientistas Tiemann e Krüger, sintetizaram pela primeira vez os compostos oxadiazólicos, os quais são objetos de pesquisa de inúmeros grupos de estudiosos que pretendem averiguar suas funções farmacológicas nos mais diversos campos do conhecimento (PACE; PIERRO, 2009; BORA, DAR, FAROOQUI, 2014).

Os compostos oxadiazólicos possuem uma baixa reatividade em sua aromaticidade e podem ser categorizados dependendo da orientação da posição dos heteroátomos (nitrogênio e o oxigênio) no anel, gerando assim quatro isômeros, sendo eles: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e o 1,3,4-oxadiazol (Figura 4 ) (BORA et al., 2013).

Até então, estes compostos podem aprimorar o potencial da sua junção com outros grupos conforme o meio reacional utilizado, funcionando como um nucleófilo ou um eletrófilo em variadas posições do anel heterocíclico (PACE; PIERRO, 2009; DE FREITAS; DE FREITAS FILHO, 2016).

**Figura 4 : Isômeros do oxadiazol.**

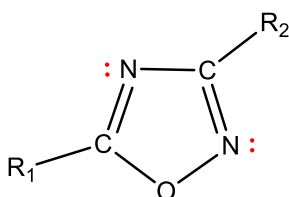


**Fonte: De autoria própria, 2020.**

Estes isômeros possuem diferenças significativas em suas aromaticidades, o que influencia a resposta biológica, contudo, os isômeros 1,3,4-oxadiazol e o 1,2,4-oxadiazol apresentam maior estabilidade, em razão disso se tornaram as classes biologicamente mais investigados (PITASSE-SANTOS; SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018).

Além dessa particularidade, os oxadiazóis, ainda evidenciam em sua fórmula molecular um par de elétron não ligantes sobre seus heteroátomos, aspecto esse que possibilita sua atuação como receptores de ligações de hidrogênio em meio biológico (figura 5) (PADDON; ROW, 2003; SANGI, 2016).

**Figura 5: Conjunto de elétrons livres no heteroátomo do 1,2,4-oxadiazol**



**Fonte: De própria autoria**

Além disso, esses compostos 1,2,4-oxadiazólicos são utilizados como bioisómeros das moléculas orgânicas, a citar, as amidas e os ésteres, com o objetivo de executar melhor as atividades de seletividade, potência, e obter melhores propriedades da matéria como a estabilidade em água e a resistência a deterioração enzimática, particularidades imprescindíveis na química farmacêutica (PITASSESANTOS, SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018).

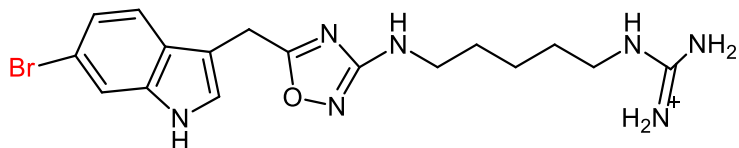
Os 1,2,4-oxadiazol são encontrados em fontes naturais correlacionado a grupos laterais a exemplo dos compostos *phidianidina A* e *phidianidina B* (figura 6) extraídos através do *Phidiana militaris*, um molusco, que em estudos *in vitro* apresentou, alta citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais e não tumorais de mamíferos (CARBONE et al., 2011; VICTAL et al., 2014; CRUZ; BARBOSA; PINTO, 2004).

Outro produto natural contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico é o ácido quisqualico este ácido, obtido a partir de sementes de *Quisqualis indica*, exibe afinidade para o receptor metabotrópico de glutamato tipo II e IV - alvos moleculares atraentes para o tratamento de acidente vascular cerebral, epilepsia e doenças neurodegenerativas (FLIPPEN; GILIARDI, 1976; HERMIT; GREENWOOD; BRÄUNER-OSBORNE, 2004; KOZIKOWSKI et al., 1998).

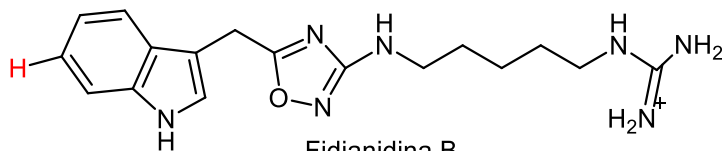
Complementarmente, o composto 1,2,4-oxadiazol pode ser sintetizados através múltiplas estratégias sintéticas sendo as principais a cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila à nitrilas e a ciclização de derivados de *O-acilamidoxima*.

Empregando diversas fontes energéticas, aquecimento convencional, irradiação de micro-ondas como também o ultrassom divergindo no tempo a ser utilizado, no custo do processo final e rendimento final do produto (TAKEMOTO et al., 1975; FLIPPEN; GILARDI, 1976; CARBONE et al., 2011).

**Figura 6: Phidianidines A e B**



Fidianidina A



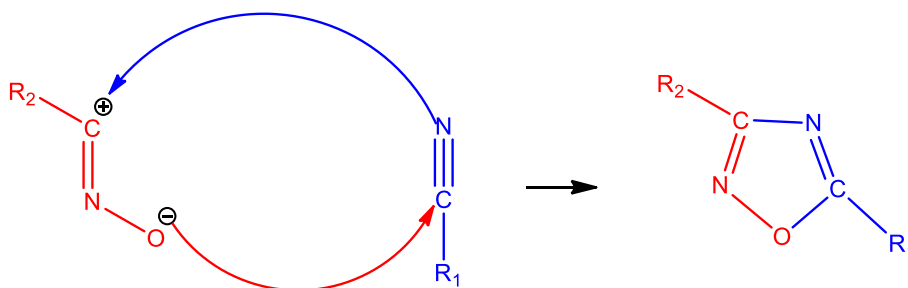
Fidianidina B

Fonte: De própria autoria, 2020.

### 3.3 Propriedades e Síntese

O 1,2,4-oxadiazol pode ser preparado, principalmente, através de duas rotas sintéticas: cicloadição 1,3-dipolar óxidos de nitrilas à nitrilas e a ciclização de derivados de *O*-acilamidoxima. A rota sintética de cicloadição 1,3-dipolar para o desenvolvimento de heterocíclicos é de extrema importância e ocorre através da adição de um óxido de nitrila a um grupo nitrila (Figura 7). Esta reação foi idealizada em 1888 pelo químico alemão Eduard Büchner (PADDON-ROW, 2003; BORA et al., 2013).

Figura 7: Esquema geral da reação de cicloadição.



Fonte: De autoria própria, 2020.

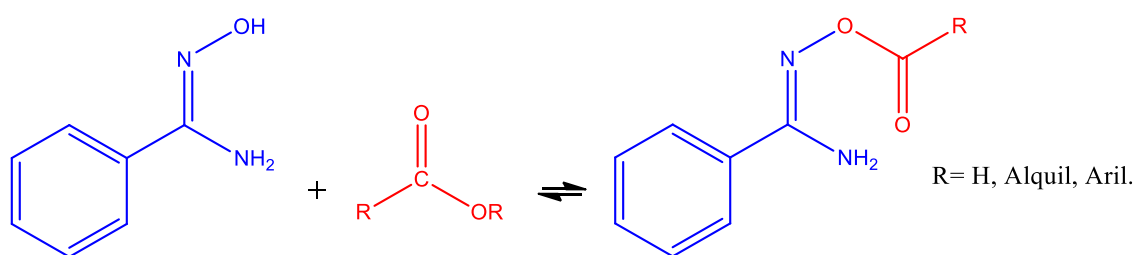
Esta estratégia sintética ocorre quando um elétron do dipolo na conformação 1,3-dipolar interage com o elétron do dipolarófilo, desta forma, o átomo de oxigênio se



liga ao átomo de carbono mais substituído desse dipolarófilo (PADDON-ROW, 2003; DE FREITAS et al., 2012). Segundo Cunha e Aguiar (2015), a região química a ser escolhida para a adição dependerá da natureza e da interação espacial entre os reagentes.

A rota sintética da amidoxima baseia-se na reação de nitrilas com hidroxilamina seguida do tratamento com ácidos carboxílicos ativados ou com seus derivados (ésteres, anidridos, cloretos de ácido, entre outros), processo que é sucedido pela ciclização com eliminação de água, conforme a Figura 8 (KIVRAK; ZORA, 2014; REGUEIRA; DE FREITAS; DE FREITAS FILHO, 2016).

**Figura 8: Esquema geral da reação de O-acilamidoxima.**

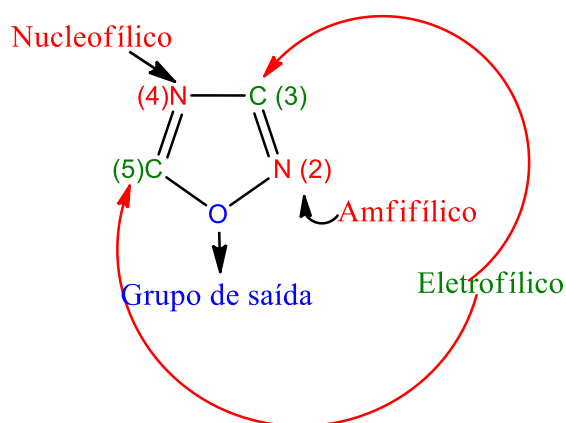


**Fonte: De autoria própria, 2020.**

Essas duas rotas sintéticas, são amplamente empregadas, no entanto, a escolha da estratégia a ser utilizada dependerá da disponibilidade dos reagentes (PACE; PIERRO, 2009).

A reatividade destes compostos heterocíclicos, os 1,2,4-oxadiazóis, está relacionada à ligação entre o oxigênio e o nitrogênio que é uma ligação considerada lábil; ao caráter eletrofílico do carbono 3 e do carbono 5, que é aumentado pela presença substituintes retiradores de elétrons; do caráter anfifílico do N(2), do caráter nucleofílico e levemente básico do N(4); da capacidade do oxigênio do anel para atuar como bom grupo de saída interno; e da presença de uma cadeia lateral que pode estar envolvido em rearranjos intramoleculares (Figura 9) (PACE; PIERRO 2009; GAKH et al., 2013; BORA et al., 2015). Tais atributos tornam os 1,2,4-oxadiazóis estruturas multifuncionais que pode atuar de diferentes maneiras em meio biológico.

Figura 9: Estruturas do oxadiazol.



Fonte: De autoria própria, 2020.

Várias sínteses de 1,2,4-oxadiazóis foram realizadas sob aquecimento convencional, Amarasinghe e colaboradores (2006) reagiram ésteres e amidoximas, sob as mesmas condições experimentais (solvente, base e temperatura). Esta reação foi realizada sob refluxo, fornecendo os produtos com bons rendimentos que variam de 62 a 95% (FELPPEN; GILIARDI, 1976).

Um dos pioneiros na utilização da irradiação de micro-ondas para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis foi o pesquisador Rajendra Mohan Srivastava, o qual relatou uma síntese *one pot*, utilizando uma estratégia rápida e eficiente para melhorar a eficiência de uma reação química, pela qual um reagente é submetido a sucessivas reações químicas em apenas um reator (BEZERRA; SRIVASTAVA; SILVA, 2005; AMARASINGHE et al., 2006; SAUER, 2013).

Freitag e colaboradores (2011), relataram em seus estudos a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de ultrassom e relataram a influência do ultrassom na síntese desse composto oxadiazólico e investigam a influência do solvente na obtenção desse heterociclo. Os solventes investigados foram: acetato de etilo, hexano, tolueno, 1,2-dicloroetano e o tetrahidrofurano (THF). Embora a reação em

THF tenha apresentado melhor rendimento, esta requer duas etapas para a extração final do produto. Deste modo, o acetato de etilo foi o solvente mais satisfatório para a reação, em virtude da sua imiscibilidade com água. Obtiveram os produtos com um tempo de reação de 15 minutos e com excelentes rendimentos (84-98%) (BRETANHA et al., 2011; KRIVAK; ZORA, 2014).

Estas características singulares tornam o anel dos 1,2,4-oxadiazóis um heterocíclico multifuncional cuja reatividade depende fortemente dos reagentes que vão compor sua estrutura. Além disso, eles são compostos altamente estáveis (PACE; PIERRO, 2009). Como destacado por Bostron e colaboradores (2015), o heterocíclico quando disposto na extremidade das moléculas atua de maneira a modular as propriedades biológicas. Em consequência disto, estes compostos podem atuar em diversas propriedades biológicas como antiparasitário, anti-inflamatório, antiparkinson, anticonvulsivante e dentre elas destaca-se a atividade antineoplásica (ZHANG et al., 2005; TIWARI; HOHLI, 2008; BAGHERI et al., 2010; CHAWLA et al., 2010; SAHA et al., 2013; UBARADKA et al., 2013; KRISHNA et al., 2015; PITASSE-SANTOS; SUETH-SANTIAGO; LIMA, 2018).

Voltado ao sistema de saúde público, as novidades tecnológicas em fármacos, possuem maior relevância na ação farmacológica do medicamento, isto é, em uma redução de efeitos adversos e colaterais, de toxicidade, particularidades que estabeleçam vantagens positivas à saúde. Particularidades examinadas no desenvolvimento de medicamentos que possuam este núcleo e que quando associada ao aperfeiçoamento tecnológico, colabora com compostos novos em variadas terapêuticas e com o aprimoramento de características como toxicidade e seletividade em medicamentos (VIDOTTI; CASTRO; CALIL, 2008; CALIXTO; SIQUEIRA, 2008; VITRY; SHIN; VITRE, 2013; WARD et al., 2014).

As concepções citadas são especificidades dos fármacos que se usados de forma não racional pode haver prejuízos a saúde, principalmente, em razão de seus efeitos adversos: efeito diferente e indesejado daquele considerado como principal por um fármaco. Não obstante se torna perceptível a melhoria e o subsídio, no qual medicamentos apresentam a saúde (NASCIUTTI, 2012). Desta forma, a inovação na tecnologia compensa a reduzida potência de atividade dos medicamentos, os efeitos adversos, a resistência e a toxicidade, originando novos compostos que

compreendam esses entraves. Isso colabora tanto para o desenvolvimento de medicamentos através da química medicinal favorecendo assim a indústria tanto quanto para a saúde populacional dada às restrições diante das rápidas modificações que os microrganismos possuem e das enfermidades a serem tratadas, resultando na necessária criação de novas concepções medicamentosas (FERREIRA et al., 2009; THOMAS, 2012; BOTELHO, MARTINS, REIS, 2018).

Como destacado, o 1,2,4-oxadiazol são fortes e potenciais candidatos para contribuição em saúde pública, em virtude das suas mais variadas terapêuticas como, antiasmática, antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana, anticâncer, antiparasitária, entre outras (BOSTROM et al., 2012; AGUIAR; CUNHA, 2015).

Análises das atividades farmacológicas associadas aos compostos oxadiazólicos se expandiram com a evidenciação da ação antitumoral das fidianidinas A e B, demonstrando pesquisas no núcleo 1,2,4-oxadiazol tanto no isolamento quanto em sua síntese e em seus derivados, de equivalente ação farmacológica terapêutica (CARBONE et al., 2011; FREITAS et al., 2012).

### **3.4 Atividade Antineoplásica do 1,2,4-oxadiazol**

O câncer é predominantemente caracterizado pelo crescimento desordenado e descontrolado das células como também um dos tipos mais almejados para terapêutica dessa patologia é através da morte celular (apoptose) seletiva. Todavia existem três linhas de estudo para a contenção da expansão celular anormal e desordenada, que são a indução da auto destruição das células anormais, inibição da enzima glicogênio sintase e inibição da angiogênese (JESSEN et al., 2005; PACE; PIERRO, 2009; GAVA et al., 2010; CUNHA; AGUIAR, 2015).

Pesquisas experimentais existentes com os oxadiazóis colocam em evidência a ação antitumoral nos três tipos de vertentes citadas, possuindo como molécula de atividade celular autodestrutiva resultante do 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol sintetizados pelos pesquisadores Zhang et al. (2005). Os autores estudaram modelos matemáticos que procuram prever características físicas, químicas e biológicas desde simples

experimentos e propriedades calculadas (*Quantitation Structure Activity Relationship – QSAR*); colocando em destaque a estrutura com o substituinte trifluorometila no carbono 4 (C-4) do radical fenila, a qual constatou-se o valor mais satisfatório na inibição de crescimento (0,22  $\mu\text{M}$ ), sendo o mais satisfatório na atividade farmacológica.

Koryakova e colaboradores (2009) sintetizaram uma série do 1,2,4-oxadiazol-5-carboximida e avaliaram a ação desse composto frente na inibição da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3) que atua nas reações de diferenciação e de proliferação celular, para investigar o comportamento da enzima glicogênio sintase. Os autores propuseram que a posição do nitrogênio no anel oxadiazólico esta relacionado a função de inibição da GSK-3 em virtude dos estudos in vitro de derivados pirimidina e piridina constatarem atividade moderada á alta além de tudo da propriedade natural de substituintes no grupo fenila (PACE; PIERRO, 2009; TÓTH et al., 2009; BEDNARCZUK et al., 2010; CUNHA; AGUIAR, 2015).

Todas células cancerígenas apresentam um receptor ( $\alpha\beta_3$ ) na superfície da membrana celular que se faz eficaz ao identificar o sequenciamento de aminoácidos arginina-glicina-ácido aspártico que inibindo a angiogênese. De maneira que, sendo esta a terceira linha de estudo que faz uso do composto oxadiazólico dando a este a função de isómero do grupamento éster e amida em derivados não peptídicos semelhante aos receptores  $\alpha\beta_3$  com o 1,2,4-oxadiazolebutanóico. Esses evidenciam farmacologicamente elevado grau de potência, ideal biocompatibilidade e farmacocinética promissora, o mais vantajoso derivado evidenciou uma concentração letal média ( $CL_{50}$ ) = 0,26  $\mu\text{M}$  (TIWARI; KOHLI, 2008; PACE; PIERRO, 2009; CUNHA; AGUIAR, 2015).

Os impasses existentes nos medicamentos antineoplásicos é o não diferenciamento das células dentro do padrão regular para as células cancerígenas. Entretanto foi averiguado que o 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol pesquisado e desenvolvido por Zhang et al. (2005) ocasionou apoptose seletiva nas células tumorais sem lesionar as que estão normais com melhor potencial de aproveitamento para os cânceres colorretal e de mama.

Outro fator interessante ocorre na produção dos compostos derivados que têm como função inibir a enzima glicogênio sintase, a troca do anel oxadiazólico 1,2,4-

oxadiazol por um anel de 1,3,4-oxadiazol sucedeu posteriormente em uma considerável diminuição da atividade anticancerígena (PACE; PIERRO, 2009; CUNHA; AGUIAR, 2015).

Um acervo de obras literárias a cerca deste tema, relata até então o efeito farmacológico de compostos derivados do 1,2,4-oxadiazol no tratamento do câncer de próstata e leucemia (KUMAR et al., 2011; ZHANG et al., 2013; GAKH et al., 2013).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de pesquisa**

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática. O método de revisão sistemática da literatura consiste em um movimento que tem como fundamento critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes, tendo por finalidade colaborar com a escolha de ferramentas de estudo para o desenvolvimento de artigos com informações originais (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Uma revisão sistemática requer uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade, e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo pesquisado.

Estudos assinalaram a revisão sistemática como opção não apenas para aglomerar informações, mas acompanhar o curso científico de um período específico, auxiliando na construção de novas diretrizes para atuação profissional.

### **4.2 Local de pesquisa**

O estudo bibliográfico foi realizado por meio do acesso remoto disponível pelo Portal periódicos Capes/ MEC.

### **4.3 Procedimento de pesquisa**

A pesquisa foi conduzida entre os meses de janeiro e março de 2020 de forma sistemática, na base de dados do portal periódicos capes que reúne trabalhos acadêmicos e científicos, além de patentes, teses e dissertações entre outros tipos de materiais, cobrindo todas as áreas do conhecimento.

Para busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chave) e combinações do mesmo: 1,2,4-oxadiazol, antineoplásico, antitumoral, anti-câncer.

### **4.4 Critérios de Inclusão**

Inicialmente, artigos que apresentaram as palavras chave no título, resumo e nas palavras-chave foram pré-selecionados.

Realizou-se uma leitura detalhada dos resumos desses artigos, sendo descartados os artigos que não tratavam da ação antineoplásica dos compostos 1,2,4-oxadiazólicos.

Uma vez selecionados, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra, para garantir a qualidade e confiabilidade das informações.

Os critérios de inclusão utilizados no desenvolvimento deste estudo de revisão foram artigos publicados entre os anos 2000 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol indexados na base de dados citada que abordassem o tema proposto.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

Artigos e outros materiais que não continham ideias coniventes com o objetivo do trabalho e publicações que estão fora do período determinado no critério de inclusão.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características químicas dos 1,2,4-oxadiazóis fazem desses compostos importantes heterocíclis com aplicações diferentes áreas do conhecimento. A ação antineoplásica dos 1,2,4-oxadiazóis pode ser atribuída a diferentes vias de atuação, incluindo a indução da auto destruição das células anormais, inibição da enzima glicogênio sintase e inibição da angiogênese.

Como visto o 1,2,4-oxadiazol como molécula biologicamente ativa se destaca dos seus outros isômeros podendo se comportar como bioisosteros de ésteres e amidas tendo como vantagem a resistência a reações de hidrólise. Sua relevância também se deve as várias alternativas sintéticas para sua preparação o que o tornam de grande importância e versatilidade para o desenvolvimento de novos medicamentos aplicáveis ao tratamento do câncer pela indústria farmacêutica.

Certamente, nos próximos anos, veremos um número crescente de estudos usando núcleos oxadiazólicos como *scaffold* no design e síntese de novos candidatos a drogas antineoplásicas, além de outras aplicações terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, Deivson Ferreira et al. Estudos visando a síntese de novos derivados 1, 2, 4-oxadiazólicos 3, 5-dissubstituídos. 2016.

AMARASINGHE, K. K. D. et al. One-pot synthesis of 1, 2, 4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. **Tetrahedron letters**, v. 47, n. 22, p. 3629-3631, 2006.

BAGHERI, S.; SAHEBKAR, A.; GOHARI, A.; SAEIDNIA, S.; MALMIR, M.; IRANSHAHI, M. Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal Ferula species. **Pharmaceutical Biology**, [S.L], v. 48, n. 3, p. 242-246, 2010.

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

BEDNARCZUK, V. O. et al. Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**, v. 11, n. 2, p. 43-50, 2010.

BEZERRA, N. M. M. et al. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1, 2, 4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **II Farmaco**, v. 60, n. 11-12, p. 955-960, 2005.

BEZZERA N.M; DE OLIVEIRA, S.P; SRIVASTAVA, R.M and DA SILVA, J.R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1, 2, 4-oxadiazoles having anti-inflammatory and antitumor properties. **Review II drug**, [S.L], vol.60, n.11-12, p.955-960, 2005.

BORA, O. R; DAR. R; FAROOQUI. M. P. [1,2,4]-oxadiazoles: synthesis and biological applications. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. v.14, n.4, p. 355-369, 2014.

BORA, O.R et al., Novel pyrazoline amidoxime and their 1, 2, 4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [S.L], v.13, n. 07, 2013.

BOSTRÖM, J; HOGNER, A; LLINÀS, A; WELLNER, E; PLOWRIGHT, A, T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry, **Journal of Medicinal Chemistry**, [S.L], n. 55,p. 1817–1830, 2015,

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 215-228, 2018.

BRETANHA et al., Ultrasound- promoted Synthesis of 3-trichloromethyl-5-alkyl (aryl)-1,2,4-oxadiazoles. **Elsevier**, [S.L], vol. 18, n. 3, p.704-707, 2011.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JUNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta médica da Bahia**, v. 78, n. 1, p. 98-106, 2008.

CARBONE, M. et al. Structure and cytotoxicity of phidianidines A and B: first finding of 1, 2, 4-oxadiazole system in a marine natural product. **Organic letters**, v. 13, n. 10, p. 2516-2519, 2011.

CHAWLA, R. et al. Synthesis of novel 1, 3, 4-oxadiazole derivatives as potential

COTTRELL, D. M. et al. Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1, 2, 4-oxadiazoles. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 12, n. 11, p. 2815-2824, 2004.

CRUZ, A. S.; BARBOSA, M. L.; PINTO, T. J. A. Testes in vitro como alternativa aos testes in vivo de Draize In vitro tests used as an alternative to Draize in vivo tests.

**Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 63, n. 1, p. 1-9, 2004.

CUNHA, F. S.; AGUIAR, F.S.; Síntese e bioatividade dos 1,2,4- oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**. Rio de Janeiro, vol. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.

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

DE FREITAS, J. J. R. et al. 1, 2, 4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 670-691, 2012.

DE FREITAS, J. J. R. et al. Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1, 2, 4oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. **Tetrahedron letters**, v. 48, n. 35, p. 6195-6198, 2007.

Desenvolvimento de farmacos. priscilla nasciutti. Disponível em <[http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%C2%B0\\_Semin%C3%A1rio\\_PRISCILLA\\_NASCI\\_UTTI.pdf?1350665635](http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCI_UTTI.pdf?1350665635)> Acesso em: 05.07.2020.

Desenvolvimento de farmacos. priscilla nasciutti. Disponível em <[http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%C2%B0\\_Semin%C3%A1rio\\_PRISCILLA\\_NASCI\\_UTTI.pdf?1350665635](http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRISCILLA_NASCI_UTTI.pdf?1350665635)> Acesso em: 05.07.2020.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A. The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications. **John Wiley & Sons**, 2013.

ENES, Karine Braga et al. Síntese e avaliação biológica de 1, 2, 4-oxadiazóis acoplados a diaminas. 2017.

ERCOLE, F. F; MELO, S. L; ALCOFORADO, C. G. L. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**. Disponível em: <<http://reme.org.br/artigo/detalhes/904>>. Acesso em: 18/07/2020

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, v.6, n.1, p.14-24, 2009.

FLIPPEN, J.L.; GILARDI, R.D. Quisqualic acid. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chem.*, **1976**, 32(3), 951-953)

FLIPPEN, JUDITH L.; GILARDI, RICHARD D. Quisqualic acid. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 32, n. 3, p. 951-953, 1976.

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUERIA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. A.; CALVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS, F. J. R.\* Síntese e aplicações dos 1,2,4- oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**. Recife-PE, vol. 4, n. 6, p. 670-691, 2012.

GAKH, A. A. et al. Identification of diaryl 5-amino-1, 2, 4-oxadiazoles as tubulin inhibitors: The special case of 3-(2-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl) amino-1, 2, 4oxadiazole. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 5, p. 1262-1268, 2013.

GAVA, C. M.; BERMUDEZ, J. A. Z.; PEPE, V. L. E.; REIS, A. L. A. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? **Ciencia Saude Coletiva** 2010; 15(3):3403-3412.

GOMES, R. Et al., A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciência e Saúde Coletiva**. v.13, n.1, p. 235-246, 2008.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Revista Estudos Avançados*. São Paulo, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

HERMIT, M.B.; GREENWOOD, J.R.; BRÄUNER-OSBORNE, H. Mutation-induced Quisqualic Acid and Ibotenic Acid Affinity at the Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 4. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 34811–34817.

HOTE, S. V.; BHOYAR, S. P. Heterocyclic Compound—A Review. **IOSR Journal of Applied Chemistry**, p. 43-46, 2014.

JESSEN, K. A. et al. The discovery and mechanism of action of novel tumor-selective and apoptosis-inducing 3, 5-diaryl-1, 2, 4-oxadiazole series using a chemical genetics approach. **Molecular cancer therapeutics**, v. 4, n. 5, p. 761-771, 2005.

KIVRAK, A.; ZORA, M. A novel synthesis of 1, 2, 4-oxadiazoles and isoxazoles. **Tetrahedron letters**, [S.L], vol. 70, n. 1, p.817, 2014.

KORYAKOVA, A. G. et al. Novel aryl and heteroaryl substituted N-[3-(4phenylpiperazin-1-yl) propyl]-1, 2, 4-oxadiazole-5-carboxamides as selective GSK-3 inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 18, n. 12, p. 3661-3666, 2008.

KOZIKOWSKI, A.P.; STEENSMA, D.; VARASI, M.; PSHENICHKIN, S.; SURINA, E.; WROBLEWSKI, J.T. *a*-substituted quisqualic acid analogs: New metabotropic glutamate receptor group II selective antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 447–452.)

KRISHNA, C. et al. Synthesis and antimicrobial assessment of novel coumarins featuring 1, 2, 4-oxadiazole. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 10, p. 37433751, 2015.

KUMAR, D. et al. Synthesis of novel 1, 2, 4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 7, p. 30853092, 2011.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the medicinal chemist in drug Discovery – then and now. **Nature Reviews Drug Discovery**. London, v.3, n.10, p.853862, 2004.

LOTTI, R. C. B, et al., Impacto do câncer de mama na qualidade de vida. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.57, n.4, p. 367-371, 2018.

MAP, M.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOL, L. M. P. **Revista Chemistry**, v. 109, p. 4140, 2009.

O T M, J. et al. Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 5, p. 1817-1830, 2012.

PACE, A., PIERRO. P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic and Biomolecular Chemistry**,[S.L], vol.7, n. 21, p. 4337-4348, 2009.

PADDON-ROW, M. N. Orbital interactions and long-range electron transfer. **Advances in Physical Organic Chemistry**, [S.L], vol 38, n 1, 2003.

PINHEIRO, B. A. et al., Câncer de mama em mulheres jovens: Análise de 12.689 casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.59, n.3, p. 351-359, 2013.

PITASSE-SANTOS, P.; SUETH-SANTIAGO, V.; LIMA, M. E. F. 1, 2, 4-and 1, 3, 4Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 29, n. 3, p. 435-456, 2018.

PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

REGUEIRA, J. L.; DE FREITAS, J. J. R; DE FREITAS FILHO, J. R. PREPARAÇÃO DE 1, 2, 4-OXADIAZOL: SEQUÊNCIA DIDÁTICA APLICADA EM DISCIPLINA DE SÍNTESE ORGÂNICA NA GRADUAÇÃO. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 10191025, 2016.

SAHA, R; TANWAR, O; MARELLA, M. A; ALAM, M. M; AKHTER, M. Recent updates on biological activities of oxadiazoles. **Mini-reviews in Medicinal Chemistry**, [S.L], vol.13, n. 7, p.1027-1046, 2013.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.

SAUER, A. C. et al. Síntese de 1, 2, 4-oxadiazóis 3, 5-dissubstituídos derivados de Laminoácidos e arilamidoximas sob irradiação de micro-ondas. 2013.

TAKEMOTO, T. et al. Studies on the constituents of *Quisqualis fructus*. I. On the amino acids. **Journal**, 1975.



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

TIWARI, S. B.; KOHLI, D. V. Synthesis of 3-(5-bromo-2, 3-dimethoxy-phenyl)-[1, 2, 4] oxadiazole analogues and their evaluation as anti-Parkinson' s agents. *Medicinal Chemistry Research*, v. 17, n. 2-7, p. 386-398, 2008.

TÓTH, M. et al. Synthesis and structure–activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 13, p. 4773-4785, 2009.

UBARADKA, S. R. et al. Synthesis, characterization and their anticonvulsant, antiinflammatory studies of some novel chromeno oxadiazoles. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 3, p. 1497-1503, 2013.

VICTAL, J. C. et al. Métodos alternativos in vitro e in silico: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, 2014.

VIDOTTI, C. C. F.; CASTRO, L. L. C.; CALIL, S. S. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs?.. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 24, p. 36-45, 2008.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257-10274, 2014.

VITRY, A. I.; SHIN, N. H.; VITRE, P. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. **Journal of pharmaceutical policy and practice**, v. 6, n. 1, p. 2, 2013.

ZHANG, H. Z. et al. 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, n. 16, p. 5215-5223, 2005.

ZHANG, P. et al. A novel oxadiazole analogue of ethacrynic acid, exhibits antitumor activity both in vitro and in vivo by induction of cell apoptosis and S-phase arrest. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 67, n. 1, p. 58-65, 2013.