

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do
vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados
com atividade biológica**

MARÍA TERESA PÁEZ GONZÁLEZ

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

GONZALEZ, M.T.P. Síntese de híbrido ritonavir/lopinavir como inibidor de protease do vírus hiv-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica.2019. 235f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Diversas pesquisas foram realizadas ao longo das últimas décadas, levando ao desenvolvimento de um grande número de fármacos para o tratamento de doenças como HIV, câncer e outros vírus. No entanto, a administração a longo prazo destes fármacos está associada à geração de síndromes, à aparição de novas doenças e abandono do tratamento. Nesse sentido, e com o intuito de buscar moléculas menos prejudiciais, decidimos realizar o estudo de dois tipos de possíveis novos fármacos. O primeiro deles a partir do estudo metodológico de intermediários provenientes de aminoácidos modificados, visando a obtenção de um composto híbrido que poderá atuar como inibidor de protease do vírus do HIV-1, e o segundo a partir do estudo de reatividade do anel 1,3,5-triazina, partindo do cloreto cianúrico e do análise de reações com diversos nucleófilos. Os nossos resultados mostraram que no caso da síntese do híbrido, a dificuldade na purificação dos compostos impediu obter todos os intermediários propostos pelo que a molécula final não foi obtida. Os resultados das triazinas foram mais promissórios, uma vez que a partir dos estudos teóricos foram determinadas possíveis moléculas com atividade biológica, foi determinado que existem mais condições a serem controladas nas reações do cloreto cianúrico. Os derivados propostos foram sintetizados e a atividade biológica foi avaliada. Os resultados biológicos mostraram existe interação molecular das triazinas sintetizadas com diferentes tipos de células de câncer. Finalmente, como parte de nossos estudos de reatividade de triazinas, foram sintetizados derivados de triazina-BODIPY, onde observamos que a extensão da conjugação do anel 1,3,5-triazina, modifica as características fotofísicas do fluoróforo. Todos estes estudos permitem pensar nas triazinas como núcleos interessantes para estudos posteriores.

Palavras-chave: HIV, Antiretroviral, Triazinas, Câncer, BODPIY

CAPITULO 1:

*Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor
de protease do vírus HIV-1*

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, AIDS no inglês) é uma doença pandêmica que possui como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*). Este vírus pertence ao gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*, caracterizado por conter duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou capsídeo, e por um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (FREED, 1998; LEE; EVERALL, 2015; SANKOH et al., 2014; STEVENSON, 2003; YU; OSTER, 2012).

O HIV utiliza como hospedeiro as células CD4 do sistema imune, e utiliza a maquinaria de transcrição destas células para se replica e, assim, ser transportado por todo o organismo. (OMS, 2015). Compreender os mecanismos moleculares do ciclo de vida do HIV provee uma base essencial para o desenho de compostos antivirais e para o desenvolvimento de estratégias para a prevenção da progressão da doença.

1.1. Ciclo de vida do HIV

As sete etapas de replicação do vírus podem ser classificadas em duas fases principais: A primeira fase inclui a entrada do vírion no citoplasma de células do hospedeiro, a síntese da dupla fita de DNA (provírus), a transferência do provirus para o interior do núcleo da célula e, por fim, a integração do DNA do vírus ao genoma do hospedeiro; A segunda fase inclui a síntese de novas cópias do genoma do vírus, a expressão de genes virais, a montagem de vírions por encapsidação do genoma por precursores das proteínas estruturais do HIV, brotamento e processamento final das proteínas virais. (KIRCHHOFF, 2013)

1.1.1. Entrada do vírion:

Os vírus que ainda não infetaram as células hospedeiras geralmente têm uma vida média de 20 a 30 minutos. Já, na célula hospedeira, a proteína de membrana CD4 que é o receptor primário junto aos receptores de quimosinas CCR5 e CXCR4 são os principais responsáveis da fusão do HIV á célula hospedeira por torná-la mais susceptível ao HIV e determinar o tropismo da célula viral (VAN KOOYK; GEIJTENBEEK, 2003).

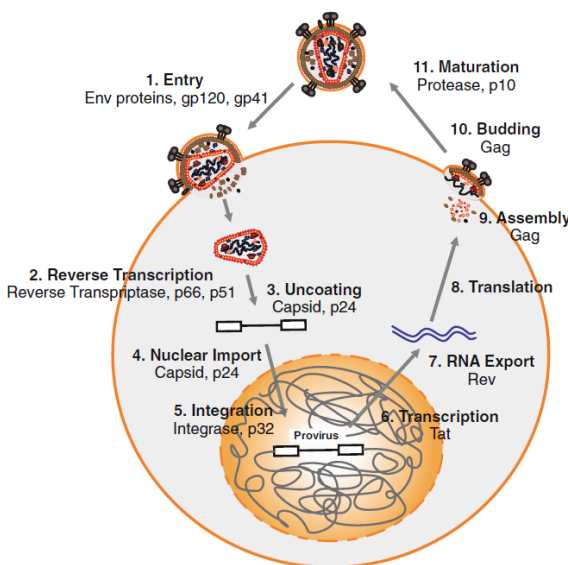


Figura 1. Visão geral da replicação do vírus do HIV., imagem tomada de Kirchoff et al, 2013

1.1.2. Ligação e fusão

A entrada do vírus em células de hospedeiros é um processo complexo, com muitas etapas, que por sua vez oferece uma grande quantidade de possibilidades para a intervenção terapêutica. Diretamente, ou após a ligação inespecífica do HIV à célula alvo, o processo de infecção é iniciado pela interação da glicoproteína viral externa gp120 com o receptor CD4 celular. A ligação à CD4 induz mudanças estruturais nos genes Env do vírus, o que permite a interação entre a gp120 com os co-receptores CXCR4 (X4) ou CCR5 (R5). Apenas as cepas R5 do vírus são transmitidos sexualmente e são encontrados durante infecções crônicas. Por outro lado, as cepas X4 se replicam de forma mais lenta durante o percurso da infecção e estão associadas à rápida progressão da AIDS na ausência de terapia antirretroviral. A interação com os co-receptores induz mudanças que permitem a proteína transmembrana gp41, que geralmente se encontra na forma de complexo proteico com a gp120, inserir o seu peptídeo de fusão hidrofóbico na membrana celular, para realizar o primeiro contato direto entre o vírus e sua célula-alvo. Posteriormente, o complexo gp41-env forma um feixe helicoidal, que puxa as membranas celulares e virais juntas, permitindo assim a fusão do vírion e a liberação do conteúdo da partícula de vírus no interior da célula. (KIRCHHOFF, 2013)

1.1.3. *Transcrição reversa*

Após a etapa de fusão, a informação genética do vírus entra na célula e os RNAs virais são transcritos em DNA de cadeia simples no processo conhecido como transcrição reversa. Este mecanismo molecular é realizado por uma enzima chamada transcriptase reversa que é uma proteína polimerase com características distintas da análoga, polimerase II, responsável do mecanismo de transcrição normal do DNA para RNAm (KIRCHHOFF, 2013).

1.1.4. *Entrada não revestida e nuclear*

Este passo refere-se à desmontagem do capsídeo viral antes da importação do genoma do vírus para o núcleo. Os capsídeos permanecem intactos por várias horas, esta estabilidade é crítica para o processo de infecção por HIV-1. Além disso, o processo denominado descamação está associada à transcrição reversa, desde que este processo ocorre ao mesmo tempo que a transição do complexo de transcrição reversa para o complexo de pré-integração, que é importante para integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira (ARHEL, 2010).

1.1.5. *Integração*

Após a geração bem-sucedida do DNA e seu transporte através da membrana nuclear, o HIV deve inserir seu material genético no genoma da célula hospedeira para levar a cabo a expressão gênica. Uma vez que o DNA viral é inserido no DNA genômico do hospedeiro, por uma enzima chamada integrase, a célula geralmente é infectada pelo restante de sua vida útil. Como parte do genoma da célula hospedeira, o DNA pró-viral é replicado junto com o DNA hospedeiro, e assim, a disseminação da infecção pode ser alcançada, seja pela infecção de novas células ou pela multiplicação de células que já contenham o DNA viral.

Em algumas células de vida longa, como células T de memória, o genoma viral, pode permanecer inativo. Isso constitui um grande problema para a erradicação viral, porque, enquanto o provírus permanece inativo, não é reconhecido pelo sistema imunológico e, portanto, não é eliminado. (KIRCHHOFF, 2013)

1.1.6. *Transcrição*

Em células infectadas, o provírus de HIV integrado serve de modelo para a transcrição dos RNAs mensageiros virais pela enzima polimerase II. A expressão gênica viral é estritamente dependente de fatores de transcrição celular, como o NF- κ B (factor nuclear kappa B) e o NFAT (Fator de atividade nuclear de células T, por suas siglas em inglês). Durante este processo, a proteína Tat transativadora é necessária para a expressão de genes virais eficazes. Assim, Tat se

liga a uma sequência específica na região 5' LTR, denominada elemento de resposta à transativação (TAR). A proteína Tat então, permite a síntese eficiente de transcritos de HIV completos, sendo mais de 25 mRNAs diferentes, em três classes de tamanho distintos, que são gerados por *splicing* alternativo. (NIH, 2009)

1.1.7. Tradução e Montagem

Os RNAs virais totalmente processados, codificam as proteínas Tat, Rev. e Nef. A proteína Tat aumenta a transcrição viral e o alongamento do RNA, a Rev medeia o transporte de RNAs simples, e parcialmente processados, para o citoplasma; enquanto a Nef realiza um grande número de funções, mas basicamente, parece tornar a célula infectada menos visível para o sistema imunológico, por modulação negativa de vários receptores de superfície. A síntese de Tat e Rev permite a geração de mRNA sem calda polyA, que por sua vez expressa o Gag e os precursores de Gag-Pol, que são então processados para as principais proteínas estruturais e enzimáticas.

A montagem viral é um processo complexo e altamente ordenado no qual a mordaca e os precursores de Gag-Pol se multimerizam via interações entre as proteínas Gag. Finalmente dois copias de RNA viral são recrutadas para o complexo Gag-Pol, pela interação entre as assas de empacotamento de sinal com os dedos de zinco presentes no domínio NC terminal do Gag. Além disso, a proteína Vif viral, que antagoniza o fator de restrição APOBEC3G, bem como alguns fatores, também são recrutados para os locais de montagem do vírion e são incorporados em partículas virais. A acumulação de proteínas virais e RNA na membrana plasmática induz primeiro a sua curvatura e, subsequentemente, a formação de uma partícula esférica revestida por membrana. (KIRCHHOFF, 2013; NIH, 2009)

1.1.8. Brotamento

A liberação da progênie viral a partir de células infectadas é chamada de brotamento. O domínio final do Gag e a proteína celular Tsg101, são responsáveis por permitir que o HIV recém-formado consiga entrar na corrente sanguínea (MARTIN-SERRANO; NEIL, 2011).

1.1.9. Maturação

As partículas do HIV são convertidas numa forma imatura e não infecciosa, morfológicamente caracterizada por uma fina camada de precursores Gag e Gag-pol arranjadas de forma radial. Logo depois do brotamento, a protease viral é ativada e cliva os precursores de Gag e Gag-pol gerando os componentes finais. Como consequência, a configuração das proteínas é

reorganizada para deixar o vírus viabilizado para infectar outra célula (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011)

1.2. Terapia Antirretroviral

O primeiro medicamento antirretroviral desenvolvido foi a zidovulina (ZDV), que foi inicialmente descoberto por Jerome Horwitz do Instituto de Câncer Barbara Ann Karmanos, em 1964. Embora tenha sido sintetizado como falso nucleosídeo para o tratamento de neoplasias, com resultados pouco promissórios, em 1985 Mitsuya e Broder verificaram que o fármaco tinha poderosa ação anti-HIV *in vitro*, o artigo deste resultado foi publicado em 1990 (MITSUYA; YARCHOAN; BRODER, 1990), em 1987 a ZDV já havia sido aprovada para o tratamento do AIDS. A partir deste ponto na história foram desenvolvidos um inúmero de candidatos a fármacos, com potencial propriedade antirretroviral (CHUPRADIT et al., 2017; ECKHARDT; GULICK, 2017), no entanto, apenas 27 destes estão aprovadas pelo FDA para uso, e 18 pela ANVISA no Brasil (ANVISA, [s.d.]).

Foi graças ao conhecimento das diferentes fases do ciclo de vida do vírus do HIV que foi possível obter avanços para o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais para o tratamento da AIDS. Nesse sentido, as diferentes estratégias para desenvolvimento de terapia antirretroviral contra HIV, pode ser organizada segundo o mecanismo de ação, conforme mostrado na **Figura 2**.

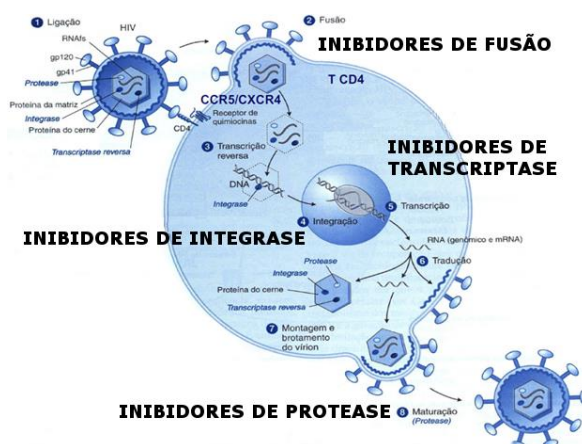


Figura 2. Intervenção farmacológica para o HIV. Imagen adaptada de:

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4142236/mod_resource/content/1/antivirais%2C%20oct%202017.pdf

1.2.1.2. Maraviroque

Sintetizado pela farmacêutica Pfizer, é um antagonista dos receptores de quimiocina, que evita que o HIV penetre nas células saudáveis, através do bloqueio do receptor CCR5. O maraviroque impede a infecção pelo HIV de células T CD4, (ABEL et al., 2008).

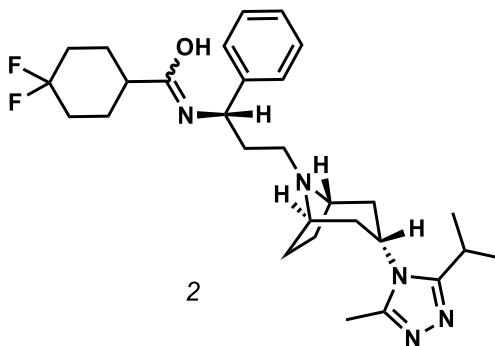


Figura 4. Representação estrutural do Maraviroque.

1.2.2. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)

Os Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são pró-fármacos análogos de dideoxynucleosídeos (RENATA QUEIROZ DE FARIAS et al., 2006). eles bloqueiam a transcriptase reversa por terem suas estruturas químicas semelhantes ao substrato usado por esta enzima, durante o processo de síntese do DNA (GARFORTH; PARNIAK; PRASAD, 2008). Atualmente, no mercado, existem sete medicamentos deste tipo aprovados pelo FDA capazes de inibir a enzima transcriptase reversa, são eles: zidovudina (AZT, 1987), zalcitabina (ddC, 1992), Estavudina (d4T, 1994), lamivudina (3TC, 1995), abacavir (ABC, 1998), Emtricitabina (FTC, 2003) e Tenofovir (TDF/2001, TAF/2014) (AIDSINFO, 2016; COMMISSIONER, [s.d.]).

1.2.2.1. Zidovudina (AZT):

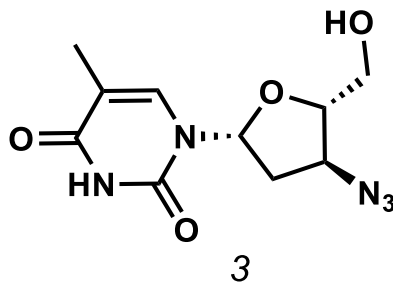


Figura 5. Representação estrutural da zidovudina

A zidovudina é um análogo da timidina. Quando este fármaco é administrado e alcança as células-alvo, ocorre uma cadeia de fosforilização no interior da célula, formando o derivado fosforilado quem é que compete com o substrato endógeno (trifosfato de timidina), uma vez que é incorporado às cadeias do DNA viral, interrompe prematuramente o crescimento da cadeia de DNA e por tanto a replicação do vírus. (RAVI; KOTREKA; SAHA, 2008).

1.2.2.2. Zalcitabina (ddC)

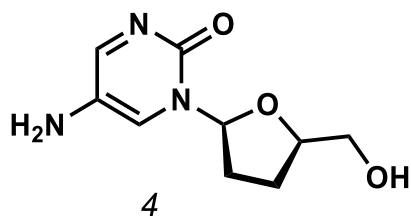


Figura 6. Estrutura da Zalcitabina

A zalcitabina é um análogo da pirimidina. Após a administração deste fármaco, ocorre uma série de reações de fosforilação nas células T, desta forma o trifosfato de ddC, funciona como um substrato para a transcriptase reversa do HIV, terminando o alongamento da cadeia.(PASCUET et al., 2011)

1.2.2.3. Estavudina (d4T)

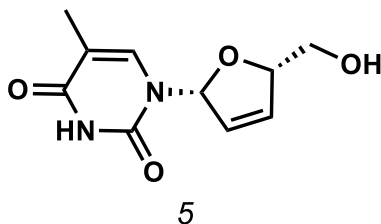


Figura 7. Estrutura da Estavudina

A estavudina também é um análogo de timidina. Seu mecanismo de ação envolve a competição com este nucleotídeo natural, durante o processo de formação de ácido nucléico, após fosforilação intracelular para formação do trifosfato de estavudina, o que resulta na interrupção da formação da cadeia de DNA.(MAGULA; DEDICOAT, 2015)

Capítulo 1.

GONZALEZ, M T P

1.2.2.4. *Lamivudina (3TC)*

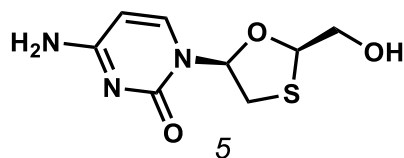


Figura 8. Estrutura da Lamivudina

A Lamivudina foi sintetizada pelo laboratório Biochemical Pharmacy of Laval, Quebec, Canadá. É um nucleosídeo sintético que, após fosforilação, torna-se um análogo a nucleotídeos naturais, inibindo a ação da transcriptase reversa e interrompendo a cadeia de formação de ácidos nucléicos e a replicação do vírus (“Lamivudine”, 1996; OHTA; SHINKAI, 1997).

1.2.2.5. *Abacavir (ABC)*

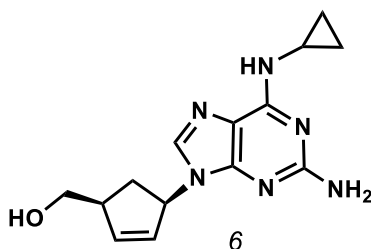


Figura 9. Estrutura do abacavir

O abacavir é um fármaco análogo da guanosina (RANG & DALE, 2005), com atividade contra o HIV, é um agente antiviral seletivo para os vírus HIV-1 e HIV-2, incluindo cepas isoladas resistentes à lamivudina, zidovudina, zalcitabina, didanosina ou nevirapina. Estudos *in vitro* demonstraram que o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima transcriptase reversa por competição com o seu nucleosídeo análogo o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucléico e interrupção do ciclo de replicação viral. (PASCUET et al., 2011).

1.2.2.6. *Emtricitabina, FTC*

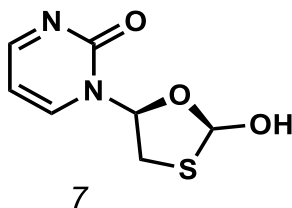


Figura 10. Estrutura da emtricitabina

É um derivado da lamivudina ativo contra HIV-1, HIV-2 e vírus da hepatite B. Foi aprovado pela FDA para uso em 2003, e é atualmente recomendado como parte de um regime terapêutico inicial (RIBERA et al., 2017).

1.2.2.7. *Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)*

Aprovado pela FDA em 2001, TDF (um pró-fármaco do tenofovir) é hidrolisado a tenofovir em ambiente intracelular e fosforilado ao metabolito ativo, o tenofovir difosfato. O tenofovir é um análogo nucleotídeo da deoxiadenosina monofosfato, com atividade contra o HIV-1, HIV-2 e vírus da hepatite B (HBV). Devido à sua vida média longa (17 horas), é administrada uma vez por dia com outras drogas anti-retrovirais (MASHO; WANG; NIXON, 2007).

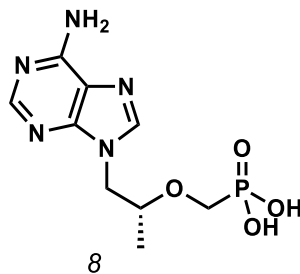
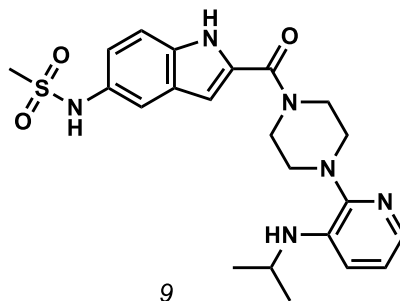


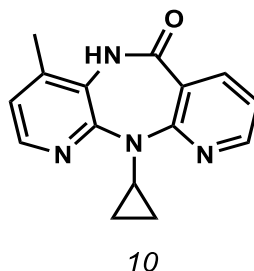
Figura 11. Estrutura do Tenofovir

1.2.3. *Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs)*

Existem no mercado cinco medicamentos com fármacos inibidores de enzima transcriptase reversa não-nucleosídicos, são eles: nevirapina (NVP, 1996), efavirenz (EFZ, 1998); delavirdina (DLV, 1997), Rilpivirne (2011) e etravirine (2008) (AIDSINFO, 2016). A seguir são apresentados os fármacos desta classe.

1.2.3.1. *Delavirdina (DLV)***Figura 12.** Estrutura da Delavirdina

Este é um fármaco não nucleosídeo inibidor potente e específico da transcriptase reversa. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do efavinez, já que se liga diretamente à transcriptase reversa do vírus do HIV-I e bloqueia a atividade do RNA-DNA polimerase dependente de DNA, provocando a ruptura do sitio catalítico da enzima (TRAN; GERBER; KERR, 2001)

1.2.3.2. *Nevirapina (NVP)***Figura 13.** Estrutura da nevirapina

A nevirapina foi aprovada em 1996 pela FDA para o uso na terapia antirretroviral. Esta molécula liga-se diretamente a transcriptase reversa, bloqueando a atividade de polimerase da enzima por incapacitar seu sitio catalítico (PASCUET et al., 2011).

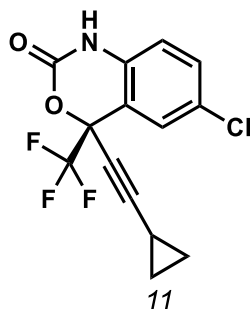
1.2.3.3. *Efavirenz (EFZ)*

Figura 14. Estrutura do efavirenz

O EFZ é um fármaco antiretroviral de primeira linha semelhante à os outros fármacos ITRNNs ele inibe a transcriptase reversa, embora, ele não requer de fosforilação para interagir com enzima, tem alta capacidade de permear ao sistema nervoso central, o que leva a efeitos colaterais neuropsiquiátricos, principalmente relacionados ao humor e distúrbios do sono. O EFZ.(PIERCE et al., 1998).

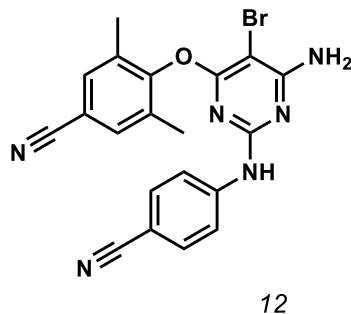
1.2.3.4. *Etravirina*

Figura 15. Estrutura do etravirina

A etravirina exerce seus efeitos através da inibição direta da enzima transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e, conseqüentemente, bloqueia a atividade da polimerase dependente de DNA e dependente de RNA (KAKUDA; SCHÖLLER-GYÜRE; HOETELMANS, 2011).

1.2.3.5. Rilpivirina

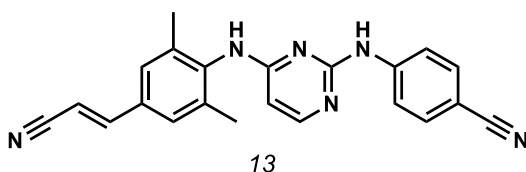


Figura 16. Estrutura de rilpivirina

A rilpivirina **48** é um potente ITRNN que demonstrou grande eficácia no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) em pacientes ainda não tratados. A rilpivirina é um fármaco ativo contra uma extensa variedade de cepas virais resistentes a ITRNN de primeira geração. A rilpivirina apresenta um perfil farmacocinético muito favorável, embora, como sua absorção depende do pH gástrico, deve ser administrada com alimentos para garantir sua correta absorção. Seu metabolismo é mediado pelo citocromo P450 (CYP) 3A, portanto interações potenciais devem ser consideradas quando administradas em conjunto com indutores ou inibidores dessa via enzimática (PORTILLA; ESTRADA, 2013).

1.2.4. Inibidores de integrase

Estes compostos têm a capacidade de prevenir o processo de integração mesmo após a formação do chamado complexo pré-integrativo, formado pelo DNA viral, integrase e outras proteínas (PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002). Atualmente há 3 moléculas aprovadas pelo FDA Raltegravir (2007), dolutegravir (2013) e elvitegravir (2012)(COMMISSIONER, [s.d.]).

1.2.4.1. Raltegravir

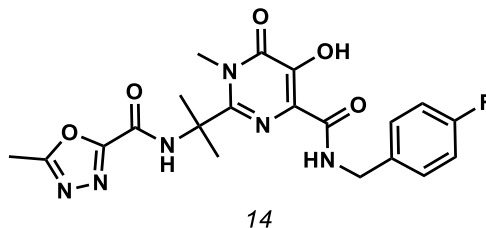


Figura 17. Estrutura do raltegravir.

Raltegravir, também conhecido como MK-0518, é um dos primeiros antiretrovirais inibidores da integrase, foi aprovado em 2007 pelo FDA. Este medicamento inibe a integrase evitando que o DNA viral seja inserido no DNA do hospedeiro (MUKUND et al., 2012)

1.2.4.2. *Elvitegravir*

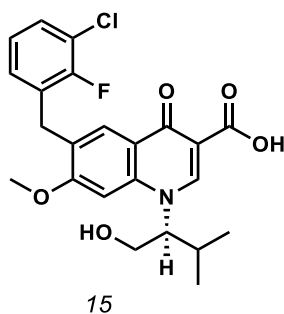


Figura 18. Estrutura do elvitegravir

Elvitegravir é um inibidor das cadeias de integrase do vírus de HIV-I, também é um inibidor do citocromo P450. A co-formulação, elvitegravir / emtricitabine /tenofovir, é um regime de primeira linha recomendado em diretrizes mundiais. (ECKHARDT; GULICK, 2017; RÁDL et al., 2016).

1.2.4.3. *Dolutegravir*

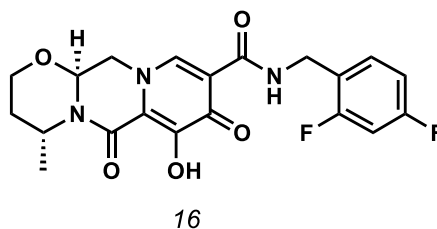


Figura 19. Estrutura do Dolutegravir

É outro dos mais recentes compostos aprovados pelo FDA para o tratamento do HIV, é um inibidor de integrase, ele se liga ao sítio ativo da enzima bloqueando a etapa de transferência do filamento na integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) do retrovírus, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV (SHANKAR et al., 2014)

1.2.5. *Inibidores de protease:*

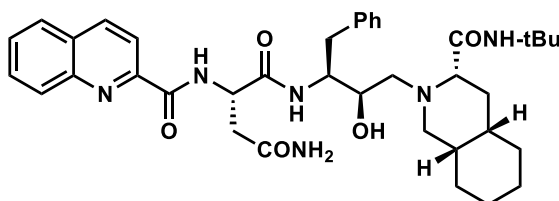
Os inibidores de protease interferem no processamento das poliproteínas no vírion em brotamento e resultam em partículas não-infecciosas. O maior problema encontrado para este tipo

de fármaco, é a lipodistrofia (redistribuição de gordura, de modo que os membros tornam-se magros e a gordura é depositada ao longo do abdômen e do dorso superior) e hiperglicemia que causa seu uso prolongado(ECKHARDT; GULICK, 2017).

São dez os medicamentos capazes de inibir a enzima protease existentes no mercado: saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV/r), nelfinavir, amprenavir, atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV), tipranavir e darunavir (DE SOUZA; DE ALMEIDA, 2003)

1.2.5.1. Saquinavir

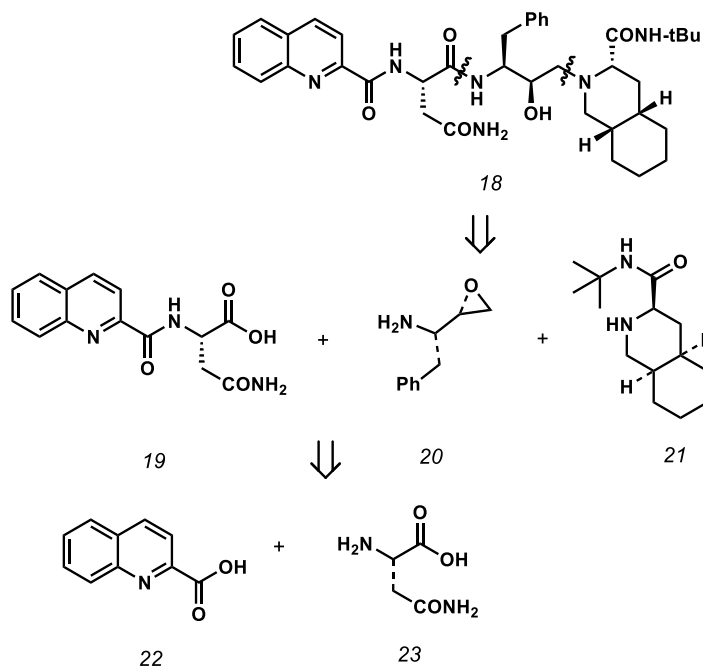
Foi o primeiro inibidor de protease aprovado pelo FDA em 1995 para o tratamento do AIDS sob os nomes comerciais de tradenames Invirase®, Fortovase®. Saquinavir, foi descoberto por Hoffman-La Roche(GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



17

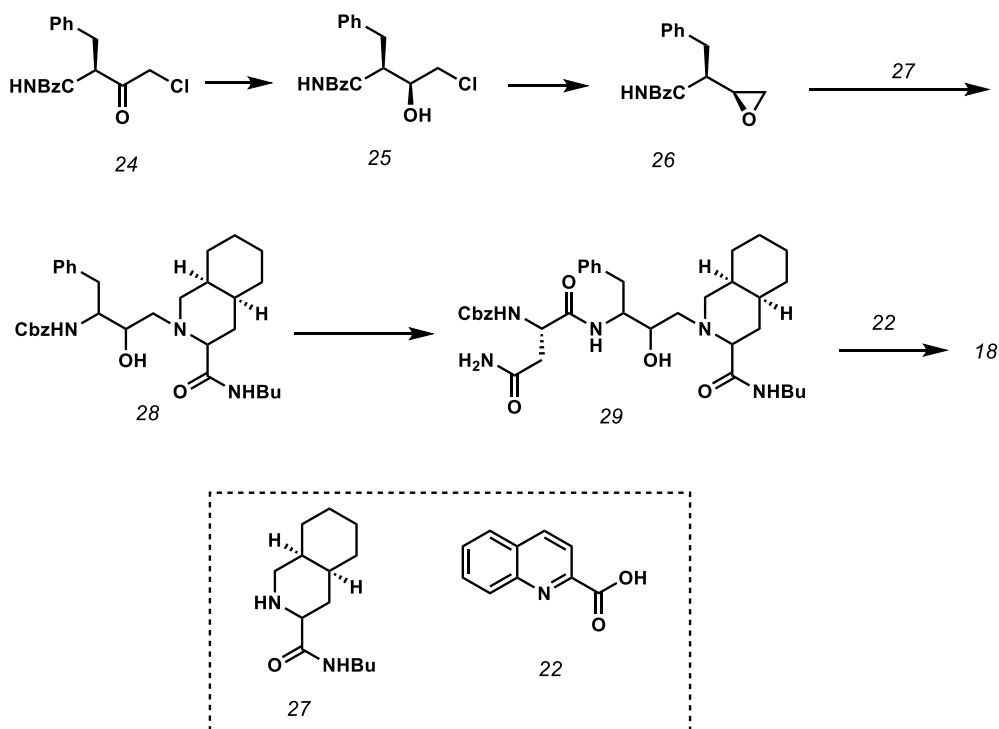
Figura 20. Estrutura do Saquinavir.

Várias rotas sintéticas foram publicadas para a síntese do saquinavir. No entanto a análise retrosintética mostra que todas elas começam a partir dos fragmentos **21**, **22** e **23**, (**Esquema 1**). (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)A seguir é descrita apenas uma das síntese mais clássica.



Esquema 1. Retrosíntese do Saquinavir

Saquinavir é preparado a partir da clorometil cetona **24**. A redução de **24** com boro-hidreto de sódio produz o álcool **25**, o tratamento de **25** com hidróxido de potássio fornece o epóxido correspondentes **26**, que por sua vez é aberto com a deca-hidroisoquinolina **27** para dar **28**. A desproteção de **28** e acoplamento á N-Cbz-L-asparagine gera **29**, que em reação com **22** usando ácido quinaldico , N-hidroxissuccinimida (NHS) e DCC produz o saquinavir **18** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001; PARKES et al., 1994)



Esquema 2. Síntese de Saquinavir

1.2.5.2. Ritonavir (RTV)

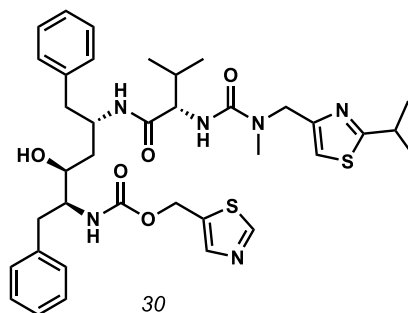
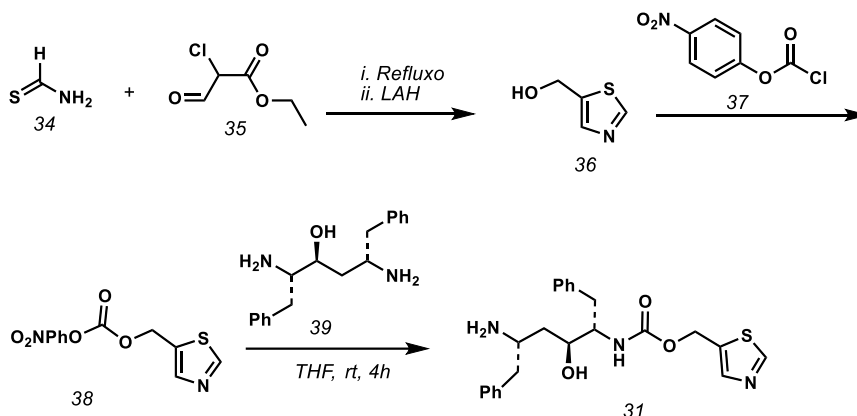


Figura 21. Estrutura do Ritonavir

O Ritonavir é um sal do ácido paratoluenossulfônico, com ampla distribuição tecidual. É um inibidor de protease viral com especificidade para o vírus HIV-1, utilizado com frequência nos esquemas de antiretroviraos combinados para gestantes contaminadas. Mais da metade dos pacientes apresenta efeitos colaterais gastrointestinais, assim como elevação do colesterol, triglicérides enzima hepáticas e creatina- fosfoquinase (ECKHARDT; GULICK, 2017).

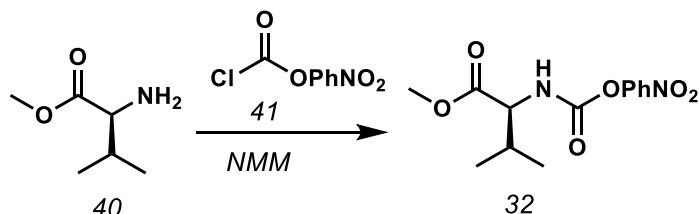
A síntese do ritonavir mostrada no **Esquema 3**, está descrita a partir da obtenção dos fragmentos chave **31**, **32** e **33**. A síntese do primeiro intermediário **31**, ocorre a partir da

condensação de tioformamida **34** e etil-2-cloro-2-formilacetato **35** que resulta no 5- hidroximetil-tiazole **36**. que é convertido ao correspondente p-nitrofenil-carbonato **38**. O acoplamento de **38** com a diamina **39** fornece o carbamato **31** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



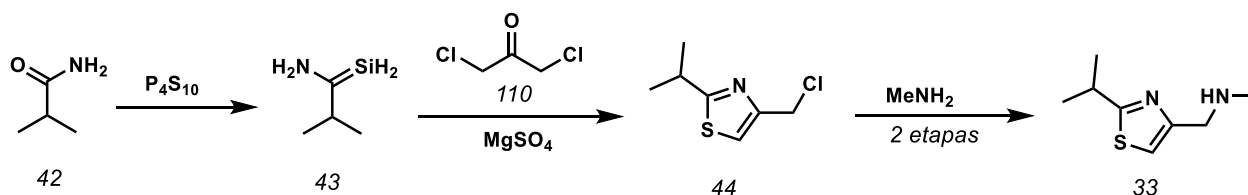
Esquema 3. Síntese do intermediário chave 104

A síntese do segundo fragmento de ritonavir é realizado pelo acoplamento do éster metílico de valina **40** com N-metil-N-[(2-isopropil-4-tiazolil)-metil]-amina.**41** Assim, como mostrado no **Esquema 4** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



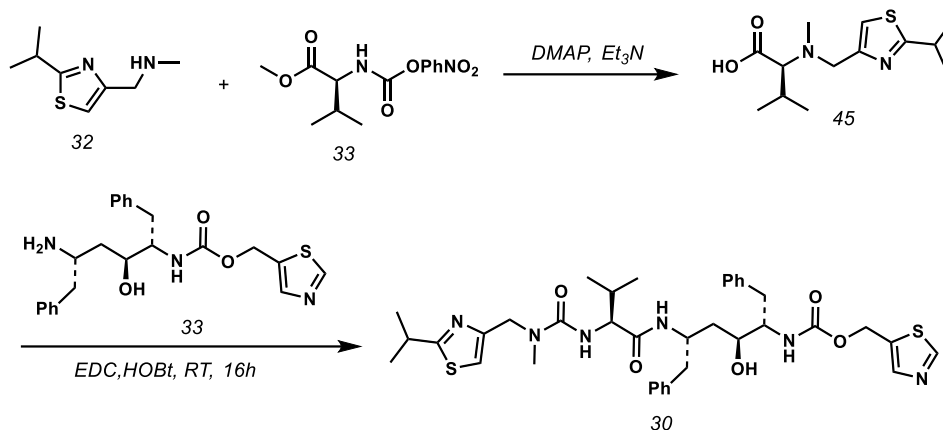
Esquema 4. Síntese do fragmento 107

O terceiro fragmento foi construído através da conversão de iso-butiramida **42** a 2-metilpropano tioamida **43**, pelo tratamento com P_4S_{10} . As reações seguintes que descrevem várias etapas que incluem principalmente a condensação com 1,3-dicloroacetona e reação com a metilamina, que levam à formação de **33**. (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



O acoplamento de N-metil-N- [(2-isopropil-4-tiazolil) -metil]-amina **33** e o derivado de valina **32** realizada através do tratamento com TEA e DMAP, resulta no fragmento **45**. O

acoplamento final entre os fragmentos **45** e **31** fornece o ritonavir. (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



Esquema 5. Síntese de Ritonavir

1.2.5.3. Indinavir (IDV)

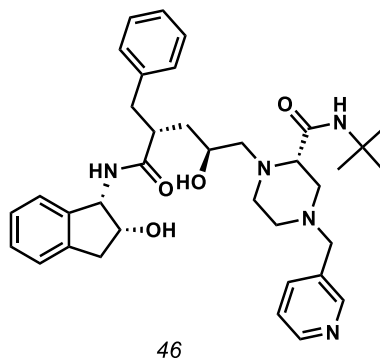
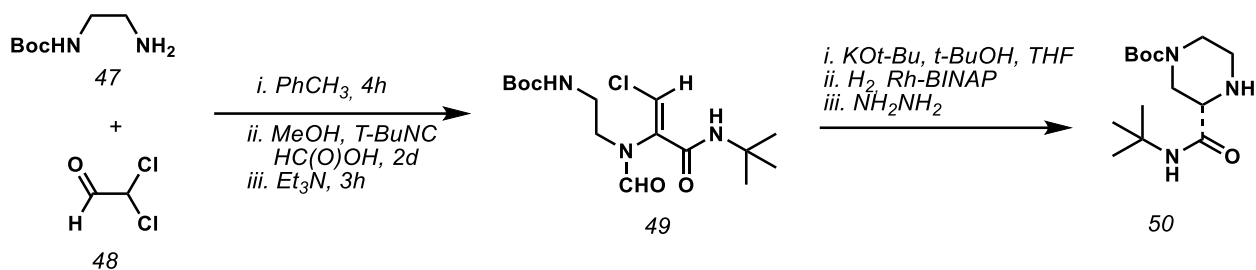


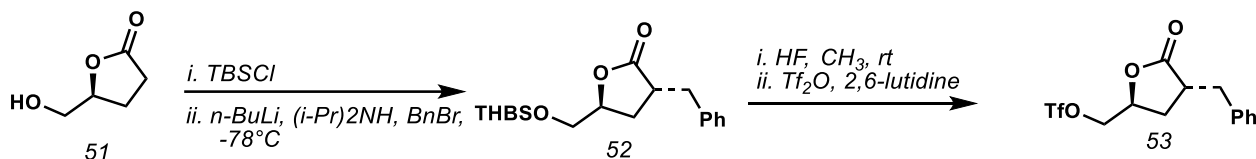
Figura 22. Estrutura do indinavir

O indinavir é um inibidor de protease que necessita de meio ácido para ser bem absorvido no corpo, pelo que sofre interferência ao ser ingerido com alimentos, especialmente com alto teor de gorduras. Igual que outros antirretrovirais, é metabolizado pelo complexo CYP450, por esta razão apresenta interações com diversas drogas. A principal delas é o ritonavir. Quando utilizados simultaneamente, o paciente apresenta elevação dos níveis séricos (ECKHARDT; GULICK, 2017).

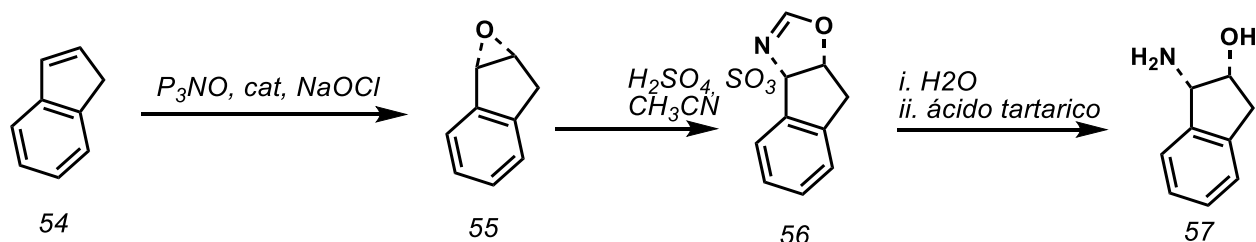
A síntese total do indinavir também foi descrita a partir da formação de fragmentos chave. O primeiro destes fragmentos foi sintetizado a partir da condensação de N-Boc-etilenodiamina **47** e o dicloroacetaldeído **48**, que forneceu o composto **49**, a desprotonação com t-BuOK levou à ciclização, seguida por hidrogenação catalítica usando Rh-BINAP. Na etapa final o grupamento formil foi removida de forma limpa usando hidrazina, o que levou a formação do fragmento desejado **50** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

**Esquema 6.** Síntese do fragmento **50**

A síntese de do segundo fragmento de indinavir **53** foi realizada a partir da proteção da lactona **51** com TBSCl, seguido pelo tratamento com $n\text{BuLi}$. A desproteção de **52** seguido pela conversão em álcool triflato forneceu o fragmento **53**. **Esquema 7** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

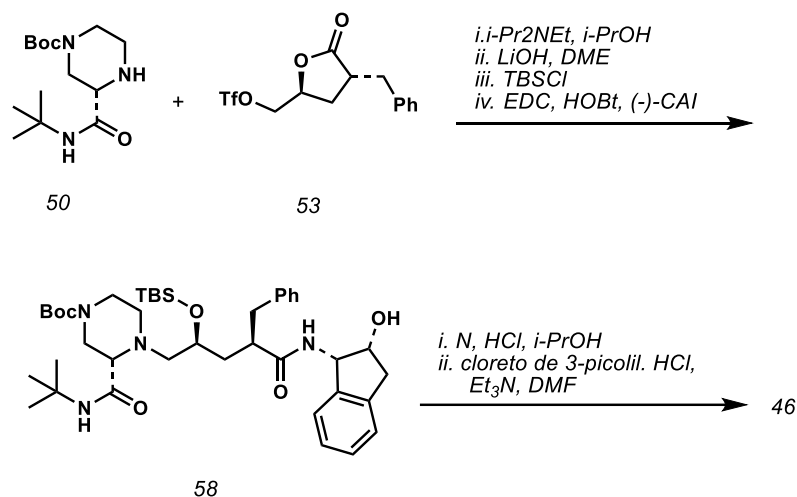
**Esquema 7.** Síntese do fragmento 121

O terceiro fragmento foi sintetizado a partir da conversão do indeno **54** em óxido de indeno **55**, utilizando o catalisador de epoxidação de Jacobsen (4-(3-fenilpropil) piridina (P_3NO)-N-óxido e hipoclorito de sódio aquoso), o óxido de indeno foi então convertido em metil oxazolina **56** e a hidrólise da oxazolina seguida pela cristalização com ácido L-tartárico forneceu **57** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).

**Esquema 8.** Síntese do fragmento 125

A parte final da síntese de indinavir foi realizada pelo acoplamento do derivado de triflato **53** com piperazina **50** usando diisopropiletilamina em isopropanol. A hidrólise da lactona usando hidróxido de lítio produz o isômero de hidroxietileno, o acoplamento do ácido resultante com (-)-

cis-(1S,2R)-1-aminoindan-2-ol, usando 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida (EDC) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) resultou no intermediário **58**. A parte final da síntese do indinavir foi realizada pela remoção do sililo e Boc eo acoplamento da piperazina com cloreto de 3-picolilo (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



Esquema 9. Etapas finais da Síntese do indinavir

1.2.5.4. Nelfinavir

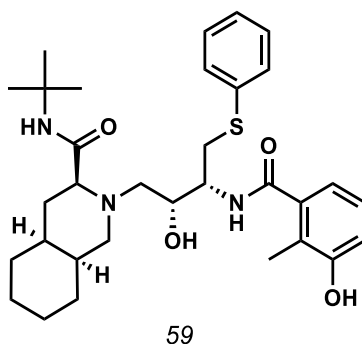
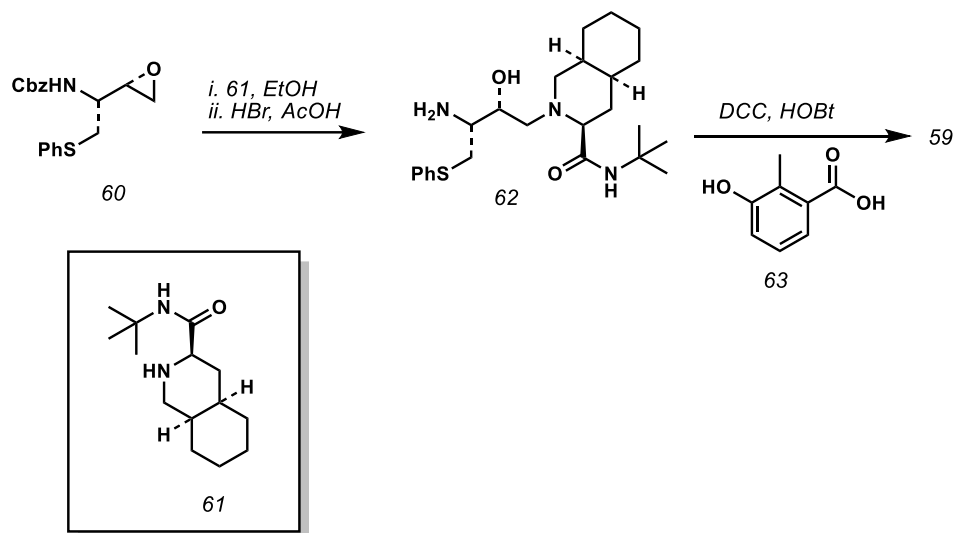


Figura 23. Estrutura do Nelfinavir

O nelfinavir (NFV; Viracept; AG1343) é um IP do HIV que foi aprovado em 1997 pelo FDA. Embora amplamente utilizado no final da década de 1990 e único IP do HIV que não requer o uso de ritonavir, este fármaco é raramente utilizado atualmente devido aos efeitos colaterais. (ECKHARDT; GULICK, 2017).

As últimas na construção do nelfinavir prosseguem um acoplamento de epóxido **60** com derivado de deca-hidroisoquinolina **61** em refluxo em etanol seguido de desproteção de Cbz com

HBr /AcOH para dar **62** (Esquema 10). Finalmente, reação de **62** com o ácido 3-hidroxi-2-metilbenzóico ácido **63** na presença de DCC e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) forneceu nelfinavir **59**



Esquema 10. Síntese do Nelfinavir

1.2.5.5. Amprenavir

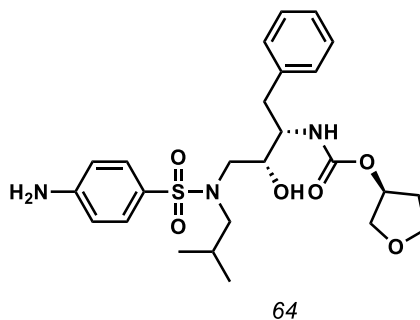
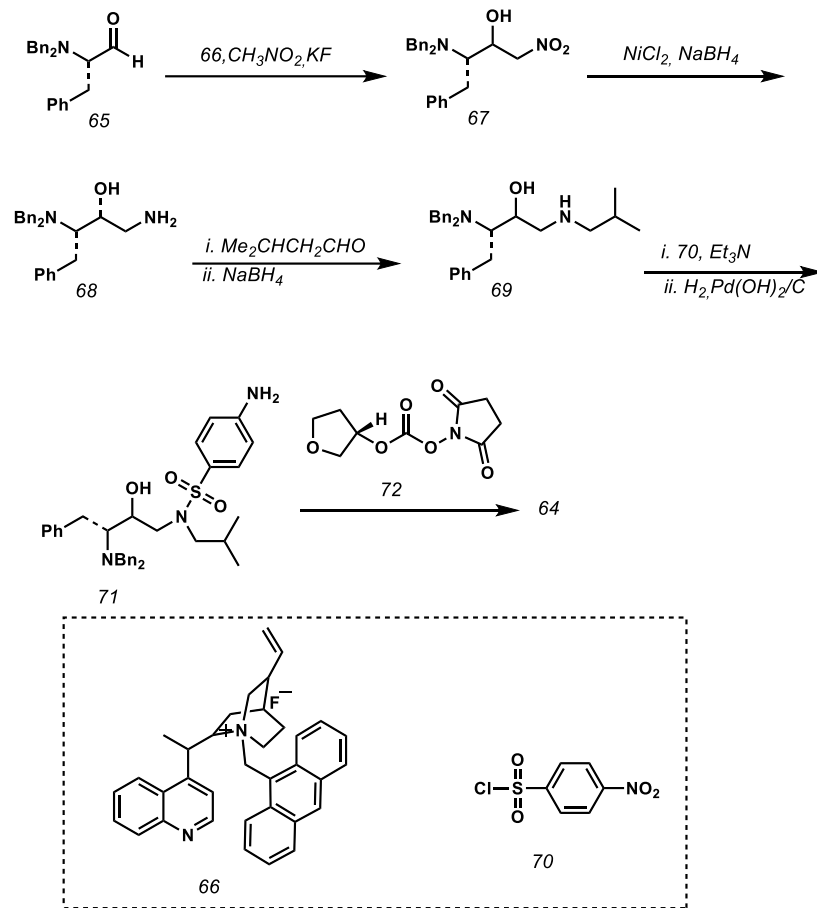


Figura 24. Estrutura do Amprenavir

O amprenavir é inibidor de protease viral com especificidade para o vírus HIV, com eficácia de mais de 24 horas. Esta é a razão para dose única diária (ECKHARDT; GULICK, 2017).

A síntese de amprenavir usa um sal de amônio quaternário quiral para promover uma reação de nitroaldol diastereosseletiva. Assim a reação de L-fenilalanal **65** e o sal de amônio quiral **66**, em nitrometano e excesso KF proporciona o nitro álcool correspondente **67**. Tratamento de **67** com NiCl₂ e um grande excesso de NaBH₄ forneceu álcool amino **68**. A formação da imina correspondente por reação da amina **68** com iso-butiraldeído seguido de redução usando NaBH₄ produz o aminoácido **69** que em reação com cloreto de p-nitrobenzenosulfonil **70** dá a sulfonamida, correspondente **71**. Finalmente, o acoplamento de amina **71** com o carbonato de N-

oxissuccinimidilo de (S) -3-hidroxitetra-hidrofurano **72** produz o amprenavir **64** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



Esquema 11. Síntese do Amprenavir

1.2.5.6. Fosamprenavir

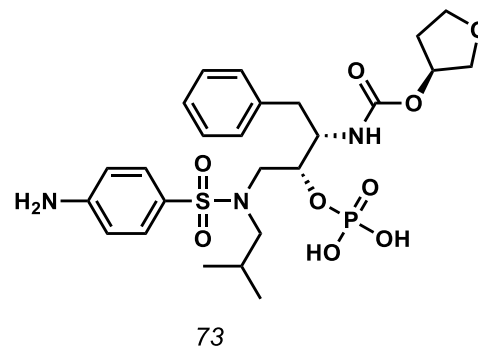


Figura 25. Estrutura do fosamprenavir

(FPV): É uma pró-droga, facilmente hidrolisada em seu componente ativo, o amprenavir, com vantagens farmacocinéticas que permitem melhor posologia e menor carga de comprimidos.

Como ocorre com outros IPs do HIV-1, o FPV liga-se ao sítio ativo da protease do HIV-1, impedindo o processamento dos precursores virais das poliproteínas Gag e Gag-Pol e resultando na formação de virions imaturos não infecciosos (ECKHARDT; GULICK, 2017).

1.2.5.7. Lopinavir (LPV)

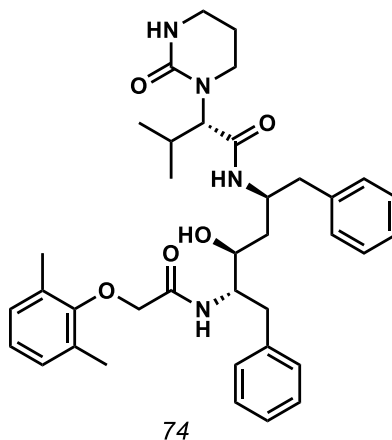
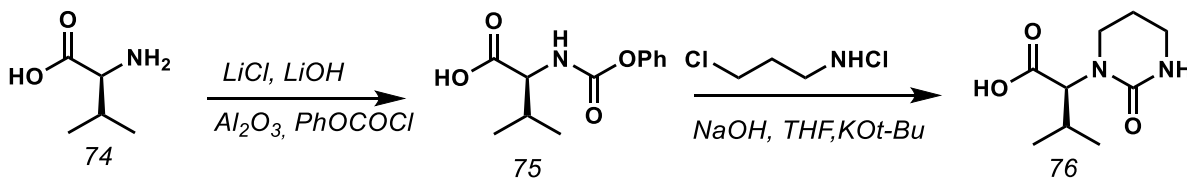


Figura 26. Estrutura do Lopinavir

O Lopinavir vem co-formulado com RTV, esta mistura faz com que o medicamento consiga atingir níveis plasmáticos mais prolongados e duráveis pela inibição do sistema enzimático CYP450. Sem a associação com o RTV, o LPV é rapidamente metabolizado. Já com o ritonavir, ocorre grande elevação dos níveis plasmáticos, dezenas de vezes superiores a concentração necessária para inibir o vírus. Sua vida média plasmática é de cinco a seis horas, sendo eliminado pela urina e fezes (ECKHARDT; GULICK, 2017).

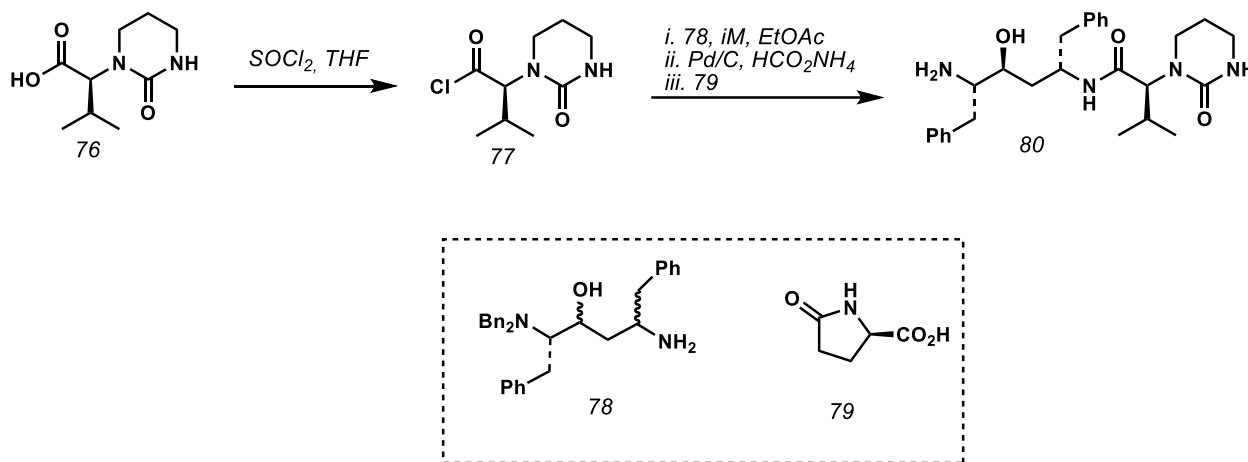
A síntese de lopinavir é realizada a partir da síntese de fragmentos chave. O primeiro fragmento é do **76**. Como apresentado no **Esquema 12** a valina **74** foi acoplada com fenilcloroformato para fornecer derivado de carbamato **75**. Este carbamato tratado com 3-cloropropilamina e NaOH seguido por t-KOtBu para fornecer o ácido alvo **76** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001).



Esquema 12. Síntese do fragmento 130

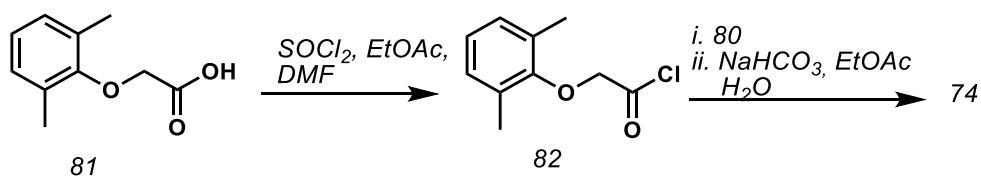
O ácido **76** foi transformado no correspondente cloreto de ácido para acoplamento com o isômero de hidroxietileno **77**. O acoplamento de **77** com **78**, realizado usando três equivalentes de

imidazole em acetato de etilo e dimetilformamida seguido por desbenzilação utilizando condições de hidrogenação fornece **80** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



Esquema 13. Síntese do fragmento 134

O ácido **81** foi convertido em cloreto de ácido **82** e seu acoplamento com o fragmento **80** forneceu o lopinavir **74** (GHOSH; BILCER; SCHILTZ, 2001)



Esquema 14. Síntese do Lopinavir

1.2.5.8. Atazanavir (ATV)

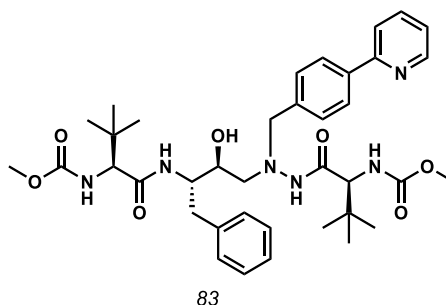


Figura 27. Estrutura do atazanavir

Aprovado para uso em 2004, sulfato de atazanavir pode ser utilizado como único IP do esquema ARV em pacientes que estão no início do tratamento ou em associação com RTV, quando empregado em esquemas de resgates (ECKHARDT; GULICK, 2017).

1.2.5.9. Tipranavir

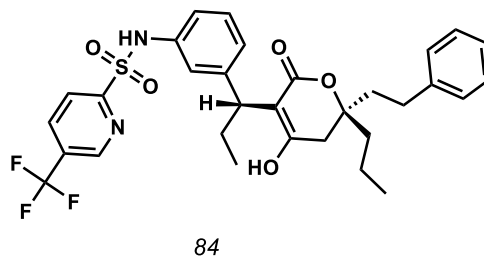
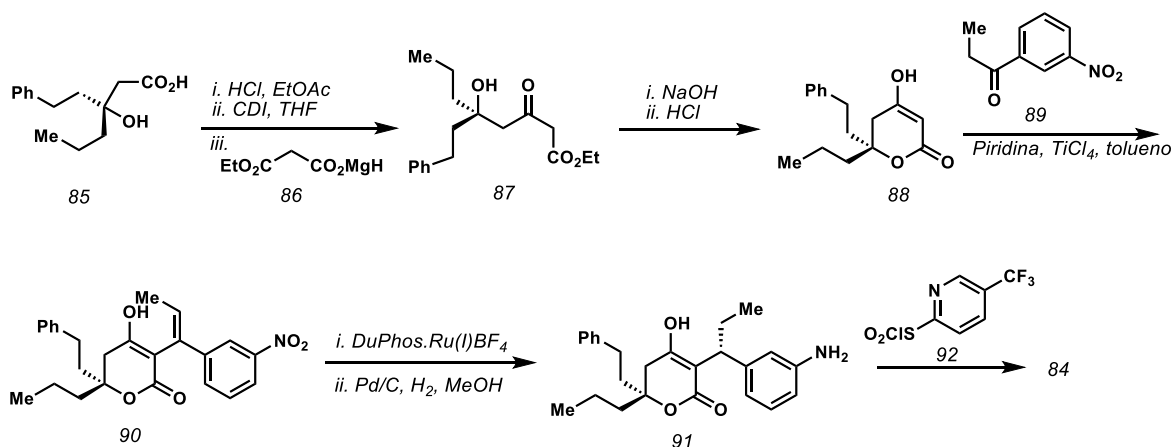


Figura 28. Estrutura do tipranavir

Aprovado para uso nos EUA em 2005 constituiu uma novo IP não peptídico com potencial para uso em pessoas infectadas por vírus resistentes a outros representantes da classe de IPs. Deve ser administrada, juntamente com baixas doses de RTV para obtenção de níveis sanguíneos adequados. (ECKHARDT; GULICK, 2017).

Na mais recente via para a síntese do tipranavir, o composto **85** sofre condensação e descarboxilação para produzir o cetoéster **87**. Que em reação com NaOH seguido de acidificação produz o produto **88**. A reação de **88** com a cetona **89** seguida de desidratação fornece **90**. A hidrogenação quiral de **90**, realizada utilizando um catalisador de rutênio na presença de DuPhos produz o intermediário **91**, cujo acomplamento com **92** produz o tipranavir **84** (CARON, 2011).



Esquema 15. Síntese do Tipranavir

1.2.5.10. Darunavir

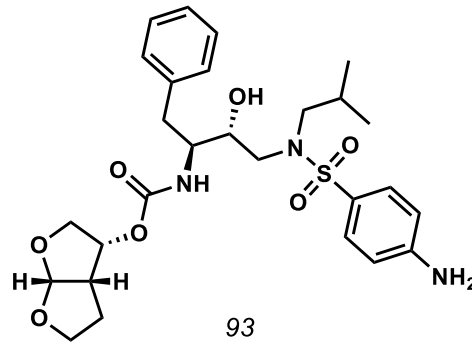


Figura 29. Estrutura do darunavir

O darunavir é projetado para ser uma molécula ativa contra o HIV resistente a IPs disponíveis atualmente (AIDSINFO, 2017). Durante seu desenvolvimento, era conhecida como TMC114. O darunavir foi concedido à aprovação acelerada para uso nos Estados Unidos em junho de 2006 (ECKHARDT; GULICK, 2017).

1.3. Toxicidade

Com base nos dados encontrados no site do departamento de saúde e serviços humanos dos estados unidos (NIH, 2009), foi construído um mapa de cor que mostra como os sistemas do corpo humano são afetados pelo uso de medicamentos antirretrovirais e o grau de toxicidade.

A **Figura 30** mostra a toxicidade dos antirretrovirais, os valores no eixo Y mostra a porcentagem do corpo que é afetada com o uso de cada medicamento. Para cada antirretroviral gravidade das patologias descritas foi definida em escala de 0-3 (0: Não reportada 1:Leve 2: Moderada e 3: Grave), com este resultado os medicamentos foram reclassificados por risco sendo aqueles que afetam mais órgãos em um sistema os que apresentam maior risco o para o paciente os que tem valor de 7.

Foi encontrado que todos antirretrovirais afetam de forma leve, a pele apenas apresentando erupções cutâneas. Embora os órgãos mais afetados pelo uso destes medicamentos são o sistema muscular e endócrino tendo relatos de lipídemias, diabetes e alterações hormonais. Os medicamentos Efavirenz Rilpivirina, atazavir, tripanavir e darunavir são os que apresentam maior risco para o paciente uma vez que afetam de forma grave um grande número de órgãos do corpo.

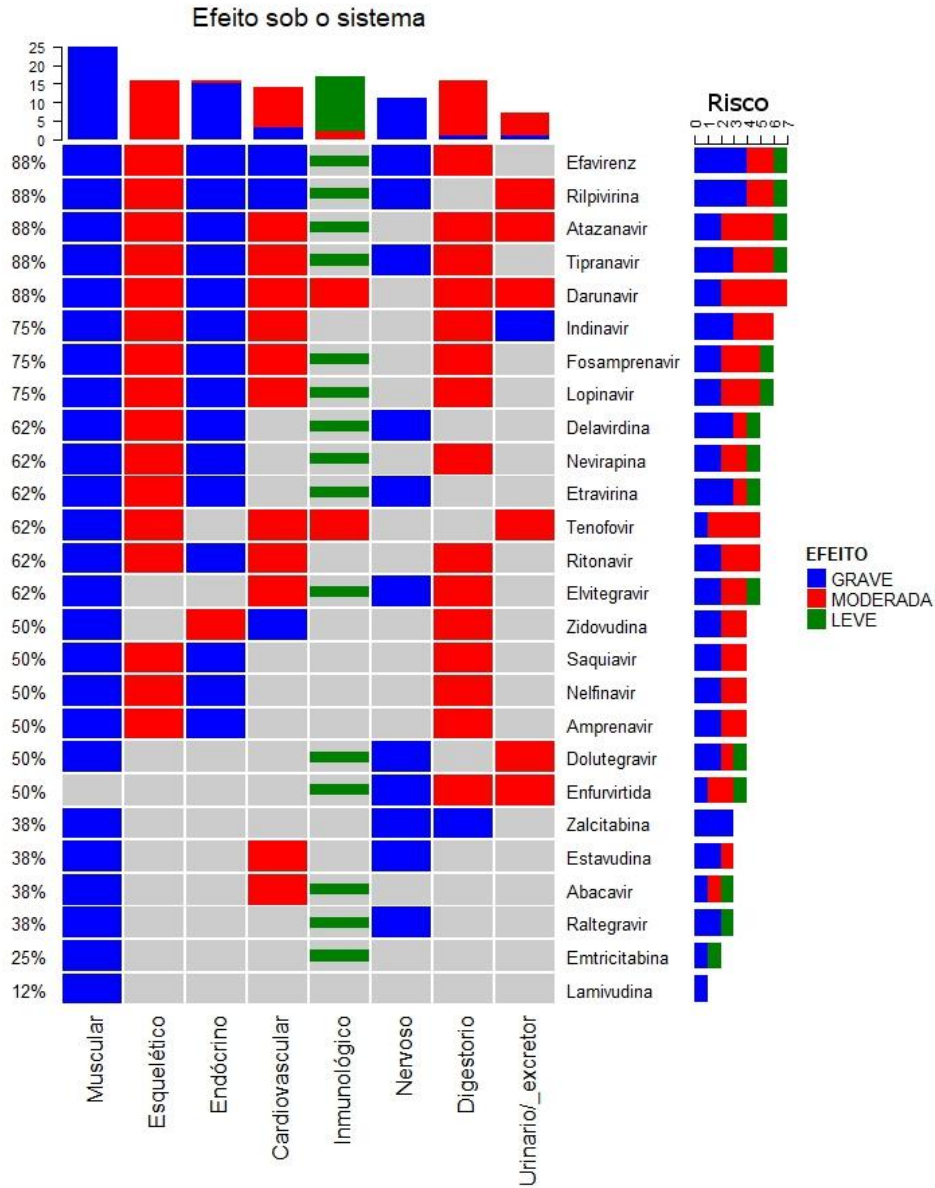


Figura 30. Toxicidade dos medicamentos antiretrovirais aprovados pela FDA.

Levando em consideração os dados acima descritos (Síntese e toxicidade de fármacos antiretrovirais), e com base na patente **PI1103593-5**, onde foi proposto um modelo de hibridização molecular envolvendo os fármacos Ritonavir e Lopinavir. Nos propusemos sintetizar uma nova molécula contendo propriedades inibitórias da HIV protease e capaz ainda de manter as interações originais de Ritonavir e Lopinavir com a protease viral. .

5. CONCLUSÕES

Não foi obtido o composto híbrido de Lopinavir-Ritonavir planejado para o desenvolvimento do projeto.

Foram estudadas as condições para a obtenção dos intermediários **95**, **96** e **97**, não entanto as dificuldades no planejamento inicial e principalmente os problemas no isolamento dos produtos não permitiram conseguir o produto pela rota desenhada.

Foram obtidos os derivados dos intermediários **95** e **97**, sendo que **76** é o derivado halogenado do intermediário **95**. Para **96** problemas com o tiazol não permitiram conseguir o derivado desenhado

7. REFERÊNCIAS

ABEL, S. et al. Assessment of the absorption, metabolism and absolute bioavailability of maraviroc in healthy male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. SUPPL. 1, p. 60–67, 2008.

ACTON, A. L. et al. Janus PEG-based dendrimers for use in combination therapy: Controlled multi-drug loading and sequential release. **Biomacromolecules**, v. 14, n. 2, p. 564–574, 2013.

AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N.; RICHARDSON, J. Unraveling the Mechanism of Epoxide Formation from Sulfur Ylides and Aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 20, p. 5747–5756, 1 maio 2002.

AIDSINFO. **HIV Treatment**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

AIDSINFO. **The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>>.

ALLEN, M. S. **Process for the preparation of 5-hydroxymethylthiazoles** Google Patents, , 28 set. 1999. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5959118>>

ANVISA. **Lista de Medicamentos de Referência - Anvisa**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

ARHEL, N. **Revisiting HIV-1 uncoating** *Retrovirology*, 2010.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. [s.l: s.n.].

BAE, I. H. et al. Potent hepatitis C virus NS5A inhibitors containing a benzidine core. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 5, n. 3, p. 255–258, 2014.

BRIGGS, J. A. G.; KRÄUSSLICH, H. G. **The molecular architecture of HIV** *Journal of Molecular Biology*, 2011.

BROWN, H. C.; HEIM, P.; YOONFB, N. M. Selective Reductions. Reaction of Diborane in Tetrahydrofuran with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 92, n. 6, p. 1637–1646, 1970.

CARON, S. **Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques**. [s.l: s.n.].

CHANG, S.-J.; STUK, T. L. Superior Chiral Retention with Lithium Amide in Cyanomethylation of N,N-Dibenzyl L-Phenylalanine Benzyl Ester. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 5, p. 955–961, 1 mar. 2000.

CHUPRADIT, K. et al. Current peptide and protein candidates challenging HIV therapy beyond the vaccine Era. **Viruses**, v. 9, n. 10, p. 281, 2017.

CLAYDEN, J. J. et al. **Organic Chemistry**. [s.l: s.n.]. v. 40

COMMISSIONER, O. OF THE. HIV/AIDS Treatment - Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. [s.d.].

CURLEY, G. P.; BLUM, H.; HUMPHRIES, M. J. **Integrin antagonists Cellular and Molecular Life Sciences**, 1999.

DE SOUZA, M. V. N. **Fármacos inibidores de fusão: Uma nova estratégia no combate à replicação do vírus VIH** Acta Farmaceutica Bonaerense, 2005.

DE SOUZA, M. V. N.; DE ALMEIDA, M. V. **Drogas anti-VIH: Passado, presente e perspectivas futuras** Química Nova, 2003.

ECKHARDT, B. J.; GULICK, R. M. 152 - Drugs for HIV Infection. In: COHEN, J.; POWDERLY, W. G.; OPAL, S. M. B. T.-I. D. (FOURTH E. (Eds.). . [s.l.] Elsevier, 2017. p. 1293–1308.e2.

FREED, E. O. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology**, v. 251, n. 1, p. 1–15, 1998.

GARFORTH, S. J.; PARNIAK, M. A.; PRASAD, V. R. Utilization of a deoxynucleoside diphosphate substrate by HIV reverse transcriptase. **PLoS ONE**, v. 3, n. 4, 2008.

GHOSH, A. K.; BILCER, G.; SCHILTZ, G. **Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors** Synthesis, 2001.

HAIGHT, A. R. et al. A convenient synthesis of enamines using tandem acetonitrile condensation Grignard addition. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 24, p. 4191–4194, 1997.

HAIGHT, A. R. et al. Reduction of an enaminone: Synthesis of the diamino alcohol core of ritonavir. **Organic Process Research & Development**, v. 3, n. 2, p. 94–100, 1999.

HANSEN, J.; MØRK, N.; BUNDGAARD, H. Phenyl carbamates of amino acids as prodrug forms for protecting phenols against first-pass metabolism. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 81, n. 2, p. 253–261, 1992.

HILLSTROM, G. . et al. 1,3-Dichloropropenes-in preparation of thiazole derivatives-2-

chloro-5-chloromethylthiazole and 5-hydroxymethylthiazole. **Arkivoc**, v. vi, p. 94–99, 2001.

ISIDRO-LLOBET, A.; ÁLVAREZ, M.; ALBERICIO, F. Amino acid-protecting groups. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2455–2504, 2009.

KAKUDA, T. N.; SCHÖLLER-GYÜRE, M.; HOETELMANS, R. M. W. Pharmacokinetic Interactions between Etravirine and Non-Antiretroviral Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 1, p. 25–39, jan. 2011.

KIRCHHOFF, F. HIV Life Cycle: Overview. In: **Encyclopedia of AIDS**. [s.l: s.n.]. p. 1–9.

KUPPANNA, A.; KOMMA, R.; BHASKAR REDDY, M. **An improved process for the preparation of enfuvirtide** United States, 2 fev. 2011. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2011095989A2>>. Acesso em: 20 nov. 2018

Lamivudine. **Drugs of the Future**, v. 21, n. 4, p. 429–432, 1996.

LEANNA, M. R.; MORTON, H. E.; ALLEN, M. S. **Process for preparation of 5-hydroxymethylthiazole** Google Patents, , 27 jan. 1998. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5712400>>

LEE, T. T.; EVERALL, I. P. AIDS: Acquired Immune-Deficiency Syndrome A2 - Wright, James D. BT - International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition). In: Oxford: Elsevier, 2015. p. 488–494.

LI, A.-H.; DAI, L.-X.; AGGARWAL, V. K. Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 6, p. 2341–2372, 1 out. 1997.

MAGULA, N.; DEDICOAT, M. Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, p. CD007497, 28 jan. 2015.

MARTIN-SERRANO, J.; NEIL, S. J. D. **Host factors involved in retroviral budding and release** *Nature Reviews Microbiology*, 2011.

MASHO, S. W.; WANG, C.-L.; NIXON, D. E. Review of tenofovir-emtricitabine. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 3, n. 6, p. 1097–104, dez. 2007.

MITSUYA, H.; YARCHOAN, R.; BRODER, S. Molecular targets for AIDS therapy. **Science**, v. 249, n. 4976, p. 1533 LP-1544, 28 set. 1990.

MORITA, T.; OKAMOTO, Y.; SAKURAI, H. Dealkylation reaction of acetals, phosphonate, and phosphate esters with chlorotrimethylsilane/metal halide reagent in acetonitrile,

and its application to the synthesis of phosphonic acids and vinyl phosphates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 54, n. 1, p. 267–273, 1981.

MUKUND, K. G. et al. **Synthesis of raltegravir**, 21 dez. 2012. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2013098854A2/en>>. Acesso em: 20 nov. 2018

NIH, U. S. N. L. OF M. **The HIV Life Cycle | Understanding HIV/AIDS | AIDSinfo**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/e267.periodicos.capes.gov.br/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>>. Acesso em: 9 nov. 2018.

OHTA, Y.; SHINKAI, I. **Lamivudine Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 1997.

OMS. **OMS | VIH/SIDA**. Disponível em: <http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/>.

PARKES, K. E. B. et al. Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 13, p. 3656–3664, 1994.

PASCUET, E. R. et al. **Características de los fármacos antirretrovirales**. [s.l.] Doyma, 2011. v. 29

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. **Química Nova**, v. 25, n. 6/B, p. 1108–1116, 2002.

PIERCE, M. E. et al. Practical asymmetric synthesis of Efavirenz (DMP 266), an HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 23, p. 8536–8543, 1998.

PORTILLA, J.; ESTRADA, V. Mecanismo de acción y farmacocinética de rilpivirina. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. SUPPL.2, p. 2–5, 2013.

PRABHU, R. N.; RAMESH, R. Synthesis and structural characterization of palladium(II) thiosemicarbazone complex: application to the Buchwald–Hartwig amination reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 9, p. 1120–1124, fev. 2013.

RÁDL, S. et al. An Improved Synthesis of Elvitegravir. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1738–1749, 2016.

RAVI, P. R.; KOTREKA, U. K.; SAHA, R. N. Controlled Release Matrix Tablets of Zidovudine: Effect of Formulation Variables on the In Vitro Drug Release Kinetics. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, p. 302–313, 25 mar. 2008.

RENATA QUEIROZ DE FARIAS, S. et al. Uma nova proposta terapêutica para tratamento da AIDS: da monoterapia à dose fixa combinada A new therapeutical proposal for AIDS treatment: from monotherapy to fixed-dose combination. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, n. 3, p. 92–97, 2006.

RIBERA, E. et al. Características de los fármacos antirretrovirales. **Enfermedades**

infecciosas y microbiología clínica, v. 35, n. 6, p. 377–383, 2017.

ROY, A. et al. Diastereoselective synthesis of a core fragment of ritonavir and lopinavir. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 51, p. 6968–6970, 2011.

SANKOH, O. et al. The history and impact of HIV&AIDS. A decade of INDEPTH research. **HIV & AIDS Review**, v. 13, n. 3, p. 78–84, 2014.

SELOVER, S. J.; CREWS, P. Kylinone, a new sesquiterpene skeleton from the marine alga *Laurencia pacifica*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 69–72, 1 jan. 1980.

SHANKAR, R. B. et al. **An improved process for the preparation of dolutegravir**, 7 fev. 2014. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/WO2014128545A2/fi>>. Acesso em: 20 nov. 2018

SHEN, Z.-L. et al. Synthesis and application of a recyclable ionic liquid-supported imidazolidinone catalyst in enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition. **Chemical Communications**, v. 48, n. 47, p. 5856, 2012.

STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 853–60, 2003.

STONER, E. J. et al. Synthesis of HIV Protease Inhibitor ABT-378 (Lopinavir). **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 4, p. 264–269, 2000.

STUK, T. L. et al. ChemInform Abstract: An Efficient Stereocontrolled Strategy for the Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres. **ChemInform**, v. 26, n. 4, p. no-no, 1995.

STUK, T. L. et al. **Process for the preparation of a substituted 2,5-diamino-3-hydroxyhexane** Google Patents, , 13 fev. 1996. Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US5491253>>

TENORE, S. DE B.; FERREIRA, P. R. A. **Tendências em HIV**. [s.l: s.n.]. v. 2

TRAN, J. Q.; GERBER, J. G.; KERR, B. M. Delavirdine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 40, n. 3, p. 207–226, 2001.

VAN KOOYK, Y.; GEIJTENBEEK, T. B. H. **DC-SIGN: Escape mechanism for pathogens** **Nature Reviews Immunology**, 2003.

WANG, D. et al. One-Carbon Chain Extension of Esters to α -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 1 mar. 2004.

YU, J.; OSTER, G. A Small Post-Translocation Energy Bias Aids Nucleotide Selection in T7 RNA Polymerase Transcription. **Biophysical Journal**, v. 102, n. 3, p. 532–541, 8 fev. 2012. .

CAPITULO 2:

*Estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca
de moléculas com atividade biológica*

1. INTRODUÇÃO

1,3,5-Triazina **1**, também conhecida como s-triazina é uma triazina assimétrica, que se encontra entre os primeiro compostos heterociclos descritos (BASEDIA; DUBEY; SHRIVASTAVA, 2011; GRUNDMANN, 1963). Em 1793, Scheele, foi o primeiro a mencionar o cloreto cianúrico e a química das 1,3,5-triazinas, incluindo a síntese, reatividade química e aplicações desta classe compostos. (BANN; MILLER, 1958; BREDERECK et al., 1963; CASCIOFERRO et al., 2017; GRUNDMANN, 1963; SUN, 2015; V PATEL; KEUM; WON PARK, 2014).

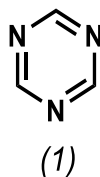


Figura 31. Estrutura da 1,3,5-triazina

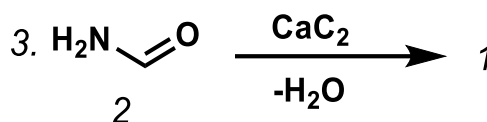
1.1. Síntese

O deslocamento nucleofílico, do cloro a partir do cloreto cianúrico é geralmente o primeiro método considerado para a preparação de derivados de 1,3,5-triazina. Quando esta abordagem não é aplicável, a construção do anel 1,3,5-triazina é realizada por meio de varias estratégias sintéticas bem estabelecidas na literatura (BARTHOLOMEW, 1996).

. A síntese mais comum de triazinas envolve a trimerização de nitrilos (GOETTMANN et al., 2007). No entanto, adaptações de métodos clássicos, bem como o desenvolvimento de novas rotas sintéticas ainda são encontradas na literatura. A seguir são apresentadas algumas de essas rotas desenvolvidas para a síntese no núcleo 1,3,5-triazina (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).

1.1.1. Eliminação de amônio

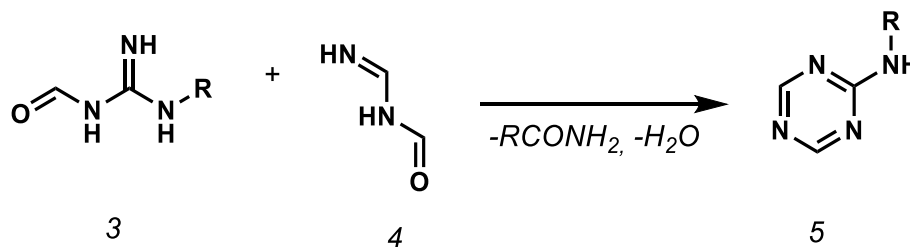
A síntese clássica direta de s-triazina envolve um processo de eliminação de água, a partir de três moléculas de formamida, com a consequente ciclização e na presença de quantidades catalíticas de carbeto de cálcio. (GRUNDMANN, 1963)



Esquema 42. S-triazina a partir da eliminação de amônia

1.1.2. Autocondensação.

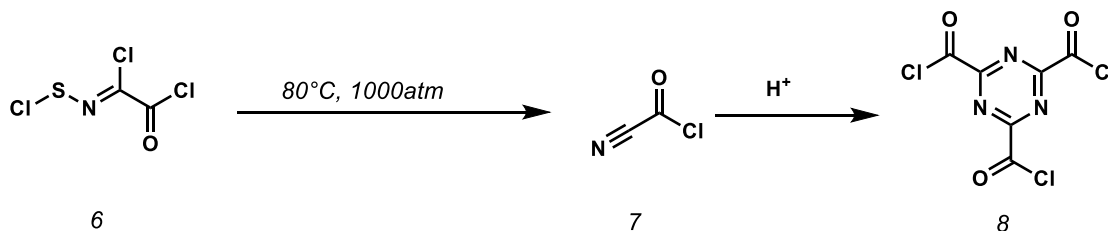
As reações de autocondensação, descritas por Bredereck e colaboradores em 1963, podem envolver guanidina e formamida para a formação de mono- ou diamino s-triazina. Em uma destas reações, o autor descreve que, sob altas temperaturas, N-formilureia e formilguanidina reagem para fornecer a 2-amino-4-hidroxi-s-triazina (**Esquema 43**) (BREDERECK et al., 1963).



Esquema 43. Síntese de 1,3,5-triazina por meio de autocondensação

1.1.3. Método clássico a partir de nitrilos

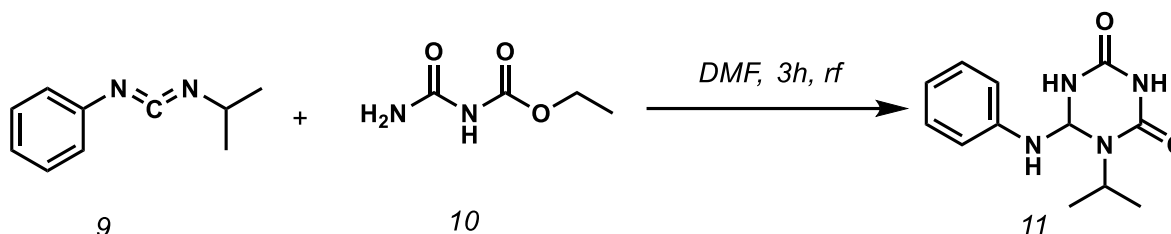
Este tipo de síntese requer a utilização de alta pressão (perto de 1000 atm) e temperaturas, sendo que ácidos ou bases fortes podem ser usados. A termólise do cloreto de ácido **6** a 800 °C fornece o cloreto de cianocarbonilo **7**, que em meio ácido gera a triazina **8** (**Esquema 44**)(BARTHOLOMEW, 1996).



Esquema 44. Síntese de triazina a partir de nitrilos.

1.1.4. Síntese a partir de carbodiimidas

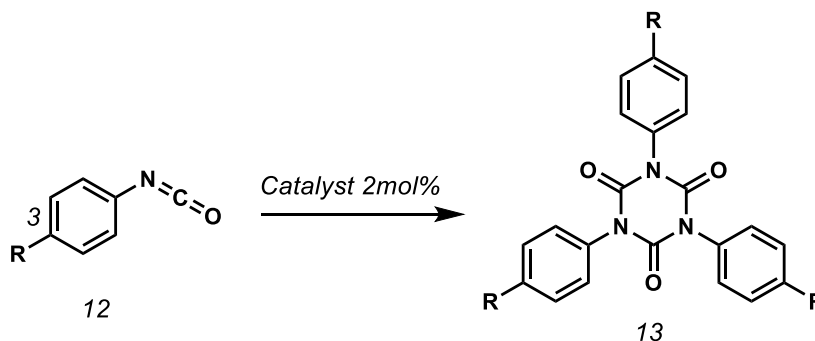
A obtenção de triazinas a partir de carbodiimidas foi descrita por Svetlik em 1981. Quando a carbodiimida **9** reage com etil alofanato **10**, em quantidade equimolar, é possível obter derivado de s-triazina **11** (SVETLIK, 1981).



Esquema 45. Síntese de 1,3,5-triazina a partir de carbodiimida.

1.1.5. Síntese a partir de isocianatos

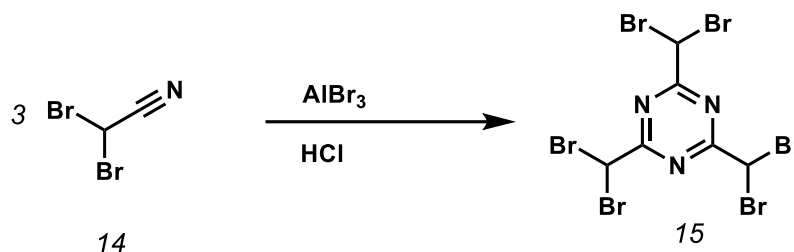
A trimerização do fenil-isocianato foi realizada por Nambu e colaboradores, utilizando fluoreto de céσιο (CsF) ou fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como catalisadores. Levando à formação do isocianurato **13**, um derivado de 1,3,5-triazina 2,4,6-ona, bastante usado na fabricação de polímeros por sua alta reatividade (NAMBU; ENDO, 1993).



Esquema 46. Síntese de derivado de 1,3,5-triazina **13** a partir de isocianato **12**

1.1.6. Síntese usando ácidos de Lewis.

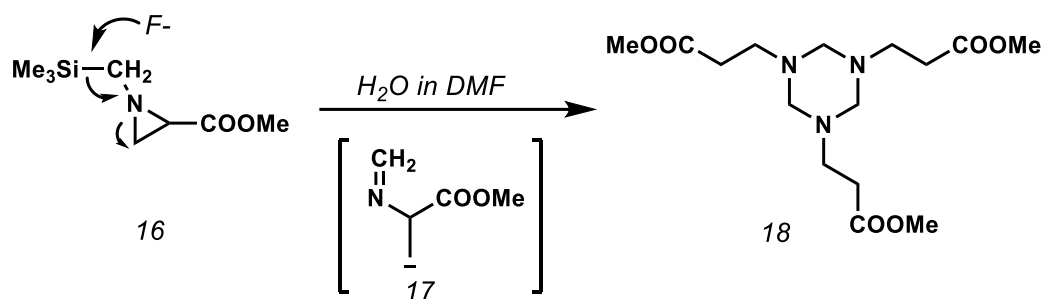
Este método usa nitrilas halogenadas, que na presença de ácidos de Lewis, sofrem um processo de autocondensação, via reações de adição nucleofílica do nitrogênio ao carbono eletrofílico de nitrila, com conseqüente trimerização e formação do heterociclo (SUMERA et al., 1987).



Esquema 47. Síntese do derivado de 1,3,5-triazina 15 usando ácidos de Lewis

1.1.7. Síntese a partir de anéis de três membros.

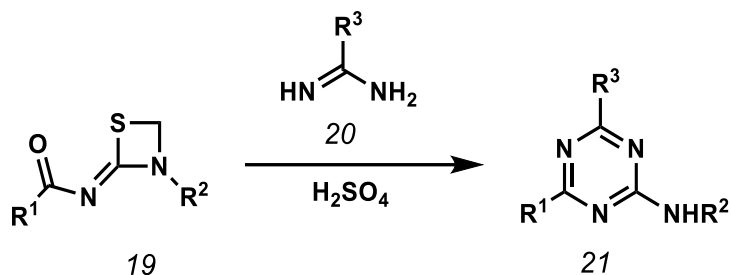
Esta metodologia, utiliza a abertura de anéis aziridina para ser clivados na presença de fluoreto de cério. O autor descreve que o íon fluoreto ataca o átomo de silício levando à formação do intermediário **17**, um intermediário aniônico estabilizado, cujo tratamento com água resulta na formação da triazina **18** (TSUGE et al., 1985)



Esquema 48. Síntese da triazina 17 a partir de aziridinas

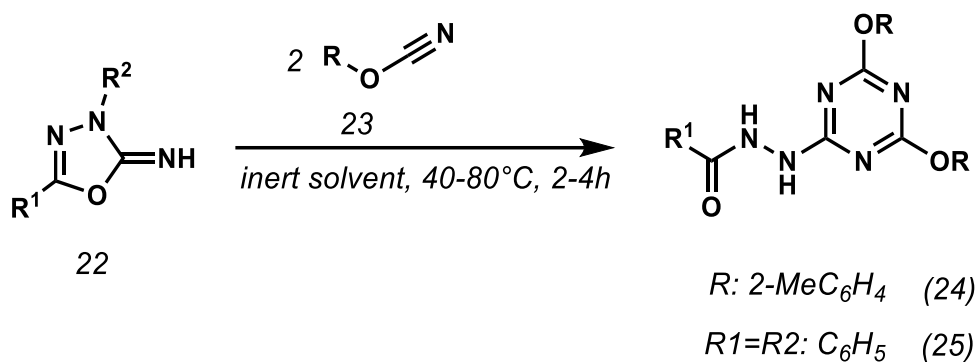
1.1.8. Síntese a partir de anéis de quatro, cinco e seis membros.

A obtenção de triazinas a partir de anéis de 4 membros tem sido reportada desde 1988. Para exemplificar, a formação da triazina **21** a partir da reação entre azetidinas e amidinas, em meio ácido, ocorre por meio de uma adição inicial do nitrogênio imino da amidina para a ligação exocíclica C = N do heterociclo, com posterior expansão ao anel triazínico trissubstituído (BARTHOLOMEW, 1996; MOLINA; ALAJARÍN; LÓPEZ-LEONARDO, 1988; OKAJIMA; OKADA, 1991).



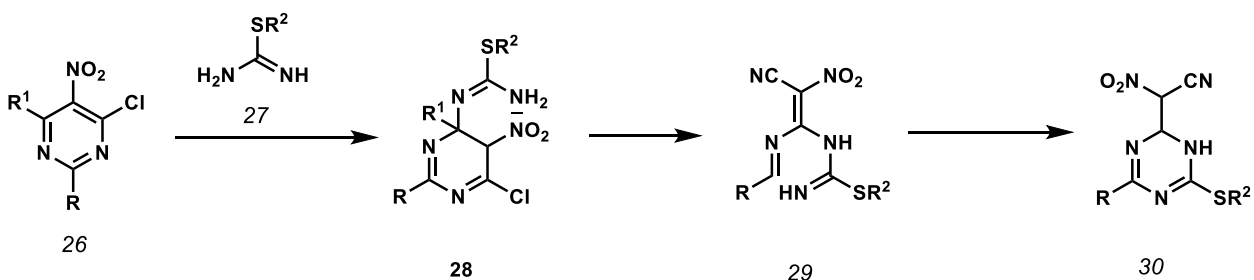
Esquema 49. Obtenção de triazinas a partir de anel de quatro membros.

O anel de cinco membros 1,3,4-oxadiazol **22** sofre condensação com fenilcianato (ArOCN) do tipo **23**, levando à formação do anel trissubstituído **24** ou **25**. (BARTHOLOMEW, 1996)



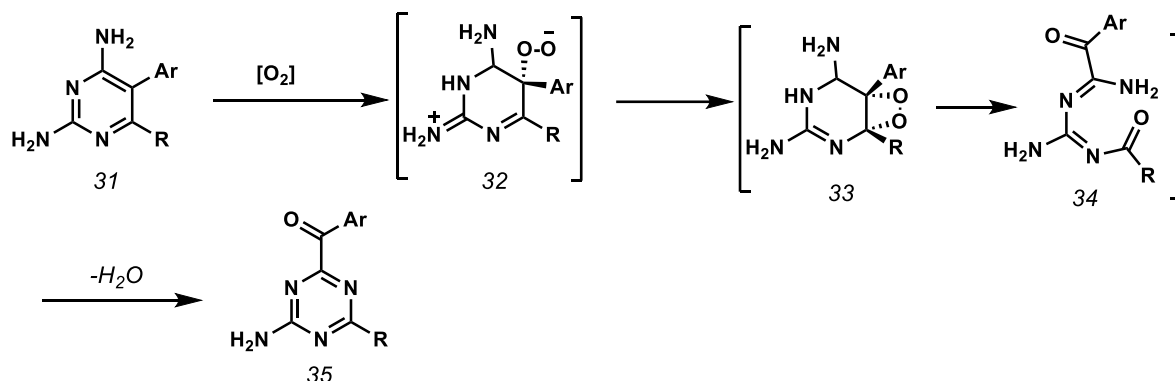
Esquema 50. Obtenção de triazinas a partir de anel de cinco membros

As isotiureias **27** reagem com pirimidinas **26** levando a formação de 1,3,5-triazinas o procedimento geral foi descrito por Bartholomew. (BARTHOLOMEW, 1996)



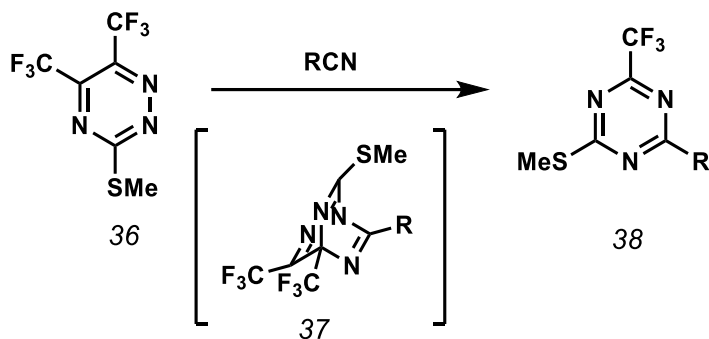
Esquema 51. Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de isotiureas

Outro método de conversão de pirimidinas em triazinas envolve a oxidação por fotossensibilização, passando por um derivado peróxido **28** (BARTHOLOMEW, 1996)



Esquema 52. Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de diaminopirimidinas

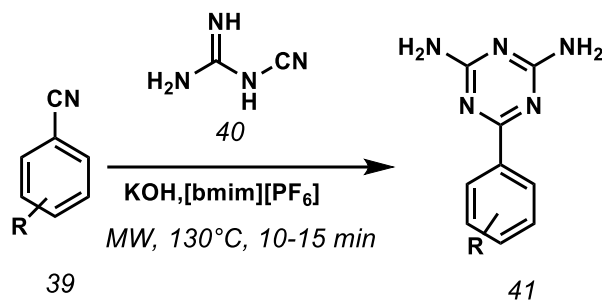
O rearranjo de 1,2,4-triazinas em 1,3,5-triazinas foi realizado por meio de uma reação de cicloadição. Neste caso, 1,2,4-triazina **36** reage com cianamidas, para produzir um intermediário biciclo **37**, cuja cicloconversão seguida pela eliminação de trifluoroacetnitrilo fornece o derivado 1,3,5-triazina **38** (BARTHOLOMEW, 1996)



Esquema 53. Síntese de 1,3,5-triazinas a partir de cianamidas

1.1.9. Irradiação de micro-ondas

Peng e colaboradores reportaram uma investigação preliminar sobre a reação de ciclização de dicianodiamida com vários arilnitrilas, utilizando líquido iônico [bmim] [PF₆], em procedimento assistido por micro-ondas (**Esquema 54**). Esta metodologia possibilitou tempos reacionais de até 15 minutos e bons rendimentos, para produção de triazinas, com recuperação do solvente. (PENG; SONG, 2004).

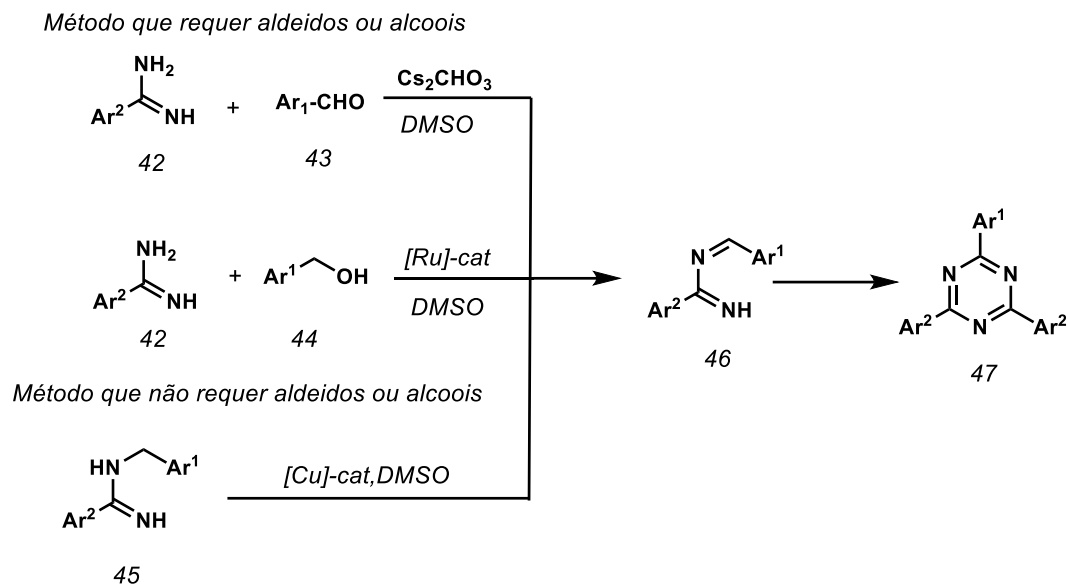


Esquema 54. Síntese do derivado de 1,3,5-triazina obtido com o auxílio de micro-ondas.

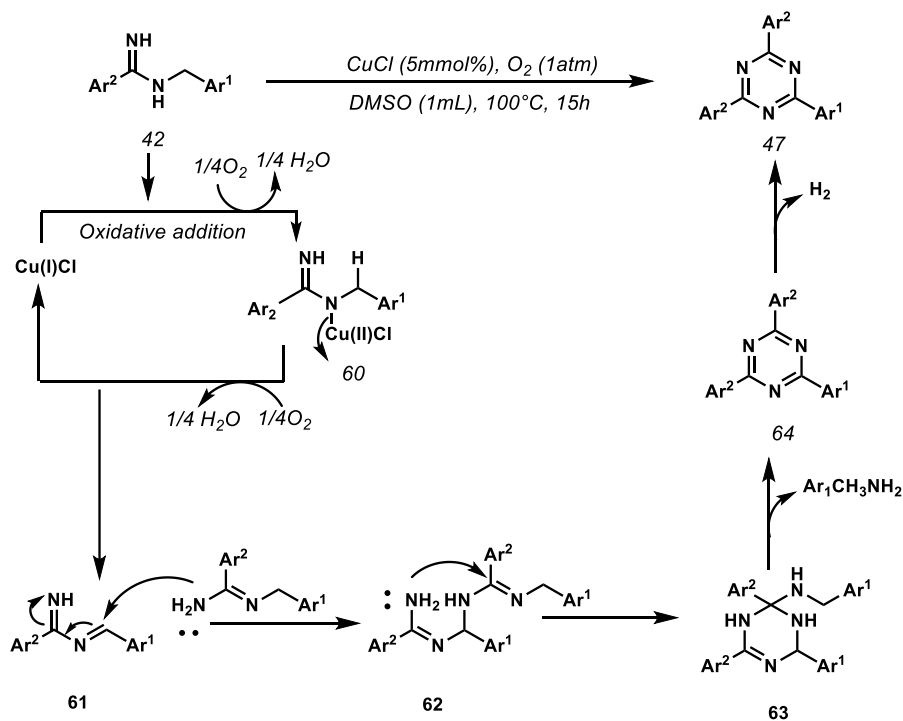
1.1.10. Ciclização de amidinas

Este é um dos métodos mais comumente utilizados para a síntese de 1,3,5-triazinas, e envolve a condensação de aldeídos aromáticos com amidinas, como via direta para a síntese de derivados de 1,3,5-triazina substituídos por arila (simétricos e assimétricos). No entanto, este método de síntese tem alguns problemas, tais como (i) reação de oxidação dos grupos aldeídos ativos, o que leva à formação de subprodutos indesejáveis; (ii) os aldeídos podem sofrer uma reação de decarbonilação, sob condições mais severas de reação, resultando em rendimentos mais baixos; (iii) o custo de alguns aldeídos é alto, ou não são prontamente disponíveis (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).

Kerton e colaboradores.(HU; KERTON, 2012) e Adimurthy e colaboradores (PATIL; ADIMURTHY, 2011) desenvolveram, de forma independente em seus grupos de pesquisa, sistemas catalíticos baseados em cobre para a oxidação direta de benzilaminas primárias e secundárias. Neste método, o catalisador de cobre ajuda na oxidação da posição benzílica de N-benzilamidinas para formar amidinas (**Esquema 55**), a ciclização desidrogenativa envolvendo outra molécula de amidina fornece 1,3,5-triazinas. Os autores sugerem que a adição oxidativa de metal ao nitrogênio da amidina pode ocorrer mais facilmente quando uma amidina mais básica (doador de elétrons) é usada (**Esquema 56**). No processo global, duas moléculas de N-benzilamidina estão envolvidas na formação das triazinas desejadas, com a liberação de uma molécula de N-benzilaminas. Assim, os produtos são compostos por duas unidades de Ar₂ e apenas uma Ar₁ (DEBNATH; MAJUMDAR, 2014).



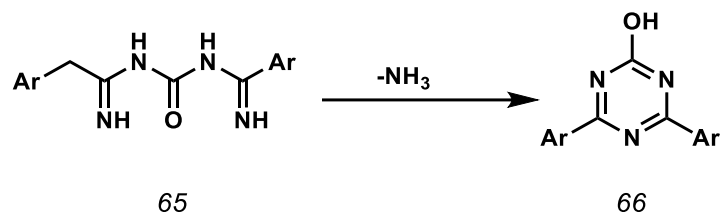
Esquema 55. Síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas



Esquema 56. Mecanismo proposto de síntese de 1,3,5-triazina a partir de benzilaminas

Pinner usou propionamidina e caproamidina para obter s-triazinas. No entanto, este método pareceu estar estritamente limitado à preparação de 2,4-diaril-hidroxi-s-triazinas, com a utilização de foscênio. Embora, se acredite que as alcanamidinas possam ser empregadas com sucesso em

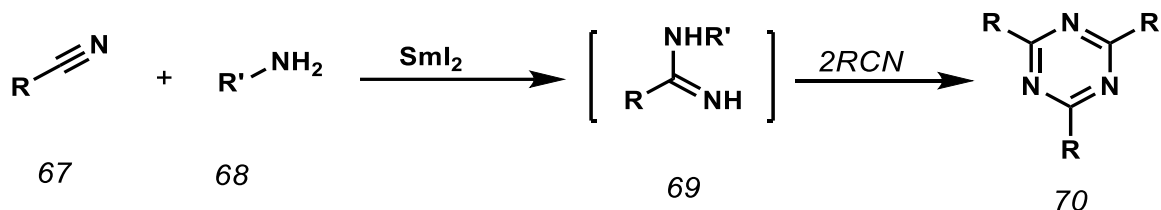
outras reações, caso os seus grupos alquila sejam substituídos por grupos atratores de elétrons, com pela introdução de certos átomos polares (GRUNDMANN, 1963; SCHROEDER; GRUNDMANN, 1956).



Esquema 57. Síntese de hidroxiaril 1,3,5-triazina

1.1.11. Trimerização usando o Sistema SmI, (Iodeto de Samário)/amina

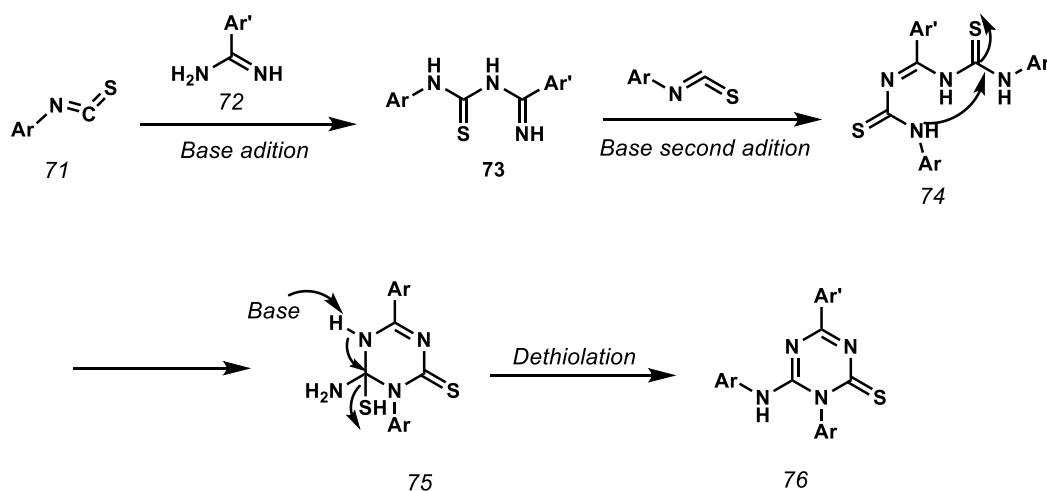
Neste método, as s-triazinas foram obtidas reação de nitrilas diversas **67** e aminas primárias, na presença de 2,5 mol% SmI (XU et al., 2000). Nesta reação o papel do samário é como co-catalisador, uma vez que reage com o nitrilo, formando um intermediário de amidina N-substituído **69**, que promove a ciclotrimerização através da adição de nitrilo dando **70**.



Esquema 58. Trimerização usando SmI₂

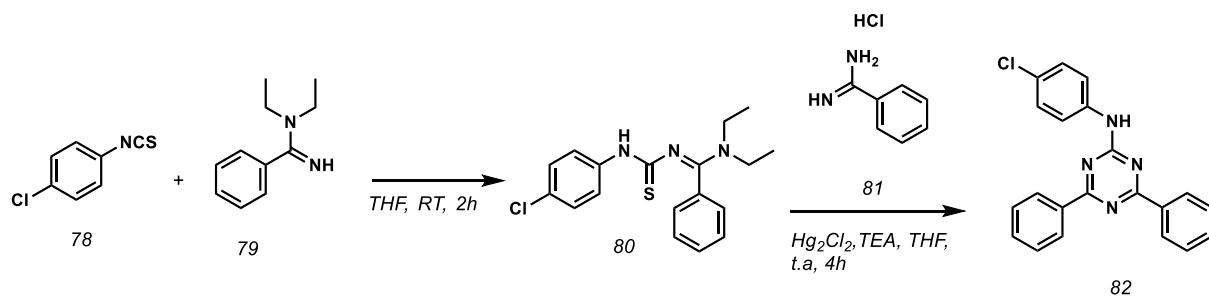
1.1.12. Síntese a partir da formação de tioureias

A heterociclicização de isotiocianatos com aril-amidina fornece uma estratégia fácil e eficiente para a construção do esqueleto estruturalmente diversificado de 1,3,5-triazinas. De acordo com Shu-Jiang et al. (LI et al., 2013), esta metodologia reacional possibilita obter os heterociclos de interesse em 15-24 minutos. Neste caso, o mecanismo reacional sugerido envolve o ataque de amidinas **72** a isotiocianatos **71**, para gerar um intermediário **73**, que após uma segunda adição do isotiocianato **71**, forneceria o intermediário bis-tioureia **74**, cuja ciclização forneceria a triazina **76** (LI et al., 2013).



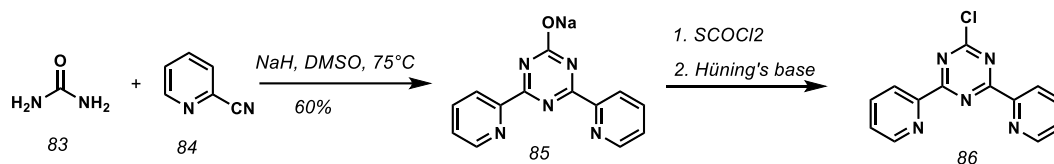
Esquema 59. Mecanismo de formação da 1,3,5-triazina a partir da heterociclização de isotiocianatos.

Outro método para a síntese de 1,3,5-triazina foi pesquisado por Kaila e colaboradores. (KAILA et al., 2010) eles usaram HgCl_2 como tiofilo. Assim nesta reação o isotiocianato de 4-clorofenilo **78** reagiu com as acetamida **79** em THF para fornecer o intermediário correspondente amidinotioureia **80**. Que ao ser tratado com cloridrato de benzamida **81** à temperatura ambiente na presença de trietilamina e cloreto de mercúrio (II). A dessulfurização seguida da ciclização leva a formação de 1,3,5-triazina **82**



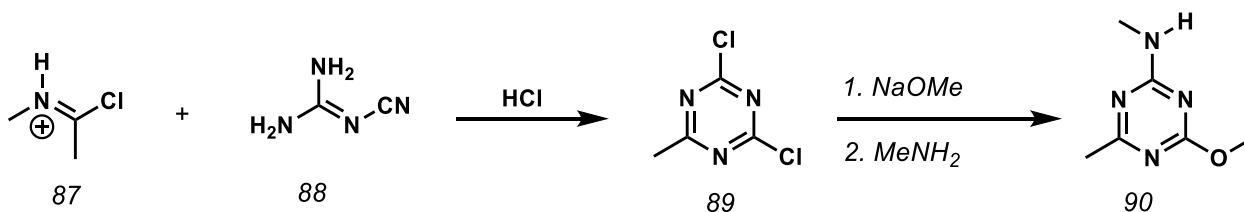
Esquema 60. Reação de 4-clorofenil isotiocianato, N,N-dietil benzamida, e cloridrato de benzamida para formar 4-clorofenil-(4,6-difenil-[1,3,5-triazin-2-il)-amino

Outro método para a síntese de triazinas envolve a trimerização de nitrilos com ureia. Assim **85** é obtida pela reação da ureia e a 2-cianopiridina inicialmente como um sal, com 60% de rendimento. A posterior halogenação por métodos clássicos fornece o composto **86** (GEIST et al., 2015).



Esquema 61. Síntese de ligados de dpt

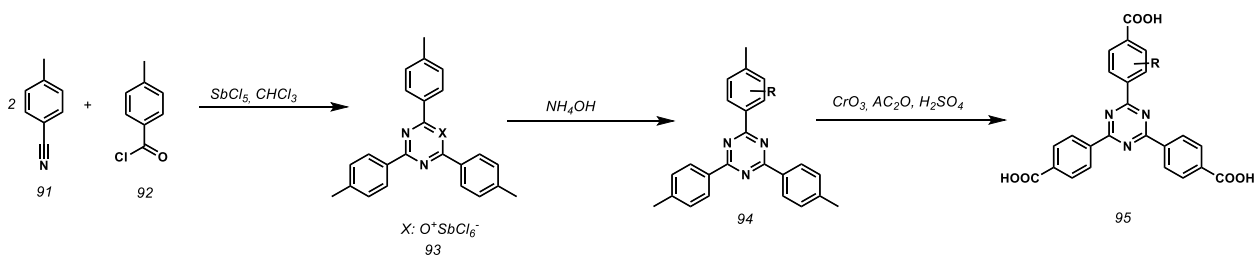
A trimerização feita a partir de cianidamidas, na presença de bases, leva a formação de triazinas. Nesse sentido Batholomew et al, descreveu que a reação entre **88** com o intermediário **87**, formado a partir da reação entre N-methylacetamida e oxicloreto de fosforo levar à formação da dicloro triazinas **89**, cujo tratamento com metóxido de sódio e metilamina fornece **90**. (BARTHOLOMEW, 1996).



Esquema 62. Síntese de derivados de 1,3,5-triazina a partir de cianidamidas

1.1.13. Síntese a partir de derivados de ácido carboxílico

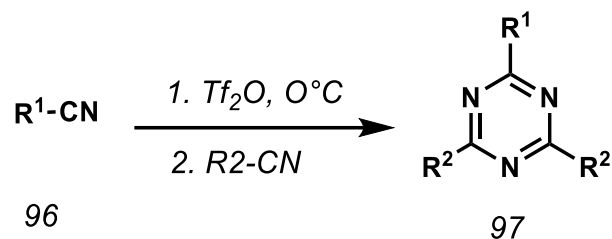
Neste método, é possível obter triazinas a partir da reação entre cloretos de ácido **92** e dois equivalentes da nitrila estruturalmente correspondente, em reação semelhante a trimerização. (Esquema 63) (MÜHLBAUER et al., 2015).



Esquema 63. Síntese de TATB substituído.

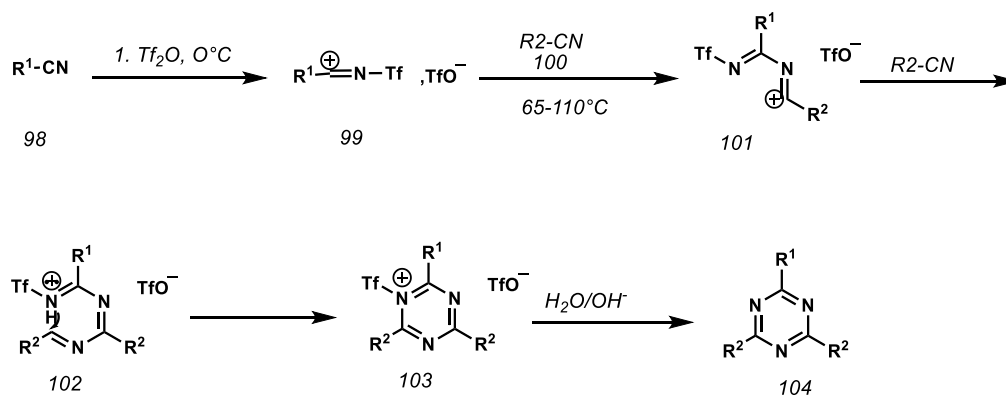
1.1.14. Síntese a partir de derivados de triflato

A ciclotrimerização de nitrilas forma triazinas diretamente, como descrito acima o caminho clássico precisa prosseguir com pressão extrema e com altas temperaturas ou tratamento com ácidos ou bases fortes (YANG; HUA, 2013). Herrera e colaboradores modificaram a ciclotrimerização de nitrilas usando um protocolo one-pot para a preparação de derivados de 2,4,6-tri-substituídos-1,3,5-triazina através de ciclotrimerização cruzada controlada de nitrilos utilizando a quantidade equimolar de anidrido triflico e condições menor fortes (**Esquema 64**) (HERRERA et al., 2014).



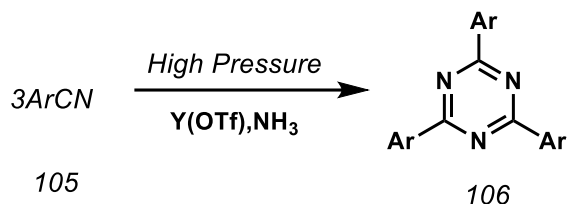
Esquema 64. Síntese de 1,3,5-triazinas dissustituídas a partir de nitrilas em Tf_2O

Esta síntese baseia-se no fato de nitrilas reagirem com o triflato para formar inicialmente oximas (HERRERA et al., 2014). O átomo de carbono da porção imino do sal sofre ataque nucleofílico pelo nitrilo R^2CN **100** para formar um sal de amónio. O nitrilo atua novamente como um nucleófilo em **101** para formar outro sal de imínio, intermediário **102** a subsequente reação de ciclização leva a formação do anel de triazina **70** (HERRERA et al., 2014).



Esquema 65. Mecanismo proposto por Herrera para a síntese de triazinas a partir de nitrilo **65**

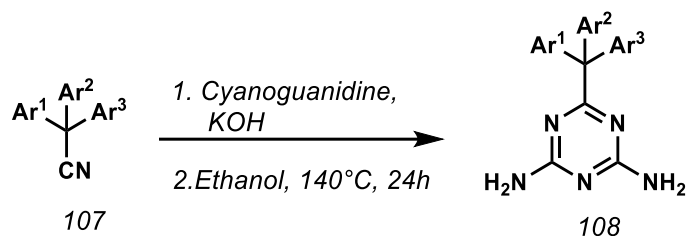
Outro método de ciclização, usando Yb(OTf), ou La(OTf), (OTf = trifluorometanossulfonato) como catalisadores, envolve a reação de nitrilas com amônia para a produção de triazinas, em bons rendimentos **Esquema 66** (BOHLE et al., 1997; YANG; HUA, 2013).



Esquema 66. Síntese de 2,4,6-aryl-1,3,5-triazina

1.1.15. Síntese de triarilacetoneitrilos não simétricos via arilação catalisada por Pd

Este método fornece uma síntese interessante de triazina substituídas por triarilmetanos. Neste caso, a nitrila correspondente pode ser convertida nos derivados heteroaromáticos, por meio da reação com cianoguanidina (**Esquema 67**) (NAMBO et al., 2015).



Esquema 67. Transformação de triaril acetoneitrila

1.2. REATIVIDADE

Recentemente, a reatividade química de anéis heteroaromáticos nitrogenados, como 1,3,5-triazina, vem recebendo especial atenção devido não somente a suas múltiplas aplicações em varias indústrias, como a farmacêutica e cosmética (LI, 2008), mas também, devido a versatilidade (BLOTNY, 2006). A seguir é apresentado um resumo de algumas das reações que envolvem o núcleo 1,3,5-triazina.

1.2.1. Considerações teóricas

Métodos computacionais semi-empíricos e ab initio têm sido usados para calcular vários aspectos da química das 1,3,5-triazinas, que possibilitem entender sua reatividade química. De maneira geral, o comprimento médio da ligação C-N foi determinado como 1,325Å, cabe ressaltar

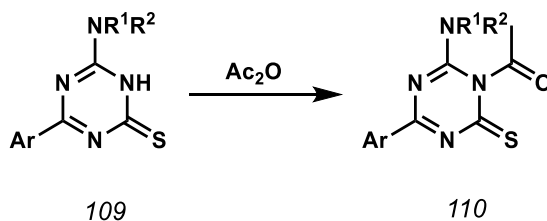
que para o cloreto cianúrico, a distância C-Cl é equivalente ao do clorobenzeno (1.69 ± 0.03). (NEUNHOEFFER, 1996) Para o ácido cianúrico, a forma tautomérica -oxo é mais favorável, o que é discutido como dificuldade para o cálculo das distâncias interatômicas, e das energias de ligação. (BARTHOLOMEW, 1996)

A 1,3,5-triazina é considerada um composto aromático, no entanto as energias calculadas para a adição de um equivalente de hidrogênio sugerem que a 1,3,5-triazina possui menor energia de ressonância do que benzeno, piridina, pirazina e pirimidina., devido a alta distribuição de carga. Embora é essa característica a que torna o anel 1,3,5-triazina altamente reativo frente a uma grande variedade de nucleófilos. (ZHENG et al., 2004)

A seguir, considerando as características do anel, como aromaticidade e distribuição de cargas no anel triazínico, são apresentados alguns métodos de funcionalização química deste heterociclo.

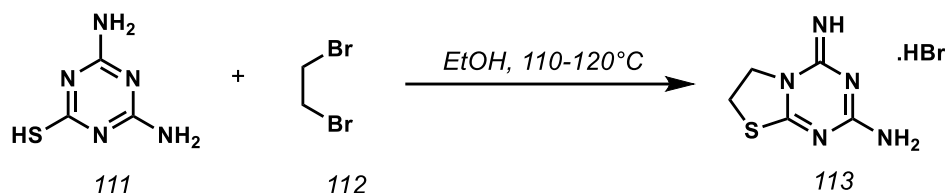
1.2.2. Adição eletrofílico ao nitrogênio

A reação do nitrogênio de 1,3,5-triazinas com diversos eletrófilos, depende muito da característica do anel e a presença de substituintes que aumente a nucleofilicidade deste átomo. Por outro lado, com o controle de temperatura é possível direcionar o padrão de substituição desejado. Por exemplo, a acetilação de **109** com anidrido acético fornece o derivado acetil correspondente **76** (BARTHOLOMEW, 1996; CHUPAKHIN et al., 2010; MOUSSA et al., 1989).



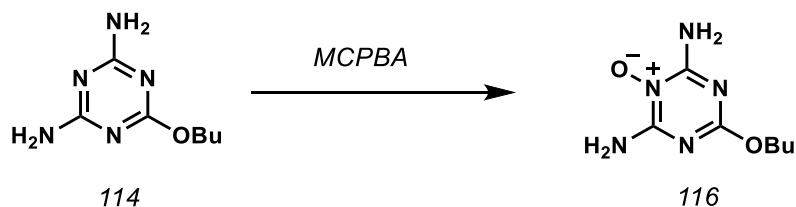
Esquema 68. Substituição eletrofílica de 1,3,5-triazina

A síntese do derivado diidrotiazolo-[3,2-*a*]-1,3,5-triazina **113**, foi descrita a partir da reação da tioamelina **111** com 1,2-dibromoetano, que leva à alquilação inicial do nitrogênio, seguida de heterociclização (DOLZHENKO, 2011).



Esquema 69. Síntese de tiazolo [3,2-a] [1,3,5] triazina

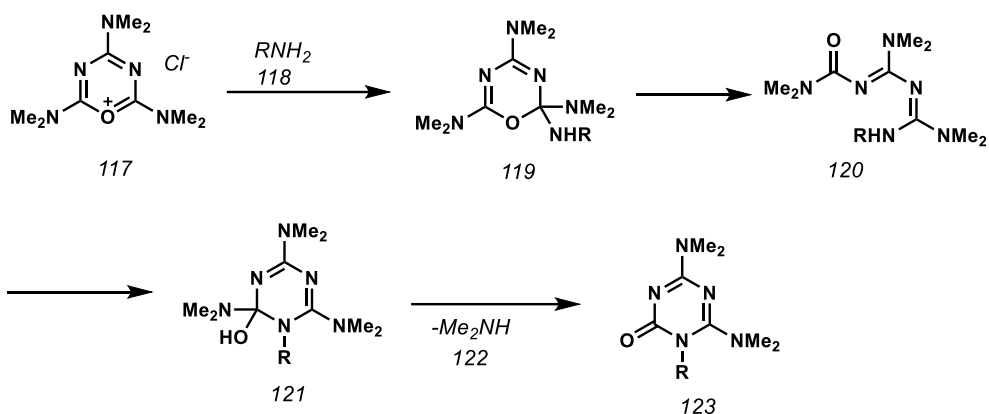
Outra reação importante envolvendo adição eletrofílica ao nitrogênio triazínico é a de oxidação com ácido meta-cloroperbenzóico (MCPBA), que leva à formação de N-óxidos correspondentes (GRIMMETT; KEENE, 1988).



Esquema 70. Síntese de tiazolo [3,2-a] [1,3,5] triazina

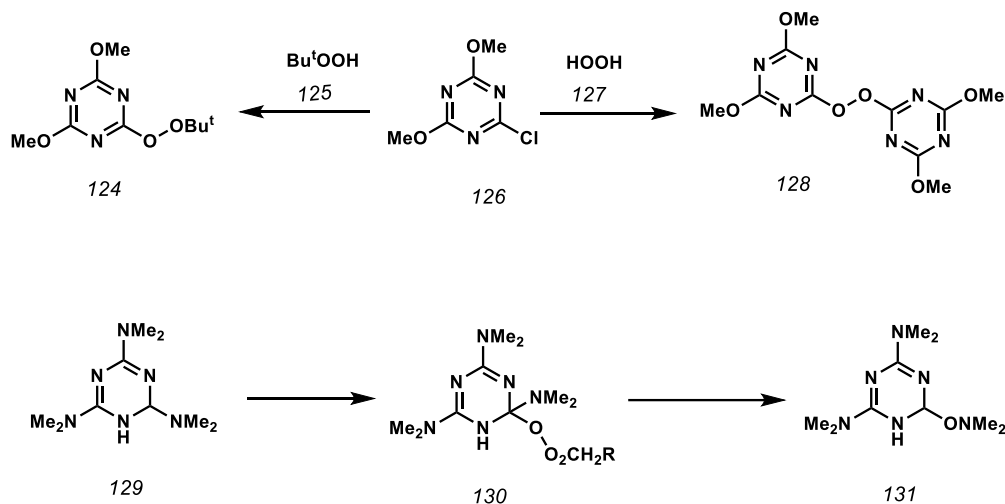
1.2.3. Ataque nucleofílico ao carbono

Além da clássica substituição nucleofílica comum em anéis triazínicos, a adição nucleofílica pode resultar em clivagem do heterociclo, por meio de transformações degeneradas do anel via ANRORC (adição do nucleófilo, abertura do anel e fechamento do anel) (BARTHOLOMEW, 1996) Na reação de **117** com $\text{KNH}_2\text{-NH}_3$, a 40°C , a adição do íon amideto ao carbono ligado ao grupo NMe_2 leva a adição do íon amideto com posterior abertura do anel, o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico leva a ciclização e formação da triazina **123** (VAN DER PLAS, 1985, 2000, 1999).



Esquema 71. Transformações de difenil-1,3,5-triazina via ANRORC em dimetill, amino-1,3,5-triazina

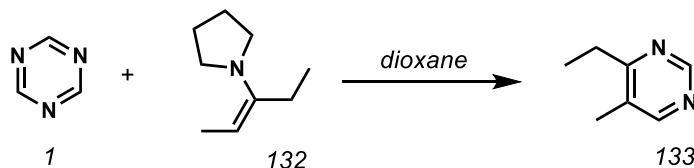
Os peróxidos de triazinila **124**, **128** foram preparados pela reação entre a clorotriazina **126** e os hidroperóxidos apropriados, na presença de hidróxido de sódio aquoso (DAVIES; SUTCLIFFE, 1981). Foi descrito que no caso de peróxidos como **130** existe uma transformação oxidativa que leva a formação do hidroperóxido de acilo a 2,4-bis (dimetilamino) -6 - [(dimetilamino) oxi] -1, 3,5-triazina **131** (BARTHOLOMEW, 1996; OFFICE, 1953).



Esquema 72. Peroxidos de triazinila

1.3. Reações de cicloadição

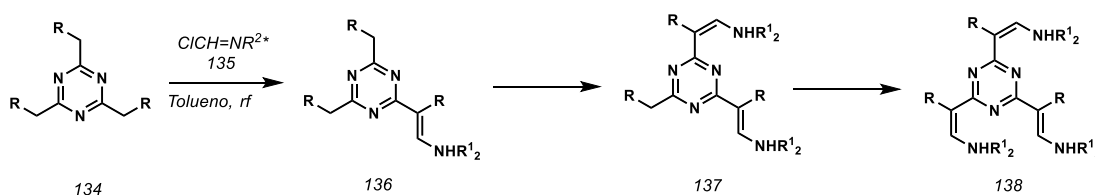
O estudo de Rothberg (ROTHBERG et al., 1974) demonstrou que a 1,3,5-triazina **1** sofre uma reação de cicloadição rápida e regioespecífica com inaminas, que envolve a perda subsequente de cianeto de hidrogênio, fornecendo uma síntese simples de pirimidina (BOGER et al., 1982).



Esquema 73. Síntese de pirimidina a partir de 1,3,5-triazina

1.2.4. Reatividade dos substituintes: carbono

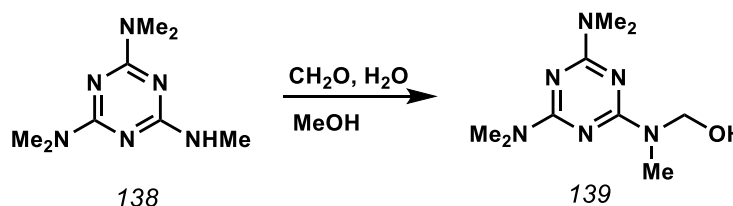
Segundo o Schulz a reação entre **134** e o derivado morfolino **135**, leva a formação do intermediário **136**, a substituição de 1 ou de os 3 carbonos é controlada pela adição de excesso do derivado morfolina (SCHULZ et al., 1992)



Esquema 74. Substituição no carbono da 1,3,5-triazina

1.2.5. Reatividade dos substituintes: Nitrogênio

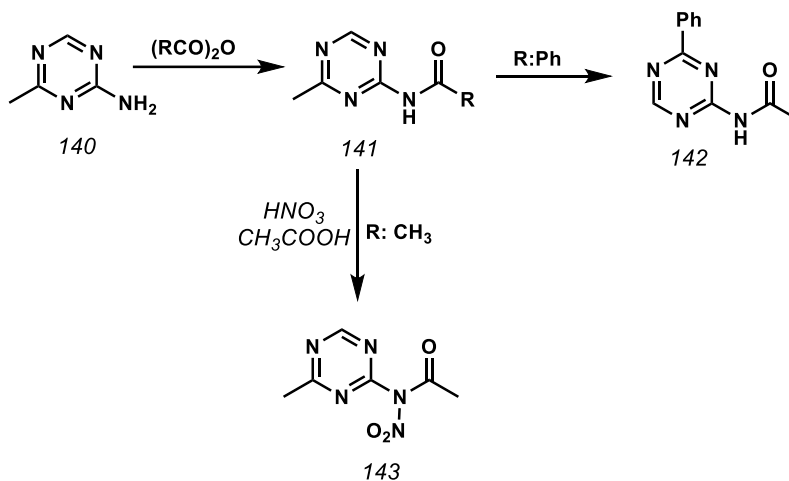
A oxidação do nitrogênio mais simples foi relatada em 1967, e descreve que precisa-se apenas de um formaldeído aquoso é suficiente para conseguir o produto alquilado **139** (BORKOVEC; DEMILO, 1967; SANDERS; AMES, 1984).



Esquema 75. Oxidação do substituinte do nitrogênio em 1,3,5-triazina

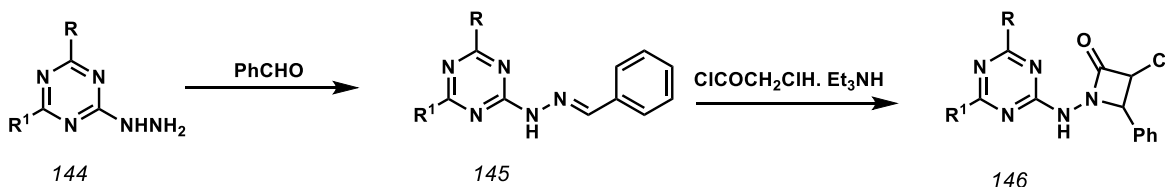
As aminotriazinas são aciladas com anidridos formando produtos do tipo **141**, que pode ser submetido a rearranjo tipo Dimroth típico de benzotriazóis para formar **142**, ou ainda reagir sob

condições de nitração para formar a nitramida correspondente **143** (Esquema 76) (ATKINSON, 1951; CASON, 1947).



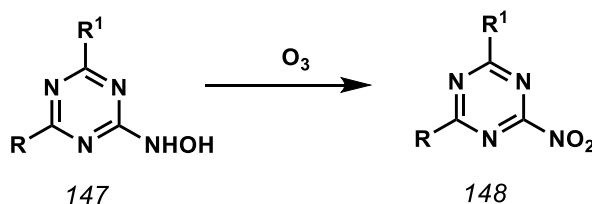
Esquema 76. Acetilação de aminotriazinas

A hidrazona **144** pode ser obtida a partir de hidrazinotriazinas em reação com benzaldeído e podem ser convertidas em **146** por reação com cloreto de cloroacetila e base (BARTHOLOMEW, 1996).



Esquema 77. Reações de substituição de hidrazino-triazinas

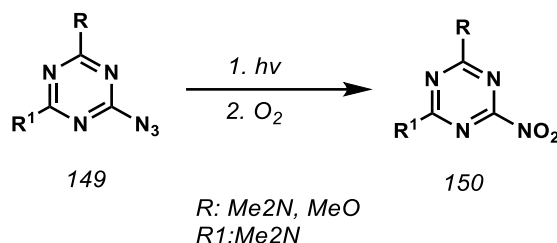
A reação de ozonólise de 2-hidroxilamino-1,3,5-triazina **147** leva a formação de 2-nitro-1,3,5-triazinas **148** (SEDOVA; KRIVOPALOV; MAMAIEV, 1987).



$R: Ph, Me, NMe_2$; $R1: Ph, Me, 4-FC_6H_4, NMe_2$

Esquema 78. Reação de ozonólise

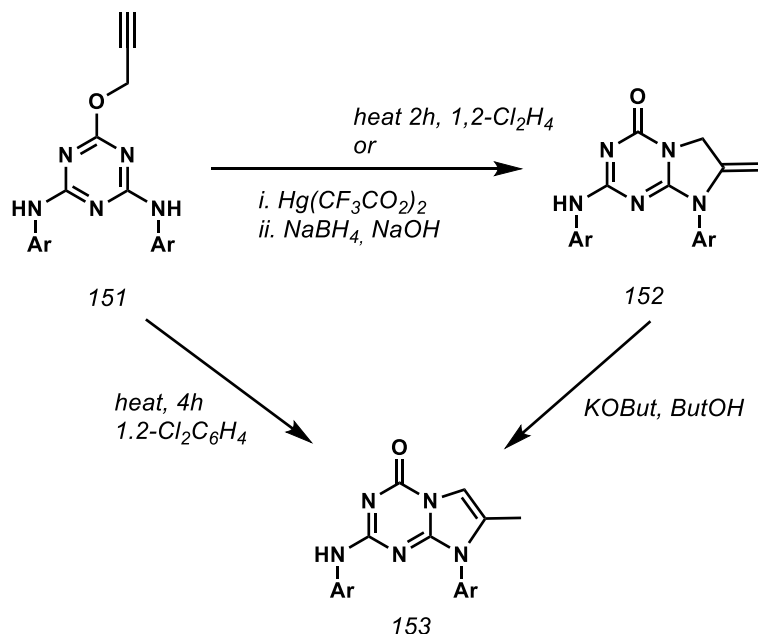
As nitrotriazinas são obtidas por reação de fotólise da azida-1,3,5-triazina **149** em CHCl_3 ou MeCN em presença de ar (ANDREEVA et al., 1987).



Esquema 79. Fotólise de nitrotriazinas

1.2.6. Reatividade dos substituintes: Oxigênio

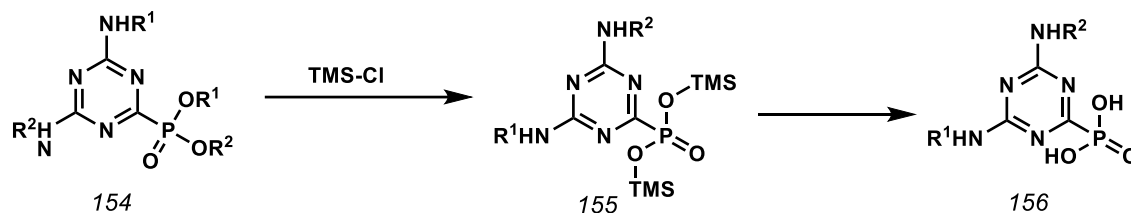
Grupos oxigenados substituindo triazinas são, comumente, pouco reativos. Entretanto, é observado o rearranjo térmico de **151** para produzir um biclico do tipo **153** ou **152**, dependendo do tempo reacional. Sob a influência de trifluoroacetato mercúrico e a temperatura ambiente, a triazina **151** é rearranjada especificamente em **152** (BARTHOLOMEW, 1996).



Esquema 80. Rearranjo térmico do derivado de 1,3,5-triazina 120

1.2.7. Reatividade de substituintes: Fosforo.

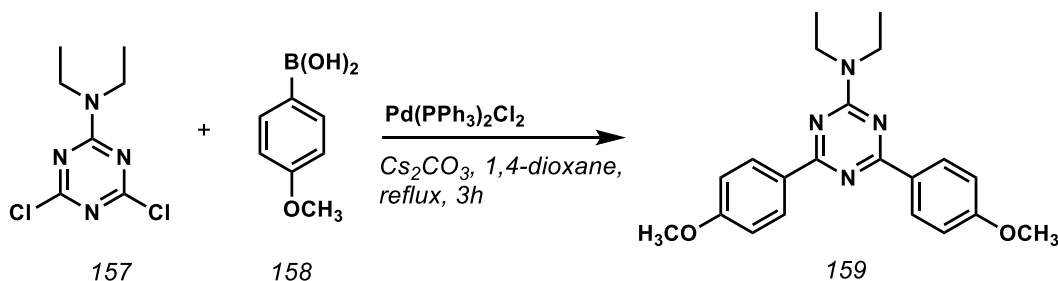
Reações de grupos contendo fósforo ligados à 1,3,5-triazina são pouco comuns. No entanto, um exemplo delas é a eficiente hidrólise de ésteres de fosfato ligados diretamente ao heterociclo (MORITA; OKAMOTO; SAKURAI, 1981).



Esquema 81. Reatividade de fosforo ligado ao anel 1,3,5-triazina

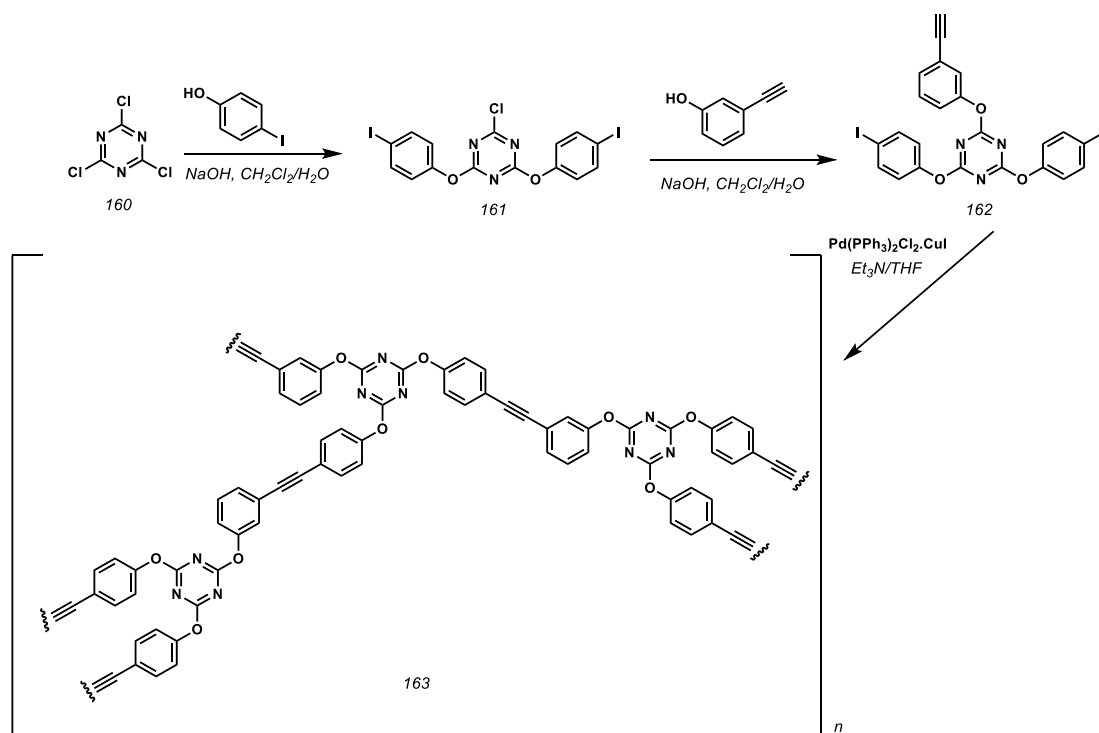
1.2.8. Reações de acoplamento

Já foi relatado uma síntese eficiente de derivados de 1,3,5-triazina através de um painel de reações de acoplamento catalisadas por paládio (isto é, reações de Stille, Suzuki, Heck e Sonogashira). A reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foi utilizada para a síntese de fragmentos diarilados, por meio da reação de compostos arilborônicos com a triazina dihalogenada **157**. (Esquema 82) (NASEER et al., 2014; YANG et al., 2017)



Esquema 82. Síntese da triazina 128 através da reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.

Kim et al. prepararam polímeros de triazina hiper-ramificados através da realização de um acoplamento de Heck ao monômero de triazina **162**, como apresentado no Esquema 83 (KIM; CHANG; KIM, 1996; STEFFENSEN et al., 2006).



Esquema 83. Síntese de polímeros de triazina usando reações de acoplamento tipo Heck

1.3. Propiedades Biológicas

Recentemente os derivados de 1,3,5-triazina têm recebido considerável atenção devido à sua atividade biológica, que a tornaram uma âncora indispensável para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (SUN, 2015). A seguir são apresentados apenas alguns exemplos de triazinas que apresentam atividade biológica.

Atividade antitumoral: A triazina é amplamente explorada para o desenvolvimento de agentes anticancerígenos devido à sua interação com várias moléculas biológicas ativas, como trietilenomelamina, furazil e dioxadet. (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2015). Venkatesan e colaboradores relataram uma série de derivados de mono-morfolino-triazina com 3-oxa-8-azabicyclo [3.2.1] octano, como potentes inibidores duplos de PI3K / mTOR (VENKATESAN et al., 2010).

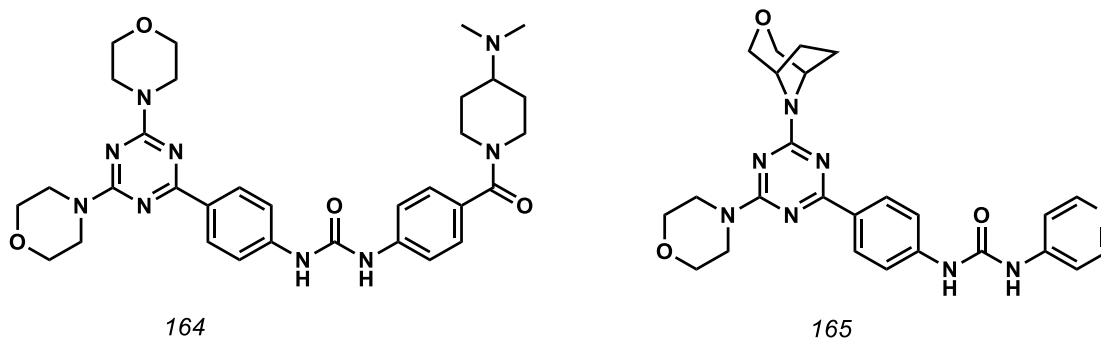
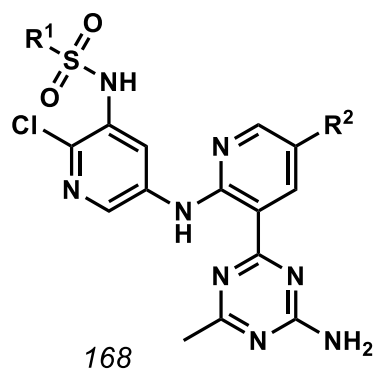
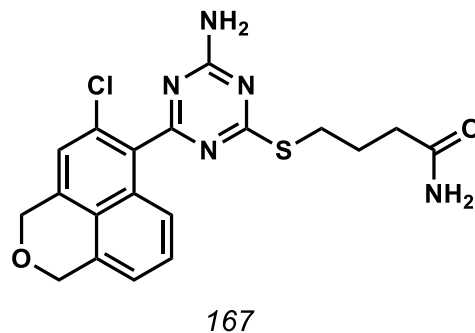
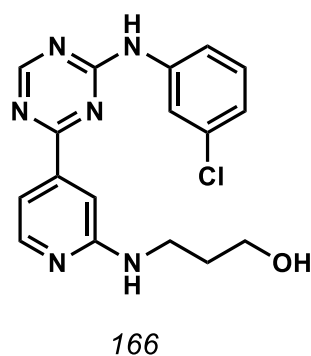


Figura 32. Triazina com um 3-oxa-8-azabicyclo [3.2.1] octano

A pesquisa antitumoral *Invitro* revelou que os compostos que apresentam amins secundarias e grupos arilo substituos possuem actividade significativa para a maioria das linhas celulares de cancer. A porcentagem de inibição do crescimento destas células cancerosas foi superior a 60% em vários dos derivados testados. Estas variações estão correlacionadas com a porção amino benzimidazole regioisomérica (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2016).

Dentre as 1,3,5-triazinas dissustituídas, o composto **166** pareceu ser muito promissor como antitumoral com IC₅₀ ao nível nanomolar, este composto foi testado contra várias linhagens celulares de câncer, mostrando alta seletividade contra quinases dependentes de ciclina e glicogênio sintase cinase (IC₅₀ 0,02 e 0,007 mM). Varias outras 1,3,5-triazinas tri-sustituídas e 2-amino-1,3,5-triazinas se destacam por apresentar atividade anticâncer *in vitro* e *in vivo*. Um exemplo destas triazinas é a serie de compostos **168a-d**, que resultou altamente selectiva contra a proteína PI3K (CASCIOFERRO et al., 2017).



| Compound | R ¹ | R ² |
|----------|---------------------------------------|----------------|
| 168a | NH(CH ₃) ₂ HCl | |
| 168b | Me | |
| 168c | Me | |
| 168d | NH(CH ₃) ₂ | |

Figura 33. Estrutura química de derivados de 1,3,5-triazina, como promissores antitumorais

Atividade Antimicrobiana, Antifúngica e Antituberculose : A substituição de íons cloreto no cloreto cianúrico fornece vários derivados de 1,3,5-triazina, muitos dos quais foram investigados como pequenas moléculas biologicamente ativas (AL-ZAYDI et al., 2017). Em 2010, Desai e colaboradores, descreveram que determinados derivados de triazina que possuem grupos retiradores de elétrons tais como fluor e nitro são potentes antimicrobianos (DESAI; MAKWANA; RAJPARA, 2016). No entanto, Al-zaydi e colaboradores, verificaram que os derivados de 1,3,5-triazina **169**, **170**, **171** os quais não possuem Fluor e nitro como substituintes, e sim o anel morfolino e o anel anilina, possuem atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* comparável à da ampicilina (AL-ZAYDI et al., 2017).

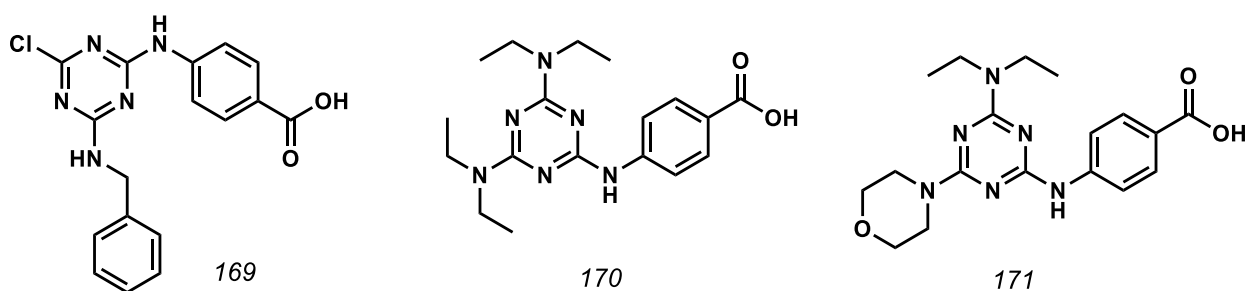


Figura 34. Derivados de triazina com atividade antimicrobiana

Os derivados de quinazolina-triazina ligados à etilenodiamina também apresentaram atividade como o antibacteriano e antifúngico *in vitro*. **172 – 174** (SAKAKIBARA et al., 2015).

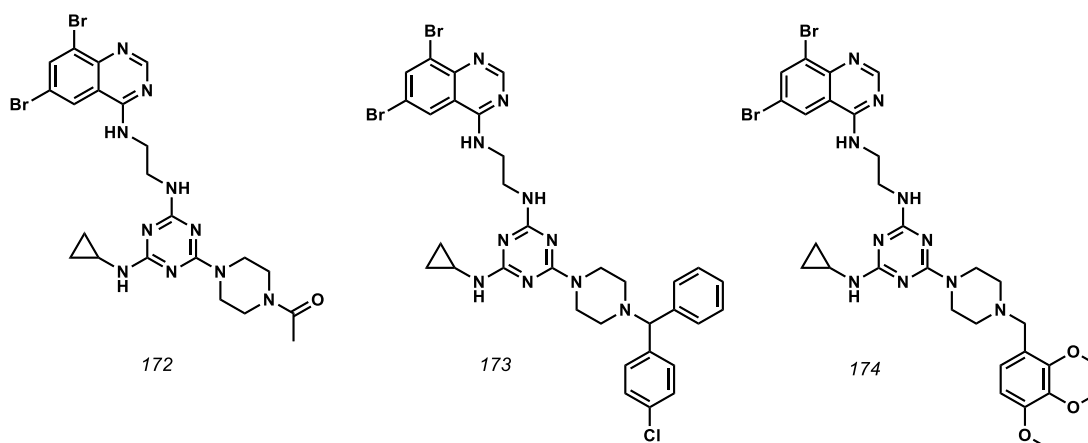


Figura 35. Derivados de triazina com atividade antibacterial e antifúngica

Em 2010 Sunduru e colaboradores. (SUNDURU et al., 2010) mostraram que a incorporação de 1,3,5-triazinas a drogas antituberculares aumentou sua atividade biológica. Assim, os estudos revelaram que as 1,3,5-triazinas são novos agentes antituberculares e podem ser potenciais candidatos a fármacos. Outro estudo, em uma série de benzenossulfonamidas substituídas com triazinila incorporando flúor e sulfanilamida ou 4-aminoetilbenzenossulfonamida, mostrou que estes compostos são inibidores muito eficientes de mtCA2, que são anidrases de carbono presentes no patógeno bacteriano *Mycobacterium tuberculosis*, *i.e.* mtCA 1 (Rv1284), mtCA 2 (Rv3588c) e mtCA 3 (Rv3273)(MARESCA et al., 2013).

Atividade Anti-HIV :

Existem vários estudos de triazinas que avaliam a atividade contra o vírus HIV, algumas dessas moléculas apresentaram resultados promissores, um exemplo é o estudo de Liu e colaboradores. no qual foram desenvolvidas uma série de triazinas substituídas com piperidina, estruturalmente similares aos derivados de aminopirimidina ligados à piperidina comumente utilizados como o anti-HIV. Os autores descobriram que apenas uma moléculas testadas, a molécula **175**, foi identificada como o mais promissório derivado de 1,3,5-triazina com antiviral contra o HIV (EC₅₀= 7.0 nM, SI = 3240) (SINGLA; LUXAMI; PAUL, 2015).

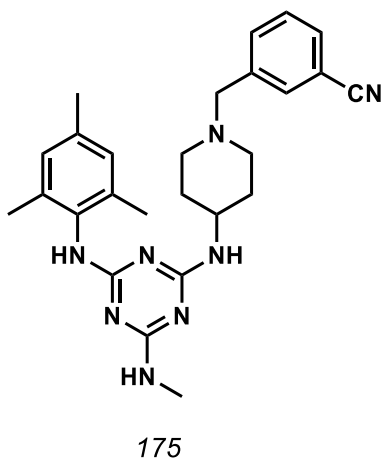


Figure 1. Triazines derivatives against to HIV-1 β in MT-4 cells by MTT method.

5. CONCLUSÕES

Foi realizado o levantamento bibliográfico de 278 triazinas que apresentam atividade biológica, encontrando que uma grande parte destes compostos são inibidores de quinases, presentes vários processos moleculares das células.

Determinamos que na síntese de derivados de 1,3,5-triazina precisasse controlar condições como o número de equivalentes, solvente, tempo reacional além da temperatura para a obtenção de derivados mono-, di- e tri substituídos.

A presença de hidroxibenzotriazol, modifica a reatividade do anel 1,3,5-triazina, o que leva a conseguir reações mais seletivas.

Foram sintetizados dois híbridos 1,3,5-triazina-BODIPY. As análises fotofísicas permitiram determinar que o anel 1,3,5-triazina faz com que os fluoróforos de BODIPY sejam menos susceptíveis aos diferentes solventes, porém, isso é somente quando a triazina está monosubstituída, o derivado contendo duas unidades de BODIPY, apresentou mais variações fotofísicas devidas à mudança de solvente.

As moléculas de 1,3,5-triazina sintetizadas apresentam interações moleculares com vários tipos de células cancerígenas. A presença do anel morfolina diminui a citotoxicidade em células normais e faz com que a citotoxicidade em câncer de mama fosse maior.

7. REFERENCIAS

AL-ZAYDI, K. M. et al. Synthesis, characterization and evaluation of 1, 3, 5-triazine aminobenzoic acid derivatives for their antimicrobial activity. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 39, 2017.

ANDREEVA, T. A. et al. Formation of nitro-1, 3, 5-triazines upon the photolysis of azido-1, 3, 5-triazines in the presence of molecular oxygen. **Russian Chemical Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 1109, 1987.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Purification of Laboratory Chemicals**. [s.l: s.n.].

ATKINS, P.; DE PAULA, J. Molecular Spectroscopy: Electronic Transitions. In: **Atkins' Physical Chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 496–500.

ATKINSON, E. R. The Nitration of Melamine and of Triacetylmelamine1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 9, p. 4443–4444, 1951.

BANN, B.; MILLER, S. A. Melamine And Derivatives Of Melamine. **Chemical Reviews**, v. 58, n. 1, p. 131–172, 1 fev. 1958.

BARTHOLOMEW, D. 6.12 - 1,3,5-Triazines A2 - Katritzky, Alan R. In: REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. B. T.-C. H. C. I. I. (Eds.). . Oxford: Pergamon, 1996. p. 575–636.

BASEDIA, D. K.; DUBEY, B. K.; SHRIVASTAVA, B. A review on synthesis and biological activity of heterocyclic compounds bearing 1, 3, 5-triazine lead moiety. **Am. J. Pharm. Tech. Res**, v. 1, p. 174–193, 2011.

BEZAGU, M. et al. In situ targeted activation of an anticancer agent using ultrasound-triggered release of composite droplets. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 2–7, 2017.

BHUSHAN, R.; DIXIT, S. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of diastereomers of (R,S)-mexiletine prepared by microwave irradiation with four new chiral derivatizing reagents based on trichloro-s-triazine having amino acids as chiral auxiliaries and . **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 49, p. 7669–7676, 3 dez. 2010.

BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507–9522, 9 out. 2006.

BOENS, N. et al. 8-HaloBODIPYs and Their 8-(C, N, O, S) Substituted Analogues: Solvent Dependent UV–Vis Spectroscopy, Variable Temperature NMR, Crystal Structure Determination, and Quantum Chemical Calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 9, p. 1576–1594, 2014.

BOGER, D. L. et al. Thermal cycloaddition of 1,3,5-triazine with enamines: regiospecific pyrimidine annulation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 13, p. 2673–2675, 1 jun. 1982.

BOHLE, M. et al. **Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 9c, 4th Edition Supplement: Hetarenes III, Part 3**. [s.l: s.n.].

BORKOVEC, A. B.; DEMILO, A. B. Insect Chemosterilants. V. Derivatives of Melamine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 457–461, 1 maio 1967.

BREDERECK, H. et al. Syntheses of s-Triazine and Substituted s-Triazines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 11, p. 655–659, 1963.

CASCIOFERRO, S. et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 523–549, 2017.

CASON, J. The Nitration of Melamine and of Triacetylmelamine¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 3, p. 495–498, 1947.

CERUSO, M. et al. Sulfonamides incorporating fluorine and 1, 3, 5-triazine moieties are effective inhibitors of three β -class carbonic anhydrases from Mycobacterium tuberculosis. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 29, n. 5, p. 686–689, 2014.

CHEN, X. et al. Synthesis and biological evaluation of piperidine-substituted triazine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 60–66, 2012.

CHENG, L.-J.; BROWN, A. P. N.; CORDIER, C. J. Enantioselective propargylic [1, 3]-rearrangements: copper-catalyzed O-to-N migrations toward C–N bond formation. **Chemical science**, v. 8, n. 6, p. 4299–4305, 2017.

CHUPAKHIN, O. N. et al. Asymmetric induction in the reactions of azinones with C-nucleophiles. **Russian Chemical Bulletin**, v. 59, n. 5, p. 991–1001, 2010.

CUNHA, A. C. et al. Cloreto isocianúrico e cloreto cianúrico: aspectos gerais e aplicações em síntese orgânica. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 520–527, 2006.

DAVIES, A. G.; SUTCLIFFE, R. Organic peroxides. Part 12. The preparation and properties of some triazinyl peroxides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 11, p. 1512–1519, 1981.

DE, D. et al. Structure–Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 25, p. 4918–4926, 1 dez. 1998.

DE REZENDE, L. C. D. et al. Synthesis, photophysical properties and solvatochromism of meso-substituted tetramethyl BODIPY dyes. **Journal of fluorescence**, v. 24, n. 1, p. 257–266, 2014.

DEBNATH, P.; MAJUMDAR, K. C. A novel straightforward synthesis of 2, 4, 6-triaryl-1, 3, 5-triazines via copper-catalyzed cyclization of N-benzylbenzamidines. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 51, p. 6976–6978, 2014.

DESAI, N. C.; MAKWANA, A. H.; RAJPARA, K. M. Synthesis and study of 1,3,5-triazine based thiazole derivatives as antimicrobial agents. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 20, Supple, p. S334–S341, set. 2016.

DI CARLO, G. et al. Charge Transfer Dynamics in β - And Meso-Substituted Dithienylethylene Porphyrins. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 121, n. 34, p. 18385–18400, 2017.

DOLZHENKO, A. Synthetic routes towards thiazolo [1, 3, 5] triazines. **Heterocycles**, v. 83, n. 4, 2011.

EGAN, T. J. Haemozoin (malaria pigment): a unique crystalline drug target. **TARGETS**, v. 2, n. 3, p. 115–124, 2003.

GALABOV, A. S. Virucidal agents in the eve of manorapid synergy®. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, v. 2, n. 1, 2007.

GEIST, M. F. et al. A Facile Route to Bis (pyridyl-1, 3, 5-triazine) Ligands with Fluorescing Properties. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 11, p. 2366–2373, 2015.

GOETTMANN, F. et al. Mesoporous graphitic carbon nitride as a versatile, metal-free catalyst for the cyclisation of functional nitriles and alkynes. **New Journal of chemistry**, v. 31, n. 8, p. 1455–1460, 2007.

GOODMAN, M. et al. **Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 22c, Supplement: Synthesis of Peptides and Peptidomimetics**. [s.l.] Georg Thieme Verlag, 2004.

GRIMMETT, M. R.; KEENE, B. R. T. Reactions of Annular Nitrogens of Azines with Electrophiles. In: KATRITZKY, A. R. B. T.-A. IN H. C. (Ed.). . [s.l.] Academic Press, 1988. v. 43p. 127–171.

GRUNDMANN, C. Syntheses with s-Triazine. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 6, p. 309–323, 1963.

HERRERA, A. et al. One-pot synthesis of 1,3,5-triazine derivatives via controlled cross-cyclotrimerization of nitriles: A mechanism approach. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 15, p. 7012–7024, 2014.

HILMARSSON, H. et al. Virucidal activities of Penzyme against Herpes Simplex veiru type 1. **COST 928 Final workshop**, p. 1, 2010.

HU, Z.; KERTON, F. M. Simple copper/TEMPO catalyzed aerobic dehydrogenation of benzylic amines and anilines. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 10, n. 8, p. 1618–1624, 2012.

JOHN, H. P. The UV–visible absorption and fluorescence of some substituted 1, 8-naphthalimides and naphthalic anhydrides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 5, p. 837–842, 1990.

KAILA, J. C. et al. A convenient one-pot synthesis of trisubstituted 1,3,5-triazines through intermediary amidinothioureas. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 11, p. 1486–1489, 2010.

KALAANY, N. Y.; SABATINI, D. M. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. **Nature**, v. 458, p. 725, 11 mar. 2009.

KERRU, N. et al. Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 179–212, 2017.

KHILJI, M. Y.; KHAN, M. Z.; QAYYUM, A. Organic materials for electronic and opto-electronic devices. In: **Advanced Materials-99**. [s.l.: s.n.].

KIM, C.; CHANG, Y.; KIM, J. S. Dendritic Hyperbranched Polyethylenes with the 1,3,5-s-Triazine Moiety. **Macromolecules**, v. 29, n. 19, p. 6353–6355, 1 jan. 1996.

LEEVEERS, S. J.; VANHAESEBROECK, B.; WATERFIELD, M. D. Signalling through phosphoinositide 3-kinases: the lipids take centre stage. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 11, n. 2, p. 219–225, 1999.

LI, J. An Ab Initio Theoretical Study of 2, 4, 6-Trinitro-1, 3, 5-Triazine, 3, 6-Dinitro-1, 2, 4, 5-Tetrazine, and 2, 5, 8-Trinitro-Tri-s-Triazine. **Propellants, Explosives, Pyrotechnics: An International Journal Dealing with Scientific and Technological Aspects of Energetic Materials**, v. 33, n. 6, p. 443–447, 2008.

LI, N. et al. Domino [3+ 2+ 1] heterocyclization of isothiocyanates with aryl amidines leading to polysubstituted 1, 3, 5-triazine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 13, p. 1743–1746, 2013.

LIAO, J. et al. Novel BODIPY dyes with electron donor variety for dye-sensitized solar cells. **RSC Advances**, v. 7, n. 54, p. 33975–33985, 2017.

LITTLER, B. J. et al. Refined synthesis of 5-substituted dipyrromethanes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1391–1396, 1999.

LOZANO, V. et al. Targeting HIV Entry through Interaction with Envelope Glycoprotein 120 (gp120): Synthesis and Antiviral Evaluation of 1,3,5-Triazines with Aromatic Amino Acids. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 15, p. 5335–5348, 11 ago. 2011.

LU, J. et al. Synthesis and photophysical properties of tripod BODIPY dyes bearing mono-phenolic derivatives. **Tetrahedron**, v. 71, n. 8, p. 1304–1310, 2015.

MAKOWSKI, S. J. et al. Investigation of the Hydrolysis Stability of Triazine Tricarboxylate in the Presence of Transition Metal (II) Ions and Synthesis and Crystal Structure of the Alkaline Earth Triazine Tricarboxylates M₃ [C₃N₃ (CO₂)₃] · 12H₂O (M= Sr, Ba). **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 638, n. 2, p. 345–351, 2012.

MANOHAR, S.; KHAN, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of 4-aminoquinoline–triazine conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 1, p. 322–325, 2010.

MARESCA, A. et al. Inhibition of the β -class carbonic anhydrases from Mycobacterium tuberculosis with carboxylic acids. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 28, n. 2, p. 392–396, 2013.

MODEST, E. J. Chemical and Biological Studies on 1, 2-Dihydro-s-triazines. II. Three-Component Synthesis1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 1–13, 1956.

MOLINA, P.; ALAJARÍN, M.; LÓPEZ-LEONARDO, C. A New Synthesis of 6-Arylamino-2-heteroarylimino-1,2-dihydro-1,3,5-triazines from 2,4-Bis(Heteroarylimino)-1,3-diazetidines and Amidines. **Synthesis**, v. 1988, n. 02, p. 150–152, 1988.

MORGAN, E. . Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5th edn. **Endeavour**, v. 14, n. 3, p. 148, 1990.

MORITA, T.; OKAMOTO, Y.; SAKURAI, H. Dealkylation reaction of acetals, phosphonate, and phosphate esters with chlorotrimethylsilane/metal halide reagent in acetonitrile, and its application to the synthesis of phosphonic acids and vinyl phosphates. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 54, n. 1, p. 267–273, 1981.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1, p. 55–63, 1983.

MOUSSA, G. E. M. et al. SOME REACTIONS ON 4-ARYL-2-SUBSTITUTED AMINO-1, 6-DIHYDRO-6-THIOXO-1, 3, 5-TRIAZINES. **JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY OF PAKISTAN**, v. 11, n. 3, p. 194–199, 1989.

MÜHLBAUER, E. et al. Functionalized PCN-6 metal-organic frameworks. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 216, p. 51–55, 2015.

NAMBO, M. et al. The Concise Synthesis of Unsymmetric Triarylacetonitriles via Pd-Catalyzed Sequential Arylation: A New Synthetic Approach to Tri- and Tetraarylmethanes. **Organic Letters**, v. 17, n. 1, p. 50–53, 2 jan. 2015.

NAMBU, Y.; ENDO, T. Synthesis of novel aromatic isocyanurates by the fluoride-catalyzed selective trimerization of isocyanates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 1932–1934, 1 mar. 1993.

NASEER, M. M. et al. SUZUKI-MIYaura CROSS-COUPling REACTION OF DICHLORO-HETEROAROMATICS: SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED DINUCLEOPHILIC FRAGMENTS. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 4, p. 2717–2720, 2014.

NEUNHOEFFER, H. 6.11 - 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives. In: KATRITZKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. B. T.-C. H. C. I. I. (Eds.). . Oxford: Pergamon, 1996. p. 507–573.

NORTH, J.; NEYNDORFF, H.; LEVY, J. G. New trends in photobiology: Photosensitizers as virucidal agents. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 17, n. 2, p. 99–108, 1993.

OCAZIONEZ, R. E. et al. Virucidal activity of Colombian Lippia essential oils on dengue virus replication in vitro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 3, p. 304–309, 2010.

OFFICE, C. P. **The Canadian Patent Office Record and Register of Copyrights and Trade Marks**. [s.l.] Patent Office, 1953.

OKAJIMA, N.; OKADA, Y. Synthesis and reaction of 2-imino-1, 3-thiazetidines and 2-imino-1, 3-dithietanes. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 28, n. 1, p. 177–185, 1991.

OTHMAN, M. B. H. et al. Synthesis and thermo-chemical stability properties of 4,4',4''-((1,3,5-triazine-2,4,6-triyl)tris(oxy))trianiline/4,4'-(4,4'-Isopropylidene-diphenoxy)bis(phthalic anhydride) hyperbranched polyimide. **Journal of King Saud University - Science**, v. 30, n. 3, p. 337–351, 2018.

PADALKAR, V. S.; PATIL, V. S.; SEKAR, N. Synthesis and photo-physical properties of fluorescent 1, 3, 5-triazine styryl derivatives. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 1, p. 77, 2011.

PANDEY, A. V et al. Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine. **Biochemical Journal**, v. 355, n. 2, p. 333–338, 2001.

PATEL, H. et al. Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 32–47, 2017.

PATIL, R. D.; ADIMURTHY, S. Copper-catalyzed aerobic oxidation of amines to imines under neat conditions with low catalyst loading. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 10, p. 1695–1700, 2011.

PENG, Y.; SONG, G. Microwave-assisted clean synthesis of 6-aryl-2, 4-diamino-1, 3, 5-triazines in [bmim][PF₆]. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 27, p. 5313–5316, 2004.

REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 8, p. 2319–2358, 1994.

RESCH-GENGER, U.; DEROSE, P. C. Fluorescence standards: classification, terminology, and recommendations on their selection, use, and production (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 82, n. 12, p. 2315–2335, 2010.

RIDLEY, R. G. et al. 4-aminoquinoline analogs of chloroquine with shortened side chains retain activity against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 40, n. 8, p. 1846–1854, 1996.

ROTHBERG, I. et al. Tetracyclo[5.2.1.0_{2,6}.0_{4,8}]decane ring system. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 870–873, 1 abr. 1974.

SAKAKIBARA, N. et al. Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 3-(3, 5-dimethylbenzyl) triazine derivatives. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 24, n. 2, p. 62–71, 2015.

SANDERS, M. E.; AMES, M. M. Synthesis of N-hydroxymethylpentamethylmelamine (ring 14C), a cytotoxic-alkylating metabolite of hexamethylmelamine. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 21, n. 10, p. 893–898, 1984.

SCHECTER, A. et al. Bisphenol A (BPA) in U.S. Food. **Environmental Science & Technology**, v. 44, n. 24, p. 9425–9430, 15 dez. 2010.

SCHROEDER, H.; GRUNDMANN, C. Triazines. XIV. The Extension of the Pinner Synthesis of Monohydroxy-s-triazines to the Aliphatic Series. 2, 4-Dimethyl-s-triazine-1,3. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 11, p. 2447–2451, 1956.

SCHULZ, H. et al. Selective mono, bis, and trisiminoformylation of 2, 4, 6-trialkyl-1, 3, 5-triazines-unusual enol acylenamine tautomerism of hydroxyalkenyl-1, 3, 5-triazines. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 29, n. 5, p. 1125–1132, 1992.

SEDOVA, V. F.; KRIVOPALOV, V. P.; MAMAIEV, V. P. Synthesis of nitro-, nitroso-, and azoxy-1, 3, 5-triazines by the oxidation of 2-hydroxyamino-4, 6-bis(dimethylamino)-1, 3, 5-triazine. **Russian Chemical Bulletin**, v. 36, n. 6, p. 1327–1328, 1987.

SINGLA, P.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 39–57, 2015.

SINGLA, P.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Synthesis, in vitro antitumor activity, dihydrofolate reductase inhibition, DNA intercalation and structure–activity relationship studies of 1,3,5-triazine analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 2, p. 518–523, 2016.

STEFFENSEN, M. B. et al. Dendrimers based on [1, 3, 5]-triazines. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 3411–3433, 2006.

STOCKS, P. A. et al. Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity Against Chloroquine Resistant K1 Plasmodium falciparum. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 23, p. 4975–4983, 1 nov. 2002.

SUMERA, F. et al. Un equivalent synthétique de la triformyl s-triazine. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 24, n. 3, p. 793–795, 1987.

SUN, T. A **Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines** (Z. Z. and L. Du, Ed.) **Medicinal ChemistryOMICS International**, , 2015. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/a-systematic-review-on-antitumor-agents-with-1-3-5triazines-2161-0444-1000255.php?aid=43870>>

SUNDURU, N. et al. Discovery of new 1,3,5-triazine scaffolds with potent activity against Mycobacterium tuberculosis H37Rv. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3335–3345, 2010.

SVETLIK, J. A NOVEL SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED QUINAZOLIN-4 (3H)-ONES. **Chemischer Informationsdienst**, v. 12, n. 52, p. no-no, 1981.

SWAVEY, S. et al. Tuning the photophysical properties of BODIPY dyes through extended aromatic pyrroles. **RSC Advances**, v. 7, n. 1, p. 173–179, 2017.

TOMMILA, E.; MURTO, M.-L. The influence of the solvent on reaction velocity. XXIII. The alkaline hydrolysis of ethyl acetate in dimethyl sulphoxide–water mixtures. **Acta Chem Scand**, v. 17, n. 7, p. 1947–1956, 1963.

TROST, B. M. **Reduction: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 1992.

TSUGE, O. et al. A NOVEL RING-OPENING REACTION OF AZIRIDINE INDUCED BY THE FORMATION OF A NITROGEN-SUBSTITUTED CARBANION OF NONSTABILIZED TYPE. **Chemischer Informationsdienst**, v. 16, n. 7, p. no-no, 1985.

V PATEL, R.; KEUM, Y.-S.; WON PARK, S. Medicinal chemistry discoveries among 1, 3, 5-Triazines: Recent advances (2000-2013) as antimicrobial, anti-TB, anti-HIV and antimalarials. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 14, n. 9, p. 768–789, 2014.

VAN DER PLAS, H. C. Ring degenerate transformations of azines. **Tetrahedron**, v. 41, n. 2, p. 237–281, 1985.

VAN DER PLAS, H. C. **Degenerate ring transformations in heterocyclic systems**. Journal of Heterocyclic Chemistry. **Anais...**2000

VAN DER PLAS, H. C. B. T.-A. IN H. C. (ED.). Chapter II SN(ANRORC) Reactions in Azines, Containing an “Outside” Leaving Group. In: [s.l.] Academic Press, 1999. v. 74p. 9–86.

VENKATESAN, A. M. et al. PKI-179: an orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 19, p. 5869–5873, 2010.

XU, F. et al. Cyclotrimerization of Nitriles Catalyzed by SmI₂/Amines: Synthesis of 2, 4, 6-Trisubstituted-S-Triazines. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 6, p. 1017–1022, 2000.

YANG, K. et al. Reaction of Aldehydes/Ketones with Electron-Deficient 1, 3, 5-Triazines Leading to Functionalized Pyrimidines as Diels–Alder/Retro-Diels–Alder Reaction Products: Reaction Development and Mechanistic Studies. **The Journal of organic chemistry**, v. 82, n. 5, p. 2336–2344, 2017.

YANG, L.; HUA, R. Cycloaddition of 1, 4-diaryl-1, 3-butadiynes with nitriles: An atom-economic one-pot approach to benzo [f] quinazolines. **Chemistry Letters**, v. 42, n. 7, p. 769–771, 2013.

YANG, X. et al. Red fluorescent monobenzo-BODIPY dyes: Solvent effects on spectra and efficient fluorescence quenching by quinones and phenols. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 297, p. 39–44, 2015.

ZANDI, K. et al. Flavone enhances dengue virus type 2 (NGC strain) infectivity and replication in Vero cells. **Molecules**, v. 17, 2012.

ZHAO, N. et al. Enhanced Hypsochromic Shifts, Quantum Yield, and π - π Interactions in a meso, β -Heteroaryl-Fused BODIPY. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 7, p. 3880–3885, 7 abr. 2017.

ZHENG, W. et al. Theoretical study of tri-s-triazine and some of its derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 275–283, 2004.

ZHOU, W. et al. Multiple BODIPY derivatives with 1, 3, 5-triazine as core: balance between fluorescence and numbers of BODIPY units. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 15, n. 11, p. 2559–2566, 2018.