

Campus Realengo

Bacharelado em Farmácia

Fernando Barbosa Macedo

PIRIMIDINONAS COMO AGENTES ANTI-HIV

Rio de Janeiro
2022

FERNANDO BARBOSA MACEDO

PIRIMIDINONAS COMO AGENTES ANTI-HIV

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Marinho de Castro Lima (Interno)

Orientadora: Dra. Débora Inácio Leite Firmino Marinho (externo)

Campus Realengo
2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza- CRB7 6321

M141p

Macedo, Fernando Barbosa

Pirimidinonas como agentes anti-HIV / Fernando Macedo - Rio de Janeiro , 2022.
63 f. : il.

Orientação: Débora Inácio Leite Firmino Marinho.

Coorientação: Murilo Marinho de Castro Lima.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Reação de Biginelli. 2. Pirimidinonas. 3. Antirretrovirais. 4. HIV. 5. AIDS. I. Marinho, Débora Inácio Leite Firmino , **orient.** II. Lima, Murilo Marinho de Castro, **coorient.** III. Instituto Federal de Educação do Rio de Janeiro. IV. Título

FERNANDO BARBOSA MACEDO

PIRIMIDINONAS COMO AGENTES ANTI-HIV

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 17 /01/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Anne Caroline Candido (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Documento assinado digitalmente



MARIA DA CONCEICAO AVELINO DIAS BIANCO

Data: 19/01/2023 10:51:04-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

Dra. Maria da Conceição Avelino Dias Bianco (Membro Externo)
FIOCRUZ

Dedico esse trabalho aos meus familiares,
em especial aos meus pais que me
apoiam durante todos esses anos e
foram minha base para eu poder chegar
até o fim.

Agradeço primeiramente à Deus, por ser meu ajudador, me guiando e fortalecendo durante toda minha vida.

À minha orientadora Débora Inácio que não apenas me orientou neste trabalho, mas também durante todo o tempo da minha iniciação científica. Também à todos colegas de laboratório de Farmanguinhos.

Ao meu orientador Murilo Marinho com quem tive o prazer de trabalhar junto novamente, após o breve período fui seu aluno de iniciação científica.

Aos membros da banca que aceitaram avaliar este trabalho.

Aos meus professores do IFRJ, que sempre lecionaram com tanta dedicação, carinho e respeito.

Aos meus pais que são e sempre serão minha base para tudo, agradeço pelo cuidado comigo e pelo esforço que sempre fizeram para que eu pudesse ter uma educação de qualidade

À minha incrível namorada Isabelle e as seus pais. Amor, sem você este trabalho não seria possível, te amo. Obrigado por ser minha melhor amiga, sempre me incentivar e ser um refúgio.

Aos meus irmãos Lucas e Kauã que apesar de toda implicância sempre entenderam e respeitaram os momentos em que tive que ficar estudando.

Aos meus familiares, em especial aos meus avós Jerônimo, Maria e Noêmia que, sempre estiveram presentes e dispostos a me no que preciso. Tenho o orgulho de ser o primeiro neto a se formar em uma faculdade Federal.

A todos os membros da minha igreja, Presbiteriana Betel, que desde a infância me acompanharam, orientaram e corrigiram. Também aos meus amigos da igreja, Natan, Luise, Daniel, Bia, Carol, Felipe, Lorena, Vinícius, Moisés e Heavenly. Agradeço por todas as orações e pelo carinho.

Às minhas amigas de turma, Isabella, Ellen, Thamires, Nicolly, Daniela, Vitória, Carol, Pâmela e Larissa que sofreram e lutaram comigo durante toda graduação. Agradeço também à Gabriella Correia que mesmo tendo saído da faculdade foi muito importante na minha trajetória.

Aos meus queridos amigos Breno e Yasmin que são pessoas incríveis que conheci durante a graduação e que levarei para a vida. Também aos meus outros queridos amigos, Carolyne Andrade, Karoline, Lucas, João, Daniel, Léo, Monique, Carolina, Rafael, Juan, Andrey, Aline e Jessyca, que sempre fizeram a rotina da faculdade parecer mais leve.

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e continua sendo um problema de saúde mundial quatro décadas após o relato de seu primeiro caso. Apesar do sucesso na supressão da carga viral e do aumento da sobrevida dos pacientes devido à terapia antirretroviral combinada (TARVc), o desenvolvimento de novas moléculas tornou-se imperativo devido às cepas que se tornaram resistentes aos antirretrovirais (ARV). Nesse contexto, ocorre uma busca contínua por novos agentes anti-HIV baseados em vários grupos químicos, como as pirimidinonas, que têm sido incluídas em diversos compostos com atividade antirretroviral. O núcleo piridiminona é obtido principalmente a partir da reação multicomponente de Biginelli e vem ganhando muita importância na área da química medicinal pois seus derivados são constantemente relatados na literatura com atividades biológicas muito promissoras, dentre elas anti-HIV. Assim, este trabalho visa ressaltar o núcleo pirimidinona e sua aplicação em moléculas com potencial atividade inibitória do HIV. Essa revisão nos permitiu concluir que: i) os derivados de pirimidinonas, que são obtidos a partir da reação multicomponente de Biginelli, podem fornecer compostos altamente ativos, que visam diferentes etapas do ciclo de replicação do HIV-1; ii) as pirimidinonas são importantes pontos de partida para preparação de moléculas com mecanismo de ação dual frente a inibição da transcriptase reversa (TR) e integrase (IN) do HIV.

Palavras-chave: Reação de Biginelli, Pirimidinonas, DABOs, HEPTs, AIDS, HIV.

ABSTRACT

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is caused by the human immunodeficiency virus (HIV) and remains a worldwide health problem four decades after the first case was reported. Despite the success in viral load suppression and increased patient survival due to combined antiretroviral therapy (cART), the development of new molecules has become imperative due to strains that have become resistant to antiretrovirals. In this context, there is a continuous search for new anti-HIV agents based on various chemical groups, such as pyrimidinones, which have been included in several compounds with antiretroviral activity. The pyrimidinone nucleus is obtained mainly from the Biginelli multicomponent reaction and has been gaining a lot of importance in the area of medicinal chemistry because its derivatives are constantly reported in the literature with very promising biological activities, among them anti-HIV. Thus, this work aims to highlight the pyrimidinone core and its application in molecules with potential HIV inhibitory activity. This review allowed us to conclude that: i) pyrimidinone derivatives, which are obtained from the Biginelli multicomponent reaction, can provide highly active compounds that target different stages of the HIV-1 replication cycle; ii) pyrimidinones are important starting points for the preparation of molecules with a dual mechanism of action against the inhibition of HIV reverse transcriptase (TR) and integrase (IN).

Keywords: Biginelli reaction, Pyrimidinones, DABOs, HEPTs, AIDS, HIV.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA DOS ANÉIS PIRIMIDINA E SEU DERIVADO	
PIRIMIDINONA	19
FIGURA 2 - POSIÇÕES MAIS FREQUENTES DA CARBONILA NO NÚCLEO	
PIRIMIDINONA	20
FIGURA 3 - NÚCLEO PIRIMIDINONAS PRESENTES NAS BASES DO DNA	
(CITOSINA E TIMINA) E RNA (URACILA)	20
FIGURA 4 - ATIVIDADES BIOLÓGICAS RELATADAS DE DERIVADOS DE	
PIRIMIDINONAS	21
FIGURA 5 - BATZELADINA A E B ALCALOIDES NATURAIS ISOLADOS	21
FIGURA 6 - FÁRMACOS CONTENDO O NÚCLEO DA PIRIMIDINONA	22
FIGURA 7 - FÁRMACOS USADOS NA TARV QUE POSSUEM O NÚCLEO DA	
PIRIMIDINONA.....	20
FIGURA 8 - ESTRUTURA QUÍMICA E ANO DE DESCOBERTA DOS HEPTs E	
DABOs	23
FIGURA 9 - INTERMEDIÁRIOS DE REAÇÃO DE BIGINELLI PROPOSTOS POR	
FOLKERS E JOHNSON	25
FIGURA 10 - INTERAÇÃO DOS HEPTs (TK-651_ COM O RESÍDUO DE	
AMINOÁCIDO LYS-101	28
FIGURA 11 - HIBRIDAÇÃO DE HEPTs E DKAs COMO INIBIDORES DUPLOS DE	
TR/IN E PERFIL INIBITÓRIO ANTI-HIV DOS DERIVADOS 4 E 5.....	29
FIGURA 12 - PLANEJAMENTO DE NOVOS DERIVADOS	
N-3-HIDROXIPYRIMIDINA-2,4-DIONA COM BENZOÍLA EM C-6	30
FIGURA 13 - PLANEJAMENTO DOS NOVOS ANÁLOGOS HEPT-ISATINA 7a-d E	
PERFIL INIBITÓRIO ENZIMÁTICO	31
FIGURA 14 - SIMILARIDADE ESTRUTURAL ENTRE OS HEPTs E OS DABOs	32
FIGURA 15 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DE COMPOSTOS RELACIONADOS	
AOS DABOs	33
FIGURA 16 - PLANEJAMENTO E PERFIL INIBITÓRIO DO HIV-1 DOS DERIVADOS	
DE PIRIMIDINONAS 15a-d CONTENDO O NÚCLEO PIRAZOLO	35
FIGURA 17 - PREVISÃO DO MODO DE LIGAÇÃO DO DERIVADO 15a (ROXO)	
COMPARADO COM O COMPOSTO DB02 (VERDE). NA ESQUERDA	

O DIAGRAMA DE INTERAÇÕES DE 15a E O SÍTIO DE LIGAÇÃO APÓS O DOCKING.....	36
FIGURA 18 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS COMPOSTOS 16-18 , SJP-L-5, PLANEJAMENTO E PERFIL INIBITÓRIO ANTI-HIV DOS OXO-S-DABOS DERIVADOS 19.....	37
FIGURA 19 - PREVISÃO DO MODO DE LIGAÇÃO DOS COMPOSTO 19a (AZUL) E (ROSA) NO SÍTIO ALOSTÉRICO DA TR.....	39
FIGURA 20 - PREVISÃO DO MODO DE LIGAÇÃO DOS COMPOSTO 19b (A) E 19c (B) NO SÍTIO ALOSTÉRICO DA TR.....	40
FIGURA 21 - ESTRUTURA QUÍMICA E PERFIL ANTI-HIV DOS DERIVADOS 20a-e, 20a-(S), 20a-(R) E 20a(AQUIRAL).....	41
FIGURA 22 - PLANEJAMENTO, PERFIL INIBITÓRIO ANTI-HIV E ESTABILIDADE METABÓLICA DO COMPOSTO 21 E DERIVADOS PIRIMIDINONA 22a-b, 23a-c E 24a-b.....	43
FIGURA 23 - PLANEJAMENTO DOS DERIVADOS OXO-S-DACOS 26a-d E PERFIL INIBITÓRIO ANTI-HIV.....	44
FIGURA 24 - PREVISÃO DO MODO DE LIGAÇÃO NO SÍTIO ALOSTÉRICO DA TR DO COMPOSTO 26a (CINZA) COMPARADO COM O COMPOSTO 25.....	45
FIGURA 25 - ESTRUTURAS QUÍMICAS E PERFIL ANTI-HIV-1 DE DERIVADOS DHPM 27-30 E PRÓ-FÁRMACOS 27'-30'.....	46
FIGURA 26 - PERFIL INIBITÓRIO ANTI-HIV DOS COMPOSTOS JZ-6C1, MY-4B3 E DOS DERIVADOS S-DABOS 1,2,3-TRIAZOL SUBSTITUÍDO 31 E 32.....	47
FIGURA 27 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS DERIVADOS PIRIMIDINONA-CARBOXAMIDAS 33a-e E PERFIL ANTI-HIV-1.....	49
FIGURA 28 - PLANEJAMENTO DERIVADOS DHPM 37A-C E PERFIL DE ATIVIDADE INIBITÓRIA CONTRA HIV-1.....	50

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 - REAÇÃO DE BIGINELLI PARA OBTENÇÃO DE PIRIMIDINONAS...	24
ESQUEMA 2 - MECANISMO VIA IMÍNIO DA REAÇÃO DE BIGINELLI	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ESQUEMA PREFERENCIAL DE TARV EM ADULTOS E TRATAMENTO EM CASOS DE COINFECÇÃO TB-HIV.....	16
TABELA 2 - ATIVIDADE DO DERIVADO OXO-S-DABOS 19a-c FRENTE AS CEPAS RESISTENTES DO HIV-1.....	38
TABELA 3 - ATIVIDADE DO DERIVADO OXO-S-DABOS 19a-c FRENTE A ISOLADOS CLÍNICOS DE HIV-1 IN VITRO.....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 HIV/AIDS.....	14
1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	14
1.3 OBJETIVOS.....	18
1.3.1 Objetivo Geral.....	18
1.3.2 Objetivos Específicos.....	18
2 DESENVOLVIMENTO.....	19
2.1 METODOLOGIA.....	19
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
2.2.1 Pirimidinona.....	19
2.2.2 Síntese.....	23
2.3 PIRIMIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-HIV-1.....	27
2.3.1 HEPTs	27
2.3.2 DABOs.....	32
2.4 ANÁLOGOS DE PIRIMIDINONAS NO GERAL COMO ANTI-HIV.....	40
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
4 REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIV/AIDS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, do inglês “*acquired immunodeficiency syndrome*”) foi descrita clinicamente pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos quando um grande número de pessoas começou a vir a óbito. Neste primeiro momento, a doença atingiu principalmente homens homossexuais e pessoas que faziam uso intravenoso de substâncias de abuso (ROSEN, 1985). Em 1983, Barré-Sinoussi e colaboradores isolaram um retrovírus de um paciente com AIDS, eles observaram uma mudança significativa na contagem de células T e sugeriram ser este o alvo principal da infecção (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983). Mais tarde, esse vírus foi descrito como vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês “*human immunodeficiency virus*”), e caracterizado como agente etiológico da AIDS (SHARP; HAHN, 2011). Embora haja tratamento, a infecção continua sendo uma questão importante de saúde pública. No mundo, em 2021, havia 38,4 milhões de pessoas vivendo com HIV (UNAIDS, 2022), já no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), no período de 1980 a junho de 2022 foram registrados, 1.088.536 casos de AIDS. Só em 2020 foram diagnosticados 32.701 novos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Sabe-se que a AIDS pode ser causada por dois lentivirus, o HIV-1 e o HIV-2, sendo o primeiro o mais disseminado ao redor do mundo e de maior relevância clínica. O segundo é mais característico no continente da África (CECCARELLI *et al.*, 2021; DE SILVA, 2008). A carga viral nos indivíduos infectados com HIV-2 tende a ser menor que no HIV-1, o que favorece as menores taxas de transmissão e a baixíssima ocorrência de transmissão vertical (POPPER *et al.*, 2000; BERRY *et al.*, 2002). A maioria dos indivíduos infectados com o HIV-2 não progridem para AIDS, e nos casos em que ocorre, os sintomas são indistinguíveis do HIV-1 (ROWLAND-JONES; WHITTLE, 2007).

O HIV-1 tem como principal alvo as células de defesa que expressam o receptor CD4+ em sua superfície, levando a um prejuízo na resposta imunológica (BOWEN; HANE; FAUCI, 1985). No primeiro momento, algumas semanas após a infecção pelo

HIV, o indivíduo infectado se encontra na etapa de infecção aguda em que o vírus se replica muito nos tecidos linfoides, sendo caracterizada pela elevada carga viral e níveis decrescente de Linfócitos T-DC4+, nessa fase o indivíduo é muito infectante. Alguns sintomas, como m febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia podem ocorrer, mas costumam desaparecer depois de 4 semanas. A próxima fase da infecção é chamada de latência clínica, onde o exame físico costuma ser normal e o indivíduo muitas vezes é assintomático, esta fase pode durar anos. Com o avanço da infecção, e a diminuição gradual do número de linfócitos alguns sintomas inespecíficos como febre baixa, perda de peso, sudorese noturna, fadiga, além de cefaleia diarreia crônica e outros sintomas são mais frequentes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Com a diminuição dos linfócitos T CD4+, que são muito importantes na modulação e no controle da resposta imune, o indivíduo fica em um estado de imunodeficiência. Neste estágio, a pessoa fica suscetível a infecções oportunistas, como tuberculose (TB), fungos, vírus e neoplasias, caracterizando a AIDS. (SRIRAM; BAL; YOGEE SWARI, 2004). Caso o indivíduo não realize a TARV, inevitavelmente evolui para morte, mostrando a importância do tratamento para as os indivíduos soropositivos.

1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

No ciclo de replicação do vírus existem muitos pontos que são estritamente relacionados a componentes virais, podendo ser utilizados como alvos para intervenção quimioterápica (DE CLERCQ, 2005). Hoje, a abordagem para o tratamento do HIV-1 baseia-se na terapia antirretroviral combinada (TARVc), que faz a associação de alguns agentes antivirais que atuam em etapas diferentes do ciclo de replicação (ZHAN, 2009). Os fármacos que se encontram disponíveis atuam nas principais enzimas, como na inibição da enzima transcriptase reversa (TR). Esses fármacos são divididos em inibidores nucleosídeos da TR (ITRN) e não nucleosídeos (ITRNN); outros têm ação voltada a inibição da enzima integrase (INI) ou inibição da protease (IP). Já com base no processo inicial de infecção, os inibidores que bloqueiam a ligação ou fusão da partícula viral à célula hospedeira, são denominados coletivamente de “inibidores de entrada” e podem atuar nas glicoproteínas virais

(gp120 e gp41) e nos receptores e correceptores presentes na superfície celular (CD4 e CCR5 ou CXCR4) (ARTS; HAZUDA, 2012; BIANCO *et al.*, 2021).

O tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) é muito efetivo, de grande eficácia clínica e tem aumentado significativamente a perspectiva de vida dos indivíduos soropositivos, modificando o status da AIDS de uma doença fatal para crônica controlável. De acordo com o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos a TARV inicial deve sempre conter combinações de 3 ARV, dois deles da classe dos INTR em associação com mais um antirretroviral de outra classe, podendo ser INNTR, IP ou INI. Portanto em território nacional o tratamento inicial é feito preferencialmente com os INTR lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) em associação com o INI dolutegravir (DTG). Em casos de coinfeção tuberculose-HIV (TB-HIV) quando há algum critério de gravidade, como contagem de células LT-CD4+ <100 células/mm³, outra infecção oportunista ou necessitar de internação, no tratamento inicial é feita a troca do dolutegravir pelo raltegravir (RAL). Após o tratamento da tuberculose é feita a substituição para o DTG (Tabela 1)(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tabela 1 – Esquema preferencial de TARV em adultos e tratamento em casos de coinfeção TB-HIV.

Condição do paciente	TARV inicial	Dose diária	Observação
Início do tratamento	TDF/3TC + DTG	(300mg/300mg) “2 x 1” + 50mg: 1x/dia	-
Coinfeção TB-HIV com critérios de gravidade ^a	TDF/3TC + RAL	(300mg/300mg) “2 x 1”: 1x/dia + 400mg: 12/12h	Terminado tratamento de TB, deve ser feita a troca de RAL para DTG, em até 3 meses

Fonte - Adaptada de MINISTÉRIO DA SAÚDE.(2018).

Apesar disso, o tratamento não é capaz de erradicar o HIV completamente, pois nenhum dos fármacos disponíveis pode efetivamente eliminar os reservatórios virais ocultos em células dormentes (MAEDA *et al.*, 2019). Outro ponto relevante é o rápido surgimento de cepas resistentes, que prejudicam o tratamento uma vez que, gradualmente, diminuem a eficácia dos fármacos (GRANT *et al.*, 2002). Desta forma, torna-se imperativa a constante busca por novos compostos com mecanismos de ação inovadores ou já conhecidos.

Nesse contexto, tem havido uma busca contínua por novos agentes anti-HIV baseados em diversos grupos químicos privilegiados, incluindo heterociclos nitrogenados como as pirimidinonas (BIANCO *et al.*, 2021). A aplicação de heterociclos é uma estratégia amplamente utilizada na química medicinal para obtenção de candidatos a fármacos, pois pode modular propriedades relacionadas à farmacocinética, como solubilidade, lipofilicidade e polaridade, além de propriedades farmacodinâmicas, como capacidade de ligação de hidrogênio e a capacidade de formar complexos com metais de coordenação.

Existem diversas pesquisas na literatura que mostram as aplicações do núcleo pirimidinona como uma estrutura privilegiada no desenvolvimento de potenciais candidatos a fármacos anti-HIV (WU, D. C. *et al.*, 2013). Além de que, já na TARV atual alguns fármacos com lamivudina (INTR) e raltegravir (INI) possuem o núcleo pirimidinona. Nesta revisão selecionamos artigos relevantes que mostram a importância e o potencial desse heterociclo e seus dados de relação estrutura-atividade (REA) como inibidores do HIV-1.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Buscar pesquisas na literatura e trazer de forma sintética um panorama dos derivados da pirimidinona como agentes antirretrovirais, ressaltando assim a importância deste núcleo para novos potenciais protótipos que venham reforçar o esquema de Terapia Antirretroviral (TARV).

1.3.2 Objetivos Específicos

- Discutir a importância de novos fármacos para o tratamento do HIV;
- Buscar na literatura a utilização do núcleo pirimidinona e derivados frente HIV;
- Apontar estes derivados, assim como os mecanismos de ação farmacológico descritos e sua atividade biológica em comparação com os medicamentos disponíveis;
- Discutir a relação de estrutura atividade dos derivados;
- Discutir qual derivado é mais promissor e que apresenta melhor atividade frente ao HIV.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

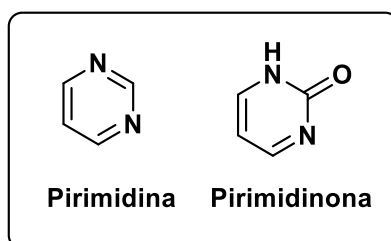
O delineamento da metodologia deste trabalho caracterizou-se por uma revisão bibliográfica, baseando-se em materiais já elaborados, como artigos científicos e livros. Os bancos de dados utilizados para coleta do material necessário foram PubMed, Scielo, SciFinder e Google acadêmico. As palavras-chave foram: Reação de Biginelli, Pirimidinonas, Química Medicinal, Antirretrovirais, HIV e seus correspondentes na língua inglesa (*Biginelli reaction*, *Pyrimidinones*, *DABOs*, *HEPTs*, *AIDS*, *HIV*). As palavras-chave foram pesquisadas individualmente ou combinadas. A busca foi feita no período de outubro de 2021 a junho de 2022. A seleção das publicações teve como etapa inicial a triagem dos títulos relacionados ao tema e após leitura criteriosa foram selecionados aqueles que fossem mais coerentes com o tema proposto.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 Pirimidinona

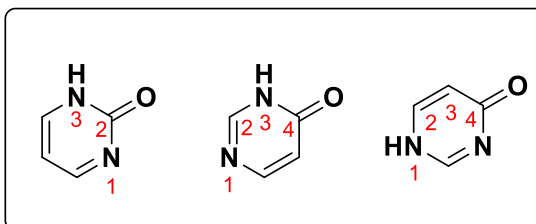
Pirimidinonas diferem das pirimidinas (Figura 1) por terem uma carbonila presente no anel. A semelhança que possuem confere algumas propriedades químicas em comum. O local da carbonila nas pirimidinonas pode variar em 3 posições frequentes no anel aromático (Figura 2).

Figura 1 - Estrutura geral dos anéis da pirimidina e seu derivado pirimidinona.



Fonte: O autor (2022).

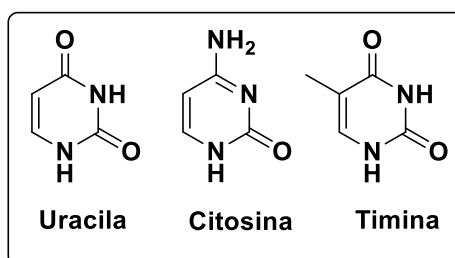
Figura 2 - Posições mais frequentes da carbonila no núcleo pirimidinona.



Fonte: O autor (2022).

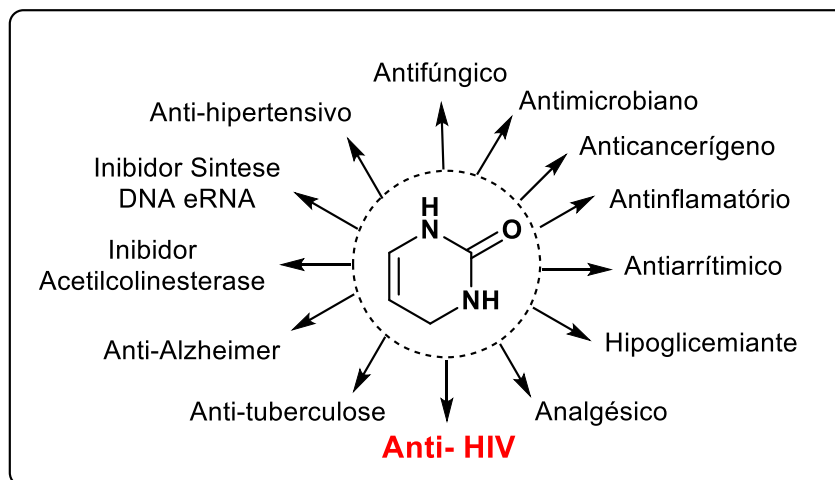
Este núcleo é bastante versátil e vem ganhando muita atenção na química medicinal por ser intimamente relacionado aos ácidos nucleicos, macromoléculas de extrema importância biológica por possuírem diversas propriedades, entre elas a construção do material genético dos seres vivos (DNA e RNA) (KAUR *et al.*, 2017) (Figura 3).

Figura 3 - Núcleo pirimidinonas presentes nas bases do DNA (citosina e timina) e RNA (uracila).



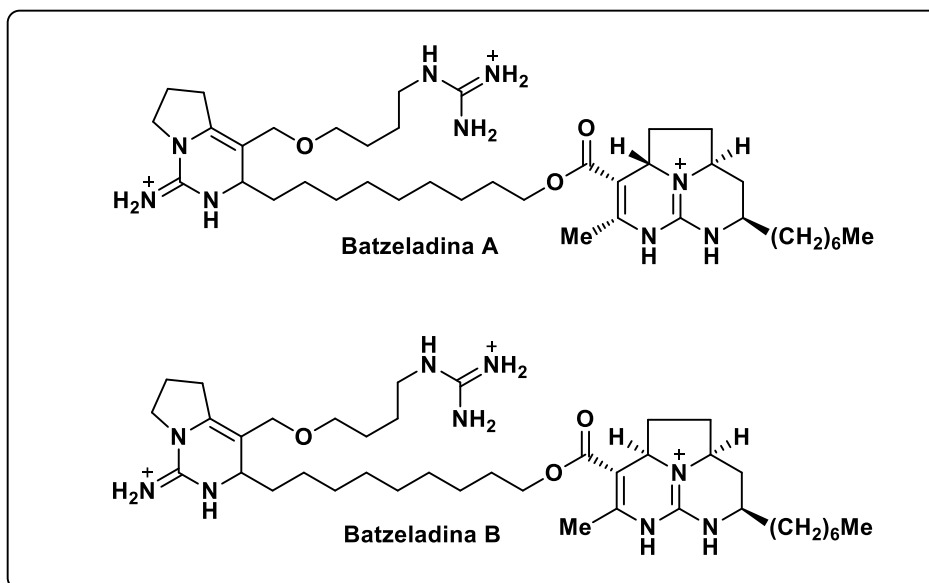
Fonte: KAUR *et al.* (2017).

A literatura mostra uma diversidade de substâncias com diferentes perfis farmacológicos contendo o núcleo pirimidinona (Figura 4): anti-hipertensivo (ROVNYAK *et al.*, 1992), anti-HIV (NAIDU *et al.*, 2015), antimicrobiano (AGARWAL *et al.*, 2002), antibacteriano, antifúngico (TALE *et al.*, 2011) anticancerígeno (DRAGOVICH *et al.*, 2013), hipoglicemiante (BHOSLE *et al.*, 201), antiarrítmico, anti inflamatório (LAURO *et al.*, 2014), analgésico (SAID *et al.*, 2009), antituberculose (TRIVEDI *et al.*, 2010), inibidor da síntese de DNA e RNA (DRAGUNOW, 1990), inibidor da acetilcolinesterase (ARUNKHAMKAEW *et al.*, 2013) e moléculas contra doença de Alzheimer (BARBOSA *et al.*, 2016) (Figura 4).

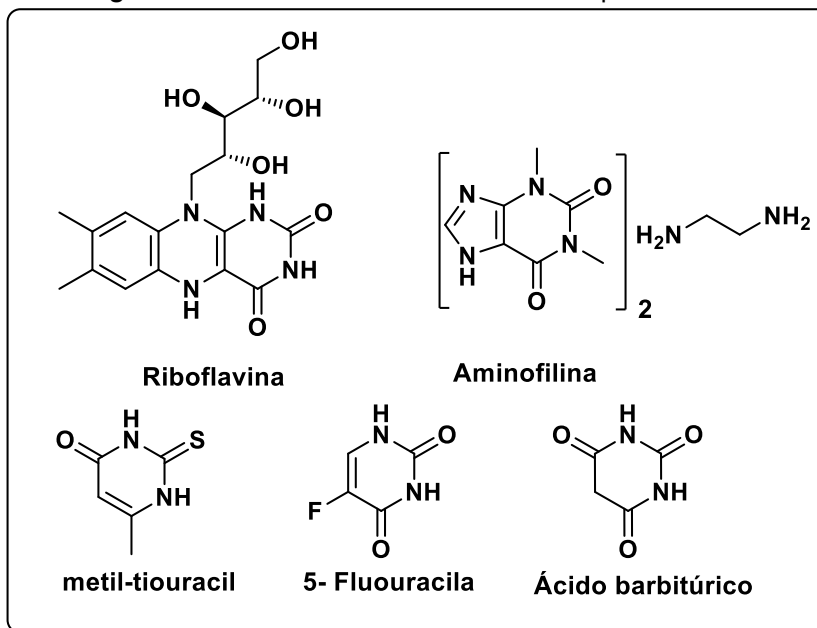
Figura 4 - Atividades biológicas relacionadas de derivados de pirimidinonas.

Fonte: O autor (2022).

O núcleo é encontrado em alcaloides naturais isolados de espécies de esponjas como a Batzeladina B (Figura 5), que é conhecida por inibir a ligação da proteína de superfície gp120 do HIV com o receptor CD4 da célula alvo (PATIL, 1995). Muitos compostos no mercado possuem em sua estrutura o núcleo pirimidinona, como exemplo temos a riboflavina (Vitamina B2), aminofilina (broncodilatador), 5-fluorouracila (antineoplásico), metil-tiouracila (antitireoidiano) e o ácido barbitúrico e derivados (sedativos) (DUDHE *et al.*, 2022) (Figura 6).

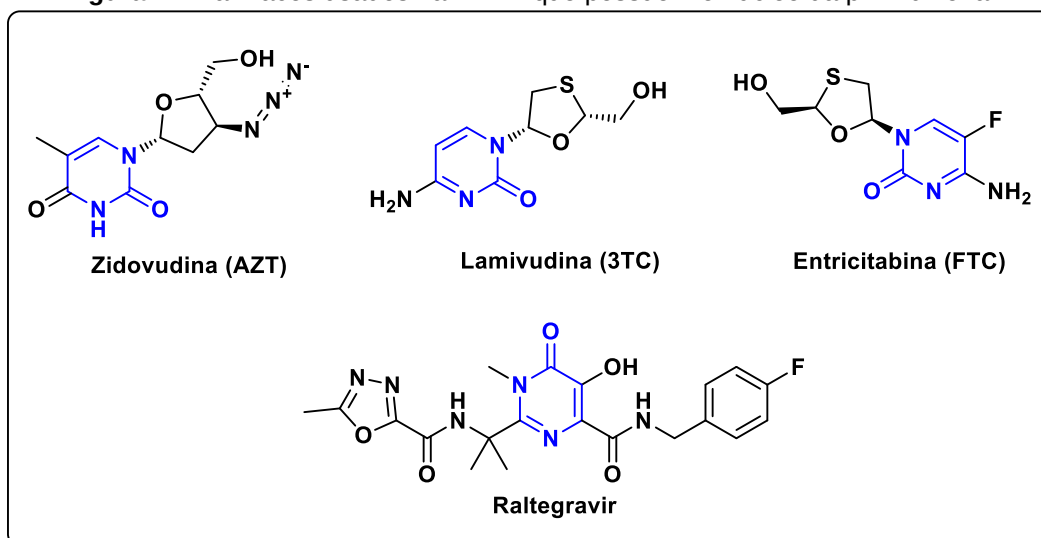
Figura 5 - Batzeladina A e B, alcaloides naturais isolados.

Fonte: Adaptado de PATIL (1995).

Figura 6 - Fármacos contendo o núcleo da pirimidinona.

Fonte: Adaptado de DUDHE *et al.* (2022).

Além disso, a TARV atual conta com fármacos derivados de pirimidinonas aprovados para o uso clínico na terapia anti-HIV, principalmente na classe dos INTR, como a zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC). Na classe dos INI também há o raltegravir (RAL) que possui o núcleo pirimidinona (Figura 7). Com isso observa-se a importância deste núcleo e seus derivados como potenciais inibidores destas duas enzimas.

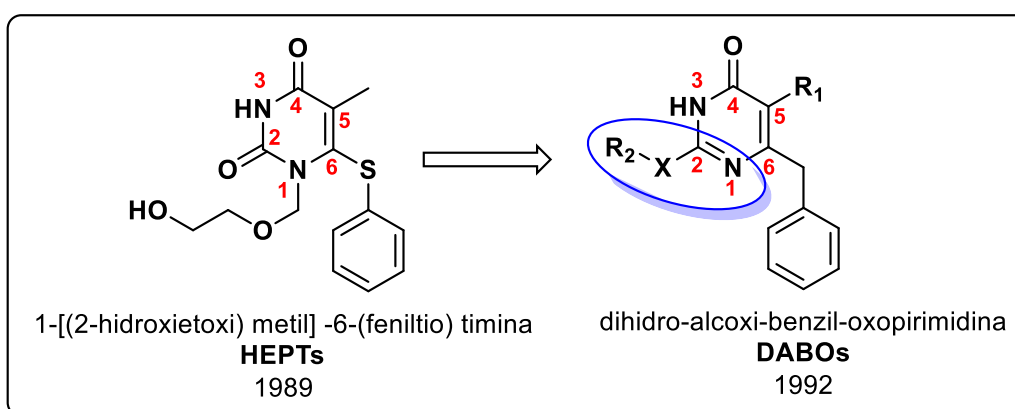
Figura 7 – Fármacos usados na TARV que possuem o núcleo da pirimidinona.

Fonte: O autor (2022).

Os derivados pirimidinônicos emergiram no campo de pesquisa da terapia anti-HIV, principalmente como inibidores da enzima TR do HIV-1. Em 1989, Miyasaka e colaboradores descobriram o 1-[(2-hidroxietoxi) metil] -6-(feniltio) timina (HEPT) (Figura 8) como o primeiro candidato a ITRNN (MIYASAKA *et al.*, 1989). Os resultados biológicos revelaram que este derivado pirimidinônico inibiu a replicação do HIV-1 com um valor de concentração eficaz na produção de 50% da resposta máxima (EC₅₀) de 7 µmol/L, além de ter apresentado um bom índice de seletividade (IS=106) (ZHUANG *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2012).

Outra classe de ITRNN do HIV-1 baseados em pirimidinonas, são os DABOs (di-hidro-alcoxi-benzil-oxopirimidina) (Figura 8), os quais ocupam uma posição determinante na pesquisa por novos inibidores do HIV-1 uma vez que são descritos como potentes inibidores tanto de cepas sensíveis quanto de resistentes, além de exibirem atividade contra o HIV-2 (YU *et al.*, 2011). Estudos cristalográficos mostram que os inibidores DABOs são capazes de se adaptarem a bolsa de ligação no sítio enzimático da enzima TR através de diferentes conformações, o que permite o reposicionamento e reorientação, pontos críticos para reterem potência frente a uma série de cepas do vírus resistentes aos medicamentos aprovados (YU *et al.*, 2011).

Figura 8 - Estrutura química e ano de descoberta dos HEPTs e DABOs.



Fonte: O Autor (2022).

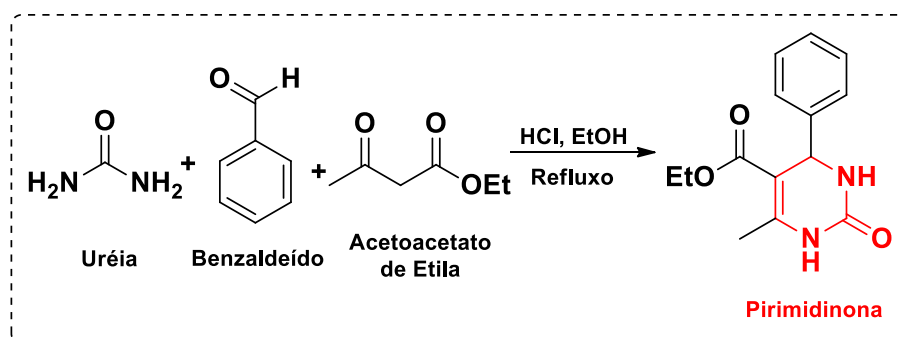
2.2.2 Síntese

O núcleo pirimidinona e derivados são obtidos a partir de diversos métodos sintéticos, no entanto, um bastante descrito na literatura, é a reação multicomponente (MCRs, do inglês “*Multicomponents reactions*”) de Biginelli (NETO; FERNANDES e

CORREIA, 2019). As MCRs são definidas como reações nas quais 3 ou mais reagentes são postos em um único recipiente e obtém-se um produto com características de todos os componentes usados (DÖMLING; WANG, W.; WANG, K, 2014). MCRs são interessantes pois envolvem uma sequência de reações que acontecem sem a necessidade de mudar o meio reacional após cada etapa, resultando em uma economia de material e tempo, além de diminuir a quantidade de resíduos gerados. Em adição, facilitam a criação de uma gama de moléculas que em sua maioria possuem uma grande variedade de atividades biológicas, como o núcleo pirimidinona (HERRERA; MARQUÉS-LOPEZ, 2014).

A MCR de Biginelli foi relatada pela primeira vez em 1893 por Pietro Biginelli (BIGINELLI, 1893), catalisada por ácido e envolvendo os componentes benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia (Esquema 1). O produto da reação foi obtido e identificado como 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona (DUDHE *et al.*, 2022).

Esquema 1 - Reação clássica de Biginelli para obtenção de pirimidinonas



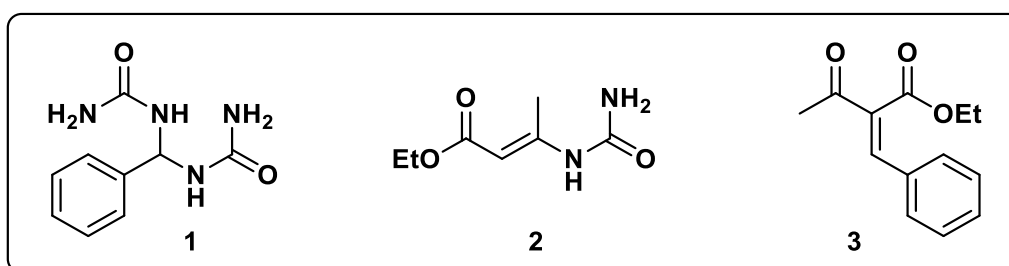
Fonte: Adaptado de BIGINELLI (1893).

Os aldeídos podem ser substituídos na posição *orto*, *meta* ou *para* com grupos doadores ou retiradores de elétrons, normalmente melhores rendimentos são alcançados quando nas posições *meta* ou *para* há grupos retiradores de elétrons. Heterocíclicos e aldeídos alifáticos também podem ser empregados. Outro componente tradicionalmente usado, é o acetoaceto de alquila, que pode ser trocado por exemplo, por acetoacetatos de arila e acetoacetamidas dentre outros. Dos 3 blocos de componentes usados na reação de Biginelli, a ureia é a mais restrita quanto a variações estruturais, contudo na literatura encontram-se algumas variações, como o uso da tioureia (KAPPE, 2005).

Atualmente, há uma extensa gama de condições reacionais para a síntese de Biginelli. Em relação ao solvente empregado, inicialmente o etanol era o mais indicado, no entanto já é de conhecimento que o uso de solventes polares apróticos como dioxano é viável (VALVERDE; DALLINGER; KAPPE, 2001). Alguns estudos também realizam a reação sem solvente tornando-a muito mais econômica e sustentável (RANU; HAJRA; DEY, 2002; OULD M'HAMED; ALSHAMMARI; LEMINE, 2016). Tradicionalmente a reação ocorre utilizando ácido clorídrico (HCl) como catalisador, mas pode-se empregar outros ácidos fortes de Brønsted, como ácido sulfúrico (H₂SO₄). Existem diversos estudos que também mostram o uso de ácidos de Lewis, tais como: Bi(OS(O₂)CF₃)₃, Cu(OSO₂CF₃)₂, LiBr, NbCl₅, LiClO₄ (HU; SIDLER; DOLLING, 1998), FeCl₃ (CHOUDHARY *et al.*, 2003), H₃BO₃ (TU *et al.*, 2003), AlCl₃ (SAINI *et al.*, 2007) e cloreto de trimetilsilil (PISANI *et al.*, 2007). Na literatura também são relatadas metodologias que usam líquidos iônicos (RAMOS *et al.*, 2012) e o uso de micro-ondas (KAPPE, 1999).

Desde sua descoberta em 1893, muitos mecanismos foram propostos para a reação de Biginelli. Na década de 30, Folkers e Johnson tentaram explicar o mecanismo que ocorre sob catálise ácida *via* um dos três possíveis intermediários chaves para a reação bimolecular primária (**1-3**) (Figura 9) (FOLKERS; JOHNSON, 1933). Os mecanismos que envolvem esses três intermediários são o mecanismo *via* imínio (**1**), *via* enamina (**2**) e mecanismo de Knoevenagel (**3**).

Figura 9 - Intermediários de reação de Biginelli propostos por Folkers e Johnson.

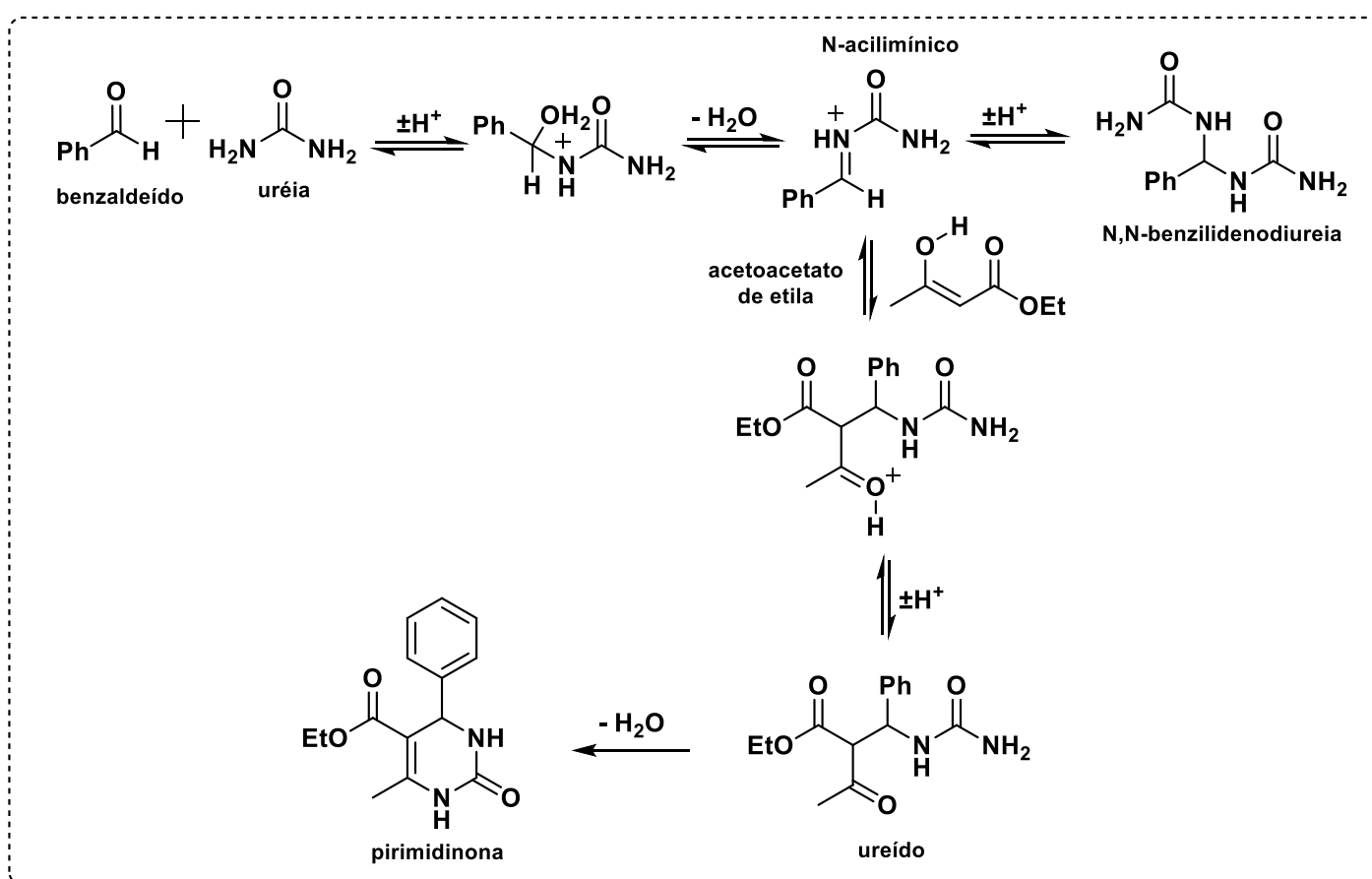


Fonte: Adaptado de NETO; FERNANDES e CORREIA (2019).

Algumas décadas depois, Sweet e Fissekis apresentaram o mecanismo que ficou conhecido como de Knoevenagel, o qual ocorre *via* condensação aldólica, sugerindo que a formação do intermediário **3**, originada da reação do benzaldeído com acetoacetato de etila, seria a mais favorável (SWEET; FISSEKIS, 1973).

Em 1997, usando técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear, Kappe fez uma investigação para identificar esses possíveis intermediários (KAPPE, 1997). De acordo com estas observações, a etapa lenta da reação é uma condensação aldólica que ocorre entre a ureia e o benzaldeído, tendo a saída de uma molécula de água e formando o íon *N*-acilimínio, seguida da reação deste intermediário com o acetoacetato de etila, formando um ureído de cadeia aberta que posteriormente sofre ciclização, obtendo o núcleo pirimidinona (Esquema 2).

Esquema 2 - Mecanismo via imínio da reação de Biginelli.



Fonte: Adaptado de KAPPE (2005).

De Souza e colaboradores, em 2009 confirmaram a constatação feita por Kappe, através de análises por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (EM-ESI) e estudos teóricos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT- *density functional theory*). Os autores comprovaram que o mecanismo via íon *N*-acilimínio possui cinética e termodinâmica favoráveis, sendo o mais provável de ocorrer (DE SOUZA *et al.*, 2009)

A versatilidade da reação de Biginelli gera uma infinidade de produtos contendo o núcleo pirimidinona de uma maneira simples através da MCR, com os reagentes apropriados. Somado a este fato, o núcleo obtido é comprovadamente bastante promissor no desenvolvimento de novos antirretrovirais ativos frente ao HIV-1, como observado na classe dos ITRNN, HEPT e DABO (WU *et al.*, 2020). A seguir, iremos discutir alguns trabalhos da literatura com foco na busca por potenciais moléculas anti-HIV-1, reportados com pirimidinona em suas estruturas químicas.

2.3 PIRIMIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-HIV-1.

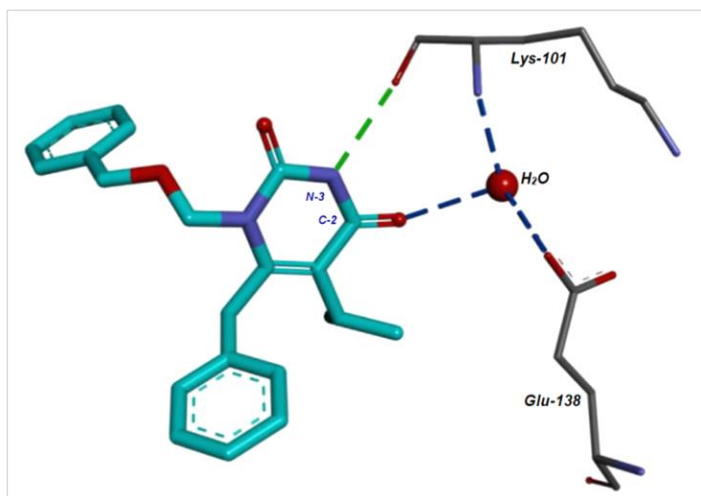
2.3.1 HEPTs

Foi constatado que compostos contendo o núcleo HEPT, inibem a TR do HIV-1 por meio de uma ligação específica ao sítio alostérico dessa enzima (MAHBOUBI-RABBANI *et al.*, 2021; ZHUANG *et al.*, 2020; GILL; HASSAN; AHMED, 2019). A ligação dos HEPTs perturba a geometria dos resíduos fundamentais de polimerização, com a finalidade de bloquear o sítio catalítico ativo da TR do HIV-1 em uma conformação inativa, afetando a síntese do DNA viral (GILL; HASSAN; AHMED, 2019; ESNOUF *et al.*, 1995).

O núcleo da pirimidinona presente nos HEPTs realiza uma interação de hidrogênio clássica (tracejado verde), entre o HN-3 e a carbonila presente no resíduo de aminoácido Lys101, com este mesmo resíduo, ocorre uma interação de hidrogênio mediada pela água com a carbonila em C-2 do núcleo pirimidinona (Código PDB: 1RT2) (Figura 10). Portanto, mutações na Lys101, conduzem ao desenvolvimento de resistência frente os ITRNNs do tipo HEPT (GILL; HASSAN; AHMED, 2019).

Vale destacar que a maior parte dos HEPTs atua especificamente na TR do HIV-1 e não apresenta atividade frente ao HIV-2. Do ponto de vista histórico, essa classe terapêutica é provavelmente a mais investigada dentre os ITRNNs. A vasta pesquisa a respeito dos HEPTs proporciona informações extremamente relevantes para realização de otimizações estruturais objetivando originar derivados cada vez mais potentes frente a inibição do HIV-1 (CHEN *et al.*, 2012). A seguir, discutiremos algumas dessas importantes otimizações relatadas na literatura.

Figura 10 – Interação dos HEPTs (TK-651) com o resíduo de aminoácido Lys-101



Código PDB: 1RT2

Fonte: Adaptado de GILL *et al.* (2019).

2.3.1.1 Derivados/análogos de HEPT

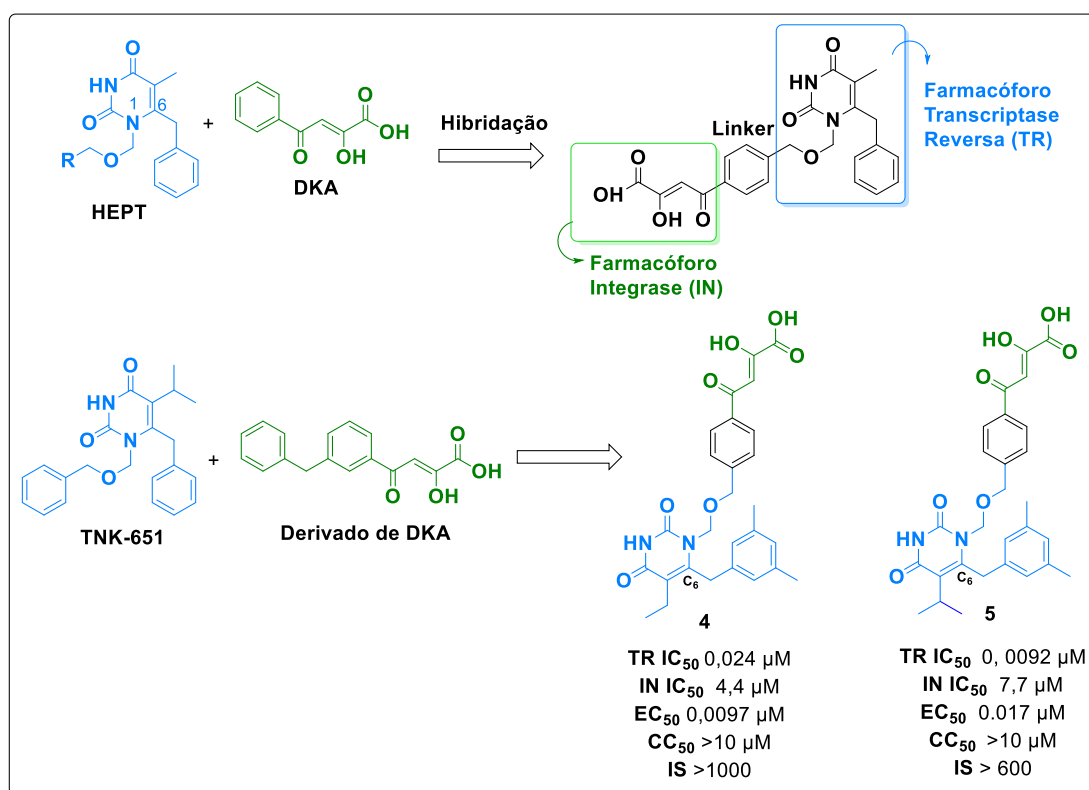
A partir de estudos de REA foi possível constatar que algumas alterações na estrutura química dos derivados de HEPTs traria atividade inibitória dupla da TR e IN, dessa forma, diversos pesquisadores concentraram os seus esforços em desenvolver potentes inibidores duais dessas enzimas (WANG *et al.*, 2007; BILLAMBOZ *et al.*, 2008; WANG; VINCE, 2008a; WANG; VINCE, 2008b; WANG *et al.*, 2010; TANG *et al.*, 2011a; TANG *et al.*, 2011b; TANG *et al.*, 2011c; WU *et al.*, 2016; KANKANALA *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2018; ZHUANG *et al.*, 2020).

A IN é responsável pela integração do DNA do HIV-1 no genoma do hospedeiro. Este processo depende da assistência de dois íons Mg^{+2} que atuam como cofatores no domínio catalítico central (CCD, do inglês “*central catalytic domain*”) da enzima. O sítio catalítico do domínio H da ribonuclease (RNase H) da TR do HIV-1, hidrolisa a fita de RNA do híbrido RNA-DNA e, assemelha-se à topologia encontrada no CCD da IN. O processo hidrolítico envolve moléculas de água que atuam como nucleófilos e íons de magnésio coordenados com os resíduos altamente conservados da RNase H (Asp443, Asp498, Asp549 e Glu478). Devido a essa semelhança, essas duas enzimas são um potencial dueto para a descoberta de inibidores duais TR/IN (BIANCO *et al.* 2021).

Os inibidores de IN baseados no esqueleto diceto ácido (DKA) compartilham duas características químicas obrigatórias para a atividade anti-IN: uma subunidade diceto apta em quelar íons Mg^{2+} e um grupo benzil hidrofóbico (Figura 11) (GILL; HASSAN; AHMED, 2019). Baseados nessas informações, Wang e colaboradores, em 2007 (WANG *et al.*, 2007), investigaram uma geração inédita de inibidores duplos de RNase-H/IN.

Os autores uniram uma subunidade do inibidor de IN DKA com a cadeia lateral benzil em N₁ de um derivado de HEPT, o **TNK-651**, para produzir compostos híbridos **4** e **5** e testar sua atividade inibitória contra a cepa HIV-1_{NL43} em células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC, do inglês “*peripheral blood mononuclear cell*”) (Figura 11). Segundo os achados obtidos nesses estudos, foi verificado que a substituição de N₁ por uma cadeia benzílica diferente ou o prolongamento do ligante N₁ prejudica a ligação à IN. Outro ponto é o fato de que, somente o carbono C-6 com o substituinte benzil cumpre o requisito do farmacóforo hidrofóbico para a inibição da IN (MAHBOUBI-RABBANI *et al.*, 2021).

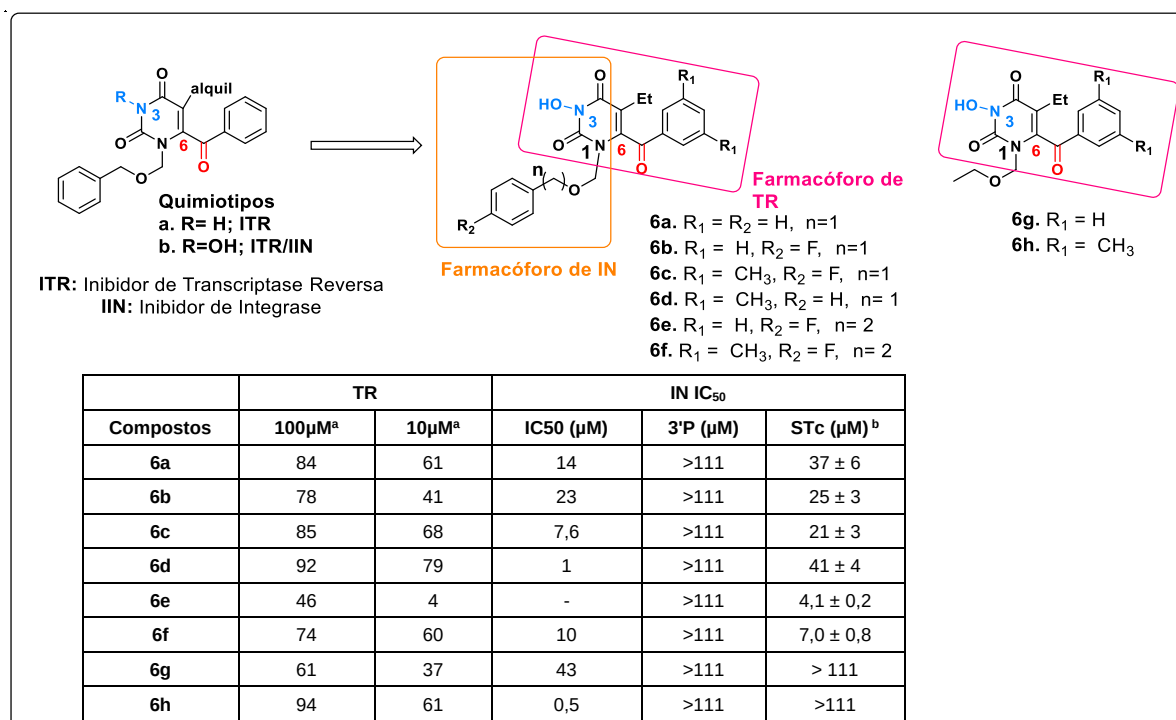
Figura 11 - Hibridação de HEPTs e DKAs como inibidores duplos de TR/IN e perfil inibitório anti-HIV-1 dos derivados **4** e **5**



Fonte: Adaptado de WANG *et al.* (2007); MAHBOUBI-RABBANI *et al.* (2021).

A inibição dupla de TR/IN do HIV-1, também foi investigada por Tang e colaboradores. Os autores sintetizaram a série de compostos **6a-h** (Figura 12) e calcularam a inibição destas enzimas (TANG *et al.*, 2011b). Os resultados obtidos revelaram que o grupo 3,5-dimetil no anel benzeno como substituinte do carbono C-6 aprimorou consideravelmente a inibição da TR (**6c** vs. **6b**, **6d** vs. **6a**, **6h** vs. **6g**). Contudo, o carbono extra no ligante N-1 (**6e** vs. **6b**, **6f** vs. **6c**) e o átomo de flúor no anel benzeno da cadeia lateral N-1 (**6b** vs. **6a**, **6c** vs. **6d**) promoveu um decréscimo expressivo na atividade inibitória da enzima (Figura 12). Os compostos **6b** e **6c** favorecem expressivamente a ligação da IN, quando comparados com os compostos **6a** e **6d** respectivamente. Além disso, os compostos **6e** e **6f** apresentaram inibição da IN substancialmente superior. Pôde-se concluir mediante a estes resultados que os compostos **6a-f** inibem preferencialmente o processo de transferência de cadeia (ST, do inglês “*stand transfer*”) da IN em concentrações micromolares, como também comprovam que para inibir o ST da IN é necessário incluir um anel benzênico na cadeia lateral N-1, já que os dois compostos (**6g** e **6h**) com uma cadeia lateral alifática nessa posição não exibiram atividade inibitória de ST (Figura 12) (LIMAN *et al.*, 2022).

Figura 12 - Planejamento de novos derivados N-3-hidroxipirimidina-2,4-diona com benzoíla em C-6. Farmacóforos de TR (em rosa) e IN (em laranja) dos compostos **6a-h** e perfil inibitório contra TR e IN do HIV-1.



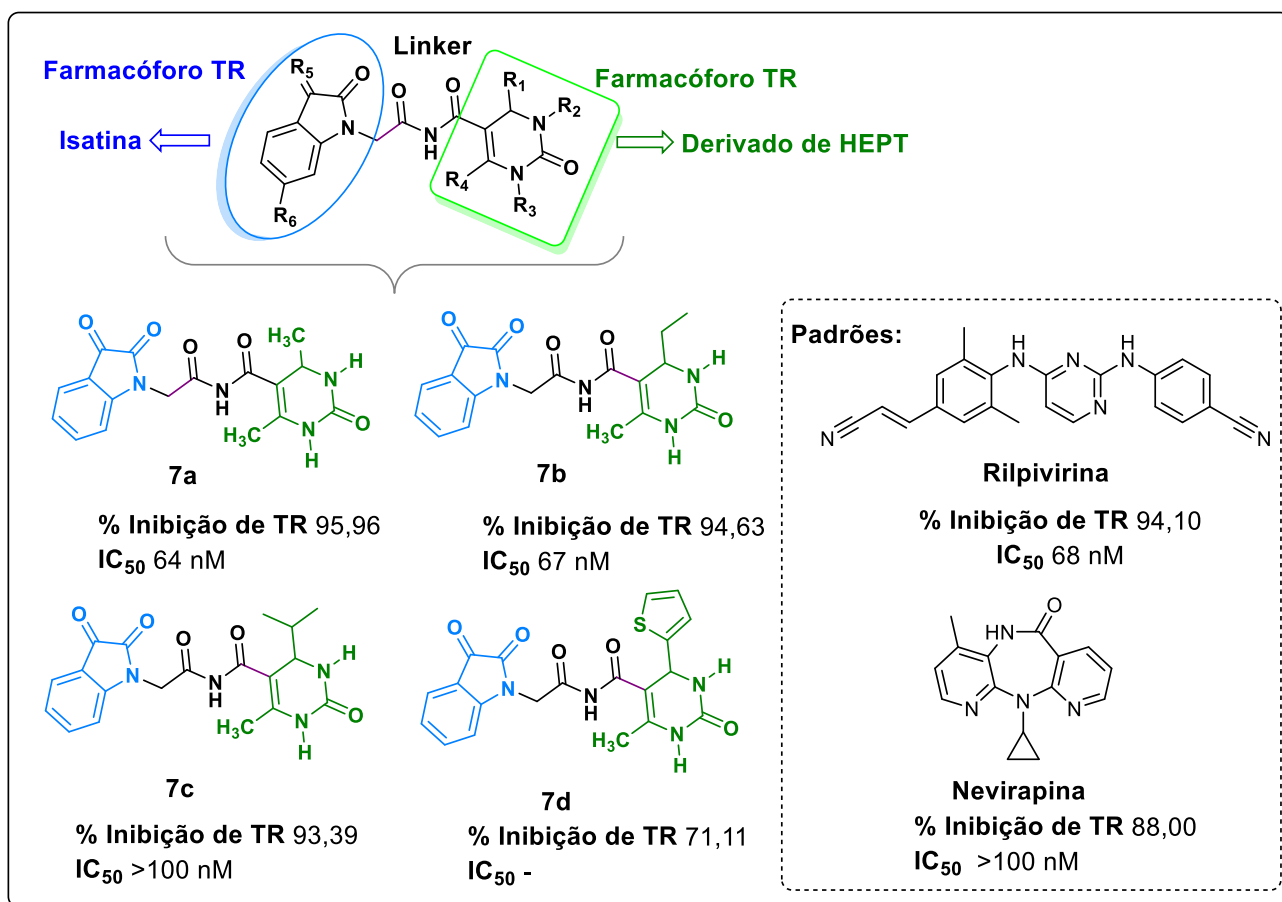
^a% de inibição sob concentração única

^bValor médio ± desvio padrão de três medições independentes

Fonte: Adaptada de LIMAN *et al.* (2022); TANG *et al.* (2011b).

Em 2017, Devale e colaboradores fizeram uma hibridação molecular de duas estruturas privilegiadas, os derivados de HEPT e a isatina, que também é um núcleo descrito na literatura como inibidor de TR, com a finalidade de planejar novos compostos ativos anti-TR (Figura 13)(DEVALE *et al.*, 2017). Sendo assim, os autores sintetizaram híbridos diidropirimidinona-isatina que exibiram atividade inibitória frente ao alvo. Especialmente, constatou-se que os híbridos **7a** e **7b** se destacaram dentre os demais, por apresentarem uma atividade inibitória de TR superior aos fármacos de referência, a rilpivirina e a nevirapina (Figura 13). Esses resultados propõem que para inibir a TR, pequenos grupos alifáticos, como aqueles em **7a-c**, na posição R₁ são mais favoráveis em comparação aos aromáticos ou heteroaromáticos, como em **7d**. No estudo a concentração inibitória (IC₅₀) só foi determinado par os compostos que apresentaram boa % de inibição da TR. Além disto, a subunidade isatina não pode ser alterada a fim de aprimorar a atividade de TR desses híbridos (Figura 13).

Figura 13 – Planejamento dos novos análogos HEPT-isatina **7a-d** e perfil inibitório enzimático.

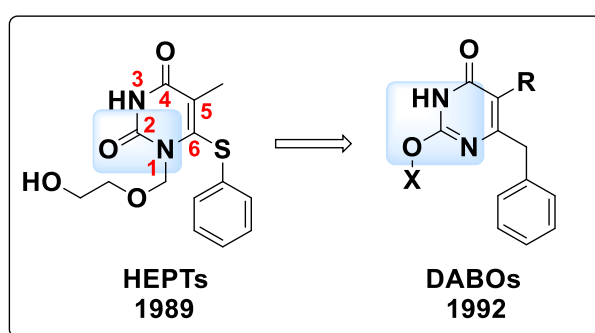


Fonte: Adaptada de DEVALE *et al.* (2017).

2.3.2 DABOs

Os DABOs apresentam similaridade estrutural com os HEPTs, especialmente pela presença da estrutura privilegiada pirimidinona. O que os diferencia é a alteração da substituição em N-1 para o oxigênio ligado a C-2 (Figura 14), resultando em uma atividade anti-HIV consideravelmente elevada (WU *et al.*, 2020; NAWROZKIJ *et al.*, 2019).

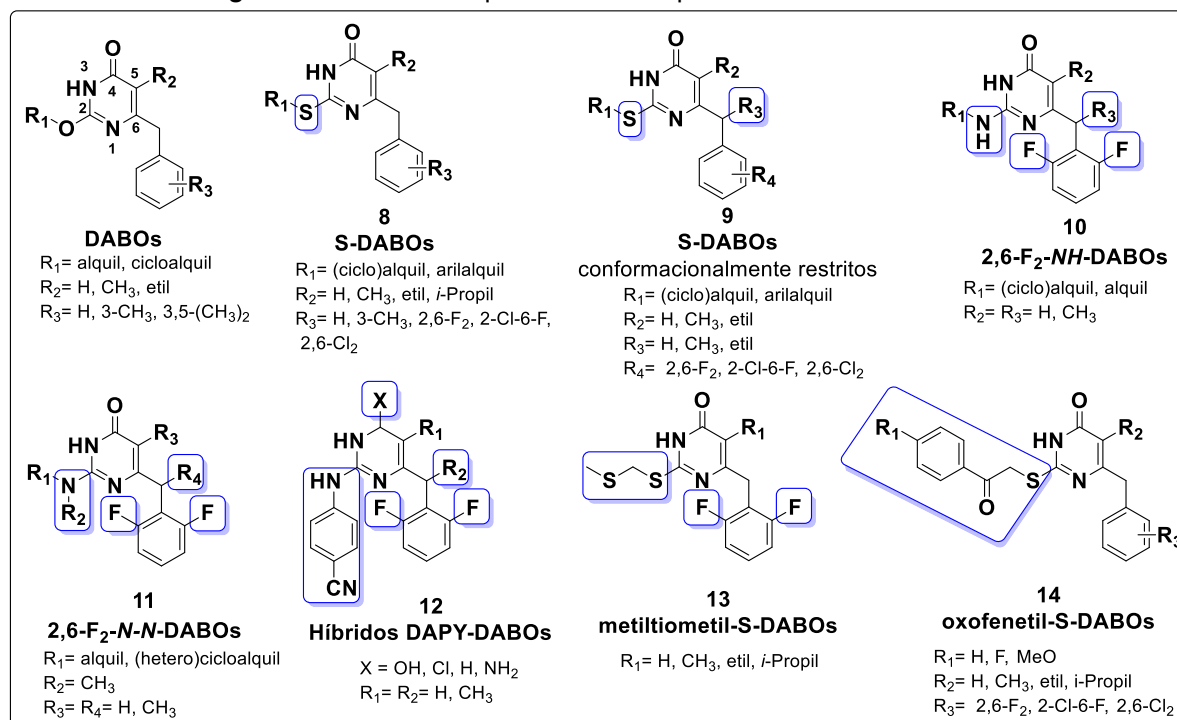
Figura 14 - Similaridade estrutural entre os HEPTs e os DABOs.



Fonte: Adaptada de ZHUANG *et al.* (2020).

A partir de 1992, ano de descoberta das DABOs (BOTTA *et al.*, 1992), diversas otimizações estruturais foram realizadas no núcleo da pirimidinona, com a finalidade de obter novos ITRNNs mais potentes e com melhores perfis de resistência e farmacocinética aprimorada (Figura 15), na figura as modificações estruturais foram destacadas em azul (MAHBOUBI-RABBANI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020; ZHUANG *et al.*, 2020; GILL; HASSAN; AHMED, 2019; GU *et al.*, 2018; NAWROZKIJ *et al.*, 2019; ROTILI *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2012; ROTILI *et al.*, 2012; YANG; CHEN; DE CLERCQ *et al.*, 2012). Dentre esses derivados, destaca-se o núcleo S-DABOs (**8**) (Figura 15)(LI *et al.*, 2020).

Figura 15 - Estruturas químicas de compostos relacionados aos DABOs.



Fonte: Adaptada de NAWROZKIJ *et al.* (2019).

Todos esses trabalhos explorando a classe dos DABOs, permitiram estabelecer a seguinte REA dessa família de ITRNN: 1) com exceção dos híbridos Diarilpirimidinonas(DAPY)-DABO (**12**), (Figura 15) (ROTILI *et al.*, 2011) e de certos derivados de HEPTs (TANG *et al.*, 2011), o fragmento NH na posição *N*-3 e a carbonila em *C*-4 do anel pirimidina, precisam ser não substituídos (MAI *et al.*, 1997); 2) é necessário que o núcleo da pirimidinona contenha uma cadeia lateral alcoxi, alquilíio ou alquilamino de extensão adequada no carbono *C*-2 (NOVAKOV *et al.*, 2012; YU *et al.*, 2011); 3) com as exceções importantes do metiltiometil-S-DABOs (**13**) (Figura 15) (MAI *et al.*, 1995), oxofenetil-S-DABOs (**14**) (Figura 15) (NAWROZKIJ *et al.*, 2008) e análogos profundamente correlacionados (YU *et al.*, 2011), é indispensável que o carbono *C*-5 da pirimidina seja substituído por um grupo metil (derivados da timina). Em oposição, os derivados uracil, 5-etiluracil e 5-iso-propiluracil são de forma característica menos potentes que as timinas equivalentes (NOVAKOV *et al.*, 2012); 4) a substituição mais promissora do carbono *C*-6 é frequentemente o fragmento 2,6-difluor-benzil, principalmente quando ocorre a metilação do carbono benzílico (α) (restrição conformacional) (CANCIO *et al.*, 2007; MAI *et al.*, 2007; MUGNAINI *et al.*, 2007; BARTOLINI *et al.*, 2005; MAI *et al.*, 2005; RAGNO *et al.* 2004; MAI *et al.*, 2001; MAI *et al.*, 1999).

2.3.2.1 Derivados/análogos de DABOs

O grupo de Wu e colaboradores já havia reportado uma série de oxo-feniletil-S-DABOs com atividade anti-HIV bem promissoras, onde o composto **DB02** foi o mais ativo e mostrou sensibilidade a cepas resistentes como K103N e Y181C (Figura 16). O grupo carbonila na cadeia ligada ao C-2 faz uma importante ligação de hidrogênio no sítio de ligação da TR do HIV-1. Pensando nisto, o grupo sugeriu uma alteração da carbonila por um grupo pirazolo, que age como doador e receptor de ligação de hidrogênio, podendo fortalecer a interação que ocorre entre a carbonila com os resíduos de aminoácidos no sítio enzimático. Os autores sugerem que esta provável melhora na interação ligante-receptor poderia trazer uma potente atividade ao vírus (WU *et al*, 2020; ZHANG *et al*, 2013).

Desta forma, foi desenvolvida uma série de derivados S-DABOs–pirazolo baseando-se nas análises de interação ligante-receptor, onde diferentes substituintes que possuem tamanhos e propriedades distintas foram ligados ao núcleo pirazolo presente na cadeia lateral ligada ao C-2 da pirimidinona. Todos os 40 compostos sintetizados foram testados quanto sua atividade antiviral e tiveram sua citotoxicidade testada em células C8166 infectadas com HIV-IIIB. Como padrão positivo foram utilizados os antirretrovirais etravirina, nevirapina e zidovudina.

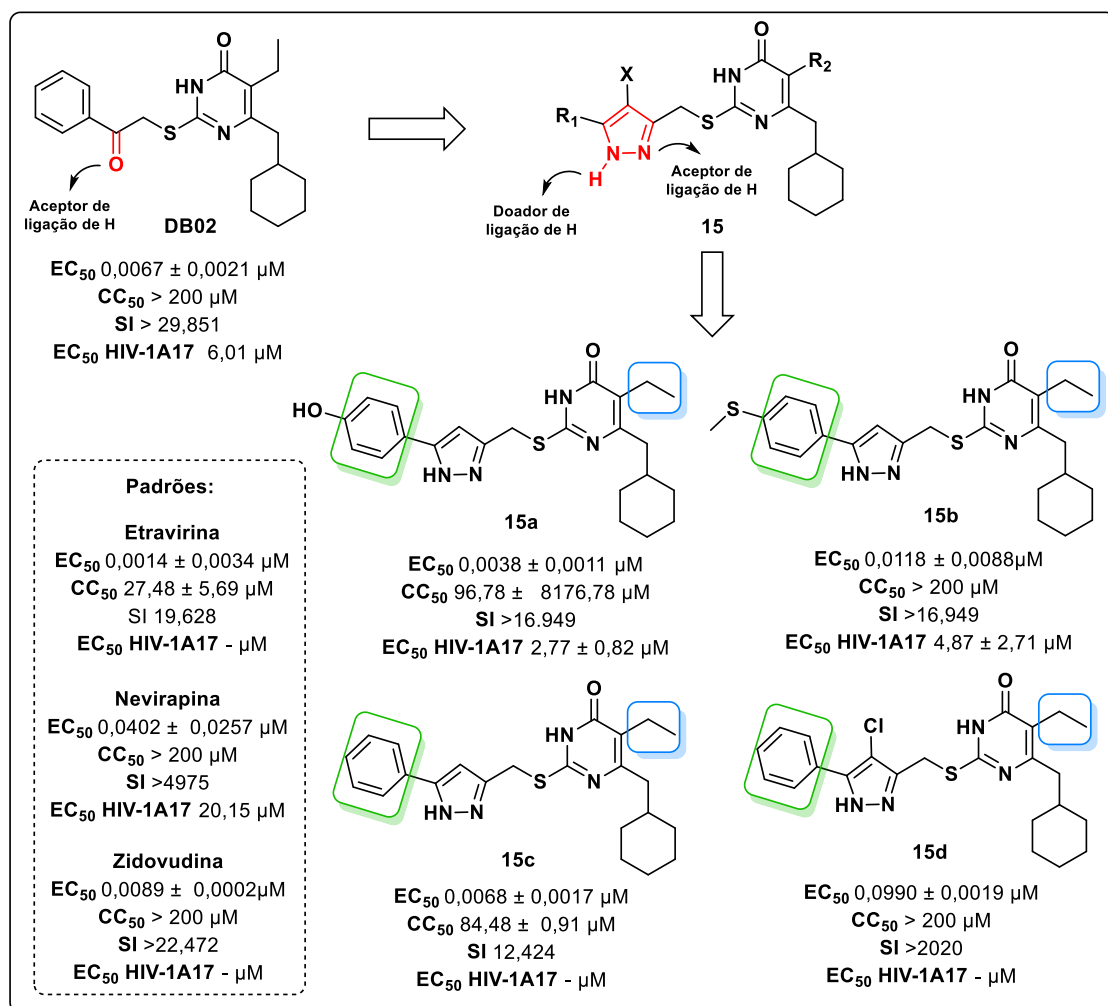
A partir dos resultados de REA, conclui-se que a cadeia lateral ligada a C-2, é a maior determinante da atividade inibitória dos DABOs. Observou-se que em R₁ um grupo fenil é o substituinte mais adequado para conferir atividade anti-HIV, pois nesta região da cadeia é a interface entre a enzima e o solvente, assim grupos mais longos são melhores. Em relação aos substituintes no grupo fenila, os que conferiram melhor perfil de atividade além de um grau adequado de proteção celular, foram os compostos **15a** (EC₅₀ 0,0038 ± 0,0011 μM e CC₅₀ 96.78 ± 8.17 μM) e **15b** (EC₅₀ 0,0118 ± 0,0088 μM e CC₅₀ >200 μM) (Figura 16).

Em relação ao substituinte X, foram testados derivados tendo Cl ou H para avaliar a relação do halogênio na atividade anti-HIV. Houve uma variação pequena nas atividades, no entanto em alguns compostos a incorporação do cloro levou a uma diminuição drástica da atividade como nos compostos **15c** (X= H, EC₅₀ de 0,0068 ± 0,0017 μM) e **15d** (X= Cl, EC₅₀ de 0,0990 ± 0,0019 μM), onde o composto não substituído se mostrou cerca de 15 vezes mais ativo. Por outro lado, os substituídos

por Cl no geral mostraram menor citotoxicidade, **15c** (CC_{50} $84,48 \pm 0,91 \mu\text{M}$) e **15d** ($CC_{50} > 200 \mu\text{M}$).

Baseando-se nos resultados do *screening*, os compostos **15a** e **15b** que apresentaram melhores resultados, foram selecionados para avaliação das suas atividades frente a diferentes cepas virais com mutações que conferem resistência à fármacos. Para a cepa multirresistente HIV-1_{A17}, que exibe as mutações K103N e Y181C, os compostos **15a** e **15b** mostraram uma atividade inibitória promissora de $2,77 \mu\text{M}$ e $4,87 \mu\text{M}$, respectivamente. Mostrando uma potência bem maior que do fármaco Nevirapina que teve uma EC_{50} de $20,15 \mu\text{M}$ contra a cepa HIV-1_{A17}.

Figura 16 - Planejamento e perfil inibitório do HIV-1 dos derivados de pirimidinonas **15a-d** contendo o núcleo pirazolo.

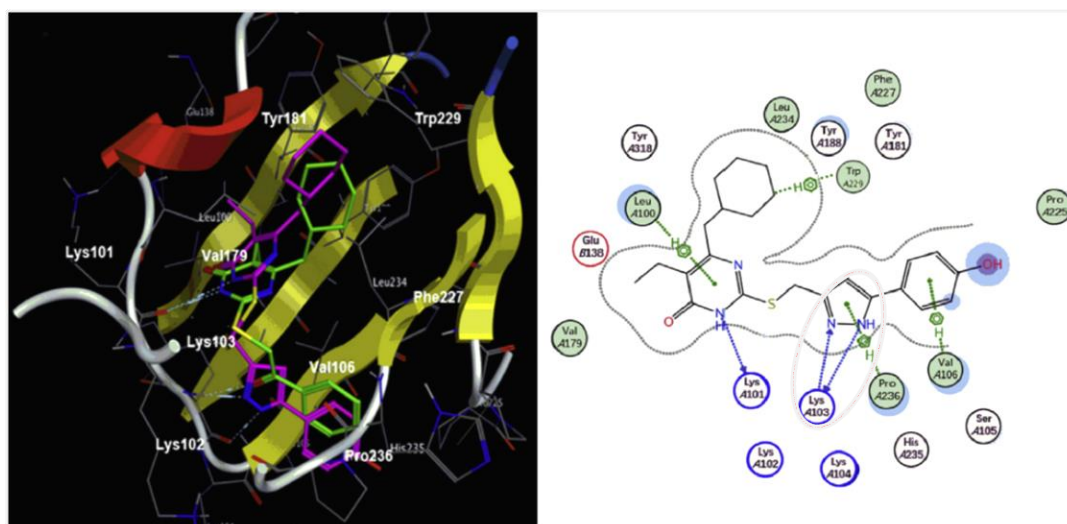


Fonte: Adaptada de WU *et al.* (2020)

Após as análises de *docking* molecular, feitas com o composto **15a** ligado ao sítio alostérico da enzima TR (código PDB: 1RT2), para entender melhor a REA. os

autores observaram que a substituição em C-5 é muito importante pois podem mudar a posição do composto na bolsa hidrofóbica, o que interfere indiretamente numa importante ligação de hidrogênio entre o anel pirazolo e o resíduo de aminoácido Lys-103. Observou-se realização de interações importantes, como a do N-3 do anel pirimidinona com o resíduo Lys101. A cadeia lateral ligada ao C-2 também se acomoda bem à bolsa cercada pelos aminoácidos Lys103, Pro236 e Val106. Como sugerido pelos autores, a troca da carbonila pelo anel pirazolo resultou no aumento de interações de hidrogênio na região, o anel pirazolo realiza duas interações de hidrogênio com o resíduo de aminoácido Lys103, destacado em vermelho (Figura 17).

Figura 17 - Previsão do modo de ligação do derivado **15a** (roxo) comparado com o composto **DB02** (verde). Na esquerda o diagrama de interações de **15a** e o sítio de ligação após o *docking*.



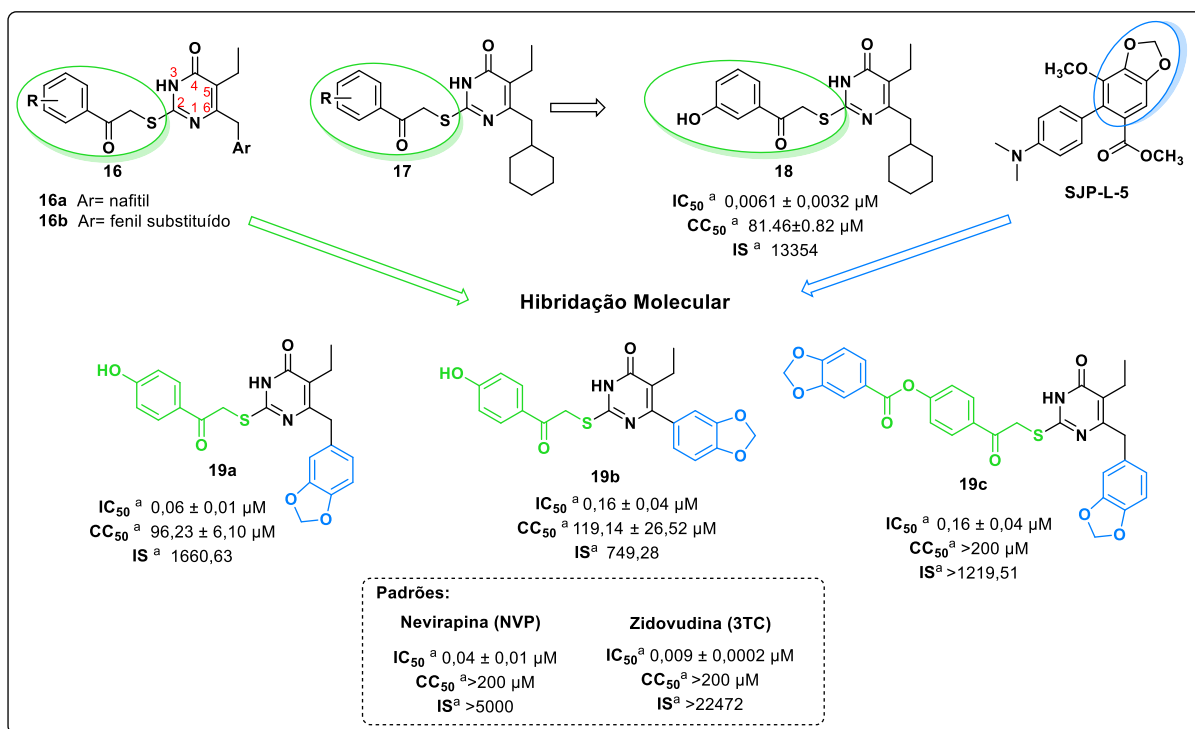
Código PDB: **1RT2**

Fonte: Adaptada de WU *et al.* (2020)

No mesmo ano, LI e colaboradores (LI *et al.*, 2020) também dedicaram seus esforços no desenvolvimento de novos análogos de oxo-S-DABOS/SDACOS baseados em otimizações estruturais realizadas anteriormente, conduzindo à descoberta de derivados oxo-S-DABOs (**16** e **17**; Figura 18) com expressiva atividade anti-HIV-1 (WU, H. Q. *et al.*, 2013; HE *et al.*, 2011; RAO *et al.*, 2008; HE *et al.*, 2004). É importante mencionar que esses compostos são baseados nas posições dos carbonos C-2 e C-6 do anel pirimidinona, já que são os principais locais responsáveis por afetarem a atividade (NAWROZKIJ *et al.*, 2019; ROTILI *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2011; QIN *et al.*, 2010; NAWROZKIJ *et al.*, 2008).

Neste contexto, a atividade antiviral de diferentes substituintes no carbono C-6 da pirimidinona, dentro dos novos derivados oxo-S-DABOs também foi avaliada. Os análogos com o substituinte 6-naftilmetil (**16a**), 6-benzil (**16b**) e derivados com os substituintes 6-ciclohexilmetil (**17**), que já haviam sido reportados pelo grupo com boas atividades inibitórias, como o composto **18** que tem atividade na faixa de micromolar ($EC_{50} 0,645 \pm 0,092 \mu M$) (Figura 18). Em adição, os resultados de *docking* molecular indicaram que o anel aromático no carbono C-6 dos compostos **16a** e **16b** (DB-02) realizou interações favoráveis com as cadeias laterais dos resíduos Tyr188 da TR, desencadeando uma interação positiva de empilhamento π . Os autores observaram que nesta cavidade hidrofóbica sobra um espaço extra, onde poderia ser acomodado um grupo maior. Com isso os novos análogos **19** foram desenvolvidos, usando a porção 1,3-benzodioxole (destacada em azul) do composto **SJP-L-5**, que havia sido relatado pelo grupo como um INNTR, ligado ao C-6 pensando em aumentar estas alterações. (ZHANG et al., 2018; LI et al., 2020).

Figura 18 - Estruturas químicas dos compostos **16-18**, **SJP-L-5**, planejamento e perfil inibitório anti-HIV dos oxo-S-DABOs derivados **19**.



^aTodos os dados representam valores médios para três experimentos separados.

Fonte: Adaptada de LI et al. (2020).

O análogo mais ativo, o **19a**, exibiu atividade inibitória do HIV-1 com valor de IC_{50} de $0,06 \pm 0,001 \mu M$, sendo comparável aquela demonstrada pela nevirapina (IC_{50}

0,04 μM), entretanto, foi inferior ao da zidovudina (IC_{50} 0,009 μM). Os compostos também expressaram baixa citotoxicidade (Figura 18) (LI *et al.*, 2020).

Como os resultados na linhagem celular sem mutação foram promissores, os autores realizaram um rastreamento da atividade *in vitro* dos compostos **19a-c** em cepas resistentes do HIV-1 (cepas resistentes ao inibidor de protease: HIV-1_{RF/V82F/184V}; ao inibidor de fusão: pNL4-3_{gp41(36G)V38A,N42T}; ao inibidor da TR de nucleosídeos: HIV-1₄₇₅₅₋₅; ao inibidor da TR não nucleosídeos: HIV-1_{A17}; e mutações de ponto único da TR do HIV-1: HIV-1_{K103N} e HIV-1_{Y181C}) (Tabela 2) e isolados clínicos (HIV-1_{TC-1}, HIV-1_{WAN}, HIV-1_{KIZ001} e HIV-1_{KM018}) (Tabela 3). Segundo os resultados demonstrados na Tabela 1, os três análogos apresentaram boas atividades inibitórias da replicação de cepas resistentes aos inibidores de protease do HIV-1, de fusão e ITRN. Contudo, apresentaram atividades inibitórias inferiores em cepas resistentes ao ITRNN.

Tabela 2 - Atividade do derivado oxo-S-DABOs **19a-c** frente as cepas resistentes do HIV-1^a.

Compostos	IC_{50} (μM) HIV-1 RF/V82F/184V ^a	IC_{50} (μM) pNL4-3 _{gp41(36G)} V38A, N42T ^a	IC_{50} (μM) HIV-1 ₄₇₅₅₋₅ ^a	IC_{50} (μM) HIV-1 _{A17} ^a	IC_{50} (μM) HIV-1 _{K103N} ^a	IC_{50} (μM) HIV-1 _{Y181C} ^a
19a	0,645 $\pm$ 0,092	0,445 $\pm$ 0,223	0,445 $\pm$ 0,106	50,973 $\pm$ 9,357	53,045 $\pm$ 6,541	15,510 $\pm$ 1,612
19b	1,295 $\pm$ 0,148	0,530 $\pm$ 0,198	0,990 $\pm$ 0,396	>100	53,640 $\pm$ 8,443	31,805 $\pm$ 0,016
19c	5,255 $\pm$ 2,128	2,615 $\pm$ 1,888	4,900 $\pm$ 2,855	>100	>100	>100
Etravirina	0,97 $\pm$ 0,32	2,85 $\pm$ 1,57	2,09 $\pm$ 0,74	4,34 $\pm$ 1,03	1,82 $\pm$ 1,44	12,05 $\pm$ 2,49

^aHIV-1_{RF/V82F/184V}: cepa resistente ao inibidor de protease; pNL4-3_{gp41(36G)V38A,N42T}: cepa resistente ao inibidor de fusão; HIV-1₄₇₅₅₋₅: cepa resistente ao inibidor da transcriptase reversa de nucleosídeos; HIV-1_{A17}: cepa resistente ao inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeos; HIV-1_{K103N} e HIV-1_{Y181C} são mutações de ponto único da transcriptase reversa do HIV-1.

Fonte - Adaptada de LI *et al.* (2020).

Os compostos **19a-c** também exibiram uma atividade inibitória relevante em isolados clínicos do HIV-1 (HIV-1_{TC-1}, HIV-1_{WAN}, HIV-1_{KIZ001} e HIV-1_{KM018}) e baixa toxicidade na célula mononuclear do sangue periférico (PBMC, do inglês “*peripheral blood mononuclear cell*”) (Tabela 3).

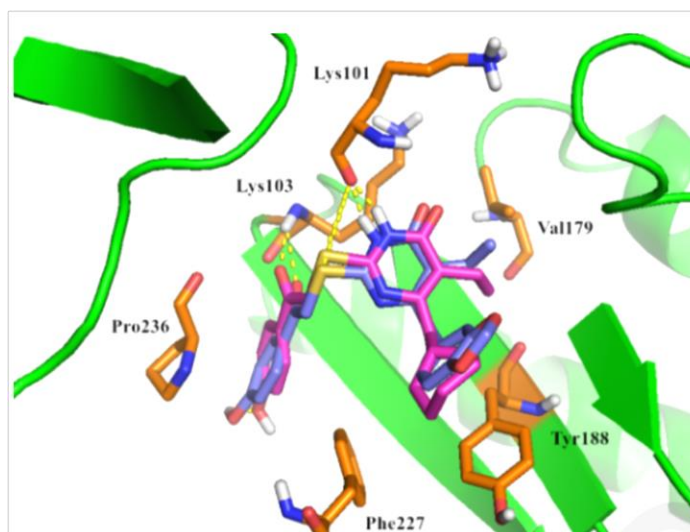
Tabela 3 - Atividade do derivado oxo-S-DABOs **19a-c** frente a isolados clínicos de HIV-1 *in vitro*.

Compostos	IC ₅₀ (μM) HIV-1 _{TC-1}	IC ₅₀ (μM) HIV-1 _{WAN}	IC ₅₀ (μM) HIV-1 _{KIZ001}	IC ₅₀ (μM) HIV-1 _{KM018}	CC ₅₀ (μM) (PBMC) ^a
19a	0,064 ± 0,029	0,088 ± 0,039	0,091 ± 0,011	0,103 ± 0,021	81,56 ± 19,15
19b	0,167 ± 0,037	0,117 ± 0,076	0,213 ± 0,119	0,411 ± 0,098	129,50 ± 2,24
19c	0,175 ± 0,034	0,212 ± 0,040	0,610 ± 0,091	0,629 ± 0,129	>400
Etravirina	2,56 ± 1,88 nM	3,11 ± 0,76 nM	1,94 ± 1,22 nM	5,02 ± 2,51 nM	25,12 ± 1,34

^aPBMC: célula mononuclear do sangue periférico.

Fonte: Adaptada de LI *et al.* (2020).

Visando um melhor conhecimento da REA desta série de compostos, os autores realizaram um estudo de *docking*, ancorando os compostos mais promissores, **19a**, **19b** e **19c** no sítio de ligação não nucleosídeo (NNBS, do inglês “*non-nucleoside binding site*”) da TR do HIV-1 (código PDB: 1RT2). Os autores observaram que no composto **19a** ocorre a interação de hidrogênio entre *HN-3* o anel pirimidina e o resíduo Lys101. O grupo 1,3-benzodioxole ligado ao C-6 do núcleo pirimidinona se encaixou bem na bolsa hidrofóbica e realiza interações hidrofóbicas com o resíduo de aminoácido Tyr188 e Tyr 181 (Figura 19).

Figura 19 - Previsão do modo de ligação dos composto **19a** (azul) e **18** (rosa) no sítio alostérico da TR.

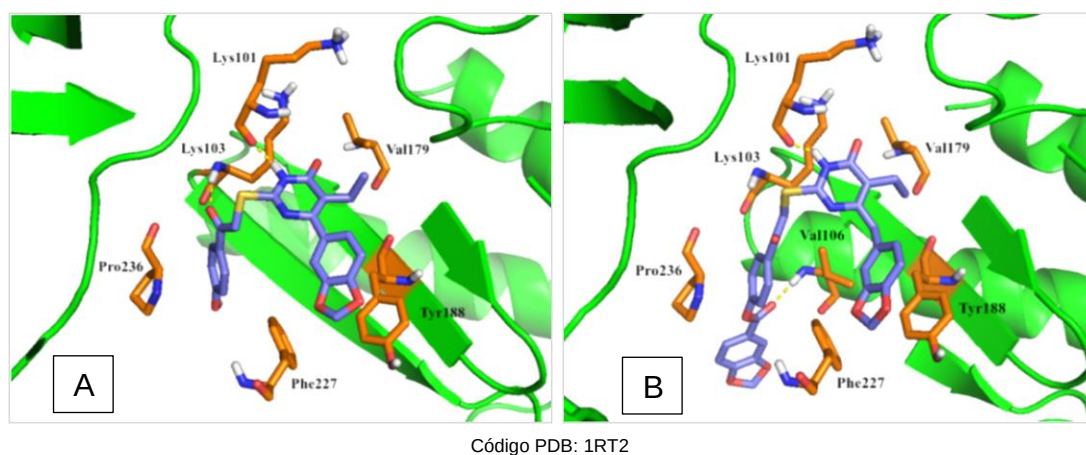
Código PDB: 1RT2

Fonte: Adaptada de LI *et al.* (2020).

O composto **19b** por ter um grupo metila a menos, ligado ao C-6 aumenta a rigidez da molécula e isso impediu que se encaixasse bem na bolsa hidrofóbica, o que

pode ter atrapalhado na atividade inibitória do composto (Figura 20 – A). O composto **19c** se ancora ao sítio de ligação como os S-DABOs clássicos, no entanto só mostrou inibição da atividade de polimerização do DNA dependente de DNA, diferente dos outros inibidores de TR (Figura 20 - B).

Figura 20 - Previsão do modo de ligação dos composto **19b** (A) e **19c** (B) no sítio alostérico da TR



Fonte: Adaptada de LI *et al.* (2020).

2.4 ANÁLOGOS DE PIRIMIDINONAS NO GERAL COMO ANTI-HIV

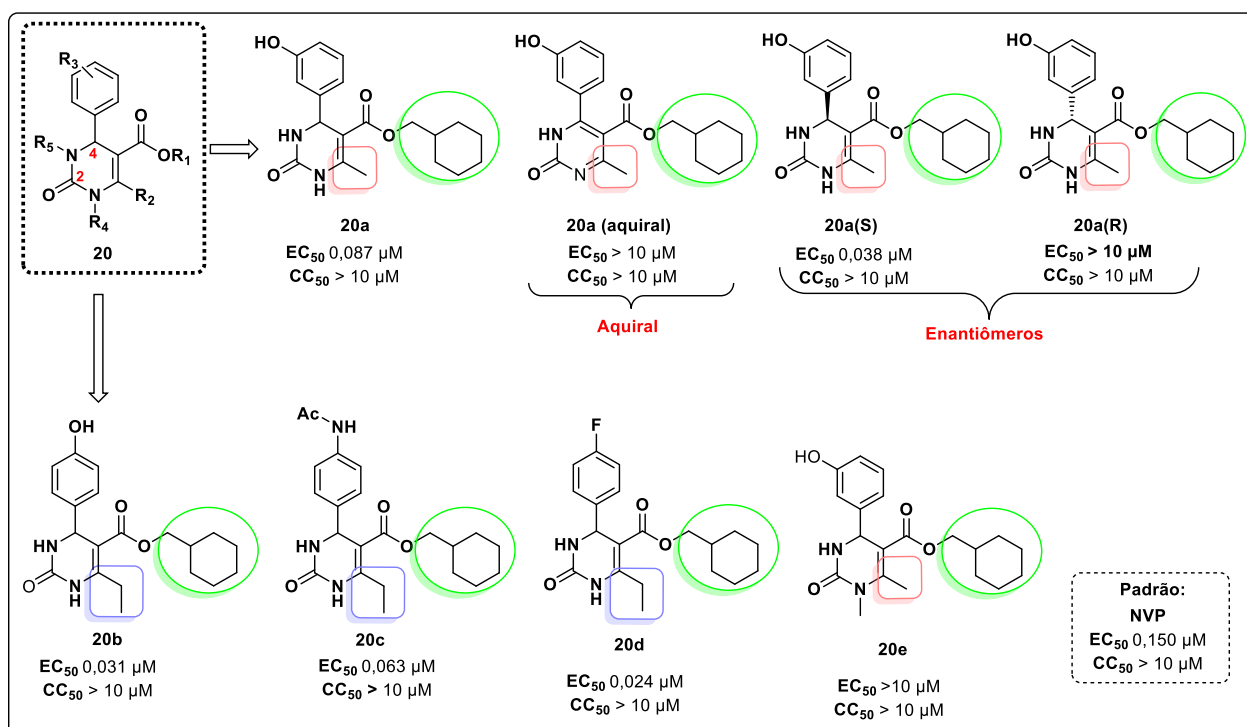
Kim e colaboradores realizaram um *screening* para descoberta de novos antirretrovirais e identificaram uma série de compostos contendo o núcleo pirimidinona (Figura 21). Foram desenhados 33 compostos para avaliação da sua atividade inibitória da replicação do HIV-1Lai em células CEM (Células Estromais Mesenquimais) e, como controle positivo, foi empregado o ITRNN, nevirapina (KIM *et al.*, 2012a).

Os autores observaram através do estudo de REA que, em relação a R₁, grupos hidrofóbicos alicíclicos são preferíveis e a distância deste grupo da carbonila é um fator importante, sendo preferível um grupo metileno separando. A metilação nos nitrogênios causa perda total da atividade inibitória (**20e**) e nesta série o átomo de oxigênio na posição C-2 é essencial. Para conferir a importância do C-quiral (C-4) foi feito um derivado aquiral (**20a**) que foi inativo até a concentração de 10 µM (Figura 21) (KIM *et al.*, 2012a).

A posição R_2 é bastante sensível em relação a natureza eletrônica e estérica dos substituintes, sendo relatado pelos autores o grupo etila como o melhor substituinte, **20b** (EC_{50} 0,031 μ M) > **20a** (EC_{50} 0,087 μ M). Quanto ao substituinte em R_3 , a hidroxila na posição *meta* ou *para*, resulta em atividades similares, enquanto a substituição na posição *orto* gera uma perda da atividade. A troca da hidroxila por um grupo amina também acarreta numa pequena diminuição da atividade **20c** (EC_{50} 0,063 μ M) < **20b** (EC_{50} 0,031 μ M). Grupos retiradores de elétrons mantém a atividade inibitória (**20d** EC_{50} 0,024 μ M), com exceção do grupo ácido carboxílico pois este aumenta a polaridade do composto dificultando a penetração na célula. Os derivados **20a-d** apresentaram melhor resultado de atividade biológica e um perfil de segurança adequado comparado com os outros derivados sintetizados pelos autores (Figura 21).

Para avaliação do impacto da estereoquímica de C-4 na atividade biológica, o composto **20a** teve seus enantiômeros (*R*) e (*S*) separados (Figura 21) pelo método de cristalização fracionada e, apenas o enantiômero-(*S*), apresentou atividade, uma vez que o enantiômero-(*R*) foi totalmente inativo até uma concentração de 10 μ M. Foi feito também um derivado aquiral, que foi inativo até uma concentração de 10 μ M. (Figura 21). Assim, os autores propuseram o desenvolvimento de uma nova rota para obtenção dos enantiômeros puros para estudo e avaliação posterior.

Figura 21 – Estrutura química e perfil anti-HIV dos derivados **20a-e**, **20a-(S)**, **20a-(R)** e **20a(aquiral)**.



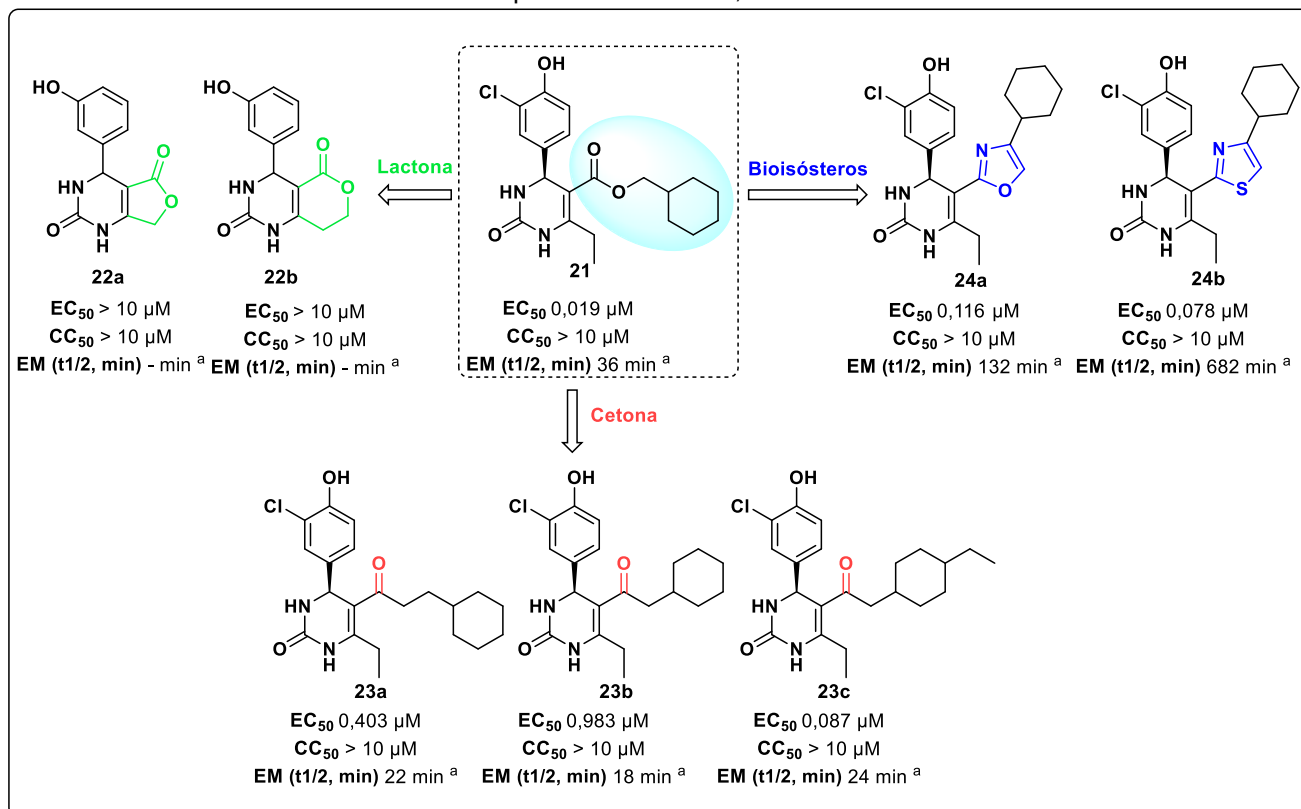
Fonte: Adaptada de Kim *et al.* (2012a).

No mesmo ano, Kim e colaboradores após observarem a promissora atividade anti-HIV que o composto **20a-(S)** apresentava, buscaram sintetizar outros análogos com potente atividade inibitória e chegaram ao composto **21** que apresentou um EC₅₀ de 19 nM (Figura 22). No entanto, nos testes de estabilidade metabólica das enzimas microsomias do fígado de humanos e de ratos, ambos os compostos apresentaram instabilidade pois o grupo éster é metabolizado no respectivo ácido tornando-o inativo (KIM *et al*, 2012b).

Para contornar este efeito, buscaram identificar equivalentes metabolicamente estáveis que apresentassem a atividade anti-HV desejada. Para tal, três diferentes modificações foram planejadas: os análogos lactonas, análogos cetônicos e por último, os análogos bioisósteros. Os testes de atividade antiviral e citotoxicidade foram feitos em células CEM infectadas com HIV-1Lai. Para os testes de estabilidade, os compostos foram usados em uma concentração de 2 µM e incubados com microsomas hepáticos, de ratos ou de humanos, junto com uma solução tampão de fosfato de potássio. A reação se inicia com a adição de NADPH, o tempo de reação foi sendo marcado e a perda gradativa do composto medida por CLAE acoplado a espectrômetro de massas (CLAE/EM).

Para obtenção dos derivados com o grupo lactona o grupo éster foi substituído por um grupo de 5 (**22a**) ou 6 membros (**22b**) (Figura 22), ambos foram inativos até a concentração de 10 µM mostrando que um grupo lipofílico grande em R₁ é importante para atividade anti-HIV. Esses não tiveram os enantiômeros separados e os autores não esclarecem. Dos análogos contendo cetonas sintetizados a partir do composto **21**, as misturas racêmicas foram separadas e obtiveram-se os enantiômeros **23a-c (S)** (Figura 22). Para essa série, concluíram que é necessário um grupo hidrofóbico e alicíclico em substituição ao éster. Apesar da excelente potência anti-HIV observada, a estabilidade metabólica permaneceu baixa. Os últimos análogos sintetizados foram os biosósteros entre o grupo oxazol em substituição ao éster (**S-24a**) (Figura 22) e tiazol (**S-24b**). Ambos se mostraram bastante estáveis frente aos testes de metabolismo das enzimas hepáticas, caracterizando-os como promissores agentes antirretrovirais (Figura 22).

Figura 22 – Planejamento, perfil inibitório anti-HIV e estabilidade metabólica do composto 21 e derivados pirimidinona **22a-b**, **23a-c** e **24a-b**.

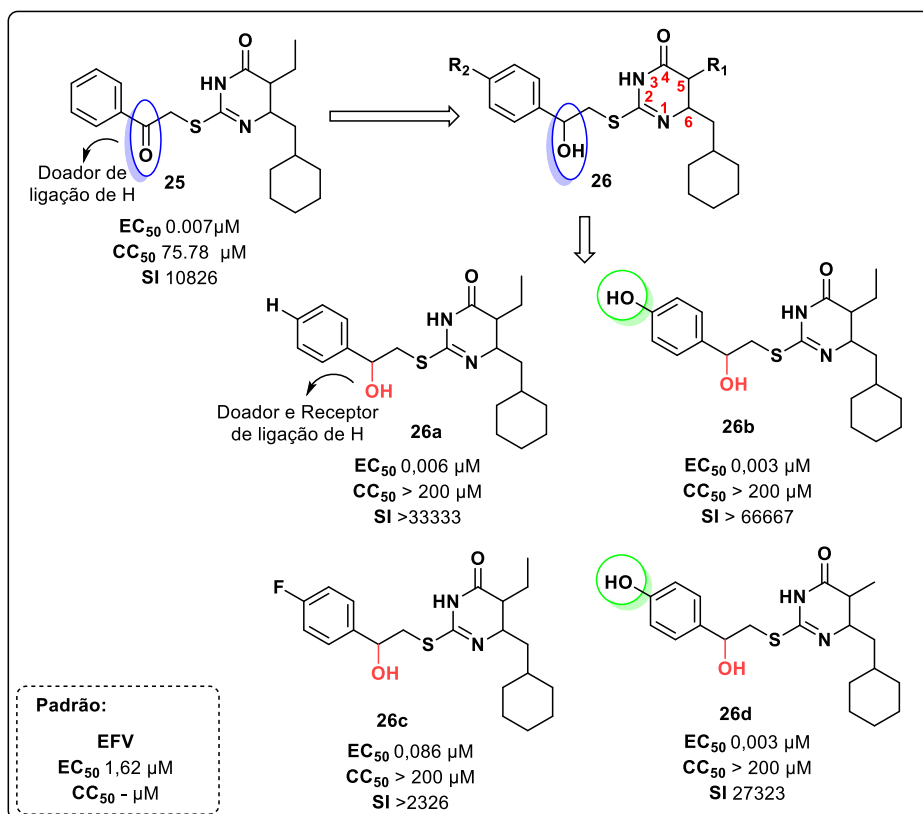


^a EM - Estabilidade metabólica em microsossomas de fígado humano.

Fonte: Adaptada de Kim *et al* (2012b).

Wu e colaboradores, após terem reportado uma série de oxo-feniletil-S-DACOs como potenciais ITRNN, cujo composto **25** foi o mais potente (EC₅₀ 0,012nM) (Figura 23) apesar da baixa solubilidade aquosa e biodisponibilidade oral, desenvolveram um novo composto (**26**) onde a carbonila foi substituída por um grupo hidroxila, visando uma melhoria na solubilidade e na interação com o resíduo de aminoácido Lys103 (Figura 23) (WU, D. C. *et al.*, 2013).

A partir do derivado **26**, outros análogos, hidróxi-feniletil-S-DACOs, com ótimas atividades inibitórias em concentrações de micromolar contra o HIV-1 foram obtidos (Figura 23). Foram sintetizados 8 compostos os quais tiveram suas atividades anti-HIV testadas em células MT-2 infectadas com HIV-1 IIIB e comparadas com o controle efavirenz (EFV – EC₅₀ 1,62 μM). Da série, o que apresentou maior potência foi o **26b** com um EC₅₀ de 0,003 μM, cerca de 476 vezes mais potente que o controle EFV e mostrou um bom índice terapêutico (IS > 66667) (Figura 23). Após os estudos de REA, indicam a hidroxila como substituinte preferencial em R₂ no anel fenila (**26b=26d** > **26a** > **26c**).

Figura 23 – Planejamento dos derivados oxo-S-DACOs **26a-d** e perfil inibitório anti-HIV.

Fonte: Adaptada de WU, D. C. *et al.* (2013).

Os compostos sintetizados tiveram a solubilidade aquosa medida e foram comparados com o composto **25** e os novos análogos da série **26** tiveram uma solubilidade em água muito maior, indicando que a substituição pelo grupo hidroxila foi importante para aumentar a solubilidade dos compostos (Tabela 4).

Tabela 4 – Solubilidade em água dos derivados da série 26 em comparação com o composto 25.

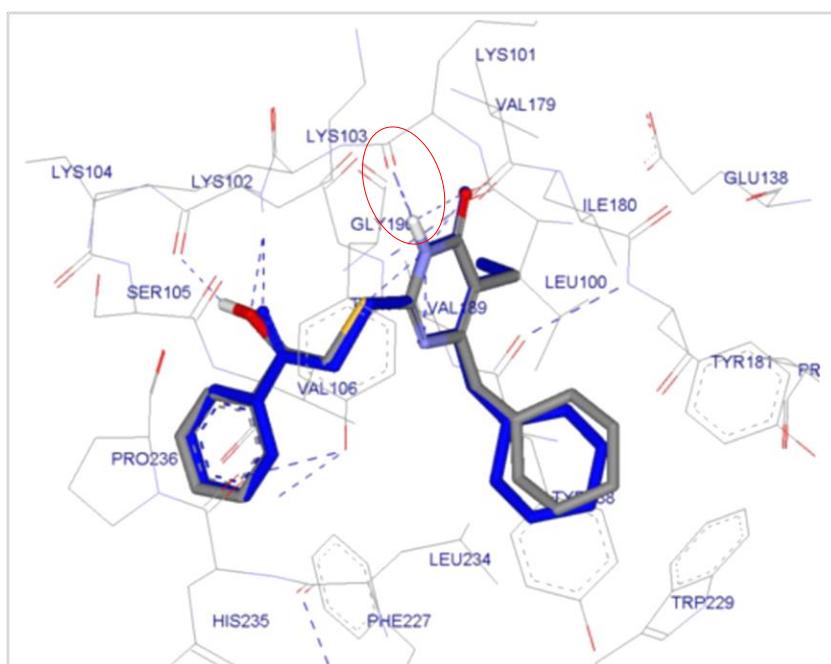
Compostos	μ M/mL	Solubilidade relativa	$\log P$
25	4	1,0	4,97
26a	86	21,5	4,60
26b	138	34,5	3,93
26c	175	43,8	4,74
26d	104	26,0	3,41

Fonte – Adaptada de WU, D. C. *et al.* (2013).

Para estudar o modo de ligação destes novos compostos, os autores realizaram um estudo de *docking* molecular, através do *AutoDock* (código PDB:

1RT2). O composto com melhor atividade e índice de seletividade, **26a**, foi selecionado para realizar o *docking* no sítio de ligação não-nucleosídeo (NNBS) da TR do HIV-1 e comparado com o modo de ligação do composto **25** (Figura 24).

Figura 24 – Previsão do modo de ligação no sítio alostérico da TR do composto **26a** (cinza) comparado com o composto **25**.



Fonte: Adaptado de WU, D. C. *et al.* (2013).

Comparando as ligações realizadas com os resíduos de aminoácidos do sítio de ligação, o composto **26a** exibe uma ligação de hidrogênio a mais entre o átomo de H do C-2β-OH com a carbonila da Lys-103 (destacada pelo círculo vermelho) o que favorece a afinidade dos compostos. Com isso os novos análogos obtidos, possuem maior afinidade ao receptor, além da melhora na solubilidade, servindo como protótipos para desenho de novos compostos anti-HIV.

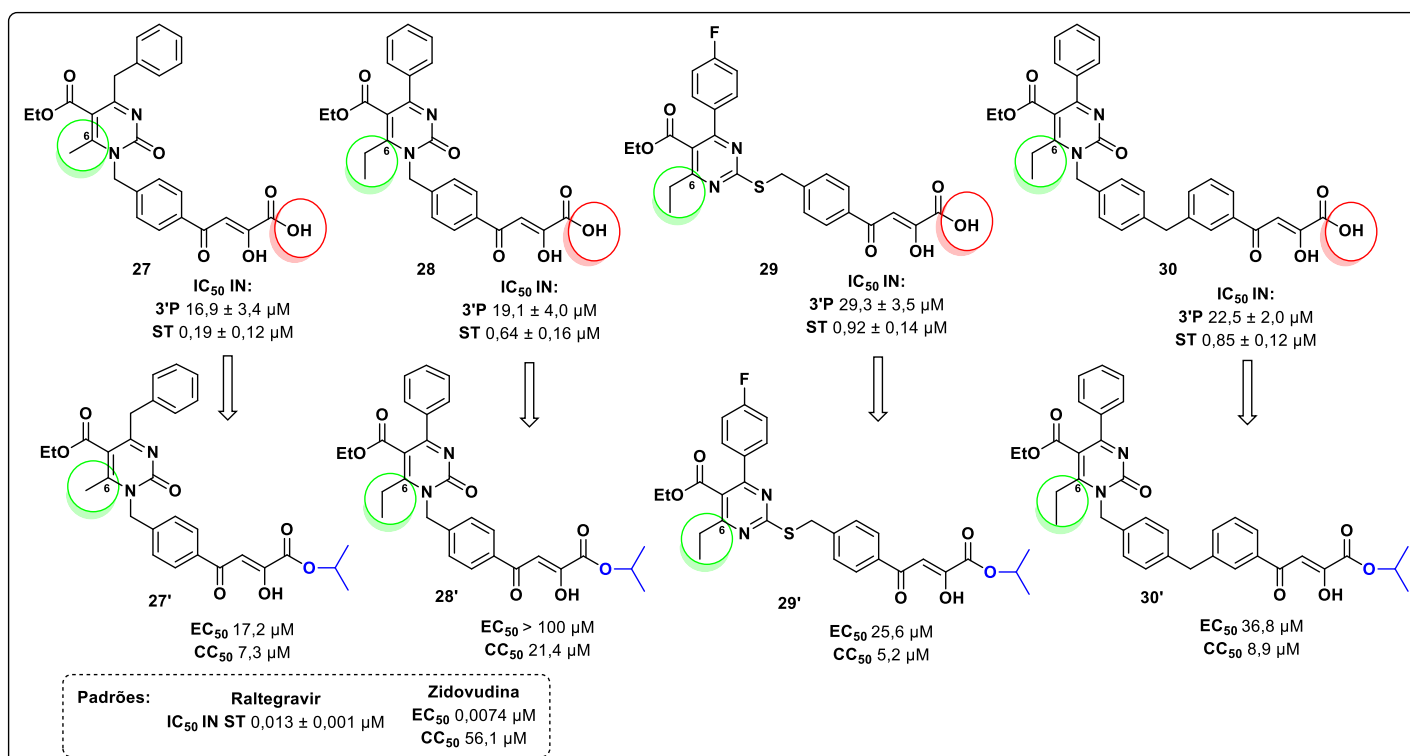
Sari e colaboradores em 2015 sintetizaram uma série de derivados de diidropirimidinonas ácidos α,β -dicetobutanóico tendo como alvo a IN do HIV-1. Eles sintetizaram duas séries de compostos inéditos, totalizando 20 protótipos que tiveram suas atividades enzimáticas avaliadas frente a enzima, comparando com o padrão raltegravir. Fazendo uma comparação entre os protótipos, observou-se que a substituição no C-6 é muito importante para conferir potência antirretroviral. Quando esta posição é substituída por um grupo fenila ou isopropila ocorre uma diminuição da atividade por conta do impedimento estérico causado por estes grupos enquanto

a substituição por grupos menos volumosos como metil ou etil, acarreta uma melhoria da atividade inibitória enzimática (SARI *et al.*, 2015).

Dos compostos sintetizados, os que apresentaram inibição enzimática promissora, na faixa de micromolar na etapa de transferência de fita (ST) da enzima IN, foram **27** (ST IC₅₀ de 0,19 ± 0,12 µM), **28** (ST IC₅₀ de 0,64 ± 0,16 µM), **29** (ST IC₅₀ de 0,92 ± 0,14 µM) e **30** (ST IC₅₀ de 0,85 ± 0,12 µM) (Figura 25). No entanto, em ensaios celulares de inibição da replicação do HIV em células CEM, não foram observadas atividades anti-HIV (EC₅₀ > 65 µM) o que destoa dos valores vistos para os ensaios de inibição da IN. Os autores concluem que essa inatividade ocorreu por conta da baixa penetração celular dos protótipos, devido a presença do grupo polar, ácido carboxílico.

Na tentativa de solucionar a perda de atividade, os compostos que apresentaram melhor perfil inibitório foram convertidos a pró-fármacos na forma de éster (**27'**-**30'**), para que, após hidrolisado pelas enzimas hepáticas, forneça à forma ativa de ácido. Após metabolização os compostos ativos foram gerados e apresentaram atividade antiviral em células CEM, no entanto, alguns mostraram uma citotoxicidade não desejada. O padrão usado foi a zidovudina (Figura 25).

Figura 25 - Estruturas químicas e perfil anti-HIV-1 de derivados DHPM **27-30** e pró-fármacos **27'-30'**.

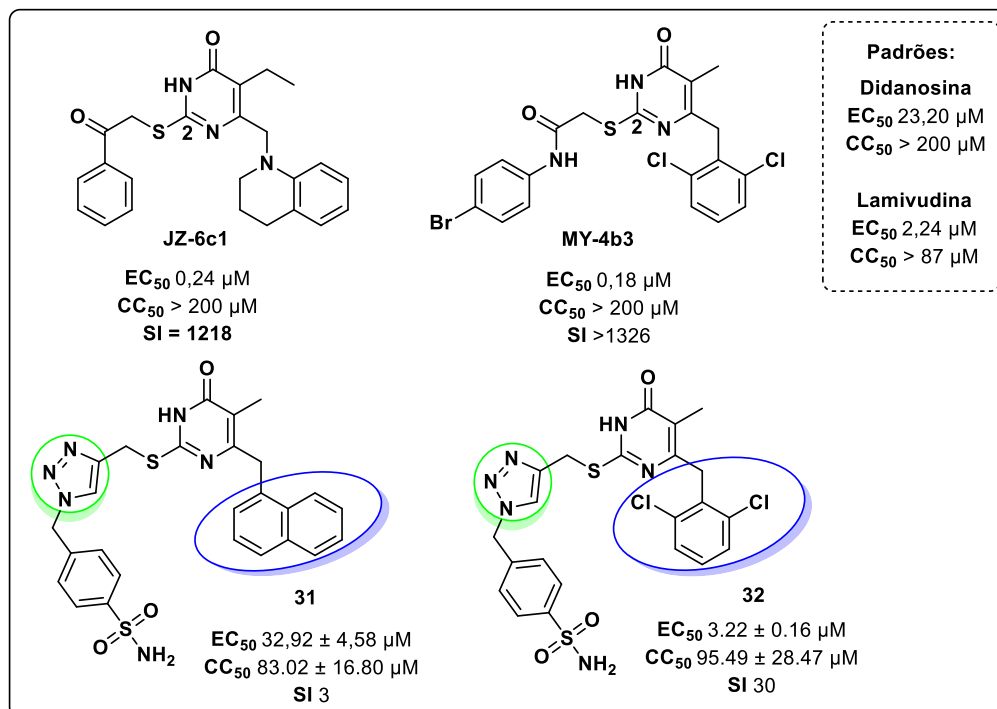


Fonte: Adaptada de SARI *et al* (2015).

Ainda em 2015, Fang e colaboradores sintetizaram uma série de derivados S-DABOS com um substituinte 1,2,3-triazol no C-2 e avaliaram a atividade biológica anti-HIV destes compostos (FANG *et al.*, 2015). O grupo já havia identificado alguns derivados DABOS com potenciais atividades anti-HIV como os compostos **MY-4b3** (EC_{50} 0,18 μ M) e **JZ-6c1** (EC_{50} 0,24 μ M) (ZHANG, 2011) (Figura 26).

Baseados em estudos de REA realizado por Radi e colaboradores (RADI *et al.*, 2012) sobre substituições em C-2, o grupo propôs a introdução do anel 1,2,3-triazol nesta posição, que foi sugerido por ser um bioisómero seguro do grupo amida e por realizar maiores interações dipolo e ligações de hidrogênio, o que traria um aumento da interação ligante-receptor no sítio de ligação na enzima TR. A partir disto, surgiram duas séries de compostos: a com naftaleno na posição C-6 do núcleo da pirimidinona (**31**) e a substituída em C-6 por 2,6-diclorobenzila (**32**) (Figura 26). A atividade antiviral destes derivados foi avaliada em células MT-4 infectadas com HIV-III_B.

Figura 26 – Perfil inibitório anti-HIV dos compostos **JZ-6c1**, **MY-4b3** e dos derivados S-DABOs 1,2,3-triazol substituído **31** e **32**.



Fonte: Adaptada de FANG *et al.* (2015).

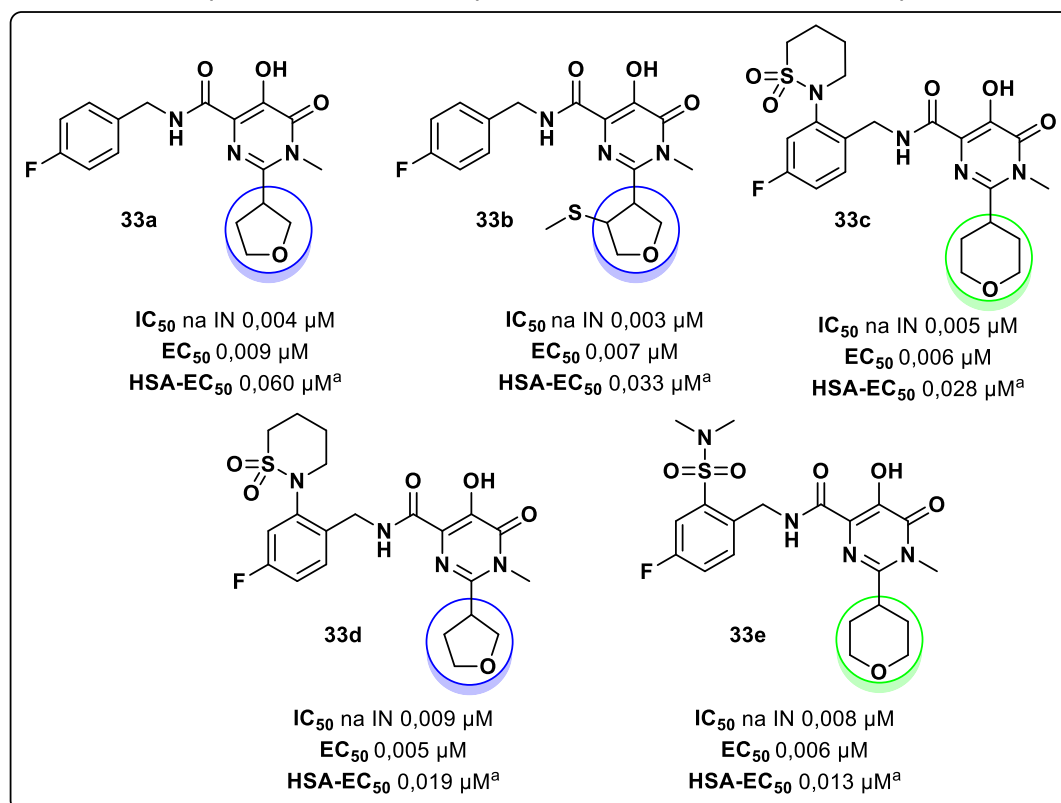
Em relação a estrutura-atividade observou-se que a substituição no C-6 da segunda série foi favorável, enquanto a substituição do naftaleno foi prejudicial. Na primeira série apenas o composto **31** apresentou alguma atividade inibitória (EC_{50}

$32,92 \pm 4,58 \mu\text{M}$ e CC_{50} de $83,02 \pm 16,80 \mu\text{M}$). Já a segunda série gerou compostos com atividades inibitórias na faixa de micromolar, com destaque para o composto **32** com EC_{50} de $3,22 \mu\text{M}$ e CC_{50} de $95,49 \mu\text{M}$, com atividade inibitória comparável à do fármaco lamivudina (3TC) $2,24 \mu\text{M}$ (Figura 26).

No mesmo ano, Naidu e colaboradores sintetizaram 35 derivados piridiminonas-carboxamidas visando a inibição da etapa de ST pela enzima IN. Os compostos tiveram suas atividades anti-HIV avaliadas em ensaios celulares usando soro fetal bovino (FBS, do inglês "*fetal bovine serum*"), bem como o perfil farmacocinético e o grau de ligação destes compostos à albumina plasmática usando albumina sérica humana (HSA, do inglês, "*human serum albumin*") (NAIDU *et al.*, 2015). Carboxamidas ligadas ao C-4 do núcleo pirimidinona e seus derivados heterocíclicos, tetrahidrofurano (THF) e tetraidropirano (THP), ligados em C-2, se mostraram bem promissores. Dos derivados do anel de 5 membros THF, o composto com melhor atividade relatado foi o **33a** com IC_{50} na enzima IN de $0,004 \mu\text{M}$ e um EC_{50} de $0,009 \mu\text{M}$. Dos derivados com THP ligado em C-2, o composto **33c** foi o mais promissor, com um IC_{50} na IN de $0,005 \mu\text{M}$ e EC_{50} $0,006 \mu\text{M}$. Além disso, apresentaram um caráter hidrofílico aumentado o que diminui a ligação à albumina. Os autores indicam que o átomo oxigênio do anel THP pode estar realizando uma ligação extra no sítio de ligação da IN, gerando uma maior afinidade ao receptor e com isso maior atividade inibitória (Figura 27).

Notou-se também que substituintes no anel THF podem aumentar a atividade, como no composto **33b** (IC_{50} na IN de $0,003 \mu\text{M}$; EC_{50} $0,007 \mu\text{M}$) o qual exibe uma atividade 3 vezes superior ao **33a** na enzima e menor afinidade pela albumina. O primeiro composto (**33a**) foi o que apresentou melhor perfil farmacocinético nos testes realizados, no entanto teve uma grande redução da atividade quando testado juntamente com a proteína plasmática albumina (Figura 27). Os autores realizaram alterações na posição *orto* do anel belzilamina, para diminuir os efeitos da ligação da albumina na atividade. Os autores apontam o composto **33d** com uma boa atividade antiviral (IC_{50} na IN de $0,009 \mu\text{M}$; EC_{50} $0,005 \mu\text{M}$) e que também demonstrou bom perfil farmacocinético (alta biodisponibilidade oral). Por sua vez o composto **33e** apesar de bom perfil anti-HIV (IC_{50} na IN de $0,008 \mu\text{M}$; EC_{50} $0,006 \mu\text{M}$) também teve atividade diminuída por conta da ligação á albumina (Figura 27).

Figura 27 - Estrutura química dos derivados pirimidinona-carboxamidas **33a-e** e perfil anti-HIV-1.



^aHSA-EC₅₀ Concentração o composto necessário para inibir a replicação do HIV-1 na presença de 15mg/mL de albumina sérica humana (HSA) e 10% de soro bovino feral (FBS).

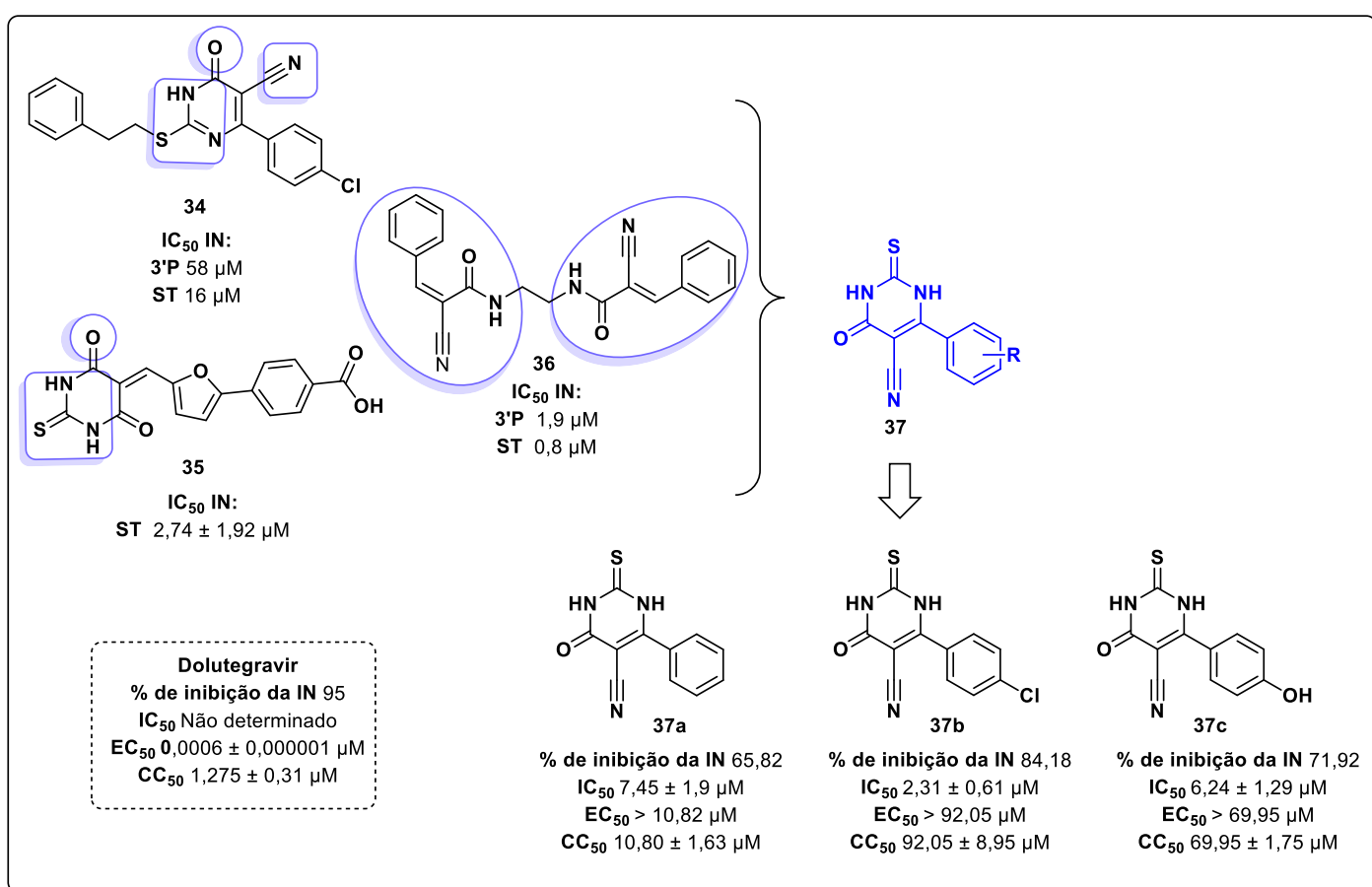
Fonte: Adaptada de NAIDU *et al.* (2015).

Wadhwa e colaboradores desenvolveram uma série de derivados com o núcleo pirimidinona (Figura 28) (WADHWA; JAIN; JADHAV, 2021). Para desenhar esta série o grupo se baseou em compostos previamente reportados com boas atividades inibitórias da enzima IN: o composto **34** que mostrou inibição das duas etapas realizadas pela IN (3'P - IC₅₀ 58 μM e ST - IC₅₀ de 16 μM) (RAMAJAYAM *et al.*, 2009); **35** que apresentou inibição da catálise de transferência de fita com um IC₅₀ de 2,74 μM (RAJAMAKI *et al.*, 2009) e o composto **36**, um inibidor de tirosina quinase, que também se destaca por inibir as duas atividades da IN, ST IC₅₀ de 0,8 μM e 3'P IC₅₀ de 1,9 μM (MAZUMDER *et al.*, 1995). A partir destes compostos, o grupo de Wadhwa projetou os derivados **37a-c** (Figura 28) (WADHWA; JAIN; JADHAV, 2021).

A atividade inibitória da enzima IN dos compostos **37a-c** foi determinada *in vitro* de acordo com o protocolo do *kit* Xpress Bio (Xpressbio Life Science Products, USA) e o controle positivo foi feito com o dolutegravir. A atividade anti-HIV e a citotoxicidade foram testadas em células MT-4 infectadas com a cepa HIV-1 III_B.

Após síntese de 24 derivados, apenas os que mostraram bons resultados nos ensaios de inibição tiveram o IC_{50} calculado. No geral, os compostos com o grupo fenila sem substituinte (**37a**) ou *para* substituídos (**37b** e **37c**) apresentaram atividades inibitórias promissoras (Figura 28). O composto **37a** teve 65.82% de inibição da IN e IC_{50} de 7.45 μ M, enquanto os outros dois compostos exibiram 84.18% de inibição e IC_{50} de 2.3 μ M (**34b**) e 71,02% com IC_{50} de 6.24 μ M para **34c**. Entretanto, nos testes celulares de atividade antirretroviral nenhum dos compostos apresentou atividade inibitória em uma concentração abaixo da concentração citotóxica (Figura 28).

Figura 28 - Planejamento derivados DHPM **37a-c** e perfil de atividade inibitória contra HIV-1.



Fonte: Adaptada de WADHWA; JAIN e JADHAV (2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TARV tem contribuído enormemente para o controle da replicação do HIV e, como consequência, aumento da sobrevida dos pacientes infectados. No entanto, devido ao seu uso prolongado e, muitas vezes, incorreto, leva ao surgimento gradual de cepas virais resistentes aos medicamentos disponíveis. Portanto, a busca por novos agentes antirretrovirais se torna extremamente necessária e, baseia-se em diversos grupos químicos, incluindo heterociclos nitrogenados como as pirimidinonas.

Os derivados de pirimidinonas possuem uma variedade de propriedades farmacológicas incluindo atividade anti-HIV-1, e alguns compostos à base do núcleo já são utilizados para o controle da AIDS, como nos fármacos da classe dos ITRN (ex. zidovudina, lamivudina, emtricitabina) e dos INI (raltegravir). Em adição, é um núcleo bastante promissor na busca de potenciais compostos com inovadores mecanismos de ação, incluindo atividades inibitórias duais frente a replicação do HIV-1, evidenciando a importância de explorar esse núcleo.

Esta revisão resumiu os avanços na obtenção de derivados e análogos de pirimidinonas como potenciais agentes antirretrovirais, principalmente como inibidores INNTR, e INI. Pudemos observar que nos DABOs, com exceção dos derivados DAPY-DABOs, e nos HEPTs, na maioria dos compostos, para ter inibição da TR o *N*-3 precisa ser não substituído no anel pirimidinona, permitindo que ocorra a interação de hidrogênio com os resíduos de aminoácidos. Nos DABOs em C-6 precisa ser substituído por grupos volumosos e hidrofóbicos para que possam se encaixar na bolsa hidrofóbica do sítio alostérico da TR. O fragmento 2,6-difluor-benzil frequentemente é relatado como um bom substituinte, o 1,3-benzodioxole dos derivados **19** também se mostraram como bons substituintes nesta região, se acomodando bem na bolsa hidrofóbica. Nos SDABOs, a substituição da carbonila na cadeia lateral em C-2 por uma hidroxila (derivados **26**) ou por um bioisótero com o pizarolo (derivados **15**) se mostraram interessantes por aumentar o número de interações desta região da molécula com o sítio de ação.

Também observamos o potencial pirimidinonas como importantes pontos de partida para preparação de moléculas com mecanismo de ação dual frente a inibição da transcriptase reversa (TR) e integrase (IN) do HIV. Os derivados **4**, **5** e **6** se

mostraram bastante promissores, sendo uma base para futuros planejamentos de nossos inibidores duplos.

Assim, o estudo de REA enriquecido pode abrir caminho para um maior desenvolvimento racional de novos derivados pirimidinonas. Com atividades mais amplas (cepas resistentes), maior potência, menor toxicidade e múltiplos mecanismos de ação, incluindo inibição dupla TR/IN.

4 REFERÊNCIAS

- AGARWAL, N., SRIVASTAVA, P., RAGHUWANSHI, S. K., UPADHYAY, D. N., SINHA, S., SHUKLA, P. K.; JI RAM, V. Chloropyrimidines as a new class of antimicrobial agentes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 10, p. 869-874, 2002.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. **Cold Spring Harb. Perspect Med.** v. 2, 2012.
- ARUNKHAMKAEW, S.; ATHIPORNCHAI, A.; APIRATIKUL, N.; SUKSAMRARN, A.; AJAVAKOM, V. Novel racemic tetrahydrocurcuminoid dihydropyrimidinone analogues as potent acetylcholinesterase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 23 (10), p 2880-2882, 2013.
- BARBOSA, F. A. R.; CANTO, R. F. S.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Synthesis and evaluation of dihydropyrimidinone-derived selenoesters as multi-targeted directed compounds against Alzheimer's disease. **Bioorg. Med.Chem.** v.24, 5762-5770, 2016.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science.** v. 220, p.868-871,1983.
- BARTOLINI, S.; MAI, A.; ARTICO, M.; PAESANO, N.; ROTILI, D.; SPADAFORA, C.; SBARDELLA, G. 6-[1-(2,6-difluorophenyl)ethyl]pyrimidinones antagonize cell proliferation and induce cell differentiation by inhibiting (a nontelomeric) endogenous reverse transcriptase. **J. Med. Chem.**, v. 48, n. 22, p. 6776– 6778, 2005.
- BERRY, N.; JAFFAR, S.; SCHIM, V. D. L. M.; ARIYOSHI, K.; HARDING, E.; N'Gom P. T.; DIAS, F.; WILKINS, A.; RICARD, D.; AABY, P. *et al.* Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. **AIDS Res. Hum. Retroviruses.** v. 18, p. 1167–1173, 2002.
- BHOSLE, M. R.; DESCHMUKH, A. R.; PAL, S.; SRIVASTAVA, A. K; MANE, R. A.; Synthesis of new thiazolylmethoxyphenyl pyrimidines and antihyperglycemic evaluation of the pyrimidines, analogues isoxazolines and pyrazolines. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 25, 244-246, 2015.
- BIANCO, M. C. A. D.; MARINHO, D. I. L.; HOELZ, L. V. B.; BASTOS, M. M.; BOECHAT, N. Pyrroles As Privileged Scaffolds in the Search for New Potential HIV Inhibitors. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, p. 893, 2021.
- BIGINELLI, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil-ed ossal-acetico. **Gazzetta Chimica Italiana.** v. 23, p. 360–416, 1893.

BILLAMBOZ, M.; BAILLY, F.; BARRECA, M. L.; DE LUCA, L.; MOUSCADET, J. F.; CALMELS, C.; ANDRÉOLA, M. L.; WITVROUW, M.; CHRIST, F.; DEBYSER, Z.; COTELLE, P. Design, synthesis, and biological evaluation of a series of 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as dual inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase and the reverse transcriptase RNase H domain. **J. Med. Chem.**, v. 51, n. 24, p. 7717-7730, 2008.

BOTTA, M.; ARTICO, M.; MASSA, S.; GAMBACORTA, A.; MARONGIU, M. E.; PANI, A.; LA COLLA, P. Synthesis, antimicrobial and antiviral activities of isotrimethoprim and some related derivatives. **Eur. J. Med. Chem.** v. 27, n. 3, p. 251-257, 1992.

BOWEN, D. L.; HANE, H. C.; FAUCI, A. C.; Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.** v. 103, p. 704–709, 1985.

CANCIO, R.; MAI, A.; ROTILI, D.; ARTICO, M.; SBARDELLA, G.; CLOTETCODINA, I.; ESTÉ, J. A.; CRESPIAN, E.; ZANOLI, S.; HUBSCHER, U.; SPADARI, S.; MAGA, G. Slow-, tight-binding HIV-1 reverse transcriptase nonnucleoside inhibitors highly active against drug-resistant mutants. **Chem. Med. Chem.**, v. 2, n. 4, p. 445– 448, 2007.

CECCARELLI, G.; GIOVANETTI, M.; SAGNELLI, C.; CICCOCCHI, A.; D'ETTORRE, G.; ANGELETTI, S.; BORSETTI, A.; CICCOCCHI, M. Human Immunodeficiency Virus Type 2: The Neglected Threat. **Pathogens**. v. 10, p. 1377-1390, 2021.

CHEN, W.; ZHAN, P.; WU, J.; LI, Z.; LIU, X. The development of HEPT-type HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its implications for DABO family. **Curr. Pharm. Des.** v. 18, n. 27, p. 4165-4186, 2012.

CHOUDHARY, V. R.; TILLU, V. H.; NARKHEDE, V. S.; BORATE, H. B.; WAKHARKAR, R. D. Microwave assisted solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones by Biginelli reaction over Si-MCM-41 supported FeCl₃ catalyst. **Catal. Commun.** v. 4, p. 449-453, 2003.

DE CLERCQ, E. New Approaches toward Anti-HIV Chemotherapy. **J. Med. Chem.** v.48, n. 5, 2005.

DE SILVA, T. I.; COTTEN, M.; ROWLAND-JONES, S. L. HIV-2: The forgotten AIDS virus. **Trends Microbiol.** v. 16, p. 588–595, 2008.

DE SOUZA, R. O. M. A.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNES, O. A. C. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. **Chem. Eur. J.** v. 15, 9799-9804, 2009.

DEVALE, T. L.; PARIKH, J.; MINİYAR, P.; SHARMA, P.; SHRIVASTAVA, B.; MURUMKAR, P. Dihydropyrimidinone-isatin hybrids as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Bioorg. Chem.** v. 70, p. 256–266, 2017.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions. **Chem. Rev.** v. 112, 3083-3135, 2012.

DRAGOVICH, P. S.; FAUBER, B. P.; CORSON, L. B.; DING, C. Z.; EIGENBROT, C.; GE, H.; GIANNETTI, A. M.; HUNSAKER, T.; LABADIE, S.; LIU, Y. Identification of substituted 2- thio-6-oxo-1, 6-dihydropyrimidines as inhibitors of human lactate dehydro- genase. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 23, p. 3186-3194, 2013.

DRAGUNOW, M. Adenosine receptor antagonism accounts for the seizure- prolonging effects of aminophylline. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v.36, n.4, p. 751-755, 1990.

DUDHE, A.; DUDHE, R.; PORWAL, O.; KATOLE, G. An Overview of Synthesis and Biological Activity of Dihydropyrimidine Derivatives. **Mini-Ver. Med. Chem.** v. 22, 701-728, 2022.

ESNOUF, R.; REN, J.; ROSS, C.; JONES, Y.; STAMMERS, D.; STUART, D. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. **Nat. Struct. Mol. Biol.** v. 2, n. 4, p. 303-308, 1995.

FANG, Z.; KANG, D.; ZHANG, L.; HUANG, B.; LIU, H.; PANNECOUQUE, C.; DE CLERCQ, E.; ZHAN, P.; LIU, X. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of 2-((1-substituted-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-6-(naphthalen-1-ylmethyl)pyrimidin-4(3H)-one As Potential HIV-1 Inhibitors. **Chem. Biol. Drug Des.** v 86, n. 4, p. 614–618, 2015.

FOLKERS, K.; JOHNSON, T. B.; Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. **J. Am. Chem. Soc.** v. 55, p. 3784-3791.

GILL, M. S. A.; HASSAN, S. S.; AHMED, N. Evolution of HIV-1 reverse transcriptase and integrase dual inhibitors: Recent advances and developments. **Eur. J. Med. Chem.** v. 179, p. 423-448, 2019.

GRANT, R. M.; HECHT, F. M.; WARMERDAM, M.; LIU, L.; LIEGLER, T.; PETROPOULOS, C. J.; HELLMANN, N. S.; CHESNEY, M.; BUSCH, M. P.; KAHN, J. O. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. **J Am Medical Assoc.** v. 288, p. 181-188, 2002

GU, S. X.; LU, H. H.; LIU, G. Y.; JU, X. L.; ZHU, Y. Y. Advances in diarylpyrimidines and related analogues as HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 158, p. 371-392, 2018.

HAO, Q.; WANG, S.; HUANG, W.; ZHANG, Y.; PANNECOUQUED, C.; DE CLERCQ, E.; CHEN, F. Structure-Based design of [(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)-thymine derivatives as nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase Inhibitors: From HEPTs to Sulfinyl-substituted HEPTs. **Bioorg. Chem.** v. 126, 2022

HE, Y. P.; LONG, J.; ZHANG, S. S.; LI, C.; LAI, C. C.; ZHANG, C. S.; Li, D. X.; Zhang, D. H.; WANG, H.; CAI, Q. Q.; ZHENG, Y. T. Synthesis and biological evaluation of novel dihydro-aryl/alkylsulfanyl-cyclohexylmethyl-oxypyrimidines (S-DACOs) as high active anti-HIV agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 21, n. 2, p. 694-697, 2011.

HE, Y.; CHEN, F.; SUN, G.; WANG, Y.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J.; PANNECOUQUE, C. 5-Alkyl-2-[(aryl and alkyloxycarbonylmethyl) thio]-6-(1-

naphthylmethyl) pyrimidin-4 (3H)-ones as an unique HIV reverse transcriptase inhibitors of S-DABO series. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 14, n. 12, p. 3173-3176, 2004

HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LOPEZ, E. Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis. **John Wiley & Sons, Inc.**, 2014, p. 2-12.

HU, E. H.; SIDLER, D. R.; DOLLING, U. Unprecedented Catalytic Three Component One-Pot Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl- 4-aryl-3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones. **J. Org. Chem.** v. 63, n. 10, p. 3454-3457, 1998.

KANKANALA, J.; KIRBY, K. A.; HUBER, A. D.; CASEY, M. C.; WILSON, D. J.; SARAFIANOS, S. G.; Wang, Z. Design, synthesis and biological evaluations of N-Hydroxy thienopyrimidine-2, 4-diones as inhibitors of HIV reverse transcriptase-associated RNase H. **Eur. J. Med. Chem.** v. 141, p. 149-161, 2017.

KAPPE, Christian Oliver. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. **J. Org. Chem.** v. 62, p. 7201-7204, 1997.

KAPPE, Christian Oliver. Microwave-Assisted High-Speed Parallel Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -ones using a Solventless Biginelli Condensation Protocol. **Synthesis**. n. 10, p. 1799-1803, 1999.

KAPPE, Christian Oliver. The Biginelli Reaction. *In*: ZHU, J; BIENAYMÉ, H. **Multicomponent Reactions**. Wiley-VHC, 2005. p. 95-120.

KIM, Junwon; PARK, C.; OK, T.; SO, W.; SEO, M.; KIM, Y.; SOHN, J.; PARK, Y.; JU, M. K.; KIM, J.; HAN, S.; KIM, T.; CECCHETTO, J.; NAM, J.; SOMMER, P.; NO, Z. Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 22, p. 2119-2124, 2012a.

KIM, Junwon; OK, T.; PARK, C.; SO, W.; JO, M.; KIM, Y.; SEO, M.; LEE, D.; JO, S.; KO, Y.; CHOI, I.; PARK, Y.; YOON, J.; JU, M. K.; AHN, J.; KIM, J.; HAN, S. J.; KIM, T. H.; CECCHETTO, J.; NAM, J.; LIUZZI, M.; SOMMER, P.; NO, Z. A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 22, n. 7, p. 2522-2526, 2012b.

KAUR, R.; CHAUDHARY, S.; KUMAR, K.; GUPTA, M. K.; RAWAL, K. R. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 132, p. 108-134, 2017.

LAURO, G.; STROCCHIA, M.; TERRACCIANO, S.; BRUNO, I.; FISCHER, K.; PERGOLA, C.; WERZ, O.; RICCIO, R.; BIFULCO, G. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prosta- glandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1). **Eur. J. Med. Chem.** v. 80, p. 407-415, 2014.

LI, Y. M.; LUO, R. H.; YANG, L. M.; HUANG, S. M.; LI, S. Y.; ZHENG, Y. G.; NI, D. X.; CUI, Y. M.; ZHANG, X. J.; LI, X. L.; ZHANG, R-H.; TANG, E.; ZHANG, H. B.; ZHENG, Y. T.; HE, Y. P.; Xiao, W. L. Design, synthesis and anti-HIV evaluation of 5-alkyl-6-

(benzo [d][1, 3] dioxol-5-alkyl)-2-mercaptopyrimidin-4 (3H)-ones as potent HIV-1 NNRTIs. **Bioorg. Chem.** v. 102, p. 1040-1041, 2020.

LIMAN, W.; AIT LAHCEN, N.; OUBAHMANE, M.; HDOUFANE, I.; CHERQAOU, D.; DAOUD, R.; EL ALLALI, A. Hybrid Molecules as Potential Drugs for the Treatment of HIV: Design and Applications. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 9, 2022.

MAEDA, K.; DAS, D.; KOBAYAKAWA, T.; TAMAMURA, H.; TAKEUCHI, H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. **Curr. Top. Med. Chem.** v. 19, p. 1621- 1649, 2019.

MAHBOUBI-RABBANI, M.; ABBASI, M.; HAJIMAHDI, Z.; ZARGHI, A. HIV-1 Reverse Transcriptase/Integrase Dual Inhibitors: A Review of Recent Advances and Structure-activity Relationship Studies. **Iran. J. Pharm. Res.** v. 20, n. 2, p. 333–369, 2021.

MAI, Antonello.; ARTICO, M.; SBARDELLA, G.; MASSA, S.; LOI, A. G.; TRAMONTANO, E.; SCANO, P.; LA COLLA, P. Synthesis and anti-HIV-1 activity of thio analogues of dihydroalkoxybenzyloxypyrimidines. **J. Med. Chem.**, v. 38, n. 17, p. 3258 – 3263, 1995.

MAI, Antonello.; ARTICO, M.; SBARDELLA, G.; QUARTARONE, S.; MASSA, S.; LOI, A. G.; DE MONTIS, A.; SCINTU, F.; PUTZOLU, M.; LA COLLA, P. Dihydro(alkylthio)(naphthylmethyl)oxypyrimidines: novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the S-DABO series. **J. Med. Chem.**, v. 40, n. 10, p. 1447–1454, 1997.

MAI, Antonello.; ARTICO, M.; SBARDELLA, G.; MASSA, S.; NOVELLINO, E.; GRECO, G.; LOI, A. G.; TRAMONTANO, E.; MARONGIU, M. E.; LA COLLA, P. 5-Alkyl-2-(alkylthio)-6-(2,6-dihalophenylmethyl)-3, 4-dihydropyrimidin-4(3H)-ones: novel potent and selective dihydro-alkoxy-benzyloxypyrimidine derivatives. **J. Med. Chem.** v. 42, n. 4, p. 619– 627, 1999.

MAI, Antonello.; SBARDELLA, G.; ARTICO, M.; RAGNO, R.; MASSA, S.; NOVELLINO, E.; GRECO, G.; LAVECCHIA, A.; MUSIU, C.; LA COLLA, M.; MURGIONI, C.; LA COLLA, P.; LODDO, R. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of conformationally restricted novel 2-alkylthio-6-[1-(2,6-difluorophenyl) alkyl]-3,4-dihydro-5-alkylpyrimidin-4(3H)-ones as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. **J. Med. Chem.**, v. 44, n. 16, p. 2544– 2554, 2001.

MAI, Antonello.; ARTICO, M.; RAGNO, R.; SBARDELLA, G.; MASSA, S.; MUSIU, C.; MURA, M.; MARTURANA, F.; CADEDDU, A.; MAGA, G.; LA COLLA, P. 5-Alkyl-2-alkylamino-6-(2,6-difluorophenylalkyl) -3,4-dihydropyrimidin- 4(3H)-ones, a new series of potent, broad-spectrum non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors belonging to the DABO family. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 13, n. 6, p. 2065–2077, 2005.

MAI, Antonello.; ARTICO, M.; ROTILI, D.; TARANTINO, D.; CLOTET-CODINA, I.; ARMAND-UGON, M.; RAGNO, R.; SIMEONI, S.; SBARDELLA, G.; NAWROZKIJ, M. B.; SAMUELE, A.; MAGA, G.; ESTÉ, J. A. Synthesis and biological properties of novel 2-aminopyrimidin-4(3H)-ones highly potent against HIV-1 mutant strains. **J. Med. Chem.** v. 50, n. 22, p. 5412– 5424, 2007.

MAZUMDER, A.; GAZIT, A.; LEVITZKI, A.; NICKLAUS, M.; YUNG, J.; KOHLHAGEN, G.; POMMIER, Y. Effects of tyrphostins, protein kinase inhibitors, on human immunodeficiency virus type 1 integrase. **Biochemistr.** v. 34, n. 46, p. 15111-15122, 1995.

MOKALE, N. S.; LOKWANI, D.; SHINDE, D. B. Synthesis, biological activity and docking study of imidazol-5-one as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** v. 20, p.3119–3127, 2012.

MIYASAKA, T.; TANAKA, H.; BABA, M.; HAYAKAWA, H.; WALKER, R. T.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E. A novel lead for specific anti-HIV-1 agents: 1-[(2-hydroxyethoxy) methyl]-6-(phenylthio) thymine. **J. Med. Chem.** v. 32, n. 12, p. 2507-2509, 1989.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico HIV AIDS 2021**. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/hiv-aids/boletim_aids_2021_internet.pdf/view. Acesso em 9 de novembro de 2022.

MOKALE, S. N.; LOKWANI, D.; SHINDE, D. B.; Synthesis, biological activity and docking study of imidazol-5-one as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** v. 20, p. 3119-3127, 2012.

MUGNAINI, C.; ALONGI, M.; TOGNINELLI, A.; GEVARIYA, H.; BRIZZI, A.; MANETTI, F.; BERNARDINI, C.; ANGELI, L.; TAFI, A.; BELLUCCI, L.; CORELLI, F.; MASSA, S.; MAGA, G.; SAMUELE, A.; FACCHINI, M.; CLOTET-CODINA, I.; ARMAND-UGON, M.; ESTÉ, J. A.; BOTTA, M. Dihydro-alkylthio-benzyl-oxopyrimidines as inhibitors of reverse transcriptase: synthesis and rationalization of the biological data on both wild-type enzyme and relevant clinical mutants. **J. Med. Chem.** v. 50, n. 26, p. 6580– 6595, 2007.

NAIDU, B. N.; SORENSON, M. E.; PATEL, M.; UEDA, Y.; BANVILLE, J.; BEAULIEU, F.; BOLLINI, S.; DICKER, I. B.; HIGLEY, H.; LIN, Z. Synthesis and evaluation of C2-carbon-linked heterocyclic-5-hydroxy-6-oxo-dihydropyrimidine-4-carboxamides as HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**v. 25, p. 717-720, 2015.

NAWROZKIJ, M. B.; ROTILI, D.; TARANTINO, D.; BOTTA, G.; EREMIYCHUK, A. S.; MUSMUCA, I.; RAGNO, R.; SAMUELE, A.; ZANOLI, S.; ARMAND-UGON, M.; CLOTET-CODINA, I.; NOVAKOV, I. A.; ORLINSON, B. S.; MAGA, G.; ESTÉ, J. A.; ARTICO, M.; MAI, A. 5-Alkyl-6-benzyl-2-(2-oxo-2'-phenylethylsulfanyl)pyrimidin-4(3H)-ones, a series of anti-HIV-1 agents of the dihydro-alkoxy-benzyl-oxopyrimidine family with peculiar structure-activity relationship profile. **J. Med. Chem.** v. 51, n. 15, p. 4641– 4652, 2008.

NAWROZKIJ, M. B.; FORGIONE, M.; YABLOKOV, A. S.; LUCIDI, A.; TOMASELLI, D.; PATSILINAKOS, A.; PANELLA, C.; HAILU, G. S.; KIRILLOV, I. A.; BADIA, R.; RIVEIRA-MUÑOZ, E.; CRESPIAN, E.; RIVERA, J. I. A.; CIRILLI, R.; RAGNO, R.; ESTÉ, J. A.; MAGA, G.; MAI, A.; ROTILI, D. Effect of α -Methoxy Substitution on the Anti-HIV Activity of Dihydropyrimidin-4 (3 H)-ones. **J. Med. Chem.**, v. 62, n. 2, p. 604-621, 2019.

NETO, B. A. D. N.; FERNANDES, T. A.; CORREIA, M. V. Chemistry and biology of 3,4-dihydropyrimidin-2(1h)-one (or thione) derivatives obtained by the biginelli multicomponent reaction. 2019, p. 356-376.

NOVAKOV, I. A.; ARTICO, M.; MAI, A.; ROTILI, D.; ORLINSON, B. S.; BRUNILINA, L. L.; NAWROZKIJ, M. (Arylmethyl)pyrimidin-4(3H) -ones: anthology and prospects of highly efficient anti-HIV agents. **Russ. Chem. Bull.**, v. 61, n. 7, p. 1399– 1418, 2012.

OULD M'HAMED, M.; ALSHAMMARI, A. G.; LEMINE, O. M. Green High-Yielding One-Pot Approach to Biginelli Reaction under Catalyst-Free and Solvent-Free Ball Milling Conditions. **Applied Sciences**. v. 6, n. 12, 431, 2016.

PATIL, A. D.; KUMAR, N. V. KOKKE, W. C.; BEAN M. F.; FREYER A. J.; BROSSE, C.; MAI, S.; TRUNEH, A.; CARTE, B. Novel alkaloids from the sponge Batzella sp.: inhibitors of HIV gp120-human CD4 binding, **J. Org. Chem.** v. 60, p. 1182-1188, 1995.

PAWAR, V.; LOKWANI, D.; BHANDARI, S.; MITRA, D.; SABDE, S.; BOTHARA, K.; MADGULKAR, A. Design of potential reverse transcriptase inhibitor containing Isatin nucleus using molecular modeling studies. **Bioorg. Med. Chem.** v. 18, n. 9, p. 3198– 3211, 2010.

PETROCCHI, A.; KOCH, U.; MATASSA, V. G.; PACINI, B.; STILLMOCK, K. A.; Summa, V. From dihydroxypyrimidine carboxylic acids to carboxamide HIV-1 integrase inhibitors: SAR around the amide moiety. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v, 17, n. 2, p. 350-353, 2007.

POPPER, S. J.; SARR, A. D.; GUEYE-NDIAYE, A.; MBOUP, S.; ESSEX, M. E.; KANKI, P. J. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: Low virus production in vivo. **J. Virol.** v. 74, p. 1554– 1557, 2000.

PISANI, L.; PROKOPCOVÁ, H.; KREMSNER, J. M.; KAPPE, C. O. 5-Aroyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one library generation via automated sequential and parallel microwave assisted synthesis techniques. **J. Comb. Chem.** v. 9, p. 415-421, 2007.

QIN, H.; LIU, C.; GUO, Y.; WANG, R.; ZHANG, J.; MA, L.; ZHANG, Z.; WANG, X.; CUI, Y.; LIU, J. Synthesis and biological evaluation of novel C5 halogen-functionalized S-DABO as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 18, n. 9, p. 3231-3237, 2010.

RAMOS, L. M.; PONCE DE LEON Y TOBIO, A. Y.; DOS SANTOS, M. R.; DE OLIVEIRA, H. C.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; DE OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. Mechanistic studies on Lewis acid catalyzed Biginelli reactions in ionic liquids: evidence for the reactive intermediates and the role of the reagents. **J. Org. Chem.** v. 77, n. 22, p. 10184–10193, 2012.

RADI, M.; PAGANO, M.; FRANCHI, L.; CASTAGNOLO, D.; SCHENONE, S.; CASALUCE, G.; ZAMPERINI, C.; DREASSI, E.; MAGA, G.; SAMUELE, A.; GONZALO, E.; CLOTET, B.; ESTÉ, J. A.; BOTTA, M. Synthesis, Biological Activity, and ADME Properties of Novel S-DABOs/N-DABOs as HIV Reverse Transcriptase Inhibitors. **Chem. Med. Chem.** v.7, p. 883-896, 2012.

RAGNO, R.; MAI, A.; SBARDELLA, S.; ARTICO, M.; MASSA, S.; MUSIU, C.; MURA, M.; MARTURANA, F.; CADEDDU, A.; LA COLLA, P. Computer-aided design, synthesis, and anti-HIV-1 activity in vitro of 2-alkylamino-6-[1-(2,6-difluorophenyl)alkyl]-3,4-dihydro-5-alkylpyrimidin-4(3H)-ones as novel potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, also active against the Y181C variant. **J. Med. Chem.**, v. 47, n. 4, p. 928–934, 2004.

RAJAMAKI, S.; INNITZER, A.; FALCIANI, C.; TINTORI, C.; CHRIST, F.; WITVROUW, M.; DEBYSER, Z.; MASSA, S.; BOTTA, M. Exploration of novel thiobarbituric acid, rhodamine and thiohydantoin-based HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 19, n. 13, p. 3615-3618, 2009.

RAMAJAYAM, R.; MAHERA, N. B.; NEAMATI, N.; YADAV, M. R.; GIRIDHAR, R. Synthesis and anti-HIV-1 integrase activity of cyano pyrimidinones. **Arch. Pharm. Weinheim.** v. 342, n. 12, p. 710-715, 2009.

RANU, B.C.; HAJRA, A.; DEY, S. S. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones without any solvent or catalyst. **Org. Process Res. Dev.** v. 6, p. 817-817, 2002.

RAO, Z. K.; LONG, J., LI, C.; ZHANG, S. S.; HE, M.; OU, L. C.; Zheng, Y. T.; He, Y. P. Synthesis and anti-HIV-1 activity of S-dihydro (alkyloxy) benzyloxypyrimidine derivatives. **Monatsh. Chem.**, v. 139, n. 8, p. 967-974, 2008.

ROSEN, F. S. The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). **Journal of Clinical Investigation.** v. 75, 1985.

ROTILI, Dante.; TARANTINO, D.; ARTICO, M.; NAWROZKIJ, M. B.; GONZALEZ-ORTEGA, E.; CLOTET, B.; SAMUELE, A.; ESTÉ, J. A.; MAGA, G.; MAI, A. Diarylpyrimidine-dihydrobenzyloxypyrimidine hybrids: new, wide-spectrum anti-HIV-1 agents active at (sub)-nanomolar level. **J. Med. Chem.**, v. 54, n. 8, p. 3091–3096, 2011.

ROTILI, Dante.; SAMUELE, A.; TARANTINO, D.; RAGNO, R.; MUSMUCA, I.; BALLANTE, F.; BOTTA, G.; MORERA, L.; PIERINI, M.; CIRILLI, R.; NAWROZKIJ, M. B.; GONZALEZ, E.; CLOTET, B.; ARTICO, M.; ESTÉ, J. A.; MAGA, G.; MAI, A. 2-(Alkyl/aryl)amino-6-benzylpyrimidin-4(3H)-ones as inhibitors of wild-type and mutant HIV-1: enantioselectivity studies. **J. Med. Chem.** v. 55, n. 7, p. 3558–3562, 2012.

ROTILI, Dante.; TARANTINO, D.; NAWROZKIJ, M. B.; BABUSHKIN, A. S.; BOTTA, G.; MARROCCO, B.; CIRILLI, R.; MENTA, S.; BADIA, R.; CRESPIAN, E.; BALLANTE, F.; RAGNO, R.; ESTÉ, J. A.; MAGA, G.; MAI, A. Exploring the role of 2-chloro-6-fluoro substitution in 2-alkylthio-6-benzyl-5-alkylpyrimidin-4(3H)-ones: effects in HIV-1 infected cells and in HIV-1 reverse transcriptase enzymes. **J. Med. Chem.** v. 57, n. 12, p. 5212–5225, 2014.

ROVNYAK, G. C.; ATWAL, K. S.; HEDBERG, A.; KIMBALL, S. D.; MORELAND, S.; GOUGOUTAS, J. Z.; O'REILLY, B. C.; SCHWARTZ, J.; MALLEY, M. F. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1, 4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agentes. **J. Med. Chem.** v. 35, p. 3254-3263, 1992.

ROWLAND-JONES, S.L.; WHITTLE, H.C. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? **Nat. Immunol.** v.8 (4) p. 329-331, 2007.

SARI, O.; ROY, V.; MÉTIFIOT, M.; MARCHAND, C.; POMMIER, Y.; BOURG, S.; BONNET, P.; SCHINAZI, R. F.; AGROFOGLIO, L. A. Synthesis of dihydropyrimidine α,γ -diketobutanoic acid derivatives targeting HIV integrase. **Eur. J. Med. Chem.** v. 104, p. 127–138, 2015.

SHARP, P.M.; HAHN, B. H.; Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold. Spring Harb. Perspect. Med.** v. 1, 2011.

SONG, Y. N.; FANG, Z.; ZHAN, P.; LIU, X. Recent advances in the discovery and development of novel HIV-1 NNRTI platforms (Part II): 2009-2013 update. **Curr. Med. Chem.**, v. 21, n. 3, p. 329-355, 2014.

SAID, S. A.; AMR, A. E.-G. E.; SABRY, N. M.; ABDALLA, M. M. Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of some synthesized benzodiazepine, tri- azolopyrimidine and bis-imide derivatives. **Eur. J. Med. Chem.** v. 44, p. 4787-4792, 2009.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, S.; JAGIR. S.; Aluminium (III) halides mediated synthesis of 5- unsustituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via three component Biginelli-like reaction. **Indian J. of Chem.** v.46B, n. 10, p.1690-1694, 2007.

SRIRAM, D.; BAL, T. R.; YOGEE SWARI, P.; Design, synthesis and biological evaluation of novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with broad-spectrum chemotherapeutic properties. **Bioorg Med Chem.** v. 12, p. 5865-873, 2004.

SUN, G. F.; CHEN, X. X.; CHEN, F. E; WANG, Y. P.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J.; PANNECOUQUE, C. Nonnucleoside HIV-1 reverse-transcriptase inhibitors, part 5. Synthesis and anti-HIV-1 activity of novel 6-naphthylthio HEPT analogues. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**. v. 53, n. 8, p. 886-892, 2005.

SWEET, F. S; FISSEKIS, J. D. On the synthesis of 3,4-dihydro 2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. **J. of the American Chem. Soc.** v. 95, p. 8741-8749, 1973.

TALE, R. H.; RODGE, A. H.; HATNAPURE, G. D.; KECHE A.P. The novel 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-one urea derivatives of N-aryl urea: synthesis, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity evaluation. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 21, p. 4648-4651, 2011.

TANG, Jing.; MADDALI, K.; DREIS, C. D.; SHAM, Y. Y.; VINCE, R.; POMMIER, Y.; WANG, Z. N-3 hydroxylation of pyrimidine-2, 4-diones yields dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase. **ACS Med. Chem. Lett.**, v. 2, n. 1, p. 63-67, 2011a.

TANG, Jing.; MADDALI, K.; DREIS, C. D.; SHAM, Y. Y.; VINCE, R.; POMMIER, Y.; WANG, Z. 6-Benzoyl-3-hydroxypyrimidine-2, 4-diones as dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 21, n. 8, p. 2400-2402, 2011b.

TANG, Jing.; MADDALI, K.; METIFIOT, M.; SHAM, Y. Y.; VINCE, R.; POMMIER, Y.; WANG, Z. 3-Hydroxypyrimidine-2, 4-diones as an inhibitor scaffold of HIV integrase. **J. Med. Chem.**, v. 54, n. 7, p. 2282-2292, 2011c.

TRIVEDI, A. R.; BHUVA, V. R.; DHOLARIYA, B. H.; DODIYA, D. K.; KATARIA, V. B.; SHAH, V. H. Novel dihydropyrimidines as a potential new class of antitubercular agentes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 20. p. 6100-6102, 2010.

TU, S.; FANG, F.; MIAO, C.; JIANG, H.; FENG, Y.; SHI, D.; WANG, X.; Onepot synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones using boric acid as catalyst. **Tetrahedron Lett.** v. 44, p. 6153-6155, 2003.

UNAIDS: United Nations Programme on HIV/AIDS - Global HIV & AIDS statistics. Disponível em: [https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=People%20living%20with%20HIV&text=36.7%20million%20%5B32.3%20million%E2%80%93341.9,\(0%E2%80%9314%20years\)](https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=People%20living%20with%20HIV&text=36.7%20million%20%5B32.3%20million%E2%80%93341.9,(0%E2%80%9314%20years).). Acesso em 9 de nov. 2022.

WADHWA, P.; JAIN, P.; JADHAV, H, R. Design, Synthesis and in vitro Evaluation of 4-oxo-6-substituted Phenyl-2-thioxo1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile Derivatives as HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors. **Lett. Drug Des. Disc.** v. 18, n. 4, p. 387-395, 2021.

WANG, Zhengqiang.; BENNETT, E. M.; WILSON, D. J.; SALOMON, C.; VINCE, R. Rationally designed dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase. **J. Med. Chem.** v. 50, n. 15, p. 3416-3419, 2007.

WANG, Zhengqiang.; VINCE, R. Synthesis of pyrimidine and quinolone conjugates as a scaffold for dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 18, n. 4, p. 1293-1296, 2008a.

WANG, Zhengqiang.; VINCE, R. Design and synthesis of dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase: introducing a diketoacid functionality into delavirdine. **Bioorg. Med. Chem.** v. 16, n. 7, p. 3587-3595, 2008b.

WANG, Zhengqiang.; TANG, J.; SALOMON, C. E.; DREIS, C. D.; VINCE, R. Pharmacophore and structure–activity relationships of integrase inhibition within a dual inhibitor scaffold of HIV reverse transcriptase and integrase. **Bioorg. Med. Chem.** v. 18, n. 12, p. 4202-4211, 2010.

WU, H. Q.; YAN, Z. H.; CHEN, W. X.; HE, Q. Q.; CHEN, F. E.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J.; DAELEMANS, D.; PANNECOUQUE, C. Towards new C6-rigid S-DABO HIV-1 reverse transcriptase inhibitors: synthesis, biological investigation and molecular modeling studies. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 21, n. 21, p. 6477– 6483, 2013.

WU, D. C.; ZHUANG, D. M.; LIU, X. F.; LU, L. H.; WANG, H.; LI, C.; LAI, C. C.; LI, J. Y.; HE, Y. P. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Hydroxylphenethyl-S-DACOs as High Active Anti-HIV Agents. **Lett. in Drug Des. & Discn.**, v. 10, p. 271-276, 2013.

WU, B.; TANG, J.; WILSON, D. J.; HUBER, A. D.; CASEY, M. C.; JI, J.; KANKANALA, J.; XIE, J.; SARAFIANOS, S. G.; WANG, Z. 3-Hydroxypyrimidine-2, 4-dione-5-N-

benzylcarboxamides potently inhibit HIV-1 integrase and RNase H. **J. Med. Chem.** v. 59, n. 13, p. 6136-6148, 2016.

WU, Y.; TANG, C.; RUI, R.; YANG, L.; DING, W.; WANG, J.; LI, Y.; LAI, C. C.; WANG, Y.; LUO, R.; XIAO, W.; ZHANG, H.; ZHENG, Y.; HE, Y. Synthesis and biological evaluation of a series of 2-(((5-alkyl/aryl-1H-pyrazol-3-yl) methyl)thio)-5-alkyl-6-(cyclohexylmethyl)-pyrimidin-4(3H)-ones as potential HIV-1 inhibitors. *Acta Pharm Sin B.* v. 10, n. 3, p. 512-528, 2020.

YANG, S.; CHEN, F.; DE CLERCQ, E. Dihydro-alkoxyl-benzyl-oxypyrimidine derivatives (DABOs) as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: An update review (2001-2011) **Curr. Med. Chem.**, v. 19, n. 2, p. 152–162, 2012.

YANG, F.; ZHENG, G.; FU, T.; LI, X.; TU, G.; LI, Y. H.; YAO, X.; XUE, W.; ZHU, F. Prediction of the binding mode and resistance profile for a dual-target pyrrolyl diketo acid scaffold against HIV-1 integrase and reverse-transcriptase-associated ribonuclease H. **Phys. Chem. Chem. Phys.** v. 20, n. 37, p. 23873-23884, 2018.

YU, M.; FAN, E.; WU, J.; LIU, X. Recent advances in the DABOs family as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Curr. Med. Chem.** v. 18, n. 16, 2376-2385, 2011.

VALVERDE, M. G.; DALLINGER, D.; KAPPE, C. O. Solid-Phase Synthesis of Dihydropyrimidones via N-Acyliminium Ion-Based α -Ureidoalkylations. **Synlett.** n. 6, p. 741-744, 2001.

ZHAN, P.; LIU, X.; LI, Z.; PANNECOUQUE, C.; De Clercq, E. Design strategies of novel NNRTIs to overcome drug resistance. **Curr Med Chem.** v.16, p. 3903-3917, 2009.

ZHANG, J.; ZHAN, P.; WU, J.; LI, Z.; JIANG, Y.; GE, W.; PANNECOUQUE, C.; DE CLERCQ, E.; LIU, X. Synthesis and biological evaluation of novel 5-alkyl-2-arylthio-6-((3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)pyrimidin-4(3H)-ones as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** v.19, p. 4366-4376, 2011.

ZHANG, X. J.; LU, L. H.; WANG, R. R.; WANG, Y.P.; LUO, R.H.; LAI, C. C.; YANG, L. M.; HE, Y. P.; ZHENG, Y. T. DB-02, a C-6-cyclohexylmethyl substituted pyrimidinone HIV-1 reverse transcriptase inhibitor with nanomolar activity, displays an improved sensitivity against K103N or Y181C than S-DABOs. **PLoS One.** V. 8, n. 11, 2013.

ZHUANG, C.; PANNECOUQUE, C.; DE CLERCQ, E.; CHEN, F. Development of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): our past Twenty years. **Acta Pharm. Sin. B.** v. 10, n. 6, p. 961-978, 2020.