

УДК 615.3:547.854.4

ПИРИМИДИНОВЫЕ НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ-1 — ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А. А. Озеров, М. С. Новиков, Ю. А. Тимофеева, А. А. Лобачев, А. И. Луганченко, А. Н. Гейсман

*Волгоградский государственный медицинский университет,
НИИ фармакологии*

В обзоре рассмотрены вопросы эволюции химического строения ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Ключевые слова: ВИЧ-1, обратная транскриптаза, ненуклеозидный ингибитор.

PYRIMIDINE NON-NUCLEOSIDE HIV-1 INHIBITORS: HISTORY OF THEIR DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES

A. A. Ozerov, M. S. Novikov, Yu. A. Timofeeva, A. A. Lobachev, A. I. Luganchenko, A. N. Heisman

The review covers the evolution of chemical structure of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors.

Key words: HIV-1, reverse transcriptase, non-nucleoside inhibitor.

Со времени открытия вируса иммунодефицита человека СПИД развился в мировую пандемию. В настоящее время в мире живет 33,4 млн ВИЧ-инфицированных. Всего за последние 30 лет «чумой XX века» заразились около 60 млн человек. Почти половина из них умерли. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 2020 г. только в Африке от СПИД погибнут 55 млн человек. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, по состоянию на 18 мая 2012 г. в России было зарегистрировано 664976 ВИЧ-инфицированных. Только за первые 3 месяца 2012 г. было выявлено 14876 новых случаев ВИЧ-инфекции, а всего за время наблюдения в России от СПИД и оппортунистических инфекций погибло более 85 тысяч человек.

Успехи в химиотерапии ВИЧ-инфекции связаны в настоящее время с созданием и применением в клинике ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ), а также с использованием ингибиторов протеазы ВИЧ. ОТ является одной из наиболее важных мишеней химиотерапевтического воздействия. Она входит в состав вириона и проникает в клетку вместе с вирусной РНК и другими вирусными белками. ОТ осуществляет синтез вирусной ДНК с молекулы вирусной РНК. Следует особо отметить, что в ОТ отсутствуют механизмы, корректирующие ошибки транскрипции, поэтому ОТ характеризуется значительно более низкой точностью по сравнению с клеточными ДНК-полимеразами. ОТ индуцирует в среднем до 10 ошибок на геном за одну репликацию. Высокий уровень ошибок позволяет понять, почему существуют широкие вариации

в геномной последовательности штаммов ВИЧ и почему при лечении ВИЧ-инфекции быстро вырабатывается лекарственная резистентность [17].

Используемые в терапии препараты — ингибиторы ОТ ВИЧ подразделяются на две группы: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы.

Первым нуклеозидным ингибитором ОТ, продемонстрировавшим мощный противовирусный эффект в отношении ВИЧ-1, оказался 3'-азидо-3'-дезокситимидин (АЗТ), изначально синтезированный в качестве противоопухолевого средства [33]. АЗТ является в настоящее время самым применяемым препаратом при лечении СПИД. Он замедляет развитие ВИЧ-инфекции и уменьшает симптоматику оппортунистических заболеваний. Позднее были описаны анти-ВИЧ-1 свойства других 2',3'-дидезоксинуклеозидных аналогов: 2',3'-дидезоксицитидина, 2',3'-дидезоксиаденозина, которые способны ингибировать ВИЧ-1 в тех же концентрациях, что и АЗТ [32].

К нуклеозидным ингибиторам, используемым в настоящее время, относятся: диданозин, зидовудин, абакавир, зальцитабин, ставудин, ламивудин [1].

Механизм действия всех вышеуказанных 2',3'-дидезоксинуклеозидных аналогов во многом сходен. Они являются терминаторами роста цепи вирусной ДНК. Однако каждый из них нуждается в предварительном фосфорилировании клеточными киназами до соответствующих 5'-трифосфатов, которые являются конкурентными субстратами для ОТ ВИЧ-1 и, включаясь в цепь ДНК, блокируют ее дальнейший синтез [6, 44]. При этом, несмотря на очевидную селективность

ингибирования ОТ ВИЧ-1, трифосфаты этих нуклеозидных аналогов ингибируют также клеточные ДНК-полимеразы [16] и проявляют значительные побочные токсические эффекты [18]. Кроме того, при длительном применении нуклеозидных ингибиторов появляются резистентные штаммы ВИЧ-1 [39]. Отмечено также, что при отмене монотерапии наблюдается быстрое восстановление содержания вирусного антигена р24 в крови пациентов [43].

В настоящее время в клинике применяется второй класс ингибиторов ОТ ВИЧ-1, которые не имеют нуклеозидной природы и поэтому называются ненуклеозидными ингибиторами.

Ненуклеозидные ингибиторы связываются с гидрофобным «карманом» активного центра ОТ и образуют прочные комплексы, которые к настоящему времени хорошо изучены. Гидрофобный «карман» в ОТ появляется лишь тогда, когда фермент связывается с ненуклеозидным ингибитором. В свободном состоянии «карман» отсутствует. По-видимому, именно высокой подвижностью границ гидрофобного «кармана» можно объяснить столь большое количество соединений, обладающих способностью ингибировать ОТ ВИЧ-1 [24].

В противоположность нуклеозидным, ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 не нуждаются в предварительном фосфорилировании. Они высокоспецифичны в отношении ОТ ВИЧ-1 и не проявляют ингибиторной активности против клеточных полимераз. Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 имеют низкую токсичность, что делает эти соединения особенно привлекательным и многообещающим классом антиретровирусных препаратов [37].

К ненуклеозидным ингибиторам ОТ ВИЧ-1 (рис. 1), применяющимся в настоящее время в клинике, относятся: невирапин, делавирдин, эфавиренц (ненуклеозидные ингибиторы ОТ первого поколения) [21], этравирин и рилпивирин (ненуклеозидные ингибиторы ОТ второго поколения) [14].

Наиболее перспективным классом ингибиторов ОТ являются соединения, содержащие в своем составе пиримидиновый цикл.

В 1989 г. Танака впервые описал синтез и противовирусные свойства 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)тимина (6). Соединение проявило высокоспецифическую активность, было эффективно только в отношении ВИЧ-1 в концентрации IK_{50} 7,0 мМ и имело индекс селективности, равный 100. Другие вирусы, вклю-

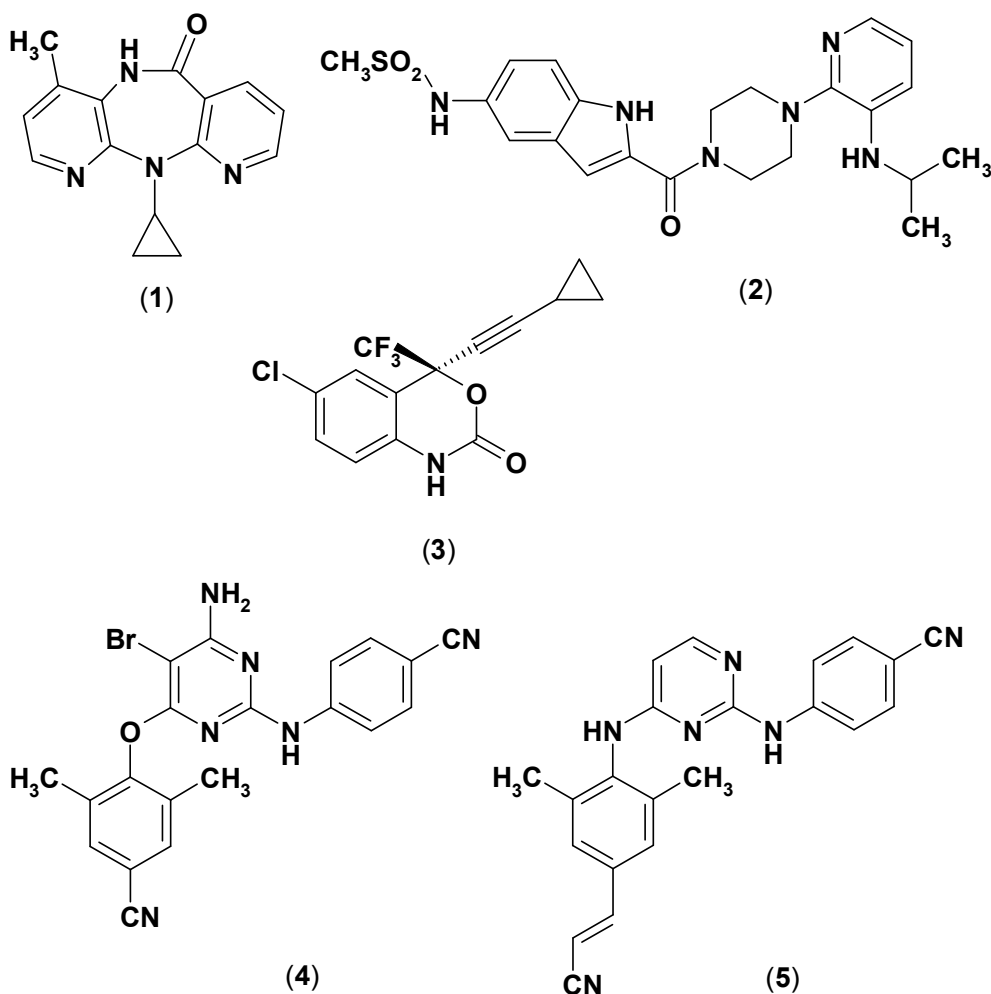
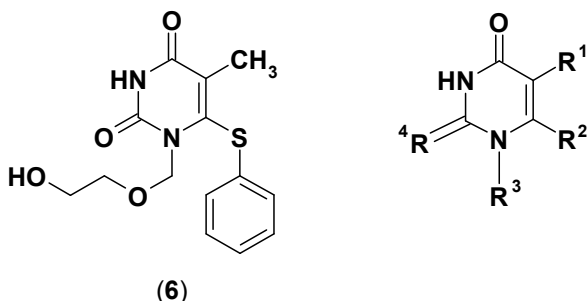


Рис. 1. Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1: невирапин, делавирдин, эфавиренц, этравирин и рилпивирин

чая ВИЧ-2, были нечувствительны к соединению **6** [34]. С целью улучшения противовирусных свойств структура соединения **6** была разбита на четыре региона R^1 – R^4 , которые подвергались широким модификациям (рис. 2).

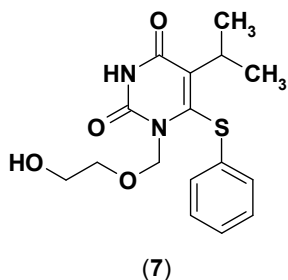


(6)

Рис. 2. 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)тимин

Модификация в регионе R^1 и изучение противовирусных свойств полученных производных соединения **6** показали, что незамещенный аналог ($R^1 = H$) полностью неактивен. Также неактивны были аналоги соединения **6**, содержащие галоген ($R^1 = F, Cl, Br$). Замещение метильной группы в соединении **6** большими объемными заместителями, например, фенилтио-, бензильной, бензоильной группами ведет, как правило, к неактивным соединениям. При замещении метильной группы в соединении **6** атомом иода, 2,2-дифенилвинильной или винильной группой привело к соответствующим производным, которые ингибировали репродукцию ВИЧ-1 в более низких концентрациях, чем соединение **6**. Однако эти соединения были высокотоксичными, вследствие этого их индекс селективности был низким. В то же время замещение метильной группы соединения **6** небольшими алкильными фрагментами повышало противовирусную активность. Закономерное изменение активности наблюдалось в ряду соединений, содержащих следующие заместители: $i\text{-Pr} > Et > Me$ [45].

Так, 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-5-этил-6-(фенилтио)урацил имел IC_{50} 0,12 mM, а 5-изопропил-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)урацил (**7**) показал наивысшую ингибиторную активность в отношении ВИЧ-1 в концентрации IC_{50} 0,063 mM. Индекс селективности обоих соединений превышал 3000. Другие алкильные заместители (например, n -пропильный) понижали противовирусную активность (рис. 3) [8].

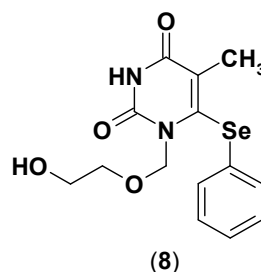


(7)

Рис. 3. 5-изопропил-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилтио)урацил

Изучение закономерности структура-активность (ЗСА) аналогов соединения **6**, имеющих модификации в регионе R^2 , показало, что в качестве заместителя наиболее предпочтительным является бензольный цикл, связанный с пиримидиновым основанием через атом серы, поскольку заместители в виде алкокси- и циклогексиламиногрупп приводили к неактивным соединениям. Также неактивными были соединения, содержащие в качестве заместителя алкилтиогруппу [45].

Высокую анти-ВИЧ-1 активность проявил селеновый аналог соединения **6** — 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилселенил)тимин (**8**) с концентрацией IC_{50} 0,96 mM [19], в котором бензольное кольцо связано с пиримидиновым циклом через атом селена. Также активными были производные соединения **6**, в которых бензольный цикл связан с пиримидиновым основанием метиленовой группой [47]. Другие атомы (кислород и азот) приводили к потере противовирусных свойств (рис. 4) [46].



(8)

Рис. 4. 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилселенил)тимин

Изучение ЗСА аналогов соединения **6**, имеющих заместители в бензольном кольце, показало, что противовирусная активность заметно возрастала в случае наличия небольших заместителей в *мета*-положении. Усиление вирусингибиторных свойств наблюдалось при введении в бензольное кольцо двух метильных групп, находящихся в *мета*-положении. Так, 6-[(3,5-диметилфенил)тио]-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]тимин проявил ингибиторные свойства в концентрации IC_{50} 0,26 μM и имел индекс селективности, превышающий 900. Его аналог, содержащий в качестве заместителя 6-(3,5-дихлорфенил)тиольный фрагмент, был менее активен и более токсичен.

Комбинация изопропильного заместителя в положении 5 и (3,5-диметилфенил)тиольного фрагмента в положении 6 привела к 6-[(3,5-диметилфенил)тио]-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-5-изопропилурацилу, активность которого более чем в 500 раз превосходила активность исходного соединения **6**. Полученное соединение проявляло вирусингибиторную активность в концентрации IC_{50} 0,0027 μM , и индекс селективности превышал 47000.

Модификации в регионе R^3 и изучение противовирусных свойств полученных соединений показало, что наличие гидроксигруппы в боковой цепи — необязательное условие для проявления вирусингибиторных свойств. Кроме того, было найдено, что гидроксильная группа не участвует в ингибировании ОТ ВИЧ, не фос-

форируется клеточными киназами, а ее трифосфатное производное не ингибирует ОТ. Было обнаружено, что многие производные соединения **6**, которые не имеют гидроксигруппы, проявили эквивалентную, а некоторые соединения — значительно более высокую активность. Так, 1-(этоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (**9**)

проявил ингибиторные свойства в концентрации IK_{50} 0,33 μ M, а его гомологи 1-(метоксиметил)- и 1-(пропоксиметил)производные были менее активны, чем соединение **9**. В то же время 1-(бензилоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (**10**) проявил ингибиторные свойства в более низкой концентрации IK_{50} 0,088 μ M (рис. 5).

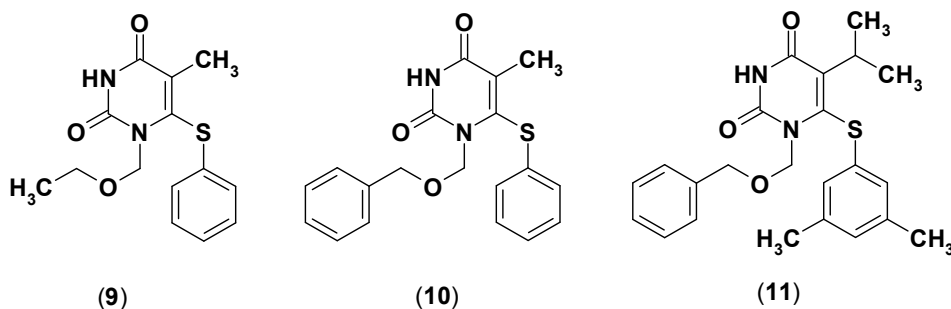


Рис. 5. 1-(этоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (**9**), 1-(бензилоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (**10**), 1-(бензилоксиметил)-6-[(3,5-диметилфенил)тио]-5-изопропилаурацил (**11**)

Комбинация изопропильного заместителя в положении 5 и (3,5-диметилфенил)тиольного фрагмента в положении 6, а также модификации боковой цепи в положении N¹ привело к соединениям, активность которых на 3 порядка превосходила активность исходного соединения **6**. Наиболее активным соединением, ингибирующим цитопатический эффект ВИЧ-1 в наномолярных концентрациях, явился 1-(бензилоксиметил)-6-[(3,5-диметилфенил)тио]-5-изопропилаурацил (**11**), который имел IK_{50} 0,0024 μ M и цитотоксическую концентрацию $CK_{50} > 20$ μ M [46].

Модификации в регионе R⁴ и изучение противовирусных свойств полученных соединений показали, что введение атома серы ведет к образованию соединений со сходным уровнем противовирусной активности. В целом, изучение ЗСА аналогов соединения **6** показало, что в структурах этого класса соединений существует консервативный участок, присутствующий во всех высокоактивных соединениях: -NH-CO-. Цитозиновый и 3-бензилзамещенный аналоги соединения **6** были полностью неактивны [45].

Разнообразные аза-аналоги соединения **6**, содержащие аминогруппу в составе линкера, связывающего положения 2, 5 или 6 пиримидинового цикла с ароматическими заместителями, продемонстрировали слабую или умеренную анти-ВИЧ-1 активность с величиной IK_{50} в диапазоне 1-50 μ M [2—5].

6-Бензил-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]тимин (**12**), синтезированный как карба-аналог соединения **6** и проявивший вирусингибиторные свойства в концентрации IK_{50} 23 μ M [9], явился родоначальником целого ряда высокоактивных соединений.

Изучение закономерности структура-активность многочисленных аналогов соединения **12** показало, что замена 6-бензильного фрагмента на 6-фенильный или 6-(2-фенилэтильный) заместитель ведет к полной потере активности. В то же время введение метильных групп

в мета-положения бензильного фрагмента, а также замена метильной группы в положении 5 пиримидинового цикла на изопропильную, привели к резкому повышению вирусингибиторных свойств. В результате этого была получена целая серия мощных анти-ВИЧ-1 агентов, среди которых наиболее активным был 6-(3,5-диметилбензил)-1-(этоксиметил)-5-изопропилаурацил (**13**). Соединение обладало ингибиторной концентрацией, равной IK_{50} 0,0006 μ M и индексом селективности более чем 20000 (рис. 6) [47].

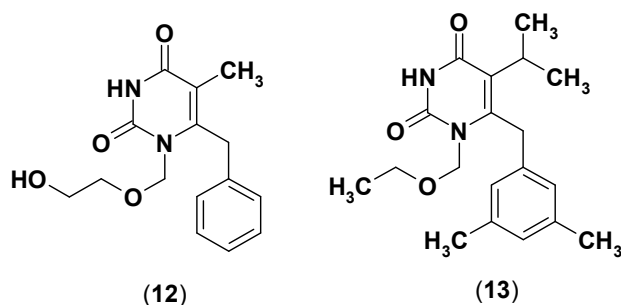


Рис. 6. 6-Бензил-1-[(2-гидроксиэтокси)метил]тимин (**12**), 6-(3,5-диметилбензил)-1-(этоксиметил)-5-изопропилаурацил (**13**)

Известны соединения, содержащие атом серы в составе боковой цепи, некоторые из которых проявили мощные вирусингибиторные свойства в наномолярных концентрациях. В отличие от 6-бензилаурацилов, содержащих атом кислорода в боковой цепи, серасодержащие аналоги заметно более токсичны, что существенно снижает их индекс селективности. Так, для 1-[(этилтио)метил]-5-изопропил-6-(3,5-диметилбензил)урацила (**14**) было найдено, что ингибиторная концентрация равна 0,006 μ M (рис. 7) [13].

При замене 3,5-диметилбензильного фрагмента в положении 6 пиримидинового кольца на остаток 3,5-диметилбензойной кислоты образуются высокоак-

тивные соединения, способные ингибировать как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. Так, 1-[(3-циклопентен-1-ил)метил]-5-этил-6-(3,5-диметилбензоил)урацил (**15**) ингибировал репликацию ВИЧ-1 в концентрации IK_{50} 0,001 mM и имел индекс селективности более, чем 400000. Кроме того, в отличие от других ненуклеозидных ингибиторов ОТ, соединение **15** ингибировало лабораторные и клинические изоляты ВИЧ-2 в концентрации IK_{50} 0,150 μ M и имело индекс селективности более чем 20000. Однако, как и в случае других ненуклеозидных ингибиторов ОТ, соединение **15** оказалось малоактивным к мутантным штаммам ВИЧ-1 (рис. 7) [11].

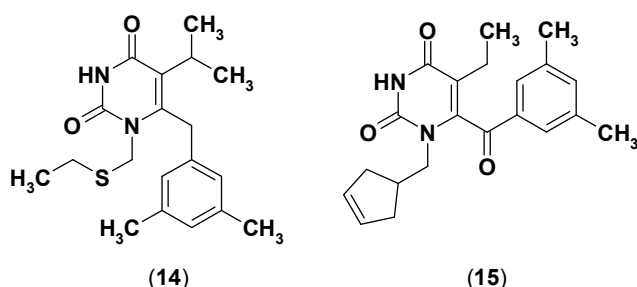


Рис. 7. 1-[(этилтио)метил]-5-изопропил-6-(3,5-диметилбензил)урацил (**14**), 1-[(3-циклопентен-1-ил)метил]-5-этил-6-(3,5-диметилбензоил)урацил (**15**)

Еще одним классом ингибиторов ОТ ВИЧ, содержащих в своей основе пиримидиновую гетероциклическую систему, являются 2-алкокси-6-бензил-пиримидин-4(3H)-оны. 2-Алкокси-6-бензилпиримидин-4(3H)-оны являются близкими структурными аналогами производных 6-бензилурацила (**12-15**). Родоначальником этого ряда соединений является 2-метокси-4-амино-6-(4-метоксибензил)пиримидин (**16**). Соединение обладало слабой ингибиторной активностью в отношении ВИЧ-1 и ингибировало цитопатический эффект ВИЧ-1 на 50 % в концентрации IK_{50} 12,5 μ g/ml (рис. 8).

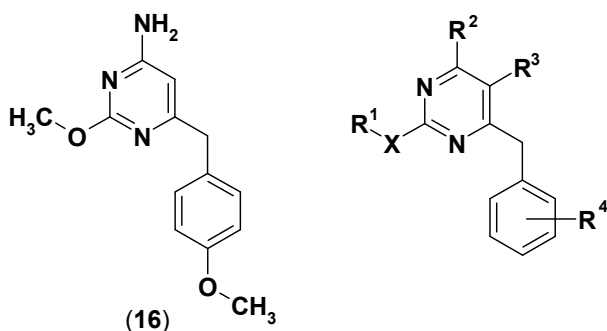


Рис. 8. 2-метокси-4-амино-6-(4-метоксибензил)пиримидин

Для изучения ЗСА в соединении **16** также было выделено 4 региона (R^1 — R^4), которые подвергались широкой модификации. Исследования показали, что противовирусные свойства новых соединений заметно отличаются от таковых у производных 6-бензилурацила (**12-15**). Так, было найдено, что 4-аминопроизводные

2-алкокси-6-бензилпиримидина обладают заметно более низкой активностью, чем соответствующие 2-алкокси-6-бензилпиримидины, содержащие в качестве заместителя в положении 4 OH-группу [30]. Кроме того, было показано, что введение в положение 4 атома хлора или водорода, метокси- или алкилтиогруппы ведет к полной потере вирусингибиторных свойств [26].

Дальнейшие исследования ЗСА были связаны с модификацией алкильного заместителя R^1 в положении 2. Было найдено, что наиболее активными являются соединения, содержащие во втором положении вторичный алкил или алициклический фрагмент. Самыми активными соединениями этой серии были 6-бензил-2-(1-метилпропокси)пиримидин-4(3H)-он (**17**), который ингибировал репродукцию ВИЧ-1 в концентрации IK_{50} 5,5 μ M и имел индекс селективности, равный 62 [48].

Введение в положение 5 пиримидинового кольца метильной группы ($R^3 = CH_3$) приводило к усилению вирусингибиторных свойств. Например, 6-бензил-2-(1-метилпропокси)-5-метилпиримидин-4(3H)-он (**18**) имел IK_{50} 2,9 μ M. При введении этильной группы в положение 5 пиримидинового кольца наблюдалось ухудшение вирусингибиторных свойств. Кроме того, было отмечено, что с увеличением размера заместителя R^1 наблюдается тенденция к росту цитотоксичности (рис. 9) [7].

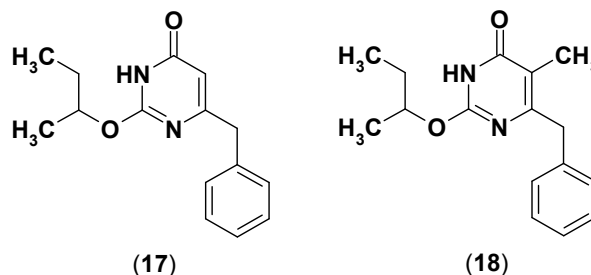


Рис. 9. 6-бензил-2-(1-метилпропокси)пиримидин-4(3H)-он (**17**), 6-бензил-2-(1-метилпропокси)-5-метилпиримидин-4(3H)-он (**18**)

Дальнейшая модификация структуры была связана с введением в бензильный фрагмент метильных групп в *мета*-положения бензольного кольца. Однако полученный эффект заметно отличался от эффекта, наблюдаемого при введении метильных групп в соединениях **12-15**. При введении одной метильной группы у соединений, содержащих в положении 5 пиримидинового кольца атом водорода, наблюдалось заметное увеличение противовирусной активности. Наличие двух метильных групп в *мета*-положениях бензольного кольца вело лишь к незначительному усилению вирусингибиторных свойств. Введение метильных групп в соединения, содержащих в качестве заместителя в положении 5 пиримидинового кольца CH_3 -группу, дало неоднозначные результаты. Например, в случае 6-(3-метилбензил)-2-(1-метилэтокси)-5-метилпиримидин-4(3H)-она и 6-(3-метилбензил)-2-(циклогексилокси)-5-метилпиримидин-4(3H)-она обнаружено значительное падение активности, в то время как для 6-(3-метилбен-

зил)-2-(циклопентилокси)-5-метилпиримидин-4(3Н)-она отмечено повышение вирусингибиторных свойств. Введение второй метильной группы в 5-метилпиримидин-4(3Н)-оны не привело к усилению противовирусных свойств. По-видимому, определяющее значение в проявлении противовирусной активности этой серии соединений имеет строение алкильного радикала [31].

Последующая модификация структуры 6-бензилпиримидин-4(3Н)-онов была связана с заменой атома кислорода в 2-алкоксигруппе на атом серы ($X = S$). Было отмечено, что противовирусная активность 2-алкилтио-6-бензилпиримидин-4(3Н)-онов заметно выше, чем у соответствующих 2-алкоксипроизводных. Введение в положение 5 пиримидинового кольца метильной группы ($R^3 = CH_3$) приводило к незначительному возрастанию вирусингибиторной активности. Введение в *мета*-положение бензильного фрагмента в 6-бензилпиримидин-4(3Н)-онах метильной группы в большинстве случаев приводило к некоторому усилению вирусингибиторных свойств. Наличие в составе 2-алкилтио-6-бензилпиримидин-4(3Н)-онов одновременно двух метильных групп — и в положении 5 пиримидинового кольца, и в *мета*-положении бензольного кольца не привело к значительному усилению противовирусной активности, как это наблюдалось для соединений серии **12-15**. Тем не менее, некоторые соединения, например, 6-(3-метилбензил)-2-(циклопентилтио)-5-метилпиримидин-4(3Н)-он (**19**, IK_{50} 0,6 μM), были высокоактивными и имели индекс селективности, превышавший 550 (рис. 10).

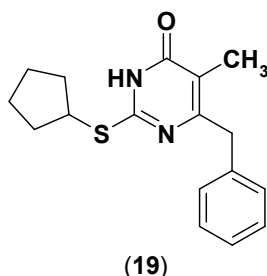


Рис. 10. 6-(3-метилбензил)-2-(циклопентилтио)-5-метилпиримидин-4(3Н)-он

В то же время наличие в составе алкилтиогруппы углеводородного радикала нециклического строения привело к заметному повышению цитотоксичности и снижению индекса селективности. Это хорошо видно на примере соединений, содержащих в качестве R^1 1-метилэтильный и 1-метилпропильный заместители. При введении в положение 5 атомов галогена (Cl, Br, I) образовывались соединения с заметно более низкой противовирусной активностью, чем у исходного 6-бензил-2-(1-метилпропилтио)пиримидин-4(3Н)-она. Соединения, содержащие аминотетильную или свободную карбоксильную группу в положении 5, были полностью неактивными. При изучении вирусингибиторных свойств 5-алкил-6-бензил-2-(1-метилпропилтио)пиримидин-4(3Н)-онов наблюдалась четкая зависимость противовирусной ак-

тивности от размеров заместителя в ряду: $CH_3 > C_2H_5 > H > \text{изо-}C_3H_7 > \text{аллил} > \text{н-}C_3H_7 > \text{н-}C_4H_9$ [42].

Дальнейшая модификация структуры пиримидин-4(3Н)-онов была связана с замещением бензильного фрагмента в положении 6 на другой ароматический фрагмент. При введении в положение 6 фенила или алифатического заместителя, например, метильной или пропильной группы, образовывались соединения с полным отсутствием противовирусной активности. Слабоактивные соединения образовывались при введении в положение 6 2-фенилэтильного, феноксиметильного или (фенилтио)метильного фрагмента. В случае наличия в положении 6 1-нафтилметильного заместителя противовирусная активность значительно возрастала [27]. Другим перспективным направлением стало исследование хиральных производных пиримидин-4(3Н)-онов [41].

В 2002 г. Петерсеном были получены аналоги эмевирина. Они содержали различные заместители в положении 5. Наибольшую активность в отношении ВИЧ-1 проявил 1-этоксиметил-6-бензил-5-(1-метил-2-пропенил)-(1Н)-пиримидин-2,4-дион (**20**), он ингибировал на 50%-ю репродукцию вируса в концентрации IK_{50} 0,04 μM и имел индекс селективности, равный 2500 (рис. 11) [38].

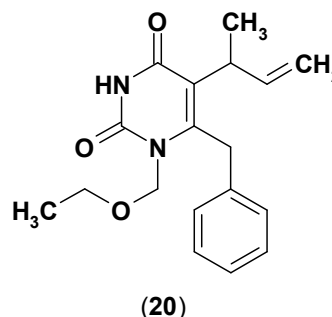


Рис. 11. 1-этоксиметил-6-бензил-5-(1-метил-2-пропенил)-(1Н)-пиримидин-2,4-дион

Позже были получены 6-арилвинильные аналоги эмевирина. Результаты исследования показали, что высокую активность проявляют соединения, содержащие в качестве заместителя в аллильной группе в положении 1 атом водорода или фенильный радикал, но не метильную или две метильные группы. Было отмечено, что при введении в арилвинильный заместитель в положении 3 и 5 метильных групп активность значительно возрастает. Наиболее активными в отношении ВИЧ-1 оказались 1-этоксиметил-, 1-(2-пропенилоксиметил)- и 1-(2-метил-3-фенилаллилоксиметил)-6-[1-(3,5-диметилфенил)винил]-5-этил-1Н-пиримидин-2,4-дион. Они ингибировали на 50%-ю репродукцию вируса в концентрации IK_{50} 0,035; 0,03 и 0,03 μM и имели индекс селективности, равный 2857, 3333 и 1033, соответственно [49].

В 2005 г. были получены производные диарилпиримидина. Они показали высокую активность в отношении дикого и мутантных штаммов ВИЧ-1. Наибольшую активность в отношении дикого штамма проявили соединения **21** и **22**, которые ингибировали на 50% репродукцию вируса в концентрации IK_{50} 0,4 μM (рис. 12) [20, 23, 25].

В 2006 г. Моруями были синтезированы 1,3-дизамещенные производные урацила. Наибольшую активность проявили соединения: 3-(3,5-диметилбензил)-1-(2-пиколил)урацил (**23**), 3-(3,5-диметилбензил)-1-(2-пиколил)-4-тиоурацил (**24**), 3-(3,5-диметил-

бензил)-1-бензил-2-тиоурацил (**25**), которые имели ингибиторные концентрации в отношении ВИЧ-1, равные IK_{50} 0,040, 0,041 и 0,0217 μM , соответственно, а индексы селективности более 3625, 924 и 1171 (рис. 13) [28, 29].

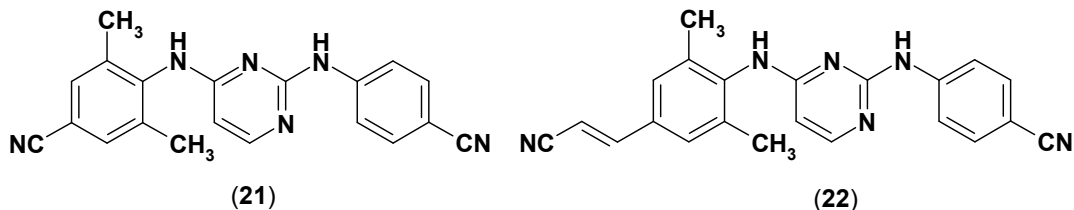


Рис. 12. Производные диарилпиримидина

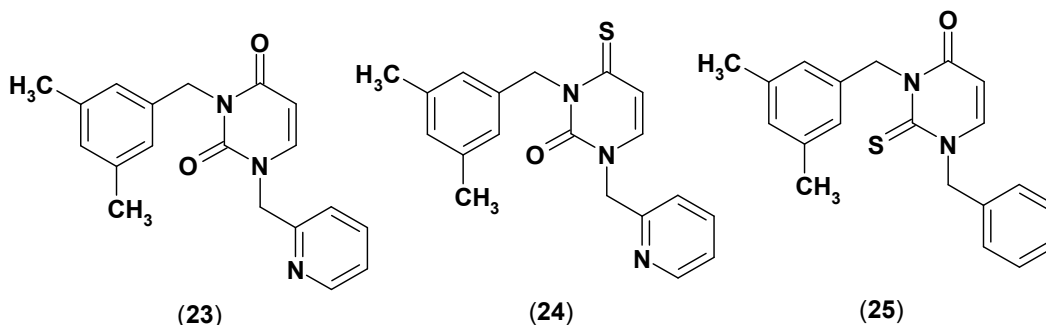


Рис. 13. 3-(3,5-диметилбензил)-1-(2-пиколил)урацил (**23**), 3-(3,5-диметилбензил)-1-(2-пиколил)-4-тиоурацил (**24**), 3-(3,5-диметилбензил)-1-бензил-2-тиоурацил (**25**)

Роминесом в 2004 г. были получены производные бензофенона. Среди них были обнаружены соединения, проявившие высокую активность в отношении ВИЧ-1 [12]. Наиболее активным был GW678248 (**26**), он ингибировал на 50% репродукцию вируса в концентрации IK_{50} 0,5 μM (рис. 14) [15] [22].

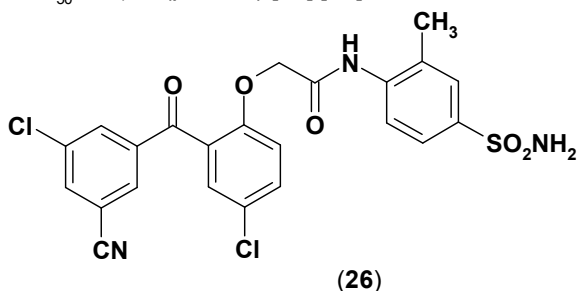


Рис. 14. GW678248

Кроме того, соединение проявило примерно одинаковую активность как в отношении дикого, так и в отноше-

нии мутантных штаммов. Однако при исследовании его фармакокинетических свойств было обнаружено, что соединение обладает низкой биодоступностью [40].

Последние годы ознаменовались открытием новых классов ненуклеозидных ингибиторов ОТ пиримидиновой природы, содержащих сложные по строению двукольные ароматические заместители — производные дифенилового эфира, дифенилметана и бензофенона. Были синтезированы разнообразные производные пиримидина, содержащие фрагменты соединения **26** в качестве заместителей. Наиболее высокую активность продемонстрировали соединения **27** и **28**, имевшие величину ингибиторной концентрации IK_{50} в отношении дикого штамма ВИЧ-1 0,016 и 0,018 μM и индексы селективности свыше 19588 и 15794 соответственно. Соединения также подавляли репродукцию мутантных штаммов ВИЧ-1 и имели профиль резистентности, близкий к таковому эфавиренца (рис. 15) [36].

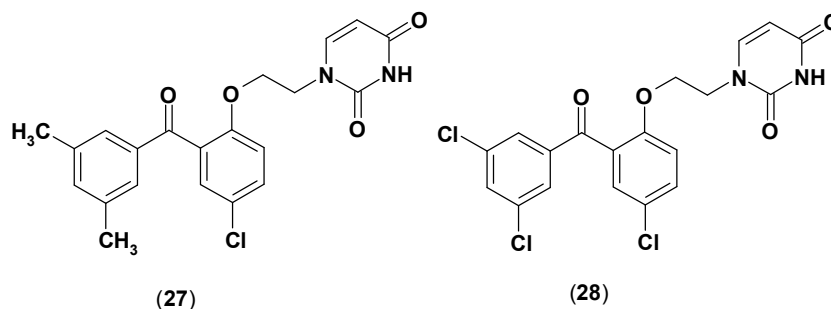


Рис. 15. Производные пиримидина

С соединениями этого класса могут быть связаны перспективы создания новых оригинальных российских препаратов для комплексной терапии ВИЧ-1 инфекции.

Некоторые представители пиримидиновых производных, имеющих фрагменты дифенилового эфира, дифенилметана или бензофенона в боковой цепи, продемонстрировали активность в отношении дикого и мутантных штаммов ВИЧ-1 в наномолярном диапазоне концентраций [10, 35].

Поиск высокоселективных ингибиторов ОТ ВИЧ-1 среди соединений пиримидиновой природы интенсивно продолжается. Следует ожидать появления в ближайшей перспективе новых кандидатов в лекарственные средства, сочетающие необходимый уровень противовирусного действия с требуемым спектром активности в отношении клинических изолятов ВИЧ-1 и высокой биодоступностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И., Касьянова Н. В. // *Consilium-Medicum*. — 2004. — Т. 6 — № 1. — С. 24—30.
2. Лобачев А. А., Новиков М. С., Озеров А. А. и др. // *Известия ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология*. — 2011. — № 1. — С. 35—37.
3. Лобачев А. А., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // *Вестник Волгоградск. мед. ун-та*. — 2012. — № 1. — С. 91—93.
4. Новиков М. С., Озеров А. А. // *Хим. гетероциклич. соед.* — 2005. — № 6. — С. 887—892.
5. Новиков М. С., Озеров А. А., Сим О. Г. // *Хим. гетероциклич. соед.* — 2005. — № 8. — С. 1213—1217.
6. Ahluwalia G. S., Cooney D. A., Mitsuya H., et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 36, № 22. — P. 3797—3801.
7. Artico M., Massa S., Mai A., et al. // *Antiviral Chem. Chemother.* — 1993. — Vol. 4, № 6. — P. 361—368.
8. Baba M., Shigeta S., Tanaka H., et al. // *Antiviral Res.* — 1992. — Vol. 17. — P. 245—264.
9. Baba M., Tanaka H., De Clercq E., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 1375—1781.
10. Bollini M., Domaol R. A., Thakur V. V., et al. // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54. — P. 8582—8591.
11. Buckheit R. W., Watson K., Fliakas-Boltz V., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 393—400.
12. Chan J. H., Freeman G. A., Tidwell J. H., et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1175—1182.
13. Danel K., Larsen E., Pedersen E. B., et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, № 12. — P. 2427—2431.
14. De Bethune M. P. // *Antiviral Res.* — 2009. — Vol. 85. — P. 75—90.
15. Ferris R., Hazen R., Roberts G., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49. — P. 4046—4051.
16. Furman P. A., Fyfe J. A., St. Clair M. H., et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1986. — Vol. 83. — P. 8333—8337.
17. Gallant J. E. // *Top. HIV Med.* — 2005. — Vol. 13, № 5. — P. 138—142.
18. Ganser A., Greher J., Volkens B et al. // *Exp. Hematol.* — 1989. — Vol. 17, № 4. — P. 321—325.
19. Goudgaon N. M., Schinazi R. F. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, № 11. — P. 3305—3309.
20. Guillemont J., Pasquier E., Palandjian P., et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 2072—2079.
21. Hargrave K. D., Proudfoot J. R., Grozinger K. G. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, № 7. — P. 2231—2241.
22. Hazen R., Harvey R., Clair M., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49. — P. 4465—4473.
23. Janssen P. A. J., Lewi P. J., Arnold E., et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 2901—2909.
24. Kohlstaedt L. A., Wang J., Friedman J. M., et al. // *Science*. — 1992. — Vol. 256. — P. 1783—1790.
25. Ludovici D., De Corte B., Kukla M., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11. — P. 2235—2239.
26. Mai A., Artico M., Sbardella G., et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38, № 17. — P. 3258—3263.
27. Mai A., Artico M., Sbardella G., et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, № 10. — P. 1447—1454.
28. Maruyama T., Kozai S., Demizu Y., et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2006. — Vol. 54. — P. 325—333.
29. Maruyama T., Kozai S., Yamasaki T., et al. // *Antiviral Chem. Chemother.* — 2003. — Vol. 14. — P. 271—279.
30. Massa S., Di Santo R., Costi R., et al. // *Med. Chem. Res.* — 1994. — Vol. 4. — P. 554—562.
31. Massa S., Mai A., Artico M., et al. // *Antiviral Chem. Chemother.* — 1995. — Vol. 6, № 1. — P. 1—8.
32. Mitsuya H., Broder S. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1986. — Vol. 83, № 6. — P. 1911—1915.
33. Mitsuya H., Weingold K. J., Furman P. A., et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1985. — Vol. 82, № 10. — P. 7096—7100.
34. Miyasaka T., Tanaka H., Baba M., et al. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32, № 12. — P. 2507—2509.
35. Nichols S. E., Domaol R. A., Thakur V. V., et al. // *J. Chem. Inf. Model.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1272—1279.
36. Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 19. — P. 5794—5902.
37. Patel M., McHugh R. J., Cordova B. C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, № 15. — P. 1729—1731.
38. Petersen L., Hansen T. H., Khalifa N. M., et al. // *Monatshefte Chemie*. — 2002. — Bd. 133. — P. 1031—1043.
39. Richman D. D. // *Amer. J. Med.* — 1990. — Vol. 88, № 58. — P. 8—10.
40. Romines K., Freeman G., Schaller L., et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 727—739.
41. Rotili D., Samuele A., Tarantino D., et al. // *J. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 55. — P. 3558—3562.
42. Sbardella G., Mai A., Artico M., et al. // *Antiviral Chem. Chemother.* — 2001. — Vol. 12, № 1. — P. 37—50.
43. Spear J. B., Benson C. A., Pottage J. C., et al. // *J. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 158, № 5. — P. 1132.
44. St. Clair M. H., Richards C. A., Spector T., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1987. — Vol. 31, № 12. — P. 1972—1977.
45. Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., et al. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, № 1. — P. 349—357.
46. Tanaka H., Miyasaka T., Sekiya K., et al. // *Nucleosides Nucleotides*. — 1992. — Vol. 11, № 2—4. — P. 447—456.
47. Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M., et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38, № 15. — P. 2860—2865.
48. Tramontano E., Marongiu M. E., De Montis A., et al. // *Microbiologica*. — 1994. — Vol. 17. — P. 269—279.
49. Wamberg M., Pedersen E. B., El-Brollosy N. R., et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12. — P. 1141—1149.

Контактная информация

Озеров Александр Александрович — д. х. н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com