

Исследование зависимости «структура-свойство» нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Часть 1. Модификации толерантной области I кармана связывания нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

© Захарова^{1*} Екатерина Константиновна, Титова² Евгения Станиславовна

¹ Кафедра химии. Волгоградский государственный медицинский университет. пл. Павших Борцов, 1. г. Волгоград, 400131. Россия. Тел.: +7 (8442) 38-43-13. E-mail: ekzakharova1@gmail.com

² Кафедра органической химии. Волгоградский государственный технический университет. пр-т им. В.И. Ленина, 28. г. Волгоград, 400005. Россия. Тел.: +7 (8442) 24-81-35. E-mail: titova051@rambler.ru

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, диарилпиримидины, пиридазины, гетероциклический каркас, дизайн толерантной области I.

Аннотация

Разработка новых препаратов-ННИОТ с различными гетероциклическими каркасами в толерантной области I является одной из приоритетных, так как позволяет получить вещества с более высокой противовирусной активностью. Известно, что некоторые производные диарилпиримидина (ДАПИ) обладают высокой эффективностью как в отношении ВИЧ-1 дикого типа (WT), так и в отношении резистентных мутантных штаммов. Проведено исследование влияния модификаций толерантной области I кармана связывания нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ОТ). Выявлено, что введение гетероциклов может приводить к более оптимальным арил-арилгидрофобным взаимодействиям. Так, пиридиновый фрагмент с атомом брома во втором положении показал более высокую активность, чем известный стандарт – этравирин. Введение тиоморфолиндионового фрагмента позволило получить соединение, превышающее этравирин в 2 раза по противовирусной активности против дикого типа ВИЧ-1. Дальнейшая модификация производных метансульфонамида путем замены на другие сульфаниламиды приводит к лучшей растворимости в воде. Оптимизация некоторых пиридазинов, которые обладают отличной активностью против дикого типа ВИЧ, привела к открытию серии ингибиторов триазинона, обладающих хорошей пероральной биодоступностью и высокой активностью. Стратегия дизайна толерантной области I заключалась в сохранении участка N-NH в гетероциклическом фрагменте. Хорошее ингибирование наблюдалось с соединениями, содержащими пятичленные гетероциклы. Также для повышения противовирусной активности триазинонового фрагмента гидрофобный заместитель должен быть расположен в пятом положении. Наилучшие результаты показали соединения с атомом азота в фенильном кольце и метильный заместитель или атом хлора в пятом положении урацила. Путем замены пиразолопиримидина на пиразол были получены соединения с высокой активностью против дикого типа ВИЧ. Последующее введение фенильной группы в пятое положение пиразола улучшило эффективность. Таким образом, установлено, что введение небольших гетероциклических фрагментов, как правило, приводит к значительному увеличению растворимости в воде. Огромное влияние на противовирусную активность влияет природа гетероцикла, введение метильного радикала и наличие фрагмента N-NH в гетероциклической системе.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Захарова Е.К., Титова Е.С. Исследование зависимости «структура-свойство» нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Часть 1. Модификации толерантной области I кармана связывания нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). *Бутлеровские сообщения*. 2024. Т.77. №2. С.23-34. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-77-2-23

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Захарова Е.К., Титова Е.С. Исследование зависимости «структура-свойство» нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Часть 1. Модификации толерантной области I кармана связывания нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). *Бутлеровские сообщения А*. 2024. Т.7. №1. Id.7. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-77-2-23/ROI-jbc-RA/24-7-1-7

The output for citing the English online version of the article:

Ekaterina K. Zakharova, Eugenia S. Titova. Study of the structure-property relationship of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part 1. Modifications of the tolerant region I binding pocket non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). *Butlerov Communications A*. **2024**. Vol.7. No.1. Id.7. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-77-2-23/ROI-jbc-A/24-7-1-7