



- Никитина, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. // Успехи в химии и химической технологии: Сб. науч. тр. [под ред. П.Д. Саркисова и В.Б. Сажина]; / РХТУ им. Д.И. Менделеева; М.: Изд-во РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010. Т. XXIV (настоящий сборник).
2. Гидроксамовые кислоты. / А.Т. Пилипенко, О.С. Зульфигаров. М.: Наука, 1989. 312 с.
  3. Farkas E., Bátka D., Csapó E., Buglyó P., Haase W., Sanna D. // Polyhedron, 2007. №26. С.543.
  4. Никитина Г. В., Певзнер М. С. // ХГС, 1993. № 2. С. 147.
  5. Allan F.J., Allan G.G. // Chem. and Ind., 1964. С. 1837.
  6. Lettau H. // Z. Chem., 1970. № 10 (11). С. 431.
  7. Treibs A., Dinelli D. // Liebigs Ann. Chem., 1935. № 517. С. 152.
  8. Stolberg M.A., Mosher W.A., Wagner-Jauregg Th. // J. Am. Chem. Soc., 1957. № 75. С. 2615.
  9. Staab H.A., Lueking M., Duerr F.H. // Chem. Ber., 1962. № 95. С. 1275.

УДК 547.781.1

П.А. Никитина, В.П. Перевалов, И.И. Ткач

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

### **МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-ИНТЕГРАЗЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-4Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-4-ОНА.**

A strategy of the search for the new HIV integrase inhibitors is proposed. Imidazoles, their N-oxides and N-hydroxyimidazoles have been chosen as model compounds for the first stage of the study. A series of substituted 3,5,6,7-tetrahydro-4H-benzimidazoles and their 4,5-dimethylimidazole analogue have been synthesized. Preliminary experiments on studying the chelating effects of these compounds with  $Mg^{2+}$  have been carried out.

Предложена и обоснована методология поиска ингибиторов ВИЧ-интегразы. В качестве модельных соединений для первого этапа исследования выбраны имидазолы, их N-оксиды и N-гидроксипроизводные. Синтезирован ряд производных 3,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-она и их 4,5-диметилимидазольные аналоги. Проведены предварительные испытания по изучению комплексообразования этих соединений с ионами магния.

Для существования вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в организме необходимы три фермента: обратная транскриптаза, интеграза и протеаза. После проникновения вируса в клетку обратная транскриптаза конвертирует вирусную РНК в соответствующую ДНК. После этого интеграза встраивает вирусную ДНК в геном клетки человека, в результате чего клетка начинает синтезировать вирусные белки. Последний фермент – протеаза – обрабатывает белки, делая их пригодными для построения новых вирусных частиц.

До недавнего времени действие препаратов для лечения ВИЧ – инфицированного населения было направлено на ингибирование обратной



транскриптазы и протеазы. Эти препараты являются весьма токсичными, и их требуется принимать в больших дозах. Это связано с тем, что в нормально функционирующем организме человека есть белки, близкие по строению к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы вируса иммунодефицита человека.

Значительно менее токсичными препаратами могут стать ингибиторы интегразы ВИЧ, т.к. в организме человека нет белка-аналога интегразы ВИЧ, и предполагается, что ингибиторы к ней не будут связываться с другими белками человеческого организма, тем самым не нарушая его функционирование.

Разработка ингибиторов ВИЧ - интегразы стала возможной лишь в последнее время после расшифровки строения этого фермента и изучения механизма его действия (2002 – 2009 годы) [1-7].

За рубежом уже разработаны и прошли регистрацию два препарата – ингибитора ВИЧ-интегразы. Эти препараты в клинических испытаниях демонстрируют превосходную антиретровирусную эффективность сами по себе или в комбинированных режимах.

Однако, появление вирусных штаммов, стойких к клинически изученным ингибиторам ВИЧ-интегразы и изменчивая природа ВИЧ-генома требует продолжения работ по поиску новых ингибиторов, чтобы обеспечить терапевтическое преимущество перед вирусом.

По нашему мнению, методология поиска ингибиторов ВИЧ-интегразы должна включать следующие этапы:

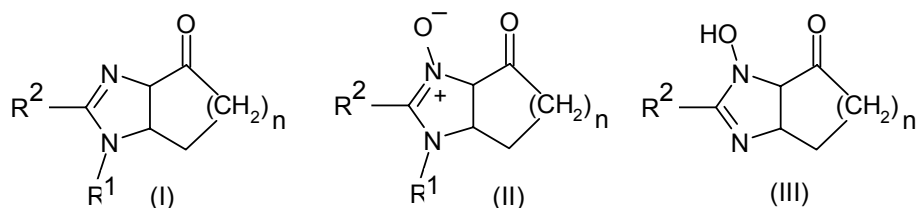
- Известно, что в активном центре белка-интегразы (то есть в месте, куда должен «сесть» ингибитор) находятся два иона магния [7]. Поэтому первый этап разработки заключается в поиске молекул небольших размеров (базовая структура), способных образовывать достаточно прочные хелатные связи с ионами магния.

Поскольку в настоящее время не существует силовых полей, т.е. набора потенциалов, описывающих межатомные и межмолекулярные взаимодействия, в рамках которых можно было бы адекватно описать координационные, в том числе хелатные, связи в присутствии растворителя, то данный этап заключается в синтезе модельных соединений и экспериментальной проверке их способности образовывать хелатные связи с ионами магния. Для возможности последующих трансформаций базовая структура должна допускать введение различных заместителей ( $R^i$ ) в максимально возможное число положений.

- Докинг (стыковка) молекул, то есть подбор методами математической химии заместителей  $R^i$  в базовой молекуле, наилучшим образом соответствующих «посадочному месту» макромолекулы (конформационное соответствие; невалентные взаимодействия).

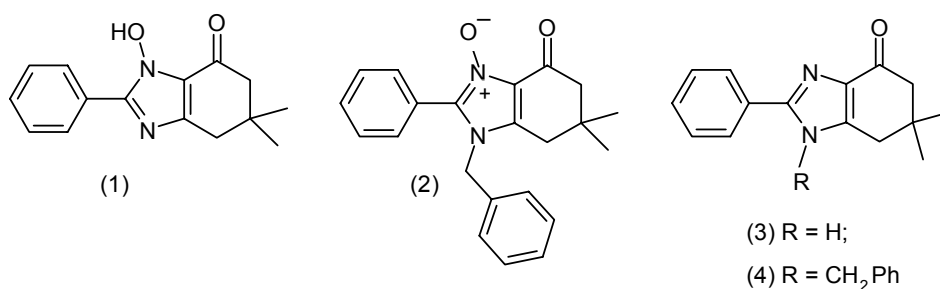
- Синтез и биологические испытания разработанных соединений.

В качестве базовой структуры мы выбрали имидазолы, их N-оксиды и 3-гидроксипроизводные, содержащие в положении 4 закреплённую карбоксильную группу (структуры I - III).

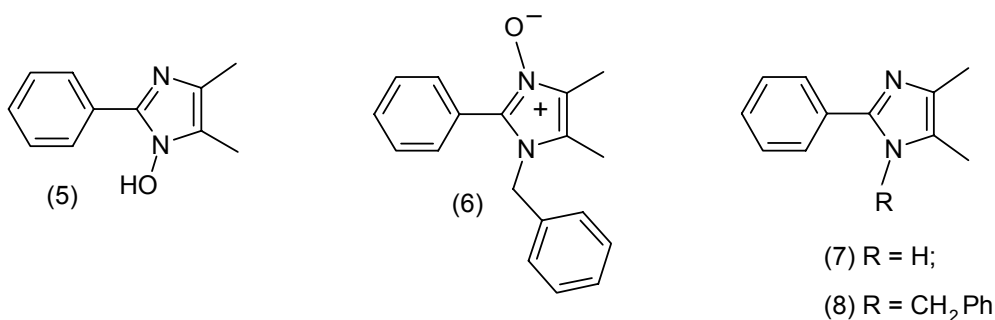


Комплексообразование N-оксидов и 3-гидроксиимидазолов практически не изучено. Имеются данные об образовании комплексов N-гидроксиимидазолов с Cu(II) и Zn(II), которые были получены взаимодействием имидазольных лигандов с перхлоратами этих металлов [8].

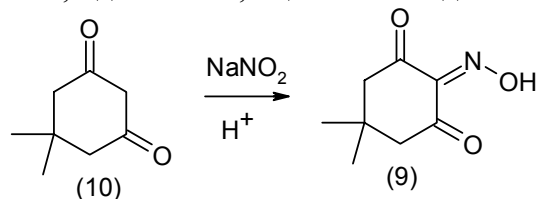
С целью изучения комплексообразования с ионами  $Mg^{2+}$  нами были синтезированы следующие модельные соединения (1-4):



Для выяснения влияния карбоксильной группы на комплексообразование с ионами  $Mg^{2+}$  нами также синтезированы производные (5 – 8):



3-Гидрокси-6,6-диметил-2-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-4H-ензимидазол-4-он(1) и 1-бензил-6,6-диметил-4-оксо-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол 3-оксид (2) получены конденсацией бензальдегида с 5,5-диметилциклогексан-1,2,3-трион 2-оксимом (9) и ацетатом аммония или бензиламином, соответственно, в ледяной уксусной кислоте с выходами 23% и 28%. Исходный 5,5-диметилциклогексан-1,2,3-трион 2-оксим (9) был получен нитрозированием 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (10) [9].



1-Гидрокси-2-фенил-4,5-диметилимидазол (5) и 1-бензил-2-фенил-4,5-диметилимидазол N-оксид (6) были получены аналогично при использо-



вании 2,3-бутандион монооксима по методикам, близким к описанным в литературе [10-12].

Табл. Предварительные испытания по изучению комплексобразования модельных соединений.

	Изменения в спектре УФ	Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР в $\text{CD}_3\text{CN}$ (слабое поле, сигналы алифатических протонов)		
		вещество	вещество+ $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	$\Delta$ , м.д.
(1)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 35$ нм, изменяется характер спектра	2,63 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,94 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,31
		2,34 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,62 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,29
		1,02 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	1,20 (s, 6H, $\text{CH}_3$ )	0,18
(2)	изменяется характер спектра	5,16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	5,27 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,11
		2,64 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,81 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,17
		2,40 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,65 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,25
		1,08 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	1,16 (s, 6H, $\text{CH}_3$ )	0,08
(3)	изменяется характер спектра	2,77 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,89 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,12
		2,39 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,53 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,14
		1,12 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	1,15 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	0,03
(4)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 10$ нм, изменяется характер спектра	5,26 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	5,31 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	0,05
		2,60 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,72 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,12
		2,39 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	2,56 (s, 2H, $\text{CH}_2$ )	0,17
		1,07 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	1,12 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	0,05
(5)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 5$ нм	2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	0,00
		2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	0,01
(6)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 6$ нм, изменяется характер спектра	5,16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	5,18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	0,02
		2,17 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	2,11 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	0,05
		2,11 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )		0,00
(7)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 12$ нм	2,12 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	2,27 (s, 6H, $2\text{CH}_3$ )	0,15
(8)	$\Delta\lambda_{\text{MAX}} = 18$ нм	5,19 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	5,34 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )	0,15
		2,16 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	0,17
		2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	2,11 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )	0,08

Имидазолы (3), (4), (7) и (8) получены восстановлением соответствующих 1-гидрокси- или N-оксидов имидазолов трифенилфосфином в уксусной кислоте при температуре кипения.

Взаимодействие полученных соединений с ионами магния изучалось в ацетонитриле по изменению положения сигналов протонов в спектре ПМР и изменению электронных спектров поглощения. В качестве источника ионов магния использовался хорошо растворимый в ацетонитриле перхлорат магния. Спектральные данные приведены в таблице.



Сдвиги положений сигналов протонов в спектрах ПМР максимальны в случае N-гидроксиимидазола (1) и N-оксида имидазола (2), содержащих карбонильную группу в положении 4. В то же время, изменения положений сигналов протонов в случае N-гидроксиимидазола (5) и N-оксида (6), не содержащих карбонильной группы, практически отсутствуют.

Для имидазолов (3), (4), (7), (8) наблюдались промежуточные величины сдвигов положений сигналов протонов, не зависящие от наличие или отсутствия в соединении карбонильной группы в положении 4.

#### Библиографические ссылки

1. Nair V. // *Rev. Med. Virol.*, 2002. № 12. С. 179.
2. Агапкина Ю.Ю., Приказчикова Т.А., Смолов М.А., Готтих М.Б. // *Успехи биологической химии*, 2005. № 45. С. 87.
3. Dayam R., Deng J., Neamati N. // *Medicinal Research Reviews*, 2006. № 26 (3). С. 271.
4. Nair V., Chi G. // *Rev. Med. Virol.*, 2007. № 17. С. 277.
5. Dayam R., Gundla R., Al-Mawsawi L.Q., Neamati N. // *Medicinal Research Reviews*, 2008. № 28 (1). С. 118.
6. Evering T.H., Markowitz M. // *The PRN Notebook*, 2008. № 13. С. 1.
7. Hare S., Gupta S.S., Valkov E., Engelman A., Cherepanov P. // *Nature*, 2010. № 464. С. 232.
8. Abuskhuna S., McCann M., Briody J., Devereux M., Kavanagh K., Kayal N., McKee V. // *Polyhedron*, 2007. № 26. С. 4573.
9. Liefshitz // *Chem. Ber.*, 1913. № 46. С. 3233.
10. Diels O. // *Chem. Ber.*, 1918. № 51. С. 965.
11. Allan F.J., Allan G.G. // *Chem. and Ind.*, 1964. С. 1837.
12. Lettau, H. // *Z. Chem.*, 1970. № 10 (11). С. 431.

УДК 546.77

Д.А. Шульмин, В.В. Скудин, Н.А. Шамкина

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

#### **ПОЛУЧЕНИЕ ТОНКИХ СЛОЁВ КАРБИДОВ МОЛИБДЕНА НА ПОВЕРХНОСТИ МИКРОФИЛЬТРАЦИОННЫХ МЕМБРАН**

Thin films of molybdenum carbides supported on corundum have been prepared by CVD method and temperature-programmed carburization. Influence of carburization condition on composition and structure of carbides have been defined.

Методом химического осаждения из газовой фазы и температурно-программированного карбидирования получены тонкие слои карбидов молибдена на подложках из корунда. Определено влияние некоторых условий карбидирования на состав и структуру образующихся карбидов.