

УДК 615.281.8:547.854

**СИНТЕЗ АНТРАЦЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-[5-(ФЕНОКСИ)ПЕНТИЛ]УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ****Парамонова М.П., Озеров А.А., Новиков М.С.***Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия, e-mail: mp\_paramonova@mail.ru*

Осуществлен синтез нового ряда 1,3-дизамещенных производных урацила в качестве потенциальных ингибиторов вирусной репродукции широкого спектра действия. Взаимодействие различных 1-бром-5-(фенокси)пентанов с эквимольным количеством 2,4-ди(триметилсилилокси)пиримидина в отсутствие растворителя при температуре 160-170 °С в течение 1 ч приводит с выходом 70-88% после гидролиза и препаративной хроматографии на силикагеле к соответствующим 1-[5-(фенокси)пентил]урацилам. Их последующее алкилирование 9-хлорметилантраценом в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при комнатной температуре дает соответствующие 3-[(антрацен-9-ил)метил]производные с выходом 66-79%. Синтезированные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, растворимые в этиловом спирте, диметилсульфоксиде и других органических растворителях. Химическое строение веществ подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. Исследованы физико-химические свойства новых соединений.

**Ключевые слова:** урацил, феноксипентил, антрацен, противовирусный**SYNTHESIS OF ANTHRACENE DERIVATIVES OF 1-[5-(PHENOXY)PENTYL]URACIL AS POTENTIAL WIDE-SPECTRUM ANTIVIRAL AGENTS****Paramonova M.P., Ozerov A.A., Novikov M.S.***Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, Russia, e-mail: mp\_paramonova@mail.ru*

Synthesis of novel series of 1,3-disubstituted uracil derivatives as potential wide-spectrum non-nucleoside inhibitors of viral reproduction was carried out. Interaction of different 1-bromo-5-(phenoxy)pentanes with an equimolar amount of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine in the absence of solvent at 160-170 °C during 1 hour leads to corresponding 1-[5-(phenoxy)pentyl]uracils in yield of 70-88% after hydrolysis and preparative chromatography on silica gel. Its subsequent alkylation with 9-chloromethylanthracene in anhydrous dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at room temperature gives the corresponding 3-[(anthracen-9-yl)methyl]substituted derivatives in yield of 66-79%. The synthesized compounds are white crystalline substances, not soluble in water, soluble in ethyl alcohol, dimethyl sulfoxide and other organic solvents. The chemical structure of the substances is confirmed by NMR spectroscopy. The physicochemical properties of new compounds were investigated.

**Key words:** uracil, phenoxy-pentyl, anthracene, antiviral**Введение**

Инфекционные заболевания являются одной из самых серьезных проблем современного здравоохранения. В настоящее время доля вирусных инфекций в структуре общей инфекционной заболеваемости составляет около 90%. Традиционные терапевтические стратегии используют в качестве мишеней химиотерапевтического воздействия специфические вирусные белки, ответственные за ключевые этапы вирусной репродукции. Основные недостатки этих подходов заключаются в том, что для лечения вирусных заболеваний используется большое число лекарственных средств, специфических только для определенного вируса [3]. Кроме того, в силу высокого темпа и высокой частоты ошибок репликации, вирусы быстро мутируют, и это неизбежно приводит к появлению их лекарственно устойчивых вариантов. Это обстоятельство вынуждает постоянно искать ингибиторы новых поколений для того, чтобы опережать развитие резистентности [8]. Ограниченная емкость геномов вирусов требует для их репликации использо-

вания многочисленных клеточных факторов (ферментов, клеточных органелл и структур) [4]. В связи с этим перспективным направлением является поиск таких противовирусных агентов, которые используют исключительно их в качестве мишеней. Известно, что оболочечные вирусы (ВИЧ, ВГС, вирус гриппа, вирус Эбола, аренавирусы) окружают свои нуклеокапсиды липидной мембраной, которую они получают при отпочковывании вириона от клетки-хозяина. Для того, чтобы инфицировать клетку-мишень, такие вирусы должны пройти этот процесс в обратном порядке и слить свою мембрану с клеточной. Этому шагу способствуют некоторые отличия состава вирусной мембраны от клеточной: наличие в вирусной мембране гликопротеинов, опосредующих процесс слияния, которые активируются при взаимодействии с конкретным клеточным рецептором (или несколькими клеточными рецепторами) и/или кислым значением pH среды в эндосомах [9].

Недавно был описан класс клиновидных жестких амфипатических ингибиторов слияния, способных блокировать ин-

фекционность неродственных оболочечных вирусов через придание положительного искривления их липидным мембранам. Данные соединения способны противодействовать хорошо сбалансированному действию вирусных гликопротеинов через липидную фазу без непосредственного взаимодействия с вирусными белками. Нуклеозидные аналоги, содержащие в своей структуре периленовый фрагмент, связанный ацетиленовым мостиком с 2'-дезоксинуридином (**1**) и 1-(β-D-арабинофуранозил)урацилом (**2**), не ингибировали прикрепления вируса к клеточному рецептору, но блокировали стадию, предшествующую входу вируса в клетку. Было обнаружено, что соединения взаимодействуют с гидрофобными структурами в мембране вирионов и блокируют образование отрицательной кривизны, необходимой для слияния вируса с клеткой. Было показано, что эти соединения подавляют инфекционность оболочечных вирусов в наномолярных концентрациях, включая такие важные патогены человека, как вирус гриппа А H1N1 и H3N2, ВГС, вирус Синдбис, ВВС, ВГП-1, ВГП-2 и ЦМВ. В противоположность этому, они не влияли на инфекционность вирусов, не имеющих липидной оболочки (полиовирус, аденовирус или реовирус) [2].

В литературе был описан ряд производных урацила, содержащих в положении 3 остатка урацила 3,5-диметилбензильный фрагмент. Данные соединения проявили выраженный ингибиторный эффект как в отношении ЦМВ, так и ВИЧ-1 [5]. Нами также был обнаружен ряд 1-циннамил-3-бензилпроизводных урацила, которые были активны в отношении этих оболочечных вирусов [7]. Недавно нами были описаны 1-[5-(феноксипентил)]производные урацила, проявившие мощную анти-ЦМВ активность [6].

Представленные данные подтверждают возможность создания новых противовирусных препаратов, которые были бы способны действовать на широкий ряд вирусов, и механизм действия которых был бы основан на некоторых общностях жизненного цикла вируса, а не на блокировании функций конкретных вирусных ферментов.

### Цель исследования

Поиск новых противовирусных агентов широкого спектра действия на основе 1-[5-(феноксипентил)]производных урацила, содержащих в положении 3 пиримидинового цикла (антрацен-9-ил)метильный заместитель.

### Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Merk TLS Silica gel 60 F254» (Германия), используя в качестве элюента этилацетат (А) или смесь этилацетат – 1,2-дихлорэтан (1:1) (Б). Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Для флэш-хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60-200 μm, 60 Å (Acros Organics). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общий метод получения 1-[5-(феноксипентил)]производных урацила (3-6). Смесь 1,0 г (8,92 ммоль) урацила и 0,15 г (2,80 ммоль) хлорида аммония кипятят в 20 мл гексаметилдисилазана в течение 12 ч с защитой от влаги воздуха до образования прозрачного раствора. Избыток ГМДС удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют эквимолярное количество соответствующего 1-бром-5-(феноксипентана), нагревают с защитой от влаги воздуха при 160-170 °С в течении 1 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют 40 мл этилацетата и 10 мл изопропилового спирта, перемешивают 30 мин при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 10 мл хлороформа хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ – метанол (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают в вакууме и кристаллизуют из смеси изопропиловый спирт – ДМФА (1:1).

**1-[5-(Феноксипентил)]урацил (3).** Выход 88%, Т. пл. 151-153 °С, Rf 0,53 (А). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,39 квин (2H, J = 5,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,63 квин (2H, J = 7,2 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,72 квин (2H, J = 7,2 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,67 т (2H, J = 7,2 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,93 т (2H, J = 6,5 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,55 дд (1H, J = 7,7 и 2,1 Гц, H-5); 6,89-6,92 м (3H, H-2', H-4', H-6'); 7,26 т (2H, J = 8 Гц, H-3', H-5'); 7,64 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 11,25 с (1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,9; 28,6; 28,7; 47,8; 67,5; 101,2; 114,8; 120,8; 129,9; 146,2; 151,4; 159,3; 164,3.

**1-[5-(2-Бромфеноксипентил)]урацил (4).** Выход 70%, Т. пл. 149-150,5 °С, Rf 0,38 (А). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,43 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,64 квин (2H, J = 7,4 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,75 квин (2H, J = 7,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,67 т (2H, J = 7,2 Гц, NCH<sub>2</sub>); 4,02 т (2H, J = 6,2 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,54 дд (1H, J = 7,8 и 2,0 Гц, H-5); 6,86 т (1H, J = 6,8 Гц, H-4'); 7,07 д (1H, J = 8,2 Гц, H-6'); 7,31 т (1H, J = 7,0 Гц, H-5'); 7,54 дд (1H, J = 7,9 и 1,4 Гц, H-3'); 7,65 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 11,23 с (1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 25,7; 31,5; 31,50; 50,7; 71,6; 104,2; 114,4; 117,1; 125,2; 132,3; 136,3; 149,1; 154,3; 158,1; 167,1.

**1-[5-(3-Бромфеноксипентил)]урацил (5).** Выход 82%, Т. пл. 124,5-126 °С, Rf 0,42 (А). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,38 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,62 квин (2H, J = 7,5 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,71 квин (2H, J = 7,5 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,66 т (2H, J = 7,2 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,97 т (2H, J = 6,5 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,53 дд (1H, J = 7,8 и 2,2 Гц, H-5); 6,93 дд (1H, J = 8,3 и 2,2 Гц, H-6'); 7,06-7,14 м (2H, H-2', H-4'); 7,22 т (1H, J = 8,2 Гц, H-5'); 7,65 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 11,22 с (1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,6; 28,4; 47,6; 67,9; 101,1; 114,3; 117,5; 122,4; 123,6; 131,5; 146,0; 151,3; 160,0; 164,1.

**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]урацил (6).** Выход 76%, Т. пл. 125-127 °С, Rf 0,50 (А). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,39 квин (2H, J = 8,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,62 квин (2H, J = 7,2 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,71 квин (2H, J = 7,2 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,66 т (2H, J = 7,2 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,92 т (2H, J = 6,3 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,55 дд (1H, J = 7,8 и 2,2 Гц, H-5); 6,87 д (2H, J = 9 Гц, H-3', H-5'); 7,41 д (2H, J = 8,9 Гц, H-2', H-6'); 7,64 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 11,23 с (1H, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,8; 28,6; 47,8; 68,0; 101,3; 112,2; 117,1; 132,5; 146,2; 151,4; 158,3; 164,3.

**Общий метод получения 1-[5-(фенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]-производных урацила (7-10).** Смесь 1,70 ммоль соответствующего 1-[5-(фенокси)-пентил]урацила (3-6) и 0,35 г (2,53 ммоль) безводного карбоната калия перемешивают в 10 мл ДМФА при температуре 80-85 оС в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 0,4 г (1,76 ммоль) 9-хлорметилантрацена, перемешивают в течение 24 ч, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси этилацетат – гексан (1:3), фильтруют через слой силикагеля на фильтре Шотта (3 × 3 см), после чего сорбент промывают этилацетатом. Элюат, содержащий продукт, упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат – гексан (1:1).

**1-[5-(Фенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]урацил (7).** Выход 66%, Т. пл. 126-127 °С, Rf 0,76 (Б). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,25 квин (2H, J = 5,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,52 квин (2H, J = 7,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,60 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,57 т (2H, J = 7,1 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,81 т (2H, J = 6,3 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,70 д (1H, J = 7,8 Гц, H-5); 6,00 с (2H, CH<sub>2</sub>); 6,83-6,87 м (3H, H-2', H-4', H-6'); 6,90 тд (1H, J = 6,4 и 1,0 Гц); 7,26 тд (2H, J = 8,5 и 1,2 Гц, H-3', H-5'); 7,43-7,53 м (5H); 7,64 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 8,04 д (2H, J = 8,1 Гц); 8,46 д (2H, J = 8,8 Гц), 8,52 с (1H, H-10"). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,6; 28,3; 28,5; 38,1; 48,7; 67,3; 100,4; 114,7; 120,7; 125,1; 125,2; 126,0; 127,9; 129,1; 129,2; 129,8; 130,8; 131,2; 144,6; 151,5; 158,9; 163,4.

**1-[5-(2-Бромфенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]урацил (8).** Выход 76%, Т. пл. 121,5-123 °С, Rf 0,76 (Б). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,30 квин (2H, J = 7,8 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,55 квин (2H, J = 7,1 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,64 квин (2H, J = 7,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,58 т (2H, J = 7,1 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,91 т (2H, J = 6,3 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,70 д (1H, J = 7,9 Гц, H-5); 6,00 с (2H, CH<sub>2</sub>); 6,86 т (1H, J = 7,6 Гц, H-4'); 7,02 д (1H, J = 8,3 и 1,3 Гц, H-6'); 7,31 тд (2H, J = 8,8 и 1,5 Гц, H-5'); 7,43-7,50 м (5H); 7,54 дд (1H, J = 7,9 и 1,5 Гц, H-3'); 7,65 д (1H, J = 7,8 Гц, H-6); 8,04 д (2H, J = 8,8 Гц); 8,45 д (2H, J = 8,8 Гц); 8,53 с (1H, H-10"). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,5; 28,25; 28,33; 38,1; 48,7; 68,5; 100,4; 111,4; 114,0; 122,2; 125,2; 126,0; 127,9; 129,1; 129,2; 129,3; 130,7; 131,2; 133,2; 144,6; 151,5; 155,0; 163,4.

**1-[5-(3-Бромфенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]урацил (9).** Выход 70%, Т. пл. 131-132,5 °С, Rf 0,77 (Б). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,22 квин (2H, J = 7,8 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,51 квин (2H, J = 7,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,58 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,56 т (2H, J = 7,1 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,81 т (2H, J = 6,4 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,70 д (1H, J = 7,8 Гц, H-5); 5,99 с (2H, CH<sub>2</sub>); 6,87 дд (1H, J = 8,3 и 2,2 Гц, H-6'); 7,07-7,09 м (2H, H-2', H-4'); 7,21 т (1H, J = 8,0 Гц, H-5'); 7,43-7,50 м (4H, H-2", H-3", H-6", H-7"); 7,63 д (1H, J = 7,5 Гц, H-6); 8,03 д (2H, J = 9,3 Гц, H-1", H-8"); 8,46 д (2H, J = 8,6 Гц, H-4", H-5"); 8,51 с (1H, H-10"). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,5; 28,28; 28,32; 38,1; 48,7; 67,8; 100,4; 114,2; 117,5; 122,4; 123,6; 125,1; 125,2; 126,0; 127,9; 129,1; 129,2; 130,7; 131,2; 131,5; 144,6; 151,5; 159,9; 163,3.

**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]урацил (10).** Выход 79%, Т. пл. 159,5-160,5 °С, Rf 0,78 (Б). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м. д.: 1,31 квин (2H, J = 6,8 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,59 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,67 квин (2H, J = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,54 т (2H, J = 7,1 Гц, NCH<sub>2</sub>); 3,77 т (2H, J = 6,1 Гц, OCH<sub>2</sub>); 5,68 д (1H, J = 7,8 Гц, H-5); 6,13 с (2H, CH<sub>2</sub>); 6,72 д (1H, J = 8,8 Гц, H-3', H-5'); 6,93 т (1H, J = 7,6 Гц, H-6); 7,37 д (2H, J = 8,8 Гц, H-2', H-6'); 7,45 т (2H, J = 6,8 Гц, H-3", H-6"); 7,54 т (2H, J = 6,8 Гц, H-2", H-7"); 7,98 д (2H, J = 8,3 Гц, H-1", H-8"); 8,41 с (1H, H-10"); 8,53 д (2H, J = 9,1 Гц, H-4", H-5"). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 22,7; 28,4; 28,5; 38,4; 49,2; 67,4; 101,3; 112,6; 116,1; 124,6; 124,7; 125,8; 127,9; 128,2; 129,0; 131,0; 131,2; 132,1; 142,1; 151,3; 163,5.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Синтез целевых соединений был осуществлен путем конденсации эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина, который получали путем кипячения исходного урацила в избытке гексаметилдисульфата, с соответствующими 1-бром-5-(фенокси)пропанами при температуре 160-170 °С в течение 1 ч с защитой от влаги воздуха без использования какого-либо растворителя в соответствии с ранее описанным методом [1]. При этом образовывались исключительно N1-монозамещенные 1-[5-(фенокси)пентил]-производные урацила 3-6, выход которых составил 70-88%. Последующее N3-алкилирование соединений 3-6 9-(хлорметил)антраценом в растворе ДМФА в присутствии карбоната калия привело к целевым 1-[5-(фенокси)пентил]-3-[(антрацен-9-ил)метил]производным урацила 7-10 с выходом 66-79%.

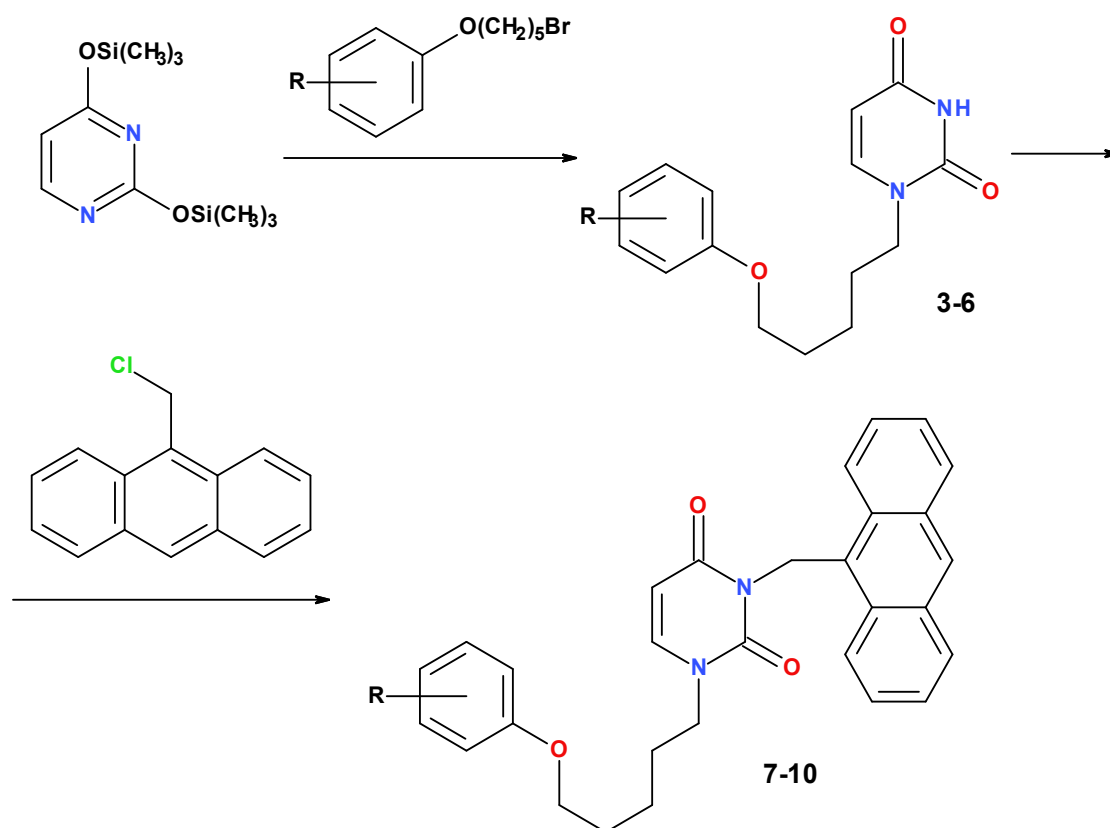
**Таблица 1**

Выход и физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Rf
3	H	88	151-153	0,53 (А)
4	2-Br	70	149-150,5	0,38 (А)
5	3-Br	82	124,5-126	0,42 (А)
6	4-Br	76	125-127	0,50 (А)
7	H	66	126-127	0,76 (Б)
8	2-Br	76	121,5-123	0,76 (Б)
9	3-Br	70	131-132,5	0,77 (Б)
10	4-Br	79	159,5-160,5	0,78 (Б)

Полученные производные антрацена 7-10 представляют собой белые кристаллические вещества, практически не растворимые в воде,

растворимые в спирте, ДМСО и других органических растворителях. Физико-химические свойства новых веществ представлены в табл. 1.



### Выводы

Синтезировано четыре новых, ранее не описанных в литературе 1-[5-(феноксипентил)]производных урацила, содержащих в положении 3 пиримидинового цикла фрагмент антрацена, связанный с атомом азота N3 коротким метиленовым мостиком. Изучены спектральные и физико-химические свойства полученных соединений. Новые производные урацила представляют значительный интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов широкого спектра действия.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 15-44-02299 p\_поволжье\_a.

### Список литературы

1. Новиков М.С. Силильный метод синтеза 1-[2-(феноксипентил)урацилов / М.С. Новиков, А.А. Озеров // Хим. гетероцикл. соед. 2005. Вып. 7. С. 1071-1075.
2. Colpitts C.C. 5-(Perylen-3-yl)ethynyl-arabino-uridine (aUY11), an arabino-based rigid amphipathic fusion inhibitor,

targets virion envelope lipids to inhibit fusion of influenza virus, hepatitis C virus, and other enveloped viruses // *J. Virol.* 2013. Vol. 87. № 7. P. 3640-3654.

3. De Clercq E. Antivirals: past, present and future // *Biochem. Pharmacol.* 2013. Vol. 85. № 6. P. 727-744.

4. Karlas A. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication // *Nature.* 2010. Vol. 463. № 7282. P. 818-822.

5. Maruyama T. Antiviral activity of 3-(3,5-dimethylbenzyl) uracil derivatives against HIV-1 and HCMV // *Nucleosides Nucleic Acids.* 2007. Vol. 26. № 10-12. P. 1553-1558.

6. Novikov M.S. Synthesis and anti-HCMV activity of 1-[ω-(phenoxy)alkyl]uracil derivatives and analogues thereof // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. No. 14. P. 4151-4157.

7. Novikov M.S. N1,N3-disubstituted uracils as nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. № 5. P. 1150-1158.

8. Tong C.Y.W., Cane P.A., Pillay D. ARHAI: antiviral resistance // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67. Suppl. 1. i65-68.

9. White J.M. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2008. Vol. 43. № 3. P. 189-219.