УДК 615.281.8:547.854

# СИНТЕЗ 3-[2-(2-БЕНЗОИЛФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ] ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИ-ВИЧ-1 АГЕНТОВ

### Бабков Д.А., Новиков М.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: denis.a.babkov@gmail.com

В настоящее время в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и вызываемого ею синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) широко применяются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Следует отметить, что, несмотря на достаточно интенсивный поиск ненуклеозидных ингибиторов репликации ВИЧ-1, данная проблема продолжает оставаться в ряду наиболее актуальных и значимых. Это связано с двумя факторами: токсичностью препаратов, а также с высокой изменчивостью вируса, которая обуславливает появление лекарственно устойчивых его штаммов, особенно в ходе длительной терапии. С целью синтеза соединений, обладающих высокой анти-ВИЧ-1 активностью как в отношении дикого штамма, так и в отношении его многочисленных мутантных вариантов, нами была осуществлена конденсация эквимолярных количеств 1-[2-(фенокси)этил]производных урацила и 1-бром-2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этана, что вело к образованию целевых 3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(фенокси)этил]производных урацила, выход которых был в пределах 66–90%. Изучены физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

Ключевые слова: производные урацила, бензофенон, N-алкилирование, анти-ВИЧ-1 агенты

# SYNTHESIS OF 3-[2-(2-BENZOYLPHENOXY)ETHYL]-1-[2-(PHENOXY)ETHYL] URACIL DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-HIV-1 AGENTS

## Babkov D.A., Novikov M.S.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: denis.a.babkov@gmail.com

Currently, the treatment of HIV infection and the resulting acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. It should be noted that, despite the fairly intensive search for non-nucleoside inhibitors of HIV-1 replication, the problem continues to be among the most relevant and significant. This is due to two factors: the toxicity of drugs, as well as the high variability of the virus, which causes the emergence of drug-resistant strains of the virus, especially during long-term therapy. In order to synthesize novel compounds possessing high anti-HIV-1 activity against both wild type virus and multiple mutant strains we performed condensation of equimolar amounts of 1-[2-(phenoxy)ethyl]uracil derivatives with 1-bromo-2-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-chlorophenoxy]ethane that led to formation of target 3-[2-[2-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-chlorophenoxy] ethyl]-1-[2-(phenoxy)ethyl] uracil derivatives with yields ranging from 66 to 90%. Physicochemical properties and spectral characteristics of novel compounds were studied.

 $Keywords: uracil \ derivatives, benzophenone, N-alkylation, anti-HIV-1 \ agents$ 

ВИЧ-инфекция, этиологическим агентом которой является вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), относится к особо опасным медленно прогрессирующим заболеваниям иммунной и центральной нервной систем. Вирус широко распространен в человеческой популяции. На конец 2012 г. по данным ВОЗ в мире насчитывалось более 35,3 млн ВИЧ-инфицированных человек [25]. ВИЧ инфицирует прежде всего клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки) и некоторые другие типы клеток, содержащие рецептор CD4. Инфицированные ВИЧ CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты постепенно гибнут [26]. В результате этого субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов медленно сокращается и, как следствие, клеточный иммунитет снижается. При достижении критического уровня количества СD4+ Т-лимфоцитов становится восприимчивым к оппортунистическим (условно-патогенным) инфекциям, возбудителями которых являются Mycobacterium avium [14], Cryptosporidium parvum [13], Pneumocystis carinii [3], Toxoplasma gondii [19, 5], Cryptococcus neoformans [2], Histoplasma capsulatum [10] и Candida albicans [24], а также вирусы Herpes zoster [11], Herpes simplex type 1 и type 2 [12], цитомегаловирус [6, 4] и другие. При отсутствии высокоэффективной комплексной антиретровирусной терапии летальный исход наступает в течение 7-10 лет после инфицирования.

В настоящее время в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и вызываемого ею синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) широко применяются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин и эфавиренц) [15]. Данные ингибиторы связываются с вирусным ферментом в гидрофобном «кармане», удаленном от активного центра обратной транскриптазы приблизительно на 10 А. Следует отметить, что, несмотря на достаточно интенсивный поиск ненуклеозидных ингибиторов репликации ВИЧ-1, данная проблема продолжает оставаться в ряду наиболее актуальных и значимых. Это связано с двумя факторами: токсичностью препаратов, а также с высокой изменчивостью вируса, которая обуславливает появление лекарственно устойчивых его штаммов, особенно в ходе длительной терапии. Возникновение таких штаммов обусловлено заменами аминокислотных остатков в гидрофобном «кармане» связывания ненуклеозидных ингибиторов. Наибольшей клинической значимостью обладают мутации K103N, Y181C, Y188L и некоторые другие. Даже единичные мутации могут привести к резистентности высокой степени в отношении одного ингибитора или кросс-резистентности к ненуклеозидным ингибиторам [16]. В этой связи поиск новых противовирусных препаратов, эффективных как в отношении дикого штамма, так и в отношении клинически наиболее важных мутантных изолятов для лечения ВИЧ-инфекции и СПИД, является чрезвычайно актуальной проблемой.

В последние годы в клиническую практику были введены препараты второго поколения — этравирин [7] и рилпивирин [21], которые обладают способностью подавлять репродукцию большинства штаммов вируса, устойчивых к действию невирапина и эфавиренца. Соответственно, они предназначены для лечения больных, которые ранее получали лечение препаратами первого поколения. Следует особо отметить тот факт, что уже к настоящему времени

выявлены новые штаммы ВИЧ-1, которые обладают заметно меньшей чувствительностью к этравирину [20] и рилпивирину [17]. Кроме того, эти препараты также обладают определенной токсичностью и вызывают побочное действие у ряда пациентов. Следовательно, дальнейший поиск новых соединений, обладающих способностью блокировать репродукцию ВИЧ различных штаммов, по-прежнему остается актуальной задачей.

Среди ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 второго поколения следует выделить производные диариловых эфиров (МК-1107) [9, 8] и производные бензофенона (GW678248) [22, 23], которые продемонстрировали ингибирующую активность как в отношении дикого, так и в отношении большинства мутантных штаммов ВИЧ-1 в клеточных культурах в наномолярном диапазоне концентраций. Ключевыми особенностями данных соединений являются способность к образованию водородных связей с главной цепью фермента – обратной транскриптазы ВИЧ – а также высокая конформационная мобильность их молекул. Однако основным недостатком данных соединений является относительно высокая токсичность.

Недавно нами были синтезированы соединения ряда 1, содержащие в своем составе остаток урацила, связанный с бензофеноновым фрагментом коротким мостиком, и изучены их вирусингибиторные свойства. Было показано, что соединения являются эффективными ингибиторами репродукции ВИЧ-1 в культуре МТ4 клеток и ключевого фермента репликации вируса — обратной транскриптазы как дикого типа, так и отношении большинства его мутантных вариантов. Однако соединения оказались практически неактивными в отношении V106A мутанта [1].

$$R_3$$
 $R_3$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_1$ 

Цель исследования. В этой связи нами была предпринята попытка синтезировать соединения, которые были бы лишены данного недостатка. В качестве основы новых молекул 2 выступили соединения ряда 1, которые несли дополнительный феноксиэтильный заместитель у атома азота остатка урацила.

# Результаты исследования и их обсуждение

Их синтез заключался в обработке 1-[2-(фенокси)этил]производных урацила **3**, способ получения которых нами был ранее описан [18], эквимолярным количе-

ством бромида 4 в растворе ДМФА в присутствии 1,5-кратного мольного избытка безводного карбоната калия при нагревании до  $80^{\circ}$ С в течение 20 ч. При этом образовывались соответствующие 3-бензофенон-замещенные 1-[2-(фенокси)этил] производные урацила  $2\mathbf{a}-2\mathbf{f}$ , как это показано на схеме (рисунок).

Чистоту полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопией. Физико-химические свойства представлены в таблице.

Схема синтеза 3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(фенокси)этил] производных урацила

Физико-химические свойства 3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(фенокси)этил] производных урацила 2a-2f

| Соединение | R      | Выход, % | $T_{_{\Pi\Pi}}$ , $^{\circ}$ C | R <sub>f</sub> * |
|------------|--------|----------|--------------------------------|------------------|
| 2a         | Н      | 70       | 133–135                        | 0,31             |
| 2b         | 3-Me   | 66       | 128,5–130                      | 0,46             |
| 2c         | 4-Me   | 83       | 127–129                        | 0,40             |
| 2d         | 4-t-Bu | 75       | 140–142                        | 0,30             |
| 2e         | 4-C1   | 90       | 148–149,5                      | 0,34             |
| 2f         | 4-CN   | 83       | 112–114                        | 0,31             |

Примечание. \* этилацетат-гексан, 1:1.

### Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР  $^1$ Н и  $^{13}$ С регистрировали на спектрометре «Вгикег Avance 400» (400 МГц для  $^1$ Н и 100 МГц для  $^{13}$ С) в ССІ $_4$  и ДМСО-D $_6$ , внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Мегк TLS Silica gel 60  $F_{254}$ » (Германия), используя в качестве элюента смесь этилацетат-гексан (1:1). Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Для флэшхроматографии использовали Kieselgel 60—200 µm, 60 A (Acros Organics). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Меl-Тетр3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общая методика получения 3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4хлорфенокси]этил]-1-[2-(фенокси)этил] производных урацила 2a – 2f. К раствору 1,77 ммоль производного урацила 3 в 10 мл безводного ДМФА прибавили 0,4 г (2,89 ммоль) карбоната калия, полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 1 ч, затем прибавили 0,65 г (1,77 ммоль) 1-бром-2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси] этана (4) и реакционную массу перемешивали при той же температуре еще 20 ч. Охладили до комнатной температуры, профильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении, остаток экстрагировали горячим хлороформом, экстракт упарили и остаток чистили флэш-хроматографией на силикагеле и перекристаллизовали из смеси этилацетат-гексан (1:1).

3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(фенокси)этил] урацила (2а). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., J (Гц): 2.28 (6H, c, 2×CH<sub>3</sub>), 3,91 (2H, т, J = 6,6, CH<sub>2</sub>), 3,99 (2H, т, J = 5,3, CH<sub>2</sub>), 4,10 (2H, т, J = 6,1), 4,13 (2H, т, J = 4,9), 5,57 (1H, д, J = 7,8, H-5), 6,89–6,95 (2H, м, H-6", H-4"), 7,23–7,28 (7H, м, H-2', H-4', H-6', H-2"', H-5"', H-6"'), 7,31 (1H, д, J = 2,7, H-3"), 7,53 (1H, дд, J = 9,0 и 2,6, H-5"), 7,62 (1H, д, J = 8,1, H-6). <sup>13</sup>**С ЯМР-спектр** (ДМСО-D<sub>2</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21,1; 48,4; 64,9; 65,3; 100,0; 114,8; 115,0; 121,3; 125,1; 127,2; 128,4; 129,8; 131,0; 131,5; 135,4; 136,8; 138,1; 145,0; 151,2; 154,5; 158,3; 162,5; 194,2.

3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(4-метилфенокси) этил]урацила (2c).  $^{1}H$ ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.,  $J(\Gamma_{\rm II})$ : 2,19 (3H, c, CH<sub>2</sub>), 2,27 (6H, c,  $2\times CH_3$ ), 3,91 (2H, T, J = 6,3,  $CH_3$ ), 3,96 (2H, T, J = 5,1, CH<sub>2</sub>), 4,07–4,11 (4H, M, 2×СH<sub>2</sub>), 5,55 (1H, д, J = 7.8, H-5), 6,77 (2H, д, J = 8,6, H-3", H-5"), 7,04 (2H, д, J = 8,0, H-2", H-6"), 7,23–7,24 (4H, м, H-2', H-4', H-6', H-6"), 7,29 (1H, д, *J* = 2,6, H-3"), 7,50 (1H, дд, J=8,9 и 2,8, H-5"), 7,59 (1H, д,J = 7.8, H-6). <sup>13</sup>С **ЯМР-спектр** (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20,4; 21,0; 48,4; 65,0; 65,4; 100,0; 114,6; 115,0; 125,1; 127,2; 128,4; 130,0; 130,2; 131,0; 131,5; 135,3; 136,9; 138,1; 145,0; 151,2; 154,4; 156,2; 162,5; 194,2.

 $3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(4-трет-бутилфенокси)этил]урацила (2d). 

<sup>1</sup>Н ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), <math>\delta$ , м.д., J (Гц): 1,22 (9H, c, 3×CH<sub>2</sub>), 2,27 (6H, c, 2×CH<sub>3</sub>), 3,91 (2H, т, J=6,3, CH<sub>2</sub>), 3,97 (2H, т, J=5,7, CH<sub>2</sub>), 4,09-4,11 (4H, м, 2×CH<sub>2</sub>), 5,55 (1H, д, J=7,9, H-5),  $\delta$ ,81 (2H, д, J=8,6, H-3", H-5"), 7,23–7,26 (6H, м, H-2', H-4', H-6', H-6'', H-2", H-6"), 7,30 (1H, д, J=2,7, H-3"), 7,52 (1H,

дд, J = 8,8 и 2,7, H-5"), 7,61 (1H, д, J = 7,8, H-6). <sup>13</sup>**С ЯМР-спектр** (ДМСО-D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21,1; 31,6; 34,1; 48,5; 64,9; 65,3; 100,0; 114,3; 115,0; 125,1; 126,4; 127,2; 128,4; 131,0; 131,5; 135,4; 136,8; 138,1; 143,5; 145,0; 151,2; 154,5; 156,0; 162,5; 194,2.

3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси] этил]-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]урацила (2e). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>0</sub>),  $\delta$ , м.д., J (Гц): 2,27 (6H, c, 2×CH<sub>3</sub>), 3,91 (2H, т, J = 6,6, CH<sub>2</sub>), 3,98 (2H, т, J = 5,4, CH<sub>2</sub>), 4,10 (2H, т, J = 6,1, CH<sub>2</sub>), 4,13 (2H, т, J = 5,1, CH<sub>2</sub>), 5,56 (1H, д, J = 7,9, H-5), 6,93 (2H, д, J = 9,0, H-3", H-5"), 7,22 (1H, c, H-4'), 7,24-7,25 (3H, м, H-2', H-6', H-6''), 7,28-7,31 (3H, м, H-3", H-2", H-6"), 7,53 (1H, дд, J = 8,8 и 2,7, H-5"), 7,61 (1H, д, J = 7,8, H-6). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>2</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21,1; 48,3; 64,9; 65,7; 100,1; 115,0; 116,6; 125,0; 125,1; 127,2; 128,4; 129,6; 131,0; 131,5; 135,4; 136,8; 138,1; 145,0; 151,2; 154,5; 157,1; 162,5; 194,2.

3-[2-[2-(3,5-диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил]-1-[2-(4-цианофенокси]этил]-1-[2-(4-цианофенокси)этил]урацила (2f). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., J (Гп): 2,28 (6H, с, 2×СН<sub>3</sub>), 3,91 (2H, т, J = 6,3, CH<sub>2</sub>), 4,01 (2H, т, J = 5,8, CH<sub>2</sub>), 4,10 (2H, т, J = 6,1, CH<sub>2</sub>), 4,24 (2H, т, J = 5,1, CH<sub>2</sub>), 5,57 (1H, д, J = 7,8, H-5), 7,08 (2H, д, J = 8,8, H-3", H-5"), 7,22 (1H, с, H-4'), 7,24–7,25 (3H, м, H-2', H-6', H-6"), 7,30 (1H, д, J = 2,4, H-3"), 7,53 (1H, дд, J = 9,1 и 2,7, H-5"), 7,75 (1H, д, J = 7,8, H-6). <sup>13</sup>**С ЯМР-спектр** (ДМСО-D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21,1; 48,1; 60,1; 64,9; 65,9; 100,1; 103,6; 115,0; 115,9; 119,3; 125,1; 127,2; 128,4; 131,0; 131,5; 134,5; 135,3; 136,8; 138,1; 145,0; 151,2; 154,5; 161,7; 162,5; 194,2.

### Выводы

В ходе проведенной работы осуществлен синтез 6 новых производных урацила, содержащих бензофеноновый фрагмент, связанный коротким мостиком с положением 3 гетероцикла. Полученные соединения представляют интерес как потенциальные анти-ВИЧ-1 агенты.

Настоящая работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-91440.

### Список литературы/References

- 1. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents / M.S. Novikov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. № 19. P. 5794–5802.
- 2. Aronis M.L. Disseminated Histoplasma capsulatum and Cryptococcus neoformans co-infection in patients with AIDS / Aronis M.L., dos Santos R.P., Goldani L.Z. // Mycopathologia. 2011. Vol. 172. № 3. P. 233–236.
- 3. Castro M. Treatment and prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia // Semin. Respir. Infect. 1998. Vol. 13. № 4. P. 296–303.

- 4. Clinical features and outcomes of HIV-related cytomegalovirus pneumonia / Salomon N. [et al.] // AIDS. 1997. Vol. 11.  $N_2$  3. P. 319–324.
- 5. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient // Parassitologia. 2008. Vol. 50. N 1-2. P. 45-50.
- 6. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: natural history and clinical predictors / D.Y. Lin [et al.] // Retina -2002.- Vol. 22.- №3. P. 268-277.
- 7. Deeks E.D. Etravirine / Deeks E.D., Keating G.M. // Drugs 2008. Vol. 68. № 16. P. 2357–2372.
- 8. Design and Synthesis of Conformationally Constrained Inhibitors of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase / R. Gomez [at al.] // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 16. P. 7920–7933.
- 9. Discovery of 3-{5-[(6-amino-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridine-3-yl)methoxy]-2-chlorophenoxy}-5-chlorobenzonitrile (MK-4965): a potent, orally bioavailable HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with improved potency against key mutant viruses / T.J. Tucker [at al.] // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. № 20. P. 6503–6511.
- 10. Disseminated histoplasmosis with cutaneous lesions in an HIV patient / S. Mahy [et al.] // Eur. J. Dermatol. -2011.- Vol. 21.- No 1.- P. 128-129.
- 11. Feller L. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review / Feller L., Wood N.H., Lemmer J. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. -2007. Vol. 104. N<sub>2</sub> 4. P. 455–460.
- 12. Freedman E. Epidemiology of herpes and HIV co-infection // J. HIV Ther. -2004.- Vol. 9.-  $\cancel{N}$  1.- P. 4-8.
- 13. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in Cryptosporidium parvum and Blastocystis hominis infections / M. Amenta [et al.] // J. Chemother. 1999. Vol. 11. N = 5. P. 391–395.
- 14. Karakousis P.C. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy / Karakousis P.C., Moore R.D., Chaisson R.E. // Lancet Infect Dis. -2004. Vol. 4. No 9. P. 557–565.
- 15. Marie-Pierre de Bethune M.-P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989–2009) // Antiviral Res. 2010. Vol 85. N $\!\!\!$  1. P 75–90

- 17. Minority variants associated with resistance to HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors during primary infection / F. Nicot [et al.] // J. Clin. Virol. -2012. Vol. 55. No. 2. P. 107–113.
- 18. Novikov M.S., Ozerov A.A. The Silyl Method for the Synthesis of 1[-2(Phenoxy)ethyl]uracils // Chem. Heterocycl. Compd. -2005. Vol. 41. N<sub>2</sub> 7. P. 905–908.
- 19. Pereira-Chioccola V.L. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients / Pereira-Chioccola V.L., Vidal J.E., Su C. // Future Microbiol. 2009. Vol. 4. № 10. P. 1363–1379.
- 20. Prevalence of etravirine resistance associated mutations in HIV-1 strains isolated from infected individuals failing efavirenz: comparison between subtype B and non-B genetic variants / J. Pereira-Vaz [et al.] // J. Med. Virol. 2012. Vol.  $84. N \cdot 4. P \cdot 551-554.$
- 21. Rilpivirine: a new addition to the anti-HIV-1 armamentarium / C.D. Miller [et al.] // Drugs Today.  $-2011. \text{Vol.} 47. N_{\text{2}} 1. P. 5-15.$
- 22. Romines K.R. Structure-Activity Relationship Studies of Novel Benzophenones Leading to the Discovery of a Potent, Next Generation HIV Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor // J. Med. Chem. −2006. − Vol. 49. − № 2. − P. 727–739.
- 23. Structural Basis for the Improved Drug Resistance Profile of New Generation Benzophenone Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors / J. Ren [et al.] // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. N $\!\!_{2}$  16. P. 5000–5008.
- 24. Sweet S.P. Candida albicans isolates from HIV-infected and AIDS patients exhibit enhanced adherence to epithelial cells / Sweet S.P., Cookson S., Challacombe S.J. // J. Med. Microbiol. 1995. Vol. 43. N2 6. P. 452–457.
  - 25. UNAIDS, 2014.
- 26. Wainberg M.A. 25 years of HIV-1 research progress and perspectives / Wainberg M.A., Jeang K.-T. // BMC Medicine 2008. Vol. 6. P. 31.

#### Рецензенты:

Симонян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.