УДК 615.281.8:547.854.4

# СИНТЕЗ S-(4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ТИОУРАЦИЛОВ КАК ВЕРОЯТНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

#### <sup>1</sup>Гейсман А.Н., <sup>2</sup>Лысенко К.Н.

¹ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»,
Волгоград, e-mail: geisman-l@mail.ru;
²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: insight84@mail.ru

Путем направленного синтеза были получены аналоги 5- и 6-замещенных производных 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (2-тиоурацила), содержащие диарильный 4-феноксианилиновый фрагмент, связанный с гетероциклическим ядром посредством ацетамидного линкера. Исходные аналоги 2-тиоурацила были получены с использованием литературных методик конденсации тиомочевины с различными производными этил-4-оксобутаноата (ацетоуксусного эфира). Полученные 2-тиоурацилы подвергали селективному S-алкилированию 2-хлор-N-(4-феноксифенил)ацетамидом в среде диметилформамида в присутствии карбоната калия в качестве основания. Целевые соединения образовывались с выходами 63–76 %. Структуры синтезированных целевых и промежуточных соединений доказаны методами <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>С-ЯМР спектроскопии, чистота — методом тонкослойной хроматографии. Благодаря комбинации нескольких фармакофорных фрагментов (диарилэфирного, арилацетамидного, а также привилегированной основы 2-тиоурацила) полученные вещества рассматриваются как кандидаты в противовирусные агенты широкого профиля действия.

Ключевые слова: производные 2-тиоурацила, производные дифенилового эфира, противовирусные агенты, гепатит C, ВИЧ

## THE SYNTHESIS OF S-(4-PHENOXYPHENYL)ACETAMIDE DERIVATIVES OF 6-SUBSTITUTED 2-THIOURACILS AS POSSIBLE ANTIVIRAL AGENTS

#### <sup>1</sup>Geysman A.N., <sup>2</sup>Lysenko K.N.

<sup>1</sup>Volgograd Centre for Medical Research, Volgograd, e-mail: geisman-1@mail.ru; <sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: insight84@mail.ru

Analogs of 5- and 6-substituted derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (2-thiouracil) containing a diaryl-type 4-phenoxyaniline group connected to heterocyclic core via acetamide linker were synthesized. Starting 2-thiouracil analogs were obtained via condensation of thiourea with different ethyl-4-oxobutanoate (acetoacetic ether) derivatives as previously described. Resulting 2-thiouracils were subjected to selective S-alkylation with 2-chloro-N-(4-phenoxyphenyl)acetamide in dimethylformamide with potassium carbonate as base. Target compounds were afforded in 63-76% yields. The structures of target compounds were confirmed by <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy, their purity was checked by thin layer chromatography. Target structures combine several pharmacophore motifs (diaryl ether, arylacetamide and 2-thiouracil as privileged scaffold) and can be considered as prospective broad spectrum antiviral agents.

Keywords: 2-thiouracil derivatives, diphenyl ether derivatives, antiviral agents, hepatitic C virus, HIV

Вирусные инфекции представляют серьезную угрозу современной цивилизации в связи с чрезвычайно высокими темпами изменчивости вирусов, способности их к длительному персистированию в организме, влиянии на иммунную систему, что делает эрадикацию таких инфекций затруднительной. Летальность от некоторых видов вирусных инфекций остается довольно высокой, несмотря на форсированную разработку вакцин и противовирусных агентов. Актуальность проблемы коморбидности некоторых инфекций, связанной с путями их распространения, в частности ВИЧ и вирусных гепатитов,

делает очевидной необходимость поиска соединений, способных оказывать одновременное действие на несколько вирусных мишеней [8].

В качестве исходного билдинг-блока для создания новых потенциальных противовирусных агентов нами предложен фрагмент дифенилового эфира. Диарилэфирный фармакофор является одним из характерных структурных элементов ингибиторов РНК-содержащих вирусов семейства Flaviviridae, таких как вирусы лихорадки Денге, лихорадки Западного Нила (соединение 1) [13], а также вируса гепатита С (2-3) [11, 12].

2

На основе диароматического каркаса были разработаны различные семейства ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) ВИЧ (ННИОТ), обладающие активностью в диапазоне от микродо пикомолярного уровня концентраций (4-5) [5, 6, 9, 10]. **Целью** настоящего исследования является синтез новых 5- и 6-замещенных производных тиоурацила, содержащих диарилэфирный фармакофор, связанный ацетамидным линкером с атомом серы, в качестве потенциальных антивирусных агентов широкого спектра действия.

Замещенные производные 2-тиоурацила зарекомендовали себя как высокоэффективные ингибиторы репродукции ВИЧ [1]. На основе гетероциклического фрагмента 2-тиоурацила разработана группа ННИОТ — S-DABO (дигидроалкилтиобензилокспиримидины), содержащие арильный заместитель в положении 6 и замещенные по атому серы вторым ароматическим фрагментом через ацетамидный линкер (6). Среди производных данного класса известны противовирусные агенты двойного действия, активные в отношении ВИЧ и вируса гриппа (подтипов Н1N1 и Н3N2) [14, 15].

5

6

### Результаты исследования и их обсуждение

Синтез целевых S-замещенных производных 2-тиоурацила был проведен в два этапа. На первом этапе взаимодействием тиомочевины и замещенных производных ацетоуксусного эфира (7-15) в растворе метанола в присутствии метилата натрия в качестве основания в соответствии с известной методикой [2, 3] были получены

соответствующие 2-тиоурацилы. На втором этапе обработкой тиоурацилов (16-24) 2-хлор-N-(4-феноксифенил)ацетамидом (25), полученным по ранее описанной методике [7], были синтезированы целевые S-(4-феноксифенил)ацетамидные производные 2-тиоурацилов (26-34) [4] (рисунок).

Физико-химические характеристики и выходы целевых продуктов приведены в таблице.

$$R^{1}$$
  $R^{2}$   $R^{$ 

Схема синтеза S-(4-феноксифенил)ацетамидных производных 6-замещенных 2-тиоурацилов

Физико-химические характеристики S-(4-феноксифенил)ацетамидных производных 6-замещенных 2-тиоурацилов

Соединения	$R^1$	$\mathbb{R}^2$	Выход, %	Тпл, °С	$ m R_f^{*}$
26	CH <sub>3</sub>	Н	76	218–220	0,21
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	67	239–241	0,56
28	н-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	Н	73	218–220	0,55
29	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	64	220–221	0,68
30	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	63	212–213	0,67
31	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-CH <sub>2</sub>	Н	72	252,5–254,5	0,61
32	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>	Н	68	220–221	0,63
33	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -CH-O-CH <sub>2</sub>	Н	75	194–195	0,66
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>	Н	66	198–199	0,57

Примечание. \* толуол-ацетон 1:2.

#### Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР  $^{1}$ Н- и  $^{13}$ С регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц для  $^{1}$ Н-, 100 МГц для  $^{13}$ С) в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Merck TLC Silica gel 60  $F_{254}$ , проявление в УФ-свете с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

2-[(4-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил) сульфанил]-N-(4феноксифенил)-ацетамид (26). К раствору 1,00 г (7,00 ммоль) 6-метил-2-тиоксо-2,3дигидропиримидин-4(1H)-она (16) в 15 мл диметилформамида добавляли 1,16 г (8,40 ммоль) прокаленного калия карбоната. Полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуре, после чего прибавляли 1,92 г (7,35 ммоль) 2-хлор-N-(4феноксифенил)ацетамида (25). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, фильтровали, фильтрат упарили в вакууме. К полученному остатку прибавляли 50 мл воды и 5 мл ледяной уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из смеси изопропанол-диметилформамид (3:1). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.,  $J(\Gamma_{\rm II})$ : 2;14 c (3H, CH<sub>3</sub>), 4;06 c (2H, CH<sub>2</sub>), 5,99 c (1H, H-5), 6,94–7,00 м (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,07–7,11 м (1H, H-4"), 7,33–7,37 м (2H, H-3", H-5") 7,58–7,60 м (2H, H-2", H-6"), 10,31 с (1H, CO–NH). <sup>13</sup>С ЯМР-спектр, б, м.д.: 23,47; 35,37; 107,05; 118,21; 119,80; 121,20; 123,32; 130,27; 135,10; 152,22; 157,62; 166,12,

Соединения **27-34** были получены аналогично из соответствующих 2-тиоурацилов **17-25** и 2-хлор-N-(4-феноксифенил)ацетамида (**25**).

**2-[(4;5-Диметил-6-оксо-1;6-дигид-ропиримидин-2-ил)сульфанил]-***N*-(**4-феноксифенил)-ацетамид** (**27**). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J (Гц): 1,86 с (3H, С<sup>5</sup>–СН<sub>3</sub>), 2,16 с (3H, С<sup>6</sup>–СН<sub>3</sub>), 4,03 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6,94–7,01 м (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,07–7,11 т (1H, J = 7,46; H-4"), 7,34-7,38 м (2H, H-3", H-5"), 7,57–7,59 м (2H, H-2", H-6"), 10,28 с (1H, CO–NH), 12,54 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>С ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 10,71; 35,21; 118,22; 119,80; 121,18; 123,33; 130,28; 135,12; 152,21; 157,62; 166,18,

**2-[(6-Оксо-4-пропил-1;6-дигид- ропиримидин-2-ил)сульфанил]-** N-(4-**феноксифенил)-ацетамид** (28). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J ( $\Gamma$ ц): 0,73–0,77  $\Gamma$  (3H,

J = 7,34; CH<sub>3</sub>), 1,50–1,55 м (2H,  $\underline{\text{CH}}_2$ –CH<sub>4</sub>), 2,31-2,34 т (2H, J = 7,34;  $\underline{\text{CH}}_2$ –C<sup>6</sup>), 4,04 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 5,95 уш. с (1H, H-5), 6,92–7,01 м (4H, H-2′; H-3′, H-5′, H-6′), 7,07–7,10 т (1H, J = 7,34; H-4″), 7,32–7,38 м (2H, H-3″, H-5″), 7,57–7,61 м (2H, H-2″, H-6″), 10,26 с (1H, CO-NH), 12,56 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 13,76; 20,88; 35,37; 118,12; 119,81; 121,04; 123,28; 130,26; 135,31; 152,06; 157,69; 166,00,

**2-[(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1;6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-***N*-(**4-фенокси-фенил)ацетамид** (**29**). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J (Гц): 2,15 с (3H, СН<sub>3</sub>), 3,73 с (2H, СН<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>Н<sub>3</sub>), 4,06 с (2H, SCH<sub>3</sub>), 6,93–7,00 м (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,07–7,17 м (4H, H-4", H-2", H-4"', H-6"), 7,22–7,25 м (2H, H-3"', H-5"), 7,33–7,37 м (2H, H-3", H-5"), 7,56–7,60 м (2H, H-2", H-6"), 10,29 с (1H, CO–NH), 12,73 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>С ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 30,34; 35,26; 118,23; 119,78; 121,20; 123,34; 126,19; 128,32; 128,63; 130,28; 135,09; 140,08; 152,23; 157,60; 166,08,

**2-{[4-Метил-6-оксо-5-(2-фенокси- этил)-1;6-дигидропиримидин-2-ил] сульфанил}-***N***-(4-феноксифенил)ацета- мид (30)**. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.,  $J(\Gamma$ ш): 2,24 с (3H, CH,), 2,80–2,83 т (2H, J = 6,8; CH,—  $C^5$ ), 4,00–4,03 т (2H, J = 7,0;  $\underline{CH}$ ,0), 4,06 с (2H, SCH,), 6,87–7,01 м (7H, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2'', H-4'', H-6'''), 7,07-7,11 т (1H, J = 7,34; H-4"), 7,22-7,26 т (2H, J = 7,83; H-3''', H-5'''), 7,33–7,37 т (2H, J = 7,95; H-3", H-5"), 7,58–7,61 м (2H, H-2", H-6"), 10,30 с (1H, CO-NH), 12,73 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 21,77; 25,61; 35,24; 65,57; 114,60; 118,24; 119,78; 120,77; 121,20; 123,33; 129,78; 130,27; 135,11; 152,25; 157,61; 158,66; 166,11,

2-{[6-Оксо-4-((4-метилфенокси) метил)-1;6-дигидропиримидин-2-ил] сульфанил}-N-(4-феноксифенил)ацетамид (31). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J ( $\Gamma$ ц): 2,20 с (3H, CH,), 4,09 с (2H, SCH,), 4,81 с (2H, CH,-C6), 6,12 уш. с (1H, H-5), 6,78–6,80 д (2H, J = 8,56; H-3′, H-5′), 6,92–6,94 д (2H, J = 7,83; H-2″, H-6″), 6,98–7,00 м (2H, H-2′, H-6′), 7,03–7,10 м (3H, H-4″, H-3″, H-5″), 7,31–7,35 м (2H, H-3″, H-5″), 7,61–7,63 д (2H, J = 9,05; H-2″, H-6″), 10,30 с (1H, CO–NH), 12,81 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>C ЯМРспектр,  $\delta$ , м.д.: 20,37; 35,50; 68,68; 114,77; 118,19; 119,81; 121,19; 123,31; 130,25; 135,15; 152,24; 155,76; 157,61; 166,00,

2-{[4-(((4-Метилбензил)окси)метил)-6-оксо-1;6-дигидропиримидин-2-ил] сульфанил}-*N*-(4-феноксифенил)ацетамид (32). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр, δ, м.д., *J* (Гц): 2,26 с (3H, CH<sub>2</sub>), 4,04 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4,24 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>), 4,50 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>"), 6,13 уш. с

(1H, H-5), 6,94–6,98 m (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,08–7,14 m (3H, H-4", H-3"', H-5"'), 7,20–7,22 m (2H, H-2"', H-6"'), 7,33–7,37 m (2H, H-3", H-5"), 7,54–7,56 m (2H, H-2", H-6"), 10,24 c (1H, CO–NH), 12,70 ym. c (1H, N³H).  $^{13}$ C ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 21,06; 35,37; 70,72; 72,27; 118,22; 119,76; 121,23; 123,34; 128,04; 129,21; 130,28; 153,03; 137,15; 152,24; 157,61; 165,96,

2-{[4-((Дифенилметокси)метил)-6-оксо-1;6-дигидропиримидин-2-ил] сульфанил}-*N*-(4-феноксифенил)ацетамид (33). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J (Гц): 4,00 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4,23 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>), 5,59 с (1H, CH), 6,21 уш. с (1H, H-5), 6,94–6,98 м (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,09-7,13 м (1H, H-4"), 7,21–7,25 м (2H, H-3", H-5"), 7,30–7,40 м (10H, ароматические H), 7,47–7,50 м (2H, J= 8,8; H-2", H-6"), 10,18 с (1H, CO-NH), 12,77 уш. с (1H, N³H). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д.: 35,35; 69,54; 82,80; 118,31; 119,71; 121,24; 123,39; 126,82; 127,80; 128,78; 130,29; 134,94; 142,24; 152,29; 157,58,

2-[(6-Оксо-4-((2-феноксиэтокси) метил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил] сульфанил}-N-(4-феноксифенил)ацетамид (34). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр,  $\delta$ , м.д., J (Гц): 3,79–3,82 дд (2H, J = 5,38 и 3,67;  $C^6$ – $CH_2$ –O– <u>СН</u><sub>2</sub>), 4,06 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4,08–4,10 дд <sup>2</sup>(2H, J = 5,38 и 3,42;  $C_6H_5 - O - \underline{CH}_2$ ), 4,33 с (2H,  $CH_2-C^6$ ), 6,17 ym. c (1H, H-5), 6,90–7,00 м (7H, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2"', H-4"', H-6"), 7,07-7,11 M (1H, H-4"), 7,24-7,28 M (2H, H-3", H-5"), 7,33-7,37 м (2H, H-3", H-5"), 7,57–7,61 m (2H, H-2", H-6"), 10,27 c (1H, CO–NH), 12,74 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H). <sup>13</sup>С ЯМР-спектр, б, м.д.: 35,38; 67,23; 69,50; 71,76; 114,73; 118,23; 119,78; 120,95; 121,21; 123,34; 129,80; 130,28; 135,08; 152,26; 157,59; 158,71; 165,95,

#### Выводы

Осуществлен синтез 9 новых, не описанных в литературе S-ацетанилидных производных 2-тиоурацила, содержащих диарилэфирный фармакофор. Полученные соединения рассматриваются как перспективные противовирусные агенты.

#### Список литературы

- 1. Гейсман, А.Н. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы диарильной структуры: подходы к молекулярному конструированию и химическому синтезу (обзор) / А.Н. Гейсман, М.С. Новиков // Известия Волгоградского государственного технического ун-та. 2013. Т. 11. № 19 (122). С. 5–24.
- 2. Гейсман А.Н. Синтез 1,6-бис[(бензилокси)метил] производных урацила и их 1-алкоксиметильных аналогов / А.Н. Гейсман, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Фундам. исслед. -2013. -№ 10–15. C. 3477–3480.

- 3. Новиков М.С. Синтез 5-[2-(фенокси)этил]производных 6-метилурацила, 6-метил-2-тиоурацила и 2-амино-6-метилпиримидин-4(3H)-она / М.С. Новиков, А.А. Озеров, О.Г. Сим // Химия гетероцикл. соединений. 2005. № 8. С. 1213—1218.
- 4. Новиков М.С. Синтез и анти-ВИЧ-1 активность 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]-пиримидин-4(3H)-онов / М.С. Новиков, А.А. Озеров, О.Г. Сим, Р. У. Букхайт // Химия гетероцикл. соединений. -2004. -№ 1. C. 35–42.
- 5. Прокофьева М.М. Бензофеноновые производные пиримидинов эффективные ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 дикого типа и лекарственно-устойчивых форм / М.М. Прокофьева, В.Т. Вапусев-Эллистон, А.В. Иванов, С.Н. Кочетков, М.С. Новиков, В.С.Прасолов //Докладыакадемиинаук.—2012.—Т.447.—№ 3.—С. 338—339.
- 6. Bollini M. Computationally-guided optimization of a docking hit to yield catechol diethers as potent anti-HIV agents / M. Bollini, R.A. Domaoal, V.V. Thakur, R. Gallardo-Macias, K.A. Spasov, K.S. Anderson, W.L. Jorgensen // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54, № 24. P. 8582–8591.
- 7. Cho S.-D. A one-pot synthesis of pyrido[2,3-b][1,4] oxazin-2-ones / S.-D. Cho, Y.-D. Park, J.-J. Kim, S.-G. Lee, C. Ma, S.-Y. Song, W.-H. Joo, J. R. Falck, M. Shiro, D.-S. Shin, Y.-J. Yoon // J. Org. Chem., 2003, Vol. 68, № 20, P. 7918–7920.
- 8. Coppola N. Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection / N. Coppola, S. Martini, M. Pisaturo, C. Sagnelli, P. Filippini, E. Sagnelli // World J. Virol, 2015. Vol. 4, № 1. P. 1–12.
- 9. Matyugina E.S. Structure-activity evaluation of new uracil-based non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase / E.S. Matyugina, V.T. Valuev-Elliston, A.N. Geisman, M.S. Novikov, A.O. Chizhov, S.N. Kochetkov, K.L. Seley-Radtke, A.L. Khandazhinskaya // MedChemComm. 2013.-N 4. P. 1443–1451.
- 10. Novikov M.S. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy) ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents/ M. S. Novikov, O.N. Ivanova, A.V. Ivanov, A.A. Ozerov, V.T. Valuev-Elliston, K.Temburnikar, G.V. Gurskaya, S.N. Kochetkov, C. Pannecouque, J. Balzarini, K.L. Seley-Radtke // Bioorg. Med. Chem. − 2011. − Vol.19. − № 19. − P. 5794–5802.
- 11. Pfefferkorn J.A. Inhibitors of HCV NS5B polymerase. Part 2: Evaluation of the northern region of (2Z)-2-benzoylamino-3-(4-phenoxy-phenyl)-acrylic acid / J.A. Pfefferkorn, R. Nugent, R.J. Gross, M. Greene, M.A. Mitchell, M.T. Reding, L.A. Funk, R. Anderson, P.A. Wells, J.A. Shelly, R. Anstadt, B.C. Finzel, M.S. Harris, R.E. Kilkuskie, L.A. Kopta, F.J. Schwende // Bioorg. Med. Chem. Lett. − 2005. − Vol. 15. − № 11. − № 2812-2818
- 12. Stammers T.A. Anthranilic acid-based Thumb Pocket 2 HCV NS5B polymerase inhibitors with sub-micromolar potency in the cell-based replicon assay / T.A. Stammers, R. Coulombe, M. Duplessis, G. Fazal, A. Gagnon, M. Garneau, S. Goulet, A. Jakalian, S. LaPlante, J. Rancourt, B. Thavonekham, D. Wernic, G. Kukolj, P.L. Beaulieu // Bioorg. Med. Chem. Lett. − 2013. − Vol. 23, № 24. − P. 6879−6885.
- 13. Tiew K.–C. Inhibition of Dengue virus and West Nile virus proteases by click chemistry- derived benz[d]isothiazol-3(2H)-one derivatives / K.-C. Tiew, D. Dou, T. Teramoto, H. Lai, K.R. Alliston, G.H. Lushington, R. Padmanabhan, W.C. Groutas // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20, № 3. P. 1213–1221.
- 14. Yu M. Discovery of dihydro-alkyloxy-benzyloxopyrimidines as promising anti-influenza virus agents / M. Yu, A. Liu, G. Du, L. Naesens, E. Vanderlinden, E. De Clercq, X. Liu // Chem. Biol. Drug Des. − 2011. − Vol. 78, № 4. − P. 596–602.
- 15. Yu M. Synthesis and biological evaluation of 6-substituted 5-alkyl-2-(phenylamino-carbonylmethylthio) pyrimidin-4(3H)-ones as potent HIV-1 NNRTIs / M. Yu, Z. Li, S. Liu, E. Fan, C. Pannecouque, E. De Clercq, X. Liu // ChemMedChem. − 2011. − Vol. 6, № 5. − P. 826–833.

#### References

- 1. Geysman A.N., Novikov M.S. *Izv. Volgogradsk. Gos. Tech. Un-ta*, 2013, Vol. 11, no. 19 (122), pp. 5–24.
- $2.\ Geysman\ A.N.$  [et al.],  $\it Fundament.\ Issledov,\ 2013,$  no. 10–15, pp. 3477–3480.
- 3. Novikov M.S., Ozerov A.A, Sim O.G., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 2005, no. 8, pp. 1213–1218.
- 4. Novikov M.S., Ozerov A.A, Sim O.G., Khim. Geterotsikl. Soedin., 2004, no. 1, pp. 35–42.
- 5. Prokofjeva M.M. [et al.], *Doklady akad. nauk*, 2012, 447, no. 3, pp. 338–339.
- 6. Bollini M. [et al.], *J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 54, no. 24, pp. 8582–8591.
- 7. Cho S.-D. [et al.], *J. Org. Chem.*, 2003, Vol. 68, no. 20, pp. 7918–7920.
- 8. Coppola N. [et al], World J. Virol, 2015, Vol. 4, no. 1, pp. 1–12.
- 9. Matyugina E.S. [et al.], *MedChemComm.*, 2013, no. 4, pp. 1443-1451.
- 10. Novikov M.S. [et al.], *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol.19, no. 19, pp. 5794–5802.
- 11. Pfefferkorn J.A. [et al.], *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, Vol. 15, no. 11, pp. 2812–2818.

- 12. Stammers T.A. [et al.], *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, Vol. 23, no. 24, pp. 6879–6885.
- 13. Tiew K.-C. [et al.], *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, no. 3, pp. 1213–1221
- 14. Yu M. [et al.], *Chem. Biol. Drug Des.*, 2011, Vol. 78, no. 4, pp. 596–602.
- $15.\;Yu\;M.\;[et\;al.],\;\textit{ChemMedChem.},\;2011,\;Vol.\;6,\;no.\;5,\\pp.\;826–833.$

#### Рецензенты:

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Симонян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.