

М. С. Новиков, А. А. Озеров, Ю. А. Орлова, Р. У. Букхайт<sup>а</sup>

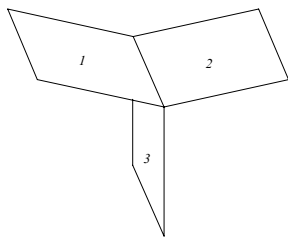
### СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА 1-{2-(ФЕНОКСИ)ЭТОКСИ]МЕТИЛ}ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

Осуществлен синтез новых 1-{2-(феноксид)этоксид]метил}производных урацила, содержащих различные заместители в положениях 5 и 6 пиримидинового цикла. Показано, что алкилирование триметилсилильных производных урацила 2-(4-хлорфеноксид)- и 2-(4-метилфеноксид)этоксидметилхлоридом в условиях реакции Гилберта–Джонсона ведет к продуктам N<sub>(1)</sub>-замещения. Найдено, что 1-{2-(феноксид)этоксид]метил}производные урацила обладают вирусингибирующими свойствами в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 *in vitro*. Наиболее активными соединениями являются производные 5-бром-6-метилурацила, которые подавляют репродукцию вируса на 50% в концентрациях 7.2 и 7.8 мкмоль/л.

**Ключевые слова:** 1-{2-(феноксид)этоксид]метил}производные урацила, синтез, анти-ВИЧ-1 активность.

С момента открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) как этиологического агента синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1, 2] до настоящего времени инфекция ВИЧ является серьезной клинической проблемой [3]. Применяемые в клинике препараты делятся на два основных класса: ингибиторы вирусной протеазы и обратной транскриптазы (ОТ). Их использование сопровождается серьезными побочными эффектами и возникновением резистентных штаммов ВИЧ [4]. Таким образом, поиск новых ингибиторов ВИЧ является чрезвычайно актуальной проблемой.

Большинство нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые применяются в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции и СПИД, согласно данным РСА, имеют бабочкообразную форму (рисунок). Они содержат в составе "крыла 1", находящегося в непосредственной близости к каталитическому сайту вирусного фермента, атомы азота, входящие в состав гетероцикла; в состав "крыла 2", находящегося в гидрофобном кармане фермента, входит ароматический фрагмент; нижняя часть "тела" бабочки соответствует липофильной области обратной транскриптазы [5–8]. Так, в производных НЕРТ (1-[(2-гидроксиэтоксид)метил]-6-(фенилтио)тимина **1** и их 6-бензильных аналогах **2**, обладающих высокой анти-ВИЧ-1 активностью, ароматический фрагмент, составляющий "крыло 2", связан с положением 6 урацила либо через атом серы, либо через метиленовую группу [9].

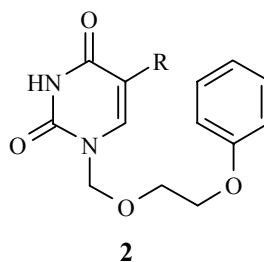
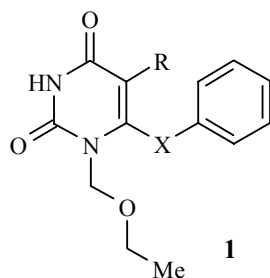


Бабочкообразная форма нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1:

1 – "крыло 1" (пиримидиновое основание);

2 – "крыло 2" (ароматическое ядро);

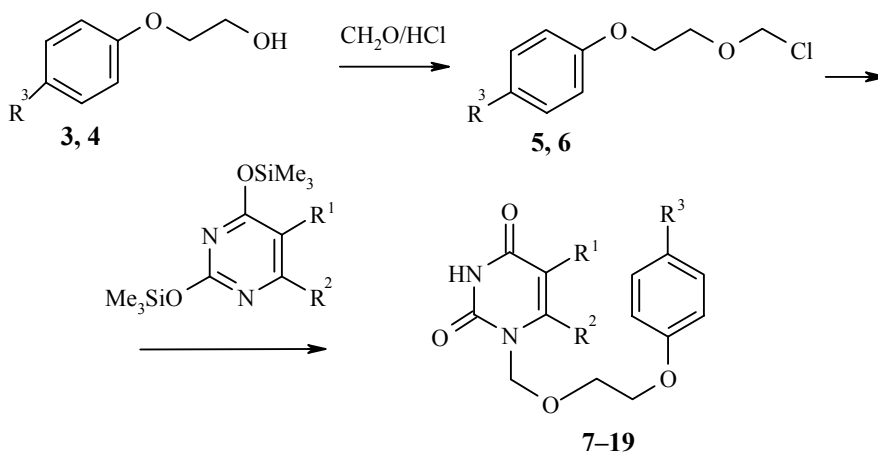
3 – "тело" бабочки (заместитель в положении N<sub>(1)</sub>)



1 X = S, CH<sub>2</sub>; 1, 2 R = алкил C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

Мы предположили, что при условии сохранения общей бабочкообразной структуры ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 его ароматический фрагмент может быть связан с остатком урацила не через положение 6, а через атом N<sub>(1)</sub>. При этом оптимальная длина связующей цепи должна быть равна пяти-шести углеродным и кислородным фрагментам. В этом случае могут образовываться "геометрические" аналоги 6-(фенилтио)- и 6-бензилурацилов.

Наиболее близкими структурами, соответствующими этому критерию, являются 1-{[2-(фенокси)этокс]метил}урацилы, в состав цепи которых входят три метиленовые группы и два атома кислорода. Их синтез был осуществлен в соответствии с приведенной ниже схемой.



7, 10, 13, 16 R<sup>1</sup> = H; 8, 11, 14, 17 R<sup>1</sup> = Br; 9, 12, 15, 18 R<sup>1</sup> = Me; 19 R<sup>1</sup> = Et;  
7-9, 13-15 R<sup>2</sup> = H; 10-12, 16-19 R<sup>2</sup> = Me; 3, 5, 7-12 R<sup>3</sup> = Cl; 4, 6, 13-19 R<sup>3</sup> = Me

Исходные 2-(4-хлорфенокси)этанол (3) или 2-(4-метилфенокси)этанол

(4) в условиях реакции Анри в присутствии параформа и газообразного хлористого водорода превращали в соответствующие 2-(4-хлорфенокси)- (5) или 2-(4-метилфенокси)этоксиметилхлориды (6), выход которых был равен 92 и 90% соответственно. Следующим этапом синтеза явилась конденсация полученных  $\alpha$ -хлорэфиров 5 и 6 с 2,4-бис(триметилсилокси)-пиримидинами, которую проводили в растворе безводного метиленхлорида при комнатной температуре. Целевые 1-{[2-(фенокси)этокси]-метил}урацилы 7–19 были получены с выходом 56–71 % после препаративной хроматографии. Основная стратегия синтеза подробно описана нами ранее [10].

Чистоту полученных соединений 7–19 определяли методом ТСХ, состав доказан элементным анализом, строение – спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрией. Физико-химические свойства соединений 7–19 представлены в табл. 1.

Противовирусные свойства синтезированных соединений *in vitro* в отношении ВИЧ-1 были исследованы в TherImmune Research Corporation (Мериленд, США) в культуре СЕМ-SS клеток. Результаты скрининга показали, что некоторые из производных урацила 7–19 проявляют заметную противовирусную активность. Наиболее активными соединениями этого

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	$R_f$	Выход, %
		С	Н	N			
7	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>52.45</u>	<u>4.57</u>	<u>9.53</u>	126–127	0.16	60
		52.62	4.42	9.44			
8	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_4$	<u>41.88</u>	<u>3.61</u>	<u>7.70</u>	155–156	0.38	56
		41.57	3.22	7.46			
9	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>53.97</u>	<u>5.04</u>	<u>8.72</u>	121–123	0.22	71
		54.11	4.87	9.02			
10	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>54.03</u>	<u>5.06</u>	<u>9.24</u>	146–148	0.20	64
		54.11	4.87	9.02			
11	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_4$	<u>43.34</u>	<u>3.88</u>	<u>7.05</u>	157–159	0.39	63
		43.16	3.62	7.19			
12	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>55.21</u>	<u>5.07</u>	<u>8.39</u>	167–168	0.31	57
		55.48	5.28	8.63			
13	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>60.95</u>	<u>5.63</u>	<u>9.99</u>	139–140	0.28	63
		60.86	5.84	10.14			
14	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$	<u>47.50</u>	<u>4.41</u>	<u>7.78</u>	70–73	0.49	70
		47.34	4.26	7.89			
15	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>61.91</u>	<u>6.12</u>	<u>9.44</u>	143–144	0.34	64
		62.06	6.25	9.65			
16	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>62.18</u>	<u>6.13</u>	<u>9.46</u>	140–143	0.32	59
		62.06	6.25	9.65			
17	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$	<u>48.97</u>	<u>4.79</u>	<u>7.40</u>	149–150	0.51	58
		48.80	4.64	7.59			
18	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>62.95</u>	<u>6.51</u>	<u>9.03</u>	141–143	0.43	56
		63.14	6.62	9.20			
19	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>62.96</u>	<u>6.82</u>	<u>9.23</u>	120–121	0.48	71
		63.13	6.97	8.80			

ряда оказались 1-{[2-(4-хлорфенокси)этокси]метил}- (11) и 1-{[2-(4-метилфенокси)этокси]метил}- (17) производные 5-бром-6-метилурацила,

которые ингибировали репродукцию ВИЧ-1 на 50 % в концентрации 7.2 и 7.8 мкмоль/л соответственно. Однако за счет относительно высокой токсичности их индекс селективности был равен 4.3 и 7.7. На порядок менее активными были производные урацила: 1-{[2-(4-хлорфенокси)этокси]метил}- (7) и 1-{[2-(4-метилфенокси)этокси]метил}урацил (13), имеющие  $EC_{50}$  23.7 и 16.1 мкмоль/л, соответственно, но вследствие более низкой токсичности индекс селективности этих соединений сопоставим с индексом соединений 11 и 17. Остальные соединения оказались либо неактивными в отношении ВИЧ-1, либо показали слабое вирусингибирующее действие (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Анти-ВИЧ-1 активность синтезированных соединений *in vitro*

Соединение	$EC_{50}$ , мкмоль/л*	$TC_{50}$ , мкмоль/л**	Индекс селективности, $TC_{50} / EC_{50}$
7	23.7	>100.0	> 4.2
8	>100.0	48.2	–
9	50.9	>100.0	> 2.0
10	>100.0	>100.0	–
11	>100.0	96.3	–
12	7.2	31.1	4.3
13	16.1	>100.0	> 6.2
14	69.1	>100.0	> 1.5
15	>100.0	>100.0	–
16	>100.0	>100.0	–
17	76.8	>100.0	> 1.3
18	7.8	60.0	7.7
19	>100.0	19.8	–

\*  $EC_{50}$  – эффективная концентрация, обеспечивающая защиту клеток от цитопатического эффекта вируса на 50 %.

\*\*  $TC_{50}$  – цитотоксическая концентрация, снижающая выживаемость неинфицированных клеток на 50 %.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в  $CCl_4$  (соединения 5 и 6) и  $DMCO-d_6$  (соединения 7–19), внутренний стандарт ТМС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Масс-спектры регистрировали на спектрометре Varian MAT-111 (прямой ввод, ионизация методом ЭУ, 70 эВ). ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат–хлороформ, 1:1, проявление в парах иода. Температуры плавления измеряли в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

2-(4-Хлорфенокси)этоксиметилхлорид (5). Через перемешиваемую смесь 19.1 г (0.111 моль) 2-(4-хлорфенокси)этанола (3) и 3.5 г (0.117 моль) параформа в 100 мл

безводного метиленхлорида при 0–5 °С в течение 2 ч пропускают ток сухого хлористого водорода. Органический слой отделяют, сушат CaCl<sub>2</sub>, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме и получают 22.6 г (92%) соединения **5** в виде вязкой жидкости, которую далее используют без дополнительной очистки. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.66 (2H, т, *J* = 7, CH<sub>2</sub>O); 3.96 (2H, т, *J* = 7, CH<sub>2</sub>OAr); 5.41 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 6.96–7.31 (4H, м, аром. H).

**2-(4-Метилфенокси)этоксиметилхлорид (6)** получают аналогично, выход 90%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 3.72 (2H, т, *J* = 7, CH<sub>2</sub>O); 4.10 (2H, т, *J* = 7, CH<sub>2</sub>OAr); 5.51 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 6.66–6.98 (4H, м, аром. H).

**1-{{2-(4-Хлорфенокси)этокси}метил}урацил (7)**. К раствору 2.75 г (10.72 ммоль) 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина в 30 мл безводного метиленхлорида добавляют раствор 2.4 г (10.86 ммоль) хлорэфира **5** в 20 мл метиленхлорида и перемешивают 1 сут при ~20 °С. Добавляют 10 мл 95% этанола, перемешивают 30 мин, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха. Полученный твердый остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (2 × 35 см), элюируют смесью хлороформ–метанол, 10 : 1. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяют и упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этилацетата и получают 1.9 г (60%) соединения **7** в виде белого мелкокристаллического вещества, т. пл. 126–127 °С, *R<sub>f</sub>* 0.16 (этилацетат–хлороформ, 1 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.08 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.14 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 5.60 (1H, д, *J* = 8, H-5); 6.92–7.32 (4H, м, аром. H); 7.66 (1H, д, *J* = 8, H-6); 11.06 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 296 [M]<sup>+</sup>.

**Соединения 8–19** получают аналогично.

**5-Бром-1-{{2-(4-хлорфенокси)этокси}метил}урацил (8)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.82 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.09 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.14 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.91–7.32 (4H, м, аром. H); 8.20 (1H, с, H-6); 11.64 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 375 [M]<sup>+</sup>.

**1-{{2-(4-Хлорфенокси)этокси}метил}тимин (9)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.78 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.08 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.12 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.90–7.31 (4H, м, аром. H); 7.56 (1H, с, H-6); 11.26 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 310 [M]<sup>+</sup>.

**6-Метил-1-{{2-(4-хлорфенокси)этокси}метил}урацил (10)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.09 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.30 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 5.53 (1H, с, H-5); 6.91–7.33 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11.18 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z*: 310 [M]<sup>+</sup>.

**5-Бром-6-метил-1-{{2-(4-хлорфенокси)этокси}метил}урацил (11)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.82 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.10 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.31 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.90–7.32 (4H, м, аром. H); 11.49 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 389 [M]<sup>+</sup>.

**5,6-Диметил-1-{{2-(4-хлорфенокси)этокси}метил}урацил (12)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.81 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.26 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.09 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.32 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.90–7.32 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11.21 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z*: 324 [M]<sup>+</sup>.

**1-{{2-(4-Метилфенокси)этокси}метил}урацил (13)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.04 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.12 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 5.58 (1H, д, *J* = 8, H-5); 6.77–7.05 (4H, м, аром. H); 7.68 (1H, с, H-6); 11.14 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 276 [M]<sup>+</sup>.

**5-Бром-1-{{2-(4-метилфенокси)этокси}метил}урацил (14)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 3.84 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.04 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.15 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.78–7.09 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.25 (1H, с, H-6); 11.76 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z*: 354 [M]<sup>+</sup>.

**1-{{2-(4-Метилфенокси)этокси}метил}тимин (15)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.77 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.22 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.04 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.11 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.78–7.07 (4H, м, аром. H); 7.54 (1H, с, H-6); 11.22 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z*: 290 [M]<sup>+</sup>.

**6-Метил-1-{{2-(4-метилфенокси)этокси}метил}урацил (16)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.22 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.28 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.80 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.05 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.30 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 5.52 (1H, с, H-5); 6.80–7.06 (4H, м, аром. H); 11.15 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, *m/z*: 290 [M]<sup>+</sup>.

**5-Бром-6-метил-1-{{2-(4-метилфенокси)этокси}метил}урацил (17)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.35 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); 4.07 (2H, т, *J* = 6, CH<sub>2</sub>OAr); 5.30 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.81–7.07 (4H, м, аром. H); 11.29 (1H, уш. с, NH).

Масс-спектр,  $m/z$ : 369  $[M]^+$ .

**5,6-Диметил-1-[[2-(4-метилфенокси)этокси]метил]урацил (18).** Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.82 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.22 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.28 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.79 (2H, т,  $J = 6$ ,  $\underline{CH_2}CH_2OAr$ ); 4.03 (2H, т,  $J = 6$ , CH<sub>2</sub>OAr); 5.32 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.75–7.06 (4H, м, аром. H); 11.21 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 304  $[M]^+$ .

**6-Метил-1-[[2-(4-метилфенокси)этокси]метил]-5-этилурацил (19).** Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.09 (3H, т,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>); 2.34 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.58 (2H, к,  $J = 7$ , CH<sub>2</sub>); 3.81 (2H, т,  $J = 6$ ,  $\underline{CH_2}CH_2OAr$ ); 3.94 (2H, т,  $J = 6$ , CH<sub>2</sub>OAr); 5.31 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.80–7.05 (4H, м, аром. H); 11.27 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 318  $[M]^+$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Daugey, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science*, **220**, 868 (1983).
2. R. S. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Shearer, M. Kaplan, B. F. Haynes, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, G. White, P. Foster, P. D. Markham, *Science*, **224**, 500 (1984).
3. H. A. J. Jonckheere, E. De Clercq, *Med. Res. Rev.*, **20**, 129 (2000).
4. M. S. Hirsch, *Antiviral Ther.*, **2**, Suppl. 4, 1423 (1997).
5. J. Ren, R. Esnouf, E. Garman, D. Somers, C. Ross, I. Kirby, J. Keeling, G. Darby, Y. Jones, D. Stuart, D. Stammers, *Struct. Biol.*, **2**, 293 (1995).
6. J. Ren, R. Esnouf, A. L. Hopkins, C. Ross, Y. Jones, D. Stammers, D. Stuart, *Structure*, **3**, 915 (1995).
7. J. Ding, K. Das, H. Moereels, L. Koymans, K. Andries, P. A. J. Janssen, S. H. Hughes, E. Arnold, *Struct. Biol.*, **2**, 407 (1995).
8. J. Ding, K. Das, C. Tantillo, W. Zhang, A. D. Clark, S. Jesser, X. Lu, Y. Hsiou, A. Jacobo-Molina, K. Andries, R. Pauwels, H. Moereels, L. Koymans, P. A. J. Janssen, R. H. Smith, K. M. Kroeger, C. J. Michejda, S. H. Hughes, E. Arnold, *Structure*, **3**, 365 (1995).
9. A. L. Hopkins, J. Ren, R. Esnouf, B. E. Willcox, Y. Jones, C. Ross, T. Miyasaka, R. T. Walker, H. Tanaka, D. Stammers, D. Stuart, *J. Med. Chem.*, **39**, 1589 (1996).
10. М. С. Новиков, А. А. Озеров, А. К. Брель, Г. Н. Солодунова, Т. П. Озерова, *ХГС*, 380 (1996).

Научно-исследовательский  
институт фармакологии  
Волгоградского государственного  
медицинского университета,  
Волгоград 400131, Россия  
e-mail: ozerov@vlink.ru

Поступило в редакцию 24.09.2003

<sup>a</sup>TherImmune Research Corp.,  
Meriland, USA