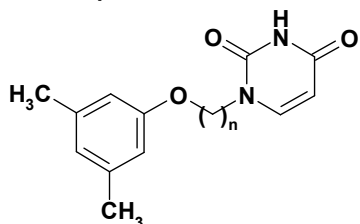


Затем 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, полученный нагреванием урацила с избытком гексаметилдисилазана в присутствии хлорида аммония, конденсировали с полученными бромиды **1-4** по методу Гилберта-Джонсона, что позволило с высокой селективностью вводить заместитель в положение N¹ [2]. Выход целевых соединений **5-8** составил 68—80 %.

Чистота полученных соединений (**5-8**) определялась методом тонкослойной хроматографии, строение подтверждено данными ¹H ЯМР-спектроскопии, их физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений



Соединение	<i>n</i>	R _f [*]	T _{пл} , °C	Выход, %
5	2	0,49	89,5—91	71
6	3	0,43	152—153	68
7	4	0,58	96—98	80
8	5	0,54	130—131,5	76

* Элюент — этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении N¹ пиримидинового цикла ω-(3,5-диметилфенокси)алкильный фрагмент и различающихся длиной ациклической цепи, соединяющей ароматические ядра, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют большой интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А., Орлова Ю. А., Бухайт Р. В. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — Т. 41. — С. 726—731.
2. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — Т. 41. — С. 1071—1075.
3. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol. 32. — P. 921—944.
4. Diana G. D., Cutcliffe D., Volkots D. L., et. al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 3240—3250.
5. Martins S., Ramos M. J., Fernandes P. A. // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15. — P. 1083—1095.
6. Zhan P., Liu X., Li Z., et. al. // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16. — P. 3903—3917.

М. П. Парамонова, Д. А. Бабков, А. А. Озеров, Г. Н. Солодунова, М. С. Новиков

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ.

II. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-[5-(ФЕНОКСИ)ПЕНТИЛ]УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина и 1-бром-5-(арилокси)пентана был осуществлен синтез 1-[5-(арилокси)пентил]-производных урацила, выход которых составил 62—83 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидины, потенциальные противовирусные агенты.

M. P. Paramonova, D. A. Babkov, A. A. Ozerov, G. N. Solodunova, M. S. Novikov

ANTIVIRAL AGENTS.

II. SYNTHESIS OF 1-[5-(PHENOXY)PENTYL]URACIL DERIVATIVES

Condensation of equimolar quantities of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine and 1-bromo-5-(aryloxy)pentanes led to 1-[5-(aryloxy)pentyl]uracil derivatives. The yields of target compounds amounted to 62—83 %. Physico-chemical and spectral properties of the synthesized compounds were studied. These compounds appear to be potential antiviral agents.

Key words: synthesis, uracil, 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidines, potential antiviral agents.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД). Согласно данным

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2009 г. число ВИЧ-инфицированных превышало 33,4 млн человек. Несмотря на все усилия ВОЗ

по профилактике и лечению СПИДа, в некоторых регионах, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости [1]. В частности, в некоторых регионах России темпы распространения ВИЧ с 2006 г. выросли на 700 %. Кроме того, СПИД обостряет демографическую проблему России. Поэтому эффективная терапия ВИЧ-инфекции является одним из самых актуальных вопросов современной медицины [2].

Современный способ лечения ВИЧ-инфекции (высокоэффективная антиретровирусная терапия) способен существенно замедлить прогресс ВИЧ-инфекции и переход ее в стадию СПИД, позволяя ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью. Это достигается применением комбинации нескольких препаратов. В качестве мишеней высокоэффективной антиретровирусной терапии служат вирусные ферменты: обратная транскриптаза (ОТ) и вирусная протеаза [10].

Наиболее хорошо изучена как мишень ОТ ВИЧ. Этот фермент осуществляет следующие каталитические функции: (а) РНК-зависимую ДНК полимеризацию, приводящую к образованию РНК:ДНК-гибрида; (б) деградацию цепи РНК в РНК:ДНК-гибриде; (в) ДНК-зависимую ДНК полимеризацию, приводящую к образованию провирусной ДНК [6].

В настоящее время известны два класса ингибиторов ОТ: нуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 (НИОТ) и ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 (ННИОТ).

НИОТ по своему механизму действия являются терминаторными субстратами. Они сходны в строении с природными нуклеозидами и нуклеотидами. Однако для того чтобы НИОТ были активны против ВИЧ, необходимо, чтобы активное вещество проникло в клетку, подверглось там фосфорилированию клеточными ки-

назами до 5'-трифосфатной формы, связалось с полимеразным центром и проявило себя как имитатор субстрата, который мог бы быть включен в вирусную ДНК при помощи вирусной ОТ. После включения НИОТ в 3'-конец цепи ДНК происходит блокирование дальнейшей элонгации. Данные процессы останавливают синтез ДНК, что приводит к остановке репродукции вируса. Однако НИОТ, являясь аналогами природных нуклеозидов, также подвергаются фосфорилированию до трифосфатов, конкурируя с нормальными нуклеозидами. Происходит уменьшение количества трифосфатных форм природных нуклеозидов, а количество трифосфатов НИОТ возрастает, что вызывает неблагоприятные последствия в организме. Главным побочным эффектом приема НИОТ является нарушение картины крови, выражающееся в острых лейкопении и гранулоцитопении, анемии и т. д. [4].

ННИОТ ВИЧ-1, в отличие от нуклеозидных, попадая в клетку, не участвуют в клеточных метаболических процессах, обладают заметно меньшей токсичностью, их использование сопровождается минимумом побочных эффектов. ННИОТ ВИЧ-1 являются высокоспецифичными в отношении вирусного фермента. Они связываются с гидрофобным «карманом» ОТ ВИЧ-1, расположенным в 10А от полимеразного сайта фермента, и аллостерически блокируют его активность. Закрепление ингибитора изменяет структуру активного участка ОТ и инактивирует фермент, что блокирует включение нуклеотидов в состав провирусной ДНК.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции и СПИД в клинике используются четыре препарата: невирапин, делавердин, эфавиренц и недавно введенный в практику этравирин (рис. 1).

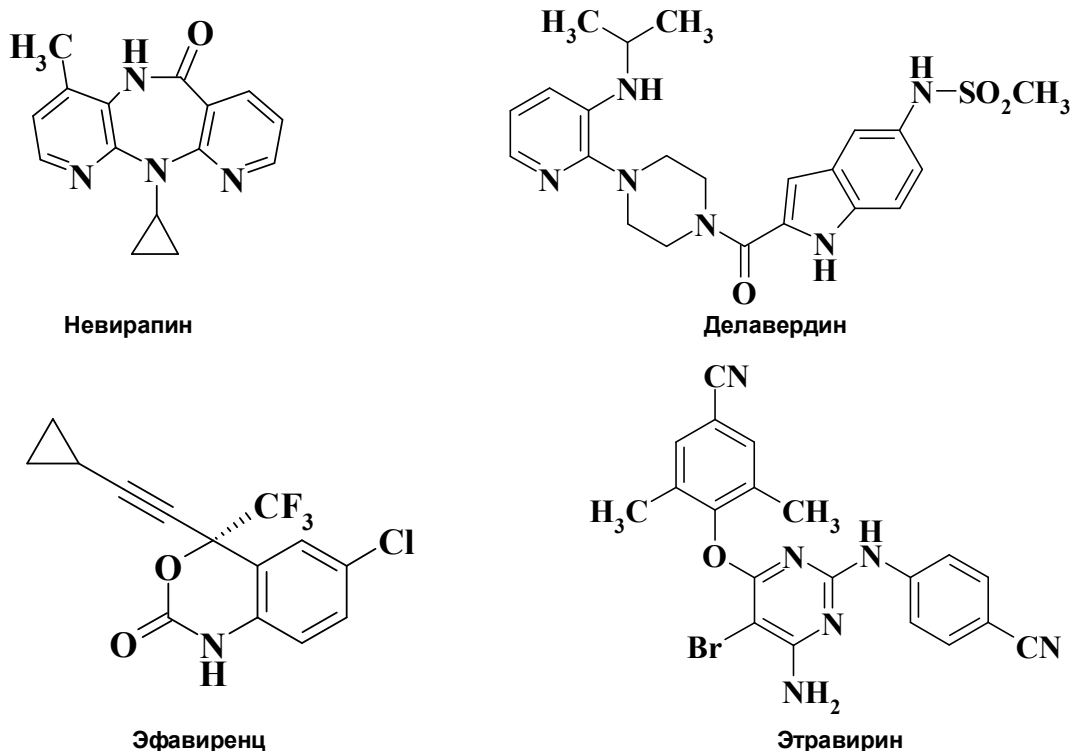


Рис. 1. Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1, применяемые в клинике

Однако главным недостатком ННИОТ ВИЧ-1 является быстрое формирование к ним резистентности вируса. Для возникновения резистентности достаточно одной мутации — замены аминокислотного остатка в гидрофобном «кармане» вирусного фермента, что способствует механизму «потери контакта» и стерическим препятствиям связывания ННИОТ с ОТ ВИЧ-1. Причем чаще всего наблюдается кросс-резистенция. Поэтому наличие в составе молекулы пространственно подвижного мостка, связывающего арильный фрагмент и остаток урацила, может благоприятно влиять на связывание ННИОТ с ОТ ВИЧ-1 и препятствовать развитию резистентности.

Соединения данного ряда до настоящего времени в литературе описаны не были. По этой причине они являются интересным и многообещающим классом соединений, способных ингибировать репродукцию ВИЧ-1 как дикого штамма, так его клинически важные мутантные изоляты.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез 1-[5-(фенокси)пентил]-производных урацила, являющихся потенциальными противовирусными агентами (рис. 2).

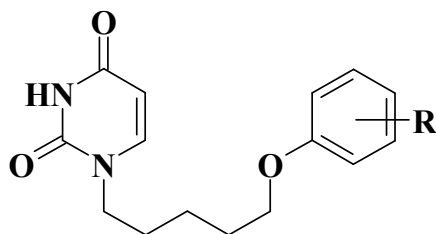


Рис. 2. R = H, CH₃, t-Bu, Br, CN

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» (500 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Silufol UV-254», проявление в парах йода. В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

1-Бром-5-(фенокси)пентан (1). Кипятили 15 г фенола (0,159 моль), 33 г (0,239 моль) безводного карбоната калия и 90 мл (0,658 моль) дибромпентана в 200 мл метилэтилкетона в течение 25 часов. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре небольшим количеством этилацетата, фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток разгоняли в вакууме. Собирали фракцию, кипящую при 149—154 °С (5 мм рт. ст.). Получили 30,7 г (выход 79%) бесцветной маслянистой жидкости. ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,57 п (2H, J = 6,3, CH₂); 1,74 п (2H, J = 6,3, CH₂); 1,87 п (2H, J = 6,8, CH₂); 3,32 т (2H, J = 6,3, CH₂); 3,85 т (2H, J = 6,6, CH₂); 6,69-6,80 м (3H, ароматические H); 7,09-7,14 м (2H, ароматические H).

Соединения **2-8** получали аналогично.

1-Бром-5-(2-Метилфенокси)пентан (2). T_{кип.} = 137—141 °С (5 мм рт. ст.); выход 49%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,60 п (2H, J = 6,9, CH₂); 1,78 п (2H, J = 7,5, CH₂); 1,89 п (2H, J = 7,2, CH₂); 2,12 с (3H, CH₃); 3,33 т (2H, J = 6,9, CH₂); 3,87 т (2H, J = 6,0, CH₂); 6,59-6,69 м (2H, ароматические H); 6,93-6,97 м (2H, ароматические H).

1-Бром-5-(3-Метилфенокси)пентан (3). T_{кип.} = 143—148 °С (5 мм рт. ст.); выход 75%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,55 п (2H, J = 6,3, CH₂); 1,71 п (2H, J = 6,3, CH₂); 1,86 п (2H, J = 6,8, CH₂); 2,20 с (3H, CH₃); 3,31 т (2H, J = 6,6, CH₂); 3,81 т (2H, J = 6, CH₂); 6,59 д (2H, J = 8,4, H-3, H-5); 6,89 д (2H, J = 8,1, H-2, H-6).

1-Бром-5-(4-Метилфенокси)пентан (4). T_{кип.} = 145—151 °С (5 мм рт. ст.); выход 68%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,54 п (2H, J = 6,9, CH₂); 1,72 п (2H, J = 6, CH₂); 1,85 п (2H, J = 6,8, CH₂); 3,31 т (2H, J = 6,6, CH₂); 3,81 т (2H, J = 6,3, CH₂); 6,62 д (2H, J = 9,6, H-3, H-5); 7,23 д (2H, J = 8,4, H-2, H-6).

1-Бром-5-(3,5-Диметилфенокси)пентан (5). T_{кип.} = 146—151 °С (5 мм рт. ст.); выход 63%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,55 п (2H, J = 6,3, CH₂); 1,71 п (2H, J = 6,6, CH₂); 1,86 п (2H, J = 7,2, CH₂); 2,19 с (6H, CH₃); 3,31 т (2H, J = 6,9, CH₂); 3,81 т (2H, J = 6,6, H₂); 6,31 с (2H, H-2, H-6); 6,39 с (1H, H-4).

1-Бром-5-(4-Трет-бутилфенокси)пентан (6). T_{кип.} = 190—192 °С (5 мм рт. ст.); выход 75%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,17 с (9H, CH₃), 1,24 к (2H, J = 7, CH₂), 1,60 к (2H, J = 7, CH₂), 1,66 к (2H, J = 7,2, CH₂), 3,63 т (2H, J = 7, NCH₂), 3,84 т (2H, J = 6,2, OCH₂), 6,81 д (2H, J = 8,4, H-3', H-5'), 7,25 д (2H, J = 8,4, H-2', H-6').

1-Бром-5-(4-Бромфенокси)пентан (7). T_{кип.} = 188—190 °С (5 мм рт. ст.); выход 76%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,54 п (2H, J = 6,9, CH₂); 1,72 п (2H, J = 6, CH₂); 1,85 п (2H, J = 6,8, CH₂); 3,31 т (2H, J = 6,6, CH₂); 3,81 т (2H, J = 6,3, CH₂); 6,62 д (2H, J = 9,6, H-3, H-5); 7,23 д (2H, J = 8,4, H-2, H-6).

1-Бром-5-(4-Цианофенокси)пентан (8). T_{кип.} = 210—212 °С (5 мм рт. ст.); выход 68%; ¹H ЯМР спектр (CCl₄) δ, м.д., J (Гц): 1,58 п (2H, J = 6,5, CH₂); 1,71 п (2H, J = 6,2, CH₂); 1,85 п (2H, J = 6,5, CH₂); 3,33 т (2H, J = 6,2, CH₂); 3,93 т (2H, J = 6,2, CH₂); 6,83 д (2H, J = 9, H-3, H-5); 7,45 д (2H, J = 8,4, H-2, H-6).

1-[2-(Фенокси)пентил]урацил (9). В круглодонной колбе объемом 100 мл кипятили 1,5 г (13,38 ммоль) урацила и 0,2 (3,74 ммоль) хлорида аммония в 15 мл ГМДС без доступа влаги до образования прозрачного раствора. Избыток силилирующего агента удаляли при пониженном давлении. Полученное силилированное основание урацила нагревали с 3,3 (13,57 ммоль) 1-бром-5-(фенокси)пентаном (1) при 160 °С без доступа влаги в течение 1 часа и оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную массу обрабатывали 40 мл этилацетата и гидролизвали 10 мл изопропилового спирта. Через 30 минут полученную смесь упарили

досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси 30 мл пропанол-2, 15 мл ДМФА и 40 мл воды. Получили 2,41 г белого мелкокристаллического продукта, выход которого составил 83 %, $T_m = 151\text{--}152,5^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,39 к (2H, $J = 5,3$, CH_2); 1,63 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 1,72 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 3,67 т (2H, $J = 7,2$, NCH_2); 3,93 т (2H, $J = 6,5$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,7$, и 2,1, H-5); 6,89-6,92 м (3H, ароматический H); 7,26 т (2H, $J = 8$, H-3', H-5'); 7,64 д (1H, $J = 7,8$, H-6); 11,25 с (1H, NH).

Соединения 10-16 были получены аналогично.

1-[5-(2-Метилфенокси)пентил]урацил (10).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6 / CDCl_3) δ , м.д., J (Гц): 1,41 к (2H, $J = 7$, CH_2); 1,64 к (2H, $J = 7,3$, CH_2); 1,74 к (2H, $J = 7,3$, CH_2); 2,12 с (3H, CH_3); 3,68 т (2H, $J = 7$, NCH_2); 3,92 т (2H, $J = 6,3$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,8$, и 2, H-5); 6,80 т (1H, $J = 7,5$, ароматический H); 6,87 д (1H, $J = 8$, ароматический H); 7,09-7,13 м (2H, ароматический H); 7,64 д (1H, $J = 7,9$, H-6); 11,25 с (1H, NH).

1-[5-(3-Метилфенокси)пентил]урацил (11).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6 / CDCl_3) δ , м.д., J (Гц): 1,40 к (2H, $J = 7,8$, CH_2); 1,64 к (2H, $J = 7$, CH_2); 1,71 к (2H, $J = 7,6$, CH_2); 2,25 с (3H, CH_3); 3,67 т (2H, $J = 7,2$, NCH_2); 3,90 т (2H, $J = 6,2$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,8$, и 2,1, H-5); 6,68-6,72 м (3H, ароматические H); 7,11-7,15 м (1H, ароматические H); 7,63 д (1H, $J = 7,9$, H-6); 11,23 с (1H, NH).

1-[5-(4-Метилфенокси)пентил]урацил (12).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6 / CDCl_3) δ , м.д., J (Гц): 1,42 к (2H, $J = 8$, CH_2); 1,66 к (2H, $J = 7,1$, CH_2); 1,73 к (2H, $J = 7,8$, CH_2); 2,21 с (3H, CH_3); 3,67 т (2H, $J = 7,3$, NCH_2); 3,88 т (2H, $J = 6,5$, OCH_2); 5,49 дд (1H, $J = 7,8$ и 2, H-5); 6,73 д (2H, $J = 8,7$, H-3', H-5'); 7,01 д (2H, $J = 8,3$ H-2', H-8'); 7,47 д (1H, $J = 7,8$, H-6); 11,07 с (1H, NH).

1-[5-(3,5-Диметилфенокси)пентил]урацил (13).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,37 к (2H, $J = 6,8$, CH_2); 1,62 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 1,67 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 2,21 с (6H, CH_3); 3,66 т (2H, $J = 7,1$, NCH_2); 3,88 т (2H, $J = 6,4$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,9$, и 2,2, H-5); 6,51 с (2H, H-2', H-6'); 6,53 с (1H, H-4'); 7,64 д (1H, $J = 7,8$, H-6); 11,25 с (1H, NH).

1-[5-(4-Трет-бутилфенокси)пентил]урацил (14).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,23 с (9H, CH_3); 1,38 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 1,62 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 1,70 к (2H, $J = 7,5$, CH_2); 3,67 т (2H, $J = 7,1$, NCH_2); 3,90 т (2H, $J = 6,7$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,8$, и 2,2, H-5); 6,81 д (2H, $J = 8,9$, H-3', H-5'); 7,25 д (2H, $J = 8,9$, H-2', H-6'); 7,64 д (1H, $J = 7,8$, H-6); 11,25 с (1H, NH).

1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]урацил (15).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,39 к (2H, $J = 8,3$, CH_2); 1,62 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 1,71 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 3,66 т (2H, $J = 7,2$, NCH_2); 3,92 т (2H, $J = 6,3$, OCH_2); 5,55 дд (1H, $J = 7,8$, и 2,2, H-5); 6,87 д (2H, $J = 9$, H-3', H-5'); 7,41 д (2H, $J = 8,9$, H-2', H-6'); 7,64 д (1H, $J = 7,8$, H-6); 11,23 с (1H, NH).

1-[5-(4-Цианофенокси)пентил]урацил (16).

^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,40 к (2H, $J = 7,9$, CH_2); 1,64 к (2H, $J = 7,3$, CH_2); 1,75 к (2H, $J = 7,2$, CH_2); 3,67 т (2H, $J = 7,2$, NCH_2); 4,05 т (2H, $J = 6,5$, OCH_2); 5,54 дд (1H, $J = 7,9$, и 2, H-5); 7,07 д (2H, $J = 8,8$, H-3', H-5'); 7,62 д (1H, $J = 7,9$, H-6); 7,72 д (2H, $J = 9$, H-2', H-6'); 11,14 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных урацила, содержащих в положении 1 различные феноксипентильные фрагменты, был осуществлен во 2-й стадии, как это представлено на рис. 3.

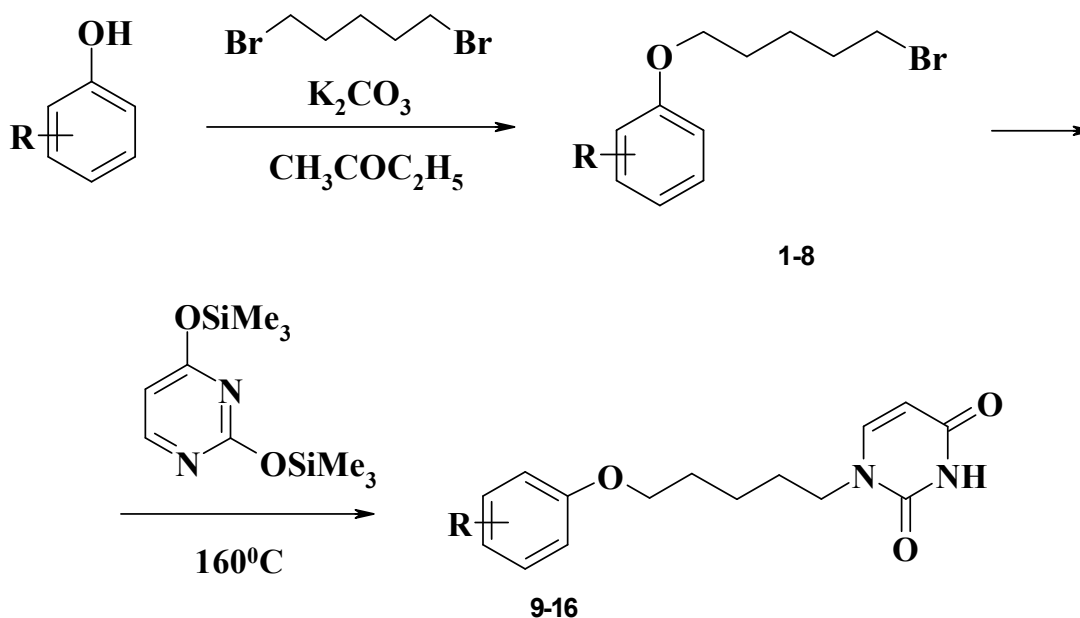
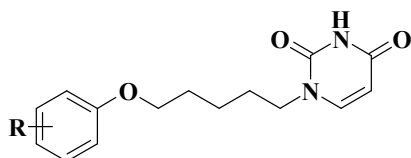


Рис. 3. Схема синтеза производных 1-[5-(фенокси)пентил]урацила

Первая стадия заключалась в обработке соответствующего фенола четырехкратным мольным избытком 1,5-дибромпентана в присутствии 1,5-кратного мольного избытка безводного карбоната калия в бутаноне в соответствии с методиками [5—9]. При этом образовывались соответствующие 1-бром-5-(арилокси)пентаны **1-8**, выход которых составил 49—79 %.

Вторая стадия заключалась в конденсации эквимольных количеств бромидов **1-8** и 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина. Реакцию проводили в соответствии с известным методом [3] при нагревании 160 °С в течение 1 ч. При этом образовывались целевые 1-[2-(арилокси)пентил]урацилы **9-16**, выход которых был 62—83 %. Образование побочных продуктов N¹,N³-дизамещения не обнаружено, что подтверждается данными тонкослойной хроматографии. (табл.)

Свойства синтезированных соединений



Comp	R	Выход, %	Т. пл., °С	R _f *
9	H	83	151,0—152,5	0,53
10	2-CH ₃	64	147,5—149,0	0,51
11	3-CH ₃	72	100,7—102,4	0,49
12	4-CH ₃	82	146—147	0,56
13	3,5-(CH ₃) ₂	80	96—98	0,58
14	<i>t</i> -Bu	71	125—127	0,50
15	4-Br	62	174,5—176,0	0,43
16	4-CN	79	184,5—185,6	0,14

* Элюент этилацетат.

Объемные триметилсилильные группы экранируют положение 3-пиримидинового цикла и препят-

ствуют взаимодействию неподеленной пары электронов атома азота N³ и алкилирующего агента.

Чистоту полученных соединений (**9-16**) определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 8 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении 1 различные фенокиспентильные фрагменты, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) Женева. / Шанхай, 24 ноября 2009 г.
2. Доклад Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), июль 2010 г.
3. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероциклич. соедин. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
4. Balzarini J. // Curr Top Med Chem. — 2004. — Vol. 4. — P. 921—944.
5. Chen X., Yu P., Zhang L., Liu B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 1442—1445.
6. Dodean R. A., Kelly J. X., Peyton D., et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2008. — Vol. 16. — P. 1174—1183.
7. Ghosh R. K., Ghosh S. M., Chawla S. // Expert Opin Pharmacother. — 2011. — Vol. 12. — P. 31—46.
8. Kamal A., Reddy P. S. M., Reddy D. R., Laxman E. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14. — P. 385—394.
9. Kamal A., Reddy K. S., Khan M. N. A. // Bioorg. Med. Chem. — 2010. — Vol. 18. — P. 4747—4761.
10. Shafer R. W., Vuitton D. A. // Biomed. Pharmacother. — 1999. — Vol. 53, № 2. — P. 73—86.