



УДК 615.31:547.455

© 1992 г. С. Н. Михайлов

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА АНТИВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

В обзоре представлено состояние химии компонентов нуклеиновых кислот на конец 1991 г. В первой главе рассмотрена история развития этой области и основные достижения направленного поиска антивирусных веществ в ряду нуклеозидов. Во второй главе приведены механизмы действия биологически активных аналогов нуклеозидов: 2',3'-дидезоксинуклеозидов, ациклических и фосфонатных производных и нуклеозидных антибиотиков. Третья глава посвящена планированию сложных синтезов на конкретных примерах получения аналогов нуклеозидов на основе разветвленных моносахаридов. В этой же главе рассмотрены проблемы стереоспецифического создания гликозидной связи в синтезе рибонуклеозидов и 2'-дезоксирибонуклеозидов.

Перспективам дальнейшего развития области: получению антивирусных препаратов и использованию аналогов нуклеозидов в олигонуклеотидном синтезе — посвящена заключительная глава.

1. Введение

Химия компонентов нуклеиновых кислот (КНК) — один из наиболее важных и перспективных разделов современной биоорганической химии. Мы являемся свидетелями бурного развития этой области, что в первую очередь связано с обнаружением в этом классе соединений веществ с противоопухолевыми, антивирусными и сосудорасширяющими свойствами, которые уже широко применяются в медицине или проходят клинические испытания. Трудно найти другой раздел химии, давший в 80-е годы столь весомые результаты в области медицинской химии.

Закономерно, что Нобелевская премия по медицине за 1988 г. была присуждена сотрудникам фирмы «Burroughs Wellcome» американским ученым Элайон и Хитчингсу за работы в области медицинской химии. Эти исследователи — создатели эффективных лекарственных средств пуринового ряда: тиюпурина, тиюгуанина, аллопуринола, азатиоприна и ацикловира [1].

Основная часть обзора посвящена поиску антивирусных веществ в ряду нуклеозидов и их производных. Успехи этой области напрямую связаны с развитием химии КНК. Приведены некоторые сложные синтезы природных соединений и их аналогов, выбор которых в качестве примеров в значительной степени субъективен. Однако в приведенных источниках и цитируемых в них статьях заинтересованный читатель может найти множество других синтезов, демонстрирующих основные тенденции развития области. Существенное расширение в последние годы арсенала ме-

Используемые сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; HSV — вирус простого герпеса; HSV(TK⁻) — вирус простого герпеса, дефицитный по тимидинкиназе; CMV — цитомегаловирус; ED₅₀ — концентрация, необходимая для снижения цитопатогенности, индуцируемой вирусом, на 50%; CD₅₀ — 50%-ая цитотоксическая доза; SI — индекс селективности CD₅₀/ED₅₀; TMS — триметилсилил; Ms — метансульфонил; Tol — *n*-толуил.

тодов органической и биорганической химии позволяет получать ранее недоступные производные нуклеозидов в препаративных количествах и, следовательно, увеличивает технологические возможности синтеза биологически активных веществ. Следствием прогресса химии КНК является также развитие смежных областей, таких, как химия синтетических олигонуклеотидов и их использование в молекулярной биологии.

В обзоре с ограниченным объемом невозможно осветить все аспекты динамично развивающихся органической и медицинской химии КНК. Фундаментальные свойства нуклеиновых кислот и их компонентов рассмотрены в монографиях [2–7]. Структуре и механизму действия КНК и их аналогов — ингибиторов нуклеинового обмена посвящена отечественная монография [8]. Аналоги нуклеозидов, получаемые конденсацией гетероциклических оснований и моносахаридов систематизированы в книге [9]. В появившихся в последнее время обзорах детально обсуждены вопросы модификации углеводного [10, 11] и гетероциклического [12–14] фрагментов нуклеозидов. Реакции гликозилирования рассмотрены в обзорах [15, 16]. Нуклеозидным антибиотикам посвящены монография [17] и обзоры [18–20]. Конкретные методики химии КНК можно найти в книгах [21–24]. В сборниках [25–27] представлены материалы последних регулярных конференций в этой области.

Нуклеиновая кислота была впервые выделена в 1869 г. Мишером [28] в университете Тюбингена. Первый синтез нуклеозида был осуществлен в лаборатории Э. Фишера в 1914 г [29]. В последующие годы химия КНК бурно развивалась, особенно значительными и плодотворными были последние 20 лет. И неудивительно, что крупнейшие химико-фармацевтические компании США, входящие в число первых 100 химических компаний с годовым объемом продажи продукции более 1 млрд. долларов (опубликованные статистические данные за 1990 г. [30]), такие, как «Abbott Laboratories», «American Cyanamid», «Bristol-Myers Squibb», «Du Pont», «Ethyl», «Hoffman La Roche», «Merck», «Monsanto», «Pfizer», «Upjohn» и др., уделяют большое внимание исследованиям в области КНК. Европейские и японские компании также активно участвуют в этих «соревнованиях», где призом являются новые фармацевтические препараты и многомиллионные прибыли. Следует отметить, что многие компании имеют свои собственные скрининговые программы, что способствует интенсификации исследований. Кроме того, химия КНК активно развивается и в университетских лабораториях, число которых с каждым годом растет и достигло к настоящему времени 50.

Этот процесс экстенсивного роста исследований в первую очередь связан с резким увеличением финансирования программ по борьбе со СПИДом. Трудно оценить точное количество научных сотрудников, работающих в этой области в данное время, однако, судя по количеству участников основной конференции по химии КНК [26] (около 400 человек), можно предположить, что этими исследованиями занято более 2000 ученых. Еще один показатель стремительного развития данного направления — значительное увеличение коммерчески доступных производных нуклеозидов и нуклеотидов: в каталогах фирм «Aldrich», «Fluka», «Serva», «Sigma» и др. насчитывается более 200 наименований.

Структура нуклеиновых кислот достаточно консервативна: используются два моносахарида в фуранозной форме — *D*-рибоза и 2-дезоксид-*D*-рибоза и пять гетероциклических оснований (урацил, тимин, цитозин, аденин и гуанин), нуклеозиды связаны 3'–5'-фосфодиэфирной связью. Выделены также 2'–5'-олигоаденилаты [31], которые являются медиаторами действия интерферона. Сенсационные сообщения японских ученых в 1983 г. об обнаружении полимера на основе глюкопиранозных нуклеозидов [32, 33] в дальнейшем не подтвердились. В тРНК обнаружен ряд ми-

норных нуклеозидов. Более разнообразна структура нуклеозидных антибиотиков, часть которых применяется в качестве фунгицидных препаратов. В обзоре [20] 1988 г. систематизировано 163 антибиотика.

Основные физико-химические отличия РНК от ДНК связаны с заменой тимина на урацил и остатка 2-дезоксид-рибозы на D-рибозу. Наличие дополнительной гидроксильной группы обуславливает лабильность РНК в щелочной среде и приводит к изменению констант ионизации: pK_a одиночной вторичной гидроксильной группы (pK_a 16) существенно выше, чем для *цис*-гидроксильной (pK_a 12,4) группы из-за стабилизации образующегося аниона внутримолекулярной водородной связью [3]. Эти различия используются ферментами для распознавания рибо- и дезоксирибонуклеозидов и их фосфорных эфиров в клетке.

Следует отметить своеобразие химии нуклеиновых кислот, которая объединяет химию углеводов, гетероциклических и фосфоорганических соединений. Имеется и специфический раздел — химия ангидронуклеозидов, связанный с образованием дополнительной ковалентной связи между углеводным остатком и гетероциклическим основанием.

Структура самого объекта диктует направление развития химии КНК — это модификация углеводного и гетероциклического фрагментов. В настоящем обзоре рассмотрены лишь некоторые наиболее важные, с точки зрения автора, аспекты химии КНК, связанные с получением практически важных биологически активных соединений и со сложными синтезами аналогов нуклеозидов. В обзоре не затрагивается область синтетических олигонуклеотидов и их аналогов. Эта область в настоящее время бурно развивается и, несомненно, имеет блестящее будущее, что было подтверждено на последней конференции (Москва, 1991 г. [34]).

Методологически химия аналогов нуклеозидов развивалась и развивается по двум направлениям: 1) синтез модифицированного углеводного компонента или гетероциклического основания с последующим созданием гликозидной связи; 2) направленная модификация природных нуклеозидов. Каждый из указанных подходов обладает своими достоинствами и недостатками.

II. Биологически активные нуклеозиды

Бурный прогресс химии КНК и последние достижения молекулярной биологии и биоорганической химии обусловили предпосылки для разработки научных основ целенаправленного поиска и создания биологически активных соединений, что позволит перейти от выявления активных соединений с помощью тотального скрининга к их программируемому получению. Обнаружение в ряду нуклеозидов веществ с разнообразными биологическими свойствами, а также большого количества данных о механизмах действия и специфичности ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот, является необходимой базой для выполнения этой задачи. Эффективность поиска активных веществ в ряду нуклеозидов можно проиллюстрировать следующими данными. При общем скрининге из 5000 органических соединений выявляются 50–100 активных (на уровне культур клеток) производных, из которых 10–20 доходят до клинических испытаний и одно соединение становится лекарством [35]. В ряду нуклеозидов эффективность поиска по крайней мере в 10 раз выше [36]. Стоимость создания одного лекарства может достигать 100–200 млн. долларов [35, 37], причем большая часть суммы затрачивается на клинические испытания.

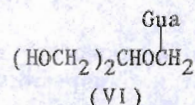
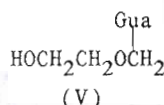
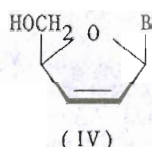
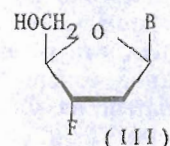
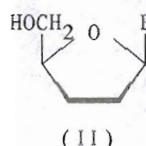
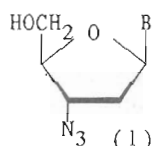
В последние годы достигнут существенный прогресс в получении антивирусных препаратов. Так, например, из девяти синтетических лекарств, применяемых в настоящее время в США [38], восемь являются производ-

Синтетические антивирусные лекарства, применяемые в США

Тривиальное название	Химическое название	Клиническое использование
Zidovudine	3'-Азидо-3'-дезокситимидин (Ia)	ВИЧ СПИДа
Videx	2',3'-Дидезоксиинозин (IIд)	То же
Acyclovir	9-(2-Гидроксиэтоксиметил)гуанин (V)	HSV, рогавица, гениталии
Ganciclovir	9-(1,3-Дигидрокси-2 пропоксиметил)гуанин (VI)	CMV, сетчатка
Idoxuridine	5-Иод-2'-дезоксисуридин	HSV, рогавица
Trifluridine	5-Трифторметил-2'-дезоксисуридин	То же
Vidarabine	9-β-D-Арабинофуранозиладенин	Герпесный энцефалит
Ribavirin	1-β-D-Рибофуранозил-1,2,4-триазолкарбамид	Вирусные инфекции дыхательных органов
Adamantine	Хлоргидрат 1-адамантиламина	Вirus гриппа А

ными нуклеозидов (табл. 1). Производным нуклеозидов с антивирусной активностью была посвящена специальная конференция [39].

Ниже приведены структурные формулы новых и проходящих клинические испытания препаратов — 3'-азидо-2',3'-дидезокси- (I), 2',3'-дидезокси- (II), 3'-фтор-2',3'-дидезокси- (III) и 2',3'-дидегидро-2',3'-дидезокси- (IV) нуклеозидов.



а) B=Thy, б) B=Ura, в) B=Cyt, г) B=Ade, д) B=Hyp, е) B=Gua.

II.1. Механизм действия

В последнее время усилия многих исследователей сосредоточены на поиске веществ, ингибирующих вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), что связано с опасностью заболевания СПИДом и, вследствие этого, значительно возросшим финансированием этих исследований. Поиску веществ с антиретровирусной активностью посвящена монография [40] и ряд обзоров [38, 41–44].

В направленном поиске веществ с анти-ВИЧ-активностью должны быть учтены некоторые особенности репликативного цикла вируса иммунодефицита человека [45]. В качестве потенциальных мишеней могут быть рассмотрены стадии адсорбции вируса на клеточной мембране, транскрипции вирусного генома и др. Механизм действия некоторых противовирусных агентов заключается в ингибировании ранних стадий репликации ВИЧ. Однако большинство соединений представляют собой

ингибиторы обратной транскриптазы, многие из которых являются производными нуклеозидов: 3'-азидо-2',3'-дидезокси- (I), 2',3'-дидезокси- (II), 3'-фтор-2',3'-дидезокси- (III), 2',3'-дидегидро-2',3'-дидезоксинуклеозиды, пиримидиновые и пуриновые. Однако до настоящего времени широко применяется в клиниках для лечения СПИД только 3'-азидо-3'-дезокситимидин (Ia), выпускаемый фирмой «Burroughs Wellcome». В конце 1991 г. FDA (Food and Drug Administration) разрешила выпуск и продажу 2',3'-дидезоксиинозина (II) [46–48] (Videx, производитель — фирма «Bristol-Myers Squibb»). Следующим реальным кандидатом является 2',3'-дидезоксицитидин (IIb) (производитель — фирма «Hoffman La Roche») [48].

Механизм действия 3'-азидо-3'-дезокситимидина и других 2',3'-дидезоксинуклеозидов состоит в их фосфорилировании киназами клетки до соответствующих 5'-трифосфатов и ингибировании ими синтеза ДНК, катализируемого вирусной обратной транскриптазой [49]. Следует отметить, что вошедший в широкую практику антигерпесный препарат 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин (V) и гомолог (VI) также работают по сходному механизму, причем первая стадия монофосфорилирования гуаниновых производных осуществляется вирусной тимидинкиназой [50].

Общими структурными элементами в аналогах (I)–(VI) являются гетероциклическое основание и первичная гидроксильная группа, соединенные $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ фрагментом. Это и обеспечивает сродство к нескольким фосфорилирующим ферментам и ингибирование ДНК-полимераз аналогами NTP и, следовательно, высокую антивирусную активность аналогов нуклеозидов. С точки зрения структуры для проявления активности по приведенному выше механизму в производных нуклеозидов важно сохранить возможные расстояния между гетероциклическим основанием и гидроксильной группой. Для этого можно использовать как различные циклы (3-, 4- и 5-членные), так и алифатическую цепочку.

Другим популярным ферментом-мишенью для получения антивирусных веществ является S-аденозил-L-гомоцистеин-гидролаза [51, 52], однако практический выход этих исследований пока невелик.

Следует также отметить и общие проблемы метаболизма и транспорта нуклеозидов и их производных. В клетке имеется около 150 ферментов [8], оперирующих нуклеиновыми кислотами и их компонентами. Вследствие этого наряду с селективным подавлением репликации вируса возможны и побочные токсические эффекты, связанные с ингибированием клеточных ферментов. Коротко стоит остановиться на проблеме транспорта нуклеозидов и нуклеотидов через клеточную мембрану [53, 54]: этот процесс для нуклеозидов существенно эффективнее, чем для их фосфорных эфиров; нуклеотиды дефосфорилируются, и образующийся нуклеозид проходит через мембрану с последующим фосфорилированием в клетке, что существенно ограничивает использование фосфорилированных производных нуклеозидов.

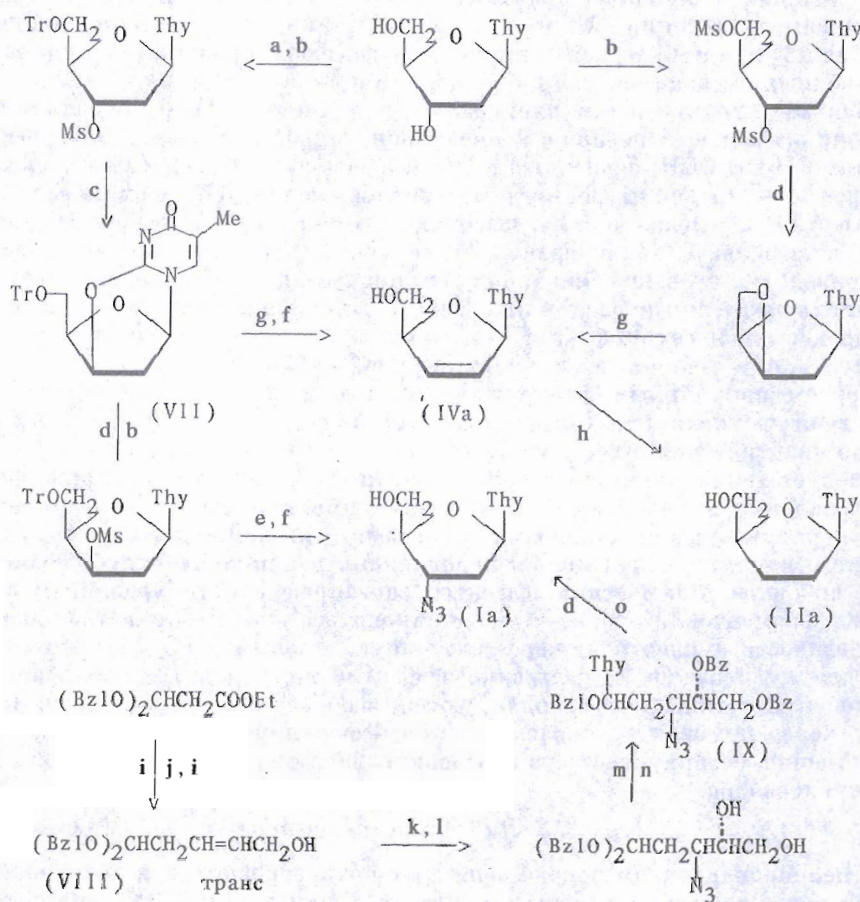
II.2. 2',3'-Дидезоксинуклеозиды

В целенаправленном поиске веществ с антиретровирусной активностью особое место занимают работы по синтезу 3'-замещенных 2',3'-дидезоксинуклеозидов. В табл. 2 приведены данные по анти-ВИЧ-активности ряда таких аналогов нуклеозидов, взятые из обзора [41]. Эти данные, полученные в различных лабораториях, можно рассматривать только как качественные, к абсолютным значениям активности следует относиться с большой осторожностью. Однако можно с уверенностью полагать, что некоторые из этих соединений в ближайшее время будут использоваться в медицинской практике. Следует также отметить, что 5'-трифосфаты 2',3'-дидезокси- [55] и 3'-фтор-2',3'-дидезоксинуклеозидов [56] применяются при секвенировании ДНК по методу Сэнгера.

Коротко остановимся на некоторых аспектах химического синтеза 2',3'-дидезоксинуклеозидов. Первый синтез 3'-азидо-3'-дезокситимидина (Ia) был осуществлен в 1964 г. [57] из тимидина. Получению этого антивирусного агента посвящено большое число работ, в ходе которых были улучшены суммарные выходы (см., например, [58–60]). Общие стадии этих синтезов — получение 2,3'-О-ангидронуклеозида (VII) с обращением конфигурации при С-3' и реакции нуклеофильного замещения азид-анионом. Предложены также схемы синтеза из моносахаридов [61–67] и полного синтеза [68, 69]. На схеме 1 приведены примеры получения производных 3'-дидезокситимидина из работ [57, 70].

Схема 1

Получение производных 3'-дезокситимидина



a) TrCl ; b) MsCl ; c) 1 экв. NaOH ; d) OH^- ; e) LiN_3 ; f) H^+ ; g) $t\text{BuOK}/\text{DMSO}$; h) $\text{H}_2\text{Pd/C}$; i) $(\text{iso-Bu})_2\text{AlH}$, -78°C ; j) $(i\text{PrO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$; k) $t\text{BuOOH}$, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, (–)диэтиловый эфир винной кислоты; l) TMS-N_3 , $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$; m) BzCl ; n) TMS-Thy ; F₃CSO₂OTMS; o) 4,7 н. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$.

В работе [69] предложен изящный стереоселективный метод получения 3'-азидо-3'-дезокситимидина. Ключевыми стадиями синтеза являются асимметрическое окисление по Шарплессу [71] олефина (VIII) с последующим региоселективным введением азидогруппы и стереоспецифиче-

Анти-ВИЧ-активность нуклеозидов в культуре клеток MT-4 [41]

Соединение	ED ₅₀	CD ₅₀	SI
	мкМ		
3'-Азидо-3'-дезокситимидин (Ia)	0,003	4,8	1603
3'-Азидо-2',3'-дидезоксиуридин (Iб)	0,36	244	677
3'-Дезокситимидин (IIa)	6	>625	>104
2',3'-Дидезоксицитидин (IIв)	0,3	356	1187
2',3'-Дидезоксиаденозин (IIг)	6,4	890	139
2',3'-Дидезоксиинозин (IIд)	10	>500	>50
2',3'-Дидезоксигуанозин (IIе)	7,6	486	64
3'-Фтор-3'-дезокситимидин (IIIa)	0,001	0,2	200
3'-Фтор-2',3'-дидезокси-5-хлоруридин	0,38	535	1408
2',3'-Дидегидро-3'-дезокситимидин (IVa)	0,01	1,2	120
2',3'-Дидегидро-2',3'-дидезоксицитидин (IVв)	0,13	7,9	61

ская циклизация ациклического аналога (IX) в кинетически контролируемых условиях, приводящая только к β -аномеру (Ia) [69].

Синтез 3'-фтор-3'-дезокситимидина (IIIa) был осуществлен действием HF на 2,3'-О-ангидротимидин (VII) [72]. Недавно [73] удалось существенно увеличить выход продукта до 70% и воспроизводимость реакции при использовании смеси HF/Et₂AlF. В работе [74] приведены примеры синтезов фторнуклеозидов и рассмотрены методы образования связи C—F. Последние успехи получения фторпроизводных нуклеозидов связаны с использованием трифторида диэтиламиносеры (DAST, (Et)₂NSF₃) [75–80].

Другая группа биологически активных фторнуклеозидов — 2,3-дидезокси-2-фтор- β -D-трео-пентофуранозилнуклеозиды, синтез которых был осуществлен практически одновременно в нескольких лабораториях [81–86], что свидетельствует как о значительном интересе, так и мощной конкуренции в этой области.

Современные методы получения 2',3'-дидезокси- и 2',3'-дидегидро-2',3'-дидезоксинуклеозидов основаны на применении радикальных реакций (схема 2). Интересна роль фенилселеновой группы в положении 2: она является стереоконтролирующей для реакции гликозилирования — образуются 1,2-транс-нуклеозиды (X) [87] (более подробно реакция гликозилирования рассмотрена ниже, в разделе III.2); далее фенилселеновая группа может быть радикально восстановлена или отщеплена [87]. Субстратами для радикальных реакций могут также быть тиокарбонильные производные типа (XI) [88], используемые как для восстановления, так и для образования новой C—C-связи [89, 90]. Для радикального восстановления обычно используются оловоорганические [91, 92], а также недавно предложенные кремнийорганические соединения [93].

Введение радикальных реакций в химию нуклеозидов позволило существенно расширить возможности традиционных методов. Так, с помощью радикального образования C—C-связи были синтезированы 3'-циано-2',3'-дидезоксинуклеозиды [94, 95], также полученные с использованием и других методов [96–99]. Множество работ объясняется не подтвердившимся позднее сообщением о высокой анти-ВИЧ-активности 3'-циано-3'-дезокситимидина. Следует также отметить работы группы Уеды [100–103] по разработке радикальных методов получения ангидронуклеозидов с C—C-связью и исследования Чаттопадайи и соавт. по изучению регио- и стереоспецифичности радикальных реакций в ряду нуклеозидов [104, 105].

боты до середины 80-х годов — в обзорах [129, 130]. Интерес к ациклическим аналогам существенно повысился после открытия эффективных антивирусных агентов в этой группе соединений. В 1982 г. в клиниках начал применяться ацикловир (V) (см. табл. 1) [131–133], что вызвало не прекращающийся до настоящего времени поток публикаций по синтезу ациклических аналогов нуклеозидов (более 50 работ в год).

Можно выделить два принципиально различных подхода к поиску биологически активных соединений. Первый связан с получением производных (см. следующий раздел) и транспортных форм заведомо активных препаратов: обычно используются ацильные, фосфатные и другие легко гидролизуемые производные. Здесь также можно отметить получение 2-гидроксиэтоксиметильных производных 2,6-диаминопурина [134] и 2-аминопурина [135], которые в клетке под действием аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы превращаются в ацикловир.

В основе второго подхода лежит «мягкая» модификация ключевого биологически активного соединения, т. е. получение гомологичных и родственных соединений. Такой подход в настоящее время является общепринятым. В качестве прототипа был выбран ацикловир, и дальнейшие исследования в этой области привели к обнаружению ганцикловира (VI). Это соединение было практически одновременно синтезировано в трех американских фирмах — «Burroughs Wellcome» [132], «Syntex» [136], «Merck» [137], а также в лаборатории Огилвие [138] в Монреале.

Механизм действия ациклических аналогов нуклеозидов связан с их фосфорилированием в клетке. В табл. 3 приведены данные [139] по антивирусной активности и эффективности фосфорилирования некоторых ациклических аналогов гуанозина. Антивирусная активность ациклических производных связана с их превращением в трифосфаты и ингибированием вирусной ДНК-полимеразы. Ферменты, участвующие в этом превращении, — вирусная тимидинкиназа и гуанозинмонофосфаткиназа — проявляют заметную специфичность к гидроксильному остатку.

Эффективность антивирусного действия ацикловира (V) и ганциклови-

Таблица 3

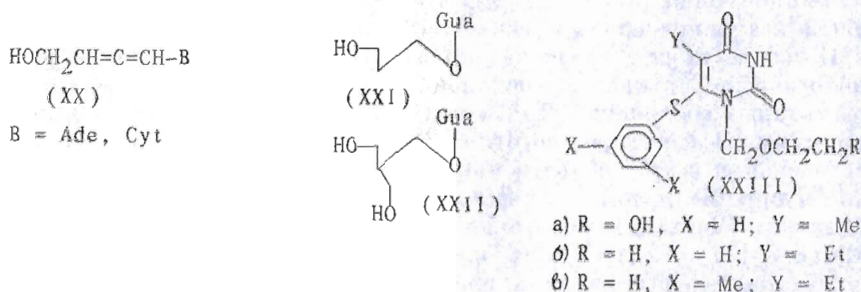
Антигерпесная активность ациклических гуаниновых производных, относительные скорости их фосфорилирования и ингибирование ДНК-полимераз [139] *

Соединение В=Guа	ED ₅₀ , мкг/мл (HSV-1)	Степень образования (%)				Ингибирование ДНК-полимераз, %	
		HSV-TK	в клетке			HSV-1	HeLa
			MP	MP	DP	TP	
В-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (V)	3	17	3	9	60	79	40
В-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3–12	55	0	10	17	20	20
В-CH ₂ OCH(CH ₂ OH) ₂ (VI)	3	90	3	10	84	60	22
В-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH) ₂	6–12	37	3	13	75	0	8
В-CH ₂ CH=CHCH ₂ OH (цис)	12–25	50	12	16	64	12	8
В-CH ₂ CH=CHCH ₂ OH (транс)	>100	2	9	0	0	0	0
В-CH ₂ CH=C(CH ₂ OH) ₂	>100	8	0	9	25	0	0
В-CH ₂ CH ₂ OH	6	45	0	0	76	3	14

* Соединение инкубировали 4 ч при 37° С с герпесной тимидинкиназой (HSV-TK), определяли содержание монофосфата (MP), далее добавляли экстракт HSV-зараженных клеток HeLa и GMP-киназу из мозга свиньи и через 16 ч при 30° С определяли с помощью ВЭЖХ процентное содержание моно- (MP), ди- (DP) и трифосфата (TP). Полученная смесь фосфатов использовалась для ингибирования вирусной и клеточной ДНК-полимеразы.

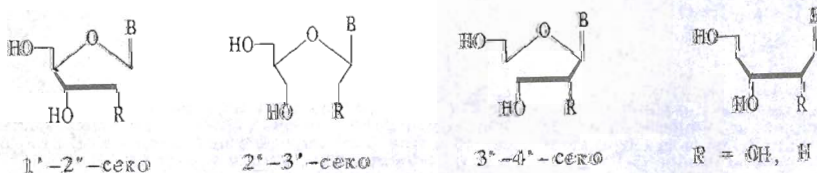
ра (VI) обеспечивается двумя уровнями специфичности: эти соединения лучше фосфорилируются вирусным ферментом по сравнению с клеточным [131], образующиеся трифосфаты сильнее ингибируют вирусную ДНК-полимеразу, чем клеточную (см. табл. 3).

Из последних работ в области ациклических аналогов нуклеозидов в первую очередь следует отметить исследования Жемлички с соавт. [140—143] по получению алленовых нуклеозидов (XX), группы Харндена в компании «Beecham Pharmaceuticals» [144—148] по синтезу ациклических аналогов на основе гидросиламина типа (XXI) и (XXII), а также серию работ Танака с соавт. [149—153] по получению ациклических производных 6-фенилтиоурацилов (XXIII). Многие из этих соединений обладают интересными антивирусными свойствами [106, 145].



Обнаружение высокой анти-ВИЧ-активности у 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-6-фенилтиотимина (XXIIIa, HEPT, SI=106) [149] стимулировало дальнейшие структурно-функциональные работы в этой области и привело к открытию веществ (XXIIIб, SI=9500) и (XXIIIв, SI>18500) с индексом селективности существенно выше, чем у 3'-азидо-3'-дезокситимидина (SI=2600) в культуре клеток MT-4 [151]. Эта группа соединений проявляет активность в отношении HIV-1, но не HIV-2, механизм действия отличен от действия вышеописанных аналогов нуклеозидов и не связан с трифосфорилированием: этоксиметильные производные (R=H) более активны, чем аналоги с гидроксильной группой (R=OH), хотя в первом случае фосфорилирование невозможно. По-видимому, эти соединения — селективные ингибиторы вирусной обратной транскриптазы [151]. Обнаружение высокоактивных антивирусных веществ в ряду ациклических аналогов нуклеозидов позволяет с уверенностью прогнозировать дальнейшее интенсивное развитие этой области.

Хотелось бы остановиться еще на одной возможности применения ациклических аналогов нуклеозидов. Речь идет о секопроизводных, в которых сохранены все функциональные группы, необходимые для включения в синтетические олигонуклеотиды. Такого рода модификация может помочь решить проблему устойчивости олигонуклеотидов к действию нуклеаз и фосфодиэстераз клетки [154—156]. К настоящему времени разработаны удобные методы синтеза рацемических и хиральных 1'-2'-секо- [157—164], 2'-3'-секо- [165—177], 3'-4'-секо- [178—186], 1,3,4-тригидрокси- [187, 188] и 1,3-дигидрокси- [189] производных нуклеиновых оснований.

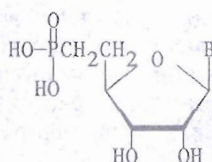


II.4. Фосфонатные аналоги нуклеотидов

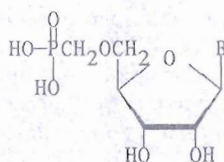
Первые синтезы фосфонатных аналогов были осуществлены в 60-е годы (см. обзор [190]). Замена фрагмента $P-O-C$ в субстратах на фрагмент $P-CH_2-C$ приводит к интересному классу негидролизующихся эффективных ингибиторов ферментов, оперирующих эфирами фосфорной кислоты, чем и обусловлен интерес к этой группе соединений. При этой замене изменения в суммарном расстоянии $C-O-P-O(CH_2)$ незначительны. Константы диссоциации моноэфиров фосфорной и фосфоновой кислот близки, причем вторые константы диссоциации pK_a составляют 6,5–7,0 и 7,0–8,0 соответственно.

К настоящему времени разработаны два подхода к синтезу фосфонатных аналогов нуклеотидов: первый заключается в использовании реакции Виттига, а во втором применяется реакция Арбузова. С использованием этих приемов были синтезированы фосфонатные аналоги 5'- (XXIV) [191–195], 3'- [196–198] и 2'-рибонуклеотидов [199], а также 5'- [200, 201] и 3'- [202] 2'-дезоксирибонуклеотидов. Фосфонатные аналоги 3'- и 2'-нуклеотидов были использованы для получения коротких олигонуклеотидов [198, 199]. В последние годы появились и другие модифицированные методы синтеза фосфонатов [203–207].

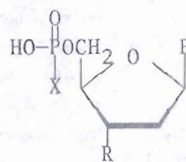
Холл с сотр. синтезировали 5'-(XXV), 3'- и 2'-фосфонилметильные производные нуклеозидов [208–210]. В последующих работах той же группы [211–213] были получены фосфонилметильные производные ациклических аналогов, часть которых обладает высокой антивирусной активностью [214–216].



(XXIV)



(XXV)



(XXVI)

$R = H, N_3, NaI$

$X = H, Me, EtOOC, HOCH_2$

Первые работы стимулировали дальнейший интерес к этой области и привлекли внимание лабораторий крупных химико-фармацевтических фирм, таких, как «Bristol-Myers Squibb» [206, 217–220] и «SRI International» [221, 222]. Основная идея этих исследований состоит в приближении лекарства к ферменту-мишени. Нуклеозиду нужно пройти три стадии фосфорилирования до соответствующего трифосфата, который и является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы. В то же время фосфонатные аналоги, стабильные к действию фосфатаз, за две стадии могут превратиться в искомый трифосфат.

Как видно из табл. 4, пуриновые и пиримидиновые фосфонилметоксиэтильные производные обладают высокой антивирусной активностью. Особо следует отметить их активность в отношении вирусов HSV-1 (TK⁻) и CMV. Соединения этого ряда также активны в отношении ВИЧ, вирусов Эпштейна — Барра и варицелла-зостер (VZV) [215].

Возможный механизм действия этих соединений состоит в их фосфорилировании и дифосфорилировании в клетке, образующиеся аналоги NDP и NTP являются ингибиторами вирусных рибонуклеотидредуктаз и ДНК-полимераз [215]. Введение фосфонатных групп в производные нуклеозидов, как правило, изменяет спектр действия препарата. В то же время введение фосфатных групп обычно не изменяет спектра антивирусной активности. Исключением является циклофосфат ганцикловира. Так,

Антивирусная активность *in vitro* фосфонилметильных производных ациклических нуклеозидов [217, 218]

Соединение	ED ₅₀ , мкг/мл			
	HSV-1	HSV-1 (TK ⁻)	HSV-2	CMV
Ade-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ PO ₃ H ₂	21		9,4	2,7
Gua-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ PO ₃ H ₂	0,08	0,04	0,06	0,09
Ade-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ PO ₃ H ₂	9,3	3,2	25,2	0,27
Gua-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ PO ₃ H ₂	2,3	0,7	7,3	0,39
Cyt-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ PO ₃ H ₂	5,4	0,7	2,3	0,22
Gua-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH (V)	0,5	4,3	0,3	38
Gua-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ OH (VI)	0,23	> 10	0,94	1,8

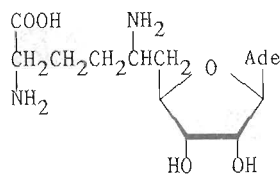
ганцикловир (VI) и его монофосфат имеют практически одинаковую анти-вирусную активность, а 1,3-О-циклофосфат 9-(1,3-дигидрокси-2-пропокси-метил)гуанина [223—225] ингибирует вирус HSV-1 (TK⁻).

В конце 80-х годов появились сообщения о синтезе 5'-Н-фосфонатных производных 9-β-D-арабинофуранозиладенаина [226, 227] и 2',3'-дидезоксинуклеозидов [228]. В дальнейшем в лаборатории Краевского были получены различные Н- и алкил-фосфонатные производные 3'-азидо-, 3'-галоген-2',3'-дидезокси и 2',3'-дидезоксинуклеозидов (XXVI) [44, 229—232]. Было показано, что эти соединения сохраняют высокую анти-вирусную активность исходных нуклеозидов, причем в ряде случаев индекс селективности такого рода фосфонатных производных был выше [232].

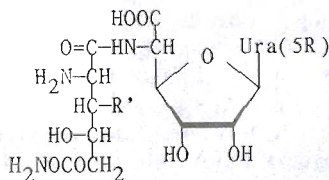
Из приведенного в этой главе материала можно сделать вывод о перспективности поиска биологически активных соединений в ряду фосфонатных производных нуклеозидов. Эти производные устойчивы к действию фосфатаз и достаточно эффективно проникают в клетку.

11.5. Нуклеозидные антибиотики

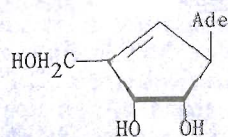
Развитие методов органической химии позволило синтезировать большинство известных в настоящее время нуклеозидных антибиотиков и получить ряд их новых аналогов. Здесь можно отметить синтезы синефунгина [233—236], полиоксинов [237], работы групп Маркеса [199, 238—240] и Борхардта [241, 242] по изучению карбоциклических нуклеозидных антибиотиков неплаоцинов, синтезы октозиловых кислот [243—245] и антибиотиков на основе других высших моносахаридов [246—251], а также недавно обнаруженного *спиро*-антибиотика гидантоцидина [252—255].



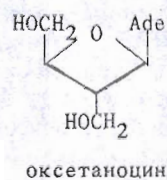
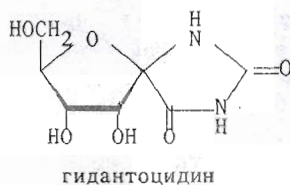
синефунгин



R' = OH, H; R = H, Me, CH₂OH, COOH
полиоксины



неплаоцин А

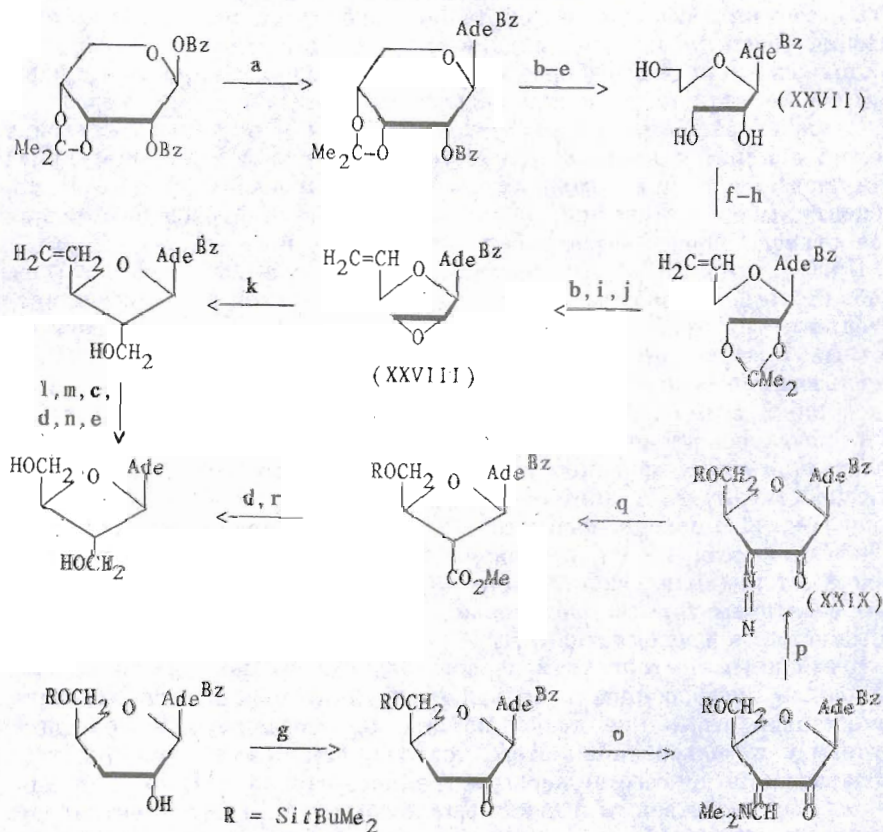


Особый интерес вызвало открытие в 1986 г. антибиотика оксетаноцина [256, 257], структуры с оксетановым циклом. Через год было показано, что антибиотик обладает анти-ВИЧ-активностью [258], что резко стимулировало работы по синтезу оксетаноцина и его аналогов. На схеме 3 приведен первый синтез оксетаноцина [259, 260].

Исходным соединением была выбрана *D*-рибоза, из которой в несколько стадий был получен 3',4'-секо-аденозин (XXVII). Ключевая стадия синтеза — внутримолекулярная конденсация аллильного эфира и эпоксида в соединении (XXVIII), суммарный выход по 19-стадийной схеме составляет 0,008%. Этот синтез не является оптимальным, что и было подтверждено в следующей работе [261] (схема 3). В этом случае исходным соединением был аденозин, превращенный по известным методикам в 3'-дезоксипроизводное. Для перехода от фуранозного цикла к оксетаново-

Схема 3

Синтезы антибиотика оксетаноцина



a) H^+ , Ade^{Bz} , 130°C ; b) H^+ ; c) NaIO_4 ; d) NaBH_4 ; e) OH^- ; f) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, H^+ ; g) DMSO , $(\text{COCl})_2$; h) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$; i) MsCl ; j) K_2CO_3 ; k) $t\text{BuLi}$; l) $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$; m) OsO_4 ; n) Bu_4NF ; o) $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$; p) $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}_3$; q) hv ; r) HCl/MeOH .

му использовали фотохимическую реакцию сужения цикла соединения (XXIX). Суммарный выход был существенно выше — 5%. Были предложены еще несколько эффективных подходов получения оксетановых нуклеозидов [262–268].

Весьма эффективными ингибиторами репродукции ВИЧ в культурах клеток оказались карбоциклические аналоги оксетаноцина [269–275]. Эти соединения активно блокируют также репликацию и других вирусов.

Общие тенденции исследований по поиску биологически активных соединений в ряду нуклеозидов и их аналогов — с развитием методов органической химии становятся все более доступными соединения со сложной структурой; среди необычных производных нуклеозидов найдены высокоактивные антивирусные соединения.

III. Получение модифицированных нуклеозидов

III.1. Планирование сложных синтезов, выбор исходных соединений

В многостадийных синтезах особая роль отводится планированию, где можно отметить два основных этапа: выбор исходного соединения и выделение ключевых стадий. Исходные соединения должны быть доступны и дешевы. В случае получения оптически активных соединений конфигурация как можно большего числа их хиральных центров должна совпадать с соответствующей конфигурацией продуктов синтеза. Этот принцип подобия обеспечивает уменьшение числа стадий синтеза. Из многих возможных схем синтеза выбираются наиболее удобные варианты с наименьшим числом стадий, что можно назвать «минимизацией» синтеза.

Разработка схемы синтеза осуществляется с помощью ретросинтетического анализа стадий от конечного соединения к начальному. Выделение ключевых стадий — важный момент планирования, от него во многом зависит выбор конкретной реакции. Условиями проведения реакций в свою очередь определяется выбор защитных групп.

При планировании многостадийных синтезов выбор и согласование условий проведения отдельных стадий во многих случаях вызывает значительные трудности. На первых стадиях, как правило, используются известные превращения, а на последующих работает метод аналогий — использование методов синтеза родственных соединений. Следует отметить, что ошибки в планировании синтеза, особенно на последних этапах, не могут быть исправлены. Поэтому, чтобы избежать тупиковых ситуаций, желательно иметь запасные варианты для конечных стадий синтеза.

Существуют два принципиально различных варианта синтеза аналогов нуклеозидов. В первом варианте исходными соединениями являются природные нуклеозиды. Вторым вариантом предусматривает модификацию на уровне гетероциклического основания и углеводного остатка с последующим созданием гликозидной связи. Указанные подходы обладают своими достоинствами и недостатками.

К основным достоинствам первого подхода можно отнести следующее: возможная дифференциальная защита функциональных групп позволяет осуществить выделение любой из них для последующей модификации; синтезы с использованием этого подхода, как правило, короче, чем при использовании другого ниже рассмотренного варианта. В то же время этому подходу свойственны и некоторые недостатки: стереоселективность модификации нуклеозидов в некоторых случаях определяется гетероциклическим основанием и 5'-НОСН₂-группой и не всегда является желаемой; имеются существенные ограничения в выборе реакций вследствие лабиль-

ности гликозидной связи и возможности нежелательной модификации гетероциклического основания.

Использование моносахаридов и гетероциклических оснований как исходных веществ в синтезе нуклеозидов имеет следующие преимущества: эти соединения по сравнению с нуклеозидами более дешевы и устойчивы, их химия хорошо разработана; на уровне моносахаридов легче провести нужную стереоселективную модификацию. Появление надежных и универсальных методов гликозилирования в большинстве случаев снимает проблемы регио- и стереоселективности создания гликозидной связи и позволяет из одного углеводного синтона или гетероциклического основания получать различные нуклеозиды. Синтез некоторых аналогов, таких, как карбоциклические, аналоги псевдоуридина, большинство ациклических аналогов, дезазапроизводные и др., возможно осуществить только этим способом.

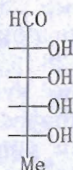
К недостаткам этого способа в первую очередь нужно отнести существенное удлинение синтеза, обусловленное различием в требованиях к защитным группам на стадиях стереоселективной модификации моносахаридов и последующей реакции гликозилирования. Выбор того или иного подхода в основном определяется в каждом конкретном случае структурой искомого аналога, а также вкусами исследователей. В обзоре [11] проведен подробный сравнительный анализ этих подходов.

Отмеченные выше положения можно проиллюстрировать на примере синтезов С'-метилнуклеозидов [276]. В этих соединениях сохранены все функциональные группы природных соединений, а также конфигурация этих групп и расстояния между ними, что обеспечивает высокое сродство к ферментам биосинтеза нуклеиновых кислот [276]. Ниже приведены структурные формулы в проекциях Фишера ключевых моносахаридов в синтезе С'-метилнуклеозидов. 6-Дезокси-*D*-аллоза и 6-дезоксид-*L*-талоза различаются конфигурацией при С-5, а от исходной *L*-рамнозы отличаются конфигурацией при С-4. Схема синтеза 5'-С-метилнуклеозидов была разработана в лаборатории Бейкера еще в 1958 г. [277, 278]. Использование *D*-глюкозы включает восстановление и обращение конфигурации при С-3 [279]. Переход от *D*-рибозы [280, 281] или рибонуклеозидов [282, 283] связан с окислением первичной гидроксильной группы с последующей реакцией Гриньяра и разделением диастереомеров.

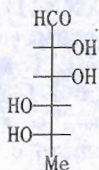
Синтез 3'-С-метилнуклеозидов был осуществлен Валтоном с сотр. из *D*-ксилозы [284, 285] через промежуточную 3-С-метил-*D*-рибозу. Той же группой был предложен метод синтеза 2'-С-метилнуклеозидов [285, 286] из 2-С-метил-*D*-рибонуклеотида.



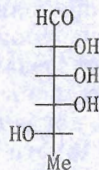
5'-С-метилнуклеозиды



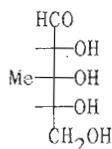
6-дезоксид-*D*-аллоза



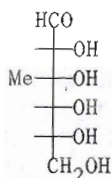
L-рамноза



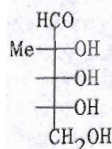
6-дезоксид-*L*-талоза



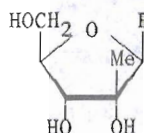
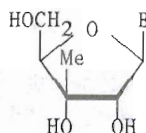
3-С-метил-D-рибоза



3-С-метил-D-аллоза



2-С-метил-D-рибоза



3'- и 2'-С-метилнуклеозиды

При планировании синтеза 3'-С- и 2'-С-метилнуклеозидов была замечена возможность использования 3-С-метил-D-аллозы [287–289], легко получаемой в препаративных количествах из D-глюкозы. Селективное укорочение по С-5-С-6 связи приводит к 3-С-метил-D-рибозе, в то же время укорочение по С-1-С-2 связи дает 2-С-метил-D-рибозу. Эти моносахариды были превращены в соответствующие 3'- и 2'-С-метилнуклеозиды [276, 287–289]. Подобный прием был использован в работах по синтезу и других 2'- и 3'-С-разветвленных производных [198, 199, 290].

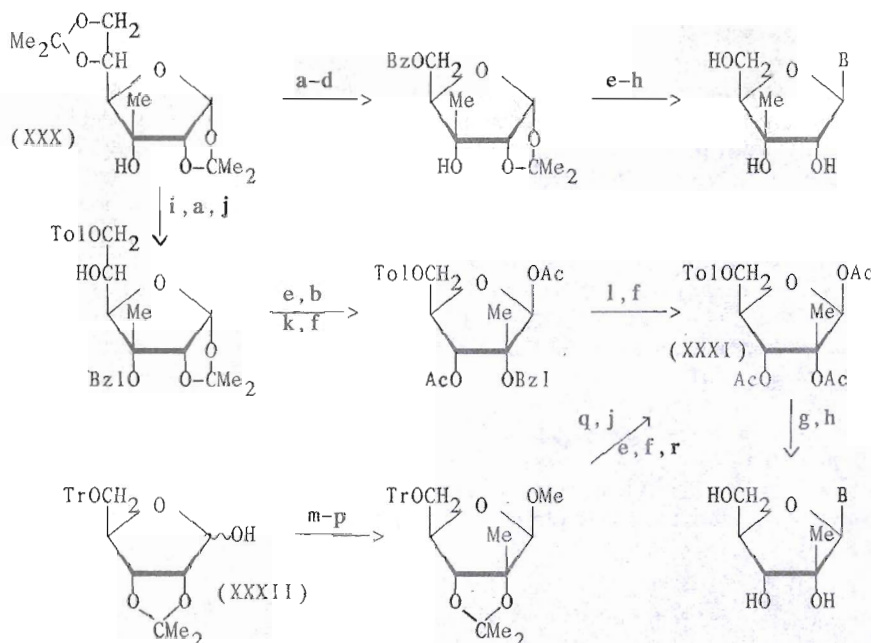
Ключевой стадией в синтезе разветвленных моносахаридов является введение алкильного заместителя — образование новой С—С-связи. Для этого обычно используются конденсации карбонильных соединений с реактивами Гриньяра, металлоорганическими соединениями, диазометаном и реакция Виттига, а также присоединение металлоорганических соединений к α-оксидам. Эти методы подробно рассмотрены в обзорах [291–294]. Ниже будут приведены лишь несколько примеров.

На схеме 4 представлен синтез 3'-С- и 2'-С-метилнуклеозидов [287–289]. Введение алкильного заместителя осуществлялось конденсацией реактивов Гриньяра или металлоорганических соединений с 1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-α-D-рибо-гексофураноз-3-улозой [295, 296]. Реакция характеризуется высокой стереоселективностью, продукты взаимодействия 1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-3-С-алкил-α-D-аллофуранозы (XXX) были использованы для получения 3'-С- и 2'-С-метилнуклеозидов. В этих реакциях объемная 1,2-O-изопропилиденная группа является стереоконтролирующей. Следует отметить, что 3-С-эпимер соединения (XXX) может быть получен при реакции того же кетопроизводного с диазометаном с последующим восстановлением [297]. Дальнейшие превращения соединения (XXX) в 3'-метилнуклеозиды были осуществлены с помощью стандартных методов. Исходными компонентами реакции гликозилирования были полностью ацилированные моносахариды (XXXI) и триметилсилильные производные нуклеиновых оснований.

Еще одна возможность получения 2'-С-разветвленных производных — разработанная Хо [298] стереоспецифичная альдольная конденсация 2,3-O-изопропилиден-D-рибозы (XXXII) с формальдегидом, приводящая к 2,3-O-изопропилиден-2-С-гидроксиметил-D-рибозе. Эта реакция также была использована для получения 2'-С-метилнуклеозидов [288].

Первые попытки синтеза 2'- и 3'-С-алкилнуклеозидов из нуклеозидов оказались неудачными. Окисление 2',5'-ди-O-тритильных производных уридина и N'-ацетилцитидина приводило с выходом 70–80% к защищенным 3'-кетонуклеозидам, после детритилирования получали 3'-кетouriдин

Синтез 3'-С- и 2'-С-метилнуклеозидов



a) AcOH; b) NaIO₄; c) NaBH₄; d) BzCl; e) H⁺; f) Ac₂O/Py/диметиламинопиридин; g) TMS-B, F₃CSO₂OTMS; h) NH₃/MeOH; i) BzlBr; j) TolCl; k) MeONa; l) Pd/C, EtOH; m) H₂CO/K₂CO₃; n) TosCl; o) MeI/Ag₂O; p) LiAlH₄; q) SnCl₄/CHCl₃; r) Ac₂O/AcOH/H₂SO₄.

[299, 300]. Аналогично из 3',5'-ди-О-тримильных производных получали 2'-кетонуклеозиды [299, 300]. Кетонуклеозиды оказались неустойчивыми соединениями, подверженными β-элиминированию. Защищенные кетонуклеозиды не вступали в реакцию с реактивами Гриньяра и металлоорганическими соединениями. Восстановление 3'-кетоуридина боргидридом натрия приводило к смеси ксило- и рибопроизводных (2:1), в случае 2'-кетоуридина — к смеси арабино- и рибопроизводных в соотношении 4:1 [299, 300].

Эти данные о реакционной способности и устойчивости кетонуклеозидов были уточнены в недавней работе [301], где сообщалось о синтезе 3'-С-замещенных ксилофуранозилурацилов присоединением RLi, RMgBr и R₃Al (R=Me, Ph) к 2',5'-ди-О-трет-бутилдиметилсилил-3'-кетоуридину. Присоединение реактивов Гриньяра проходит с выходами 24–37% [301], в остальных случаях выходы существенно выше. Эти реакции в данном случае протекают с большей стереоспецифичностью, чем восстановление исходного кетона [302]. В той же работе [301] осуществлена реакция 3',5'-защищенного 2'-кетоуридина с металлоорганическими соединениями с образованием 2'-С-алкиларабинуридинов, такая же стереоспецифичность наблюдается и в реакции восстановления [302].

Для синтеза 2'- и 3'-разветвленных рибонуклеозидов использовались также реакции кетопроизводных нуклеозидов с илидами по Виттигу [101, 102, 303–305], конденсация с нитрометаном [306, 307], взаимодействие с реактивами Гриньяра с последующим радикальным восстановлением третичной гидроксильной группы [308, 309], а также реакция раскрытия

MeMgI [324, 322]. Эта реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование 3'-кето-2'-дезоксинуклеозидов. Следует отметить, что доказательство конфигурации третичных спиртов часто вызывает затруднения [323].

При планировании синтеза разветвленных нуклеозидов необходимы данные о стереоселективности ключевой реакции введения алкильного заместителя (создание новой С—С-связи). При отсутствии таковых в литературе можно считать, что реакции восстановления карбонильных соединений и присоединения к ним металлоорганических реагентов, а также восстановление олефинов, получаемых по реакции Виттига, протекают с близкой стереоселективностью. Эти соображения также можно учитывать при определении конфигурации третичных спиртов.

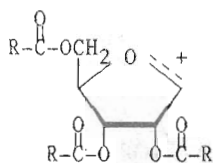
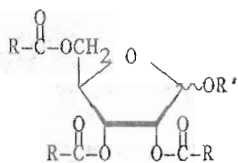
Такие 2'-замещенные разветвленные производные, как 1-(2-дезоксид-2-метил-β-D-арабинофуранозил)цитозин [308, 309], 2'-дезоксид-2'-метилденцитидин [305, 324—327] и 1-(2-дезоксид-2-циано-β-D-арабинофуранозил)цитозин [328], обладают высокой антилейкемической активностью [328, 329], сравнимой с активностью 1-β-D-арабинофуранозилцитозина. По предварительным данным, механизм действия этих соединений, как и 2',3'-дидезоксинуклеозидов, включает в себя их 5'-трифосфорилирование в клетке и ингибирование полученными трифосфатами синтеза ДНК; эти 2'-замещенные dCTP являются терминирующими субстратами для ДНК-полимераз [328]. Антивирусной активностью обладают 2',3'-дидезокси-3'-гидроксиметилнуклеозиды [290, 330, 331].

III.2. Создание гликозидной связи, синтез рибо- и 2'-дезоксирибонуклеозидов

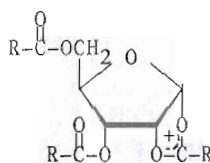
Одной из основных стадий синтеза аналогов нуклеозидов из моносахаридов является создание гликозидной связи. В этом разделе рассмотрены возможности и ограничения современных методов гликозилирования, а также получение рибо- и 2'-дезоксирибонуклеозидов.

Разработанный Форбрюггеном с соавт. [15, 332—335] метод гликозилирования практически полностью вытеснил использовавшиеся ранее способы, которые подробно рассмотрены в обзорах [9, 16]. Этот метод заключается в конденсации триметилсилильных производных нуклеиновых оснований и их N-ацильных производных с полностью ацилированными моносахаридами в присутствии кислот Льюиса. Триметилсилильные производные нуклеиновых оснований хорошо растворимы в таких широко употребляемых и дешевых растворителях, как 1,2-дихлорэтан и ацетонитрил, и могут быть легко получены реакцией с гексаметилдисилазаном и триметилхлорсиланом. В качестве катализатора реакции обычно используют продажные безводное четыреххлористое олово (SnCl_4) и триметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$).

Обычно в качестве гликозилирующих агентов используются полностью ацилированные моносахариды. Возможно также использование ацилированных метилгликозидов. Предполагается, что под действием кислоты Льюиса происходит образование C-1 карбониевого иона (XXXVIII), который стабилизируется при наличии сложноэфирной группы при C-2 с образованием ацилоксониевого иона (XXXIX) [9, 15]. Нуклеофильная атака триметилсилильного производного гетероциклического основания происходит стереоспецифично с образованием в данном случае природной β-D-гликозидной связи. В случае 2-дезоксимоносахаридов или производных с несочастующими C-2-группами, как правило, образуется смесь α- и β-аномеров [16].



(XXXVIII)



(XXXIX)

R = Me, Ph; R' = Ac, Me

Реакция гликозилирования характеризуется высокой региоселективностью, основными продуктами являются N-1-пиримидиновые и N-9-пуриновые нуклеозиды [9, 15]. Показано, что степень региоселективности зависит от растворителя и количества катализатора, а также от структуры гетероциклического основания. Хорошие результаты были получены при использовании триметилсилильных производных урацила, тимина, цитозина, N⁴-ацилцитозина, N⁶-ациладенина и N²-ацилгуанина [9, 15]. В последнем случае во избежание образования N-7-изомеров было предложено использование N²-ацетил-O⁶-дифенилкарбамоилгуанина [337, 338].

Метод Форбрюггена универсален для большого числа моносахаридов и гетероциклических оснований [9, 15, 332–336]. Однако при осуществлении этим методом синтеза аналогов нуклеозидов, модифицированных по углеводному остатку, исследователь сталкивается с рядом противоречивых требований к структуре гликозилирующего агента. Применение щелочлабильных и склонных к миграции ацильных групп существенно ограничивает возможности получения производных моносахаридов. При модификации углеводного скелета моносахаридов наиболее часто применяют защитные группы ацетального типа, которые являются стереоконтролирующими, достаточно химически инертными в реакциях Виттига, Гриньяра, альдольной конденсации и других реакциях с металлоорганическими соединениями и удаляются кислотным гидролизом. Таким образом, ацетальные защитные группы углеводного компонента для проведения реакции гликозилирования должны быть заменены на ацильные. Для этого перехода, как правило, применяют два приема: ацетоллиз смесью AcOH–Ac₂O–H₂SO₄ [339] или кислотный гидролиз с последующим ацилированием [340, 341].

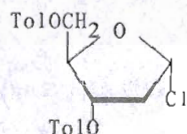
Первый прием используется в большинстве схем ввиду его удобства и одностадийности. Однако в ряде работ [289, 342–346] была отмечена эпимеризация при C-2 фуранозидов в реакции ацетоллиза. Второй прием не сопровождается подобной побочной реакцией и, несмотря на двухстадийность, более надежен. Необходимость перехода от одного типа защитных групп к другому приводит к удлинению схемы синтеза, и поэтому вполне объяснимы предпринимаемые в последнее время попытки расширить возможности метода Форбрюггена использованием для гликозилирования нетрадиционных углеводных субстратов.

В одной из первых удачных работ в этом направлении [347] в качестве гликозилирующих агентов были использованы 2-O-метильные и 2-*трет*-бутилдиметилсилильные производные 1',3',5'-три-O-ацил-D-рибофураноз (катализатор SnCl₄). Стереоселективно с выходами 70–90% образовывались β-пиримидиновые нуклеозиды. Аналогичные результаты были получены при использовании 2-O-тозилных [348] и 2-дезоксид-2-хлорпроизводных D-рибофураноз [349]. Тетрагидропиранильная [347], фенокситиокарбонильная [350] и имидазолилтиокарбонильная [350] группы не поддерживают условий гликозилирования. Бензильная группа, по-видимому, не может быть использована как защитная: при обработке 1-O-ацетил-2,3,5-три-O-бензил-β-D-рибофуранозы эквивалентом SnCl₄ в дихлорэтаноле при 20° C происходит внутримолекулярное 1-C-арилирование с образова-

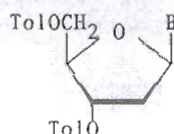
нием соответствующего С-гликозида [351, 352]. Использование 2,3-О-изопропилиденовых производных *D*-рибофуранозы в качестве гликозилирующих агентов было исследовано в работах [353–356]. Показано, что в присутствии SnCl_4 образуются β -аномеры пиримидиновых нуклеозидов с выходами 40–50% [355, 356], а при применении в качестве катализатора $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$ с хорошими выходами получают α -нуклеозиды и незначительное количество β -изомеров [353–356].

Недавно была продемонстрирована возможность использования в нуклеозидном синтезе частично защищенных моносахаридов со свободной 5-гидроксильной группой, а также монометокситритильной группой для временного блокирования первичной гидроксильной группы [357]: конденсация 1,2,3-три-О-ацил-*D*-рибофураноз и 1,2,3-три-О-ацил-5-О-монометокситритил-*D*-рибофураноз с триметилсилильными производными нуклеиновых оснований приводила к 2',3'-ди-О-ацилнуклеозидам с хорошими выходами [357].

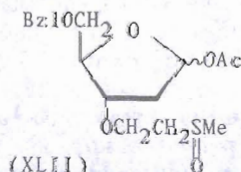
При синтезе 2'-дезоксинуклеозидов по методу Форбрюггена, как правило, образуется смесь аномеров [334, 336, 358]. Стереоселективные способы синтеза 2'-дезоксинуклеозидов (XL) основаны на реакции нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}2$ -типа 1-хлор-2-дезоксис-3,5-ди-О-толуил- α -*D*-эритро-пентофуранозы (XLI) с триметилсилильными производными пиримидиновых [359–361] и натриевыми солями пуриновых производных [362–365]. Преимущественно β -аномеры (XL) получают при использовании производных 2-деокси-*D*-рибозы (XLII–XLIV) с соучаствующей защитной группой в 3-положении [366–369]. В ряду этих работ нужно также отметить исследования лабораторий Сеелы [370–373] и Имбаха [374–376] по межфазному гликозилированию, а также кинетически стереоконтролируемую переацетилизацию [69] (см. схему 1).



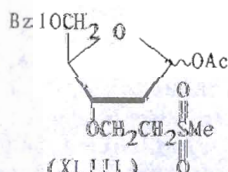
(XLI)



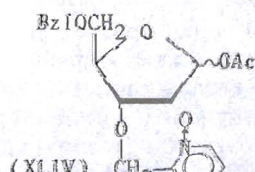
(XL)



(XLII)



(XLIII)



(XLIV)

Стереоспецифический синтез 2'-дезоксинуклеозидов также может быть осуществлен конденсацией нуклеинового основания с защищенными рибопроизводными, содержащими объемные стереонаправляющие группы в 2-положении, такие, как вышеупомянутые фенолселеновая [87] (см. схему 2), хлор [349, 377], *m*-трифторфенилкарбоксихлорная [350, 378] и тиофенильная [379]. Эти группы могут быть далее радикально или фотохимически восстановлены без затрагивания других функциональных групп с образованием 2'-дезоксинуклеозидов.

Из сравнения методов получения рибо- и 2'-деоксирибонуклеозидов можно сделать вывод, что синтезы рибопроизводных в целом проще и технологичнее. Вследствие этого был разработан и другой подход к синтезу аналогов 2'-дезоксинуклеозидов: моносахарид $\rightarrow$ рибонуклеозид $\rightarrow$ 2'-дез-

оксинуклеозид. Так, была предложена общая схема получения 2'-дезоксинуклеозидов радикальным восстановлением 2'-фенокситискарбонильных производных [380] 3',5'-O-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан-1,3-диил)рибонуклеозидов [381]. Такой подход применим как к пуриновым, так и к пиримидиновым производным [382], однако имеются и ограничения к типу модификации углеводного остатка нуклеозидов [320, 382]. Для пиримидиновых нуклеозидов также предложены простые и удобные методы региоселективного хлорирования по 2'-положению (реакция протекает через образование 2,2'-O-ангидронуклеозиды) с последующим радикальным восстановлением [383—386].

Развитие методов химического [387—390], ферментативного [391] и микробиологического [392—396] трансглюкозилирования позволяет решить проблему получения из одного модифицированного по углеводному остатку нуклеозида аналогов с другими гетероциклическими основаниями.

Как уже отмечалось выше, в последние годы появился интерес к необычным аналогам нуклеозидов. Было показано, что некоторые α -нуклеозиды имеют интересные биологические свойства: противоопухолевой активностью обладают производные 6-тиогуанина [8, 397], а 5-замещенные 1-(2'-дезоксиг- α -D-эритро-пентофуранозил)урацилы проявляют высокую антивирусную активность [8, 398, 399]. Также было показано, что олигонуклеотиды на основе α -нуклеозидов [400—404] могут образовывать устойчивые комплексы с природными ДНК и тем самым блокировать репликацию вирусов. Можно с уверенностью прогнозировать, что дальнейшее развитие исследований по получению стабильных и проникающих в клетку олигонуклеотидов, которые могут образовывать устойчивые комплексы с вирусными ДНК и РНК, связано и с синтезом аналогов олигонуклеотидов на основе модифицированных нуклеозидов. Первые такие работы начали появляться [26, 27, 34], и перспективы развития этих исследований не вызывают сомнений.

IV. Перспективы дальнейшего развития химии компонентов нуклеиновых кислот

Разработка научных основ целенаправленного поиска и создания биологически активных соединений — важная задача современной молекулярной биологии и биоорганической химии. Решение этой проблемы позволит перейти от выявления активных соединений с помощью тотального скрининга к их программируемому получению. Наличие в ряду нуклеозидов веществ с разнообразными биологическими свойствами, а также большого количества данных о механизмах действия и специфичности ферментов, оперирующих нуклеиновыми кислотами и их компонентами, — необходимая база для выполнения этой общей задачи, решение которой можно разделить на несколько этапов: компьютерное моделирование фермент-субстратных комплексов для обеспечения оптимального связывания нуклеозидов и их производных с ферментами-мишенями; синтез аналогов нуклеозидов и их фосфорных эфиров с заданными физико-химическими свойствами; изучение их ферментативных превращений и исследование их биологических свойств.

Суммируя приведенные в обзоре данные по получению биологически активных аналогов нуклеозидов, подчеркнем, что, несмотря на более чем 20-летнюю историю интенсивных исследований, химия компонентов нуклеиновых кислот переживает сейчас подъем, характеризующийся появлением новых подходов и оригинальных методов.

Основной механизм действия аналогов нуклеозидов связан с их фосфорилированием в клетке киназами до соответствующих 5'-трифосфатов, которые и являются ингибиторами вирусных ДНК-полимераз. Для обеспечения высокого сродства к ферментам биологически активные производ-

ные должны сохранить важнейшие функциональные группы природных соединений: гетероциклическое основание и гидроксильную группу, расположенные на необходимом расстоянии. Для фиксации определенным образом в пространстве эти важнейшие элементы могут быть присоединены к различным циклам или разделяться алифатической цепочкой.

Из проведенного анализа различных групп биологически активных нуклеозидов следует, что поиск в ряду 2',3'-дидезоксинуклеозидов, ациклических производных, фосфонатных аналогов и производных антибиотика оксетаиноцина перспективен. Вероятно, возможности получения новых производных 2',3'-дидезоксинуклеозидов практически уже исчерпаны. В то же время поиск новых соединений в других группах аналогов нуклеозидов активно продолжается. Обнаружение высокой анти-ВИЧ-активности у 1-(этоксиметил)-6-фенилтиопиримидинов свидетельствует о неисчерпаемости структурных модификаций в ряду нуклеозидов.

Можно с уверенностью прогнозировать, что в ближайшие годы арсенал антивирусных средств пополнится новыми лекарствами нуклеозидной природы. В прошлом году в клиниках наряду с 3'-азидо-3'-дезокситимидином начал применяться для лечения СПИДа и 2',3'-дидезоксиинозин. На подходе и другие препараты этой группы. Таким образом, закладывается основа для создания комбинированной химиотерапевтической схемы лечения.

Как отмечалось выше, нуклеотиды и олигонуклеотиды плохо проникают через клеточную мембрану, к тому же эти соединения быстро гидролизуются ферментами, что является существенным препятствием для использования принципа комплементарных взаимодействий в медицинской химии. В последние годы развиваются подходы к созданию неионных аналогов олигонуклеотидов. Наряду с получением триэфирных и фосфонатных производных недавно предложены методы синтеза аналогов олигонуклеотидов с карбаматными [405–408], амидными [409–411], сульфонатными [412–414] и ацетальными [415–417] межнауклеозидными связями. При этом расстояния между нуклеозидными остатками в этих аналогах олигонуклеотидов возможно более приближены к соответствующим расстояниям в природных соединениях, что позволило получить стабильные комплексы с природными олигонуклеотидами [411]. Эти работы подтверждают общие тенденции сближения и взаимного проникновения химии нуклеозидов и олигонуклеотидов.

Рассматриваемая область химии природных соединений в настоящее время бурно развивается. Наряду с лабораториями, уже давно работающими в этой области, появляются и новые коллективы в университетах, институтах и химико-фармацевтических фирмах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elion G. B. // Science. 1989. V. 244. № 4900. P. 41–47.
2. Кочетков Н. К., Будковский Э. И., Свердлов Е. Д., Симукова Н. А., Турчинский М. Ф., Шibaев В. Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия, 1970. 718 с.
3. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1987. 584 с.
4. Mizuno Y. The Organic Chemistry of Nucleic Acids. Amsterdam: Elsevier, 1986. 342 p.
5. Scheit K. H. Nucleotide Analogs: Synthesis and Biological Functions. N. Y.: Wiley Interscience, 1980. 288 p.
6. Уокер Р. Т. Общая органическая химия. М.: Химия, 1986. Т. 10. С. 68–131.
7. Suhadolnik R. Nucleosides as Biological Probes. N. Y.: Wiley Interscience, 1979. 346 p.
8. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот – ингибиторы нуклеинового обмена. М.: ВИНТИ, 1984. Сер. биоорган. хим. Т. 1. 243 с.

9. Луквиц Э. Я., Заболоцкая А. Е. Силильный метод синтеза нуклеозидов. Рига: Зинатне, 1985. 440 с.
10. Moffatt J. G. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 71-164.
11. Бейгельман Л. Н., Михайлов С. Н. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 7. С. 843-856; № 8. С. 979-995.
12. Robins M. J. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 165-192.
13. Townsend L. B. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 193-223.
14. Mizuno Y., Itoh T., Nomura A. // Heterocycles. 1982. V. 17. № 4. P. 615-644.
15. Vobruggen H. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 35-69.
16. Watanabe K. A., Hollenberg O. H., Fox J. J. // J. Carbohydr. Nucleosides and Nucleotides. 1974. V. 1. № 1. P. 1-37.
17. Suhadolnik R. Nucleoside Antibiotics. N. Y. Wiley, Interscience, 1970. 442 p.
18. Nakamura S., Kondo H. // Heterocycles. 1977. V. 8. № 5. P. 583-607.
19. Buchanan J. G., Wightman R. H. // Topics Antibiot. Chem. 1982. V. 6. P. 235-339.
20. Isono K. J. // Antibiotics. 1988. V. 41. № 12. P. 1711-1739.
21. Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry. / Ed. Zorbach W. W., Tipson R. S. N. Y.: Wiley Interscience, 1968. V. 1. 570 p.
22. Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry. / Ed. Zorbach W. W., Tipson R. S. N. Y.: Wiley Interscience, 1973. V. 2. 674 p.
23. Nucleic Acid Chemistry. Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques / Ed. Townsend L. B., Tipson R. S. N. Y.: Wiley Interscience, 1978. Parts 1-2. 1067 p.
24. Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques / Ed. Townsend L. B., Tipson R. S. N. Y.: Wiley Interscience, 1986. Part 3. 337 p.
25. Proceedings of the VIIIth Symposium on the Chemistry of Nucleic Acid Components, Bechyně Castle, Czechoslovakia // Collect. Czech Chem. Commun. 1990. V. 55. Spec. Iss. № 1.
26. Proceedings of the IXth international Round Table, Uppsala, Sweden // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3.
27. Nucleic Acids Res. Symposium Series. № 1-19.
28. Miescher F. // Hoppe-Seyler's Med. chem. Unters. 1871. № 3. S. 441-444.
29. Fischer E., Helferich B. // Chem. Ber. 1914. B. 47. № 1. S. 210-214.
30. Storck W. J. // Chem. Eng. News. 1991. V. 69. № 7. P. 18-22.
31. Kerr I. M., Brown R. E. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1978. V. 75. № 1. P. 256-260.
32. Kagawa K., Kagawa H. // Eur. J. Biochem. 1983. V. 129. № 3. P. 487-498.
33. Kagawa K., Kagawa H. // Eur. J. Biochem. 1983. V. 129. № 3. P. 499-507.
34. International Symposium «Synthetic Oligonucleotides: Problems and Frontiers of Practical Application». Moscow, June 23-30 1991 // Nucl. Acids Res. 1991. Symp. Ser. № 24.
35. Schultz S. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 437-444.
36. Slavik M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1975. V. 255. P. 266-268.
37. Sherman-Gold R. // Gen. Eng. News. 1989. V. 9. № 7. P. 16-18.
38. Nasr M., Litterst C., McGowan J. // Antiviral Res. 1990. V. 14. № 2. P. 125-148.
39. Nucleotide Analogues as Antiviral Agents. / Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. 190 p.
40. Design of Anti-AIDS Drugs. / Ed. De Clercq E. Amsterdam: Elsevier, 1990. Pharmacochem. Library. V. 14. 372 p.
41. De Clercq E. // Antiviral Res. 1989. V. 12. № 1. P. 1-20.
42. Mitsuya H., Yarchoan R., Broder S. // Science. 1990. V. 249. № 4976. P. 1533-1544.
43. De Clercq E. // J. AIDS. 1991. V. 4. № 2. P. 207-218.
44. Краевский А. А. // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26. № 1. С. 27-37.
45. Schupbach J. Human Retrovirology. Facts and Concepts. B.: Springer Verlag, 1989. 109 p.
46. Yarchoan R., Mitsuya H., Thomas R. V., Pluda J. M., Hartman N. R., Perno C.-F., Marczyk K. S., Allain J.-P., Johns D. J., Broder S. // Science. 1989. V. 245. № 4916. P. 412-415.
47. Webb R. R., Wos J. A., Martin J. C., Brodfehrer P. R. // Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 2. P. 147-153.
48. AIDS Alert. 1991. № 12. P. 233-242.
49. Herdewijn P., De Clercq E. // Design of Anti-AIDS Drugs. / Ed. De Clercq E. Amsterdam: Elsevier, 1990. Pharmacochem. Library. V. 14. P. 141-174.

50. Tolman R. L. // Nucleotide Analogues as Antiviral Agents. / Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 35-50.
51. Sirotnak F. M., Barrueco J. R. // Cancer Metastasis Rev. 1987. V. 6. P. 459-480.
52. Muller W. E. G. // Nucleoside Analogs, Chemistry, Biology and Medical Applications. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 247-279.
53. De Clercq E. // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3. P. 167-180.
54. Wolfe M. S., Borchardt R. T. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 5. P. 1521-1530.
55. Sanger F., Neiden S., Coulson A. R. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 12. P. 5463-5467.
56. Chidgevadze Z. G., Scamrov A. V., Beabealashvili R. Sh., Kvasnyuk E. I., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A., Kowollik G., Langen P. // FEBS Lett. 1985. V. 183. № 2. P. 275-278.
57. Horwitz J. P., Chua J., Noel M. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. № 7. P. 2076-2078.
58. Glinski R. P., Khan M. S., Kalamas R. L., Spooner M. B. // J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 11. P. 4299-4304.
59. Rao S. T., Reese C. B. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989. № 15. P. 997-998.
60. Czernecki S., Velery J.-M. // Synthesis. 1991. № 3. P. 239-240.
61. Dyatkina N. B., Azharyev A. A. // Synthesis. 1984. № 11. P. 961-963.
62. Дяткина Н. Б., Краеский А. А., Ажаев А. В. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 8. С. 1048-1053.
63. Chu C. K., Beach J. W., Ullas G. V., Kosugi Y. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 42. P. 5349-5352.
64. Fleet G. W. J., Son J. C., Derome A. E. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 2. P. 625-636.
65. Wengel J., Pedersen E. B. // Synthesis. 1991. № 6. P. 451-454.
66. Sugimura H., Osumi K., Yamazaki T., Yamaya T. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 15. P. 1813-1816.
67. Almond M. R., Collins J. L., Reitter B. E., Rideout J. L., Freeman G. A., StClair M. H. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 41. P. 5745-5748.
68. Jung M. E., Gardiner J. M. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 8. P. 2614-2615.
69. Hager M. W., Liotta D. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1991. V. 113. № 13. P. 5117-5119.
70. Horwitz J. P., Chua J., Da Rooge M. A., Noel M., Klundt I. L. // J. Org. Chem. 1966. V. 31. № 1. P. 205-211.
71. Gao Y., Hanson R. M., Klunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 19. P. 5765-5780.
72. Kowollik G., Langen P. // Nucleic Acid Chemistry. Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques/Ed. Townsend L. B., Tipson R. S. N. Y.: Wiley Interscience, 1978. Part 1. P. 299-302.
73. Green K., Blum D. M. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 19. P. 2091-2094.
74. Mikhailopulo I. A., Poopiko V. E., Pricota T. I., Sivets G. G., Kvasnyuk E. I., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 7. P. 2195-2202.
75. Herdewijn P., Van Aershot A., Kerremans L. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 1. P. 65-96.
76. De Clercq E., Van Aershot A., Herdewijn P., Baba M., Pauwels R., Balzarini J. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 659-671.
77. Van Aershot A., Herdewijn P., Balzarini J., Pauwels R., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 8. P. 1743-1749.
78. Van Aershot A., Everaert D., Balzarini J., Augustyns K., Jie L., Janssen G., Peeters O., Bleton N., De Ranter C., De Clercq E., Herdewijn P. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 6. P. 1833-1839.
79. Sterzycki R., Mansuri M., Brankovan V., Buroker R., Ghazzouli I., Hitehcock M., Sommadossi J.-P., Martin J. C. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 1115-1117.
80. Jarvi E. T., Sunkara P. S., Bawlin T. L. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 1111-1114.
81. Van Aershot A., Balzarini J., Pauwels R., Kerremans L., De Clercq E., Herdewijn P. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 1121-1122.
82. Marquez V. E., Tseng C. K.-H., Mitsuya H., Aoki S., Kelley J. A., Ford H., Roth J. S., Broder S., Johns D. G., Driskoll J. S. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 3. P. 978-985.
83. Martin J. A., Bushnell D. J., Duncan I. B., Dundson S. J., Hall M. J., Machin P. J., Merret J. H., Parkes K. E. B., Roberts N. A., Thomas G. J., Galpin S. A., Kingchington D. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 8. P. 2137-2145.
84. Watanabe K. A., Harada K., Zeidler J., Matulic-Adamiak J., Takahachi K., Ren W.-Y., Cheng L. C., Fox I. J., Chou T.-C., Zhu Q.-C., Polski B., Gold J. W. M., Armstrong D. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 8. P. 2145-2150.
85. Sterzycki R., Ghazzouli I., Brankovan V., Martin J. C., Mansuri M. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 8. P. 2150-2157.
86. Okabe M., Sun R.-C., Zenchoff G. B. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 14. P. 4392-4397.
87. Chu C. K., Babu J. R., Beach J. W., Ahn S. K., Huang H., Jeong L. S., Lee S. J. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. № 5. P. 1418-1420.

88. Chu C. K., Bhadti V. S., Doboszewski B., Gu Z. P., Kosugi Y., Pullaiah K. C., Van Roey P. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 9. P. 2217-2225.
89. Chu C. K., Doboszewski B., Schmidt W., Ullas G. W. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 11. P. 2767-2769.
90. Fiandor J., Huryn D. M., Sluboski B., Todaro L. J., Tam S. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1989. V. 8. № 5-6. P. 1107-1108.
91. Kuivila H. G. // *Synthesis*. 1970. № 10. P. 499-509.
92. Ramaiah M. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. № 16. P. 3541-3676.
93. Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberenyi J. C. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 23. P. 2569-2572.
94. Parkes K. E. B., Taylor K. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 24. P. 2995-2996.
95. Yu D., d'Alarcao M. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 13. P. 3240-3242.
96. Calvo-Mateo A., Camarasa M. J., Diaz-Ortiz A., De las Heras F. G. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 8. P. 941-944.
97. Wu J.-C., Chattopadhyaya J. // *Tetrahedron*. 1989. V. 45. № 3. P. 855-862.
98. Okabe M., Sun R.-C., Tam S. Y.-K., Todaro L. J., Coffen D. L. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 20. P. 4780-4786.
99. Greengrass C. V., Hoople D. W. T., Street S. D. A., Hamilton F., Marriott M. S., Bordner J., Dalgleish A. G., Mitsuya H., Broder S. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. № 3. P. 618-622.
100. Ueda T. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1985. V. 4. № 1-2. P. 67-75.
101. Usui H., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1986. V. 34. № 1. P. 15-23.
102. Ueda T., Shuto S., Satoh M., Inoue H. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1985. V. 4. № 3. P. 401-409.
103. Yoshimura Y., Ueda T., Matsuda A. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 35. P. 4549-4552.
104. Wu J.-C., Xi Z., Gioeli C., Chattopadhyaya J. // *Tetrahedron*. 1991. V. 47. № 12-13. P. 2237-2254.
105. Koole L. H., Neidle S., Crawford M. D., Kraevsky A. A., Gurskaya G. V., Sandstrom A., Wu J.-C., Tong W., Chattopadhyaya J. // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. № 24. P. 6884-6892.
106. Balzarini J., De Clercq E. // *Design of Anti-AIDS Drugs/Ed. De Clercq E.* Amsterdam: Elsevier, 1990. *Pharmacochem. Library*. V. 14. P. 175-194.
107. Vince R., Hua M., Brownell J., Daluge S., Lee F., Shannon W. M., Lavelle G. C., Qualls J., Weislow O. S., Kiser R., Canonico P. G., Schultz R. H., Narayanan V. L., Mayo J. G., Shoemaker R. H., Boyd M. R. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1988. V. 156. № 2. P. 1046-1053.
108. Vince R., Hua M. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 1. P. 17-21.
109. Hronowski L. J. J., Szarek W. // *Can. J. Chem.* 1988. V. 66. № 1. P. 61-70.
110. Roberts S. M., Biggadike K., Borthwick A. D., Kirk B. E. // *Top. Med. Chem.* London. 1988. P. 172-188.
111. Beres J., Sagi G., Tomoskozi I., Gruber L., Baitz-Gacs E., Otvos L., De Clercq E. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 5. P. 1353-1360.
112. Baumgartner H., Marschner C., Pucher R., Griengl H. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 5. P. 611-614.
113. Jenny T. F., Previsani N., Benner S. A. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 31. P. 7029-7032.
114. Borthwick A. D., Kirk B. E., Biggadike K. B., Exall A. M., Butt S., Roberts S. M., Knight D. J., Coates J. A. V., Ryan D. M. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 3. P. 907-914.
115. Okabe M., Sun R.-C. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 17. P. 2203-2206.
116. Wu J.-C., Chattopadhyaya J. // *Tetrahedron*. 1989. V. 45. № 3. P. 4507-4522.
117. Belleau B., Dixit D., Nguyen-Ba N., Kraus J.-L. // *Abstracts Vth Intern. Conf. AIDS*. Montreal, Canada, June 4-9. 1989. P. 515.
118. Norbeck D. W., Spanton S., Broder S., Mitsuya H. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 46. P. 6263-6266.
119. Chu C. K., Ahn S. K., Kim H. O., Beach J. W., Alves A. J., Jeong L. S., Islam Q., Van Roey P., Schinazi R. F. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 31. P. 3791-3794.
120. Jones M. F., Noble S. A., Robertson C. A., Storer R. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 2. P. 247-250.
121. Huryn D. M., Sluboski B. C., Tam S. Y., Todaro L. J., Weigele M. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 46. P. 6259-6262.
122. Bamford M. J., Humber D. C., Storer R. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 2. P. 271-274.
123. Tam S., Holman M., Huryn D., Cisto A. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1991. V. 10. № 1-3. P. 245-248.
124. Ng K. E., Orgel L. E. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. № 8. P. 1754-1757.
125. Peterson M. L., Vince R. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 9. P. 2787-2797.
126. Harnden M. R., Jarvest R. L. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 31. P. 3863-3866.
127. Крицын А. М., Флорентьев В. Л. // *Биоорганическая химия*. 1979. Т. 3. № 2. P. 149-171.

128. *De Clercq E., Torrence P. T.* // J. Carbohydr. Nucleosides and Nucleotides. 1978. V. 5. № 3. P. 187-224.
129. *Remy R. J., Secrist J. A.* // Nucleosides and Nucleotides. 1985. V. 4. № 3. P. 411-427.
130. *Chu C. K., Cutler S. J.* // J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. № 2. P. 289-349.
131. *Schaeffer H. J.* // Nucleosides, Nucleotides, and Their Biological Applications/Ed. Rideout J. L., Henry D. W., Beacham L. M. N. Y.: Acad. Press, 1983. P. 1-17.
132. *Schaeffer H. J., Beauchamp L. M., de Miranda P., Elion G., Bauer D. J., Collins P.* // Nature. 1978. V. 272. № 5654. P. 583-585.
133. *Elion G. B., Furman P. A., Fyfe J. A., de Miranda P., Beauchamp L. M., Schaeffer H. J.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 12. P. 5716-5720.
134. *Good S. S., Krasny H. C., Elion G. B., de Miranda P.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983. V. 227. № 3. P. 644-651.
135. *Krenitsky T. A., Hall W. W., de Miranda P., Beauchamp L. M., Schaeffer H. J., Whiteman P. D.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. № 10. P. 3209-3213.
136. *Martin J. C., Dvorak C. A., Smee D. F., Matthews T. R., Verheyden J. P. H.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 5. P. 759-761.
137. *Ashton W. T., Karkas J. D., Field A. K., Tolman R. L.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 108. № 4. P. 1716-1721.
138. *Ogilvie K. K., Cherian U. O., Radatus B. K., Smith K. O., Galloway K. S., Kennell W. L.* // Can. J. Chem. 1982. V. 62. № 24. P. 3005-3010.
139. *Ashton W. T., Meurer L. C., Cantone C. L., Field A. K., Hannah J., Karkas J. D., Liou R., Patel G. F., Perry H. C., Wagner A. F., Walton E., Tolman R. L.* // J. Med. Chem. 1988. V. 31. № 12. P. 2304-2315.
140. *Hayashi S., Phadtare S., Zemlicka J., Matsukura M., Mitsuya H., Broder S.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. № 16. P. 6127-6123.
141. *Phadtare S., Zemlicka J.* // J. Amer. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 15. P. 5925-5931.
142. *Phadtare S., Kessel D., Corbett T. H., Renis H. E., Court B. A., Zemlicka J.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 1. P. 421-429.
143. *Phadtare S., Zemlicka J.* // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3. P. 275-278.
144. *Harnden M. R., Parkin A., Wyatt P. G.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 6. P. 701-704.
145. *Harnden M. R., Bailey S., Boyd M. R., Cole M., Jarvest R. J., Wyatt P. J.* // Topics Med. Chem. 1988. P. 213-244.
146. *Harnden M. R., Wyatt P. G., Boyd M. R., Sutton D.* // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 1. P. 187-192.
147. *Harnden M. R., Jennings L. J., Parkin A.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1990. № 8. P. 2175-2183.
148. *Duckworth D. M., Harnden M. R., Perkins R. M., Planterose D. N.* // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3. P. 427-430.
149. *Miyasaka T., Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E.* // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 12. P. 2507-2509.
150. *Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Sakamaki T., Miyasaka T., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Shigeta S., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 1. P. 349-357.
151. *Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Haraguchi K., Miyasaka T., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Walker R. T., De Clercq E.* // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3. P. 397-400.
152. *Tanaka H., Baba M., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Shigeta S., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 4. P. 1394-1399.
153. *Tanaka H., Baba M., Saito S., Miyasaka T., Takashima H., Sekiya K., Ubasawa M., Nitta I., Walker R. T., Nakashima H., De Clercq E.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 4. P. 1508-1511.
154. *RajBhandary U. L.* // J. Biol. Chem. 1968. V. 243. № 3. P. 556-564.
155. *Usman N., Juby C. D., Ogilvie K. K.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 38. P. 4831-4834.
156. *Itkes A. V., Karpeisky M. Ya., Kartasheva O. N., Mikhailov S. N., Moiseyev G. P., Pfeleiderer W., Charubala R., Yakovlev G. I.* // FEBS Lett. 1988. V. 236. № 2. P. 325-328.
157. *MacCoss M., Chen A., Tolman R. L.* // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 36. P. 4287-4290.
158. *Hakimelahi G. H., Zarrinhzad M., Jarrahpour A. A., Sharghi H.* // Helv. chim. acta. 1987. V. 70. № 1. P. 219-231.
159. *Jarrahpour A. A., Sharghi H., Hakimelahi G. H.* // Iranian J. Sci. Tech. 1987. V. 11. № 1. P. 67-68.
160. *Vemishetti P., Abushanab E., Leiby R. W., Panzica R. P.* // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 2. P. 201-211.

161. Vemishetti P., Saibaba R., Panzica R. P., Abushanab E. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 2. P. 681-686.
162. Abushanab E., Sarma M. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 1. P. 76-79.
163. Смирнов И. П., Кочеткова С. В., Цилевич Т. Л., Хорлин А. А., Готтх Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 10. С. 1355-1361.
164. Azymah M., Chavis C., Lucas M., Imbach J.-L. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 45. P. 6165-6168.
165. Khyt J. X., Cohn W. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 24. P. 6380-6386.
166. Lerner L. M. // Carbohydr. Res. 1970. V. 13. № 3. P. 465-469.
167. Jones A. S., Walker R. T., Wyatt P. G., Balzarini J., De Clercq E. // J. Chem. Res. 1985. № 11. P. 336-337.
168. Jones A. S., McLean M. J., Tanaka H., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 24. P. 5965-5972.
169. Beaton G., Jones A. S., Walker R. T. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 20. P. 6419-6428.
170. Mikhailov S. N., Florentiev V. L., Pfeleiderer W. // Synthesis. 1985. № 4. P. 399-400.
171. Mikhailov S. N., Pfeleiderer W. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 17. P. 2059-2062.
172. Bessodes M., Antonakis K. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 10. P. 1305-1306.
173. Михайлов С. Н., Гришко Н. Б. // Химия гетероцикл. соедин. 1988. № 6. С. 822-826.
174. McGee D. P. C., Martin J. C. // Can. J. Chem. 1986. V. 64. № 9. P. 1885-1889.
175. Kalman T. I., Houston D. M. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 899-902.
176. Kumar A., Walker R. T. // Tetrahedron. 1990. V. 46. № 9. P. 3101-3110.
177. Furuchio H., Ogata T., Kato A., Sato Y., Endo T., Kaji A. // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 4. P. 739-753.
178. Михайлов С. Н. // Биоорган. химия. 1978. Т. 4. № 5. С. 639-644.
179. Bryant J. D., Keyser G. E., Barrio J. R. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 18. P. 3733-3734.
180. Mikhailov S. N., Efimtseva E. V. // Nucl. Acids Res. 1984. Symp. Ser. № 14. P. 257-258.
181. Михайлов С. Н., Ефимцева Е. В. // Химия гетероцикл. соедин. 1988. № 7. С. 947-957.
182. Scheiner P., Geer A., Bucknor A. M., Imbach J. L., Schinazi R. F. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 1. P. 73-76.
183. Scheiner P., Geer A., Buknor A. M., Gadler H., Price R. W. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 8. P. 1441-1451.
184. Кочеткова С. В., Цилевич Т. Л., Смирнов И. П., Щавелева И. Л., Хорлин А. А., Готтх Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 6. С. 820-823.
185. Щавелева И. Л., Смирнов И. П., Кочеткова С. В., Цилевич Т. Л., Хорлин А. А., Готтх Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 6. С. 824-827.
186. Baud M.-V., Chavis C., Lucas M., Imbach J.-L. // Tetrahedron. 1991. V. 47. № 48. P. 9993-10002.
187. Mikhailov S. N., Kolobushkina L. I., Kritzyn A. M., Florentiev V. L. // Tetrahedron. 1976. V. 32. № 12. P. 2409-2415.
188. Wang C.-L., Stam S. H., Salvino J. M. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 10. P. 1107-1110.
189. Holy A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1978. V. 43. № 12. P. 3444-3465.
190. Engel R. // Chem. Rev. 1977. V. 77. № 3. P. 349-367.
191. Jones G. H., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 19. P. 5337-5338.
192. Montgomery J. A., Hewson K. // Chem. Comm. 1969. № 1. P. 15-16.
193. Padyukova N. Sh., Karpeisky M. Ya., Kolobushkina L. I., Mikhailov S. N. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 31. P. 3623-3626.
194. Mikhailov S. N., Padyukova N. Sh., Karpeisky M. Ya., Kolobushkina L. I., Beigelman L. N. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1989. V. 54. № 4. P. 1055-1066.
195. Martin J. C., Verheyden J. P. H. // Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 3. P. 365-374.
196. Albrecht H. P., Jones G. H., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 18. P. 5511-5513.
197. Albrecht H. P., Jones G. H., Moffatt J. G. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 1. P. 79-85.
198. Mazur A., Tropp B. E., Engel R. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 20. P. 3949-3956.
199. Marquez V. E. // Nucleotide Analogues as Antiviral Agents. Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 140-155.
200. Montgomery J. A., Thomas H. J., Kisliuk R. L., Gaumont Y. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. № 1. P. 109-111.
201. Riggs R. M., Comber R. N., Montgomery J. A., Secrist III J. A. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 1119-1120.
202. Morr M., Ernst L., Grotjahn L. // Z. Naturforsch. 1983. B. 38b. № 8. S. 1665-1668.

203. Tanaka H., Fukui M., Haraguchi K., Masaki M., Miyasaka T. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 19. P. 2567-2570.
204. Barton D. H. R., Gero S. D., Quichet-Sire B., Samadi M. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 37. P. 4969-4972.
205. Barton D. H. R., Gero S. D., Quichet-Sire B., Samadi M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989. № 15. P. 1000-1001.
206. Kim C. U., Luh B. Y., Martin J. C. // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. № 8. P. 2642-2647.
207. Wolff-Kugel D., Halazy S. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 44. P. 6341-6344.
208. Holy A., Rosenberg I. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1982. V. 47. № 12. P. 3447-3463.
209. Vesely J., Holy A., Rosenberg I. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1982. V. 47. № 12. P. 3464-3469.
210. Rosenberg I., Holy A. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1983. V. 48. № 3. P. 778-789.
211. Holy A., Rosenberg I. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1987. V. 52. № 11. P. 2775-2791.
212. Rosenberg I., Holy A. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1987. V. 52. № 11. P. 2792-2800.
213. Holy A., Rosenberg I. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1987. V. 52. № 11. P. 2801-2809.
214. De Clercq E., Holy A., Rosenberg I., Sakuma T., Balzarini I., Maudgal P. C. // *Nature.* 1986. V. 323. № 6087. P. 464-467.
215. Holy A., De Clercq E., Votruba I. // *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*/Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 51-71.
216. Holy A., Rosenberg I. // *Nucleosides and Nucleotides.* 1989. V. 8. № 5-6. P. 673-688.
217. Bronson J. J., Kim C. U., Ghazzouli I., Hitchcock M. J. M., Kern E. R., Martin J. C. // *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*/Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 72-87.
218. Bronson J. J., Ghazzouli I., Hitchcock M. J. M., Webb R. R., Kern E. R., Martin J. C. // *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*/Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 88-102.
219. Kim C. U., Luh B. Y., Misco P. F., Bronson J. J., Hitchcock M. J. M., Ghazzouli I., Martin J. C. // *Nucleosides and Nucleotides.* 1989. V. 8. № 5-6. P. 927-931.
220. Kim C. U., Misco P. F., Luh B. Y., Hitchcock M. J. M., Ghazzouli I., Martin J. C. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 7. P. 2286-2294.
221. Reist E. J., Sturm P. A., Pong R. Y., Tanga M. J., Sidwell R. L. // *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*/Ed. Martin J. C. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 17-34.
222. Reist E. J., Sturm P. A., Pong R. Y., Sidwell R. W. // *Nucleosides and Nucleotides.* 1989. V. 8. № 5-6. P. 919-922.
223. MacCoss A., Tolman R. L., Ashton W. T., Wagner A. F., Hannah J., Field A. K., Karkas J. D., Germershausen J. I. // *Chem. scr.* 1986. V. 26. № 1. P. 113-121.
224. Prisbe E. J., Martin J. C., McGee D. P. C., Barker M. F., Smee D. F., Duke A. E., Matthews T. R., Verheyden J. P. H. // *J. Med. Chem.* 1986. V. 29. № 5. P. 671-675.
225. MacCoss A., Wagner A. F., Cantone C. L., Strellitz R. A., Chen A., Ashton W. T., Hannah J., Tolman R. L., Bostedor R., Germershausen J., Karkas J. D., Perry H. C., Field A. K. // *Nucleosides and Nucleotides.* 1989. V. 8. № 5-6. P. 919-922.
226. Zhang L.-H., Wang F.-L., Wang C.-G., Lin G.-C., Ma L. T. // *Pharm. Ind.* 1988. V. 19. № 4. P. 154-157.
227. Puech F., Gosselin G., Balzarini J., De Clercq E., Imbach J.-L. // *J. Med. Chem.* 1988. V. 31. № 10. P. 1897-1907.
228. Тарусова Н. Б., Хорлин А. А., Краевский А. А., Корнеева М. Н., Носик Д. Н., Круглов Н. В., Галегов Г. А., Бибилашвили Р. Ш. // *Молекул. биол.* 1989. Т. 23. № 6. С. 1716-1723.
229. Карамов Э. В., Лукашев В. В., Тарусова Н. Б., Корнилова Г. В., Родова М. А., Куханова М. К., Краевский А. А. // *Молекул. биол.* 1990. Т. 24. № 6. С. 1695-1701.
230. Килессо Т. Ю., Тарусова Н. Б., Атрашева Е. Д., Куханова М. К., Шулепин С. Б., Бобков А. Ф., Гараев М. М., Галегов Г. А., Краевский А. А. // *Биоорг. химия.* 1990. Т. 16. № 4. С. 531-536.
231. Atrazheva E. D., Lukin M. A., Jasko M. V., Shushkova T. V., Tarusova N. B., Kravetsky A. A., Balzarini J., De Clercq E. // *Med. Chem. Res.* 1991. V. 1. № 1. P. 155-165.
232. Tarusova N. B., Kukhanova M. K., Kravetsky A. A., Karamov E. V., Lukashov V. V., Kornilayeva G. V., Rodina M. A., Galegov G. A. // *Nucleosides and Nucleotides.* 1991. V. 10. № 1-3. P. 351-354.
233. Mock G. A., Moffatt J. G. // *Nucl. Acids Res.* 1982. V. 10. № 20. P. 6223-6233.
234. Geze M., Blanchard P., Fourrey J. L., Robert-Gero M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1983. V. 105. № 26. P. 7638-7640.
235. Maguire M. P., Feldman P. L., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* 1990. V. 55. № 3. P. 948-955.

236. Blanchard P., Dodic V., Fourrey J.-L., Lawrence F., Mouna A. M., Robert-Gero M. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 9. P. 2798-2803.
237. Garner P., Park J. M. // *J. Org. Chem.* 1990. V. 55. № 12. P. 3772-3778.
238. Marquez V. E., Lim M.-I., Tseng C. K.-H., Markovac A., Priest M. A., Khan M. S., Kaskar B. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 24. P. 5709-5714.
239. Tseng C. K. H., Marquez V. E., Fuller R. W., Goldstein B. M., Haines D. R., McPherson H., Parsons J. L., Shannon W. M., Arnett G., Hollingshead M., Driscoll J. C. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. № 7. P. 1442-1446.
240. Bodenteich M., Marquez V. E. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 37. P. 4909-4912.
241. Borcharding D. R., Scholtz S. A., Borchardt R. T. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 24. P. 5457-5461.
242. Wolfe M. S., Anderson B. L., Borcharding D. R., Borchardt R. T. // *J. Org. Chem.* 1990. V. 55. № 15. P. 4712-4717.
243. Hanessian S., Kloss J., Sugawara T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 10. P. 2758-2759.
244. Danishefsky S., Hungate R., Schulte G. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 22. P. 7434-7440.
245. Kozaki S., Sakanaka O., Yasuda T., Shimizu T., Ogawa S., Suami T. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 2. P. 281-286.
246. Suami T., Sasai H., Matsumo K., Suzuki N. // *Carbohydr. Res.* 1985. V. 143. P. 85-96.
247. Danishefsky S., Barbachyn M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1985. V. 107. № 25. P. 7761-7762.
248. Danishefsky S., Making C. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1985. V. 107. № 25. P. 7762-7764.
249. Murofuchi Y., Kimura M., Iijima Y., Yamazaki M., Kaneko M. // *Chem. Pharm. Bull.* 1988. V. 36. № 4. P. 1309-1320.
250. Danishefsky S. J., DeNinno M. P. // *Angew. Chem.* 1987. V. 99. № 1. P. 15-23.
251. Tulshian D., Doll R. J., Stanisberry M. F., McPhail A. T. // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. № 24. P. 6819-6822.
252. Mio S., Ichinose R., Goto K., Sugai S., Sato S. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. № 12-13. P. 2111-2120.
253. Mio S., Shiraishi M., Sugai S., Haruyama H., Sato S. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. № 12-13. P. 2121-2132.
254. Mio S., Kumagawa Y., Sugai S. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. № 12-13. P. 2133-2144.
255. Mio S., Ueda M., Hamamura M., Sugai S. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. № 12-13. P. 2145-2154.
256. Shimada N., Hasegawa S., Harada T., Tomisawa T., Fujii A., Takita T. // *J. Antibiotics.* 1986. V. 39. № 11. P. 1623-1625.
257. Nakamura H., Hasegawa S., Shimada N., Fujii A., Takita T., Iitaka Y. // *J. Antibiotics.* 1986. V. 39. № 11. P. 1626-1629.
258. Hoshino H., Shimizu N., Shimada N., Takita T., Takenuchi T. // *J. Antibiotics.* 1987. V. 40. № 5. P. 1077-1078.
259. Niitsuma S., Ichikawa Y., Kato K., Takita T. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 34. P. 3967-3970.
260. Niitsuma S., Ichikawa Y., Kato K., Takita T. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 40. P. 4713-4714.
261. Norbeck D. W., Kramer J. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 21. P. 7217-7218.
262. Nishiyama S., Yamamura S., Kato K., Takita T. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 37. P. 4739-4742.
263. Nishiyama S., Yamamura S., Kato K., Takita T. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 37. P. 4743-4746.
264. Hambalek R., Just G. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 38. P. 5445-5448.
265. Witty D. R., Fleet G. W. J., Choi S., Vogt K., Wilson F. X., Wang Y., Storer R., Myers P. L., Wallis C. J. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 47. P. 6927-6930.
266. Wilson F. X., Fleet G. W. J., Vogt K., Wang Y., Witty D. R., Choi S., Storer R., Myers P. L., Wallis C. J. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 47. P. 6931-6934.
267. Wang Y., Fleet G. W. J., Wilson F. X., Storer R., Myers P. L., Wallis C. J., Doherty O., Watkin D. J., Vogt K., Witty D. R., Peach J. M. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 13. P. 1675-1678.
268. Kitagawa M., Hasegawa S., Saito S., Shimada N., Takita T. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 29. P. 3531-3534.
269. Honjo M., Maruyama T., Sato Y., Horii T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1989. V. 37. № 5. P. 1413-1415.
270. Slusarchyk W. A., Young M. G., Bisacchi G. S., Hockstein D. R., Zahler R. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 47. P. 6453-6456.
271. Jacobs G. A., Tino J. A., Zahler R. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 50. P. 6955-6958.

272. Maruyama T., Sato Y., Horii T., Shiota H., Nitta K., Shirasaka T., Mitsuya H., Honjo M. // *Chem. Pharm. Bull.* 1990. V. 38. № 10. P. 2719-2725.
273. Norbeck D. W., Kern E., Hayashi S., Rosenbrook W., Sham H., Herrin T., Plattner J. J., Erickson J., Clement J., Swanson R., Shipkowitz N., Hardy D., Marsh K., Arnett G., Shannon W., Broder S., Mitsuya H. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 5. P. 1281-1285.
274. Bisacchi G. S., Braitman A., Cianci C. W., Clark J. M., Field A. K., Hagen M. E., Hockstein D. R., Malley M. F., Mitt T., Slusarchyk W. A., Sudeen J. E., Terry B. J., Tuomari A. V., Weaver E. R., Young M. G., Zahler R. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 4. P. 1415-1421.
275. Ahmad S. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 48. P. 6997-7000.
276. Mikhailov S. N. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1988. V. 7. № 6. P. 679-682.
277. Reist E. J., Goodman L., Spencer R. R., Baker B. R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. V. 80. № 15. P. 3962-3966.
278. Reist E. J., Goodman L., Baker B. R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. V. 80. № 21. P. 5775-5779.
279. Billich A., Stochove U., Witzei H. // *Nucl. Acids Res.* 1983. V. 11. № 21. P. 7611-7624.
280. Nelson V., El Khadem H. S., Whitten B. K., Sesselman D. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. № 7. P. 1071-1074.
281. Nelson V., El Khadem H. S. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. № 10. P. 1527-1530.
282. Howgate P., Hampton A. // *Carbohydr. Res.* 1972. V. 21. № 2. P. 309-315.
283. Ranganathan R. S., Jones G. H., Moffatt J. G. // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. № 3. P. 290-298.
284. Nutt R. F., Dickinson M. I., Holly F. W., Walton E. // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. № 5. P. 1789-1795.
285. Walton E., Jenkins S. R., Nutt R. F., Holly F. W., Nemes M. // *J. Med. Chem.* 1969. V. 12. № 3. P. 306-309.
286. Jenkins S. R., Arison B., Walton E. // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. № 6. P. 2490-2494.
287. Mikhailov S. N., Beigelman L. N., Gurskaya G. V., Padyukova N. Sh., Yakovlev G. I., Karpeisky M. Ya. // *Carbohydr. Res.* 1983. V. 124. № 1. P. 75-96.
288. Beigelman L. N., Ermolinsky B. S., Gurskaya G. V., Tsapkina E. N., Karpeisky M. Ya., Mikhailov S. N. // *Carbohydr. Res.* 1987. V. 166. № 2. P. 219-232.
289. Beigelman L. N., Gurskaya G. V., Tsapkina E. N., Mikhailov S. N. // *Carbohydr. Res.* 1988. V. 181. P. 77-88.
290. Tseng C. K.-H., Marquez V. E., Milne G. W. A., Wysocki R. J., Mitsuya H., Shirasaka T., Driscoll J. S. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 1. P. 343-349.
291. Grisebach H., Schmid R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972. V. 11. № 3. P. 159-173.
292. Yoshimura J. // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1984. V. 42. P. 69-134.
293. Соудилов А. Ф., Шмырина А. Я., Чижов О. С., Кочетков Н. К. // *Биоорганическая химия*. 1982. Т. 8. № 3. С. 293-325.
294. Кочетков Н. К., Соудилов А. Ф., Ермоленко М. С., Яшунский Д. В., Чижов О. С. *Углеводы в синтезе природных соединений*. М.: Наука, 1984, 288 с.
295. Rosenthal A., Mikhailov S. N. // *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*. 1979. V. 6. № 3. P. 237-245.
296. Rosenthal A., Mikhailov S. N. // *Carbohydr. Res.* 1980. V. 79. № 2. P. 235-242.
297. Horwitz J. P., Mody N., Gasser R. // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. № 7. P. 2335-2339.
298. Ho P.-T. // *Tetrahedron Lett.* 1978. № 19. P. 1623-1626.
299. Cook A. F., Moffatt J. G. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1967. V. 89. № 11. P. 2697-2705.
300. Brodbeck U., Moffatt J. G. // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. № 10. P. 3552-3559.
301. Hayakawa H., Tanaka H., Itoh N., Nakajima M., Miyasaka T., Yamaguchi K., Iitaka Y. // *Chem. Pharm. Bull.* 1987. V. 35. № 6. P. 2605-2608.
302. Hansske F., Madej D., Robins M. J. // *Tetrahedron*. 1984. V. 40. № 1. P. 125-135.
303. Sano T., Shuto S., Inoue H., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1985. V. 33. № 9. P. 3617-3622.
304. Usui H., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1986. V. 34. № 4. P. 1518-1523.
305. Takenuki K., Matsuda A., Ueda T., Sasaki T., Fujii A., Yamagami K. // *J. Med. Chem.* 1988. V. 31. № 6. P. 1063-1064.
306. Rosenthal A., Sprinzl M., Baker D. A. // *Tetrahedron Lett.* 1970. № 28. P. 4233-4235.
307. Ueda T., Shuto S., Inoue H. // *Nucleosides and Nucleotides*. 1984. V. 3. № 2. P. 173-182.
308. Matsuda T., Takenuki K., Itoh H., Sasaki T., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1987. V. 35. № 9. P. 3967-3970.
309. Matsuda T., Takenuki K., Sasaki T., Ueda T. // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. № 1. P. 234-239.
310. Jenkins S. R., Walton E. // *Carbohydr. Res.* 1973. V. 26. P. 71-81.
311. Mete A., Hobbs J. B., Scopes D. I. C., Newton R. F. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 1. P. 97-100.
312. Bazin H., Chattopadhyaya J. // *Chem. scr.* 1986. V. 26. № 1. P. 13-15.

313. Ashwell M., Jones A. S., Walker R. T. // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. № 5. P. 2157-2166.
314. Webb T. R., Mitsuya H., Broder S. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. № 7. P. 1475-1479.
315. Webb T. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 31. P. 3769-3772.
316. Bobek M., Sharma M. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 41. P. 5839-5842.
317. Froehlich M. L., Swartling D. J., Lind R. E., Mott A. W., Bergstrom D. E. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 8. P. 1529-1535.
318. Федоров И. И., Безчинский Я. Э., Новиков Н. А., Казьмина Э. М., Розенберг С. Г., Михайлов С. Н. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 7. С. 997-999.
319. Fedorov I. I., Bezchinsky Y. E., Novikov N. A., Kazmina E. M., Fomitcheva M. V., Mikhailov S. N. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. Special Iss. № 1. P. 25-28.
320. Михайлов С. Н., Фомичева М. В. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 692-700.
321. Kawana M., Takeuchi K., Ohba T., Kazuhara H. // Nucl. Acids Res. 1986. Symp. Ser. № 17. P. 37-40.
322. Koole L. H., Moody H. M., Buck H. M., Grouiller A., Essadiq H., Vial J.-M., Chattopadhyaya J. // Rec. trav. chim. 1988. V. 107. № 4. P. 343-346.
323. Grouiller A., Essadiq H., Pacheco H., Juntunen S., Chattopadhyaya J. // Angew. Chem. Int. Ed. 1985. V. 24. № 1. P. 52-53.
324. Matsuda A., Takenuki K., Sasaki T., Ueda T. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 2. P. 812-819.
325. Samano V., Robins M. J. // Synthesis. 1991. № 4. P. 283-288.
326. Baker C. H., Banson J., Bollinger J. M., Stubbe J., Samano V., Robins M. J., Lippert B., Jarvi E., Resvick R. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 6. P. 1879-1884.
327. Lin T.-S., Luo M.-C., Clarke-Katzenburg R. H., Cheng Y.-C., Prusoff W. H., Mancini W. R., Birnbaum G. I., Gabe E. J., Giziewicz J. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 8. P. 2607-2615.
328. Matsuda A., Nakajima Y., Azuma A., Tanaka M., Sasaki T. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 9. P. 2917-2919.
329. Ueda T., Matsuda A., Yochimura Y., Takenuki K. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 743-752.
330. Sterzycki R. Z., Martin J. C., Wittman M., Brankovan V., Yang H., Hitchcock M. J., Mansuri M. M. // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1-3. P. 291-294.
331. Svensson L., Kvarnstrom I., Classon B., Samuelsson B. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 9. P. 2993-2997.
332. Niedballa U., Vorbruggen H. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 25. P. 3554-3660.
333. Niedballa U., Vorbruggen H. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 25. P. 3568-3671.
334. Vorbruggen H., Krolikiewicz K., Bennua B. // Chem. Ber. 1981. B. 114. № 4. S. 1234-1255.
335. Vorbruggen H., Hofle G. // Chem. Ber. 1981. B. 114. № 4. S. 1256-1268.
336. Vorbruggen H., Bennua B. // Chem. Ber. 1981. B. 114. № 4. S. 1279-1286.
337. Zou R., Robins M. J. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. № 6. P. 1436-1437.
338. Robins M. J., Zou R., Hansske F., Madej D., Tyrrell D. L. J. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 725-741.
339. Guthrie R. D., McCarthy I. P. // Adv. Carbohydr. Chem. 1967. V. 22. P. 11-23.
340. Green T. W. Protective Groups in Organic Synthesis. N. Y.: Acad. Press, 1981. P. 72-86.
341. Cristensen J. E., Goodman L. // Carbohydr. Res. 1968. V. 7. P. 510-512.
342. Jerkeman P. // Acta chem. scand. 1963. V. 17. № 10. P. 2769-2771.
343. Sowa W. // Can. J. Chem. 1971. V. 49. № 20. P. 3292-3298.
344. Sowa W. // Can. J. Chem. 1972. V. 50. № 7. P. 1092-1094.
345. Chittenden G. J. F. // Carbohydr. Res. 1972. V. 22. № 2. P. 491-493.
346. Boon P. J., Schwarts A. W., Chittenden G. J. F. // Carbohydr. Res. 1973. V. 30. № 1. P. 179-182.
347. Chavis C., Dumont F., Wightman R. H., Ziegler J. C., Imbach J. L. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 2. P. 202-206.
348. Papageorgiou C., Tamm C. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 5. P. 555-558.
349. Ritzman G., Klein R. S., Hollenberg D. H., Fox J. J. // Carbohydr. Res. 1975. V. 39. № 2. P. 227-241.
350. Huang Z., Schneider K. C., Benner S. A. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 12. P. 3869-3882.
351. Martin O. R. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 17. P. 2055-2058.
352. Martin O. R., Rao S. P., Hendricks C. A. V., Mahnken R. E. // Carbohydr. Res. 1990. V. 202. P. 49-66.
353. Kiss J., D'Souza R. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1980. V. 7. № 3. P. 141-157.
354. Kiss J., D'Souza R., van Koevinge J. A., Arnold W. J. // Helv. chim. acta. 1982. B. 65. № 5. S. 1522-1537.
355. Михайлов С. Н. // Биооргани. химия. 1984. Т. 10. № 7. С. 940-945.
356. Mikhailov S. N., Pfeleiderer W. // Synthesis. 1985. № 4. P. 397-399.

357. Beigelman L. N., Mikhailov S. N. // Carbohydr. Res. 1990. V. 203. № 2. P. 324-329.
358. Wierenga W., Skulnick H. I. // Carbohydr. Res. 1981. V. 90. № 1. P. 41-52.
359. Hubbard A. J., Jones A. S., Walker R. T. // Nucl. Acids Res. 1984. V. 12. № 17. P. 6827-6837.
360. Aoyama H. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1987. V. 60. № 6. P. 2073-2077.
361. Fresko J. N. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 4. P. 549-555.
362. Kazimierczuk Z., Cottam H. B., Revankar G. R., Robins R. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 21. P. 6379-6382.
363. Kazimierczuk Z., Vilpo J., Hildebrand C., Wright G. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 6. P. 1683-1687.
364. Revankar G. R., Robins R. K. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5-6. P. 709-724.
365. Kawakami H., Matsushita H., Naoi Y., Itoh K., Yoshikoshi H. // Chem. Lett. 1989. № 2. P. 235-238.
366. Narasaka K., Ichikawa Y., Kubota H. // Chem. Lett. 1987. № 11. P. 2139-2142.
367. Okauchi T., Kubota H., Narasaka K. // Chem. Lett. 1989. № 5. P. 801-804.
368. Ichikawa Y., Kubota H., Fujita K., Okauchi T., Narasaka K. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1989. V. 62. № 3. P. 845-852.
369. Lavallee J.-F., Just G. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 29. P. 3469-3472.
370. Seela F., Rosemeyer H., Biesewig A., Jurgens T. // Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 5-6. P. 581-584.
371. Seela F., Bourgeois W., Rosemeyer H., Grein T. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. Special Iss. № 1. P. 37-40.
372. Rosemeyer H., Seela F. // Helv. chim. acta. 1988. V. 71. № 6. P. 1573-1585.
373. Seela F., Westermann B., Bindig U. // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. 1988. № 3. P. 697-702.
374. Baud M. V., Chavis C., Lucas M., Imbach J.-L. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 31. P. 4437-4440.
375. Azymah M., Chavis C., Lucas M., Imbach J.-L. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 45. P. 6165-6168.
376. Lazrek H. B., Taourirte M., Barascut J.-L., Imbach J.-L. // Nucleosides and Nucleotides. 1990. V. 10. № 6. P. 1285-1293.
377. Mikhailopulo I. A., Poopeiko N. E., Procota T. I., Sivets G. G., Balzarini J., De Clercq E. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. Special Iss. № 1. P. 97-190.
378. Saito I., Ikehira H., Kasatani R., Watanabe M., Matsuura T. // J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. № 11. P. 3115-3117.
379. Kawakami H., Ebata T., Koseki K., Matsusita H., Naoi Y., Itoh K. // Chem. Lett. 1990. № 8. P. 1459-1462.
380. Robins M. J., Wilson J. S., Hansske F. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 12. P. 4059-4065.
381. Markiewicz W. T. // J. Chem. Res. (S). 1979. № 1. P. 24-25.
382. Markiewicz W. T., Padyukova N. Sh., Samek Z., Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1980. V. 45. № 6. P. 1860-1865.
383. Holy A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. № 11. P. 3157-3167.
384. Holy A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. № 12. P. 3374-3382.
385. Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Панов К. И. // Химия гетероцикл. соедин. 1989. № 2. С. 246-248.
386. Падюкова Н. Ш., Фомичева М. В., Михайлов С. Н., Янта-Дипински М. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 668-673.
387. Azuma T., Isono K. // Chem. Pharm. Bull. 1977. V. 25. № 12. P. 3347-3353.
388. Hobbs J. B., Eckstein F. // J. Org. Chem. 1977. V. 42. № 4. P. 714-719.
389. Imazawa M., Eckstein F. // J. Org. Chem. 1978. V. 43. № 15. P. 3044-3048.
390. Yamaguchi T., Saneyoshi M. // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. № 4. P. 1441-1450.
391. Krenitsky T. A., Koszalka G. W., Tuttle J. V., Rideout J. L., Elion B. // Carbohydr. Res. 1981. V. 97. № 1. P. 139-146.
392. Utagawa T., Morisawa H., Miyoshi T., Yoshigawa F., Yamazaki A., Mitsugi K. // FEBS Lett. 1980. V. 109. № 2. P. 261-263.
393. Morisawa H., Utagawa T., Yamazaki S., Yamazaki A. // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. № 11. P. 3191-3195.
394. Holy A., Votruba I. // Nucl. Acids Res. 1987. Symp. Ser. № 18. P. 69-72.
395. Zinichenko A. I., Eroshenskaya L. A., Barai V. N., Mikhailopulo I. A. // Nucl. Acids Res. 1987. Symp. Ser. № 18. P. 137-140.
396. Murukami K., Shirasaka T., Yoshioka H., Kojima E., Aoki S., Ford H., Driscoll J. S., Kelley J. A., Mitsuya H. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 5. P. 1606-1612.
397. Acton E. M., Goerner R. N., Uh H. S., Ryan K. J., Henry D. W., Cass C. E., Le Page G. A. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. № 5. P. 518-525.
398. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Недорезова Т. П., Вороняцкая Г. И., Преображенская М. Н., Аветисян Э. А., Герман Л. С., Полищук В. Р., Чекунова Э. В., Бектемиров Т. А., Анджапаридзе О. Г. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 7. С. 1047-1053.

399. Мельник С. Я., Бажедова А. А., Ярцева И. В., Преображенская М. Н., Загуляева О. А., Мамаев В. П., Чекунова Э. В., Бектемиров Т. А., Анджанаридзе О. Г. // Биорган. химия. 1982. Т. 8. № 8. С. 1102–1107.
400. Sun J., Asseline U., Rouzard D., Montenay-Garestier T., Thuong N. T., Helene C. // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. № 15. P. 6149–6185.
401. Imbach J.-L., Rayner B., Morvan F. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5–6. P. 627–648.
402. Pauwels R., Debyser Z., Balzarini J., Baba M., Desmyter J., Rayner B., Morvan F., Imbach J.-L., De Clercq E. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5–6. P. 995–1000.
403. Debart F., Rayner B., Imbach J.-L. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 25. P. 3537–3540.
404. Helene C., Thuong N. T. // Nucl. Acids Res. 1991. Symp. Ser. № 24. P. 133–137.
405. Stirchak E. P., Summerton J. E., Weller D. D. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 19. P. 4202–4206.
406. Stirchak E. P., Summerton J. E., Weller D. D. // Nucl. Acids Res. 1989. V. 17. № 15. P. 6129–6141.
407. Wang H., Weller D. D. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 50. P. 7385–7388.
408. Coult J. M., Carlson D. V., Weith H. L. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 7. P. 745–748.
409. Weller D. D., Daly D. T., Olson W. K. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 21. P. 6000–6006.
410. Huang S.-B., Nelson J. C., Weller D. D. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 21. P. 6007–6018.
411. Nielsen P. E., Egholm M., Berg R. H., Buchardt O. // Science. 1991. V. 254. № 5038. P. 1497–1500.
412. Huang Z., Schneider K. C., Benner S. A. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 12. P. 3869–3882.
413. Musicki B., Widlanski T. S. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 10. P. 1267–1270.
414. Secrist III J. A., Crooks P. A., Maddry J. A., Reynolds R. C., Rathore A. S., Ahktar M. S., Montgomery J. // Nucl. Acids Res. 1991. Symp. Ser. № 24. P. 5–8.
415. Veeneman G. H., Van Der Marel G. A., Van Den Elst H., Van Boom J. H. // Tetrahedron. 1991. V. 47. № 8. P. 1547–1562.
416. Matteucci M. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 17. P. 2385–2388.
417. Matteucci M. // Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1–3. P. 231–234.

Поступила в редакцию
25.II.1992

S. N. MIKHAILOV

RECENT DEVELOPMENTS AND PERSPECTIVES OF ANTIVIRAL DRUG DESIGN AMONG NUCLEOSIDES AND THEIR DERIVATIVES

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Recent advances of antiviral drug design among nucleosides and their derivatives have been summarized. The first chapter deals with the history of nucleic acids components and further developments in this area. Next part discusses the mechanism of action of biologically active nucleosides: 2',3'-dideoxynucleosides, acyclic analogues, phosphonate derivatives and nucleoside antibiotics. The third chapter describes planning of complicated synthesis of nucleoside analogues from branched-chain sugars and stereospecific formation of glycosidic bond upon synthesis of ribonucleoside and 2'-deoxyribonucleoside. The last part outlines further perspectives, i. e. preparation of antiviral compounds and use of nucleoside analogues in oligonucleotide synthesis.