



УДК 547.963.3.057

© 1993 И. П. Смирнов, Т. Л. Цилевич,  
С. В. Кочеткова, Г. В. Владыко\*, Л. В. Коробченко\*,  
Е. И. Бореко\*, Б. П. Готтих, В. Л. Флорентьев

СОЕДИНЕНИЯ, ПОДОБНЫЕ АЦИКЛОВИРУ  
VIII \*. СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ  
(R/S)-5-ГИДРОКСИ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-3-ОКСАПЕНТ-2-ИЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

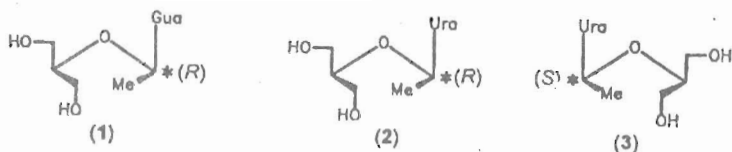
Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва;  
\* НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск

С использованием в качестве алкилирующих агентов 1, 3-диацетокси-2-(1-ацетоксиэтокси)пропана и 1, 3-дихлор-2-(1-хлорэтокси)пропана синтезированы 5-гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ильные производные урацила, тимина, цитозина, аденина, гуанина и 1,2,4-триазол-3-карбоксамиды. 9-(5-Гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ил)гуанин показал выраженную противовирусную активность в отношении вируса герпеса типа 1 (химиотерапевтический индекс 32).

Ациклические аналоги нуклеозидов изучаются в течение нескольких десятилетий. Первые синтезы подобных соединений, содержащих вместо сахарного остатка гидроксильные группы, были осуществлены в ходе работ по изучению субстратной специфичности нуклеолитических ферментов [2—4].

С появлением эффективных противовирусных препаратов: ацикловира (9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанина) [5, 6], DHPG (9-[1,3-дигидрокси-2-пропокси)метил]гуанина [7—11], S-DHPA (9-(2, 3-дигидроксипропил)-аденина) [12] и других — синтез новых ациклических аналогов нуклеозидов в качестве потенциальных противовирусных агентов, а также изучение зависимости активности от структуры приобрели самостоятельное значение.

«Полные» ациклические аналоги, т. е. аналоги, содержащие все углеродные атомы и функциональные группы рибо- или дезоксирибофуранозного цикла, представляют особый теоретический интерес. При этом наше внимание привлек ряд 2', 3'-секо-нуклеозидов. И если сами они были получены относительно давно [13, 14] из природных нуклеозидов периодатным окислением с последующим восстановлением, то 2'-дезоксипроизводные, которые можно рассматривать еще и как ближайшие гомологи DHPG, практически не исследованы. Синтезированы лишь (R)-2'-дезоксидеокси-2', 3'-секогуанозин (1) [15, 16] и оба энантиомера 2'-дезоксидеокси-2', 3'-секоуридина (2) и (3) [17]. Все аналоги получали модификацией сахарной части нуклеозидов.



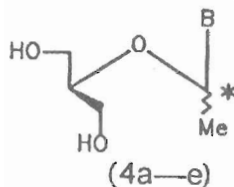
Интересно, что соединение (1) оказалось совершенно неактивным в отношении

\* Сообщение VII см. [1].

вирусов HSV-1, HSV-2 и HCMV [16, 17] (об активности веществ (2) и (3) ничего не сообщалось).

Следовательно, введение всего одной метильной группы, причем в «правильное» положение, соответствующее положению C2-атома рибофуранозного цикла ((*R*)-энантиомер), полностью дезактивирует соединение.

В этой связи возникает важный вопрос: как изменится активность, если у C1'-атома будет не (*R*)-, а (*S*)-конфигурация? Для ответа на него нами был разработан и выполнен синтез рацемических 2'-дезоксидеокси-, 3'-секопроизводных всех природных нуклеозидов (4а—д), а также получен соответствующий аналог рибавирина, содержащего в качестве основания 1,2,4-триазол-3-карбоксамид (4е).



В — а) Ura-1; б) Thy-1; в) Cyt-1; г) Ade-9; д) Gua-9; е) 1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

Аналоги (4а—е) получали конденсацией соответствующих нуклеиновых оснований с алкилирующим агентом (7), который синтезировали исходя из 1, 3-дихлоргидрина глицерина (5). При взаимодействии последнего с паральдегидом в присутствии HCl с выходом 73% был синтезирован 1, 3-дихлор-2-(1-хлорэтокси)пропан (6), у которого действием ацетата калия в диметилформамиде замещали атомы хлора на ацетоксигруппы. 1, 3-Диацетокси-2-(1-ацетоксиэтоксид)пропан (7) был получен с выходом 50%.



Конденсацию осуществляли двумя методами: с помощью силильной модификации метода Хильберта—Джонсона [18, 19] и гидридным методом [20].

При конденсации персиллированного цитозина с триацетатом (7) реакция проходила в основном по экзоциклической аминогруппе, поэтому здесь (как и при конденсации с натриевой солью аденина) использовали трихлорид (6). В дальнейшем действием ацетата калия в DMF замещали атомы Cl на OAc-группы и после удаления защит получали аналоги (4в, г). И хотя на стадии алкилирования выходы были высокими (80—90% для пиримидинов и 40—50% для пуринов), этот путь не использовался для наработки аналогов с другими основаниями, так как последующая замена обоих атомов Cl на OAc-группы требовала большого избытка AcOK, не давая при этом хороших результатов (всегда получалась смесь дихлор-, монохлормоноацетокси- и диацетоксипроизводных).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными УФ- и ПМР-спектров.

ПМР-спектры позволяют однозначно определить строение гидроксиалкильного заместителя, которое следует из химических сдвигов, соотношения интегральных интенсивностей и мультиплетности сигналов. Сигналы гидроксильных групп хорошо идентифицируются в спектрах, снятых в DMSO-*d*<sub>6</sub>, так как они быстро исчезают при добавлении D<sub>2</sub>O. Присутствие в спектрах ПМР одного или двух триплетов гидроксигрупп (группы диастереотопны) при ~4,5 м.д. с общей

Выходы, температуры плавления и УФ-спектры соединений (4а—е)

Соединение	Выход, %	Средняя элюирующая концентрация этанола, %	Т.пл., °С	УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )		
				pH 1 <sup>1*</sup>	pH 7 <sup>2*</sup>	pH 13 <sup>3*</sup>
(4а)	35	22	142—144	257 (9,4)	257 (9,6)	258 (6,5)
(4б)	25	17	112—114	263 (9,3)	263 (9,3)	263 (6,3)
(4в)	58	40	175—176	276 (12,3)	268 (8,2)	267 (7,6)
(4г)	14	33	188—189	255 (15,8)	257 (16,4)	257 (16,2)
(4д)	28	51	>260 разл.	251 (9,8)	249 (9,8)	260 (8,0)
				269 (7,2)	266 (8,3)	—
(4е)	30	39	106—109	—	210(7,4) <sup>4*</sup>	—

1\* 0,1 М НСl.

2\* 0,1 М фосфатный буфер.

3\* 0,1 М NaOH.

4\* Спектр снят в воде.

интегральной интенсивностью 2H указывает на наличие в ациклическом остатке двух первичных гидроксильных групп.

Места присоединения оксиалкильного остатка к нуклеиновым основаниям определяли по данным УФ-спектров.

Выходы, средние элюирующие концентрации, температуры плавления и данные УФ-спектров приведены в табл. 1, данные ПМР-спектров — в табл. 2.

Противовирусные свойства соединений определяли в культурах тканей первичных фибробластов эмбрионов кур (ФЭК) в отношении вирусов герпеса простого 1-го типа (штамм IC), осповакцины (BOB), классической чумы птиц (ВКЧП) (штамм FPV/Rostock). Как видно из табл. 3, изученные соединения характеризовались малой токсичностью в культурах ФЭК, максимально переносимая концентрация составляла 400—800 мкг/мл. Среди шести исследованных соединений этого ряда наиболее выраженный ингибирующий эффект был обнаружен в отношении вируса герпеса у (*S, R*)-2', 3'-секо-2'-дезоксигуанозина (4д), где отмечено достоверное снижение инфекционного титра вируса в достаточно широком диапазоне концентраций (ХТИ равен 32, см. «Экспериментальную часть»). Этот факт представляется очень интересным, если сопоставить его с сообщением об отсутствии активности у соответствующего (*R*)-изомера 2', 3'-секо-2'-дезоксигуанозина [15, 16] в отношении вирусов герпеса. Можно предположить, что активна неприродная (*S*)-конфигурация.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР записывали на спектрометре XL-100 (Varian, США). УФ-спектры снимали на приборе Ultrospec (LKB, Швеция). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Silufol UV<sub>254</sub> (Kavalier, Чехо-Словакия), системы: смесь EtOH — CHCl<sub>3</sub> (10 или 20% этанола) либо смесь изопропанол — аммиак — вода (7 : 2 : 1). Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100 (Чехо-Словакия). Смесь, полученную из 5 ммоль нуклеинового основания, разделяли на колонке 3×16 см. Элюировали смесью хлороформ — этанол с общим объемом 1 л (линейный градиент концентрации этанола). Сокращения: с — синглет, ус — уширенный синглет, д — дублет, т — триплет, дт — дублет триплетов, кв — квартет, м — мультиплет, м.д. — миллионные доли. 1,3-Дихлоргидрин глицерина (5) получали как описано в [21]. Данные эле-

Спектры ПМР 2'-деокси-2', 3'-секонуклеозидов (4а—е)

Соединение	Химический сдвиг, м. д. (КССВ)							Другие сигналы
	1'-СН <sub>3</sub> (д)	2'-СН (кв)	6'-ОН (т) 6''-ОН (т)	5'-СН <sub>2</sub> 5''-СН <sub>2</sub> 2'-СН (м)	Н2 или Н6*	Н8 или Н5*		
(4а)	1,30(6)	5,86(6)	4,44(5) 4,58(5)	3,07-3,50	7,58д (8,0)	5,52дд (8,0; 2,0)	10,94ус (Н3)	
(4б)	1,30(6)	5,85(6)	4,44(5) 4,58(5)	3,06-3,56	7,44к (1,2)	—	1,83д (5-СН <sub>3</sub> ) (1,2) 10,96ус (Н3)	
(4в)	1,26(6)	5,88(6)	4,40(5)	3,00-3,58	7,56д (7,6)	5,64д (7,6)	7,0ус (4-NH <sub>2</sub> )	
(4г)	1,65(6)	5,99(6)	4,35(5) 4,58(5)	2,94-3,50	8,20 с	8,04 с	7,70ус (6-NH <sub>2</sub> )	
(4д)	1,54(6)	5,75(6)	4,34(5) 4,55(5)	3,00-3,64	—	7,74 с	6,41ус (2-NH <sub>2</sub> ) 10,44ус (Н1)	
(4е)	1,58(6)	5,85(6)	4,42(5) 4,65(5)	3,00-3,65	—	8,68с	7,44 (3-NH <sub>2</sub> ) 7,54 (—CONH <sub>2</sub> )	

\*Н2,Н8 — для пуринов; Н5,Н6 — для пиримидинов и 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов.

Противовирусные свойства ациклических аналогов нуклеозидов\*

Соединение	Вирус	Диаметр зоны при исследовании методом «скрининг-тест», мм		Исследование методом редукции бляшек						
		токсичности	подавления образования бляшек	Концентрация препарата, мкг/мл	Титр вируса, 1 г БОЕ <sup>2</sup> /мл	Разность с контролем, 1 г БОЕ/мл	ХТИ <sup>3*</sup>			
(4а)	классической чумы птиц герпеса	0	14	800 <sup>4*</sup>	4,5	1,16	1			
				400	5,4	0,26				
				0	5,66	—				
(4д)				0	28	800 <sup>4*</sup>		≤ 4,0	≥ 1,52	32
						400		≤ 4,0	≥ 1,52	
	200	≤ 4,0	≥ 1,52							
	100	≤ 4,0	≥ 1,52							
	50	≤ 4,0	≥ 1,52							
	25	≤ 4,0	≥ 1,52							
	0	12	0	5,2	0,32	4				
(4д)			остовакцины	0	12		400 <sup>4*</sup>	≤ 3,0	≥ 1,50	
							200	≤ 3,0	≥ 1,52	
							100	≤ 3,0	≥ 1,52	
							50	3,9	0,62	
							0	4,52	—	

\* Множественность инфицирования 0,00001 БОЕ/клетка.

2\* Бляшкообразующие единицы.

3\* Химioterапeвтический индекс.

4\* Максимальная переносимая концентрация.

ментного анализа синтезированных соединений отличались от рассчитанных величин не более чем на 0,2%.

*1,3-Дихлор-2-(1-хлорэтоксипропан (6).* В смесь 32,5 г (0,25 моль) 1,3-дихлоргидрина глицерина и 110 мл (2,5 моль) паральдегида в 600 мл свежеперегнанного над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> хлороформа пропускали сухой HCl при 0° С и перемешивании в течение 1,5 ч. Перемешивали при 0° С еще 2 ч, добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и оставляли на 16 ч при 4° С. Смесь фильтровали, хлороформ упаривали, остаток перегоняли в вакууме. Выход 35 г (73%). Т. кип. 57—60° С/2,5 кПа. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 5,75кв (1H, J 5,5 Гц, CHCl), 3,91—4,15 м (1H, 2-CH), 3,45—3,85 м (4H, 1- и 3-CH<sub>2</sub>), 1,74д (3H, J 5,5 Гц, CH<sub>3</sub>).

*1,3-Диацетокси-2-(1-ацетоксиэтоксипропан (7).* К раствору 38,3 г (0,2 моль) трихлорэфира (6) в 310 мл абс. DMF добавляли 88,2 г (0,9 моль) плавящего АсОК, перемешивали 3 ч при 130° С, затем 20 ч при 20° С. Реакционную массу выливали в 1 л воды, экстрагировали эфиром (4×250 мл), объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток перегоняли. Выход 23,8 г (50%). Т. кип. 125—128° С/2,5 кПа. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 6,03кв (1H, J 5,5 Гц, СНОАс), 4,00—4,45м (4H, 1- и 3-CH<sub>2</sub>), 3,52—3,70м (1H, 2-CH), 2,13с (9H, ОАс), 1,46д (3H, J 5,5 Гц, CH<sub>3</sub>).

*Силилирование нуклеиновых оснований.* К суспензии 5 ммоль нуклеинового основания в гексаметилдисилазане (10 мл для аденина и гуанина, 5 мл для цитозина, тимина и этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты) добавляли 50 мг (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь кипятили до полного растворения твердой фазы

(6—10 ч для аденина, 12—14 ч для гуанина, 3 ч для пиримидиновых оснований и этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты), после чего тщательно упаривали в вакууме (20 кПа) досуха при 35° С.

*Удаление ацетильных защитных групп метанольным аммиаком.* Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в полунасыщенном при 0° С метанольном аммиаке из расчета 5 мл на 1 ммоль ацетильной (или сложнэфирной) группы и оставляли на 16 ч при 20° С, после чего упаривали и выделяли продукт хроматографией на колонке либо перекристаллизацией.

*1-(5-Гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ил)урацил (4а), -тимин (4б) и -1,2,4-триазол-3-карбоксамид (4е).* К 5 ммоль персильированного нуклеинового основания или этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (см. выше) добавляли 10 мл MeCN, 1,1 г (5 ммоль) триацетата (7) и 1,55 г (0,7 мл, 6 ммоль) SnCl<sub>4</sub>. Затем смесь оставляли при 20° С на 20 ч, выливали в 100 мл раствора KHCO<sub>3</sub>, экстрагировали хлороформом (3×50 мл), экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, ацетильные защиты деблокировали метанольным аммиаком, упаривали, остаток наносили на колонку и элюировали смесью этанол — хлороформ с линейным градиентом от 0 до 30% этанола (от 0 до 60% — в случае вещества (4е)). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из спирта. Выходы, данные УФ-спектров и т. пл. приведены в табл. 1, данные ПМР-спектров — в табл. 2.

*1-(5-Гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ил)цитозин (4в).* К 5 ммоль персильированного цитозина добавляли 10 мл дихлорэтана, 1,1 г (5 ммоль) трихлорэфира (6) и оставляли на 16 ч при 20° С. Затем смесь кипятили 10 мин с 10 мл этанола, упаривали, остаток хроматографировали. Элюировали смесью этанол — хлороформ с линейным градиентом от 0 до 20% этанола. Средняя элюирующая концентрация этанола 15%. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 1-(5-хлор-4-хлорметил-3-оксапент-2-ил)цитозина 82%. ПМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,51с (1H, J 7 Гц, H6), 5,69с (1H, J 7 Гц, H5), 7,05ус (2H, 4-NH<sub>2</sub>), 6,01кв (1H, J 6 Гц, 2'-CH), 3,45—3,91м (5H, H4', 4''-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>), 1,34д (3H, J 6 Гц, 1'-CH<sub>3</sub>). Затем 2,5 ммоль полученного дихлорида растворяли в 10 мл сухого DMF и добавляли 0,98 г (10 ммоль) плавящего ацетата калия. Перемешивали 4 ч при 120° С, а затем еще 18 ч при 20° С. DMF упаривали, к остатку добавляли 50 мл воды, экстрагировали хлороформом (4×50 мл), сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, деблокировали метанольным аммиаком и остаток хроматографировали. Элюирующая концентрация этанола 40%. Полученное вещество кристаллизовали из спирта. Выход, данные УФ-спектра и т. пл. приведены в табл. 1, данные ПМР-спектра — в табл. 2.

*9-(5-Гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ил)аденин (4г).* К суспензии 676 мг (5 ммоль) аденина в 15 мл абс. DMF добавляли 180 мг (6 ммоль) 80% суспензии гидроксида натрия в вазелиновом масле. Смесь встряхивали до прекращения выделения водорода, добавляли при перемешивании 1,44 г (7,5 ммоль) хлорида (6), оставляли на 20 ч при 20° С, затем упаривали в вакууме. К остатку прибавляли 100 мл раствора KHCO<sub>3</sub>, экстрагировали хлороформом (3×50 мл), экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали (линейный градиент от 0 до 20% этанола). Средняя элюирующая концентрация этанола 7%. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 9-(5-хлор-4-хлорметил-3-оксапент-2-ил)аденина 50%. ПМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,28с (1H, H2), 8,06с (1H, H8), 7,13ус (2H, 6-NH<sub>2</sub>), 6,01кв (1H, J 6 Гц, 2'-CH), 3,30—4,02м (5H, H4', 4''-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>), 1,73д (3H, J 6 Гц, 1'-CH<sub>3</sub>). Далее в полученном дихлориде замещали атомы хлора на ацетильные группы, как описано для аналога (4в). Продукт перекристаллизовывали из спирта. Выход, данные УФ-спектра и т.пл. приведены в табл. 1, данные ПМР-спектра — в табл. 2.

9-(5-Гидрокси-4-гидроксиметил-3-оксапент-2-ил)гуанин (40). К раствору 0,675 г (5 ммоль) силилированного гуанина в 10 мл гексаметилдисулазана добавляли 5 мл ацетонитрила, 1,27 мл (10 ммоль) триметилхлорсилана и 0,88 мл (10 ммоль) трифторметансульфоукислоты. Смесь нагревали до кипения и прибавляли по каплям в течение 2 ч раствор триацетата (7) (2,2 г, 10 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, смесь кипятили еще 30 мин и оставляли на 16 ч при 20° С. После добавления 1 мл триэтиламина смесь выливали в 100 мл 20% раствора  $\text{KHCO}_3$ , экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (10×50 мл), экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отгоняли, ацетильные защиты деблокировали метанольным аммиаком, смесь упаривали и остаток хроматографировали (линейный градиент от 20 до 80% этанола). Полученный продукт кристаллизовали из спирта. Выход, данные УФ-спектра и т. пл. приведены в табл. 1, данные ПМР-спектра — в табл. 2.

Противовирусную активность соединений определяли методами «скрининг-тест» и редукции бляшек под агаровым покрытием [22].

В работе использовали тканевые культуры первичных фибробластов эмбрионов кур (ФЭК), вирусы герпеса простого 1-го типа (штамм IC), осповакцины и классической чумы птиц (штамм FPV/Rostock).

Критерием антивирусного действия служили наличие и величина зоны подавления образования бляшек («скрининг-тест»), снижение титра вирусов в присутствии различных концентраций исследуемых веществ.

Токсические свойства определяли по способности вызывать цитодеструктивные изменения клеток ФЭК через 96 ч инкубации.

Максимальной переносимой концентрацией (МПК) считали наивысшую дозу вещества, не вызывающую указанных изменений.

Химиотерапевтический индекс (ХТИ) рассчитывали как отношение МПК к минимально активной концентрации, в присутствии которой отмечалось снижение инфекционного титра вируса на 1,25 lg БОЕ/мл. Подробно методика исследования и оценки получаемых результатов описана ранее [22].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочеткова С. В., Цилевич Т. Л., Владыко Г. В., Коробченко Л. В., Бореко Е. И., Смирнов И. П., Хорлин А. А., Готтих Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 10. С. 1362—1368.
2. Mizuno Y., Ikehara M., Ueda T., Nomura T., Ohtsuka E., Ishikawa F., Kanai Y. // Chem. Pharm. Bull. 1961. V. 9. № 4. P. 338—340.
3. Ikehara M., Ohtsuka E., Kitagawa S., Yagi K., Tonomura Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 12. P. 2679—2680.
4. Ikehara M., Ohtsuka E. // Chem. Pharm. Bull. 1963. V. 11. № 9. P. 1095—1098.
5. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G. B., Bauer D. J., Collins P. // Nature. 1978. V. 272. № 5654. P. 583—585.
6. Elion G. B., Furman P. A., Fyfe J. A., de Miranda P., Beauchamp L., Schaeffer H. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 14. P. 5716—5720.
7. Martin J. C., Dvorac C. A., Smee D. F., Matthews T. R., Verheyden J. P. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 4. P. 759—761.
8. Verheyden J. P., Martin J. C. 1982. US Patent 4 355 032 // C.A. 1983. V. 98. № 7. 53544k.
9. Ashton W. T., Karkas J. D., Field A. K., Tolman R. L. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 108. № 9. P. 1716—1721.
10. Ogilvie K. K., Cherian U. O., Radatus B. K., Smith K. O., Galloway K. S., Kennel W. L. // Can. J. Chem. 1982. V. 60. № 24. P. 3005—3010.
11. Schaeffer H. J. // Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications / Eds Rideout J. L., Henry D. W., Beauchamp L. N. Y.: Acad. Press, 1983. P. 1—17.
12. De Clercq E., Descamps J., De Somer P., Holy A. // Science. 1978. V. 200. № 4341. P. 563—565.
13. Khym J. X., Cohn W. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 24. P. 6380—6386.
14. Lerner L. M. // Carbohydr. Res. 1970. V. 13. № 3. P. 465—469.

15. Kalman T. I., Houston D. M.//Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5—6. P. 899—902.
16. Furusho H., Ogata T., Kato A., Sato Y., Endo T., Kaji A.//Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 4. P. 739—753.
17. Михайлов С. И., Гришко Н. Б.//Химия гетероцикл. соединений. 1988. № 6. С. 822—826.
18. Кочеткова С. В., Хорлин А. А., Смирнов И. П., Щавелева И. Л., Цилевич Т. Л., Готтих Б. П., Флорентьев В. Л.//Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 1. С. 133—135.
19. Niedballa U., Vorbruggen H.//J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 25. P. 3654—3660.
20. Тычинская Л. Ю., Флорентьев В. Л.//Биоорган. химия. 1978. Т. 4. № 11. С. 1461—1466.
21. Синтезы органических препаратов. Сб. 1. М.: ИЛ, 1949. С. 213.
22. Вотьяков В. И., Бореко Е. И., Владыко Г. В., Карако Н. И., Галегов Г. А., Леонтьева Н. А. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений. Методические рекомендации. Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Минск, 1986.

Поступила в редакцию  
15.V.1992

I. P. SMIRNOV, T. L. TSILEVICH, S. V. KOCHETKOVA, G. V. VLADYKO \*,  
L. V. KOROVCHENKO \*, E. I. BOREKO \*, B. P. GOTTIKH, V. L. FLORENTIEV

COMPOUNDS RELATED TO ACYCLOVIR. VIII. SYNTHESIS AND  
ANTIVIRAL ACTIVITY OF (R/S)-5-HYDROXY-4-HYDROXYMETHYL-  
3-OXAPENT-2-YL DERIVATIVES OF NUCLEIC BASES

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow;  
\* Institute of Epidemiology and Microbiology, Minsk

The (R/S)-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-3-oxapent-2-yl derivatives of the uracil, thymidine, cytosine, adenine, guanine and 1,2,4-triazol-3-carboxamide were synthesized using 1,3-diacetoxy-2-(1-acetoxy)propane and 1,3-dichloro-2-(1-chlorethoxy)propane as alkylating agents. The guanine derivatives exhibited activity against HSV-1 (chemotherapeutic index 32).