



УДК 547.963.3.057

## СОЕДИНЕНИЯ, ПОДОБНЫЕ АЦИКЛОВИРУ.

### IX\*. СИНТЕЗ 7-ГИДРОКСИ-2,5-ДИОКСАГЕПТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

© 1995 г. И. П. Смирнов, Т. Л. Цилевич, С. В. Кочеткова,  
Б. П. Готтих, И. Л. Щавелева, В. Л. Флорентьев<sup>#</sup>

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 117984, Москва, ул. Вавилова, 32*

Поступила в редакцию 19.12.94 г. После доработки 30.03.95 г.

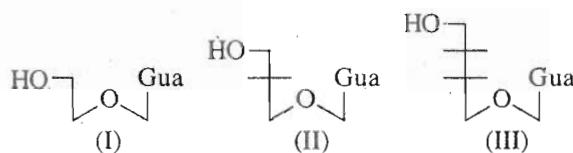
С использованием в качестве алкилирующих агентов 7-ацетокси-1-хлор-2,5-диоксагептана и 8-ацетокси-2-хлор-3,6-диоксаоктана синтезированы 7-гидрокси-2,5-диоксагептильные и рацемические 7-гидрокси-1-метил-2,5-диоксагептильные производные урацила, тимина, цитозина, аденина, гуанина и 1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

**Ключевые слова:** нуклеиновые основания, ациклические нуклеозиды, синтез; ацикловир, рибавирин, аналоги, синтез.

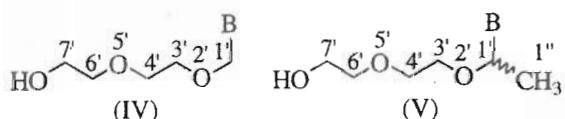
Исследование ациклических аналогов нуклеозидов с целью поиска новых лекарственных препаратов стало самостоятельным направлением около 15 лет назад. Основанием для начала работ в этой области явилась идея, что нуклеозид с подвижным гидроксиалкильным заместителем, имитирующим гликозидный остаток, обладает в сравнении с природным субстратом существенно большей способностью подстраиваться под активный центр фермента-мишени и за счет большей константы связывания ингибировать ферментативную реакцию [2, 3].

Получение ациклических аналогов с широким спектром противовирусной активности, таких, как ацикловир (9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин) [4, 5], DHPG (9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)гуанин) [6-10] и другие, стимулировало исследования в этой области. В условиях, когда число публикаций по синтезу аналогов нуклеозидов достигает нескольких десятков в год и синтезируются сотни новых соединений, целенаправленное изучение взаимосвязи структура-активность приобретает особое значение.

Известно, что удлинение алкильной цепи в ацикловире (I) резко снижает активность соединений в ряду (I) - (III): ED<sub>50</sub> равно 0.1, 5.8, 138 мкМ соответственно [11].



— Келлером и соавт. [11] было также показано, что при введении в длинную алкильную цепочку атома кислорода (соединение (IVд)) активность резко возрастает и приближается к таковой у ацикловира (ED<sub>50</sub> 1.5 мкМ). К сожалению, в работе не содержалось никакой информации ни о синтезе аналога (IVд), ни о соответствующих аналогах с другими нуклеиновыми основаниями. В связи с этим нами был осуществлен синтез соединений (IV) и изучена их противовирусная активность. Кроме того, с целью выяснения влияния на противовирусную активность алкильного заместителя в 1'-положении были получены также соответствующие 1'-метилзамещенные производные (V).



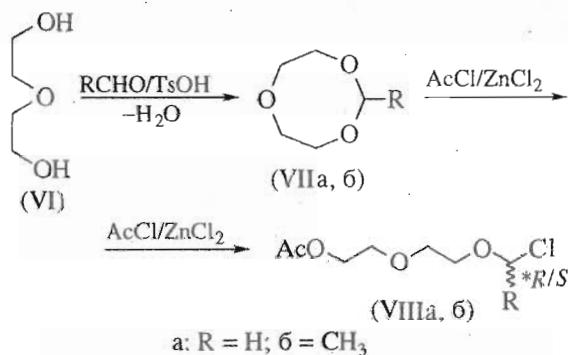
B = Ura-1 (a); Thy-1 (б); Cyt-1 (в); Ade-9 (г); Gua-9 (д); 3-H<sub>2</sub>NCO-Tri-1 (е); 5-H<sub>2</sub>NCO-Tri-1 (ж), где Tri – 1,2,4-триазол.

Наиболее удобным оказался путь получения алкилирующих агентов (VIIа, б) через соответствующие 1,3,6-триоксацены (VIIа, б). Последние были синтезированы по методике, описанной в работе [12], конденсацией диэтиленгликоля (VI) с формальдегидом (в случае (VIIа)) либо с ацетальдегидом (в случае (VIIб)) при кипячении в толуоле в присутствии воздушно-сухого дауэksa 50×8 в H<sup>+</sup>-форме. Из-за образования ацетальных полимеров выходы на этой стадии невысокие (41% для (VIIа) и 20% для (VIIб)). В случае соединения (VIIа) при перегонке реакционной смеси происходит

\* Сообщение VIII см. [1].

<sup>#</sup> Автор для переписки.

частичная деполимеризация, что подтверждается тем, что температура кипения отгона, состоящего в основном из целевого вещества, существенно превышает температуру его кипения. Чистота продуктов на этой стадии подтверждена данными газожидкостной хроматографии и  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров. Далее триоксациены (VIIa, б) размыкались до соответствующих 7-ацетокси-1-хлор-2,5-диоксагептанов (VIIIa, б) действием  $\text{AcCl}$  в ац. бензole в присутствии следовых количеств  $\text{ZnCl}_2$ . Полученные продукты (VIIIa, б), учитывая их высокую термолабильность, использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.



Алкилирующие агенты (VIIIa, б) вводили в конденсацию с пертритиометилсилильными производными нуклеиновых оснований, а в случае аденина — с его натриевой солью, генерируемой действием  $\text{NaN}$ . Однако, если выход аналога (IVg) при этом был приемлемым (19%), то для соединения (Vg) он оказался неудовлетворительным (6%), поэтому для получения производного (Vg) использовали также и силильный метод. При гликозилировании 1,2,4-триазолкарбоксамидных производных обоими методами обычно образуется смесь региоизомеров. В данной работе, если в случае соединений (IV) мы получили в результате реакции смесь 3- и 5-карбоксамидов (IVe) и (IVж) в соотношении 1 : 1.5 (метод с  $\text{NaN}$ ), разделяемых после удаления защит хроматографически на колонке с силикагелем, то в случае соединений (V) при использовании обоих методов гликозилирования нам удалось в чистом виде выделить только 3-карбоксамид (Ve).

Поскольку большинство синтезированных соединений представляли собой масла либо имели очень низкую температуру плавления, очистка их перекристаллизацией оказалась весьма затруднительной. Поэтому после удаления ацетильных защит соединения (IVa - ж) и (Va - e) выделяли (или доочищали в случае (IVe, ж) и (Ve)) с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизовали.

Строение всех синтезированных соединений было подтверждено данными УФ- и  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров.

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектры позволяли однозначно определить строение гидроксиалкильного заместите-

ля, которое следовало из химических сдвигов, соотношения интегральных интенсивностей и мультиплетности сигналов. Триплет гидроксильной группы с интенсивностью 1Н хорошо идентифицировался в спектрах, снятых в  $\text{DMSO}-d_6$ , так как он быстро исчезал при добавлении  $\text{D}_2\text{O}$ .

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

Выходы и данные УФ-спектров приведены в табл. 1, данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров — в табл. 2.

Ациклические нуклеозиды (IVa - в, д, е) и (Va - д) были проверены на противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса типов 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2), цитомегаловируса (HCMV), вирусов Зостера (VZV), Эпштейна-Барр (EBV), а также вируса гепатита B (HBV). Показано, что соединения (IVe) и (Va) обладают слабой активностью по отношению к EBV ( $\text{EC}_{50}$  14.4 и 4.1 мкг/мл соответственно). Кроме того, умеренной анти-HBV-активностью (ингибирование на стадии формирования HBV-вириона) обладают соединения (IVa, д), (Va, г) ( $\text{EC}_{50}$  19, 4.5, 3.5 и 1.0 мкМ соответственно). Все исследованные соединения были нетоксичны в культурах клеток, использовавшихся при скрининге.

Таблица 1. Выходы и УФ-спектры соединений (IVa - ж) и (Va - е)

Соединение*	Выход, %	$\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ )		
		pH 1 (0.125 н. HCl)	pH 7 (0.125 н. Na-фосфат- ный буфер)	pH 13 (0.125 н. NaOH)
(IVa)	37	257 (9.4)	257 (9.6)	258 (6.5)
(IVб)	39	263 (9.3)	263 (9.3)	263 (6.3)
(IVв)	35	276 (12.3)	268 (8.2)	267 (7.6)
(IVг)	19***	255 (15.8)	257 (16.4)	257 (16.2)
(IVд)	26	251 (9.8)	249 (9.8)	260 (8.0)
		269 (7.2)	266 (8.3)	
(IVе)**	62(17***)	—	210 (7.4)**	—
(IVж)**	24***	—	204 (8.5)**	—
(Va)	29	257 (9.4)	257 (9.4)	258 (6.5)
(Vб)	37	263 (9.3)	263 (9.3)	263 (6.3)
(Vв)	33	276 (12.3)	268 (8.2)	267 (7.6)
(Vг)	37(6***)	255 (15.8)	257 (16.4)	257 (16.2)
(Vд)	30	251 (9.8)	249 (9.8)	260 (8.0)
		269 (7.2)	266 (8.3)	
(Ve)**	40(18***)	—	210 (7.4)**	—

\* Для соединения (IVe) т. пл. 99 - 100°C, остальные соединения — в виде лиофилизатов.

\*\* Спектр снят в воде.

\*\*\* Метод с гидридом натрия.

**Таблица 2.** Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР соединений (IV $a$  -  $j$ ) и (Va - e) в DMSO- $d_6$ . Приведены  $\delta$ , м. д. (КЦСВ, Гц)

Соединение	1'-CH <sub>2</sub> (с) или 1'-CH (кв)	3'-CH <sub>2</sub> , 4'-CH <sub>2</sub> , 6'-CH <sub>2</sub> , 7'-CH <sub>2</sub> (м)	7'-OH (т)	H2, H5 или H6*	H8, H5 или H3*	1"-CH <sub>3</sub> (д)	Другие сигналы
(IV $a$ )	5.09	3.25 - 3.68	4.55(5)	7.66д (8)	5.60д (8)		11.0 (NH)
(IV $b$ )	5.06	3.32 - 3.66	4.53(5)	7.52кв (1)			1.82д (5-CH <sub>3</sub> ) (1)
(IV $b$ )	5.06	3.29 - 3.64	4.56(5)	7.56д (7)	5.67д (7)		7.13yc (4-NH <sub>2</sub> )
(IV $c$ )	5.55	3.28 - 3.70	4.55(5)	8.23с	8.13с		7.22yc (6-NH <sub>2</sub> )
(IV $d$ )	5.34	3.29 - 3.64	4.54(5)		7.77с		6.46yc (2-NH <sub>2</sub> ), 10.35 (1-NH)
(IV $e$ )	5.50	3.18 - 3.72	4.61(5)	8.75с			7.79 и 7.57yc (3-CONH <sub>2</sub> )
(IV $j$ )	5.89	3.20 - 3.60	4.60(5)		8.11с		8.18 и 7.96yc (5-CONH <sub>2</sub> )
(Va)	5.70(6)	3.22 - 3.68	4.53(5)	7.58д (8)	5.72д (8)	1.42(6)	10.93 (NH)
(V $b$ )	5.73(6)	3.22 - 3.63	4.51(5)	7.45кв (1)		1.43(6)	1.83д (5-CH <sub>3</sub> ) (1)
(V $b$ )	5.80(6)	3.25 - 3.67	4.54(5)	7.53д (7)	5.79д (7)	1.36(6)	7.08yc (4-NH <sub>2</sub> )
(V $r$ )	5.88(6)	3.18 - 3.68	4.54(5)	8.27с	8.12с	1.77(6)	7.20yc (6-NH <sub>2</sub> )
(V $d$ )	5.61(6)	3.20 - 3.68	4.54(5)		7.81с	1.68(6)	6.42yc (2-NH <sub>2</sub> ), 10.27 (1-NH)
(Ve)	5.79(6)	3.20 - 3.68	4.54(5)	8.75с		1.67(6)	7.73 и 7.51yc (3-CONH <sub>2</sub> )

\* H2, H8 – для пуринов; H5, H6 – для пиримидинов и для 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов; H3 – для 1,2,4-триазол-5-карбоксамида.

Испытания по противовирусной активности были проведены д-ром Е. Керном (Алабамский университет, США) в отношении вирусов группы герпеса HSV-1, HSV-2, HCMV, VZV и EBV и д-ром В. Корба (Джорджтаунский университет, США) в отношении вируса гепатита В.

Работа частично финансировалась грантом OR00033-93CIS023 от ORISE (США) и грантом № SD5000 Международного научного фонда.

Авторы благодарят д-ров К. Ценга, Е. Керна и В. Корба из Национального института здоровья США за организацию и проведение испытаний по противовирусной активности.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР записывали в CDCl<sub>3</sub>; для соединений (IV $a$  -  $j$ ) и (Va - e) – в DMSO- $d_6$  на спектрометре XL-100 (Varian, США). УФ-спектры регистрировали на приборе Ultraspec (LKB, Швеция). Чистоту соединений (V $a$ , б) контролировали ГЖХ (ЛХМ-80, Россия, катарометр, газ-носитель – He, колонки 4 мм × 2 м, Chromosorb W/5% SE-30). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV254 (Kavalier, Чехо-Словакия) в системах: EtOH-CHCl<sub>3</sub> (10 или 20% этанола) либо смесь изопропанол-25% аммиак-вода (7 : 2 : 1). Для колончной хроматографии использовали силикагель L 40/100 (Чехо-Словакия). Смесь, полученную из 5 ммоль нуклеинового основания, разделяли на колонке размером 3 × 16 см, элюируя смесью хлороформ-этанол с общим объемом 1 л (линейный градиент концентрации этанола). ВЭЖХ проводили на хроматографе Gilson (Франция), колонки (10 × 250 мм) Silasorb C-18, поток 3 мл/мин, смесь вода-MeCN с

линейным градиентом концентрации MeCN от 0 до 6% (за 25 мин). Детектор по УФ-поглощению ( $\lambda$  254 нм). Сокращения: с – синглет, ус – уширенный синглет, д – дублет, т – триплет, дт – дублет триплетов, кв – квартет, м. д. – миллионные доли. Данные элементного анализа синтезированных соединений отличались от рассчитанных величин не более чем на 0.2%. Выходы и данные УФ-спектров полученных соединений приведены в табл. 1, данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров – в табл. 2.

**1,3,6-Триоксацен (VII $a$ ).** Смесь 53 г (0.5 моль) диэтиленгликоля, 10.5 г (0.35 моль) параформа и 4.4 г воздушно-сухого дауэksa 50 × 8 в H<sup>+</sup>-форме в 15 мл толуола кипятили в течение 5 ч с насадкой Дина-Старка до отделения теоретического количества воды (9 мл). Реакционную смесь охлаждали, ионообменную смолу отфильтровывали и промывали толуолом. Толуол отгоняли при атмосферном давлении до температуры паров 160°C. Остаток перегоняли при давлении 20 мм рт. ст., собирая фракцию, кипящую до 160°C. Повторная перегонка давала 17.85 г (41%) целевого продукта. Т. кип. 56 - 70°C/20 мм рт. ст. (лит. данные [12]: 60 - 70°C/21 мм рт. ст.). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 4.83с (1Н, 2-CH<sub>2</sub>), 3.68с (8Н, 3-, 4-, 6-, 7-CH<sub>2</sub>).

**1-Метил-1,3,6-триоксацен (VII $b$ )** синтезировали как описано выше, используя 0.5 моль диэтиленгликоля и 45 г (47.5 мл, 1.02 моль) паральдегида. Повторная перегонка давала 13.37 г (20.2%) целевого продукта, кристаллизующегося при охлаждении. Т. кип. 47 - 51°C/18 мм рт. ст. Т. пл. 14°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 4.71кв (1Н, J 5.0 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.6 - 4.0м (8Н, 4-, 5-, 7-, 8-CH<sub>2</sub>), 1.27д (3Н, J 5.0 Гц, CH<sub>3</sub>).

**7-Ацетокси-1-хлор-2,5-диоксагептан (VIIIa).** К смеси 6.6 г (50 ммоль) 1,3,6-триоксацена в 50 мл бензола и 5.45 мл AcCl добавляли 75 мг свежеплавленного ZnCl<sub>2</sub>. Через 5 мин смесь разогрелась. Ее охлаждали проточной водой и через 2 ч сильно потемневшую смесь фильтровали и упаривали до подвижного масла (40°C/20 мм рт. ст.). Остаток досушивали в вакууме (30°C/1 мм рт. ст.), растворяли в 50 мл эфира, добавляли при перемешивании 200 мкл триэтиламина и выдерживали 30 мин при 0°C. Смесь фильтровали и упаривали (30°C/20 мм рт. ст.). Через полученный темный маслообразный остаток в течение 1.5 ч через капилляр при 30°C пропускали сухой аргон. Полученный таким образом продукт хранили в ходильнике при -10°C и использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м. д.): 5.48с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.10 - 4.26м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.56 - 3.90м (6H, 3-, 4-, 6-CH<sub>2</sub>), 2.06с (3H, CH<sub>3</sub> (OAc)).

**8-Ацетокси-2-хлор-3,6-диоксаоктан (VIIIb)** получали так, как описано в случае (VIIIa). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м. д.): 5.66кв (1H, J 5.0 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 4.0 - 4.3м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.4 - 3.9м (6H, 3-, 4-, 6-CH<sub>2</sub>), 2.06с (3H, CH<sub>3</sub> (OAc)), 1.75д (3H, J 5.0 Гц, CH<sub>3</sub>).

**Силирирование гетероциклических оснований.** К суспензии 5 ммоль основания в гексаметилдисилазане (10 мл для аденина и гуанина, 5 мл для цитозина и тимина) 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 и 3 ч для пиримидиновых оснований и этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты).

**Удаление ацетильных защитных групп метанольным раствором амиака.** Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в полунасыщенному при 0°C метанольном растворе амиака из расчета 5 мл на 1 моль ацетильной группы и оставляли на 16 ч при 20°C. После этого упаривали, продукт выделяли с помощью метода обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизовали.

**1-(7-Гидрокси-2,5-диоксагептил)урацил (IVa), -тимин (IVb), -цитозин (IVc), 9-(7-гидрокси-2,5-диоксагептил)гуанин (IVd), (R/S)-1-(7-гидрокси-1-метил-2,5-диоксагептил)урацил (Va), -тимин (Vb), -цитозин (Vc), (R/S)-9-(7-гидрокси-1-метил-2,5-диоксагептил)аденин (Vg) и -гуанин (Vd).** По окончании силирирования к раствору защищенного нуклеинового основания в гексаметилдисилазане приливали 5 мл абс. MeCN (в случае гуанина - 1,2-дихлорэтана), добавляли 10 ммоль соответствующего хлорида (1.96 г (VIIIa) и 2.10 г (VIIIb)) и выдерживали 20 ч при 20°C (в случае (IVd) и (Vd) кипятили 6 ч, добавляя сначала 6 ммоль хлорида, а затем дважды через 2 ч по 2 ммоль, после чего оставляли на ночь при 20°C). Реакционную смесь упаривали при температуре не выше 30°C. Остаток упаривали с абс. ацетонитрилом (3 × 30 мл),

растворяли в 30 мл метанола, оставляли на 30 мин и вновь упаривали. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этанол (линейный градиент этанола от 0 до 5% для (IVa, b) и (Va, b) и от 0 до 10% для (IVb, d) и (Vb - d)). Фракции, содержащие защищенные производные нуклеиновых оснований, упаривали, ацетильные защиты деблокировали метанольным раствором амиака. Далее очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и лиофилизовали.

**9-(7-Гидрокси-2,5-диоксагептил)- и (R/S)-9-(7-гидрокси-1-метил-2,5-диоксагептил)аденин (IVg, Vg).** К суспензии 676 мг (5 ммоль) аденина в 15 мл абс. DMF добавляли 180 мг (6 ммоль) 80% суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле. Смесь встряхивали до прекращения выделения водорода, добавляли при перемешивании 10 ммоль соответствующего хлорида (1.96 г (VIIIa) и 2.10 г (VIIIb)), оставляли на 20 ч при 20°C, затем упаривали в вакууме. Остаток промывали гексаном (3 × 10 мл), растворяли в хлороформе и полученную суспензию наносили на колонку с силикагелем. Хроматографировали, элюируя смесью этанол-хлороформ (линейный градиент от 0 до 5% этанола), после чего деблокировали метанольным раствором амиака.

**1-(7-Гидрокси-2,5-диоксагептил)- и (R/S)-1-(7-гидрокси-1-метил-2,5-диоксагептил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (IVe, Ve).** К 5 ммоль силирированного производного этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (см. выше) добавляли 10 мл ацетонитрила, 10 ммоль соответствующего хлорида (1.96 г (VIIIa), 2.10 г (VIIIb)) и 2.58 г (1.15 мл, 10 ммоль) SnCl<sub>4</sub>. Затем смесь оставляли при 20°C на 20 ч, выливали в 100 мл насыщенного раствора KHSO<sub>3</sub>, экстрагировали хлороформом (4 × 50 мл), экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, ацетильные защиты удаляли метанольным раствором амиака, упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этанол-хлороформ (линейный градиент от 0 до 40% этанола (для Ve) или от 0 до 60% (для IVe)). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола.

**1-(7-Гидрокси-2,5-диоксагептил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (IVj), соединения (IVe) и (Ve)** получали также через натриевые соли оснований по аналогии с синтезом производных аденина (IVg, Vg, см. выше). По окончании реакции DMF не упаривали, реакционную смесь выливали в 100 мл насыщенного раствора KHSO<sub>3</sub>. Далее обработку и выделение продуктов проводили как в случае соединений (IVe), (Ve) (см. выше).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов И.П., Цилевич Т.Л., Кочеткова С.В., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И., Готтих Б.П., Флорентьев В.Л. // Биоорган. химия. 1993. Т. 19. С. 95 - 102.
2. St. Clair M.H., Furman P.A., Lubbers C.M., Elion G.B. // Antimicrob. Agents Chemother. 1980. V. 18. P. 741 - 745.
3. Grumpacker C.S., Schnipper L.E., Zaia J.A., Levin M.J. // Antimicrob. Agents Chemother. 1979. V. 15. P. 642 - 645.
4. Schaeffer H.J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G.B., Bauer D.J., Collins P. // Nature. 1978. V. 272. P. 583 - 585.
5. 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. P. 5716 - 5720.
6. Martin J.C., Dvorac C.A., Smee D.F., Matthews T.R., Verheyden J.F. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 759 - 761.
7. Verheyden J.P., Martin J.C. 1982. US Patent 4355032 // C.A. 1983. V. 98. 53544k.
8. Ashton W.T., Karkas J.D., Field A.K., Tolman R.L. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982. V. 108. P. 1716 - 1721.
9. Ogilvie K.K., Cherian U.O., Radatus B.K., Smith K.O., Galloway K.S., Kennel W.L. // Can. J. Chem. 1982. V. 60. P. 3005 - 3010.
10. Schaeffer H.J. // Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications / Eds J.L. Rideout, D.W. Henry, L. Beauchamp. N.Y.: Acad. Press, 1983. P. 1 - 17.
11. Keller P.M., Fyfe J.A., Beauchamp L., Lubbers C.M., Furman P.A., Schaeffer H.J., Elion G.B. // Biochem. Farmacol. 1981. V. 30. P. 3071 - 3077.
12. Astle M.J., Zaslawsky J.A., Lafyatis P.G. // End. Eng. Chem. 1954. V. 46. P. 787 - 791.

## Compounds Related to Acyclovir. IX<sup>1</sup>. Synthesis of 7-Hydroxy-2,5-Dioxaheptyl Derivatives of Nucleic Bases

I. P. Smirnov, T. L. Tsilevich, S. V. Kochetkova, B. P. Gottikh,  
I. L. Shchaveleva, and V. L. Florent'ev<sup>2</sup>

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 32, Moscow, 117984 Russia

**Abstract** – 7-Hydroxy-2,5-dioxaheptyl and racemic 7-hydroxy-1-methyl-2,5-dioxaheptyl derivatives of uracil, thymine, cytosine, adenine, guanine, and 1,2,4-triazole-3-carboxamide were synthesized using 7-acetoxy-1-chlor-2,5-dioxaheptane and 8-acetoxy-2-chlor-3,6-dioxaoctane as alkylating agents.

**Key words:** nucleic bases; acyclic nucleosides, synthesis; acyclovir, ribavirin, analogs, synthesis.

<sup>1</sup> For the communication VIII see [1].

<sup>2</sup> To whom correspondence should be addressed.