



УДК 547.963

АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОТИДОВ НА ОСНОВЕ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

© 1998 г. Е. В. Ефимцева[#], С. Н. Михайлов, М. В. Фомичева,
С. В. Мешков, М. С. Родионов, А. Р. Хомутов, Э. Де Клерк*

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

*Рега Институт, Католический университет Леувена, Леуven, Бельгия

Поступила в редакцию 15.05.97 г. Принята к печати 05.06.07 г.

Описан синтез новых ациклических аналогов нуклеотидов на основе этилфосфоновых кислот. Полученные соединения содержат в своей структуре элементы жесткости: амидную или двойную связь. Исследованы противовирусная активность и цитотоксичность полученных соединений в культурах клеток.

Ключевые слова: ациклические аналоги нуклеотидов, оксимы, фосфоновые кислоты, противовирусные свойства.

Известно, что фосфонилметоксиалкильные производные гетероциклических оснований обладают высокой противовирусной активностью [1, 2]. В отличие от нуклеозидов эти соединения превращаются клеточными ферментами в аналоги трифосфатов, минуя стадию монофосфорилирования. Образующиеся аналоги трифосфатов являются ингибиторами вирусной ДНК-полимеразы, что и обуславливает противовирусную активность в ряду таких соединений [1].

Синтезированные ранее производные гетероциклических оснований, содержащие гидроксикарбоксиметильный остаток, не обладали цитотоксичностью и не проявляли противовирусной активности [3]. Вместе с тем показано, что трифосфат 9-(гидроксиэтиламинокарбонилметил)аденина включается в 3'-конец ДНК при катализе ДНК-полимеразой вируса простого герпеса типа 1 [4]. Последнее позволяет предположить, что подобные ациклические аналоги, по-видимому, не превращаются в клетке в соответствующие трифосфаты.

Настоящая работа посвящена синтезу новых ациклических аналогов нуклеотидов с амидной связью на основе 2-аминоэтилфосфоновой (циллиатин) и (±)-1-аминоэтилфосфоновой кислот (схема 1), а также оксимов 2-аминооксиэтилфосфоновой кислоты (схема 2).

Аналоги нуклеотидов (IV)–(VI) были синтезированы из карбоксиметильных производных тимина (I) и аденина (III) [5] с использованием метода активированных эфиров (схема 1). Исходный 1-(карбоксиметил)тимин (I) был получен алкилированием тимина хлоруксусной кислотой [6]. На первой стадии синтеза N⁶-бензоил-9-(карбокси-

метил)аденина (III) аденин алкилировали этилбромацетатом в присутствии 1,5-диазабицикло[5,4,0]ундец-5-ена (DBU) [7], что позволило увеличить выход промежуточного эфира (II) до 68%, тогда как использовавшиеся ранее NaN или бис(триметилсилил)амид калия приводили к эфиру (II) с выходом 40 и 56% соответственно [3, 5]. Последующее бензоилирование и щелочной гидролиз приводили к кислоте (III).

Взаимодействие карбоксиметильных производных (I) и (III) с N-гидроксисукцинимидом или пентафторфенолом в присутствии N,N'-дихлоргексилкарбодиимида приводило к соответствующим активированным эфирам, которые без выделения вводились в реакции с натриевой солью 2- или (±)-1-аминоэтилфосфоновой кислоты в смеси 1,4-диоксан–вода (10 : 1). Ациклические аналоги монофосфатов (IV)–(VI) выделяли с помощью ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе.

Структура синтезированных аналогов (IV)–(VI) подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии. В спектре аналога (IV) наблюдается при 4.40 м. д. синглет CH₂-группы, связанной с гетероциклическим основанием; сигналы CH₂-групп при азоте и фосфоре расположены при 3.36 и 1.78 м. д. соответственно. Для соединения (V) характерно наличие дублетов диастереотопных протонов CH₂-группы, связанной с гетероциклическим основанием, при 4.56 и 4.49 м. д. Наличие атома фосфора доказывается расщеплением сигналов двух CH₂-групп в аналоге (IV) и сигналов СН- и СН₃-групп в соединениях (V) и (VI). Константы этого расщепления определены с использованием метода двойного резонанса по атому фосфора. Следует отметить, что значения КССВ ²J_{Н,Р} (15–17 Гц) близки соответствующим значениям ³J_{Н,Р} (14 Гц).

[#]Автор для переписки.

Цитотоксичность и противовирусная активность соединений в клетках E₆SM

Соединение	Минимальная цитотоксическая концентрация*, мкг/мл	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл ^{2*} , для вируса					
		простого герпеса-1 (KOS)	простого герпеса-2 (G)	осповакцины	везикулярного стоматита	простого герпеса-1	
						TK ⁻ B2006	TK ⁻ VMW1837
(IV)	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
(V)	>400	300	>400	>400	>400	>400	>400
(VI)	>400	>200	>200	>200	>200	>200	>200
(IX)	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
(X)	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
(XII)	>200	40	40	150	>200	10	10
BVDU ^{3*}	>400	0.02	100	2	>400	10	10
Рибавирин	>400	70	100	20	7	10	10
DHPG ^{4*}	>100	0.002	0.001	>100	>100	0.1	0.07
Ацикловир	≥200	0.07	0.07	>100	>100	1	1

* Концентрация, вызывающая визуально определяемое изменение нормальной клеточной морфологии.

^{2*} Концентрация, необходимая для того, чтобы уменьшить индуцированную вирусом цитопатогенность на 50%.

^{3*} BVDU – (E)-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксигуанидин.

^{4*} DHPG – 9-[(1,3-дигидрокси-2-пропокси)метил]гуанин.

Необходимо отметить, что дифосфат аденинового производного (IV) являлся терминирующим субстратом обратной транскриптазы вируса миеобластома птиц, но не включался в 3'-конец ДНК в реакциях синтеза ДНК, катализируемых фрагментом Кленова ДНК-полимеразы I, ДНК-полимеразы α и β , обратной транскриптазой ВИЧ и концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазой [5]. Отсутствие противовирусной активности и цитотоксичности у синтезированных ациклических аналогов нуклеотидов (IV)–(VI), (IX) и (X) не исключает возможных субстратных свойств соответствующих дифосфатов этих аналогов в полимерных реакциях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (Германия) при 300 К. Значения химических сдвигов δ (в м. д.) рассчитаны относительно сигнала CHCl_3 (δ 7.20) для растворов в CDCl_3 и HOD (δ 4.63) для растворов в D_2O . Величины КССВ (J) измерены в герцах. Спектры ³¹P-ЯМР регистрировали на рабочей кислоте 161.98 МГц (внешний стандарт – 80% H_3PO_4). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV (Чехия) в системах изопропанол – конц. аммиак – вода, 7 : 1 : 2 (А); CHCl_3 –EtOH, 8 : 2 (Б); CHCl_3 –EtOH, 95 : 5 (В). Масс-спектры регистрировали на приборе Kratos Concept 1H (Великобритания).

Этиловый эфир 9-(карбоксиметил)аденина (II). Смесь 0.8 г (6 ммоль) аденина, 1.12 мл (8 ммоль) DBU и 0.89 мл (8 ммоль) этилбромоацетата в 20 мл DMF нагревали 48 ч при 90°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, к остатку прибавляли хлороформ (150 мл) и воду

(50 мл), органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Из остатка продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали системой Б. Выход 0.9 г (68%). R_f 0.73 (А), 0.47 (Б). ¹H-ЯМР (CDCl_3): 8.02с (1H, H8), 7.74с (1H, H2), 4.84с (2H, CH_2), 4.08к (2H, CH_2CH_3), 1.14т (3H, CH_2CH_3).

N⁶-Бензоил-9-(карбоксиметил)аденин (III). К раствору 0.4 г (2 ммоль) этилового эфира (II) в 10 мл пиридина при 4°C прибавляли 0.3 мл (2.4 ммоль) бензоилхлорида и реакционную смесь выдерживали 16 ч. Затем добавляли 0.5 мл воды, через 1 ч упаривали в вакууме, упаривали с толуолом (2 × 5 мл). Остаток растворяли в 100 мл хлороформа, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл), водой (2 × 30 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Из остатка выделяли продукт колоночной хроматографией на силикагеле. Элюция хлороформом привела к 0.45 г этилового эфира N⁶-бензоил-9-(карбоксиметил)аденина, который растворяли в 10 мл 0.3 М NaOH и выдерживали 30 мин при 20°C. Затем наносили на колонку с Dowex 50 (Py-форма), промывали 10 мл 20% водного пиридина, упаривали в вакууме и остаток кристаллизовали из воды. Выход 0.2 г (49%). ¹H-ЯМР (D_2O): 8.61с (1H, H8), 8.37с (1H, H2), 7.86–7.42м (5H, Bz), 4.91с (2H, CH_2).

1-(2-Фосфоэтиламинокарбонилметил)тимин (IV). К суспензии 0.2 г (1.09 ммоль) 1-(карбоксиметил)тимина (I) [8] в 10 мл пиридина добавляли 0.13 г (1.14 ммоль) N-гидроксисукцинимид и 0.45 г (2.18 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимида. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20°C. Выпавшую дициклогексилмочевину от-

фильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 10 мл 1,4-диоксана, добавляли раствор 0.1 г (0.8 ммоль) 2-аминоэтилфосфоновой кислоты и 0.2 г (2.4 ммоль) NaHCO_3 в 1 мл воды. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20°C, упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 50 мл воды, экстрагировали эфиром (2 × 20 мл) и водный слой наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма). Колонку последовательно промывали 500 мл воды, 500 мл 0.02 М NH_4HCO_3 и элюировали 0.05 М NH_4HCO_3 . Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, упаривали с водой (5 × 10 мл), остаток растворяли в воде и пропускали через колонку с Dowex-50 (Na^+ -форма), лиофилизировали. Выход 82 мг (23%). R_f 0.15 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 7.35к (1H, $J_{6,5}$ 1.1, H6), 4.40с (2H, CH_2 -Thy), 3.36дт (2H, $^3J_{\text{H,P}}$ 14, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.9, NCH_2), 1.81д (3H, 5-Me), 1.78м (2H, $^2J_{\text{H,P}}$ 17.5, CH_2P). ^{31}P -ЯМР (D_2O): 22.2.

1-(1-Фосфоэтиламинокарбонилметил)тимин (V). К горячему раствору 0.4 г (2.2 ммоль) 1-(карбоксиметил)тимина (I) [6] в 5 мл DMF добавляли 0.4 г (2.2 ммоль) пентафторфенола, затем охлаждали до 0°C, добавляли 0.64 г (3.1 ммоль) $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимида и выдерживали 20 ч при 0°C. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток кристаллизовали из смеси этилацетат – гексан и получали пентафторфениловый эфир 1-(карбоксиметил)тимина (0.7 г, 91%). R_f 0.8 (А), 0.7 (В).

К раствору 0.39 г (1.1 ммоль) пентафторфенилового эфира 1-(карбоксиметил)тимина в 10 мл 1,4-диоксана добавляли раствор 0.13 г (1 ммоль) (\pm)-1-аминоэтилфосфоновой кислоты [13] и 0.23 г (2.7 ммоль) NaHCO_3 в 1 мл H_2O . Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20°C, упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 50 мл воды, экстрагировали хлороформом (2 × 20 мл) и водный слой наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма). Колонку промывали водой (300 мл) и элюировали в градиенте концентрации раствора NH_4HCO_3 (0.02 → 0.1 М). Фракции, содержащие продукт (0.05–0.07 М NH_4HCO_3), упаривали в вакууме, упаривали с водой (5 × 10 мл). Остаток растворяли в воде и пропускали через колонку с Dowex-50 (Na^+ -форма), элюировали водой, лиофилизировали. Выход 74 мг (22%). R_f 0.25 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 7.46к (1H, $J_{6,5}$ 1.1, H6), 4.56д (1H, 2J –16.7, CHN -Thy), 4.49д (1H, CHN -Thy), 3.93дк (1H, $^2J_{\text{H,P}}$ 15.3, $J_{\text{CH, Me}}$ 7.2, CH), 1.90д (3H, 5-Me), 1.27дд (3H, $^3J_{\text{H,P}}$ 14.1, Me). ^{31}P -ЯМР (D_2O): 18.01.

9-(1-Фосфоэтиламинокарбонилметил)аденин (VI). К горячему раствору 0.1 г (0.34 ммоль) N^6 -бензоил-9-(карбоксиметил)аденина (III) в 5 мл

DMF добавляли 68 мг (0.37 ммоль) пентафторфенола, после охлаждения до 0°C добавляли 140 мг (0.68 ммоль) $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимида и выдерживали 20 ч при 0°C. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали DMF, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 5 мл 1,4-диоксана и при перемешивании прибавляли раствор 50 мг (0.4 ммоль) (\pm)-1-аминоэтилфосфоновой кислоты [13] и NaHCO_3 в 1 мл H_2O и выдерживали 16 ч при 20°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 50 мл воды, экстрагировали хлороформом (2 × 20 мл). Водный слой упаривали в вакууме, упаривали с метанолом (5 мл), к остатку приливали 5 мл 5 М аммиака в метаноле и выдерживали 48 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 50 мл воды, экстрагировали хлороформом (2 × 20 мл). Водный слой наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма), колонку промывали водой (300 мл) и элюировали в градиенте концентрации NH_4HCO_3 (0 → 0.1 М). Фракции, содержащие продукт (0.05–0.07 М NH_4HCO_3), упаривали в вакууме, упаривали с водой (5 × 10 мл). Остаток растворяли в воде и пропускали через колонку с Dowex-50 (Na^+ -форма), элюировали водой, лиофилизировали. Выход 20 мг (17%). R_f 0.24 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 8.13с (1H, H8), 8.06с (1H, H2), 5.0с (2H, CH_2 -Ade), 3.99дк (1H, $^2J_{\text{H,P}}$ 15.2, $J_{\text{CH, Me}}$ 7.3, CH), 1.24дд (3H, $^3J_{\text{H,P}}$ 14.8, Me). ^{31}P -ЯМР (D_2O): 19.3.

Оксим 1-(формилметил)урацила и 2-аминооксипентилфосфоновой кислоты (IX). Смесь 69 мг (0.45 ммоль) 1-формилметилурацила (VII) [8], 64 мг (0.45 ммоль) 2-аминооксипентилфосфоновой кислоты [14] и 37 мг (0.4 ммоль) ацетата натрия в 5 мл воды выдерживали 16 ч при 20°C и затем упаривали в вакууме досуха. Остаток кристаллизовали из этанола, сушили над P_2O_5 . Выход 114 мг (85%). R_f 0.28 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 7.70д (0.5 H, $J_{6,5}$ 7.9, H6), 7.66д (0.5 H, $J_{6,5}$ 7.9, H6), 7.62т (0.5 H, $J_{\text{CH, CH}_2}$ 4.6, CH_2CH), 7.02т (0.5 H, $J_{\text{CH, CH}_2}$ 4.2, CH_2CH), 5.89д (0.5 H, H5), 5.88д (0.5 H, H5), 4.70д (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}}$ 4.2, CH_2CH), 4.60д (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}}$ 4.6, CH_2CH), 4.37дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.6, $^3J_{\text{H,P}}$ 10.2, OCH_2), 4.29дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.7, $^3J_{\text{H,P}}$ 9.9, OCH_2), 2.12–2.00м (2H, CH_2P); соотношение *син*- и *анти*-изомеров составило 1 : 1. ^{31}P -ЯМР (D_2O): 20.77. Масс-спектр: найдено 276.0412 ($M-H^+$), вычислено (для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$) 276.0385.

Оксим 9-(формилметил)аденина и 2-аминооксипентилфосфоновой кислоты (X). К раствору 0.21 г (1 ммоль) 1-(2,3-диоксипропил)аденина [9] в 8 мл смеси 1,4-диоксан – вода (1 : 3) добавляли 1.1 мл 1 М водного раствора NaIO_4 , смесь оставля-

ли на 2 ч при 20°C, добавляли 10 мл этанола и выдерживали 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Получили 150 мг (85%) 9-(формилметил)аденина (VIII). R_f 0.65 (Б). Смесь 70 мг (0.4 ммоль) альдегида (VIII), 56 мг (0.4 ммоль) 2-аминооксиэтилфосфоновой кислоты и 33 мг (0.4 ммоль) ацетата натрия в 5 мл воды выдерживали 16 ч при 20°C и затем упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 50 мл воды и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма). Колонку последовательно промывали 500 мл воды и 500 мл 0.05 М NH_4HCO_3 и элюировали 0.10 М NH_4HCO_3 . Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, упаривали с водой (5 × 10 мл). Остаток лиофилизовали. Выход 91 мг (70%). R_f 0.20 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 8.05, 8.04, 8.03, 8.02с (2H, H8, H2), 7.60т (0.6H, $J_{\text{CH}, \text{CH}_2}$ 4.6, CH_2CH), 6.94т (0.4H, $J_{\text{CH}, \text{CH}_2}$ 4.2, CH_2CH), 5.04д (0.8H, CH_2CH), 4.91д (1.2H, CH_2CH), 4.30дт (0.8H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.6, $^3J_{\text{H}, \text{P}}$ 10.8, OCH_2), 4.12дт (1.2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.7, $^3J_{\text{H}, \text{P}}$ 10.1, OCH_2), 1.98дт (0.8H, $^2J_{\text{H}, \text{P}}$ 17.9, CH_2P), 1.88дт (1.2H, $^2J_{\text{H}, \text{P}}$ 18.0, CH_2P), соотношение изомеров составило 3 : 2. ^{31}P -ЯМР (D_2O): 20.74, 20.67.

Оксим 5-формилурацила и 2-аминооксиэтилфосфоновой кислоты (XII) получали аналогично соединению (IX) из 70 мг (0.5 ммоль) альдегида (XII), 71 мг (0.5 ммоль) 2-аминооксиэтилфосфоновой кислоты и 41 мг (0.5 ммоль) ацетата натрия в 5 мл воды. Выход 118 мг (83%). R_f 0.28 (А). ^1H -ЯМР (D_2O): 8.99с (0.5 H, H6), 8.06с (0.5H, CH), 7.95с (0.5H, H6), 7.48с (0.5H, CH), 4.44дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.2, $^3J_{\text{H}, \text{P}}$ 14.6, OCH_2), 4.38дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.6, $^3J_{\text{H}, \text{P}}$ 11.1, OCH_2), 2.18дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.2, $^2J_{\text{H}, \text{P}}$ 17.9, CH_2P), 2.15дт (1H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.6, $^2J_{\text{H}, \text{P}}$ 18.5, CH_2P); соотношение *син*- и *анти*-изомеров составило 1 : 1. ^{31}P -ЯМР (D_2O): 22.39, 22.28. Масс-

спектр: найдено 262.0190 ($M-H^+$), вычислено (для $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$) 262.0229.

Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований, INTAS и ГНТПР "Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении", направление "СПИД", за финансирование настоящей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Clercq E. // Nucleosides Nucleotides. 1994. V. 13. P. 1271–1295.
2. Holy A., De Clercq E., Votruba I. // Nucleotides Analogues as Antiviral Agents / Ed. J.C. Martin. Washington: ACS Symp. Ser. 1989. P. 51–71.
3. Михайлов С.Н., Ефимцева Е.В., Фомичева М.В., Родионов М.С., Керн Е.Р. // Биоорг. химия. 1995. Т. 21. С. 130–132.
4. Куханова М.В., Кузнецова Е.В., Краевский А.А., О'Хара Б., Беккер Дж., Морин Дж., Глузман Я. // Молекулярн. биология. 1994. Т. 28. С. 530–541.
5. Малахов Д.В., Семизаров Д.Г., Ясько М.В. // Биоорг. химия. 1995. Т. 21. С. 539–544.
6. Jones A.S., Lewis P., Withers S.F. // Tetrahedron. 1973. V. 29. P. 2293–2296.
7. Arango J.H., Geer A., Rodrigues J., Young P.E., Scheiner P. // Nucleosides Nucleotides. 1993. V. 12. P. 773–784.
8. Martinez A.P., Lee W.W. // J. Org. Chem. 1965. V. 30. P. 317–318.
9. Крицын А.М., Колобушкина Л.И., Михайлов С.Н., Флорентьев В.Л. // Химия гетероцикл. соединений. 1975. С. 125–131.
10. Xu Z.-Q., Qiu Y.-L., Choekijchai S., Mitsuya H., Zemlicka J. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 875–882.
11. Ressler E.C., Kampf A., Mertes M.P. // Nucleic Acid Chemistry. Pt1 / Eds L.B. Townsend, R.S. Tipson. N. Y.: Wiley, 1978. P. 89–91.
12. Тэннант Дж. Общая органическая химия. Т. 3. М.: Химия, 1982. С. 488–490.
13. Хомутов Р.М., Осипова Т.И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. С. 1954.
14. Хомутов А.Р., Хомутов Р.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1202–1204.

Acyclic Nucleotide Analogues on the Basis of Phosphonic Acids

E. V. Efimtseva*, S. N. Mikhailov*, M. V. Fomicheva*, S. V. Meshkov*,
M. S. Rodionov*, A. R. Khomutov*, and E. De Clercq**

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 32, GSP-1 Moscow, 117984 Russia

**Rega Institute, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

Abstract—The synthesis of novel nucleotide analogues on the basis of ethylphosphonic acids was described. A rigid structural element, an amide or a double bond, was characteristic of the compounds synthesized. The antiviral and cytotoxic activities of these compounds were studied in cell cultures.

Key words: acyclic nucleotide analogues, oximes, phosphonic acids, antiviral properties.