



УДК 577.113.6

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 5-АРИЛЭТИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА

© 2003 г. В. Л. Андропова*, М. В. Скоробогатый**, Е. В. Манасова**,
Ю. А. Берлин**, В. А. Коршун**, Г. А. Галегов**

*Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16;

**Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Поступила в редакцию 01.04.2002 г. Принята к печати 14.05.2002 г.

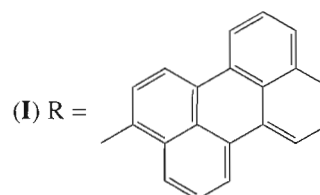
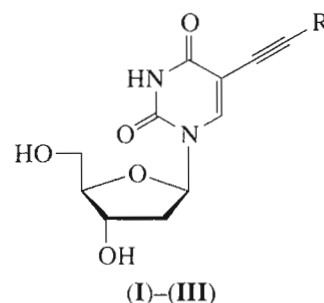
5-(3-Периленилэтинил)-2'-дезоксинуридин получен сочетанием производных 5-иод-2'-дезоксинуридина с 3-этинилпериленом с последующим удалением защитных групп. Установлено, что 5-(1-пиренилэтинил)-, 5-(3-периленилэтинил)- и 5-[4-(2-бензоксазолил)фенилэтинил]-2'-дезоксинуридины обладают способностью подавлять репродукцию вируса простого герпеса типа 1 в культуре клеток Vero, включая варианты вируса, обладающие лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: 5-(3-периленилэтинил)-2'-дезоксинуридин, 5-замещенные 2'-дезоксинуридины, противовирусная активность, HSV-1.

ВВЕДЕНИЕ

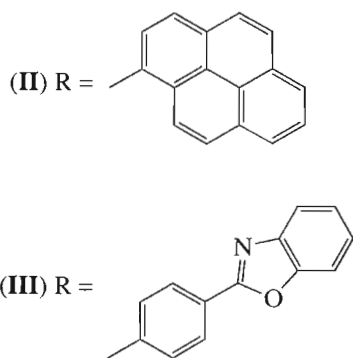
Среди аналогов нуклеозидов известно множество веществ, способных эффективно подавлять репликацию различных вирусов. Поэтому представляет интерес проверка противовирусной активности каждого нового нуклеозидного производного как с точки зрения поиска потенциальных терапевтических препаратов, так и для накопления сведений о взаимосвязи структура–биологические свойства для нуклеозидов. Активность 5-замещенных 2'-дезоксинуридинов по отношению к различным вирусам зависит от химической природы заместителя [1, 2]. В случае 5-алкильных заместителей наибольшей противогерпетической активностью обладают 5-этинил- и 5-(1-пропил)-2'-дезоксинуридины, а с увеличением размера заместителя противовирусная активность исчезает [3, 4]. В частности, 5-фенилэтинил-2'-дезоксинуридин не проявляет противовирусных свойств [4]. Казалось, что использование объемных заместителей, присоединенных с помощью этинильной группы по 5-положению 2'-дезоксинуридина, бесперспективно. Однако недавно было показано,

что продукты внутримолекулярной циклизации по тройной связи в подобных длинноцепочечных соединениях, 3-дезоксирифуранозиды 6-замещенных 2,3-дигидро[2,3-*d*]пиримидин-2-онов, обладают исключительно высокой активностью по отношению к вирусу варицелла-зостер (VZV) [5, 6]. Недавно нами были получены аналоги 2'-дезоксинуридина, содержащие объемные арилэтинильные заместители в 5-положении [7–9]. В данной статье описан синтез 5-(3-периленилэтинил)-2'-дезоксинуридина (I). Для нуклеозида (I) и полученных ранее 5-(1-пиренилэтинил)-2'-дезоксинуридина (II) [7] и 5-[4-(2-бензоксазолил)фенилэтинил]-2'-дезоксинуридина (III) [9] приводятся результаты исследования их способности ингибировать репликацию различных штаммов вируса простого герпеса типа 1 в культуре клеток Vero.



Сокращения: ACV – ацикловир (9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин); HSV-1 – вирус герпеса простого, тип 1; HSV-1/ACV^R, HSV-1/PFA^R, HSV-1/(ACV + PFA)^R – штаммы HSV-1, резистентные соответственно к ацикловиру, фосфономуравьиной кислоте и обоим препаратам одновременно; PFA – фосфономуравьиная кислота; SV – вирус Синдбис; ХТИ – химиотерапевтический индекс; ЦПЭ – цитопатический эффект действия вируса; ИД₅₀ и ИД₉₅ – дозы, ингибирующие вирусное цитопатогенное действие на 50 и 95%; ЦД₅₀ – 50% цитотоксическая доза для незараженных клеток Vero.

Автор для переписки (тел.: (095) 190-28-13; эл. почта: galegov@postmaster.co.uk).



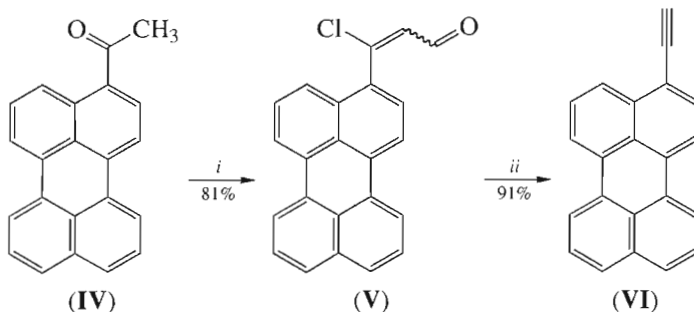
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аналогично способу, использованному нами в синтезе 1-этинилпирена [10], исходный кетон (IV) действием реагента Вильсмейера был превращен в хлоракролеин (V) (смесь E- и Z-изомеров), который далее при действии щелочи (фрагментация

по Бодендорфу) был переведен в целевой ацетилен (VI) (схема 1).

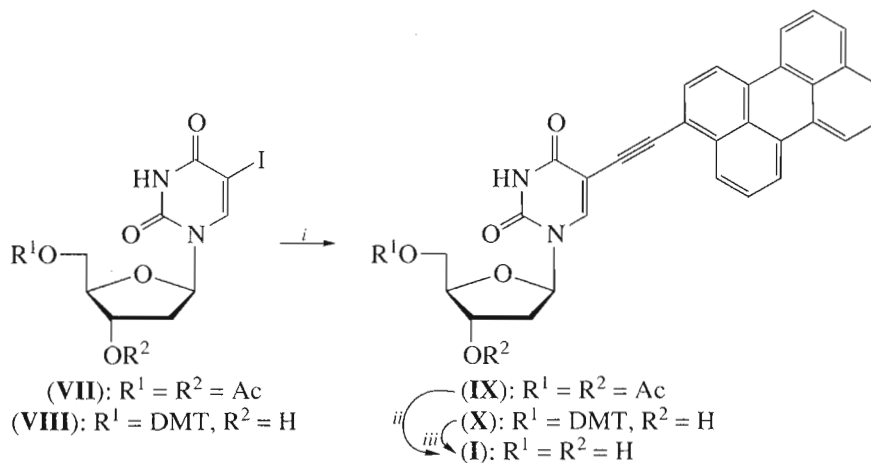
Ключевой стадией в синтезе 5-(3-периленил-этинил)-2'-дезоксйуридина (I) является сочетание производного 5-иод-2'-дезоксйуридина с алкином (VI) в условиях реакции Соногаширы–Хека (схема 2). С целью увеличения растворимости и облегчения очистки продуктов были использованы 3',5'-ди-O-ацетильное (VII) и 5'-O-диметокситритильное (VIII) производные 5-иод-2'-дезоксйуридина. После проведения реакции сочетания продукты (IX) и (X) были выделены хроматографически с хорошими выходами. Последующее удаление защитных групп с дезоксирибозного остатка с помощью аммиака (для соединения (IX)) или трифторуксусной кислоты (для соединения (X)) привело к целевому нуклеозиду (I).

В табл. 1 представлены результаты изучения цитотоксичности производных (I)–(III) в культуре клеток Vero. Видно, что все включенные в исследование препараты характеризуются невысо-



Реагенты: i) POCl₃/DMF; ii) KOH/диоксан.

Схема 1.



Реагенты: i) (VI)/Pd(PPh₃)₄/CuI/Et₃N/DMF; ii) NH₃/PrⁱOH/H₂O; iii) CF₃CO₂H/CH₂Cl₂.

Схема 2.

Таблица 1. Цитотоксичность и антивирусный эффект соединений (I)–(III) в отношении вируса герпеса простого типа 1 и вируса Синдбис в культуре клеток Vero

Препарат	ЦД ₅₀ , [мкг/мл]	HSV-1			SV
		ИД ₅₀ , [мкг/мл]	ИД ₉₅ , [мкг/мл]	ХТИ	ИД ₅₀ , [мкг/мл]
(I)	250.0	7.8	15.6	32	>250
(II)	>125.0	15.6	62.5	>8	>125
(III)	62.5	7.8	15.6	8	>62.5
ACV	>400.0	0.4	0.9	>1000	>400
PFA	>200.0	15.6	31.2	>13	>200

Таблица 2. Антивирусный эффект соединений (I)–(III) в отношении вируса герпеса простого типа 1 с измененной лекарственной чувствительностью в культуре клеток Vero

Препарат	HSV-1/ACV ^R			HSV-1/PFA ^R			HSV-1/(ACV + PFA) ^R		
	ИД ₅₀ , [мкг/мл]	ХТИ	ИД ₉₅ , [мкг/мл]	ИД ₅₀ , [мкг/мл]	ХТИ	ИД ₉₅ , [мкг/мл]	ИД ₅₀ , [мкг/мл]	ХТИ	ИД ₉₅ , [мкг/мл]
(I)	31.2	8	62.5	15.6	16	62.5	15.6	16	31.2
(II)	15.6	>8	31.2	15.6	>8	62.5	15.6	>8	62.5
(III)	31.2	2	62.5	62.5	1	>62.5	31.2	2	62.5
ACV	>100	>4	>100	15.6	>25.6	31.2	>100	>4	>100
PFA	25.0	>8	50.0	120	>1.6	>120	>120	>1.6	>120

кой токсичностью для культуры клеток Vero. Из данных табл. 1 также следует, что все исследованные препараты эффективно ингибируют репродукцию эталонного штамма HSV-1. Величины химиотерапевтического индекса (ХТИ), вычисляемого как отношение ЦД₅₀ к ИД₅₀ и характеризующие уровень селективности препаратов, равны >8, 8 и 32 для соединений (II), (III) и (I) соответственно. Существенно, что все исследованные препараты способны полностью предотвращать развитие вирусиндуцированного ЦПЭ в нецитотоксичных концентрациях (ср. соответствующие ИД₉₅ и ИД₅₀). В то же время рассматриваемые соединения даже в концентрациях, равных или превышающих ИД₅₀, неэффективны на модели SV, что указывает на специфичность полученного эффекта в отношении HSV-1.

В табл. 2 представлены результаты изучения антигерпетического действия рассматриваемых препаратов на моделях HSV, характеризующихся измененной лекарственной чувствительностью, подтвержденной результатами, приведенными в этой же таблице, в отношении референтных препаратов. Все исследованные препараты эффективно ингибируют репродукцию вариантов HSV-1, высокоустойчивых к действию ACV, PFA, а также HSV-1, резистентного одновременно к ACV и PFA. Полученные данные близки данным, приводимым в табл. 1.

Таким образом, синтезированные 5-арилэтильные производные 2'-дезоксинуридина вызывают вполне обоснованный интерес в качестве противогерпетических агентов. Полученные результаты позволяют говорить о том, что обнаружен новый класс нуклеозидных аналогов, способных проявлять антивирусную активность. Представляется целесообразным дальнейшее варьирование арилэтильных остатков в ряду этих нуклеозидных производных с целью поиска более активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы 5-иод-2'-дезоксинуридин, трифторуксусная кислота, POCl₃ (Fluka); 4,4'-диметокситрихлорид, CuI, Pd(PPh₃)₄ (Aldrich); остальные реактивы и растворители – отечественного производства квалификации “ч.” и “ч. д. а.”. DMF (“ч. д. а.”) высушивали азеотропной отгонкой воды с бензолом и перегоняли в вакууме; триэтиламин (“ч.”) выдерживали над КОН и перегоняли последовательно над фталевым ангидридом, КОН и СаН₂; диоксан (“ч. д. а.”) выдерживали над КОН и перегоняли над натрием; этилацетат (“ч. д. а.”) и метилхлорид (“ч. д. а.”) пропускали через слой (здесь и далее) нейтрального оксида алюминия (Merck, активность II, размер частиц 40–100 мкм) и перегоняли; бензол

(“ч. д. а.”) встряхивали с конц. H_2SO_4 , пропускали через слой оксида алюминия и перегоняли; метанол (“ос. ч.”) и изопропанол (“ос. ч.”) использовали без дополнительной очистки. 3-Ацетилперилен [11], 5'-*O*-диметокситритил-5-иод-2'-дезоксисуридин [12], 3',5'-*O*-диацетил-5-иод-2'-дезоксисуридин [13] синтезировали как описано в литературе. За ходом реакций следили с помощью ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); пятна визуализировали в УФ-свете при 256 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Merck), размер частиц 40–63 мкм. Растворы высушивали Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса при температуре бани 30–50°C.

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на приборе Bruker AC-500 (δ, м.д., внутренний стандарт – смесь протонов в дейтерированных растворителях; приведены КССВ в герцах). Масс-спектры измеряли на приборе VISION 2000 (Thermo Bioanalysis Corp.; времяпролетный масс-спектрометр с лазерной десорбцией из матрицы и ионизацией (MALDI–TOF)). Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius (не исправлены). УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Shimadzu OPC-65.

3-Хлор-3-(3-периленил)пропеналя (V). Реагент Вильсмейера, полученный смешиванием при 0°C $POCl_3$ (5.3 мл, 58 ммоль) и DMF (6 мл), прибавляли по каплям к раствору 3-ацетилперилена (1.70 г, 5.78 ммоль) в DMF (100 мл). Реакционную массу выдерживали 3 сут при комнатной температуре, разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл), промывали 15% NaCl (5 × 200 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – бензол). После упаривания фракций с целевым веществом получили 1.59 г (81%) соединения (V) в виде оранжевого порошка, R_f 0.43 (бензол); ¹H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$): 10.34 (д, 0.44 Н, *J* 7.1, (*E*)-CHO), 9.32 (д, 0.56 Н, *J* 7.5, (*Z*)-CHO), 8.27–8.14 (м, 4 Н, Н1, Н6, Н7, Н12), 7.91 (д, 0.44 Н, $J_{4,5}$ 8.6, Н4, (*E*)-изомер), 7.79 (д, 0.56 Н, $J_{4,5}$ 8.0, Н4, (*Z*)-изомер), 7.76–7.69 (м, 2 Н, Н9, Н10), 7.60–7.48 (м, 4 Н, Н2, Н5, Н8, Н11), 6.74 (д, 0.56 Н, *J* 7.5, (*Z*)-CHCHO), 6.54 (д, 0.44 Н, *J* 7.1, (*E*)-CHCHO). УФ-спектр (метанол), λ_{max} , нм: 216, 253, 417, 443.

3-Этинилперилен (VI). К раствору 3-хлор-3-(3-периленил)пропеналя (V) (200 мг, 0.60 ммоль) в диоксане (6 мл) в атмосфере аргона прибавляли тонкорастертый КОН (100 мг, 1.8 ммоль) и реакционную смесь нагревали (80°C) при перемешивании в течение 2 ч, после чего охлаждали до 20°C, разбавляли 5% водным раствором лимонной кислоты (4 мл) и упаривали вдвое. Остаток растворяли в 40 мл бензола и промывали водой (2 × 40 мл), органическую фазу сушили Na_2SO_4 , затем упаривали и хроматографировали на ко-

лонке с силикагелем (элюент – бензол). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc; выход алкина (VI), в виде темно-желтых кристаллов, 148 мг (91%); R_f 0.66 (бензол–гексан, 3 : 7); т. пл. >300°C (разл.) (ср. разл. 160°C [14]); УФ-спектр (метанол), λ_{max} , нм: 228, 248, 255, 400, 422, 449; ¹H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$): 8.22–8.13 (м, 4 Н, Н1, Н6, Н7, Н12), 8.08 (д, 1 Н, *J* 7.8, Н4), 7.70–7.62 (м, 3 Н, Н2, Н9, Н10), 7.55 (кажущийся т, 1 Н, *J* 7.8, Н5), 7.46 (м, 2 Н, Н8, Н11), 3.53 (с, 1Н, ≡CH).

5-(3-Периленилэтинил)-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксисуридин (IX). К раствору 5-иод-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксисуридина (VII) (0.249 г, 0.57 ммоль) и 3-этинилперилена (VI) (0.165 г, 0.60 ммоль) в смеси триэтиламина (0.16 мл, 1.10 ммоль) и DMF (50 мл) в атмосфере аргона последовательно прибавляли CuI (22 мг, 0.114 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (66 мг, 0.057 ммоль) и реакционную массу перемешивали 36 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (3 × 100 мл), 3% водным раствором EDTA–(NH₄)₂ (2 × 100 мл) и снова водой (100 мл), высушивали Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь EtOAc–бензол, 1 : 1. Выход нуклеозида (IX) 0.277 г (83%), R_f 0.38 (EtOAc–бензол, 1 : 1), т. пл. >270°C (разл.); масс-спектр: m/z : 585.9 [M]⁺, рассчитано 586.60 (C₃₅H₂₆N₂O₇); ¹H-ЯМР ($CDCl_3$): 8.28 (д, 1 Н, *J* 8.2, Н1"), 8.22 (д, 1 Н, *J* 7.5, Н6"), 8.19 (д, 1 Н, *J* 7.5, Н7"), 8.16 (д, 1 Н, *J* 7.5, Н12"), 8.10 (д, 1 Н, *J* 7.5, Н4"), 7.95 (с, 1 Н, Н6), 7.70–7.63 (м, 3 Н, Н2", Н9", Н10"), 7.58 (кажущийся т, 1 Н, $J_{4'',5''} = J_{5'',6''}$ 7.5, Н5"), 7.47 (м, 2 Н, Н8", Н11"), 6.25 (дд, 1 Н, $J_{1',2'\alpha}$ 5.7, $J_{1',2'\beta}$ 7.8, Н1'), 5.20 (м, 1 Н, Н3'), 4.40 (д, 2 Н, $J_{4',5'}$ 3.0, Н5'), 4.31 (м, 1 Н, Н4'), 2.51 (ддд, 1 Н, $J_{1',2'\alpha}$ 5.7, $J_{2'\alpha,2'\beta}$ 15.5, $J_{2'\alpha,3'}$ 2.2, Н2'α), 2.25 (м, 1 Н, Н2'β), 2.16 (с, 3 Н, CH₃), 2.08 (с, 3 Н, CH₃).

5-(3-Периленилэтинил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксисуридин (X). К раствору 5-иод-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксисуридина (VIII) (848 мг, 1.29 ммоль) и 3-этинилперилена (VI) (428 мг, 1.55 ммоль) в DMF (50 мл) в атмосфере аргона последовательно прибавляли CuI (49 мг, 0.26 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (150 мг, 0.13 ммоль) и триэтиламин (270 мкл, 1.94 ммоль). Реакционную массу перемешивали 36 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2 × 100 мл), 3% водным раствором EDTA–(NH₄)₂ (2 × 100 мл) и снова водой (100 мл), высушивали Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента градиент метанола в бензоле 0–3%. Выход нуклеозида (X) 938 мг (90%), R_f 0.54 (EtOAc); ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 11.70 (уш. с, 1 Н, NH), 8.40 (м, 3 Н, Н1", Н6", Н7"), 8.26 (д, 1 Н, *J* 7.9, Н12"), 8.19 (с,

1 Н, Н6), 8.13 (д, 1 Н, J 8.2, Н4"), 7.83 (м, 2 Н, Н9", Н10"), 7.57 (м, 2 Н, Н2", Н5"), 7.52 (кажущийся т, 1 Н, $J_{10'', 11''} = J_{11'', 12''}$ 7.7, Н11"), 7.44 (м, 2 Н, АгН (DMT)), 7.34–7.26 (м, 7 Н, АгН (DMT)), 7.15 (кажущийся т, 1 Н, $J_{7'', 8''} = J_{8'', 9''}$ 7.4, Н8"), 6.84 (м, 4 Н, АгН (DMT)), 6.19 (кажущийся т, 1 Н, $J_{1', 2\alpha} = J_{1', 2\beta}$ 6.6, Н1'), 5.35 (уш. с, 1 Н, 3'-ОН), 4.34 (м, 1 Н, Н3'), 3.99 (м, 1 Н, Н4'), 3.62 (с, 6 Н, CH_3), 3.30–3.18 (м, 2 Н, Н5'), 2.39–2.26 (м, 2 Н, Н2').

5-(3-Периленилэтинил)-2'-дезоксуридин (I).

Метод А. К суспензии 176 мг (0.3 ммоль) диацетата (IX) в 10 мл изопропанола прибавляли 25% водный NH_3 (5.0 мл), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 48 ч и упаривали досуха, остаток суспендировали в воде (10 мл), отфильтровывали, промывали на фильтре водой, изопропанолом и сушили в вакууме. Выход 120 мг (80%), коричневый порошок, т. разл. >300°C (диоксан–вода, 5 : 1), R_f 0.50 (EtOAc); УФ (метанол), λ_{max} , нм: 224, 258, 335, 438, 465; масс-спектр: m/z : 501.6 $[M]^+$, рассчитано 502.55 ($C_{31}H_{22}N_2O_5$); 1H -ЯМР (DMSO- d_6): 11.72 (уш. с, 1 Н, NH), 8.52 (с, 1 Н, Н6), 8.48–8.35 (м, 4 Н, Н1", Н6", Н7", Н12"), 8.18 (д, 2 Н, J 8.0, Н4"), 7.83 (м, 2 Н, Н9", Н10"), 7.70 (м, 2 Н, Н2", Н5"), 7.56 (м, 2 Н, Н8", Н11"), 6.14 (кажущийся т, 1 Н, $J_{1', 2\alpha} = J_{1', 2\beta}$ 6.5, Н1'), 5.26 (д, 1 Н, J 4, 3'-ОН), 5.19 (т, 1 Н, J 4.5, 5'-ОН), 4.32 (м, 1 Н, Н3'), 3.80–3.57 (м, 3 Н, Н4', Н5'), 2.25–2.12 (м, 2 Н, Н2').

Метод Б. К раствору 50 мг (0.062 ммоль) нуклеозида (X) в 5 мл дихлорметана прибавляли 5% раствор трифторуксусной кислоты в CH_2Cl_2 (2 мл), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0.5 ч, осадок отфильтровывали, промывали дихлорметаном (25 мл) и сушили в вакууме. Выход 22 мг (71%).

Препараты. 5-(1-Пиренилэтинил)-2'-дезоксуридин (II) [7] и 5-[4-(2-бензоксазолил)фенилэтинил]-2'-дезоксуридин (III) [9] синтезированы как описано ранее. Ацикловир (ACV, 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин, ациклогуанозин, зовиракс) производства "Glaxo Wellcome", Великобритания. Фосфономуравьиная кислота (PFA, фоскавир) производства "Astra", Швеция.

Клетки. В работе использовали культуру клеток Vero (клетки почек зеленых марьшешек). В качестве ростовой среды применяли среду Игла (производства НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, Москва) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (предприятие ПанЭко, Москва).

Вирус герпеса простого типа 1 штамм Л₂ (HSV-1) и вирус Синдбис штамм Ag 339 (SV) получены из лаборатории музея вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. Вариант HSV, устойчивый к ацикловиру (HSV-1/ACV^R), штамм, устойчивый к действию

фосфономуравьиной кислоты (HSV-1/PFA^R), и HSV-1, устойчивый к действию комбинации этих препаратов (HSV-1/(ACV + PFA)^R), подробно описаны нами ранее [15].

Цитотоксичность препаратов оценивалась в соответствии с общепринятым методом окрашивания неинфицированных клеток трипановым голубым. После 72 ч инкубации культуры клеток Vero в присутствии препарата при 37°C клетки подсчитывали и определялась концентрация препарата, вызывающая гибель не более 50% клеток (ЦД₅₀) [16].

Антивирусное действие препаратов оценивали по их способности предотвращать развитие вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЦПЭ) [16–18]. Культуру клеток инфицировали с множественностью 0.1 БОЕ/кл (бляшкообразующих единиц на клетку) и инкубировали в присутствии препарата в известной концентрации до тех пор, пока в контроле вируса не разовьется 95–100% цитопатический эффект (ЦПЭ), т.е. 48 ч. Антивирусное действие препарата количественно выражали в виде ИД₅₀ и ИД₉₅ (концентраций, ингибирующих развитие ЦПЭ на 50% и 95–100%, соответственно).

Авторы выражают благодарность К.В. Балакину и А.Д. Малахову за участие в некоторых экспериментах. Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, гранты № 00-15-97947, 00-03-32701, 02-03-32376.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *De Clercq E.* // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1980. V. 2. P. 253–267.
2. *Herdewijn P.A.M.M.* // Antivir. Chem. Chemother. 1994. V. 5. P. 131–146.
3. *De Clercq E., Descamps J., De Somer P., Barr P.J., Jones A.S., Walker R.T.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 2947–2951.
4. *De Clercq E., Descamps J., Balzarini J., Giziwicz J., Barr P.J., Robins M.J.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 661–666.
5. *McGuigan C., Yarnold C.J., Jones G., Velázquez S., Barucki H., Brancale A., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J.* // J. Med. Chem. 1999. V. 42. P. 4479–4484.
6. *McGuigan C., Barucki H., Blewett S., Carangio A., Erichsen J.T., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J.* // J. Med. Chem. 2000. V. 44. P. 4993–4997.
7. *Коршун В.А., Манасова Е.В., Балакин К.В., Прохоренко И.А., Бучацкий А.Г., Берлин Ю.А.* // Биоорганическая химия. 1996. Т. 22. С. 923–925.
8. *Korshun V.A., Manasova E.V., Balakin K.V., Malakhov A.D., Perepelov A.V., Sokolova T.A., Berlin Yu.A.* // Nucleosides Nucleotides. 1998. V. 17. P. 1809–1812.
9. *Малахова Е.В., Малахов А.Д., Кузнецова С.В., Варнавский О.П., Кадуцкий А.П., Кожич Д.Т.*

- Коришун В.А., Берлин Ю.А. // Биоорган. химия. 1998. Т. 24. С. 688–695.
10. Малахов А.Д., Малахова Е.В., Кузнецова С.В., Гречишников И.В., Прохоренко И.А., Skorobogatyi M.V., Коришун В.А., Берлин Ю.А. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 39–50.
11. Zieger H.E. // J. Org. Chem. 1966. V. 31. P. 2977–2981.
12. Classon B., Samuelsson B. // Acta Chem. Scand. 1985. V. B39. P. 501–504.
13. Robins M.J., Barr P.J. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 1854–1862.
14. Devadoss C., Bharathi P., Moore J.S. // J. Am. Chem. Soc. 1996. V. 118. P. 9635–9644.
15. Галегов Г.А., Акберова С.И., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А., Строева О.Г. // Докл. АН. 2000. Т. 373. С. 404–407.
16. Галегов Г.А., Шобухов В.М., Леонтьева Н.А., Ясько М.В. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 906–909.
17. De Clercq E., Descamps J., Verheist G., Walker R.T., Jones A.S., Torrence P.F., Shugar D. // J. Infect. Dis. 1980. V. 141. P. 563–573.
18. Lown J.W., Krowicki K., Balzarini J., Newman R.A., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. P. 2368–2375.

Antiviral Activity of Some 2'-Deoxyuridine 5-Arylethynyl Derivatives

V. L. Andronova*, M. V. Skorobogatyi**, E. V. Manasova**,
 Yu. A. Berlin**, V. A. Korshun**, and G. A. Galegov**

Phone: +7 (095) 190-2813, e-mail: galegov@postmaster.co.uk

* Ivanovsky Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Gamalei 16, Moscow, 123098 Russia

** Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP Moscow, 117997 Russia

5-(3-Perylenylethynyl)-2'-deoxyuridine was prepared by cross-linking 5-iodo-2'-deoxyuridine derivatives with 3-ethynylperylene followed by deprotection. 5-(1-Perylenylethynyl)-, 5-(3-perylenylethynyl)-, and 5-[4-(2-benzoxazoly)phenylethynyl]-2'-deoxyuridine were found to inhibit in Vero cells the replication of type 1 herpes simplex virus and its drug-resistant strains. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: antiviral activity, HSV-1, 5-(3-perylenylethynyl)-2'-deoxyuridine, 5-substituted 2'-deoxyuridines, type 1 herpes simplex virus