



УДК 547.963.32.07

СИНТЕЗ АНОМЕРНЫХ
5-(2-ОКСИГЕКСАФТОРИЗОПРОПИЛ)-2'-ДЕЗОКСИУРИДИНОВ
И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМЕТАБОЛИТНЫХ
И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ

*Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Недорезова Т. П.,
Ворновицкая Г. И., Преображенская М. И.*

*Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Аветисян Э. А., Герман Л. С., Шолцуик В. Р.

Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва

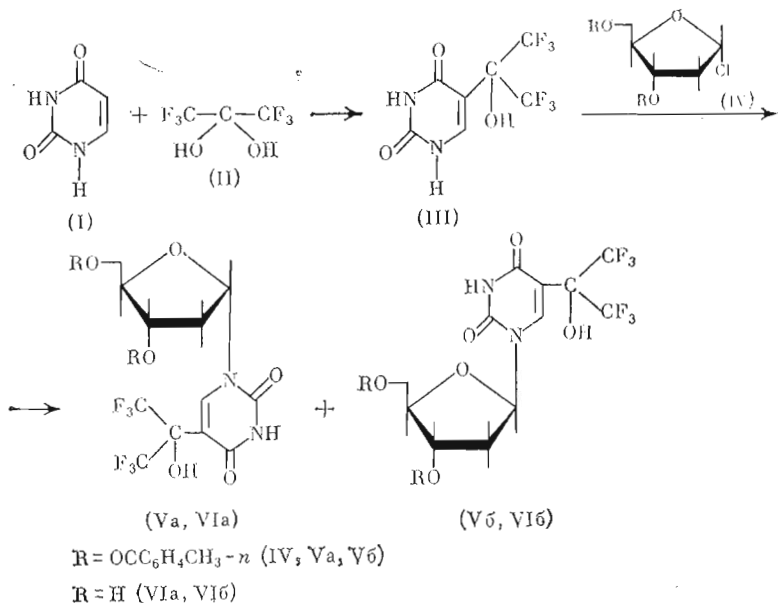
Чекунова Э. В., Бектемиров Т. А., Анджапаридзе О. Г.

*Московский научно-исследовательский институт
вирусных препаратов Министерства здравоохранения СССР*

Взаимодействием урацила с гидратом гексафторацетона синтезирован 5-(2-оксигексафторизопропил)урацил. Его гликозилирование силильным методом 2-дезоксип-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- α -*D*-рибофуранозилхлоридом и последующее дезацилирование привело к получению аномерных 5-(2-оксигексафторизопропил)-2'-дезоксипуридинов. Показано, что аномеры не обладают цитотоксическими свойствами на культуре клеток *CaOv*. α -Аномер проявляет ингибирующее действие в отношении вируса герпеса простого *in vitro* и *in vivo* и не влияет на репликацию вируса осповакцины. Определены 50% токсическая концентрация препарата и химиотерапевтический индекс. Сопоставление концентраций препарата, блокирующих включение дезоксиуридина и тимидина в ДНК клеток, инфицированных вирусом герпеса, позволило заключить, что α -аномер 5-(2-оксигексафторизопропил)-2'-дезоксипуридина не является ингибитором тимидилатсинтетазы; он также не влияет на активность тимидинкиназы, выделенной из селезенки крыс с привитой гепатомой.

Интерес к 5-замещенным 2'-дезоксипуридинам обусловлен тем, что эти соединения являются потенциальными ингибиторами ключевых ферментов биосинтеза ДНК *de novo*, прежде всего тимидилатсинтетазы и ДНК-полимеразы. В этом ряду найдено немало антиметаболитов, обладающих противоопухолевыми и противовирусными свойствами [1]. Однако практическое применение многих из них осложнено побочным токсическим действием, связанным с включением аналога нуклеозида в ДНК нормальных клеток. Поэтому проблема создания нетоксических препаратов, избирательно действующих на трансформированные клетки, в настоящее время остается актуальной.

В этой связи представляет интерес изучение α -аномеров модифицированных нуклеозидов. Можно полагать, что изменение субстратной специфичности ферментов опухолевой и в особенности инфицированной виру-



сом клетки вызовет «летальные» превращения α -аномера именно в трансформированной клетке. Включение в ДНК α -нуклеозида, по-видимому, невозможно, так как наличие даже одного звена α -нуклеотида в полинуклеотидной цепи приводит, как было показано в исследовании на моделях, к значительным нарушениям в структуре биополимера [2]. В последние годы в литературе стали появляться данные о биологической активности α -аномеров нуклеозидов пуринового ряда, не связанной с расщеплением гликозидной связи [3–5]. Недавно мы сообщили о том, что α -аномер 5-изопропил-2'-дезоксуридина обладает сравнимой с β -аномером антигерпетической активностью *in vitro* [6].

Авторами данной работы синтезированы аномерные 5-(2-оксигексафторизопропил)-2'-дезоксуридины (схема) и изучены их антиметаболические и противовирусные свойства. Введение заместителя в положение 5 урацильного кольца осуществлено взаимодействием урацила (I) с гидратом гексафторацетона (II). Полученный 5-(2-оксигексафторизопропил)урацил (III) после превращения в триметилсилильное производное конденсировали с 2-деокси-3,5-ди-O-*n*-толуил- α -D-рибофуранозилхлоридом (IV) в дихлорэтаноле в присутствии SnCl_4 . Образовавшуюся смесь аномерных дезоксирибозидов (Va) и (Vb) очищали колоночной хроматографией и без разделения дезацелировали действием метилата натрия в метаноле. Аномерные нуклеозиды (VIa) и (VIb) выделяли в индивидуальном состоянии хроматографией на колонке с силикагелем с общим выходом 80% (соотношение α -аномер – β -аномер 1,5 : 1).

Положение остатка дезоксирибозы в полученных нуклеозидах при атоме азота $\text{N}_{(1)}$ пиримидинового кольца подтверждено сохранением максимума поглощения в УФ-спектрах при переходе от pH 7 к pH 11. В данном случае, как и ранее, при гликозилровании 5-замещенных урацилов не наблюдалось образования $\text{N}_{(3)}$ -дезоксирибозидов [7]. По-видимому, атака по атому азота $\text{N}_{(3)}$ затруднена из-за стерических препятствий, вызванных влиянием заместителя в положении 5 силилированного урацила на ориентацию объемистой 4-O-триметилсилильной группы [8].

Отнесение конфигурации аномеров проведено по данным спектров КД и ПМР. В спектре КД β -аномера (VIb), как и в случае природных пиримидиновых нуклеозидов, имеется положительный, а у α -аномера (VIa) отрицательный максимум поглощения при 270 нм. В спектре ПМР β -ано-

Таблица 1

**Влияние соединений (VIa) и (VIб) в концентрации 1 мМ
на включение [¹⁴C]dThd (А) и [³H]dUrd (Б) в ДНК
гепатомы мышей**

Соединение	А *	Торможение, %	Б *	Торможение, %
Контроль (VIa)	32485±1686	32	24651±135	+33
Контроль (VIб)	22092±493		32774±252	
Контроль (VIб)	37716±1200	25	29956±1018	22
Контроль (VIб)	29192±549		23319±1373	

* Удельная радиоактивность ДНК, расп./мин/мг.

Таблица 2

Противовирусная активность соединения (VIa) *

Концентрация, мкг/мл	Снижение титра вируса герпеса, ЦПД ₅₀	Концентрация, мкг/мл	Снижение титра вируса герпеса, ЦПД ₅₀
250	10 ^{4,5}	30	10 ¹
125	10 ³	15	—
62	10 ²		

* В контрольной культуре, не обработанной препаратом, вирус герпеса размножился до титра 10⁶ ЦПД₅₀.

мера сигнал протона 1'-Н имеет вид триплета с шириной ~13 Гц, тогда как для α-аномера это кватрет с шириной ~10 Гц. Индивидуальность аномеров (VIa) и (VIб) подтверждена методом жидкостной хроматографии высокого разрешения, время удерживания составляет 17,4 и 13,4 мин соответственно.

Изучение цитотоксического действия показало, что как β-(VIб), так и α-аномер (VIa) не влияют на включение [³H]тимидина в ДНК клеток карциномы яичника человека *CaOv* (СЕ₅₀ составляет ~500 и >1000 мкг/мл соответственно). Оба аномера оказывают незначительное влияние на включение меченых предшественников в ДНК клеток гепатомы мышей (табл. 1).

При изучении противовирусных свойств показано, что соединения (VIa) и (VIб) в концентрации 250 мкг/мл не активны в отношении вируса осповакцины. β-Аномер (VIб) практически не влияет и на репродукцию вируса герпеса, тогда как α-аномер (VIa) в концентрации 250 мкг/мл оказывает выраженное ингибирующее действие на репродукцию вируса герпеса (табл. 2). Таким образом, соединение (VIa) является специфическим антигерпетическим агентом, как и описанный нами ранее α-аномер 5-изопропил-2'-дезоксипуридина [6]. Для соединения (VIa) определена 50% токсическая концентрация для однослойной культуры куриных фибробластов, составляющая 3000 мкг/мл. Сопоставление ее с минимальной концентрацией ингибитора, подавляющей репродукцию вируса герпеса на 3 lg ЦПД₅₀^{**}, позволило определить химиотерапевтический индекс для нуклеозида (VIa), равный 24. Для оценки эффективности соединения (VIa) как потенциального противовирусного препарата мы изучили влияние его на развитие осповакцинальной инфекции у кроликов. При введе-

* 50%-ный цитотоксический эффект.

** ЦПД — цитопатическая доза.

Влияние соединения (VIa) на генерализованную герпетическую инфекцию у мышей

Режим введения препарата *	Гибель животных по суткам									Кол-во выживших животных	Выживаемость, %
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1	0	0	3	4	3	7	2	0	0	41	36
2	0	0	4	7	3	2	1	3	0	10	33
3	0	0	0	5	3	1	3	2	0	16	54
4	0	0	0	0	1	4	1	0	0	24	80
Контроль	0	0	5	10	7	2	6	-	-	0	0

* 1 — внутривенно дважды в день в течение 4 дней, 2 — внутривенно за 24 ч до заражения и далее, как в первом режиме; 3 — внутривенно однократно в течение 4 дней; 4 — внутривенно за 24 ч до заражения и далее, как в третьем режиме.

Таблица 4

Влияние аналогов нуклеозидов на синтез ДНК в культуре клеток куриных фибробластов, инфицированных вирусом простого герпеса

Соединение	ID ₅₀ *, мкг/мл	
	по [³ H]dThd	по [¹⁴ C]dUrd
(VIa)	125	>500
IdUrd	0,06	0,1
FdUrd	>1,0	<0,25

* ID₅₀ — концентрация препарата, вызывающая подавление включения меченого предшественника в ДНК на 50%.

нии 25 мг препарата подкожно за 24 ч до, одновременно и через 4 ч после заражения интенсивность кожных поражений составила 64–73% от контроля. При введении той же дозы за 24 ч до и затем после заражения в течение 3 сут интенсивность кожных поражений составила 44%. Изучено также влияние соединения (VIa) на генерализованную герпетическую инфекцию у мышей, развивающуюся при внутривенном заражении вирусом простого герпеса. Исследованы различные режимы введения препарата, примененного в виде 2% раствора по 0,2 мл на каждую инъекцию (табл. 3). Во всех опытах отмечено уменьшение числа погибших животных по сравнению с контролем. Наиболее выраженные эффекты получены при внутривенном введении препарата.

С целью получения данных о механизме действия нуклеозидов (VIa) был использован подход, предложенный в работе [9]: если аналог тимидина блокирует включение дезоксиуридина в ДНК в концентрации, значительно меньшей, чем включение тимидина, то можно полагать, что он действует на уровне тимидилатсинтетазы. Для проверки этой возможности изучены антиметаболитные свойства соединения (VIa) на культуре клеток куриных фибробластов, инфицированных вирусом простого герпеса в сравнении с действием 5-под-2'-дезоксипуридина (IdUrd), активного противовирусного препарата, и 5-фтор-2'-дезоксипуридина (FdUrd) — мощного ингибитора тимидилатсинтетазы, обладающего противоопухолевыми и противовирусными свойствами. α-Нуклеозид (VIa) существенно тормозит включение [³H]тимидина, тогда как включение [¹⁴C]дезоксипуридина не удается подавить при концентрации 500 мкг/мл (табл. 4). Эти данные позволяют заключить, что противовирусный эффект соединения (VIa) не связан с подавлением активности тимидилатсинтетазы.

Соединение (VIa) не влияет на активность тимидинкиназы, выделенной из селезенки крыс с привитой гепатомой. Таким образом, остается невыясненным, какой фермент осуществляет фосфорилирование нуклеозида (VIa), а также какова структура образующегося аналога нуклеотида. Недавно было высказано предположение о том, что α -2'-дезокситиогуанозин, обладающий противоопухолевой активностью и малотоксичный для нормальных тканей, фосфорилируется в опухолевой клетке не по 5'-положению, как β -2'-дезокситиогуанозин, а по 3'-положению [10]. Этот путь активации может оказаться общим для всех α -2'-дезоксинуклеозидов с антиметаболитными свойствами.

Авторы выражают свою признательность Ю. Ю. Володину, Ю. В. Стукалову и В. Е. Шевченко за получение данных спектров КД, жидкостной хроматографии высокого разрешения и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на приборе JNM-MH-100 (Япония), внутренний стандарт — тетраметилсилан. УФ-спектры получены на регистрирующем спектрофотометре «Unicam SP-800» (Англия), длина оптического пути 1 см, растворитель — спирт; ИК-спектры записаны на приборе «Perkin-Elmer 283» (США) в таблетках с KBr. Измерения кругового дихроизма проведены на дихрографе «Roussel-Jouan II» (Франция) в спирте, в кювете с длиной оптического пути 1 см. Масс-спектры получены на приборе «Varian MAT-311A» (США), энергия ионизации 80 эВ. Жидкостную хроматографию проводили на приборе фирмы «Ligec» (Франция), колонка (250×4,2 мм) наполнена сорбентом «Lichrosorb RP-18» (Merck, ФРГ) с размером частиц 10 мкм, предколонка (50×4,6 мм) наполнена сорбентом CoPell ODS (Whatman, США) с размером частиц 25–37 мкм; анализ проводили в изократическом режиме, элюируя 0,05 М $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, содержащим 25% метанола при скорости подвижной фазы 2 мл/мин. Для колоночной хроматографии применяли силикагель L40–100 мкм (Chemapol, ЧССР) и смеси растворителей бензол — этилацетат, 5 : 1 (А), 7 : 3 (Б), этилацетат — метанол, 20 : 1 (В), 10 : 1 (Г).

Цитотоксическую активность изучали на монослойной культуре *SaOv* карциномы яичника человека, как описано в работе [7]. Опыты с асцитной гепатомой 22А проводили на мышах линии СЗНА. На 7-й день роста гепатомы клетки извлекали из брюшной полости, освобождали от эритроцитов и суспендировали в среде Игла с добавлением глутамина. После 15 мин инкубации с препаратом в 5% суспензию клеток добавляли [^{14}C]dThd (0,1 мкКи) и [^3H]dUrd (1 мкКи) и инкубировали 1 ч. Обработку клеток и определение радиоактивности ДНК проводили, как описано в работе [11]. Изучение противовирусной активности проводили по методике [6]. Опыты с осповакцинальной инфекцией проводили на кроликах породы Шиншилла массой 2–2,5 кг, в каждом опыте использовали не менее пяти кроликов. Животных заражали 100 ID_{50} вируса осповакцины внутрикожно, при каждой инъекции подкожно вводили водный раствор, содержащий 25 мг препарата. Через 9–11 сут определяли диаметр кожных поражений в мм и сопоставляли с контролем.

Опыты с генерализованной герпетической инфекцией проводили на беспородных мышах массой 10–12 г по 30 животных в каждом опыте. Мышей заражали внутрибрюшинно вирусом простого герпеса, препарат вводили в виде 2% водного раствора по 0,2 мл. Результаты учитывали на основании гибели животных в течение 9 дней наблюдения и сопоставления с контролем. Опыты по включению меченых предшественников в ДНК инфицированных вирусом простого герпеса клеток проводили на культуре клеток куриных фибробластов. Для выбора оптимального времени добавления метки в среду исследовали динамику синтеза ДНК в ин-

инфицированных клетках и показали, что увеличение удельной радиоактивности ДНК было равномерным при включении [^3H]dUrd, а включение [^{14}C]dThd резко возрастало только через 6 ч. Препараты в различных концентрациях добавляли в среду сразу после инфицирования клеток вирусом (нулевое время), через 7 ч добавляли «двойную метку» на 1 ч. После удаления среды в матрицы добавляли холодный раствор 5% трихлоруксусной кислоты, собирали клетки центрифугированием и определение радиоактивности проводили как описано ранее [7]. По кривым зависимости торможения включения меченых тимидина и дезоксиуридина в ДНК от концентрации препаратов рассчитывали ID_{50} . Тимидинкиназу выделяли из селезенки крыс с гепатомой Зайдела и проводили опыт по методике [7].

5-(2-Оксигексафторизопропил)урацил (III). В стальной автоклав емкостью 50 мл помещали 11,2 г (0,1 моль) урацила (I) и 23,4 г (0,14 моль) гидрата гексафторацетона (II). Автоклав герметизировали и нагревали 20 ч при 220° С. По охлаждению содержимое обрабатывали спиртом (3 × 100 мл), фильтровали, отделяли 2,8 г не вступившего в реакцию урацила. Фильтрат упаривали, получали 12,5 г (60% на прореагировавший урацил) 5-(2-оксигексафторизопропил)урацила (III), т.пл. 290–292° С (50% спирт). Спектр ПМР в ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 8,2, 9,8; 12,2 (соотношение интегральных интенсивностей 1 : 1 : 1). ^{19}F -ЯМР: –3,2 с. Найдено, %: С 30,22; Н 1,46; F 41,16; N 10,08. $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 30,25; Н 1,43; F 41,00; N 10,07.

Аномерные 2'-дезоксид-5-(2-оксигексафторизопропил)уридин (VIa) и (VIб). Смесь, состоящую из 5 г (0,018 моль) соединения (III), 1,5 мг сульфата аммония и 26 мл гексаметилдисилазана, кипятили 14 ч. Избыток гексаметилдисилазана отгоняли в вакууме, к остатку в 16 мл сухого дихлорэтана прибавляли 5,9 г (0,015 моль) соединения (IV) и 0,3 мл SnCl_4 в 16 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 4,5 ч при 20° С, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и водой. Дихлорэтан отгоняли в вакууме, остаток растворяли в бензоле и наносили на колонку с 600 г силикагеля. Системой А вымывали примесь углевода, затем системой Б вымывали смесь аномеров (Va) и (Vб). Выход 7,7 г (68%). Раствор 7,7 г смеси ацилнуклеозидов (Va) и (Vб) в 100 мл 1 н. метилата натрия в метаноле перемешивали 5 ч при 20° С, нейтрализовали дауэксом-50 (H^+) до pH 7, смолу отделяли, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и наносили на колонку с 300 г силикагеля. Этилацетатом вымывали метилтолулат, затем системой В β -аномер (VIб). Выход 1,5 г (31%). УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 268 нм, ϵ 8400. ИК-спектр: 3420, 1720, 1660 см^{-1} . Спектр КД: $\lambda_{\text{макс}}$ 272, $[\theta]$ 9570. Спектр ПМР в CD_3OD , δ , м.д.: 8,41с (1H, 6-H); 6,29т (1H, $J_{1'2'} = J_{1'2''}$ 6,8 Гц, 1'-H); 4,36 м (1H, 3'-H); 4,00 м (1H, 4'-H); 3,40д (2H, 5'-H, 5''-H); 2,00–2,44 м (2H, 2'-H, 2''-H). M^+ 394. Найдено, %: С 36,78; Н 3,52. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 36,56; Н 3,07.

Системой Г вымывали α -аномер (VIa). Выход 2,4 г (50%). УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 268 нм, ϵ 8600. ИК-спектр: 3420, 1710, 1660 см^{-1} . Спектр КД: $\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм, $[\theta]$ 12 700. Спектр ПМР в CD_3OD , δ , м.д.: 8,29 с (1H, 6-H); 6,20дд (1H, $J_{1'2'}$ 7,4, $J_{1'2''}$ 1,6 Гц, 1'-H); 4,31 м (2H, 3'-H, 4'-H); 3,48–3,80 м (2H, 5'-H, 5''-H); 1,94–2,20 м (1H, 2''-H); 2,44–2,84 м (1H, 2'-H). M^+ 394. Найдено, %: С 36,96; Н 3,67. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 36,56; Н 3,07.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prusoff W. H., Fischer P. H. Basis for the selective antiviral and antitumor activity of pyrimidine nucleoside analogs.— In: Nucleoside analogues. Plenum Publishing Corporation, 1979, p. 281–318.
2. Sequin U. Nucleosides and nucleotides. Part 5. The stereochemistry of oligonucleotides consisting of 2'-deoxy- α -D-ribosides, a study with Dreiding stereomodels.— Experientia, 1973, v. 29, № 9, p. 1059–1062.

3. *Christensen L. P., Broom A. D., Robins M. J., Bloch A.* Synthesis and biological activity of selected 2,6-disubstituted-(2-deoxy- α - and - β -D-erythro-pentofuranosyl) purines.— *J. Med. Chem.*, 1972, v. 15, № 7, p. 735—739.
4. *Peery A., LePage G. A.* Nucleotide formation from α - and β -2'-deoxythioguanosine in extracts of murine and human tissues.— *Cancer Res.*, 1969, v. 29, № 3, p. 617—623.
5. *Bennett L. L., Allan P. W., Hill D. L., Thomas H. J., Carpenter J. W.* Metabolic studies with an α -nucleoside, 9- α -D-arabinofuranosyl-8-azaadenine.— *Mol. Pharmacol.*, 1976, v. 12, № 2, p. 242—252.
6. *Бектемиров Т. А., Чекунова Э. В., Анджапаридзе О. Г., Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Преображенская М. Н.* Изучение противовирусной активности аномерных 5-замещенных 2'-дезоксипуридинов.— *Вопр. вирусологии*, 1979, № 6, с. 603—606.
7. *Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Ворновицкая Г. И., Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Иванова Т. П., Ярцева И. В., Преображенская М. Н.* Синтез и изучение 5-полифторалкил- и 5-полифторалкоксиметил-2'-дезоксипиримидиновых нуклеозидов.— *Биоорг. химия*, 1979, т. 5, № 1, с. 41—46.
8. *Niedballa U., Vorbrüggen H.* A general synthesis of N-glycosides. 6. On the mechanism of the stannic chloride catalyzed silyl Hilbert-Johnson reaction.— *J. Org. Chem.*, 1976, v. 41, № 12, p. 2084—2090.
9. *De Clercq E., Descamps J., Huang G. F., Torrence P. F.* 5-Nitro-2'-deoxyuridine and 5-nitro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate: antiviral activity and inhibition of thymidylate synthetase in vivo.— *Mol. Pharmacol.*, 1978, v. 14, p. 422—430.
10. *Acton E. M., Goerner R. N., Uh H. S., Ryan K. J., Henry D. W., Cass C. E., LePage G. A.* Improved antitumor effects in 3'-branched homologues of 2'-deoxythioguanosine. Synthesis and evaluation of thioguanine nucleosides of 2,3-dideoxy-3-(hydroxymethyl)-D-erythro-pentofuranose.— *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 5, p. 518—525.
11. *Ворновицкая Г. И., Иванова Т. П., Чижиков Г. В., Муханов В. И., Миникер Т. Д., Преображенская М. Н.* Изучение биологической активности нуклеозидов индола. II. Влияние 1- α -L-арабинопиранозидов нитроиндола на синтез нуклеиновых кислот в опухолях и в печени опухолевого организма.— *Химико-фармацевт. ж.*, 1978, т. 9, № 9, с. 14—20.

Поступила в редакцию
5.XII.1980

SYNTHESIS OF ANOMERIC 5-(2-HYDROXYHEXAFLUOROISOPROPYL)-2'-DEOXYURIDINES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMETABOLITE AND ANTIVIRAL PROPERTIES

MELNIK S. Ya., BAKHMEDOVA A. A., NEDOREZOVA T. P.,
VORNOVITSKAYA G. I., PREOBRAZHENSKAYA M. N., AVETISYAN E. A.,
GERMAN L. S., POLYSHCHUK V. R., CHEKUNOVA E. V., BEKTEMIROV T. A.,
ANDZHAPARIDZE O. G.

All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow;
Institute of Organo Element Compounds, Academy of Sciences of the USSR,
Moscow; Moscow Research Institute of Viral Preparations, Ministry
of Health of the USSR, Moscow

5-(2-Hydroxyhexafluoroisopropyl)uracil was synthesized by interaction of uracil with hexafluoroacetone hydrate. Its glycosylation by the trimethylsilyl method with 2-deoxy-3,5-di-O-p-toluoyl- α -D-ribofuranosyl chloride and subsequent deacylation led to anomeric 5-(2-hydroxyhexafluoroisopropyl)-2'-deoxyuridines. The anomers are not cytotoxic in CaOv cell culture. The α -anomer produces a marked inhibiting effect on HSV-1 in vitro and in vivo and has no effect on vaccinia virus replication. Fifty per cent toxic dose and chemotherapeutic index were determined for α -anomer. The comparison of concentrations which block deoxyuridine and thymidine incorporation into DNA of HSV-infected cells allowed to conclude that α -anomer of 5-(2-hydroxyhexafluoroisopropyl)-2'-deoxyuridine is not a selective thymidylate synthetase inhibitor; it does not affect the activity of thymidine kinase isolated from the spleen of hepatoma bearing rats.