



УДК 547.854.4'455.466.057

© 1991 г.

С. Я. Мельник, А. А. Вахмедова, Ш. В. Ярцева,
М. Н. Преображенская*, О. А. Загуляева**,
В. П. Мамарев***

ПОИСК АНТИМЕТАБОЛИТОВ СРЕДИ НУКЛЕОЗИДОВ 5-ТРИМЕТИЛСИЛИЛУРАЦИЛА И ИХ НЕГЛИКОЗИДНЫХ АНАЛОГОВ

Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР, Москва;

*Всесоюзный научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
АМН СССР, Москва;

**Новосибирский институт органической химии СО АН СССР

Реакцией 2'-дезоксиг-5-триметилсилил(Tms)уридина с метансульфохлоридом в пиридине получали соответствующее 3',5'-ди-О-мезилпроизводное, которое действием толуилата лития в DMF превращали в 2,3'-ангидро-1-(2-дезоксиг-5-О-п-толуил-β-D-ксилофуранозил)-5-Tms-урацил. В аналогичных условиях из 1-(2-дезоксиг-3,5-ди-О-мезил-α-D-рибофуранозил)-5-Tms-урацила образуется 1-(2,3-дидезоксиг-5-О-п-толуил-α-D-глицеро-пент-2-инофуранозил)-5-Tms-урацил. Последовательным взаимодействием ангидронуклеозида с LiN₃ в DMF и дезацилированием с MeONa в метаноле синтезировали 3'-азидо-2',3'-дидезоксиг-5-Tms-уридин, который гидрированием с 10% Pd/C в этаноле превращали в 3'-амино-2',3'-дидезоксиг-5-Tms-уридин. Из 5-Tms-урацила и 2,3-дигидрофурана сильильным методом в дихлорэтаноле в присутствии SnCl₄ синтезировали 1-(2-тетрагидрофуранил)-5-Tms-урацил. В аналогичных условиях из 5-Tms-урацила и 1,3-дибензилокси-2-ацетоксиметилглицерина с последующим дебензилированием получали 1-[1,3-диокси-2-пропокси]метил]-5-Tms-урацил. Структура синтезированных соединений изучена методами УФ-, ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Ни одно из полученных соединений не обладает цитотоксическими свойствами *in vitro*. Ациклонуклеозид в концентрации 250 мкг/мл не влияет на репликацию вирусов простого герпеса HSV-1 и осповакцины *in vitro*. 3'-Азидонуклеозид в дозе 100—750 мг/кг, как и тетрагидрофуранильное производное в дозе 160—800 мг/кг, не увеличивает продолжительность жизни мышей с лейкозом P388.

Ранее, при изучении 5-(триалкилсилил)пиримидиновых нуклеозидов, было обнаружено, что 1-(2-дезоксиг-α-D-рибофуранозил)-5-Tms-урацил (VII) обладает выраженной противовирусной активностью в отношении HSV-1 и HSV-2 *in vitro* и *in vivo* [1, 2]. Углубленное изучение этого соединения выявило его благоприятные фармакологические характеристики, и в настоящее время препарат находится на завершающем этапе доклинических исследований.

При расширении поиска антиметаболитов в ряду 5-триалкилсилилпроизводных пиримидиновых нуклеозидов оказалось, что переход от аномерных 2'-дезоксиг-5-Tms-уридинов к соответствующим 2'-дезоксигцитидинам, равно как и замена остатка 2-дезоксиг-D-рибозы в α-нуклеозиде (VII) на D-арабинозу или введение в пиримидиновое кольцо вместо 5-Tms-группы триэтилсилильного заместителя, приводит к исчезновению у аналогов цитотоксических и противогерпетических свойств [1].

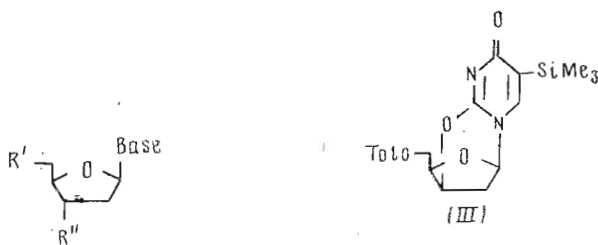
Для получения антиметаболитов с потенциальными противоопухолевыми или антиретровирусными свойствами представляется перспективным синтез 3'-модифицированных 2',3'-дидезоксиг-, а также 2',3'-дидегидро-2',3'-дидезоксинуклеозидов [3, 4]. В качестве потенциальных противогерпетических препаратов интенсивно изучаются негликозидные

Принятые сокращения: Tms — триметилсилил, Ms — мезил (метансульфонил), Tol — толуил (p-CH₃C₆H₄CO-).

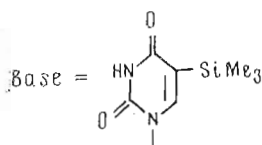
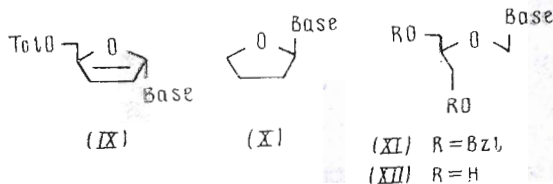
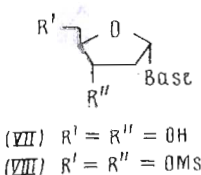
аналоги нуклеозидов, в частности аналоги 9-[2-гидроксиэтокси)метил]-гуанина (ацикловира) [5—8].

В настоящем сообщении описан синтез 3'-азидо- и 3'-аминопроизводного 2',3'-дидезокси-5-Tms-уридина, осуществлен ряд превращений α -аномера 2'-дезоксидеокси-5-Tms-уридина (VII), а также получены негликозидные аналоги нуклеозидов 5-Tms-урацила, в которых углеводная часть заменена на 1,3-дигидроксипропоксиметильный или тетрагидрофуранильный остаток.

По схеме, описанной в работе [9], 2'-дезоксидеокси-5-Tms-уридин (I) превращали в 3',5'-ди-О-мезилпроизводное (II), из которого при взаимодействии с толуилатом лития в DMF (100° С, 4 ч) вместо ожидаемого 2,3'-ангидро-1-(2-дезоксидеокси- β -D-ксилофуранозил)-5-Tms-урацила получали его 5'-О-толуилпроизводное (III). Раскрытие ангидроцикла в соединении (III) действием LiN₃ в DMF при 110° С в течение 2,5 ч привело к 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5'-О-*n*-толуил-5-Tms-уридину (IV), который метанолизом превращали в 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-Tms-уридин (V). Гидрировали 3'-азидогруппу соединения (V) в присутствии Pd/C в этаноле в течение 4 ч с образованием 3'-амино-2',3'-дидезокси-5-Tms-уридина (VI).



- (I) R' = R'' = OH
 (II) R' = R'' = OMs
 (IV) R' = OTol, R'' = N₃
 (V) R' = OH, R'' = N₃
 (VI) R' = OH, R'' = NH₂



С целью использования описанной последовательности реакций для модификации 1-(2-дезоксидеокси- α -D-рибофуранозил)-5-Tms-урацила (VII) его превращали в соответствующее 3',5'-ди-О-мезилпроизводное (VIII). Однако при взаимодействии соединения (VIII) с толуилатом лития в DMF при 100° С в течение 2,5 ч вместо ожидаемого 2,3'-ангидронуклеозида выделяли 1-(2,3-дидезокси-5'-О-*n*-толуил- α -D-глицеро-пент-2-енофуранозил)-5-Tms-урацил (IX).

Для получения тетрагидрофуранильного аналога нуклеозида 5-Tms-урацил стандартным методом превращали в 2,4-бис-О-Tms-производное, которое конденсировали с 2,3-дигидрофураном в дихлорэтаноле в присутствии SnCl₄. С использованием колоночной хроматографии выделяли 1-(2-тетрагидрофуранил)-5-Tms-урацил (X).

Для получения ациклического аналога нуклеозида 5-Tms-урацила конденсировали 2,4,5-трис-Tms-урацил с 1,3-ди-О-бензил-2-ацетоксиметил-глицерином в дихлорэтаноле в присутствии SnCl_4 . Производное глицерина синтезировали по методике, описанной в работе [10], с заменой высоковакуумной перегонки при выделении промежуточного 1,3-ди-О-бензил-глицерина на колоночную хроматографию. Образующийся при конденсации 1-(1,3-добензилокси-2-пропокси)метил]-5-Tms-урацил (XI) действием циклогексена и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в этаноле при кипении превращался в 1-(1,3-дигидрокси-2-пропокси)метил]-5-Tms-урацил (XII).

Для подтверждения структуры синтезированных соединений использовали данные УФ-, ИК- и ^1H -ЯМР-спектров. В УФ-спектре ангидронуклеозида (III) по сравнению с исходным 3',5'-ди-О-мезилатом (II) наблюдается bathochrome смещение максимума поглощения пиримидинового цикла, однако наличие в соединении (III) 5'-О-толуильной группы затрудняет определение величины этого смещения. В ИК-спектрах нуклеозидов (IV) и (V) имеется полоса поглощения при 2100 см^{-1} , свидетельствующая о наличии в них азидогруппы. В ^1H -ЯМР-спектрах (таблица) при переходе от 3',5'-ди-О-мезильного производного (II) к ангидронуклеозиду (III) наблюдается уменьшение констант спин-спинового взаимодействия $J_{1',2'a}$, $J_{1',2'b}$, $J_{2'a,3'}$ и $J_{2'b,3'}$ при незначительных изменениях величин химических сдвигов протонов $\text{H}1'$, $\text{H}2'a$, $\text{H}2'b$ и $\text{H}3'$, что было отмечено для соответствующих производных и других 5-замещенных 2'-дезоксинуридинов [11]. Раскрытие ангидроцикла в соединении (III) с образованием 3'-азидонуклеозида (IV) сопровождается значительным сдвигом в сильное поле сигнала $\text{H}3'$. Магнитная эквивалентность протонов $\text{H}2'a$ и $\text{H}2'b$, наблюдаемая в ^1H -ЯМР-спектре 3'-азидопроизводного (V), и, как следствие этого, совпадение их химических сдвигов и величин констант спин-спинового взаимодействия, по-видимому, характерно для 3'-азидо-2',3'-дидезоксинуклеозидов [11, 12]. Превращение 3'-азидо- (V) в 3'-амино-2',3'-дидезокси-5-Tms-уридин (VI) сопровождается смещением в сильное поле сигналов $\text{H}2'a$ и $\text{H}3'$. Для α -нуклеозида (VIII) по сравнению с соответствующим β -аномером (II) отличительной чертой ^1H -ЯМР-спектра является смещение в слабое поле сигналов $\text{H}2'a$ и $\text{H}4'$, связанное с дезэкранирующим влиянием агликона [1].

При изучении *in vitro* на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv ни одно из синтезированных соединений не проявило выраженных цитотоксических свойств. Ациклонуклеозид (XII) в концентрации 250 мкг/мл не влияет на репликацию вирусов простого герпеса HSV-1 и осповакцины *in vitro*. 3'-Азидонуклеозид (V) в дозе 100—750 мг/кг, как и соединение (X) в дозе 160—800 мг/кг, не увеличивает продолжительность жизни мышей с лейкозом P388.

Авторы выражают признательность Э. В. Чекуновой, С. С. Маренниковой (Научно-исследовательский институт вирусных препаратов АМН СССР) и О. С. Жуковой, Н. Я. Юрченко (Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР) за исследование противовирусных, цитотоксических и противоопухолевых свойств синтезированных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ), внутренний стандарт — тетраметилсилан. УФ-спектры получены на спектрофотометре Spereord UV — VIS (ФРГ), длина оптического пути 1 см, растворитель — этанол. ИК-спектры сняты на приборе Perkin — Elmer 283 (США) в таблетках с KBr. Для ТСХ использовали силуфол UV₂₅₄ (Kavalier, ЧСФР), препаративную хроматографию проводили на пластинках (20 × 20 см), используя силикагель LSL₂₅₄ 5—40 мкм (Chemapol, ЧСФР) при толщине слоя 1 мм. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 40—100 мкм (Chemapol, ЧСФР). Для хроматографии использовали смеси растворителей: хлороформ — метанол, 20 : 1 (А), 15 : 1 (Б), 10 : 1 (В), 4 : 1 (Г) и этилацетат — метанол, 7 : 1 (Д).

Данные спектров ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, м.д.											Растворитель
	H6	H1'	H2'a	H2'b	H3'	H4'	H5'a	H5'b	Другие прогоны			
II	7,24	6,13	2,66	2,59	5,38	4,45	4,55	4,51	9,49 (1H, NH), 3,13, 3,08 (6H, Ms) 0,26 (9H, Me ₃ Si)			CDCl ₃
III	7,52	6,04	2,62	2,55	5,43	4,33	4,62-4,50	4,51	7,82, 7,29, 2,37 (7H, Tol), 0,15 (9H, Me ₃ Si)			DMSO-d ₆
IV	7,43	6,07	2,59	2,52	4,50	4,30	4,56	4,51	7,87, 7,27, 2,39 (7H, Tol), 0,07 (9H, Me ₃ Si)			CD ₃ OD
V	7,85	6,19	2,42	2,42	4,35	3,96	3,83	3,74	0,22 (9H, Me ₃ Si)			CD ₃ OD
VI	7,73	6,25	2,35-2,00		3,69	3,88	3,66	3,60	5,16 (1H, OH ^{5'}), 0,16 (9H, Me ₃ Si)			DMSO-d ₆
VIII	7,31	6,30	2,93	2,50	5,29	4,85	4,40	4,36	9,27 (1H, NH), 3,14, 3,07 (6H, Ms) 0,25 (9H, Me ₃ Si)			CDCl ₃
IX	7,46	6,30	2,94	2,51	5,34	4,89	4,44	4,38	3,17, 3,15 (6H, Ms)			CD ₃ OD
	6,96	5,97	6,40	-	7,10	5,24	4,49	4,45	7,92, 7,24, 2,41 (7H, Tol), 0,21 (9H, Me ₃ Si)			CDCl ₃
X	7,12	6,04	6,51	-	7,02	5,38	4,48	4,44	7,90, 7,28, 2,39 (7H, Tol), 0,21 (9H, Me ₃ Si)			CD ₃ OD
XI	7,32	5,95	2,35	2,12-1,90 (2H)		4,19 3,97 (2H)	-	-	0,22 (9H, Me ₃ Si)			CD ₃ OD
	7,47	5,26 (2H)	-	-	3,60-3,40				11,17 (1H, NH), 7,40-7,15 (10H, 2Ph), 4,46 (4H, 2OCH ₃), 0,14 (9H, Me ₃ Si)			DMSO-d ₆
XII	7,49	5,30 (2H)	-	-					0,23 (9H, Me ₃ Si)			CD ₃ OD

(окончание таблицы)

Соединение	Константы спин-спинового взаимодействия, Гц										Растворитель
	1', 2'a	1', 2'b	2'a, 2'b	2'a, 3'	2'b, 3'	3', 4'	4', 5'a	4', 5'b	5'a, 5'b		
II	6,5	7,2	14,8	3,0	7,1	3,0	4,1	3,4	11,4	CDCl ₃	
III	<1,0	3,3	~14,0	<1,0	~3,0	~3,0				DMSO-d ₆	
IV	6,6	6,6	14,5	4,2	6,6	3,0	3,5	4,5	12,4	CD ₃ OD	
V	6,4	6,4		6,4	6,4	4,6	3,1	3,1	11,9	CD ₃ OD	
VI	~6,3	6,3								DMSO-d ₆	
VIII	7,3	2,4	15,6	7,3	2,2	1,8	3,5	4,0	11,5	CDCl ₃	
	7,3	2,3	15,8	7,3	~1,5	~1,5				CD ₃ OD	
IX	6,0	—	—	1,7	—	5,3	3,6	4,2	11,7	CDCl ₃ *	
	6,0	—	—	1,5	—	5,2				CD ₃ OD**	
X	6,6	3,4								CD ₃ OD	

* J_{1',3'} 1,5; J_{1',4'} 2,3; J_{2',4'} 1,7.** J_{1',3'} 1,5; J_{1',4'} 2,3; J_{2',4'} 1,5.

3',5'-Ди-О-метансульфонил-2'-дезоксиг-5-Тмс-уридин (II). К раствору 6 г (20 ммоль) 2'-дезоксиг-5-Тмс-уридина (I) [1] в 90 мл пиридина добавляли по каплям в течение 20 мин при перемешивании и охлаждении до 0° С 16 мл (24,2 г, 210 ммоль) метансульфохлорида. Через 1 ч при 20—22° С реакционную смесь выливали в 600 мл воды со льдом, воду декантировали, оставшееся масло растворяли в 300 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно водой (2 × 100 мл), насыщенным раствором KHSO₄ (2 × 80 мл), снова водой (2 × 100 мл), упаривали в вакууме. Получали 7,7 г (84,4%) 3',5'-димезилата (II), хроматографически однородного в системе А. УФ-спектр: λ_{max} 260 нм, ε 10 800. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3200, 1680, 1660. Найдено, %: С 37,13; Н 4,9; N 6,26; S 13,20. C₁₄H₂₄N₂O₉S₂Si. Вычислено, %: С 36,83; Н 5,3; N 6,14; S 14,05.

2,3'-Ангидро-1-(2-дезоксиг-5-О-п-толуил-β-D-ксилофуранозил)-5-Тмс-урацил (III). Смесь, состоящую из 7,6 г (16,63 ммоль) 3',5'-ди-О-мезилпроизводного (II), 11,6 г (81,7 ммоль) толуилата лития и 120 мл DMF, перемешивали 4 ч при 100° С. Реакционную смесь выливали в 900 мл воды со льдом, выпавший творожистый осадок отделяли, сушили над P₂O₅ и кристаллизовали из метанола. Получали 2,46 г (37%) ангидронуклеозида (III). УФ-спектр: λ_{max} 238 нм, ε 15 700. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3440, 1710, 1670. Найдено, %: С 59,54; Н 6,12. C₂₀H₂₄N₂O₅Si. Вычислено, %: С 59,98; Н 6,04.

3'-Азидо-2',3'-дидезоксиг-5'-О-п-толуил-5-Тмс-уридин (IV). Суспензию 2,36 г (5,9 ммоль) 2,3'-ангидропроизводного (III) и 2,61 г (53,3 ммоль) LiN₃ в 30 мл DMF перемешивали 2,5 ч при 110° С. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток промывали хлороформом (3 × 20 мл), осадок отделяли, фильтрат после упаривания до небольшого объема хроматографировали на пластинах в системе В. Получали 2,06 г (89%) 3'-азидопроизводного (IV). УФ-спектр (λ_{max}, нм (ε)): 243 (14 800), 262 пл. (10 000). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3200, 2100, 1720, 1670.

3'-Азидо-2',3'-дидезоксиг-5-Тмс-уридин (V). Раствор 0,6 г (1,35 ммоль) 5'-О-толуилпроизводного (IV) в 20 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле через 2,5 ч при 20—22° С нейтрализовали дауэксом-50 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору. Смолу отделяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали хроматографией на пластинах в системе В. Получали 0,28 г (64%) соединения (V). УФ-спектр: λ_{max} 262 нм, ε 10 800. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3460, 3200, 2100, 1670, 1610. Найдено, %: С 44,61; Н 5,85. C₁₂H₁₉N₃O₄Si. Вычислено, %: С 44,29; Н 5,89.

3'-Амино-2',3'-дидезоксиг-5-Тмс-уридин (VI). Гидрировали 0,29 г (0,92 ммоль) 3'-азидопроизводного (V) в 20 мл этанола в присутствии 0,15 г 10% Pd/C в течение 4 ч. Окончание реакции контролировали ТСХ в системе Г. Катализатор отделяли, промывали этанолом, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Получали 0,27 г (96%) 3'-аминопроизводного (VI). УФ-спектр: λ_{max} 265 нм, ε 9200. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3420, 1700. Найдено, %: N 13,37. C₁₂H₂₁N₃O₄Si. Вычислено, %: N 14,04.

1-(2-Дезоксиг-3,5-ди-О-метансульфонил-α-D-рибофуранозил)-5-Тмс-урацил (VIII). Раствор 6 г (20 ммоль) 1-(2-дезоксиг-α-D-рибофуранозил)-5-Тмс-урацила (VII) [1] в 90 мл пиридина охлаждали до 0° С и прибавляли при перемешивании 16 мл (210 ммоль) метансульфохлорида. Дальнейшую обработку проводили как описано для получения соединения (II). Получали 6,8 г (74,5%) производного (VIII). УФ-спектр: λ_{max} 262 нм, ε 10 400. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3300, 1710, 1670. Найдено, %: С 37,13; Н 4,90; N 6,26; S 13,20. C₁₄H₂₄N₂O₉S₂Si. Вычислено, %: С 36,83; Н 5,3; N 6,14; S 14,05.

1-(2,3-Дидезоксиг-5-О-п-толуил-α-D-глицеро-пент-2-енофуранозил)-5-Тмс-урацил (IX). Смесь, состоящую из 4,8 г (10,5 ммоль) 3',5'-ди-О-мезилпроизводного (VIII), 7,32 г (51,56 ммоль) LiN₃ и 75 мл DMF, перемешивали 2,5 ч при 100° С. Последующую обработку проводили как описано для получения ангидронуклеозида (III) из соединения (II). Хроматографией на пластинах в системе А выделяли 1,6 г (38%) производного (IX).

1-(2-Тетрагидрофуранил)-5-Тмс-урацил (X). Смесь, состоящую из

1,0 г (5,43 ммоль) 5-Tms-урацила [13], 1 мг $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и 10 мл гексаметиладисилазана, кипятили 8 ч, избыток силилирующего реагента отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 5 мл безводного дихлорэтана, затем с интервалом в 3 ч дважды прибавляли по 0,42 г (0,5 мл, 2,28 ммоль) 2,3-дигидрофурана в 3 мл дихлорэтана и 0,1 мл SnCl_4 в 2 мл того же растворителя. Реакционную смесь промывали последовательно NaHCO_3 (2×10 мл), водой, сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией, вещество элюировали хлороформом. Получали 0,81 г (59%) производного (X). УФ-спектр: λ_{max} 266 нм, ϵ 7000. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3420, 1710, 1600. Найдено, %: С 52,43; Н 7,52; N 10,63; Si 10,59. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С 51,94; Н 7,13; N 11,01; Si 11,04.

1-[(1,3-Дибензилокси-2-пропокси)метил]-5-Tms-урацил (XI). Растворяли 2,4-бис-О-Tms-производное (синтезированное из 2,0 г (10,85 ммоль) 5-Tms-урацила как описано при получении соединения (X)) в 10 мл дихлорэтана, прибавляли к раствору 3,12 г (9,89 ммоль) 1,3-ди-О-бензил-2-ацетоксиметилглицерина [10] в 10 мл дихлорэтана, а затем 0,1 мл SnCl_4 в 4 мл того же растворителя. Реакционную смесь нагревали при кипении 3 ч, охлаждали, промывали последовательно NaHCO_3 (2×10 мл) и водой. После отгонки растворителя в вакууме остаток (2,96 г) очищали колоночной хроматографией в системе В. Получали 2,49 г (48,9%) 1',3'-дибензилоксипроизводного (XI).

1-[(1,3-Дигидрокси-2-пропокси)метил]-5-Tms-урацил (XII). Смесь, состоящую из 0,8 г (1,71 ммоль) 1',3'-дибензилоксипроизводного (XI), 20 мл свежеперегнанного циклогексена, 0,06 г 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ и 10 мл этанола, кипятили в токе азота, прибавляя по 0,02 г свежего катализатора через 8 и 24 ч. По истечении 32 ч реакционную смесь охлаждали, катализатор отделяли, растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0,88 г) очищали хроматографией на пластинах в системе Д. Получали 0,2 г (40,8%) производного (XII). УФ-спектр: λ_{max} 259 нм, ϵ 7200. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3440, 1685, 1610. Найдено, %: С 42,88; Н 6,51; N 9,18. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43,12; Н 7,24; N 9,14.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Миникер Т. Д., Ярцева И. В., Преображенская М. Н., Загуляева О. А., Мамаев В. П., Чекунова Э. В., Маренникова С. С. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 12. С. 1645—1654.
2. Чекунова Э. В., Маренникова С. С., Мельник С. Я., Преображенская М. Н., Загуляева О. А., Мамаев В. П. // Вопр. вирусологии. 1985. № 4. С. 444—446.
3. De Clercq E., Van Aerschoot A., Herdewijn P., Baba M., Pauwels R., Balzarini J. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5, 6. P. 659—671, а также ссылки, цитированные в этой работе.
4. Balzarini J., Kang G.-J., Dalal M., Herdewijn P., De Clercq E., Broder S., Johns D. G. // Mol. Pharmacol. 1987. V. 32. P. 162—167.
5. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G. B., Bauer D. J., Collins P. // Nature. 1978. V. 272. P. 583.
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. P. 5716.
7. De Clercq E., Holy A., Rosenberg I., Sakumura T., Balzarini J., Maudgal P. C. // Nature. 1986. V. 323. P. 464.
8. Miyasaka T., Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1989. № 12. P. 2507—2509.
9. Зайцева В. Е., Дяткина Н. Б., Краевский А. А., Скапцова Н. В., Турина О. В., Гнучев Н. В., Готтмах Б. П., Ажаев А. В. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 670—680.
10. Martin J. C., Dvorak C. A., Smee D. F. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 5. P. 759—761.
11. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Ярцева И. В., Жукова О. С., Яворская Н. П. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 8. С. 1101—1110.
12. Dyatkina N. B., Kraevskii A. A., Azhaev A. V., Yartseva I. V. // Synthesis. 1985. № 4. P. 410—411.
13. Загуляева О. А., Скороходова Л. В., Мамаев В. П. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1976. № 6. С. 92—96.

Поступила в редакцию
7.V.1991

SEARCH FOR ANTIMETABOLITES AMONG THE NUCLEOSIDES OF
5-TRIMETHYLSILYL URACIL AND THEIR NON-GLYCOSIDE ANALOGUES

*All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences of
the USSR, Moscow; *Institute of New Antibiotics, Academy of
Medical Sciences of the USSR, Moscow; **Novosibirsk Institute of
Organic Chemistry, Siberian Division of the Academy of Sciences of the
USSR, Novosibirsk*

The reaction of 2'-deoxy-5-trimethylsilyl(Tms)uridine with methanesulfonyl chloride led to the corresponding 3',5'-di-O-mesyl derivative, which was treated with lithium tosylate in DMF to give 2,3'-anhydro-1-(2-deoxy-5-O-*p*-toluyl- β -*D*-xylofuranosyl)-5-Tms-uracil. Under these conditions 1-(2,3-dideoxy-5-O-*p*-toluyl- α -*D*-glycero-pent-2-enofuranosyl)-5-Tms-uracil was obtained from 1-(2-deoxy- α -*D*-ribofuranosyl)-5-Tms-uracil. Interaction of 2,3'-anhydronucleoside with LiN_3 in DMF and successive deacylation with $\text{MeONa}-\text{MeOH}$ gave 3'-azido-2',3'-dideoxy-5-Tms-uridine. Hydrogenation of this compound with 10% Pd/C in ethanol gave 3'-amino-2',3'-dideoxy-5-Tms-uridine. From 2,4,5-tris-Tms-uracil and 2,3-didehydrofurane in 1,2-dichloroethane in the presence of SnCl_4 1-(2-tetrahydrofuran-1-yl)-5-Tms-uracil was prepared. In a similar way 1-[(1,3-dioxy-2-propoxy)methyl]-5-Tms-uracil was synthesized by condensation of silylated uracil with 1,3-dibenzoyloxy-2-acetoxymethylglycerol followed by the hydrogen transfer hydrogenolysis with cyclohexene — 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. None of the compounds exhibits cytotoxic activity against CaOv in vitro. The acycloderivative in concentration of 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ has no effect on the HSV-1 and vaccinia virus replication in vitro. 3'-Azidonucleoside in dose of 100—750 mg/kg as well as 1-(2-tetrahydrofuran-1-yl)-5-Tms-uracil in dose of 160—800 mg/kg were devoid of antitumour activity against P388 in vivo.