

## 腺嘌呤衍生物的合成及体外抗疱疹病毒活性\*

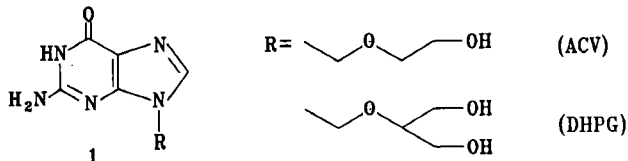
钟 蒙 刘兆鹏 徐丽君 王志玉\*\* 王桂亭\*\*

(山东医科大学药理学系; \*\*病毒教研室, 济南 250012)

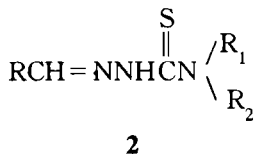
**摘要** 以腺嘌呤为母体,在其9位引入活性基团 N-取代缩氨基硫脲(TSC),设计合成了12个6-氨基-9-(N<sup>4</sup>-取代乙醛缩氨基硫脲)嘌呤衍生物(4a~l),并进行了体外抗单纯疱疹病毒I型(HSV-1),II型(HSV-2),水痘-带状疱疹病毒(VZV)活性试验及细胞毒性试验。结果表明,除化合物4e及4f对HSV-1及VZV有较高活性外,其余化合物对上述两种病毒的活性均不明显。另外,将4e与4f分别与无环鸟苷(ACV)联合用药,其最小抑制浓度(MIC)及细胞毒性(MCC)均显著下降。

**关键词** 腺嘌呤衍生物;缩氨基硫脲;抗疱疹病毒

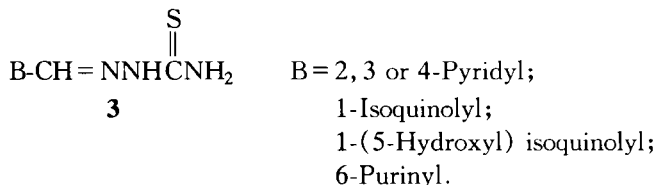
病毒性疾病是一类分布广、发病率高,对人类健康危害极大的疾病<sup>[1]</sup>。核苷类衍生物是目前临床治疗病毒性疾病的主要药物。早期研究表明,核苷类药物与底物酶键合时,其侧链糖并非必需呈完整的环状结构<sup>[2]</sup>。因此,人们对核苷类化合物进行结构修饰,合成了大量非环状核苷衍生物或类似物,筛选出许多高活性的抗病毒药物<sup>[3]</sup>。其中无环鸟苷(ACV)及二羟基丙氧甲基鸟嘌呤(DHPG)已先后用于临床,其结构如下:



缩氨基硫脲类(TSC)衍生物有广泛的生物活性,对许多病毒有活性<sup>[4]</sup>。其结构为:



而氨基硫脲与杂环醛类化合物缩合生成的杂环类缩氨基硫脲有抑制疱疹病毒的作用,对核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase)及许多DNA病毒亦有较强的抑制作用<sup>[5]</sup>,结构为:



鉴于上述事实,我们将腺嘌呤与活性基团-缩氨基硫脲(TSC)连接,以腺嘌呤替代杂环,设计合成了一类腺嘌呤衍生物9-(N<sup>4</sup>-取代乙醛缩氨基硫脲)腺嘌呤衍生物。其结构与开环核苷类似物相似(图1)。

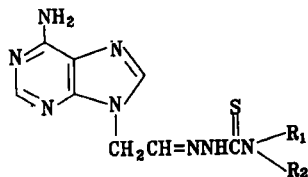


Fig 1 Structure of 9-( $N^4'$ -substituted acetaldehyde thiosemicarbazone) adenine derivatives.

经上述结构改造的化合物,设想有可能作为某些病毒特异酶的底物,扰乱病毒复制的某一过程。期望能筛选出高效、低毒的抗病毒化合物。

本研究以腺嘌呤为起始物,在其  $N-9$  位引入乙醛,然后与  $N^4'$ -不同取代基的氨基硫脲缩合,制得一系列目标化合物。其理化数据见表 1。合成路线见图 2。

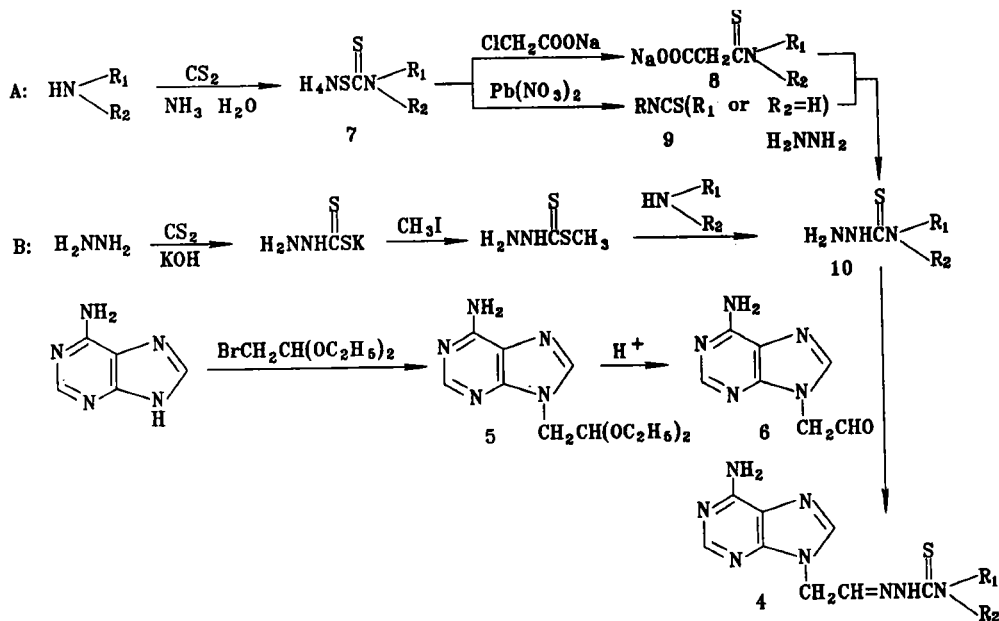


Fig 2 Route of synthesis of compounds 4a~l.

中间体 10 可经 A, B 两种途径制备。方法 A 适用于芳香胺,若芳环上的取代基为供电子基团时,经异硫氰酸苯酯制备化合物 10,纯度较高,但总收率较低;若芳环上含吸电子基团,只能经化合物 7→8 的途径制备中间体 10,此合成路线操作简便,总收率较高。方法 B 适用于脂肪胺。化合物 6 无需分离,可直接与中间体 10 反应得目标产物。

将受试化合物配成不同浓度,与待测病毒同时加入细胞培养瓶内,分别对单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1), 水痘-带状疱疹病毒 (VZV-J<sub>1</sub>) (均在原代兔肾细胞培养液内) 和单纯疱疹病毒 II 型 (HSV-2) (在原代人胚细胞培养液内) 进行抗病毒活性测试。化合物 4e 和 4f 做了细胞毒性试验,并分别与无环鸟苷 (ACV) 联合用药。对 HSV-1 及 VZV 两种病毒进行活性测试及细胞毒性试验,结果列于表 2。化合物 4e 与 4f 对 HSV-1 及 VZV-J<sub>1</sub> 较敏感;所有化合物对 HSV-2 均不敏感;当 4e 与 4f 分别与 ACV 联合应用时,其 MIC 均明显降低。由三者单独使用时的  $20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ,  $40 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  及  $10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  降至  $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  和  $6 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , 而相应的细胞毒性亦显著下降 ( $P < 0.01$ ), 毒性剂量分别降低了 50% 和 60%。这与其他学者类似的研究结果相符<sup>[6]</sup>。

Tab 1 Physical constants and spectral data of compounds 4a~1



Compd.	Formula	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MP(°C)	Yield(%)	IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> HNMR(DMSO-d <sub>6</sub> ), δ ppm
4a	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> S·HCl·3H <sub>2</sub> O	H	H	172~174	45	3420~2800, 1690, 1600, 1520, 1420, 1230	11.44(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 8.53(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.50(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 8.18(1H, br, N <sup>4</sup> -H); 7.60(1H, t, J = 3.9 Hz, N <sup>1</sup> -CH); 5.10(2H, d, J = 3.9 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> )
4b	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S·0.5HCl·1.5H <sub>2</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	175~177	75	3380~2970, 1690, 1660, 1600, 1550, 1520, 1420, 1390, 1250	11.42(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 8.37(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.35(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 8.11(1H, q, N <sup>4</sup> -H); 7.51(1H, t, J = 4.6 Hz, N <sup>1</sup> -CH); 5.01(2H, d, J = 4.6 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 2.93(3H, d, J = 4.4 Hz, CH <sub>3</sub> )
4c	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S·H <sub>2</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	113~114	57	3400, 3330, 3180, 1670, 1610, 1580, 1480, 1430, 1370, 1260, 700	11.33(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 8.16(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.14(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.87(1H, t, N <sup>4</sup> -H); 7.50(1H, t, J = 4.4 Hz, N <sup>1</sup> -CH); 4.96(2H, d, J = 4.4 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 3.45(2H, q, J = 7.0, 13.2 Hz, N <sup>4</sup> -CH <sub>2</sub> ); 1.46, 1.22(4H, m, 2 × CH <sub>2</sub> ); 0.87(3H, t, J = 7.5 Hz, CH <sub>3</sub> )
4d	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S·HCl·3H <sub>2</sub> O			191~193	49	3420~2690, 1690, 1620, 1520, 1420, 1230, 1020	11.60(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 8.54(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.51(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.49(1H, t, J = 4.9 Hz, N <sup>1</sup> -CH); 4.61(2H, d, J = 4.8 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 3.58~1.59(10H, m, CyC-C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> )
4e	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS·HCl·H <sub>2</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	200~203	90	3370, 3160~2830, 1710, 1640, 1610, 1560, 1460, 1420, 1250, 1070	11.50(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.41(1H, m, OH); 8.50(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.47(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.83(1H, t, N <sup>4</sup> -H); 7.55(1H, t, J = 4.4 Hz, N <sup>1</sup> -CH); 5.08(2H, d, J = 4.4 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 3.50(4H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )

continued

Compd.	Formula	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MP(°C)	Yield(%)	IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> HNMR(DMSO-d <sub>6</sub> ), δ ppm
<b>4f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> S·1.5H <sub>2</sub> O	H	-CH <sub>2</sub> -Ph	134~136	80	3380, 3330, 3150, 1690, 1600, 1560, 1520, 1420, 1300, 730, 690	11.56(1H, brs, N <sup>2</sup> -H); 8.60(1H, t, J = 6.0 Hz, N <sup>4</sup> -H); 8.17(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.13(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.53(1H, t, J = 4.9 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.37~7.19(7H, br, m, NH <sub>2</sub> , aromatic); 4.95(2H, d, J = 4.9 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 4.75(2H, d, J = 6.0 Hz, Ph-CH <sub>2</sub> )
<b>4g</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> S·0.5HCl·0.5H <sub>2</sub> O	H	Ph	196~198(d)	74	3310~2480, 1690, 1600, 1560, 1520, 1440, 1260, 760, 700	11.86(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.31(1H, br, N <sup>4</sup> -H); 8.58(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.48(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.66(1H, t, J = 4.2 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.53~7.17(5H, m, aromatic); 5.15(2H, d, J = 3.9 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> )
<b>4h</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> OS·HCl·H <sub>2</sub> O	H	<i>p</i> -OH-Ph	198~200(d)	91	3320, 3180~2700, 1690, 1640, 1600, 1530, 1440, 1430, 1250, 1200, 840	11.68(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.37(1H, s, OH); 8.81(1H, s, N <sup>4</sup> -H); 8.57(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.48(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.62(1H, t, J = 4.2 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.22~6.69(4H, m, aromatic); 5.13(2H, d, J = 4.2 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> )
<b>4i</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>8</sub> SCI·2.5H <sub>2</sub> O	H	<i>p</i> -Cl-Ph	190~192(d)	65	3440, 3320, 3120, 1690, 1635, 1600, 1530, 1410, 1270, 780, 720	11.89(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.72(1H, s, N <sup>4</sup> -H); 8.53(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.46(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.65(1H, t, J = 4.4 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.56~7.40(4H, m, aromatic); 5.13(2H, d, J = 4.4 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> )
<b>4j</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> S	H	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -Ph	206~208(d)	70	3320, 3080, 1680, 1600, 1550, 1520, 1420, 1350, 1260, 810	11.74(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.53(1H, s, N <sup>4</sup> -H); 8.36(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.29(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.62(1H, t, J = 4.4 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.36~7.13(4H, m, aromatic); 5.07(2H, d, J = 4.4 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 2.28(3H, s, CH <sub>3</sub> )
<b>4k</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> S	H	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> -Ph	117~119	45	3290, 3210, 1690, 1640, 1600, 1560, 1510, 1470, 1390, 1280, 750	11.74(1H, s, N <sup>2</sup> -H); 9.37(1H, s, N <sup>4</sup> -H); 8.27(1H, s, C <sub>8</sub> -H); 8.20(1H, s, C <sub>2</sub> -H); 7.64(1H, t, J = 4.2 Hz, N <sup>1</sup> =CH); 7.22~7.08(4H, m, aromatic); 5.04(2H, d, J = 4.2 Hz, N <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub> ); 2.19(3H, s, CH <sub>3</sub> )
<b>4l</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> S	CH <sub>3</sub>	Ph	176~178(d)	51	3320~2900, 1670, 1615, 1580, 1430, 1370, 1250, 760, 700	

Elemental analyses for C, H, N and Cl of all compounds are within ±0.5% of the theoretical values.

Tab 2 *In vitro* antiviral activity of compounds 4a~l

Compd	Min inhibitory concn* ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )			Min cytotoxic concn( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )
	HSV-1	HSV-2	VZV-J <sub>1</sub>	
ACV	10	100	20	4000
4a	>200	300	>200	-
4b	>200	300	>200	-
4c	>200	>300	>200	-
4d	>200	>300	>200	-
4e	20	>300	20	5000
4f	40	>300	20	250
4g	>200	>300	>200	-
4h	>200	>300	>200	-
4i	>200	>300	>200	-
4j	>200	>300	>200	-
4k	>200	>300	>200	-
4l	>200	>300	>200	-
4e+ Acv[1:1]	2	-	2	10000
4f+ Acv[1:1]	6	-	6	750

\* Minimum inhibitory concentration [MIC] of compounds 4a~l in primary rabbit kidney cell cultures with HSV-1, VZV-J<sub>1</sub>, and in primary human embryo cell cultures with HSV-2.

## 实 验 部 分

熔点用 X<sub>4</sub>-型显微熔点仪测定,温度未校正;红外光谱仪为 Perkin-Elmer 783 型, KBr 压片;元素分析用 Carlo Erba 1106 型仪测试;核磁共振仪为 JEOL JSX-400 FT 型; DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂, TMS 为内标;质谱仪为 JEOL JMS-D 300 GS 型。

### 溴代乙醛缩二乙醇

按文献<sup>[7]</sup>方法制备,收集 bp 84~85°C/43.5 Pa 馏分;收率 77% (bp 64~65°C/23.2 Pa;收率 77%)<sup>[7]</sup>。

### N<sup>4</sup>-苯氨基硫脲

按文献<sup>[8]</sup>方法制备, mp 138~139°C; 收率 53% (138~140°C, 55%)<sup>[8]</sup>。除 N<sup>4</sup>-对氯苯基氨基硫脲外,其余 4 个 N<sup>4</sup>-芳香取代氨基硫脲均参照该法制备。

### N<sup>4</sup>-苄胺基氨基硫脲

按文献<sup>[9]</sup>方法制备。mp 122~124°C; 收率 54% (126~127.5°C, 43%)<sup>[9]</sup>。其他 5 个 N<sup>4</sup>-脂肪取代基氨基硫脲均参照上述方法制得。

### 对氯异硫氰酸苯酯(9)

按文献<sup>[10]</sup>方法制备。将对氯苯胺 12.8 g (0.100 mol), CS<sub>2</sub> 12 g (0.156 mol) 及 95% 乙醇 18 ml 混合,在室温下加入浓氨水 16.3 g (0.126 mol)。在用塞子塞好的瓶中(盖上手巾)将上述悬浮液不断振摇,直到溶液呈棕黄色澄清液为止。溶液放出大量热,室温下静置一段时间后,即有桔黄色中间体对氯苯基氨基硫羧甲酸铵晶体析出,静置过夜、滤集,乙醚洗涤。将上述晶体溶于冷水 600 ml 中,搅拌下慢慢加入硝酸铅 34.8 g (0.105 mol) 配成的溶液 90 ml。继续搅拌 15~20 min,然后经水蒸气蒸馏至盛有少量水(加入几滴浓硫酸)的接收器中,产物凝结后将其分离,低温干燥得白色针状结晶 74 g, mp 44~45°C, 收率 43% (46.5°C, 70%)<sup>[11]</sup>。

### $N^4$ -对氯苯基氨基硫脲

按文献<sup>[12]</sup>方法制备。对氯异硫氰酸苯酯 19 g(0.011 mol) 加到乙腈 10 ml 中, 加热至使对氯异硫氰酸苯酯全溶时, 加入 85% 水合肼 0.52 g(0.014 mol), 立刻出现沉淀, 搅拌下温热反应 3 h, 冷却后过滤。依次用水、乙醚洗涤沉淀物, 干燥, 得白色晶体 19 g, 收率 94%; mp 181~184°C (分解)(180°C, 95%)<sup>[12]</sup>。

### 9-(2,2-二乙氧基乙基)腺嘌呤(5)

腺嘌呤 5.4 g(0.04 mol), 无水  $K_2CO_3$  6 g(0.043 mol) 及无水 DMF 80 ml 混合, 形成混悬液。搅拌下将混悬液加热升温(内温)至 120°C, 于 90 min 内, 将溴代乙醛缩二乙醇 9.6 g(0.049 mol) 滴加到上述混合液内, 回流 14 h。随着反应进行, 混悬液颜色逐渐变深, 最后呈深土褐色。趁热过滤, 用无水 DMF 30 ml 分数次洗涤沉淀物, 合并滤液, 减压浓缩, 置于冰箱内析晶, 结晶用无水乙醇及无水乙醚洗涤, 95% 乙醇重结晶, 得产品 7 g, mp 212~213°C, 收率 70% (212°C, 63%)<sup>[13]</sup>。

### 9-( $N^4$ -对氯苯基乙醛缩氨基硫脲)腺嘌呤(4i)

取 9-(2',2'-二乙氧基乙基)腺嘌呤 1 g(0.004 mol) 溶于  $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl 10 ml 中, 100°C 回流 1 h, 待温度降至 40°C 时, 将已溶解在 95% 乙醇中的  $N^4$ -对氯苯基氨基硫脲 0.8 g(0.004 mol) 加到上述反应液内。40°C 搅拌 14 h, 至出现沉淀, 滤集。重结晶(乙醇-水), 得纯品(4i) 1.05 g, 收率 65%, mp 190~192°C (d)。元素分析  $C_{14}H_{13}N_8SCl\cdot 2.5H_2O$ , 计算值%: C 41.42, H 4.47, N 27.61, Cl 8.73; 实测值%: C 41.76, H 4.05, N 27.87, Cl 8.48。IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3320, 3120, 1690, 1635, 1600, 1530, 1410。<sup>1</sup>HNMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.89(1H, s,  $N^2$ -H), 9.72(1H, s,  $N^4$ -H), 8.53(1H, s,  $C_8$ -H), 8.46(1H, s,  $C_2$ -H), 7.65(1H, t,  $J=4.4 \text{ Hz}$ ,  $N^1$ -CH), 7.56~7.40(4H, m, aromatic), 5.13(2H, d,  $J=4.4 \text{ Hz}$ ,  $N_9$ -CH<sub>2</sub>)。MS  $m/z$  (%): 361( $M^+ + 1$ , 2.96)。

化合物 4a~h, j~l 按同法制得。

致谢 抗 HSV-2 病毒活性由江西医学院微生物教研室郑民实教授承做。

### 参 考 文 献

- 1 Robins RK. Synthetic antiviral agents. *Chem Eng News*, 1986, **64**:28
- 2 Schaeffer HJ, Gurwara S, Vince R, *et al.* Novel substrate of adenosine deaminase. *J Med Chem*, 1971, **14**:367
- 3 Keller PM, Fyfe JA, Beauchamp L, *et al.* Enzymatic phosphorylation of acyclic nucleoside analogs and correlations with antihpetic activities. *Biochem Pharmacol*, 1981, **30**:3071
- 4 Pfau CJ. The thiosemicarbazones. *Handbook Exp Pharmacol*, 1982, **61**:147
- 5 Brockman RW, Sidwell RW, Arnett G, *et al.* Heterocyclic thiosemicarbazones: correlation between structure, inhibition of ribonucleotide reductase, and inhibition of DNA viruses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1970, **133**:609
- 6 左丽, 董熙昌, 孙晓娟. 黄芪 A6 组分与无环鸟苷联合对 I 型单纯疱疹病毒感染小鼠的治疗作用. *中国病毒学*, 1995, **10**:177
- 7 Bedoukian PZ. Synthesis of bromoacetals. *J Am Chem Soc*, 1944, **66**:651
- 8 Shukla HK, Desai NC, Astik RR, *et al.* Studies on some thiosemicarbazones and 1,3,4-thiadiazolines as potential antitubercular and antibacterial agents. *J Indian Chem Soc*, 1984, **61**:168
- 9 McEihinney RS. Derivatives of thiocarbamic acid. Part I. Preparation of 4-substituted

- thiosemicarbazides. *J Chem Soc(c)*, 1966,950
- 10 盖尔曼 H, 勃拉特 A. 主编. 南京大学化学系有机教研室译. 有机合成. 第一集. 北京: 科学出版社, 1957: 361~362
  - 11 Hodgkins JE, Reeves WP. The modified kaluza synthesis III. The synthesis of some aromatic isothiocyanates. *J Org Chem*, 1964, **29**:3098
  - 12 Lieber E, Pillai CN, Hites RD. The reaction of nitrous acid with 4-substituted-thiosemicarbazides. *Can J Chem*, 1957, **35**:832
  - 13 Deol MT, Jones AS, Taylor N. An approach to the synthesis of peptide analogs of oligonucleotides(nucleopeptides). *Tetrahedron Lett*, 1969, **27**:2287

## SYNTHESIS OF ADENINE DERIVATIVES AND THEIR ACTIVITIES AGAINST HERPES VIRUS *IN VITRO*

M Zhong, ZP Liu, LJ Xu, ZY Wang\* and GT Wang\*

(Faculty of Pharmacy; \* Department of Virology, Shandong Medical University, Jinan 250012)

**ABSTRACT** A series of 9-( $N^4$ -substituted acetaldehyde thiosemicarbazone) adenines were synthesized and evaluated for antiherpes virus activity. Compounds **4a** ~ **1** were prepared by condensation of 9-(acetaldehyde) adenine(**6**) and the corresponding  $N^4$ -substituted thiosemicarbazides (**10**). The antiviral effects of all compounds **4a**~**1** were tested *in vitro* in primary rabbit kidney cell cultures infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and varicella-herpes zoster virus(VZV), and in primary human embryo cell cultures infected with herpes simplex virus type 2 (HSV-2). The results showed that the minimum inhibitory concentrations (MIC) of **4e** and **4f** for HSV-1 and VZV were 20, 40, 20 and 20  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , respectively, and other compounds were 200  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . For HSV-2, the MIC of all tested compounds were 300  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . We also evaluated the antiherpetic effect of **4e** (and **4f**) by combination with acyclovir (ACV) in the ratio of 1:1 *in vitro*. The MIC of the combined compounds were 2  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  for **4e** and 6  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  for **4f**, while their minimum cytotoxicities (MCC) in the cell were markedly reduced compared with the individual compounds.

**Key words** Adenine derivatives; Thiosemicarbazones; Antiherpes virus