

УДК 547.853.3 + 577.113.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ДИМЕРОВ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВЫХ АНАЛОГОВ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

© 2024 г. О. В. Андреева^{а,*}, Л. Ф. Сайфина^а, М. М. Шулаева^а, М. Г. Беленок^а,
В. В. Зарубаев^б, А. В. Слита^б, А. С. Волобуева^б, В. Э. Семенов^а, В. Е. Катаев^а

^а Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова — обособленное структурное подразделение
ФГБУН “Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр РАН”,
Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8

^б ФБУН Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

*e-mail: andreeva@iopc.ru

Поступила в редакцию 03.05.2023 г.

После доработки 18.05.2023 г.

Принята к публикации 20.05.2023 г.

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам N3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому N1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазилолалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры показавшие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC₅₀ = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки В3 (IC₅₀ = 4.5 мкМ).

Ключевые слова: гетероциклические соединения, циклопропаны, пирролидины, бициклические структуры, металлокомплексный катализ

DOI: 10.31857/S0514749224040036, EDN: RZMGOA

ВВЕДЕНИЕ

Димеры (биспроизводные) нуклеиновых оснований, а также нуклеозидов получают их ковалентным связыванием полиметиленовым линкером. Открытие двойной спирали ДНК [1] и двух структурных типов связывания пар оснований аденин–тимин и гуанин–цитозин за счет водородных связей (тип Уотсона–Крика, реализуемый в двойных спиралях ДНК [1], и тип Хугстина, реализуемый в G-квадруплексах ДНК и мРНК [2]) вызвало интерес химиков к природе возможных взаимодействий нуклеиновых оснований, расположенных в двойных спиралях и G-квадруплексах ДНК друг над другом по типу вертикальных стопок (стеков). В начале 1960-х гг. появились сведения о том, что пиримидины, пурины и некоторые

нуклеозиды ассоциируются в водных растворах в виде аналогичных вертикальных стопок (стеков) без образования водородных связей [3]. Для исследования взаимодействия между нуклеиновыми основаниями в такого рода структурах в растворах в настоящее время в качестве модельных соединений синтезированы 4 большие серии димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и их производных. В первой серии 2 молекулы урацила, тимина, аденина и их производных были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2–10$) по атомам N¹ [3–9]. Во второй серии 2 молекулы урацила, тимина и их производных, а также теобромина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2–12$) по атомам N³ [10–14]. В третьей серии 2 молекулы урацила, цитозина и их производных были ковалентно связаны лин-

керами различной природы по атомам C^5 [15, 16]. В четвертой серии 2 молекулы тимина были ковалентно связаны полиметиленовым линкером ($n = 2-4$) по атомам N^1 у одной молекулы и N^3 или N^5 у другой [10]. Наиболее интересной оказалась внутримолекулярная циклизация биспроизводных нуклеиновых оснований под действием УФ облучения в циклобутановые димеры с *син*- или *анти*-конфигурацией пиримидиновых фрагментов [4, 9, 10, 12, 14]. Кроме того, была продемонстрирована возможность межмолекулярной циклизации димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований с образованием макроциклов, содержащих 3 или 4 пиримидиновых фрагмента [17].

Что касается синтеза димеров (биспроизводных) нуклеозидов, то он был начат в 1977 г. с получения 1,ω-бис(аденозин- N^6 -ил)алканов [18]. В дальнейшем синтезированы димеры тимидина [19, 20], уридина [21], 2'-дезоксйуридина [22, 23], β-D-ксилофуранозил-5-фторурацила [24], 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидин) [25, 26], в которых нуклеиновые основания были связаны полиметиленовым линкером. Димеры нуклеозидов использовали для синтеза коротких ДНК, в которых пара нуклеиновых оснований двух олигонуклеотидных ветвей была ковалентно связана полиметиленовым линкером [20, 27, 28]. Интересно отметить, что, за редким исключением [24, 25], биологическую активность димеров (биспроизводных) нуклеиновых оснований и нуклеозидов ранее не исследовали.

В продолжение изучения синтеза и биологической активности 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов [29–33] в настоящей работе сообщаем о получении новых димеров 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов и их противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и Коксаки В3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По аналогии с методом [34] синтез целевых соединений проводили по конвергентной схеме, состоящей из пиримидиновой ветви, приводящей к димерам алкинилпиримидинов, и рибофуранозной ветви, приводящей к азиду 2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозы. На заключительном этапе димеры алкинилпиримидинов и азид 2,3,5-три-

O-ацетил-β-D-рибофуранозы вовлекали в катализируемую медью реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Синтез алкинилпиримидинов, проведенный по аналогии с методикой из литературы [30], представлен на схеме 1. Дегидрированием урацила **1** и тимина **2** стехиометрическим количеством гидрида натрия в диметилформамиде (ДМФА) получена смесь моноватриевых солей **4** и **5**, которые алкилировали бромистым пропаргилом, 5-иод-1-пентином и 6-иод-1-гексином с образованием смеси 1- и 3-алкинилпиримидинов. После хроматографирования этой смеси на силикагеле с выходами 38–64% были получены 1-алкинилпроизводные урацила **1a–c** и 1-алкинил-5-метилурацила (тимина) **2a–c**. Затем алкинилурацилы **1a–c** и алкинилтимины **2a–c** были попарно связаны по атомам N^3 сначала пентаметиленовым линкером. Выбор в качестве линкера пентаметиленовой цепочки обусловлен имеющимися данными о том, что именно такое расстояние между урацилсодержащим фрагментом и фармакофорной группой является оптимальным для проявления биологической активности (противомикробной [35] и антихолинэстеразной [36, 37]). Полагая, что в случае целевых димеров настоящего исследования длина полиметиленового линкера, связывающего урацил- и тиминсодержащие фрагменты, может влиять на их противовирусную активность, в качестве линкера были использованы также пропиленовая и гептаметиленовая цепочки.

Кипячением соединений **1a–c** и **2a–c** с 1,5-дибромпентаном в ДМФА в присутствии поташа с выходами 50–79% были получены димеры урацила **1d–f** и тимина **2d–f**, в которых 2 молекулы нуклеиновых оснований с алкиновым фрагментом у атома N^1 ковалентно связаны пентиленовой цепочкой по атомам N^3 . Проведенные в аналогичных условиях реакции алкинового производного тимина **2c** с 1,3-дибромпропаном и 1,7-дибромгептаном привели к димерам тимина **2g** и **2h** с выходами 73 и 68% соответственно (схема 1).

Синтез азидной компоненты реакции CuAAC [30] представлен на схеме 2. Коммерческая D-рибоза (**6**) действием метанола в присутствии H_2SO_4 с последующим ацилированием в пиридине превращена в метил-2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-ри-

Схема 1

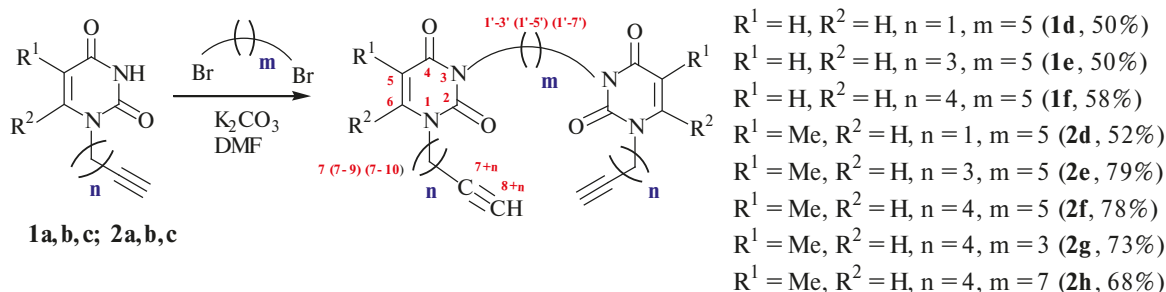
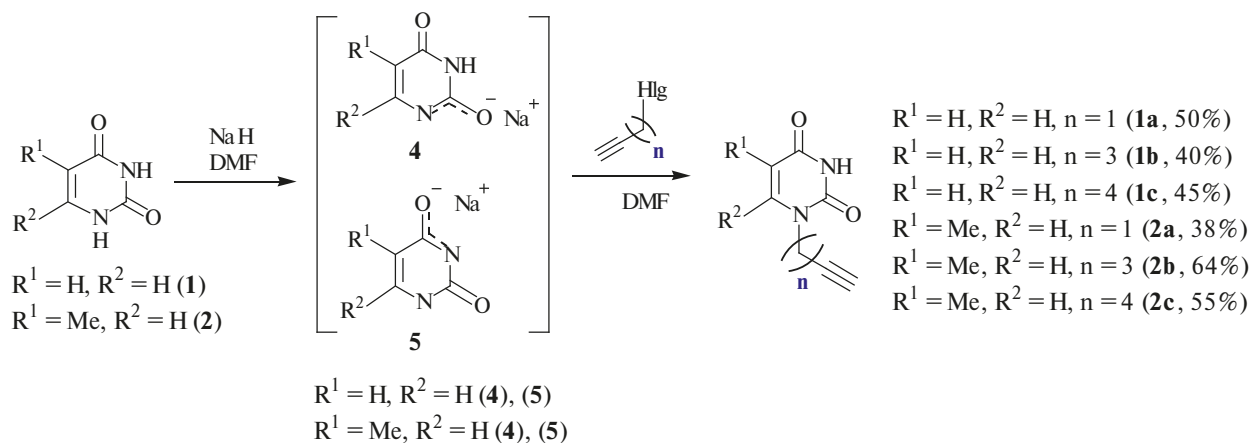
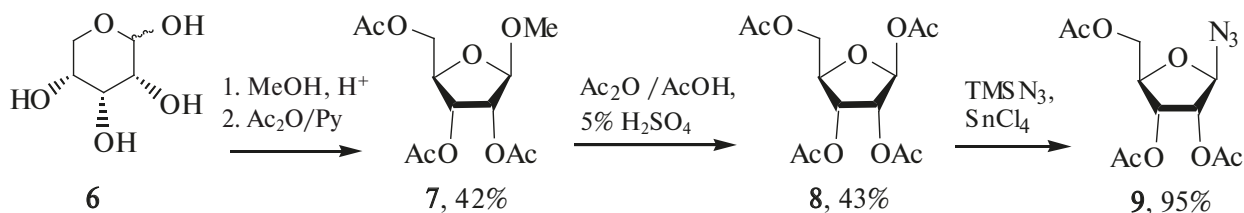


Схема 2



бофуранозид (**7**). Далее метоксильная группа у аномерного углерода заменена на ацетоксильную, а затем полученная 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -D-рибофураноза (**8**) действием триметилсилилазида ($TMSN_3$) в присутствии тетраоксида олова превращена (схема 2) в азидо-2,3,5-три-*O*-ацетил- β -D-рибофуранозид (**9**).

Реакцию CuAAC между димерами алкинилпиримидинов **1d–f**, **2d–h** и азидом 2,3,5-три-*O*-ацетилированной β -D-рибофуранозы (**9**) проводили по описанной ранее [30,31,33,34] методике (схема 3). Димеры 1,2,3-триазоловых аналогов нуклеозидов с защищенными гидроксильными группами **1g–i**, **2i–n** получены с выходами 23–96%. На образование 1,2,3-триазольного кольца указывало присутствие в спектрах ЯМР 1H соединений **1g–i**, **2i–n**

сигнала протона 5''-H в диапазоне 7.46–7.92 м.д. Сигналы атомов $C^{4''}$ наблюдались в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 142.79–147.57 м.д., а атомы $C^{5''}$ резонировали в спектрах ЯМР ^{13}C в диапазоне 120.12–123.70 м.д. Все эти данные полностью соответствуют данным с характерными особенностями спектров ЯМР 1H и ^{13}C 1,2,3-триазолов, описанных ранее в литературе [30, 33]. Отметим, что димеры **1g–i**, **2i–n** были получены с β -ориентированными гликозидными связями. Аномерные атомы $C^{1''}$ этих соединений наблюдали в спектрах ЯМР 1H в виде дублетов с вицинальными константами спин-спинового взаимодействия (KCCB) 3.6–3.8 Гц в диапазоне 6.02–6.13 м.д., что соответствовало литературным данным [30, 33]. Дальнейшее удаление защитных *O*-ацетильных групп 0.1 н. раство-

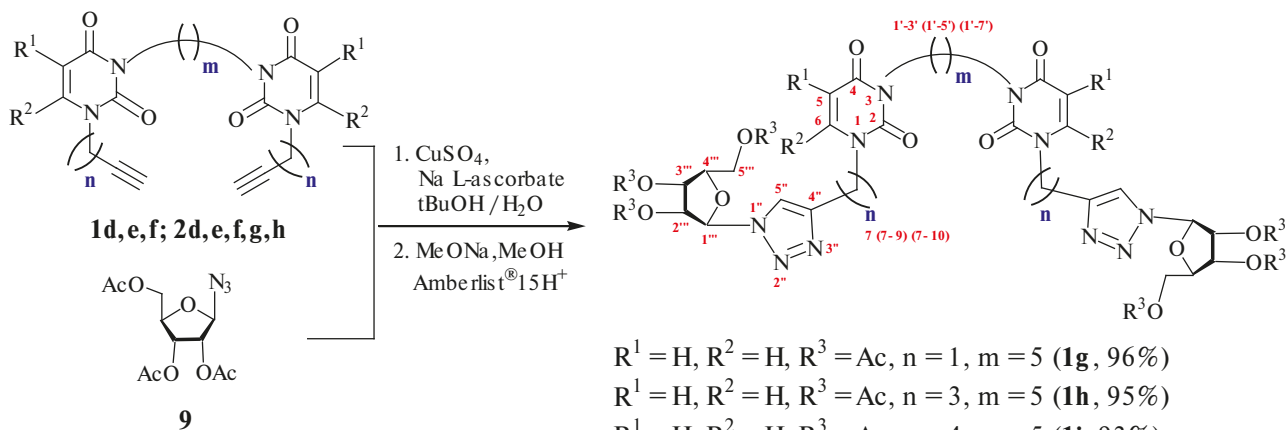
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

ром MeONa/MeOH привело к целевым димерам 1,2,3-триазоловых аналогов пиримидиновых нуклеозидов **1j–m**, **2o–s** с выходами 72–91%.

Для нескольких синтезированных соединений проведена оценка *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3. Результаты исследований концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀, концентрации, вызывающей гибель 50% клеток-хозяев CC₅₀, и индекса селективности SI, вычисляемого как CC₅₀/IC₅₀, представлены в табл. 1 и 2. Данные табл. 1 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1) от их структуры. При одинаковом расстоянии между нуклеозидными фрагментами димеров **2j**, **k**, **m** (пентиленовый линкер между атомами N³ фраг-

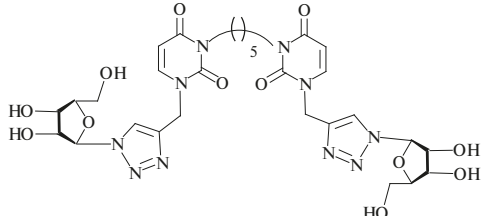
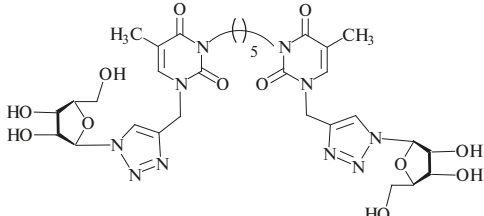
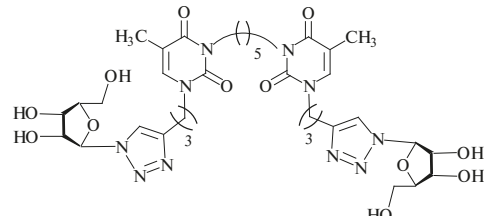
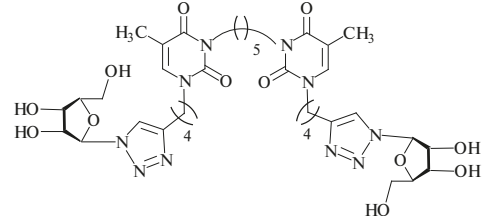
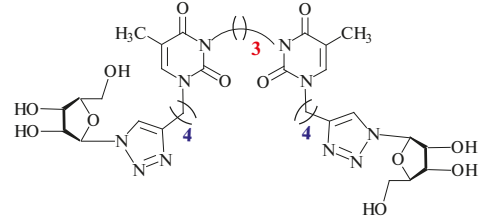
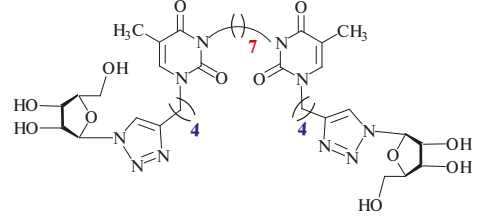
ментов) увеличение длины полиметиленовых линкеров между тиминовыми (5-метилурацильными) и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками от $n = 1$ до $n = 4$ изменений в активности не вызывает. Точно так же не влияет на активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) уменьшение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до пропиленового (димер **2r**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками. Однако увеличение длины линкера между нуклеозидными фрагментами от пентиленового (димер **2m**) до гептиленинового (димер **2s**) при сохранении у этих димеров бутиленовых линкеров между тиминовыми и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидными остатками приводит к 9-кратному увеличению противовирусной активности, величина IC₅₀ при переходе от димера **2m** к димеру

Схема 3



- $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 1, m = 5$ (**1g**, 96%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 3, m = 5$ (**1h**, 95%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 5$ (**1i**, 93%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 1, m = 5$ (**1j**, 84%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 3, m = 5$ (**1k**, 86%)
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 5$ (**1m**, 87%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 1, m = 5$ (**2i**, 77%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 3, m = 5$ (**2j**, 66%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 5$ (**2k**, 90%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 3$ (**2m**, 36%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ac, n = 4, m = 7$ (**2n**, 23%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 1, m = 5$ (**2o**, 91%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 3, m = 5$ (**2p**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 5$ (**2q**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 3$ (**2r**, 85%)
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, n = 4, m = 7$ (**2s**, 72%)

Таблица 1. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Соединение	Структура	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI ^c
1j		>417.4	136.6 ± 15.1	3
2j		>401.8	121.6 ± 14.7	3
2k		>373.7	114.2 ± 13.6	3
2m		>361.1	122.8 ± 15.7	3
2r		>374	>374	1
2s		16.6 ± 29	13 ± 0.9	1
	Римантадин	340 ± 16	77 ± 8	4
	Осельтамивир	>200	0.3 ± 0.06	>667

2s уменьшается от 122.8 до 13 мкМ соответственно (табл. 1). К сожалению, в этом же направлении резко уменьшается концентрация, вызывающая гибель 50% клеток-хозяев CC_{50} , достигая значения 16.6 мкМ для димера **2s** (табл. 1). То есть инфицированная клетка-хозяин погибала практически одновременно с находящимся в ней вирусом.

Интересно отметить, что димеры **2k** и **2m**, будучи неактивными в отношении вируса гриппа А (H1N1) (табл. 1), оказались активными в отношении вируса Коксаки В3 (табл. 2). Димер **2k** проявил умеренную ($IC_{50} = 41.1$ мкМ), а димер **2m** высокую ($IC_{50} = 4.5$ мкМ) активность в отношении этого вируса. Данные табл. 2 свидетельствуют о выраженной зависимости противовирусной активности исследованных соединений в отношении вируса Коксаки В3 от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих тиминового и 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидные остатки. Так, увеличение длины этих линкеров всего на одну метиленовую единицу (переход от димера **2k** к димеру **2m**) повысило противовирусную активность в 9 раз. Таким образом, димер **2m** оказался в 5 раз более активным в отношении вируса Коксаки В3, чем противовирусный препарат плеконарил (табл. 2). К сожалению, димер **2m** показал высокую токсичность ($CC_{50} = 7.6$ мкМ) в отношении клеток-хозяев, тогда как плеконарил был нетоксичен ($CC_{50} > 1000$ мкМ).

Таблица 2. Противовирусная активность некоторых синтезированных соединений в отношении вируса Коксаки В3

Соединение	CC_{50} , мкМ	IC_{50} , мкМ	SI
1j	310.3 ± 26.1	>139.1	2
2j	>401.8	>401.8	1
2k	78.6 ± 5.2	41.1 ± 3.1	2
2m	7.6 ± 0.3	4.5 ± 0.4	2
Плеконарил	>1000	21.6	46

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C регистрировали на спектрометре Avance-400 и Avance 600 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600, 400, 500 МГц (1H) и 100 МГц (^{13}C) с калибровкой по использованному растворителю ($CDCl_3$, CD_3OD , $DMCO-d_6$).

Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенном лазером Nd: YAG ($\lambda = 355$ нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектры получали с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Использовали металлическую мишень MTP AnchorChipTM. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинах Alugram Xtra SIL G/UV (Германия), вещества визуализировали в УФ свете или обработкой пластин 5%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием. Использовали коммерческие урацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

Соединения **1a–c**, **2a–c** и **9** синтезированы по аналогии с методикой [30], а димеры **1d**, **g**, **j** – по аналогии с методикой [34]. Спектральные характеристики соответствуют приведенным в литературе [30, 34].

1',ω-бис(1-Алкилпиримидин-3-ил)алканы 1e, f, 2d–h. *Общая методика.* К смеси 7 ммоль 1-алкинилурацила **1b**, **c** или 1-алкинил-5-метилурацила **2a–c** [30] и 0.97 г (7 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл абсолютного ДМФА прикапывали 3.5 ммоль 1,ω-дибромалкана в 20 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 65–70°C в течение 48 ч. Растворитель упаривали, в остаток прибавляли 100 мл $CHCl_3$, осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле (60 mesh), элюируя колонку последовательно петролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об.%) петролейный эфир–этилацетат, 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получали целевой димер урацила **1e**, **f** или 5-метилурацила (тимина) **2d–h**.

1',5'-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1e). В реакции использовали 1.25 г соединения **1b**. Выход 0.74 г (50%), т.пл. 118–120°C. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ, м.д.: 1.20–1.24 м (2H, H_2C^3), 1.48–1.53 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.76–1.81 м (4H, $2H_2C^8$), 1.91 м (2H, $2HC^{11}$), 2.19–2.21 м (4H, $2H_2C^9$), 3.74–3.78 м (8H, $2H_2C^7$, $H_2C^{1'}$, H_2C^5), 5.65 д (2H, $2H_2C^5$, J 7.8 Гц), 7.61 д (2H, $2H_2C^6$, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $DMCO-d_6$), δ, м.д.: 15.7 (C^3), 27.0, 27.1, 27.3 ($2C^8, C^2, C^4$), 37.8 ($2C^9$),

48.2 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 71.7 (2C¹¹), 83.8 (2C¹⁰), 100.6 (2C⁵), 144.4 (2C⁶), 151.6 (2C²), 162.8 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 425.2 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 65.00; Н 6.60; N 13.13. C₂₃H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 65.08; Н 6.65; N 13.20. *M* 424.21.

1',5'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)урацил-3-ил]пентан (1f). В реакции использовали 1.34 г соединения **1с**. Выход 0.92 г (58%), т.пл. 90°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.38–1.43 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.60–1.70 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.81–1.86 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.98 м (2Н, 2НC¹²), 2.25–2.28 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.75–3.78 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.92–3.95 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 5.71 д (2Н, 2Н₂C⁵, ³J 7.8 Гц), 7.10 д (2Н, 2Н₂C⁶, ³J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 18.0 (C^{3'}), 24.3, 25.2, 27.3, 28.1 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{4'}), 40.9 (2C¹⁰), 49.5 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 69.3 (2C¹²), 83.1 (2C¹¹), 101.8 (2C⁵), 141.9 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.1 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.2 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 66.28; Н 7.18; N 12.44. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',5'-бис[1-(Проп-8-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2d). В реакции использовали 1.15 г соединения **2а**. Выход 0.72 г (52%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39–1.42 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.64–1.69 м (4Н, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.94 с (6Н, 2Н₃C), 2.45 т (2Н, 2НC⁹, ⁴J 2.4 Гц), 3.93–3.96 м (4Н, 2Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 4.54 д (4Н, 2Н₂C⁷, ⁴J 1.8 Гц), 7.21 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 24.5, 27.3 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), (2C⁹), 37.3 (C⁷), 41.4 (C⁷), 71.7 (2C⁹), 75.1 (2C⁸), 110.4 (2C⁵), 136.0 (2C⁶), 151.0 (2C²), 163.4 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 397.1 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 63.54; Н 6.02; N 14.05. C₂₁H₂₄N₄O₄. Вычислено, %: С 63.62; Н 6.10; N 14.13. *M* 396.18.

1',5'-бис[1-(Пент-10-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2e). В реакции использовали 1.34 г соединения **2b**. Выход 1.25 г (79%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.39 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.64–1.68 м (4Н, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.86–1.90 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.92 с (6Н, 2Н₃C), 2.04 м (2Н, 2НC¹¹), 2.26–2.28 м (4Н, 2Н₂C⁹), 3.83–3.85 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.93–3.95 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 7.01 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.2 (2СН₃), 15.6 (C^{3'}), 24.5, 27.3 (2C⁸, C^{2'}, C^{4'}), 41.5 (2C⁹), 48.4 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 70.0 (2C¹¹), 82.4 (2C¹⁰), 109.6 (2C⁵), 138.5 (2C⁶), 151.3 (2C²), 163.4 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.2 [M+ H]⁺. Найдено, %:

С 66.44; Н 7.04; N 12.30. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',5'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пентан (2f). В реакции использовали 1.44 г соединения **2с**. Выход 1.30 г (78%), т.пл. 84°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.40 м (2Н, Н₂C^{3'}), 1.54–1.64 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{4'}), 1.77–1.80 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.90 с (6Н, 2Н₃C), 1.97 м (2Н, 2НC¹²), 2.23–2.25 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.71–3.73 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.91–3.94 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{5'}), 6.95 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{3'}), 24.3, 25.2, 27.3, 28.0 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{4'}), 41.2 (2C¹⁰), 48.7 (2C⁷, C^{1'}, C^{5'}), 69.2 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.7 (2C⁵), 138.0 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.8 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 481.3 [M+ H]⁺. Найдено, %: С 67.55; Н 7.58; N 11.74. C₂₇H₃₆N₄O₄. Вычислено, %: С 67.48; Н 7.55; N 11.66. *M* 481.27.

1',3'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]пропан (2g). В реакции использовали 0.72 г соединения **2с**. Выход 1.15 г (73%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.48–1.55 м (4Н, 2Н₂C⁹), 1.74–1.80 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.86 с (6Н, 2Н₃C), 1.92–1.95 м (4Н, 2НC¹², Н₂C^{2'}), 2.18–2.22 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.67–3.70 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.96–4.00 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C^{3'}), 6.93 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{1'}), 25.0, 26.2, 27.9 (2C⁸, 2C⁹), 39.0 (2C¹⁰), 48.7 (2C⁷, C^{1'}, C^{3'}), 68.9 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.8 (2C⁵), 138.1 (2C⁶), 150.9 (2C²), 163.6 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 453.3 [M+ H]⁺, 475.5 [M+ Na]⁺, 491.5 [M+ K]⁺. Найдено, %: С 66.42; Н 7.08; N 12.44. C₂₅H₃₂N₄O₄. Вычислено, %: С 66.35; Н 7.13; N 12.38. *M* 452.24.

1',7'-бис[1-(Гекс-11-ин-7-ил)-5-метилурацил-3-ил]гептан (2h). В реакции использовали 0.71 г соединения **2с**. Выход 1.20 г (68%), масло. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.32–1.36 м (6Н, Н₂C^{3'}, Н₂C^{4'}, Н₂C^{5'}), 1.50–1.57 м (8Н, 2Н₂C⁹, Н₂C^{2'}, Н₂C^{6'}), 1.75–1.82 м (4Н, 2Н₂C⁸), 1.89 с (6Н, 2Н₃C), 1.96 м (2Н, 2НC¹²), 2.21–2.24 м (4Н, 2Н₂C¹⁰), 3.69–3.73 м (4Н, 2Н₂C⁷), 3.87–3.91 м (4Н, Н₂C^{1'}, Н₂C⁷), 6.94 с (2Н, 2Н₂C⁶). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.9 (2СН₃), 17.9 (C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), 25.1, 26.8, 27.5, 28.0, 29.0 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'}, C^{6'}), 41.0 (2C¹⁰), 48.5 (2C⁷, C^{1'}, C^{7'}), 69.0 (2C¹²), 83.4 (2C¹¹), 109.5 (2C⁵), 138.2 (2C⁶), 151.1 (2C²), 163.3 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), m/z : 509.7 [M+ H]⁺, 531.7 [M+ Na]⁺, 447.7 [M+ K]⁺. Найдено, %: С 68.41;

Н 8.06; N 10.95. $C_{29}H_{40}N_4O_4$. Вычислено, %: С 68.48; Н 7.93; N 11.01. M 508.30.

1', ω -бис{1-[Алкил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил-1'''- β -D-рибофуранозил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-пиримидин-3-ил}алканы 1h, i, 2i-2n. *Общая методика.* Раствор $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2 моль) в 5 мл воды и аскорбата натрия (2 моль) в 5 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 1, ω -бис(1-алкинилпиримидин-3-ил)алкана **1e, f, 2d–h** (1 моль) и азиды 2.3.5-триацетил- β -D-рибофуранозы **9** [30] (2 моль) в 40 мл смеси *t*-BuOH– H_2O , 1:1. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 40°C, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали водой, сушили над Mg_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении.

1',5'-бис{1-[Пропил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (1h). В реакции использовали 0.25 г соединения **1e**. Выход 0.56 г (95%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.53–1.70 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.99–2.10 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.73 т (4H, $2H_2C^9$, J 6.8 Гц), 3.78 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$, J 6.7 Гц), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.2 Гц), 4.18 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.7 Гц), 4.34 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.1 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.3 Гц), 5.64 д (2H, $2H^5$, J 7.8 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3''}$), 6.07 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 7.22 д (2H, $2H^6$, J 7.8 Гц), 7.56 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 20.07, 20.12, 20.34 [$6H_3C-C(O)$], 21.81 ($2C^8$), 23.98 (C^3), 26.94 (C^2 , C^4), 27.85 ($2C^9$), 40.65 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 48.48 ($2C^7$), 62.69 ($2C^{5''}$), 70.50 ($2C^{2''}$), 73.88 ($2C^{3''}$), 80.45 ($2C^{4''}$), 89.57 ($2C^{1''}$), 101.13 ($2C^5$), 120.43 ($2C^{5''}$), 142.40 ($2C^6$), 146.57 ($2C^{4''}$), 151.17 ($2C^2$), 162.74 ($2C^4$), 168.97, 169.14, 169.98 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1049.9 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: С 52.67; Н 5.72; N 13.62. $C_{45}H_{58}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: С 52.63; Н 5.69; N 13.64. M 1027.01.

1',5'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (1i). В реакции использовали 0.4 г соединения **1f**. Выход 0.87 г (93%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.54–1.77 м (12H, H_2C^2 , H_2C^4 , $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 2.01, 2.06, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.67–2.77 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.64–3.75 м (4H,

$H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.3 Гц), 4.17 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.45 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.4 Гц), 5.63 д (2H, $2H^5$, J 7.9 Гц), 5.74–5.80 м (2H, $2H^{3''}$), 6.06 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 7.08 д (2H, $2H^6$, J 7.8 Гц), 7.47 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 20.25, 20.30, 20.52 [$6H_3C-C(O)$], 24.19 (C^3), 24.77, 25.96, 27.14, 28.26 (C^2 , C^4 , $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 40.89 ($C^{1'}$, $C^{5'}$), 49.24 ($2C^7$), 62.84 ($2C^{5''}$), 70.69 ($2C^{2''}$), 74.13 ($2C^{3''}$), 80.66 ($2C^{4''}$), 89.77 ($2C^{1''}$), 101.49 ($2C^5$), 120.12 ($2C^{5''}$), 141.99 ($2C^6$), 147.52 ($2C^{4''}$), 151.27 ($2C^2$), 162.85 ($2C^4$), 169.12, 169.27, 170.15 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1077.6 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: С 53.49; Н 5.95; N 13.31. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: С 53.51; Н 5.92; N 13.28. M 1055.07.

1',5'-бис{1-[Метил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2i). В реакции использовали 0.3 г соединения **2d**. Выход 0.58 г (77%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.58–1.68 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.89 с (6H, $2CH_3$), 2.07, 2.09, 2.15 с (18H, 6OAc), 3.86–3.94 м (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$), 4.21 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.5 Гц), 4.38 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.1 Гц), 4.43–4.48 м (2H, $2H^{4''}$), 4.96 к (4H, $2H_2C^7$, J 15.3 Гц), 5.60 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.5 Гц), 5.78–5.83 м (2H, $2H^{3''}$), 6.13 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.6 Гц), 7.27 с (2H, $2H^6$), 7.92 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.94 ($2CH_3$), 20.31, 20.38, 20.58 [$6H_3C-C(O)$], 24.29 (C^3), 27.28, 41.27 (C^2 , C^4 , $C^{1'}$, $C^{5'}$), 43.71 ($2C^7$), 62.83 ($2C^{5''}$), 70.71 ($2C^{2''}$), 74.34 ($2C^{3''}$), 80.97 ($2C^{4''}$), 90.17 ($2C^{1''}$), 100.00 ($2C^5$), 123.20 ($2C^{5''}$), 137.91 ($2C^6$), 142.79 ($2C^{4''}$), 151.43 ($2C^2$), 163.51 ($2C^4$), 169.13, 169.34, 170.29 [$2H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1021.8 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: С 51.74; Н 5.49; N 13.97. $C_{43}H_{54}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: С 51.70; Н 5.45; N 14.02. M 998.96.

1',5'-бис{1-[Пропил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}пентан (2j). В реакции использовали 0.33 г соединения **2e**. Выход 0.51 г (66%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.30–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.55–1.70 м (4H, H_2C^2 , H_2C^4), 1.87 с (6H, $2CH_3$), 1.97–2.17 м (22H, 6OAc, $2H_2C^8$), 2.74 т (4H, $2H_2C^9$, J 7.2 Гц), 3.77 т (4H, $H_2C^{1'}$, $H_2C^{5'}$, J 7.1 Гц), 3.91 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.4 Гц), 4.20

д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.2, 4.7 Гц), 4.36 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.2, 3.2 Гц), 4.40–4.47 м (2H, $2H^{4''}$), 5.58 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.3 Гц), 5.76–5.82 м (2H, $2H^{3''}$), 6.09 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.8 Гц), 7.05 д (2H, $2H^6$, J 1.1 Гц), 7.57 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.84 ($2CH_3$), 20.29, 20.35, 20.58 [$6H_3C-C(O)$], 22.16 ($2C^8$), 24.31 (C^3), 27.28, 28.18 (C^2 , C^4 , $2C^9$), 41.16 ($C^{1'}$, C^5), 48.41 ($2C^7$), 62.93 ($2C^{5''}$), 70.78 ($2C^{2''}$), 74.17 ($2C^{3''}$), 80.78 ($2C^{4''}$), 89.82 ($2C^{1''}$), 109.70 ($2C^5$), 120.44 ($2C^{5''}$), 138.45 ($2C^6$), 146.91 ($2C^{4''}$), 151.39 ($2C^2$), 163.60 ($2C^4$), 169.15, 169.31, 170.19 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1056.0 [$M+H$] $^+$. Найдено, %: C 53.55; H 5.94; N 13.26. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 53.51; H 5.92; N 13.28. M 1055.07.

1',5'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пентан (2k). В реакции использовали 0.32 г соединения 2f. Выход 0.65 г (90%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28–1.40 м (2H, H_2C^3), 1.56–1.75 м (12H, H_2C^2 , H_2C^4 , $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 1.85 с (6H, $2CH_3$), 2.02, 2.07, 2.07 с (18H, 6OAc), 2.70–2.75 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.66–3.72 м (4H, $H_2C^{1'}$, H_2C^5), 3.87 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.4 Гц), 4.17 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.4, 4.5 Гц), 4.35 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.4, 2.9 Гц), 4.39–4.44 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.4 Гц), 5.77 т (2H, $2H^{3''}$, J 4.5 Гц), 6.06 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 6.93 с (2H, $2H^6$), 7.47 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.87 ($2CH_3$), 20.28, 20.33, 20.55 [$6H_3C-C(O)$], 24.25 (C^3), 24.82, 26.02, 27.21, 28.34 (C^2 , C^4 , $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 41.11 ($C^{1'}$, C^5), 48.95 ($2C^7$), 62.83 ($2C^{5''}$), 70.67 ($2C^{2''}$), 74.13 ($2C^{3''}$), 80.64 ($2C^{4''}$), 89.73 ($2C^{1''}$), 109.62 ($2C^5$), 120.14 ($2C^{5''}$), 138.17 ($2C^6$), 147.57 ($2C^{4''}$), 151.23 ($2C^2$), 163.56 ($2C^4$), 169.15, 169.30, 170.18 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1106.1 [$M+Na$] $^+$. Найдено, %: C 54.31; H 6.16; N 12.90. $C_{49}H_{66}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 54.34; H 6.14; N 12.93. M 1083.12.

1',3'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}пропан (2m). В реакции использовали 0.26 г соединения 2g. Выход 0.21 г (36%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.55–1.71 м (8H, $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 1.78 с (6H, $2CH_3$), 1.83–1.91 м (2H, H_2C^2), 1.95, 2.01, 2.01 с (18H, 6OAc), 2.62–2.70 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.59–3.66 м (4H, $H_2C^{1'}$, H_2C^5), 3.91 т (4H, $2H_2C^7$, J 7.1 Гц), 4.11 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.6 Гц), 4.29 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3,

3.2 Гц), 4.33–4.39 м (2H, $2H^{4''}$), 5.52 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.4 Гц), 5.70–5.75 м (2H, $2H^{3''}$), 6.02 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.6 Гц), 6.91 д (2H, $2H^6$, J 1.1 Гц), 7.46 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.69 ($2CH_3$), 20.11, 20.16, 20.37 [$6H_3C-C(O)$], 24.63, 25.78 ($2C^8$, $2C^9$), 26.00 (C^2), 28.12 ($2C^{10}$), 38.95 ($C^{1'}$, C^3), 48.68 ($2C^7$), 62.66 ($2C^{5''}$), 70.50 ($2C^{2''}$), 73.92 ($2C^{3''}$), 80.41 ($2C^{4''}$), 89.54 ($2C^{1''}$), 109.29 ($2C^5$), 120.17 ($2C^{5''}$), 138.26 ($2C^6$), 147.41 ($2C^{4''}$), 151.05 ($2C^2$), 163.40 ($2C^4$), 168.99, 169.16, 170.03 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1055.5 [$M+H$] $^+$. Найдено, %: C 53.53; H 5.96; N 13.25. $C_{47}H_{62}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 53.51; H 5.92; N 13.28. M 1054.42.

1',7'-бис{1-[Бутил(2''',3''',5'''-три-*O*-ацетил- β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}гептан (2n). В реакции использовали 0.3 г соединения 2h. Выход 0.14 г (23%), аморфная пена. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.25–1.35 м (6H, H_2C^3 , H_2C^4 , H_2C^5), 1.49–1.59 м (4H, H_2C^2 , H_2C^6), 1.64–1.76 м (8H, $2H_2C^8$, $2H_2C^9$), 1.86 с (6H, $2CH_3$), 2.01, 2.06, 2.11 с (18H, 6OAc), 2.69–2.76 м (4H, $2H_2C^{10}$), 3.65–3.71 м (4H, $H_2C^{1'}$, H_2C^5), 3.83–3.90 м (4H, $2H_2C^7$), 4.17 д.д (2H, $2H^{5''b}$, J 12.3, 4.6 Гц), 4.35 д.д (2H, $2H^{5''a}$, J 12.3, 3.2 Гц), 4.39–4.44 м (2H, $2H^{4''}$), 5.56 т (2H, $2H^{2''}$, J 5.4 Гц), 5.75–5.79 м (2H, $2H^{3''}$), 6.06 д (2H, $2H^{1''}$, J 3.7 Гц), 6.93 д (2H, $2H^6$, J 0.9 Гц), 7.46 с (2H, $2H^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.86 ($2CH_3$), 20.26, 20.32, 20.53 [$6H_3C-C(O)$], 24.81, 26.01, 26.79, 27.43, 28.33, 30.74 (C^2 , C^3 , C^4 , C^5 , C^6 , $2C^8$, $2C^9$, $2C^{10}$), 41.30 ($C^{1'}$, C^5), 48.94 ($2C^7$), 62.82 ($2C^{5''}$), 70.66 ($2C^{2''}$), 74.12 ($2C^{3''}$), 80.64 ($2C^{4''}$), 89.73 ($2C^{1''}$), 109.61 ($2C^5$), 120.12 ($2C^{5''}$), 138.16 ($2C^6$), 147.56 ($2C^{4''}$), 151.25 ($2C^2$), 163.58 ($2C^4$), 169.14, 169.29, 170.16 [$6H_3C-C(O)$]. Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 1111.5 [$M+H$] $^+$. Найдено, %: C 54.15; H 6.39; N 12.58. $C_{51}H_{70}N_{10}O_{18}$. Вычислено, %: C 54.13; H 6.35; N 12.61. M 1110.49.

1', ω -бис{1-[Алкил(β -D-рибофураноз-1'''-ил)-1''*H*-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]пиримидин-3-ил}алканы 1k, m, 2i–n. *Общая методика.* Свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH прикапывали к раствору соединений **1g–i**, **2o–s** в абс. MeOH до значения pH 8.0–9.0. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовали ионообменной смолой Amberlyst 15,

фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении.

1',5'-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (1k). В реакции использовали 0.47 г соединения **1h**. Выход 0.31 г (86%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.24–1.43 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.50–1.68 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 2.02–2.14 м (4H, $2\text{H}_2\text{C}^8$), 2.81 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^9$, J 7.4 Гц), 3.51–4.03 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.09–4.14 м (2H, 2H^4), 4.48 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 5.18 д (2H, 2H^5 , J 7.8 Гц), 5.66–5.69 м (2H, 2H^3), 5.99 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.54 д (2H, 2H^6 , J 7.8 Гц), 8.06 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 23.23 (2C^8), 25.17 ($\text{C}^{3''}$), 28.02 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$), 29.03 (2C^9), 41.96 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.08 (2C^7), 62.88 (2C^5), 71.89 (2C^2), 76.99 (2C^3), 87.14 (2C^4), 94.38 (2C^1), 101.75 (2C^5), 122.30 ($2\text{C}^{5''}$), 145.25 (2C^6), 145.45 ($2\text{C}^{4''}$), 152.93 (2C^2), 165.39 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 797.4 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 51.18; Н 5.95; N 18.05. $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 51.16; Н 5.98; N 18.08. M 774.7.

1',5'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (1m). В реакции использовали 0.7 г соединения **1i**. Выход 0.49 г (87%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.24–1.39 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.51–1.80 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$, $2\text{H}_2\text{C}^8$, $2\text{H}_2\text{C}^9$), 2.69–2.83 м (4H, $2\text{H}_2\text{C}^{10}$), 3.50–4.04 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.04–4.15 м (2H, 2H^4), 4.30 т (2H, 2H^2 , J 5.0 Гц), 4.48 т (2H, 2H^3 , J 4.5 Гц), 5.68 д (2H, 2H^5 , J 7.8 Гц), 5.99 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.53 д (2H, 2H^6 , J 7.8 Гц), 8.02 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 25.15 ($\text{C}^{3''}$), 25.65, 27.13, 28.20, 29.21 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$, 2C^8 , 2C^9 , 2C^{10}), 41.94 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.33 (2C^7), 62.88 (2C^5), 71.91 (2C^2), 76.98 (2C^3), 87.15 (2C^4), 94.34 (2C^1), 101.69 (2C^5), 122.15 ($2\text{C}^{5''}$), 145.26 (2C^6), 148.60 ($2\text{C}^{4''}$), 152.91 (2C^2), 165.43 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.7 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 52.39; Н 6.24; N 17.42. $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 52.36; Н 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',5'-бис{1-[Метил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пентан (2o). В реакции использовали 0.45 г соединения **2i**. Выход 0.31 г (91%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.18–

1.32 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.45–1.59 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 1.81 с (6H, 2CH_3), 3.51 д.д (2H, 2H^{5b} , J 12.0, 4.3 Гц), 3.61 д.д (2H, 2H^{5a} , J 12.0, 3.6 Гц), 3.72–3.83 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$), 3.93–4.02 м (2H, 2H^4), 4.09–4.17 м (2H, 2H^2), 4.33–4.42 м (2H, 2H^3), 4.98 с (4H, $2\text{H}_2\text{C}^7$), 5.93 д (2H, 2H^1 , J 4.5 Гц), 7.67 с (2H, 2H^6), 8.30 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 12.59 (2CH_3), 23.88 ($\text{C}^{3''}$), 26.91, 40.49 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{4''}$, $\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 43.32 (2C^7), 61.36 (2C^5), 70.38 (2C^2), 75.12 (2C^3), 85.94 (2C^4), 92.18 (2C^1), 108.21 (2C^5), 122.31 ($2\text{C}^{5''}$), 139.71 (2C^6), 142.68 ($2\text{C}^{4''}$), 150.76 (2C^2), 163.07 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 769.5 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 49.82; Н 5.70; N 18.77. $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 49.86; Н 5.67; N 18.76. M 746.74.

1',5'-бис{1-[Пропил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]урацил-3-ил}-пентан (2p). В реакции использовали 0.55 г соединения **2j**. Выход 0.36 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.25–1.37 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.56–1.77 м (8H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$, $2\text{H}_2\text{C}^8$), 1.87 д (6H, 2CH_3 , J 1.0 Гц), 2.74 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^9$, J 6.9 Гц), 3.6–3.99 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5b} , 2H^{5a}), 4.07–4.14 м (2H, 2H^4), 4.30 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, 2H^3), 5.98 д (2H, 2H^1 , J 4.0 Гц), 7.40 д (2H, 2H^6 , J 1.1 Гц), 8.01 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 12.91 (2CH_3), 25.69, 27.17, 28.31, 29.27 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{4''}$, 2C^9 , 2C^8), 42.19 ($\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{5''}$), 50.04 (2C^7), 62.90 (2C^5), 71.92 (2C^2), 77.01 (2C^3), 87.15 (2C^4), 94.36 (2C^1), 110.44 (2C^5), 122.14 ($2\text{C}^{5''}$), 141.30 (2C^6), 148.67 ($2\text{C}^{4''}$), 152.92 (2C^2), 165.75 (2C^4). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.4 [$M+\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 52.40; Н 6.31; N 17.41. $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 52.36; Н 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',5'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пентан (2q). В реакции использовали 0.45 г соединения **2k**. Выход 0.29 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.26–1.40 м (2H, $\text{H}_2\text{C}^{3''}$), 1.57–1.69 м (8H, $2\text{H}_2\text{C}^8$, $2\text{H}_2\text{C}^9$), 1.87 с (6H, 2CH_3), 2.01–2.14 м (4H, $\text{H}_2\text{C}^{2''}$, $\text{H}_2\text{C}^{4''}$), 2.75 т (4H, $2\text{H}_2\text{C}^{10}$, J 7.3 Гц), 3.63–3.98 м (12H, $\text{H}_2\text{C}^{1''}$, $\text{H}_2\text{C}^{5''}$, $2\text{H}_2\text{C}^7$, 2H^{5a} , 2H^{5b}), 4.08–4.13 м (2H, 2H^4), 4.29 т (2H, 2H^2 , J 5.1 Гц), 4.45–4.49 м (2H, 2H^3), 5.98 д (2H, 2H^1 , J 3.9 Гц), 7.39 д (2H, 2H^6 , J 1.0 Гц), 8.04 с (2H, 2H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CD_3OD),

δ , м.д.: 12.90 (2CH₃), 23.30, 25.26, 28.30, 29.22, 28.34 (C^{2''}, C^{3''}, C^{4''}, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 42.22 (C^{1'''}, C^{5'''}), 49.84 (2C⁷), 62.92 (2C⁵), 71.92 (2C²), 77.02 (2C³), 87.16 (2C⁴), 94.41 (2C¹), 110.45 (2C⁵), 122.23 (2C^{5''}), 141.33 (2C⁶), 148.02 (2C^{4''}), 152.95 (2C²), 165.76 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 854.1 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 53.44; H 6.59; N 16.88. C₃₇H₅₄N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 53.49; H 6.55; N 16.86. M 830.90.

1',3'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-пропан (2г). В реакции использовали 0.15 г соединения **2м**. Выход 0.09 г (85%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 1.65–1.77 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.87 с (6H, 2CH₃), 1.88–1.93 м (2H, H₂C^{2'''}), 2.76 т (4H, 2H₂C¹⁰, J 7.1 Гц), 3.69 д.д (2H, 2H^{5b}, J 12.0, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, H₂C^{1'''}, H₂C^{3'''}, J 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2H^{5a}, J 12.0, 3.3 Гц), 3.95 т (4H, 2H₂C⁷, J 7.1 Гц), 4.10–4.14 м (2H, 2H⁴), 4.30 т (2H, 2H², J 4.9 Гц), 4.47–4.50 м (2H, 2H³), 6.00 д (2H, 2H¹, J 3.8 Гц), 7.42 д (2H, 2H⁶, J 1.1 Гц), 8.10 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 12.93 (2CH₃), 25.61, 27.04, 27.22, 29.24 (2C⁸, 2C⁹, C^{2'''}, 2C¹⁰), 40.23 (C^{1'''}, C^{3'''}), 49.97 (2C⁷), 62.84 (2C⁵), 71.89 (2C²), 77.01 (2C³), 87.18 (2C⁴), 94.45 (2C¹), 110.39 (2C⁵), 122.49 (2C^{5''}), 141.43 (2C⁶), 148.62 (2C^{4''}), 152.88 (2C²), 165.73 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 825.4 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 52.39; H 6.32; N 17.40. C₃₅H₅₀N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 52.36; H 6.28; N 17.45. M 802.84.

1',7'-бис{1-[Бутил(β-D-рибофураноз-1'''-ил)-1''H-1'',2'',3''-триазол-4''-ил]-5-метилурацил-3-ил}-гептан (2с). В реакции использовали 0.1 г соединения **2н**. Выход 0.06 г (72%), аморфная пена. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 1.26–1.39 м (6H, H₂C^{3'''}, H₂C^{4'''}, H₂C^{5'''}), 1.54–1.61 м (4H, H₂C^{2'''}, H₂C^{6'''}), 1.65–1.75 м (8H, 2H₂C⁸, 2H₂C⁹), 1.87 с (6H, 2CH₃), 2.75 т (4H, 2H₂C¹⁰, J 7.1 Гц), 3.68 д.д (2H, 2H^{5b}, J 12.2, 4.4 Гц), 3.77 т (4H, H₂C^{1'''}, H₂C^{7'''}, J 7.1 Гц), 3.80 д.д (2H, 2H^{5a}, J 12.2, 3.3 Гц), 3.90 е (4H, 2H₂C⁷, J 7.2 Гц), 4.09–4.13 м (2H, 2H⁴), 4.30 т (2H, 2H², J 5.0 Гц), 4.48 т (2H, 2H³, J 5.0 Гц), 6.06 д (2H, 2H¹, J 3.8 Гц), 7.40 д (2H, 2H⁶, J 1.1 Гц), 8.03 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 12.89 (2CH₃), 24.82, 25.63, 27.59, 30.63, 31.43, 31.55 (C^{2'''}, C^{3'''}, C^{4'''}, C^{5'''}, C^{6'''}, 2C⁸, 2C⁹, 2C¹⁰), 42.22 (C^{1'''}, C^{5'''}), 49.83 (2C⁷), 62.91 (2C⁵), 71.91 (2C²), 76.21 (2C³), 84.93 (2C⁴), 93.40 (2C¹), 110.44 (2C⁵), 122.23 (2C^{5''}),

141.30 (2C⁶), 148.01 (2C^{4''}), 152.95 (2C²), 165.75 (2C⁴). Масс-спектр МАЛДИ, m/z : 881.4 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 54.50; H 6.86; N 16.33. C₃₉H₅₈N₁₀O₁₂. Вычислено, %: C 54.54; H 6.81; N 16.31. M 858.95.

Вирус гриппа культивировали в клетках MDCK (ATCC CCL-34), вирус Коксаки В3 – в клетках Vero (ATCC CCL-81) в среде MEM с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Клетки рассевали в 96-луночные планшеты в количестве 10⁴ кл./лунку и объеме 100 мкл/лунку полной среды MEM. Инкубацию проводили в течение 1 суток в CO₂-инкубаторе при 36°C в 5% атмосфере CO₂. Непосредственно перед экспериментом клетки промывали средой MEM, дальнейшие манипуляции проводили в бессывороточной среде.

Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток с помощью реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2H-тетразолия бромид) клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами.

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл для вируса гриппа и 12.5–400 мкг/мл для вируса Коксаки В3, растворенные в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объеме 200 мкл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов прибавляли по 100 мкл раствора (0,5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид на среде для клеток. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч и промывали в течение 5 минут физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на 1 лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), т.е. концентрацию соединения, снижающую оп-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

тическую плотность в лунках вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Изучение противовирусной активности веществ проводили следующим образом. Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0,1 мл соответствующего вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой МЕМ и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия новых димеров, представляющих собой две молекулы пиримидиновых нуклеозидных аналогов, соединенных по атомам N3 полиметиленовым линкером, которые содержат β-D-рибофуранозный остаток, присоединенный к атому N1 нуклеинового основания (урацил или тимин) через 1,2,3-триазолилалкильный мостик. Биологические испытания выявили димеры, показавшие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (IC₅₀ = 13 мкМ) и энтеровируса Коксаки В3 (IC₅₀ = 4.5 мкМ). Анализ полученных данных позволяет сделать важные выводы. Во-первых, димеры **2k** и **2m**, проявившие *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса Коксаки В3, оказались неактивны в отношении вируса гриппа А (H1N1). И наоборот, димер **2s**, показавший выраженную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), оказался неактивен в отношении вируса Коксаки В3. Во-вторых, противовирусная *in vitro* активность исследованных соединений в отношении обоих использованных вирусов существенно зависит от структуры, а именно от длины полиметиленовых линкеров, соединяющих аналоги нуклеозидов между собой в димеры и соединяющих нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком. Причем, если для *in*

vitro противовирусной активности в отношении вируса гриппа А (H1N1) критичным является увеличение длины линкера, объединяющего аналоги нуклеозидов в димеры, то для *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса Коксаки В3 критичным является увеличение длины линкера, соединяющего нуклеиновое основание с 1,2,3-триазол-4-ил-β-D-рибофуранозидным остатком.

Небольшая выборка исследованных соединений позволяет считать сделанные выводы предварительными, поэтому скрининг противовирусной активности уже полученных соединений и синтез новых димеров 1,2,3-триазолильных аналогов нуклеозидов являются актуальными и в настоящее время продолжают.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Ольга Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-8395>

Сайфина Лилия Фуадовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-1331>

Шулаева Марина Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6014-0177>

Беленок Майя Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0906-8226>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-3771>

Слита Александр Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8229-0715>

Волобуева Александрина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-852X>

Вячеслав Энгельсович Семенов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8350-2433>

Владимир Евгеньевич Катаев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2767-2793>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watson J.D., Crick F.H.C. *Nature*, **1953**, *171*, 737–738. doi 10.1038/171737a0
2. Hoogsteen K. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 907–916. doi 10.1107/S0365110X63002437
3. Browne D.T., Eisinger J., Leonard N.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7302–7323. doi 10.1021/ja01028a023
4. Leonard N.L., McCredie R.S., Logue M.W., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2320–2324. doi 10.1021/ja00788a036
5. Itahara T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2239–2247. doi 10.1246/bcsj.70.2239
6. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1088–1090. doi 10.1023/A:1013161906788
7. Raza A., Dreis C.D., Vince R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 620–623. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.023
8. Aparici-Espert I., Garcia-Lainez G., Andreu I., Miranda M.A., Lhiaubet-Vallet V. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 542–547. doi 10.1021/acscchembio.7b01097
9. Alzueta O.R., Consuelo Cuquerella M., Miranda M.A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13329–13335. doi 10.1021/acs.joc.9b01423
10. Leonard N.J., Cundall R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5904–5910. doi 10.1021/ja00825a030
11. Kinoshita T., Odawara S., Fukumura K., Furukawa S. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1573–1576. doi 10.1002/jhet.5570220621
12. Diogo H.P., Dias A.R., Dhalla A., Minas da Piedade M.E., Begley T.P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7340–7341. doi 10.1021/jo00026a029
13. Itahara T., Imamura K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 203–209. doi 10.1246/bcsj.67.203
14. Alqarni Y., Bell T.D.M., Tabor R.F., Saito K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8596–8601. doi 10.1021/acs.joc.9b00913
15. Zoorob H.H., Ismail M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 359–363. doi 10.1002/ejoc.201001581
16. Das S., Thakur A.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *12*, 2301–2308. doi 10.1002/ejoc.201001581
17. Semenov V.E., Akamsin V.D., Reznik V.S., Chernova A.V., Dorozhkina G.M., Efremov Y.Ya., Nafikova A.A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9683–9686. doi 10.1016/S0040–4039(02)02424–3
18. Zemlicka J., Owens J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 517–523. doi 10.1021/jo00423a026
19. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1663–1666. doi 10.1016/S0040–4039(01)94634–9
20. Wilds C.J., Noronha A.M., Robidoux S., Miller P.S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9257–9265. doi 10.1021/ja0498540
21. Ariza X., Farras J., Serra C., Vilarrasa J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1547–1549. doi 10.1021/jo9615514
22. Ogilvie K.K., Beaucage S.L., Gillen M.F., Entwistle D., Quilliam M. *Nucleic Acids Res.* **1979**, *6*, 1695–1708. doi 10.1093/nar/6.4.1695
23. Tanabe K., Sugiura M., Ito T., Nishimoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5164–5168. doi 10.1016/j.bmc.2012.07.008
24. Kaz'mina E.M., Fedorov I.I., Bezchinskii Ya.E., Kiseleva N.V., Novikov N.A., Galegov G.G., Arzamastsev A.P. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23*, 830–836. doi 10.1007/BF00764813
25. Li G.-R., Liu J., Pan Q., Song Z.-B., Luo F.-L., Wang S.-R., Zhang X.-L., Zhou X. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 2200–2208. doi 10.1002/cbdv.200800281
26. Mainkar P.S., Sridhar C., Sudhakar A., Chandrasekhar S. *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 99–108. doi 10.1002/hlca.201200060
27. Murata S., Mizumura Y., Hino K., Ueno Y., Ichikawa S., Matsuda A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10300–10301. doi 10.1021/ja071335k
28. Sun G., Noronha A., Wilds C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7787–7793. doi 10.1016/j.tet.2012.07.043
29. Семенов В.Э., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Шарафутдинова Д.Р., Резник В.С. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 584–589. [Semenov V.E., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 582–587.] doi 10.1134/S1070428012040203
30. Andreeva O.V., Belenok M.G., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Dobrynin A.B., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Khairutdinov B.I., Zuev Yu.F., Semenov V.E., Kataev V.E. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151276. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151276
31. Шарипова Р.Р., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 148–152. [Sharipova R.R., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 181–184.] doi 10.1134/S1070428020010285
32. Strobukina I. Yu., Andreeva O.V., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Chuprov-Netochin R.N., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Dobrynin A.B., Semenov V.E., Kataev V.E. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 2203–2217. doi 10.1007/s00044–020–02629-x
33. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I.L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Mol. Divers.* **2021**, *25*, 473–490. doi 10.1007/s11030–020–10141-y
34. Андреева О.В., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 291–296. [Andreeva O.V., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 292–296.] doi 10.1134/S1070428021020226

35. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Стробыкина А.С., Гиниятуллин Р.Х., Сайфина Л.Ф., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *12*, 2885–2896. [Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Strobyskina A.S., Giniyatullin R.K., Saifina L.F., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. Chem. Bull. Intern. Ed.* **2015**, *64*, 2885–2896.] doi 10.1007/s11172-015-1243-5
36. Semenov V.E., Zueva I.V., Lushchekina S.V., Suleimanov E.G., Gubaidullina L.M., Shulaeva M.M., Lennina O.A., Petrov K.A. *Molecules*. **2022**, *27*, 7855. doi 10.3390/molecules27227855
37. Saifina L.F., Abdalla M., Gubaidullina L.M., Zueva I.V., Eltayb W.A., El-Arabey A.A., Kharlamova A.D., Lennina O.A., Semenov V.E., Petrov K.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *246*, 114949. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114949

Synthesis and Antiviral Activity of New Dimers of 1,2,3-Triazolyl Pyrimidine Nucleoside Analogues

O. V. Andreeva^{a,*}, L. F. Saifina^a, M. M. Shulaeva^a, M. G. Belenok^a, V. V. Zarubaev^b, A. V. Slita^b, A. S. Volobueva^b, V. E. Semenov^a, and V. E. Kataev^a

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Science, Arbuzov str., 8, Kazan, 420088 Russia

^bPasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Mira Str., 14, Saint Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: andreeva@iopc.ru

Received May 3, 2023; revised May 18, 2023; accepted May 20, 2023

A series of new dimers of pyrimidine nucleoside analogues have been synthesized. The dimers are composed of two uracil or thymine fragments linked at N³ through a polymethylene bridge and bearing a β-D-ribofuranose residue linked to N¹ of the nucleobase through a 1,2,3-triazolylalkyl spacer. Biological screening revealed that some of the synthesized dimers are active against influenza A (H1N1) virus and coxsackievirus B3 with IC₅₀ values of 13 and 4.5 μM, respectively.

Keywords: nucleosides, nucleosides analogues, click chemistry, 1,2,3-triazoles, antiviral activity