



УДК 547.854'4.057

## ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ С $\omega$ -ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ. ПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

© 2000 г. А. А. Макинский, А. М. Крицын<sup>#</sup>, Е. А. Ульянова\*,  
О. Д. Захарова\*, Г. А. Невинский\*

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 117984, Москва, ул. Вавилова, 32;

\*Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН, Новосибирск

Поступила в редакцию 11.05.2000 г. Принята к печати 25.05.2000 г.

Синтезированы  $N^1$ -ациклические производные пириимидиновых оснований (урацила, тимина и цитозина) с гидрофобными полиметиленированными цепочками, несущие в  $\omega$ -положении алкильного заместителя цепи различные функциональные группы, изучены физико-химические свойства этих производных и ингибирующее действие на обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-топоизомеразу I человека.

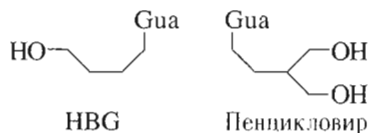
**Ключевые слова:** нуклеозиды, полиметиленированные аналоги, алкилирование.

### ВВЕДЕНИЕ

Негликозидные аналоги нуклеозидов представляются важными как потенциальные фармакологические средства и как модели для изучения механизмов действия ферментов нуклеинового обмена [1–3].

Начиная с 1980-х годов ведутся работы по синтезу и исследованию биологических свойств негликозидных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, но лишь в последние годы стали появляться публикации о полиметиленированных аналогах с числом атомов углерода 4 и более.

Структурным аналогом ацикловира – препарата, широко используемого для лечения герпеса – является 9-(4-гидроксипентил)гуанин (HBG) [4]. Как и ацикловир, HBG проявляет субстратную активность в отношении тимидинкиназы HSV-1 и HSV-2, но не клеточной киназы. К этому же классу соединений можно отнести пенцикловир – селективный агент против вируса герпеса [5].



При лечении ряда болезней и патологических отклонений, таких, как лейкоз, отторжение трансплантируемых органов, аутоиммунные дисфункции, ревматоидный артрит, псориаз применяются ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы. Кристаллографическое изучение этого фер-

мента показало три дискретных участка в активном центре: гуанинсвязывающий, фосфатсвязывающий участки и гидрофобный карман. В исследовании [6] показано, что  $\omega$ -фосфонаты 9-полиметиленированных гуанинов, имеющие в составе молекулы большую гидрофобную часть, являются прекрасными ингибиторами пуриннуклеозидфосфорилазы.

В связи с изложенным представляется перспективной разработка методов синтеза модифицированных нуклеиновых оснований с гидрофобной полиметиленированной цепочкой, несущей в  $\omega$ -положении различные функциональные группы. В данной работе описаны синтез и свойства производных урацила, тимина и цитозина.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез основан на алкилировании нуклеиновых оснований сложными эфирами  $\omega$ -хлоркарбоновых кислот с нечетным числом атомов углерода, а также полученными на их основе  $\omega$ -полиметиленированными или их ацетатами. Производные таких кислот легко доступны после классических работ А.Н. Несмеянова и сотр. по превращениям продуктов радикальной теломеризации этилена с четыреххлористым углеродом [7]. В работе использованы следующие  $n$ -карбоновые кислоты:  $\delta$ -хлорвалериановая,  $\omega$ -хлорэнантовая и  $\omega$ -хлорпеларгоновая, имеющие 5, 7 и 9 углеродных атомов соответственно.

При алкилировании пириимидиновых оснований в апротонных растворителях в качестве дегидрогалогенирующих реагентов обычно применяют карбонат калия или цезия. В литературе имеются немногочисленные примеры применения в

<sup>#</sup> Автор для переписки (e-mail: amk@genome.eimb.relarn.ru; факс: (095) 135-14-05).

**Таблица 1.** Алкилирование тимина этиловым эфиром  $\delta$ -хлорвалериановой кислоты в течение 15 ч при 80°C

Соотношение реагентов*	Растворитель	Основание	Выход, %	
			Моно-продукт**	Бис-продукт***
1 : 1 : 2	DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	31.5	27.2
1 : 1.5 : 1.5	DMF	DBU	49.2	39.5
1 : 1.5 : 1.5	DMF	DBN	37.2	19.6
1 : 1.5 : 1.5	DMF	TBD	42.2	35.6

\* Соотношение тимин–этиловый эфир  $\delta$ -хлорвалериановой кислоты – основание.\*\* N<sup>1</sup>-( $\gamma$ -Карбэтокси-*n*-бутил)тимин.\*\*\* N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-бис( $\gamma$ -Карбэтокси-*n*-бутил)тимин.**Таблица 2.** Метод получения, выходы, температуры плавления и УФ-спектры N<sup>1</sup>-производных урацила и тимина (I)–(II)

Соединение	Метод получения*	Выход, %	Т.пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ )		
				pH 1	pH 7	pH 14
(Ia)	A	48.1	68–70	267(9700)	267(9600)	265(7100)
(Ib)	C	95.3	135–136	266(8600)	266(8500)	265(6200)
(Ic)	G	90	124–125	266(9900)	266(9500)	265(7100)
(Id)	A	42.1	59–60	267(9900)	266(9700)	265(7800)
(Ie)	C	98	125–126	266(8700)	266(8600)	265(6600)
(If)	E	57.5	85–87	266(8900)	266(8950)	265(6400)
(Ig)	A	40	67–69	267(9900)	267(9800)	265(7100)
(Ih)	C	97	130–132	266(8900)	266(9100)	265(6900)
(Ii)	E	45	100–102	266(8900)	266(9050)	265(6800)
	G	80	101–103	266(8900)	266(9100)	265(6900)
(IIa)	A	43.3	82–83	272(9300)	272(9600)	270(7300)
(IIb)	C	94	131–133	272(8500)	272(8900)	270(6300)
(IIc)	E	47	174–176	272(9000)	271(9200)	270(6900)
(IId)	A	59.9	80–81	272(8500)	272(8900)	270(6500)
(IIe)	C	91	124.5–125.5	272(8700)	272(8500)	270(6400)
(IIf)	E	48.3	131–132	272(8800)	271(9000)	270(6800)
(IIg)	A	60.1	65–67	272(8600)	272(9000)	270(6800)
(IIh)	C	95	108–110	272(8900)	272(9200)	270(6800)
(IIi)	E	37.3	126–128	272(8800)	272(9100)	270(6600)

\* См. "Эксперимент. часть".

этих целях 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) [8, 9]. Так, DBU использовали при алкилировании тимина 1-хлор-4-ацетоксициклогексеном-2 [9]. Азотсодержащие органические основания в последнее время широко применяются в синтетической органической химии [10], и мы посчитали целесообразным исследовать их влияние на выход продуктов алкилирования на примере реакции тимина с этиловым эфиром  $\delta$ -хлорвалериановой кислоты. Для сравнения использовались карбонат калия, DBN (1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-

5-ен,  $pK_a$  13.5), DBU ( $pK_a$  11.6) и TBD (1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен,  $pK_a > 14$ ) [10].

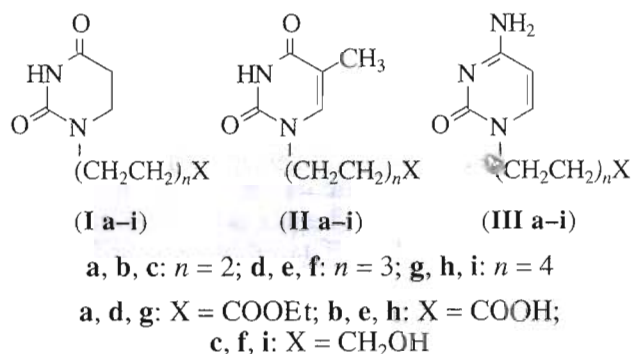
Как видно из результатов, представленных в табл. 1, оптимальными условиями алкилирования тимина являются проведение реакции в DMF с использованием DBU в качестве дегидрогалогенирующего реагента (метод А). Реакционную смесь (урацил или тимин, этиловый эфир  $\omega$ -хлоркарбоновой кислоты и DBU в DMF) выдерживали 10–30 ч при 80–100°C. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После стандартной обработки из реакционной массы с помощью колоночной хро-

Таблица 3. Метод получения, выходы, температуры плавления и УФ-спектры  $N^1$ -производных цитозина (III)

Соединение	Метод получения*	Выход, %	Т.пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (ε)		
				pH 1	pH 7	pH 14
(IIIa)	B	51	194–195	284(10100)	276(9600)	274(9600)
(IIIb)	C	97	179–180	284(10200)	277(8800)	275(8600)
(IIIc)	F	52	198–201	282(10100)	276(9900)	274(9200)
(IIId)	B	77.7	175–177	283(10200)	276(9900)	275(9600)
(IIIe)	C	98	180–182	282(9800)	276(9800)	274(8900)
(IIIf)	D	59.2	151–153	283(9400)	275(9300)	274(8900)
	F	49.0	153–155	283(10100)	275(9900)	274(8900)
(IIIg)	B	55	182–184	283(10100)	276(9900)	274(9400)
(IIIh)	C	90	218–219	283(10300)	278(9800)	274(9300)
(IIIi)	D	44	158–160	282(10600)	276(10700)	274(9900)
	F	46	159–161	282(10500)	276(10600)	274(9600)

\* См. "Эксперимент. часть".

матографии на силикагеле выделяли соответствующие карбэтоксикальные производные урацила (I a, d, g) или тимина (II a, d, g) (табл. 2).



Указанные условия реакции оказались приемлемыми и для получения гидроксипроизводных урацила и тимина алкилированием ацетатами  $\alpha,\omega$ -полиметиленхлоргидринов (табл. 2, метод E). Ацетильную группу удаляли щелочным гидролизом.

Алкилирование цитозина в этих условиях дает сложную, трудно разделяемую смесь веществ. В связи с этим был использован метод алкилирования натриевой соли цитозина. Суспензию цитозина в DMF обрабатывали гидридом натрия, затем прибавляли 1.1 эквивалента этилового эфира  $\omega$ -хлоркарбоновой кислоты и полученную реакционную смесь выдерживали при 80–100°C в течение 20–30 ч.

Этот метод давал хорошие выходы производных цитозина как в случае алкилирования эфирами хлоркарбоновых кислот, так и ацетатами полиметиленхлоргидринов (табл. 3, методы B и F соответственно).

В литературе описана трансформация цитозиновых производных в урацильные с использова-

нием бисульфитного метода [11] или путем обработки гидроксидом лития [12]. Нами обнаружено, что кипячение полиметиленовых производных цитозина с 4 М водно-метанольным раствором LiOH приводит к соединению с хорошим выходом соответствующих соединений урацила. Физико-химические характеристики урацильных производных, полученных этим методом и прямым алкилированием урацила, совпадают.

Кислотный гидролиз карбэтоксигруппы осуществляли кипячением соединений (I–III a, d, g) в 3 М соляной кислоте. Выходы и некоторые характеристики полученных карбоновых кислот (I–III b, e, h) приведены в табл. 2 и 3.

Восстановление сложноэфирной группы до гидроксиметильной проводили с помощью алюмогидрида лития в тетрагидрофуране. Гидроксильные производные, полученные различными методами, имели одинаковые характеристики. Как видно из табл. 2 и 3, метод прямого алкилирования пиримидинов ацетатами  $\alpha,\omega$ -полиметиленхлоргидринов с последующим снятием защитной группы приводит к большим выходам по сравнению с восстановлением карбэтоксипроизводных нуклеиновых оснований.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными УФ-, ПМР- и масс-спектров (см. табл. 2, 3 и "Эксперимент. часть").

Синтезированные соединения были изучены в качестве потенциальных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ДНК-топоизомеразы I человека, являющихся основными мишенями большинства известных антиретровирусных [13] и антираковых [14–16] препаратов. Данные по ингибированию этих ферментов приведены в табл. 4. Видно, что за исключением (I d), (I g), (II i) и (III f), такие соединения практически не ингибируют ре-



**Таблица 4.** Относительная активность обратной транскриптазы ВИЧ (ОТ) и ДНК-топоизомеразы I человека (ТОПО) (за 100% принята активность фермента в отсутствие ингибитора; концентрация ингибитора  $10^{-3}$  М)

Соединение	Относительная активность, %		Соединение	Относительная активность, %	
	ОТ	ТОПО		ОТ	ТОПО
(Ia)	150	41	(IIh)	89	73
(Id)	74	38	(IIIb)	49	92
(Ig)	70	44	(IIIe)	95	100
(IIa)	88	53	(IIIh)	95	71
(II d)	103	91	(If)	100	42
(IIg)	106	78	(Iie)	138	97
(III d)	97	76	(III f)	124	95
(III g)	100	97	(Iii)	86	81
(Ie)	60	44	(III c)	97	84
(II b)	60	96	(III f)	74	95
(II e)	121	89	(III i)	103	92

акцию полимеризации даже при достаточно высокой концентрации (1 мМ). В то же время некоторые производные не только не ингибируют фермент при данной концентрации, но и заметно ускоряют процесс полимеризации. Особенно заметная активация обратной транскриптазы (21–50%) наблюдается в случае соединений (I a), (II e), (II f) и (II c). Ранее в работах [17, 18] нами было показано, что взаимодействие тРНК<sup>Lys</sup> (природного праймера фермента) с регуляторной субъединицей р51 функционального димера р51/р66 обратной транскриптазы приводит к его конформационному изменению и, как следствие, активации фермента в реакции полимеризации на poly(A) · oligo(dT) или других матрично-затравочных комплексах. Позже было показано, что способностью активировать фермент обладают 7–10-членные фрагменты тРНК<sup>Lys</sup>, содержащие нуклеотидные звенья антикодоновой петли. Вторым важным участком тРНК, влияющим на ее активирующую способность, является 3'-концевая ССА-последовательность [19, 20]. Удаление этой последовательности из молекулы тРНК приводит к заметному уменьшению ее активирующих свойств. Различные нуклеозиды, dNMP и короткие олигонуклеотиды не обладают способностью активировать фермент. Таким образом, в данной работе впервые обнаружены производные тимина и урацила, способные эффективно взаимодействовать с участком обратной транскриптазы, ответственным за узнавание антикодона тРНК<sup>Lys</sup> (UUC), и активировать фермент. При этом уровень активации в случае соединения (I a) (50%) всего лишь соответственно в 6 или 2 раза ниже, чем для тРНК<sup>Lys</sup> и ее олигонуклеотидных аналогов.

Известно, что некоторые гетероциклические соединения, например камптотecin, являются специфическими ингибиторами ДНК-топоизомеразы I и широко используются как антираковые средства [14–16]. В связи с этим мы оценили ингибиторные свойства новой серии синтезированных соединений с помощью методик, описанных ранее в работах [21, 22]. Большая часть соединений ингибировала фермент, однако эффект был неполным даже при высокой концентрации соединений (1 мМ). Интересно, что лучшими ингибирующими свойствами обладали различные производные урацила (I a)–(I f).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Очистку и обезвоживание растворителей проводили по стандартным методикам. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS (Германия). Масс-спектры получали на приборе MS 902, AEI, Manchester (США). Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (Германия) при 300 К. Указаны химические сдвиги в миллионных долях и КССВ в герцах. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Германия), используя системы: 1 – хлороформ–этанол (19 : 1); 2 – хлороформ–этанол (18 : 2); 3 – хлороформ–этанол (17 : 3); 4 – хлороформ–этанол (14 : 6); 5 – хлороформ–этанол (10 : 10). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (Chemapol, ЧССР). Радиоактивность определяли на фильтрах из бумаги FN-16 фирмы Filtrac (Германия) счетчиком радиоактивности MINI-Beta фирмы LKB-Vallac (Швеция).

В работе использованы урацил, тимин, цитозин, Трис, додецилсульфат натрия и глицерин (Sigma, США), EDTA (Serva, Германия), агароза (Lachema, Чехия). Электрофорез проводили в 0.8% агарозном геле в Трис-ацетатном буфере (рН 7.5). Гели окрашивали раствором этидийбромида (0.5 мкг/мл).

**Определение активности обратной транскриптазы ВИЧ.** Реакцию полимеризации, катализируемую обратной транскриптазой, проводили при 30°C в течение 30 мин [23]. Реакционная смесь содержала 50 мМ Трис-HCl (рН 8.0), 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ дитиотреит, 0.5 мМ EDTA, 80 мМ KCl, 50 мкМ [<sup>3</sup>H]dTTP, 1.8 ОЕ<sub>260</sub>/мл poly(A)-матрицы в насыщающей концентрации. В этот раствор были добавлены праймер d(pT)<sub>16</sub> в оптимальной концентрации ( $5 \times 10^{-6}$  М) и синтезированные соединения в концентрации  $10^{-3}$  М. Реакцию полимеризации инициировали добавлением фермента (0.02–2 ед. акт.), и смесь инкубировали в течение 1 ч. В процессе инкубации отбирали аликвоты по 5–10 мкл через каждые 5–20 мин и наносили их на сухие фильтры размером 15 × 15 мм из бумаги FN-16, предварительно пропитанные раствором

5% трихлоруксусной кислоты. Фильтры промывали семь раз раствором 5% трихлоруксусной кислоты при 0°C в течение 10 мин. Фильтры отмывали от кислоты охлажденным до 5°C ацетоном, высушивали и измеряли их радиоактивность с помощью счетчика радиоактивности (MINI-Be-ta) в толуоловом сцинтилляторе.

**Определение активности ДНК-топоизомеразы I человека.** Активность ДНК-топоизомеразы оценивали по степени перехода суперскрученной ДНК-плазмиды Bluescript в релаксированную форму при 30°C за 15 мин. Реакционная смесь (20 мкл) содержала 50 мМ Трис-НСl-буфер (рН 8.0), 0.05 М NaCl, бычий сывороточный альбумин 30 мкг/мл, 0.5 мМ дитиотреит, 0.2 мМ EDTA, 10% глицерина, 10 мкг/мл суперскрученной ДНК и синтезированные соединения в концентрации 10<sup>-3</sup> М. Реакционные смеси инкубировали 15 мин, затем добавляли раствор, содержащий 50% глицерина, 6% додецилсульфата натрия и 0.1% бромфенолового синего. Реакцию останавливали охлаждением смеси до -20°C. Для определения относительного количества суперскрученной и релаксированной ДНК полученные смеси подвергали электрофорезу. Гели фотографировали, полученные пленки сканировали и данные обрабатывали в программе GelPro (фирма Microsoft, США).

**Алкилирование урацила и тимина этиловыми эфирами  $\omega$ -хлоркарбоновых кислот (метод А).** К суспензии 20 ммоль урацила или тимина в 30 мл абсолютного DMF прибавляли 30 ммоль этилового эфира  $\omega$ -хлоркарбоновой кислоты и 30 ммоль DBU. Реакционную массу выдерживали 15–20 ч при 80–100°C. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После упаривания реакционной массы остаток растворяли в 20–25 мл хлороформа, полученный раствор промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, упаривали и хроматографировали на колонке (200 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0–10%).

**Алкилирование цитозина этиловыми эфирами  $\omega$ -хлоркарбоновых кислот (метод В).** К суспензии 20 ммоль цитозина в 30 мл абс. DMF прибавляли 22 ммоль гидроксида натрия в виде 60% суспензии в минеральном масле, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, добавляли 30 ммоль этилового эфира  $\omega$ -хлоркарбоновой кислоты и реакционную смесь выдерживали при 80–100°C в течение 20–30 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Обработку реакционной смеси проводили как в методе А.

**Получение N<sup>1</sup>-( $\omega$ -карбокисалкил)пиримидинов кислотным гидролизом карбэтоксипроизводных (метод С).** Раствор 3 ммоль пиримидинового карбэтоксипроизводного в 20 мл 3 М соляной кислоты кипятили 3 ч с обратным холодильником. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали, затем несколько раз упаривали с водой. Продукты перекристаллизовывали из водно-спиртовых смесей с содержанием спирта от 10 до 50%.

ривали с водой. Продукты перекристаллизовывали из водно-спиртовых смесей с содержанием спирта от 10 до 50%.

**Получение N<sup>1</sup>-( $\omega$ -окисалкил)пиримидинов восстановлением карбэтоксипроизводных алюмогидридом лития в тетрагидрофуране (метод D).** К суспензии 500 мг (13 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли в течение 20 мин раствор 5 ммоль карбэтоксипроизводного в 15 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакции смесь охлаждали, прибавляли 60 мл этилацетата, затем 15 мл воды, кипятили в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Реакционную смесь растворяли в 3 М HCl, нейтрализовали раствором конц. водного аммиака до значения рН 7–8 и упаривали. Продукт реакции экстрагировали горячим этилацетатом. Экстракты объединяли и упаривали, прибавляли силикагель и наносили на верх хроматографической колонки. Элюировали градиентом этанола в хлороформе (0–10%).

**Алкилирование урацила и тимина ацетатами  $\omega$ -хлоргидринов (метод E).** К суспензии 20 ммоль урацила или тимина в 30 мл сухого DMF прибавляли 30 ммоль ацетата  $\omega$ -хлоргидрина и 30 ммоль DBU. Реакционную смесь выдерживали 15–20 ч при 80–100°C. За ходом реакции наблюдали при помощи ТСХ. Выделение и очистку проводили как описано в методе А. Полученные в ходе реакции ацетаты обрабатывали 5 М аммиаком в метаноле до полного удаления ацетильной защиты.

**Алкилирование цитозина ацетатами  $\omega$ -хлоргидринов (метод F).** К суспензии 20 ммоль цитозина в 30 мл сухого DMF прибавляли 22 ммоль гидроксида натрия в виде 60% суспензии в минеральном масле, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, добавляли 30 ммоль ацетилованного  $\omega$ -хлоргидрина и реакционную смесь выдерживали при 80–100°C в течение 15–20 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Выделение и очистку продуктов реакции проводили способом, описанным в методе А.

Ацетильные защиты снимали обработкой 5 М аммиаком в метаноле. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

**Дезаминирование цитозиновых производных гидроксидом лития с получением соответствующих соединений урацила (метод G).** К 8 мл 4 М раствора гидроксида лития добавляли 1 ммоль цитозинового производного и 2 мл этилового спирта. Кипятили с обратным холодильником 12 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи ТСХ. После прохождения реакции смесь охлаждали, нейтрализовывали 3 М соляной кислотой, упаривали. Продукт экстрагировали



горячим хлороформом. Экстракт упаривали, продукт перекристаллизовывали из воды.

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбэтокси-*n*-бутил)урацил (I а) *R*<sub>f</sub> 0.32**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7, H2''), 1.68 м (4H, H2'-H3'), 2.32 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 6.7, H4'), 3.70 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7, H1'), 4.15 к (2H, H1''), 5.75 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.9, H5), 7.12 д (1H, H6), 9.8 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 241 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 240 (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-гексил)урацил (I d) *R*<sub>f</sub> 0.34**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.1, H2''), 1.37 м (4H, H3'-H4'), 1.63 м (3H, H5'), 1.70 м (2H, H2'), 2.20 т (2H, J<sub>5,6</sub> 7.3, H6'), 3.72 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.12 к (2H, H1''), 5.75 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.8, H5), 7.2 д (1H, H6), 9.15 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 269 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 268 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-октил)урацил (I g) *R*<sub>f</sub> 0.36**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.1, H2''), 1.35 м (8H, H3'-H6'), 1.65 м (2H, H7'), 1.70 м (2H, H2'), 2.22 т (2H, J<sub>7,8</sub> 7.3, H8'), 3.75 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.12 к (2H, H1''), 5.75 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.8, H5), 7.15 д (1H, H6), 9.18 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 297 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 296 (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбэтокси-*n*-бутил)тимин (II а) *R*<sub>f</sub> 0.72**  
(2). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.66 м (4H, H2', H3'), 1.87 с (3H, 5-Me), 2.32 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 7, H4'), 3.60 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 6.7, H1'), 4.15 к (2H, H1''), 7.15 с (1H, H6), 9.12 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 255 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 254 (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-гексил)тимин (II d) *R*<sub>f</sub> 0.33**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.33 м (4H, H3'-H4'), 1.62 м (4H, H2'-5'), 1.88 с (3H, 5-Me), 2.26 т (2H, J<sub>5,6</sub> 7.3, H6'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.15 к (2H, H1''), 6.95 с (1H, H6), 8.98 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 283 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 282 (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-октил)тимин (II g) *R*<sub>f</sub> 0.36**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.30 м (8H, H3'-H6'), 1.60 м (4H, H2',7'), 1.88 с (3H, 5-Me), 2.30 т (2H, J<sub>7,8</sub> 7.3, H8'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.11 к (2H, H1''), 6.95 с (1H, H6), 9.0 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 311 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 310 (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбэтокси-*n*-бутил)цитозин (III а) *R*<sub>f</sub> 0.22**  
(2). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.60 м (4H, H2'-H3'), 2.30 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 7.3, H4'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.10 к (2H, H1''), 5.62 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7, H5), 6.75 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.42 д (1H, H6). Масс-спектр: *m/z* 240 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 239 (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-гексил)цитозин (III d) *R*<sub>f</sub> 0.24**  
(2). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.22 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.30 м (4H, H3'-H4'), 1.52 м (2H, H5'), 1.60 м (2H, H2'), 2.20 т (2H, J<sub>5,6</sub> 7.3, H6'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub>

7.3, H1'), 4.10 к (2H, H1''), 5.60 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.1, H5), 6.75 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 д (1H, H6). Масс-спектр: *m/z* 268 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 267 (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбэтокси-*n*-октил)цитозин (III g) *R*<sub>f</sub> 0.32**  
(3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.20 т (3H, J<sub>1'',2''</sub> 7.3, H2''), 1.35 м (8H, H3'-H6'), 1.50 м (2H, H7'), 1.60 м (2H, H2'), 2.20 т (2H, J<sub>7,8</sub> 7.3, H8'), 3.62 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 4.15 к (2H, H1''), 5.60 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.1, H5), 6.75 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 д (1H, H6). Масс-спектр: *m/z* 296 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 295 (C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбокси-*n*-бутил)урацил (I б) *R*<sub>f</sub> 0.39**  
(4). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.46 м (2H, H3'), 1.56 м (2H, H2'), 2.22 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 7.2, H4'), 3.60 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.0, H1'), 5.55 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.9, H5), 7.60 д (1H, H6), 11.15 с (1H, NH), 11.90 с (1H, COOH). Масс-спектр: *m/z* 213 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 212 (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбокси-*n*-гексил)урацил (I е) *R*<sub>f</sub> 0.12**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.26 м (4H, H3'-H4'), 1.48 м (2H, H5'), 1.55 м (2H, H2'), 2.17 (2H, J<sub>5,6</sub> 7.3, H6'), 3.62 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.2, H1'), 5.50 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.9, H5), 7.50 д (1H, H6), 11.10 с (1H, NH), 11.90 с (1H, COOH). Масс-спектр: *m/z* 241 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 240 (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбокси-*n*-октил)урацил (I h) *R*<sub>f</sub> 0.13**  
(1). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.30 м (8H, H3'-H6'), 1.50 м (2H, H7'), 1.55 м (2H, H2'), 2.15 т (2H, J<sub>7,8</sub> 7.3, H8'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 5.50 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.9, H5), 7.50 д (1H, H6), 11.10 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 269 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 268 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбокси-*n*-бутил)тимин (II б) *R*<sub>f</sub> 0.42**  
(3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.55 м (2H, H3'), 1.65 м (2H, H2'), 1.88 с (3H, 5-Me), 2.25 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 7.3, H4'), 3.62 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 7.35 с (1H, H6), 10.90 с (1H, NH), 11.80 с (1H, COOH). Масс-спектр: *m/z* 227 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 226 (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбокси-*n*-гексил)тимин (II е) *R*<sub>f</sub> 0.46**  
(3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.30 м (4H, H3'-H4'), 1.60 м (2H, H2', H5'), 1.90 с (3H, 5-Me), 2.20 т (2H, J<sub>5,6</sub> 7.3, H6'), 3.60 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 7.40 с (1H, H6), 10.90 с (1H, NH), 11.90 с (1H, COOH). Масс-спектр: *m/z* 254 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 254 (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\omega$ -Карбокси-*n*-октил)тимин (II h) *R*<sub>f</sub> 0.50**  
(3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.30 м (8H, H3'-H6'), 1.55 м (2H, H2'-H7'), 1.85 с (3H, 5-Me), 2.22 (2H, J<sub>7,8</sub> 7.3, H8'), 3.65 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 7.30 с (1H, H6), 10.95 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 283 [*M*<sup>+</sup>], рассчитано 282 (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

***N*<sup>1</sup>-( $\delta$ -Карбокси-*n*-бутил)цитозин (III б) *R*<sub>f</sub> 0.23**  
(5). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.50 м (2H, H3'), 1.60 м (2H, H2'), 2.20 т (2H, J<sub>3',4'</sub> 7.3, H4'), 3.75 т (2H, J<sub>1',2'</sub> 7.3, H1'), 6.15 д (1H, J<sub>5,6</sub> 7.6, H5), 8.05 д (1H, H6),

8.65 с (1H, NH<sub>2</sub>), 9.70 с (1H, NH<sub>2</sub>), 12.00 с (1H, COOH). Масс-спектр:  $m/z$  212 [ $M^+$ ], рассчитано 211 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Карбокси-*n*-гексил)цитозин (III e)**  $R_f$  0.36 (5). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.27 м (4H, H3'-H4'), 1.49 м (2H, H5'), 1.60 м (2H, H2'), 2.22 т (2H,  $J_{5',6'}$  7.3, H6'), 3.73 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.3, H1'), 6.10 д (1H,  $J_{5,6}$  7.6, H5), 8.00 д (1H, H6), 8.65 с (1H, NH<sub>2</sub>), 9.65 с (1H, NH<sub>2</sub>), 12.00 с (1H, COOH). Масс-спектр:  $m/z$  240 [ $M^+$ ], рассчитано 239 (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Карбокси-*n*-октил)цитозин (III h)**  $R_f$  0.35 (4). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMF- $d_7$ ): 1.30 м (8H, H3'-H6'), 1.55 м (2H, H7'), 1.63 м (2H, H2'), 2.22 т (2H,  $J_{7,8}$  7.3, H8'), 3.72 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.3, H1'), 5.80 д (1H,  $J_{5,6}$  7.6, H5), 7.1 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.70 д (1H, H6). Масс-спектр:  $m/z$  268 [ $M^+$ ], рассчитано 267 (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-амил)урацил (I c)**  $R_f$  0.20 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.25 м (2H, H3'), 1.40 м (2H, H4'), 1.55 м (2H, H2'), 3.35 т (2H,  $J_{5,4'}$  6.6, H5'), 3.60 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с (1H, OH), 5.50 д (1H,  $J_{5,6}$  7.63, H5), 7.60 д (1H, H6), 11.00 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  199 [ $M^+$ ], рассчитано 198 (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-гептил)урацил (I f)**  $R_f$  0.47 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ , 50°C): 1.26 м (6H, H3'-H5'), 1.36 м (2H, H6'), 1.56 м (2H, H2'), 3.35 т (2H,  $J_{6,7}$  6.6, H7'), 3.60 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с (1H, OH), 5.50 д (1H,  $J_{5,6}$  7.6, H5), 7.60 д (1H, H6), 11.10 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  227 [ $M^+$ ], рассчитано 226 (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-нонил)урацил (I i)**  $R_f$  0.52 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.25 м (10H, H3'-H7'), 1.39 м (2H, H8'), 1.55 м (2H, H2'), 3.35 т (2H,  $J_{8,9}$  6.6, H9'), 3.62 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с (1H, OH), 5.50 д (1H,  $J_{5,6}$  7.63, H5), 7.62 д (1H, H6), 11.05 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  254 [ $M^+$ ], рассчитано 254 (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-амил)тимин (II c)**  $R_f$  0.25 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.25 м (2H, H3'), 1.35 м (2H, H4'), 1.65 м (2H, H3'), 1.8 с (3H, 5-Me), 3.35 т (2H,  $J_{4,5'}$  6.6, H5'), 3.62 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с (1H, OH), 7.40 с (1H, H6), 11.05 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  213 [ $M^+$ ], рассчитано 212 (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-гептил)тимин (II f)**  $R_f$  0.53 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.30 м (6H, H3'-H5'), 1.37 м (2H, H6'), 1.62 м (2H, H2'), 1.8 с (3H, 5-Me), 3.35 т (2H,  $J_{6,7}$  6.6, H7'), 3.60 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с (1H, OH), 7.40 с (1H, H6), 11.0 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  241 [ $M^+$ ], рассчитано 240 (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-нонил)тимин (II i)**  $R_f$  0.63 (3). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.30 м (10H, H3'-H7'), 1.40 м (2H, H8'), 1.60 м (2H, H2'), 1.8 с (3H, 5-Me), 3.35 т (2H,  $J_{9,8}$  6.6, H9'), 3.62 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 3.95 с

(1H, OH), 7.35 с (1H, H6), 10.95 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  269 [ $M^+$ ], рассчитано 268 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-амил)цитозин (III c)**  $R_f$  0.15 (5). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.22 м (2H, H3'), 1.35 м (2H, H4'), 1.60 м (2H, H2'), 3.42 т (2H,  $J_{4,5'}$  6.6, H5'), 3.65 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 4.0 с (1H, OH), 5.60 д (1H,  $J_{5,6}$  7.1, H5), 6.75 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 д (1H, H6). Масс-спектр:  $m/z$  198 [ $M^+$ ], рассчитано 197 (C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-гептил)цитозин (III f)**  $R_f$  0.32 (4). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.30 м (6H, H3'-H5'), 1.40 м (2H, H6'), 1.60 м (2H, H2'), 3.40 т (2H,  $J_{6,7}$  6.6, H7'), 3.65 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 4.0 с (1H, OH), 5.62 д (1H,  $J_{5,6}$  7.1, H5), 6.75 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 д (1H, H6). Масс-спектр:  $m/z$  226 [ $M^+$ ], рассчитано 225 (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).

**N<sup>1</sup>-(ω-Гидрокси-*n*-нонил)цитозин (III i)**  $R_f$  0.46 (4). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 1.25 м (10H, H3'-H7'), 1.40 м (2H, H8'), 1.53 м (2H, H2'), 3.36 т (2H,  $J_{9,8}$  6.6, H9'), 3.60 т (2H,  $J_{1',2'}$  7.1, H1'), 4.2 с (1H, OH), 5.60 д (1H,  $J_{5,6}$  7.1, H5), 6.85 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.50 д (1H, H6). Масс-спектр:  $m/z$  254 [ $M^+$ ], рассчитано 253 (C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).

Работа выполнена при частичной поддержке грантами Российского фонда фундаментальных исследований (97-04-49915), INTAS-RFBR (95-IN-RU-1214) и PICS-RFBR (№ 571).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крицын А.М., Флорентьев В.Л. // Биоорганич. химия. 1977. Т. 3. С. 149-171.
2. Phadtare S., Zemlicka J. // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. P. 5925-5931.
3. Ashton W.T., Meurer L.C., Tolman R.L., Karkas J.D., Liou R., Perry H.C., Czelusniak S.M., Klein R.J. // Nucleosides Nucleotides. 1989. V. 8. P. 1157-1158.
4. Birnbaum G.I., Johnson N.G., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1987. V. 6. P. 775-783.
5. Birnbaum K.B., Stolarski R., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 1359-1377.
6. Beauchamp L.M., Tittle J.V., Rodriguez M.E., Sznajdman M.L. // J. Med. Chem. 1996. V. 39. P. 949-956.
7. Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И. // Изв. АН СССР. ОХН. 1955. Т. 224. С. 276-286.
8. Perbost M., Lucas M., Chavis C., Imbach J.-L. // Nucleosides Nucleotides. 1992. V. 11. P. 1489-1505.
9. Maurinsh Y., Schrami J., de Winter H., Blaton K., Peeters O., Lescrinier E., Rozenski J., van Aerschot A., De Clerck E., Busson R., Herdewijn P. // J. Org. Chem. 1997. V. 62. P. 2861-2871.
10. Seebach D., Beck A.K., Studer A. // Modern Synthetic Methods / Eds Beat E., Leumann C. Weinheim; New York; Basel; Cambridge: Verlag Helvetica Chemica Acta, Basel, 1995. V. VII. P. 1-178.

11. Shapiro R., Di Fate V., Welcher M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1974. V. 96. P. 906–912.
12. Hodge R.P., Sinha N.D. // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. P. 2933–2936.
13. Tarrago-Litvak L., Andreola M.L., Nevinsky G.A., Sarish-Cottin L., Litvak S. // *FASEB J.* 1994. V. 8. P. 497–503.
14. Pommier Y. // *Biochimie.* 1998. V. 80. P. 255–270.
15. Potmesil M., Kohn K.W. // *DNA Topoisomerases in Cancer.* Oxford University Press. New York, 1991.
16. Andoh T., Ishii K., Suzuki Y., Takemoto H., Okada K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. P. 5565–5569.
17. Andreola M.-L., Nevinsky G.A., Barr Ph.J., Sarih-Cottin L., Bordier B., Fournier M., Litvak S., Tarrago-Litvak L. // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 1–6.
18. El Dirany R., Andreola M.-L., Nevinsky G.A., Tharaud D., Barr Ph.J., Litvak S., Tarrago-Litvak L. // *FEBS Lett.* 1992. V. 301. P. 23–28.
19. Zakharova O.D., Tarrago-Litvak L., Fournier M., Andreola M.L., Repkova M.N., Veniaminova A.G., Litvak S., Nevinsky G. // *FEBS Lett.* 1995. V. 361. P. 287–290.
20. Zakharova O.D., Tarrago-Litvak L., Fournier M., Litvak S., Nevinsky G.A. // *FEBS Lett.* 1995. V. 373. P. 255–258.
21. Nevinsky G.A., Bugreev D.V., Buneva V.N., Yasui Y., Nishizawa M., Andoh T. // *FEBS Lett.* 1995. V. 368. P. 97–100.
22. Bugreev D.V., Vasyutina E.L., Kolocheva T.I., Buneva V.N., Andoh T., Nevinsky G.A. // *Biochimie.* 1998. V. 80. P. 303–308.
23. Nevinsky G.A., Andreola M.-L., Yamkovoy V.I., Levina A.S., Barr Ph.J., Tarrago-Litvak L., Litvak S. // *Eur. J. Biochem.* 1992. V. 207. P. 351–355.

## Polymethylene Derivatives of Pyrimidine Nucleic Bases Bearing $\omega$ -Functional Groups

A. A. Makinsky\*, A. M. Kritzyn\*<sup>#</sup>, E. A. Uljanova\*\*, O. D. Zakharova\*\*, and G. A. Nevinsky\*\*

\*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow 117984, Russia

\*\*Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

*N*<sup>1</sup>-Acyclic derivatives of pyrimidine bases (uracil, thymine, and cytosine) with hydrophobic polymethylene chains containing various functional groups in an  $\omega$ -position of the alkyl substituent were synthesized. Their physicochemical properties and inhibitory effect on the HIV reverse transcriptase and human DNA topoisomerase I were studied.

*Key words:* alkylation, nucleosides, polymethylene analogues

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed; fax: +7 (095) 135-1405; e-mail: amk@genome.eimb.relarn.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 10. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.