

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, И. А. Тугайбей^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

139*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В качестве потенциальных противовирусных агентов получены диалкиламиноалкиламидамы 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот. На одном из примеров изучены особенности пространственного строения синтезированных соединений. Приводятся результаты исследования цитотоксичности и противовирусной активности по отношению к вирусу герпеса 1 типа и коронавирусу.

Ключевые слова: амиды, 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины, герпес, коронавирус, противовирусная активность, РСА.

По убеждению многих ученых главное место в медицине третьего тысячелетия займет вирусология. Основанием для этого служит тот факт, что уже сегодня установлена вирусная природа возбудителей ~80% инфекционных заболеваний человека. В будущем роль вирусов еще более возрастет и они будут превалировать над бактериальными инфекциями. С каждым днем накапливается все больше доказательств участия именно вирусов в развитии ряда серьезных болезней, которые ранее ни этиологически, ни патогенетически с ними никак не связывались – инфаркт миокарда, атеросклероз, пиелонефрит, рак, диабет и многие другие [2]. Но самое большое беспокойство врачей вызывает вирус, по незнанию часто принимаемый за обычную легкую простуду и, в то же время, по уровню смертности уступающий только гриппу. Это герпес, очень широко распространенный в человеческой популяции вирус – считается, что его носителями являются 99% населения земного шара. Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, проявляясь самыми разнообразными симптомами и заболеваниями. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вируса герпеса. Наиболее распространенные, а потому и опасные – вирусы герпеса 1 и 2 типов, вызывающие поражения кожи, слизистых оболочек, гениталий, глаз, а также асептические менингиты и пневмонии [3–6]. Остальные типы герпеса встречаются не так часто, но они не менее опасны. Например, возбудителем всем известной ветрянки (ветряной оспы) является герпес 3 типа [7].

* Сообщение 138 см. [1].

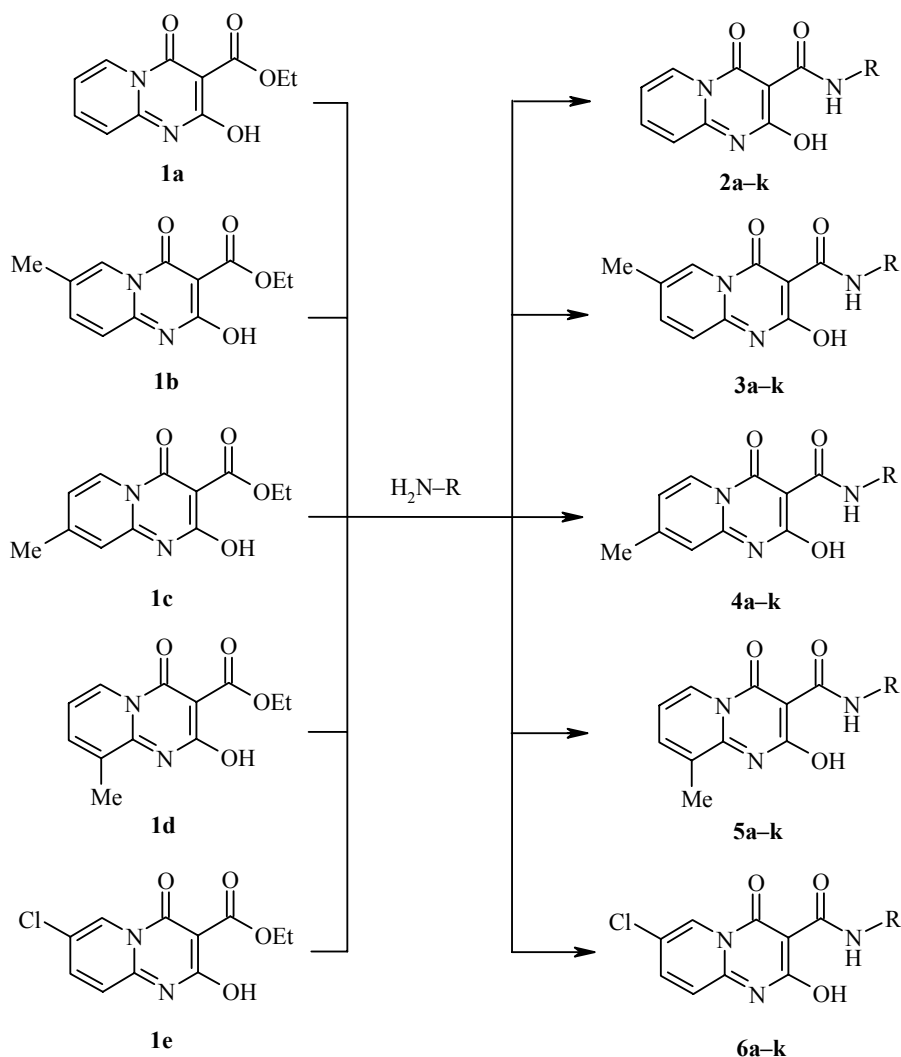
Он же вызывает у взрослых опоясывающий лишай, проявляющийся высыпаниями на животе и грудной клетке и сопровождающийся болями, сравнимыми с онкологическими. Вирус Эпштейн-Барр (4 тип) является причиной инфекционного мононуклеоза [8]. Малоизученный пока цитомегаловирус – герпес 5 типа – поражает нервную систему и внутренние органы человека [9, 10]. Не без оснований предполагается этиологическая связь герпеса 6 типа с энцефалитами [7, 11], а 7 типа – с синдромом хронической усталости [7, 9, 10], называемым в средствах массовой информации "чумой 21 века". Ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом саркома Капоши также обусловлена вирусом герпеса, но уже 8 типа [6, 12].

Исходя из этого, борьба с распространенными и многоликими герпес-вирусными заболеваниями является одной из важнейших задач современной медицинской науки. И хотя перечень химиопрепаратов, влияющих на супрессию различных стадий репродукции герпесвирусов, довольно широк [13], их лечебная и профилактическая эффективность далеко не всегда удовлетворяет практическое здравоохранение. По этой причине эпидемическое распространение герпесвирусных инфекций в мире неуклонно продолжается, а поиск антигерпетических средств с разнообразным механизмом действия не теряет своей актуальности.

В продолжение исследований по поиску новых биологически активных веществ среди производных 4-гидроксихинолин-2-онов и родственных им гетероциклических систем, данное сообщение посвящено N-R-амидам 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **2–6**. Эти соединения выбраны нами в качестве объектов исследования на основании проведенного по программе PASS [14] предварительного прогноза, показавшего достаточно высокую – не менее 60% – вероятность проявления ими противогерпесных свойств. Растворимость в воде является важной характеристикой потенциального противовирусного средства, существенно облегчающая его изучение. Учитывая это, мы ограничили круг исследуемых веществ диалкиламиноалкиламидами, поскольку их всегда при необходимости можно легко превратить в водорастворимые четвертичные аммонийные соли с минеральными кислотами.

Целевые соединения **2–6** (табл. 1) получены амидированием этиловых эфиров соответствующих 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1a–e** избытком диалкиламиноалкиламинов в кипящем этаноле. Все они представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах и практически не растворимые в эфире. Умеренная растворимость диалкиламиноалкиламидов **2–6** в воде позволила провести изучение их противовирусных свойств без превращения в соли.

Строение всех синтезированных веществ подтверждено спектрами ЯМР ^1H (табл. 2). Структура одного из соединений – амида **4d** – исследована более детально методом РСА (рисунок, табл. 3 и 4). При этом установлено, что все неводородные атомы его пиридопиримидинового бицикла, а также атомы $\text{O}_{(1)}$, $\text{C}_{(9)}$, $\text{O}_{(3)}$, $\text{N}_{(3)}$, $\text{C}_{(10)}$, $\text{O}_{(2)}$ и $\text{C}_{(16)}$ лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å, что, вероятно, обусловлено наличием двух сильных внутримолекулярных водородных связей: $\text{O}_{(1)}\text{--H}_{(10)}\dots\text{O}_{(3)}$ ($\text{H}\dots\text{O}$ 1.56 Å, $\text{O--H}\dots\text{O}$ 158°) и $\text{N}_{(3)}\text{--H}_{(3\text{N})}\dots\text{O}_{(2)}$ ($\text{H}\dots\text{O}$ 1.95 Å, $\text{N--H}\dots\text{O}$ 136°).



2–6 a R = 2-диметиламиноэтил, **b** R = 2-этиламиноэтил, **c** R = 2-(2-гидроксиэтиламино)-этил, **d** R = 2-диэтиламиноэтил, **e** R = 3-диметиламинопропил, **f** R = 3-диэтиламинопропил, **g** R = 1-этилпирролидин-2-илметил, **h** R = 2-пиперазин-1-илэтил, **i** R = 2-морфолин-4-илэтил, **j** R = 3-морфолин-4-илпропил, **k** R = 3-пиперидин-1-илпропил

Образование указанных водородных связей приводит к значительному перераспределению электронной плотности в пиримидоновом фрагменте. Связи $C_{(6)}-C_{(7)}$ 1.412(2), $C_{(8)}-O_{(1)}$ 1.324(2) и $C_{(9)}-N_{(3)}$ 1.328(2) Å укорочены по сравнению с их средними значениями [15] 1.455, 1.333 и 1.339 Å, соответственно, а связи $O_{(2)}-C_{(6)}$ 1.237(2) (1.210 Å), $C_{(7)}-C_{(8)}$ 1.410(2) (1.326 Å) и $O_{(3)}-C_{(9)}$ 1.260(2) (1.210 Å) удлинены. Такое перераспределение

Т а б л и ц а 1

Характеристики N-R-амидов 2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбоновых кислот 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N		
1	2	3	4	5	6	7
2a	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>56.63</u>	<u>5.95</u>	<u>20.38</u>	161–163	84
		56.51	5.84	20.28		
2b	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>56.65</u>	<u>5.97</u>	<u>20.19</u>	196–198	80
		56.51	5.84	20.28		
2c	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₄	<u>53.34</u>	<u>5.60</u>	<u>19.11</u>	187–189	78
		53.42	5.52	19.17		
2d	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>59.32</u>	<u>6.53</u>	<u>18.54</u>	99–101	83
		59.20	6.62	18.41		
2e	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.80</u>	<u>6.36</u>	<u>19.44</u>	125–127	81
		57.92	6.25	19.30		
2f	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>60.49</u>	<u>7.08</u>	<u>17.72</u>	114–116	77
		60.36	6.97	17.60		
2g	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>60.67</u>	<u>6.30</u>	<u>17.62</u>	110–112	79
		60.75	6.37	17.71		
2h	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>56.65</u>	<u>6.13</u>	<u>22.16</u>	228–230	86
		56.77	6.03	22.07		
2i	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>56.51</u>	<u>5.64</u>	<u>17.52</u>	107–109	82
		56.60	5.70	17.60		
2j	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>57.93</u>	<u>6.16</u>	<u>16.99</u>	104–106	78
		57.82	6.07	16.86		
2k	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>61.88</u>	<u>6.64</u>	<u>17.07</u>	120–122	75
		61.80	6.71	16.96		
3a	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.98</u>	<u>6.34</u>	<u>19.21</u>	150–152	82
		57.92	6.25	19.30		
3b	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.81</u>	<u>6.17</u>	<u>19.22</u>	173–175	80
		57.92	6.25	19.30		
3c	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>54.78</u>	<u>5.83</u>	<u>18.38</u>	180–182	76
		54.89	5.92	18.29		
3d	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>60.44</u>	<u>7.11</u>	<u>17.53</u>	119–121	82
		60.36	6.97	17.60		
3e	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>59.13</u>	<u>6.70</u>	<u>18.49</u>	124–126	78
		59.20	6.62	18.41		
3f	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>61.34</u>	<u>7.19</u>	<u>16.77</u>	117–119	73
		61.43	7.28	16.85		
3g	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>61.87</u>	<u>6.65</u>	<u>16.86</u>	101–103	76
		61.80	6.71	16.96		
3h	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>58.10</u>	<u>6.48</u>	<u>21.22</u>	232–234	85
		57.99	6.39	21.13		
3i	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>57.93</u>	<u>6.15</u>	<u>16.94</u>	144–146	80
		57.82	6.07	16.86		
3j	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>58.88</u>	<u>6.31</u>	<u>16.05</u>	135–137	77
		58.95	6.40	16.17		
3k	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>62.85</u>	<u>7.10</u>	<u>16.36</u>	108–110	72
		62.77	7.02	16.27		

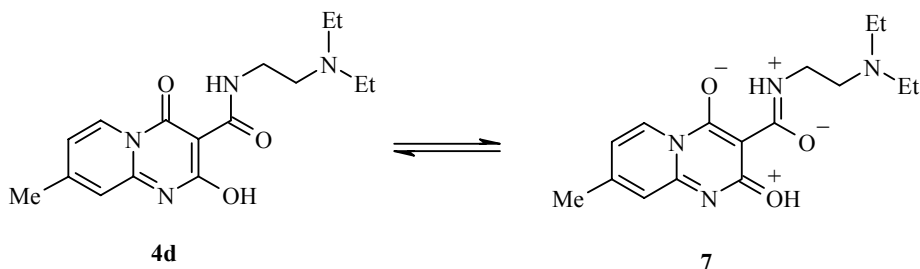
Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
4a	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.81</u>	<u>6.16</u>	<u>19.22</u>	191–193	83
		57.92	6.25	19.30		
4b	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.80</u>	<u>6.35</u>	<u>19.26</u>	140–142	81
		57.92	6.25	19.30		
4c	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>54.77</u>	<u>5.84</u>	<u>18.38</u>	182–184	75
		54.89	5.92	18.29		
4d	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>60.43</u>	<u>6.90</u>	<u>17.51</u>	137–139	80
		60.36	6.97	17.60		
4e	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>59.11</u>	<u>6.54</u>	<u>18.34</u>	125–127	77
		59.20	6.62	18.41		
4f	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>61.52</u>	<u>7.22</u>	<u>16.77</u>	111–113	72
		61.43	7.28	16.85		
4g	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>61.71</u>	<u>6.63</u>	<u>16.85</u>	135–137	82
		61.80	6.71	16.96		
4h	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>58.08</u>	<u>6.48</u>	<u>21.20</u>	222–224	87
		57.99	6.39	21.13		
4i	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>57.87</u>	<u>6.15</u>	<u>16.94</u>	163–165	83
		57.82	6.07	16.86		
4j	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>58.83</u>	<u>6.33</u>	<u>16.08</u>	158–160	80
		58.95	6.40	16.17		
4k	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>62.86</u>	<u>7.10</u>	<u>16.35</u>	124–126	78
		62.77	7.02	16.27		
5a	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.82</u>	<u>6.17</u>	<u>19.24</u>	113–115	85
		57.92	6.25	19.30		
5b	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>57.97</u>	<u>6.30</u>	<u>19.36</u>	177–179	86
		57.92	6.25	19.30		
5c	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>54.95</u>	<u>5.98</u>	<u>18.38</u>	190–192	79
		54.89	5.92	18.29		
5d	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>60.44</u>	<u>6.90</u>	<u>17.51</u>	84–86	82
		60.36	6.97	17.60		
5e	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>59.12</u>	<u>6.55</u>	<u>18.54</u>	87–89	76
		59.20	6.62	18.41		
5f	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>61.53</u>	<u>7.37</u>	<u>16.93</u>	103–105	74
		61.43	7.28	16.85		
5g	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>61.92</u>	<u>6.64</u>	<u>16.87</u>	91–93	83
		61.80	6.71	16.96		
5h	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>57.90</u>	<u>6.27</u>	<u>21.19</u>	245–247	88
		57.99	6.39	21.13		
5i	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>57.74</u>	<u>6.15</u>	<u>16.77</u>	152–154	81
		57.82	6.07	16.86		
5j	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>59.07</u>	<u>6.48</u>	<u>16.28</u>	121–123	75
		58.95	6.40	16.17		
5k	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>62.70</u>	<u>7.05</u>	<u>16.23</u>	115–117	73
		62.77	7.02	16.27		
6a	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	<u>50.17</u>	<u>4.78</u>	<u>17.94</u>	133–135	92
		50.25	4.87	18.03		
6b	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	<u>50.15</u>	<u>4.98</u>	<u>18.12</u>	182–184	85
		50.25	4.87	18.03		
6c	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₄	<u>47.87</u>	<u>4.72</u>	<u>17.21</u>	196–198	82
		47.79	4.63	17.15		

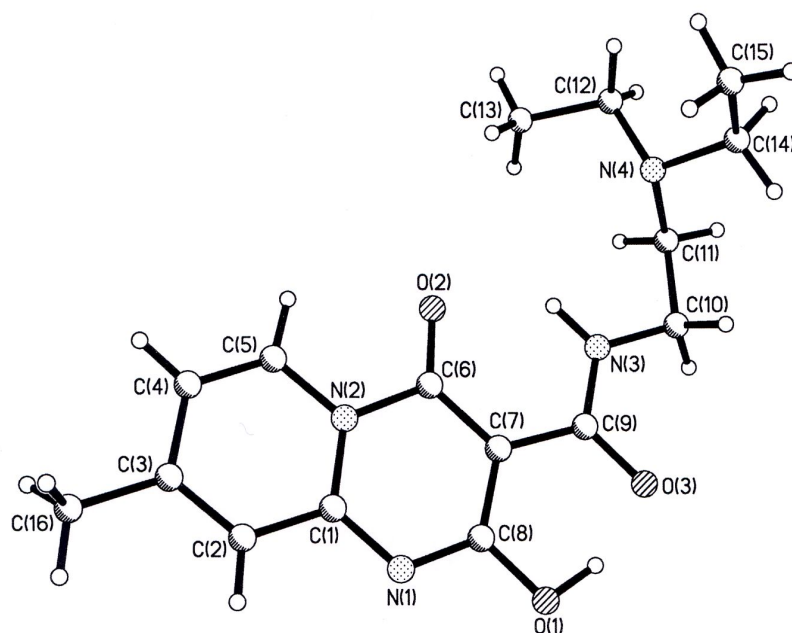
Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
6d	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	<u>53.10</u> 53.18	<u>5.56</u> 5.65	<u>16.47</u> 16.54	130–132	86
6e	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	<u>51.86</u> 51.78	<u>5.35</u> 5.28	<u>17.33</u> 17.25	125–127	80
6f	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	<u>54.38</u> 54.47	<u>5.92</u> 6.00	<u>15.98</u> 15.88	114–116	76
6g	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	<u>54.67</u> 54.78	<u>5.37</u> 5.46	<u>15.86</u> 15.97	136–138	84
6h	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	<u>51.32</u> 51.21	<u>5.25</u> 5.16	<u>19.84</u> 19.91	251–253	90
6i	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₄	<u>51.17</u> 51.07	<u>4.95</u> 4.86	<u>15.76</u> 15.88	157–159	84
6j	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₄	<u>52.47</u> 52.39	<u>5.14</u> 5.22	<u>15.18</u> 15.27	140–142	80
6k	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	<u>55.88</u> 55.97	<u>5.73</u> 5.80	<u>15.42</u> 15.36	121–123	77

электронной плотности позволяет представить строение амида **4d** в кристалле как суперпозицию резонансных структур **4d** ↔ **7** с преимущественным вкладом 2-гидрокси-4-оксоформы **4d**, тогда как для исходных этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1a–e** в кристалле ранее нами была зафиксирована биполярная 2,4-диоксоформа с протоном на атоме азота в положении 1 [16].



В пиридиновом фрагменте амида **4d** наблюдается тенденция к локализации связей: длины связей C₍₄₎–C₍₅₎ 1.349(2) и C₍₂₎–C₍₃₎ 1.365(2) Å заметно укорочены, а связи C₍₃₎–C₍₄₎ 1.418(2) и C₍₂₎–C₍₁₎ 1.417(2) Å удлинены. Аналогичный эффект был отмечен и в других пиридопиримидинах [17, 18]. Атом C₍₁₁₎ находится в *ap*-конформации относительно связи C₍₉₎–N₍₃₎ (торсионный угол C₍₉₎–N₍₃₎–C₍₁₀₎–C₍₁₁₎ 173.8(1)°). Атом N₍₄₎ имеет пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов, центрированных на атоме азота, составляет 332.1°) и находится в *+sc*-конформации относительно связи N₍₃₎–C₍₁₀₎ (торсионный угол N₍₃₎–C₍₁₀₎–C₍₁₁₎–N₍₄₎ 62.9(2)°). Этильный заместитель C₍₁₂₎–C₍₁₃₎ занимает положение, промежуточное между *-ac*- и *ap*-конформацией, а этильный



Строение молекулы амида **4d** с нумерацией атомов

заместитель $C_{(14)}-C_{(15)}$ находится в $+sc$ -конформации относительно связи $C_{(11)}-C_{(10)}$ (торсионные углы $C_{(12)}-N_{(4)}-C_{(11)}-C_{(10)}$ $-155.9(1)$, $C_{(14)}-N_{(4)}-C_{(11)}-C_{(10)}$ $80.7(2)^\circ$). Атом $C_{(13)}$ имеет ориентацию, близкую к $+sc$, а атом $C_{(15)}$ – ориентацию, близкую к ap - относительно связи $C_{(11)}-N_{(4)}$ (торсионные углы $C_{(11)}-N_{(4)}-C_{(12)}-C_{(13)}$ $75.9(2)$, $C_{(11)}-N_{(4)}-C_{(14)}-C_{(15)}$ $-160.0(2)^\circ$). Такое положение этильных групп приводит к возникновению укороченных внутримолекулярных контактов: $H_{(10b)} \dots C_{(14)}$ 2.84 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 [19]), $H_{(10b)} \dots H_{(14a)}$ 2.18 (2.34), $H_{(11b)} \dots C_{(13)}$ 2.63 (2.87), $H_{(11b)} \dots H_{(13c)}$ 2.15 (2.34), $H_{(12b)} \dots C_{(15)}$ 2.65 (2.87), $H_{(12b)} \dots H_{(15c)}$ 2.16 (2.34) и $H_{(14a)} \dots C_{(10)}$ 2.71 Å (2.87 Å).

Создание эффективных и безопасных противовирусных препаратов является одной из самых сложных проблем в современной фармацевтической химии и медицине. Сложность эта заключается в необходимости выявления веществ, способных избирательно подавлять репродукцию вируса, не затрагивая при этом процессов жизнедеятельности клеток организма-хозяина. Учитывая такую особенность, первый этап биологических испытаний амидов **2–6** состоял в определении их цитотоксичности. Для этого были использованы культуры перевиваемых клеток почки эмбриона теленка (ПТ) и коронарных сосудов теленка (КСТ).

Как оказалось, в концентрации 0.5% для большинства амидов **2–6** токсическое влияние регистрируется уже на вторые сутки появлением единичных дегенерированных клеток на фоне начинающегося разрушения клеточного монослоя. На пятые сутки признаки цитотоксического действия еще более усиливались: наблюдалось значительное нарушение монослоя клеток вследствие появления конгломератов дегенерированных клеток (округлой формы с зернистой цитоплазмой) и отторжения их от

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					
	NH (1H)	H аром.				Другие функциональные группы*
		H-6 (1H)	H-7 (1H)	H-8 (1H)	H-9 (1H)	
1	2	3	4	5	6	7
2a	9.65 (т, $J = 5.0$)	8.92 (д, $J = 7.1$)	7.33 (т, $J = 7.0$)	8.05 (т, $J = 7.8$)	7.50 (д, $J = 8.7$)	3.45 (2H, к, $J = 5.8$, NHCH_2); 2.44 (2H, т, $J = 6.2$, NHCH_2CH_2); 2.19 (6H, с, 2CH_3)
2b	9.73 (т, $J = 5.1$)	8.85 (д, $J = 7.2$)	7.25 (т, $J = 6.9$)	7.97 (т, $J = 7.8$)	7.42 (д, $J = 8.7$)	3.44 (2H, к, $J = 4.7$, CONHCH_2); 2.78 (2H, т, $J = 6.0$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.64 (2H, к, $J = 6.9$, NHCH_2CH_3); 1.05 (3H, т, $J = 7.0$, NHCH_2CH_3)
2c	9.70 (т, $J = 5.1$)	8.87 (д, $J = 7.0$)	7.29 (т, $J = 7.0$)	8.01 (т, $J = 7.9$)	7.46 (д, $J = 8.8$)	3.46 (4H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$); 2.78 (2H, т, $J = 6.1$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.66 (2H, т, $J = 5.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
2d	9.69 (т, $J = 5.2$)	8.92 (д, $J = 7.3$)	7.32 (т, $J = 7.0$)	8.04 (т, $J = 7.8$)	7.50 (д, $J = 9.0$)	3.41 (2H, к, $J = 6.1$, NHCH_2); 2.45 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 0.97 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH_3)
2e	9.65 (т, $J = 5.4$)	8.90 (д, $J = 7.1$)	7.33 (т, $J = 6.9$)	8.04 (т, $J = 7.9$)	7.50 (д, $J = 8.8$)	3.40 (2H, к, $J = 6.5$, NHCH_2); 2.28 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.14 (6H, с, 2CH_3); 1.68 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
2f	9.64 (т, $J = 5.4$)	8.90 (д, $J = 7.1$)	7.32 (т, $J = 6.9$)	8.04 (т, $J = 7.8$)	7.49 (д, $J = 9.0$)	3.39 (2H, к, $J = 6.3$, NHCH_2); 2.43 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.66 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0.94 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH_3)
2g	9.69 (т, $J = 5.1$)	8.94 (д, $J = 7.0$)	7.32 (т, $J = 6.9$)	8.04 (т, $J = 7.8$)	7.50 (д, $J = 8.8$)	3.61–3.02 (6H, м, $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_3 + 5'\text{-CH}_2$); 2.82 (1H, кв, $J = 7.3$, $2'\text{-CH}$); 2.31–1.43 (4H, м, $3',4'\text{-CH}_2$); 1.05 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3)
2h	9.83 (т, $J = 5.0$)	8.87 (д, $J = 7.1$)	7.24 (т, $J = 7.0$)	7.97 (т, $J = 7.8$)	7.41 (д, $J = 9.0$)	3.44 (2H, к, $J = 5.9$, CONHCH_2); 2.78 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$ пиперазина); 2.40 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)
2i	9.79 (т, $J = 5.3$)	8.89 (д, $J = 7.2$)	7.27 (т, $J = 6.9$)	8.00 (т, $J = 7.7$)	7.45 (д, $J = 8.9$)	3.58 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.46 (2H, к, $J = 5.8$, NHCH_2); 2.42 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)

2j	10.12 (т, $J = 5.6$)	8.75 (д, $J = 7.3$)	7.04 (т, $J = 7.0$)	7.79 (т, $J = 7.7$)	7.22 (д, $J = 9.0$)	3.54 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.30 (2H, к, $J = 6.0$, NHCH_2); 2.75 (2H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$); 2.29 (4H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.63 (2H, кв, $J = 6.5$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
2k	9.66 (т, $J = 5.2$)	8.89 (д, $J = 7.1$)	7.32 (т, $J = 7.0$)	8.03 (т, $J = 7.8$)	7.48 (д, $J = 8.8$)	3.39 (2H, к, $J = 6.2$, NHCH_2); 2.30 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.69 (2H, кв, $J = 6.9$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.47 (4H, м, 3,5- CH_2 пиперидина); 1.36 (2H, кв, $J = 4.8$, 4- CH_2 пиперидина)
3a	9.69 (т, $J = 5.3$)	8.75 (с)	–	7.93 (д, $J = 8.9$)	7.44 (д, $J = 8.9$)	3.44 (2H, к, $J = 5.7$, NHCH_2); 2.43 (2H, т, $J = 6.0$, NHCH_2CH_2); 2.37 (3H, с, 7- CH_3); 2.19 (6H, с, 2 CH_3)
3b	9.77 (т, $J = 5.2$)	8.78 (с)	–	7.95 (д, $J = 8.8$)	7.46 (д, $J = 8.8$)	3.45 (2H, к, $J = 5.1$, CONHCH_2); 2.78 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.63 (2H, к, $J = 7.1$, NHCH_2CH_3); 2.36 (3H, с, 7- CH_3); 1.01 (3H, т, $J = 7.1$, NHCH_2CH_3)
3c	9.74 (т, $J = 5.3$)	8.76 (с)	–	7.94 (д, $J = 8.9$)	7.45 (д, $J = 8.9$)	3.42 (4H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$); 2.77 (2H, т, $J = 6.3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.61 (2H, т, $J = 5.9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.38 (3H, с, 7- CH_3)
3d	9.71 (т, $J = 5.2$)	8.75 (с)	–	7.94 (д, $J = 8.8$)	7.44 (д, $J = 8.9$)	3.42 (2H, к, $J = 6.0$, NHCH_2); 2.59 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.38 (3H, с, 7- CH_3); 0.97 (6H, т, $J = 7.1$, 2 CH_3)
3e	9.66 (т, $J = 5.3$)	8.73 (с)	–	7.91 (д, $J = 9.0$)	7.48 (д, $J = 9.0$)	3.40 (2H, к, $J = 6.7$, NHCH_2); 2.39 (3H, с, 7- CH_3); 2.30 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.18 (6H, с, 2 CH_3); 1.66 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
3f	9.62 (т, $J = 5.2$)	8.71 (с)	–	7.90 (д, $J = 8.9$)	7.43 (д, $J = 8.9$)	3.45 (2H, к, $J = 6.5$, NHCH_2); 2.43 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.35 (3H, с, 7- CH_3); 1.66 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0.99 (6H, т, $J = 7.0$, 2 CH_3)
3g	9.73 (т, $J = 5.2$)	8.77 (с)	–	7.94 (д, $J = 9.0$)	7.44 (д, $J = 9.0$)	3.62–3.03 (6H, м, $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_3 + 5'\text{-CH}_2$); 2.80 (1H, кв, $J = 7.5$, 2'- CH); 2.38 (3H, с, 7- CH_3); 2.29–1.45 (4H, м, 3',4'- CH_2); 1.05 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3)
3h	9.87 (т, $J = 5.1$)	8.79 (с)	–	7.97 (д, $J = 8.9$)	7.48 (д, $J = 8.9$)	3.44 (2H, к, $J = 5.7$, CONHCH_2); 2.75 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$ пиперазина); 2.37 (9H, м, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2 + 7\text{-CH}_3$)
3i	9.80 (т, $J = 5.2$)	8.76 (с)	–	7.95 (д, $J = 9.0$)	7.46 (д, $J = 9.0$)	3.57 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.43 (2H, к, $J = 5.8$, NHCH_2); 2.44 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.35 (3H, с, 7- CH_3)
3j	9.86 (т, $J = 5.5$)	8.79 (с)	–	7.96 (д, $J = 8.9$)	7.47 (д, $J = 8.9$)	3.59 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.41 (2H, к, $J = 6.4$, NHCH_2); 2.38 (3H, с, 7- CH_3); 2.32 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.66 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
3k	9.72 (т, $J = 5.3$)	8.74 (с)	–	7.94 (д, $J = 8.9$)	7.45 (д, $J = 8.9$)	3.42 (2H, к, $J = 6.4$, NHCH_2); 2.35 (9H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2 + 7\text{-CH}_3$); 1.74 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.40 (6H, м, 3,4,5- CH_2 пиперидина)

1	2	3	4	5	6	7
4a	9.61 (т, $J = 5.1$)	8.80 (д, $J = 7.2$)	7.19 (т, $J = 7.2$)	–	7.32 (с)	3.44 (2H, κ, $J = 5.6$, NHCH_2); 2.43 (5H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + 8\text{-CH}_3$); 2.18 (6H, с, 2CH_3)
4b	9.62 (т, $J = 5.2$)	8.78 (д, $J = 7.2$)	7.17 (т, $J = 7.2$)	–	7.28 (с)	3.43 (2H, κ, $J = 5.0$, CONHCH_2); 2.75 (2H, τ, $J = 5.8$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.61 (2H, κ, $J = 7.0$, NHCH_2CH_3); 2.43 (3H, с, 8-CH_3); 1.03 (3H, τ, $J = 7.1$, NHCH_2CH_3)
4c	9.65 (т, $J = 5.1$)	8.80 (д, $J = 7.2$)	7.18 (т, $J = 7.4$)	–	7.31 (с)	3.44 (4H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$); 2.75 (2H, τ, $J = 6.2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.63 (2H, τ, $J = 5.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.45 (3H, с, 8-CH_3)
4d	9.60 (т, $J = 5.0$)	8.79 (д, $J = 7.1$)	7.18 (т, $J = 7.3$)	–	7.30 (с)	3.41 (2H, κ, $J = 6.1$, NHCH_2); 2.60 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.45 (3H, с, 8-CH_3); 0.98 (6H, τ, $J = 7.2$, 2CH_3)
4e	9.75 (т, $J = 5.2$)	8.84 (д, $J = 7.2$)	7.20 (т, $J = 7.2$)	–	7.30 (с)	3.42 (2H, κ, $J = 6.6$, NHCH_2); 2.46 (3H, с, 8-CH_3); 2.31 (2H, τ, $J = 6.8$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.17 (6H, с, 2CH_3); 1.68 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
4f	9.68 (т, $J = 5.1$)	8.83 (д, $J = 7.1$)	7.18 (т, $J = 7.3$)	–	7.33 (с)	3.43 (2H, κ, $J = 6.4$, NHCH_2); 2.44 (9H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2 + 8\text{-CH}_3$); 1.63 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0.97 (6H, τ, $J = 7.0$, 2CH_3)
4g	9.64 (т, $J = 5.2$)	8.82 (д, $J = 7.2$)	7.19 (т, $J = 7.3$)	–	7.32 (с)	3.60–3.04 (6H, м, $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_3 + 5'\text{-CH}_2$); 2.81 (1H, кв, $J = 7.3$, $2'\text{-CH}$); 2.45 (3H, с, 8-CH_3); 2.30–1.45 (4H, м, $3',4'\text{-CH}_2$); 1.04 (3H, τ, $J = 7.2$, CH_3)
4h	9.69 (т, $J = 5.4$)	8.79 (д, $J = 7.3$)	7.16 (т, $J = 7.3$)	–	7.28 (с)	3.45 (2H, κ, $J = 5.8$, CONHCH_2); 2.73 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$ пиперазина); 2.44 (3H, с, 8-CH_3); 2.37 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)
4i	9.66 (т, $J = 5.3$)	8.80 (д, $J = 7.3$)	7.19 (т, $J = 7.3$)	–	7.31 (с)	3.59 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.45 (2H, κ, $J = 5.7$, NHCH_2); 2.45 (9H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2 + 8\text{-CH}_3$)
4j	9.60 (т, $J = 5.5$)	8.79 (д, $J = 7.3$)	7.21 (т, $J = 7.3$)	–	7.33 (с)	3.57 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.39 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH_2); 2.45 (3H, с, 8-CH_3); 2.33 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.69 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
4k	9.77 (т, $J = 5.3$)	8.78 (д, $J = 7.2$)	7.20 (т, $J = 7.2$)	–	7.30 (с)	3.40 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH_2); 2.42 (3H, с, 8-CH_3); 2.34 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.71 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.42 (6H, м, $3,4,5\text{-CH}_2$ пиперидина)
5a	9.66 (т, $J = 4.8$)	8.80 (д, $J = 7.0$)	7.24 (т, $J = 7.0$)	7.92 (д, $J = 6.7$)	–	3.45 (2H, κ, $J = 5.7$, NHCH_2); 2.43 (5H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + 9\text{-CH}_3$); 2.20 (6H, с, 2CH_3)

5b	9.68 (т, $J = 5.0$)	8.77 (д, $J = 7.1$)	7.19 (т, $J = 6.9$)	7.88 (д, $J = 6.7$)	–	3.44 (2H, κ, $J = 4.9$, CONHCH ₂); 2.76 (2H, τ, $J = 6.0$, CONHCH ₂ CH ₂); 2.61 (2H, κ, $J = 7.1$, NHCH ₂ CH ₃); 2.41 (3H, с, 9-CH ₃); 1.04 (3H, τ, $J = 7.2$, NHCH ₂ CH ₃)
5c	9.73 (т, $J = 5.0$)	8.78 (д, $J = 7.2$)	7.22 (т, $J = 7.0$)	7.90 (д, $J = 6.8$)	–	3.47 (4H, м, CONHCH ₂ + CH ₂ O); 2.77 (2H, τ, $J = 5.9$, CONHCH ₂ CH ₂); 2.64 (2H, τ, $J = 5.7$, CH ₂ CH ₂ OH); 2.40 (3H, с, 9-CH ₃)
5d	9.70 (т, $J = 5.1$)	8.81 (д, $J = 7.0$)	7.24 (т, $J = 7.1$)	7.93 (д, $J = 6.9$)	–	3.42 (2H, κ, $J = 6.1$, NHCH ₂); 2.59 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂); 2.42 (3H, с, 9-CH ₃); 0.98 (6H, τ, $J = 7.1$, 2CH ₃)
5e	9.98 (т, $J = 5.4$)	8.72 (д, $J = 7.0$)	7.06 (т, $J = 6.9$)	7.77 (д, $J = 6.9$)	–	3.34 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH ₂); 2.36 (3H, с, 9-CH ₃); 2.25 (2H, τ, $J = 6.7$, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.11 (6H, с, 2CH ₃); 1.62 (2H, κв, $J = 7.0$, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
5f	9.85 (т, $J = 5.2$)	8.76 (д, $J = 7.0$)	7.11 (т, $J = 7.0$)	7.79 (д, $J = 6.9$)	–	3.36 (2H, κ, $J = 6.4$, NHCH ₂); 2.44 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂); 2.37 (3H, с, 9-CH ₃); 1.61 (2H, κв, $J = 6.9$, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 0.96 (6H, τ, $J = 7.2$, 2CH ₃)
5g	9.71 (т, $J = 5.2$)	8.82 (д, $J = 7.2$)	7.23 (т, $J = 7.0$)	7.92 (д, $J = 7.0$)	–	3.62–3.04 (6H, м, NHCH ₂ + NCH ₂ CH ₃ + 5'-CH ₂); 2.80 (1H, κв, $J = 7.2$, 2'-CH); 2.41 (3H, с, 9-CH ₃); 2.33–1.45 (4H, м, 3',4'-CH ₂); 1.05 (3H, τ, $J = 7.2$, CH ₃)
5h	9.84 (т, $J = 5.1$)	8.77 (д, $J = 7.2$)	7.17 (т, $J = 7.1$)	7.87 (д, $J = 7.0$)	–	3.45 (2H, κ, $J = 5.7$, CONHCH ₂); 2.75 (4H, м, HN(CH ₂) ₂ пиперазина); 2.38 (9H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂ + 9-CH ₃)
5i	9.71 (т, $J = 5.4$)	8.81 (д, $J = 7.0$)	7.25 (т, $J = 7.1$)	7.93 (д, $J = 7.0$)	–	3.59 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.48 (2H, κ, $J = 5.9$, NHCH ₂); 2.41 (9H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂ + 9-CH ₃)
5j	10.18 (т, $J = 5.6$)	8.64 (д, $J = 7.2$)	6.93 (т, $J = 6.9$)	7.65 (д, $J = 6.9$)	–	3.54 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.29 (2H, κ, $J = 6.2$, NHCH ₂); 2.71 (2H, τ, $J = 7.0$, CH ₂ NH(CH ₂) ₂); 2.30 (7H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂ + 9-CH ₃); 1.62 (2H, κв, $J = 6.7$, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
5k	9.84 (т, $J = 5.3$)	8.73 (д, $J = 7.1$)	7.12 (т, $J = 7.0$)	7.78 (д, $J = 6.9$)	–	3.42 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH ₂); 2.43 (3H, с, 9-CH ₃); 2.34 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂); 1.72 (2H, κв, $J = 6.7$, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.40 (6H, м, 3,4,5-CH ₂ пиперидина)
6a	9.60 (т, $J = 5.2$)	8.87 (д, $J = 2.4$)	–	8.08 (д, $J = 9.5$)	7.49 (д, $J = 9.5$)	3.45 (2H, κ, $J = 5.9$, NHCH ₂); 2.43 (2H, τ, $J = 6.1$, NHCH ₂ CH ₂); 2.21 (6H, с, 2CH ₃)
6b	9.58 (т, $J = 5.3$)	8.89 (д, $J = 2.6$)	–	8.11 (д, $J = 9.4$)	7.47 (д, $J = 9.4$)	3.43 (2H, κ, $J = 4.6$, CONHCH ₂); 2.80 (2H, τ, $J = 6.1$, CONHCH ₂ CH ₂); 2.63 (2H, κ, $J = 6.8$, NHCH ₂ CH ₃); 1.03 (3H, τ, $J = 7.0$, NHCH ₂ CH ₃)

1	2	3	4	5	6	7
6c	9.63 (т, $J = 5.2$)	8.90 (д, $J = 2.6$)	–	8.13 (д, $J = 9.4$)	7.49 (д, $J = 9.4$)	3.44 (4H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$); 2.79 (2H, т, $J = 6.0$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.64 (2H, т, $J = 5.9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
6d	9.65 (т, $J = 5.1$)	8.93 (д, $J = 2.4$)	–	8.08 (д, $J = 9.5$)	7.51 (д, $J = 9.5$)	3.42 (2H, к, $J = 6.1$, NHCH_2); 2.41 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 0.98 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3)
6e	9.61 (т, $J = 5.2$)	8.88 (д, $J = 2.5$)	–	8.06 (д, $J = 9.5$)	7.48 (д, $J = 9.5$)	3.43 (2H, к, $J = 6.4$, NHCH_2); 2.28 (2H, т, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.17 (6H, с, 2CH_3); 1.66 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
6f	9.66 (т, $J = 5.3$)	8.91 (д, $J = 2.5$)	–	8.10 (д, $J = 9.4$)	7.52 (д, $J = 9.4$)	3.40 (2H, к, $J = 6.4$, NHCH_2); 2.45 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.65 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 0.96 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3)
6g	9.59 (т, $J = 5.2$)	8.90 (д, $J = 2.4$)	–	8.05 (д, $J = 9.5$)	7.49 (д, $J = 9.5$)	3.63–3.07 (6H, м, $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_3 + 5'\text{-CH}_2$); 2.84 (1H, кв, $J = 7.1$, $2'\text{-CH}$); 2.30–1.44 (4H, м, $3',4'\text{-CH}_2$); 1.02 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)
6h	9.64 (т, $J = 5.2$)	8.86 (д, $J = 2.4$)	–	8.10 (д, $J = 9.4$)	7.47 (д, $J = 9.4$)	3.41 (2H, к, $J = 6.0$, CONHCH_2); 2.80 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$ пиперазина); 2.42 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)
6i	9.66 (т, $J = 5.3$)	8.84 (д, $J = 2.3$)	–	8.07 (д, $J = 9.3$)	7.49 (д, $J = 9.3$)	3.55 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.48 (2H, к, $J = 5.9$, NHCH_2); 2.41 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)
6j	9.72 (т, $J = 5.4$)	8.87 (д, $J = 2.3$)	–	8.09 (д, $J = 9.4$)	7.50 (д, $J = 9.4$)	3.52 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.34 (2H, к, $J = 5.9$, NHCH_2); 2.31 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.65 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
6k	9.70 (т, $J = 5.3$)	8.86 (д, $J = 2.4$)	–	8.11 (д, $J = 9.4$)	7.49 (д, $J = 9.4$)	3.40 (2H, к, $J = 6.1$, NHCH_2); 2.34 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.67 (2H, кв, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.45 (6H, м, $3,4,5\text{-CH}_2$ пиперидина)

* Сигналы протонов гидроксильных и вторичных аминогрупп в спектрах не проявляются вследствие быстрого дейтерообмена.

поверхности стекла. В большинстве этих случаев цитотоксичность оценивалась как нарушение монослоя клеток на 50%. И, наконец, полная дегенерация почти всех клеток наступала на 7–8 сут их культивирования. Контрольные клеточные культуры (ПТ и КСТ) к этому сроку еще проявляли жизнеспособность, хотя и наблюдалось появление единичных дегенеративных клеток на фоне начинающегося разрушения клеточного монослоя. Из проведенных экспериментов следует, что в концентрации 0.5% амиды **2–6** оказывают негативное влияние на морфологию культивируемых клеток ПТ и КСТ и из-за выраженной токсичности не могут быть использованы для проведения дальнейших исследований.

Тем не менее, концентрация 0.25% амидов **2–6** оказалась менее токсичной и некоторые из них (например, **2b, e, f, h, 4d** и **5h**) в первые сутки наблюдений проявляли лишь незначительные признаки цитотоксического действия. Более существенное поражение клеток и клеточного монослоя отмечалось к исходу пятых суток. Из всех же изученных производных 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **2–6** только два вещества – амиды **5d** и **5i** – в концентрации 0.25% на протяжении нескольких суток вообще не оказывали цитотоксического действия. Лишь к пятому дню наблюдений появлялись первые признаки токсического поражения. Однако к этому сроку аналогичные изменения отмечались и в контрольных культурах клеток. Таким образом, на основании проведенных исследований можно констатировать, что одному из основных критериев, учитываемых при отборе веществ с потенциальной противовирусной активностью – отсутствию влияния на клетки макроорганизма – соответствуют 0.25% водные растворы амидов **5d** и **5i**, которые и были переведены на следующий этап скрининга.

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*l*) в структуре амида **4d**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N ₍₁₎ –C ₍₈₎	1.327(2)	N ₍₁₎ –C ₍₁₎	1.335(2)
N ₍₂₎ –C ₍₁₎	1.379(2)	N ₍₂₎ –C ₍₅₎	1.383(2)
N ₍₂₎ –C ₍₆₎	1.450(2)	N ₍₃₎ –C ₍₉₎	1.328(2)
N ₍₃₎ –C ₍₁₀₎	1.454(2)	N ₍₄₎ –C ₍₁₁₎	1.465(2)
N ₍₄₎ –C ₍₁₄₎	1.466(2)	N ₍₄₎ –C ₍₁₂₎	1.468(2)
O ₍₁₎ –C ₍₈₎	1.324(2)	O ₍₂₎ –C ₍₆₎	1.237(2)
O ₍₃₎ –C ₍₉₎	1.260(2)	C ₍₁₎ –C ₍₂₎	1.417(2)
C ₍₂₎ –C ₍₃₎	1.365(2)	C ₍₃₎ –C ₍₄₎	1.418(2)
C ₍₃₎ –C ₍₁₆₎	1.496(2)	C ₍₄₎ –C ₍₅₎	1.349(2)
C ₍₆₎ –C ₍₇₎	1.412(2)	C ₍₇₎ –C ₍₈₎	1.410(2)
C ₍₇₎ –C ₍₉₎	1.474(2)	C ₍₁₀₎ –C ₍₁₁₎	1.513(2)
C ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎	1.517(3)	C ₍₁₄₎ –C ₍₁₅₎	1.508(3)

Валентные углы (ω) в структуре амида **4d**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₈₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₎	117.7(1)	C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₅₎	120.6(1)
C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₆₎	121.5(1)	C ₍₅₎ -N ₍₂₎ -C ₍₆₎	117.9(1)
C ₍₉₎ -N ₍₃₎ -C ₍₁₀₎	121.5(1)	C ₍₁₁₎ -N ₍₄₎ -C ₍₁₄₎	109.8(1)
C ₍₁₁₎ -N ₍₄₎ -C ₍₁₂₎	111.2(1)	C ₍₁₄₎ -N ₍₄₎ -C ₍₁₂₎	111.1(1)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₂₎	122.6(1)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	119.6(1)
N ₍₂₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	117.8(1)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	121.9(2)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	118.2(2)	C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₆₎	121.6(2)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₆₎	120.2(2)	C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	120.3(2)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₂₎	121.2(2)	O ₍₂₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	128.1(1)
O ₍₂₎ -C ₍₆₎ -N ₍₂₎	117.5(1)	C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -N ₍₂₎	114.4(1)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	119.0(1)	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₉₎	119.5(1)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₉₎	121.5(1)	O ₍₁₎ -C ₍₈₎ -N ₍₁₎	115.1(1)
O ₍₁₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	120.0(1)	N ₍₁₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	124.9(1)
O ₍₃₎ -C ₍₉₎ -N ₍₃₎	120.6(2)	O ₍₃₎ -C ₍₉₎ -C ₍₇₎	120.3(1)
N ₍₃₎ -C ₍₉₎ -C ₍₇₎	119.1(1)	N ₍₃₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	109.3(1)
N ₍₄₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎	112.6(1)	N ₍₄₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	112.2(2)
N ₍₄₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	113.1(2)		

Содержащий ДНК вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) относится к числу наиболее распространенных в семействе *Herpesviridae*, в связи с чем именно он и был выбран в качестве тест-вируса. Используемый нами в экспериментах штамм "УС" выделен от больного клинически выраженной формой острой герпесвирусной инфекции и получен из коллекции вирусов НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Москва, Россия). Для восстановления инфекционной активности штамм прошел три пассажа на клеточных культурах. Антигерпесную активность амидов **5d** и **5i** изучали по реакции нейтрализации в культурах пере-виваемых клеток ПТ и КСТ с учетом проявляемого ВПГ-1 цитопатического действия.

На основании проведенных нами исследований необходимо отметить, что данные компьютерного прогноза о целесообразности тестирования амидированных производных 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновых кислот на наличие у них противовирусной активности действительно подтвердились. Оба исследованных вещества оказались способными существенно задерживать репродукцию ВПГ-1: амид **5i** – на 1.5 lg, амид **5d** – на 2.2 lg. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать более активное соединение – 2-диэтиламиноэтиламид 9-метил-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**5d**) – для дальнейшего углубленного, в том числе и в опытах *in vivo*, изучения в качестве потенциального антигерпесного средства.

Несколько лет назад весь мир был встревожен вспышкой тяжелого респираторного заболевания, сопровождающегося высокой смертностью и получившего название атипичная пневмония или *SARS (severe acute respiratory syndrome)*. Причиной всему стал коронавирус – один из наиболее важных представителей РНК-содержащих вирусов. Несмотря на всю

интенсивность предпринятых исследований, поиск эффективных антикоронавирусных лекарственных препаратов, к сожалению, успехом пока не увенчался и актуальности своей не потерял. Учитывая это, амиды **5d** и **5i**, проявившие антивирусную активность в отношении ВПГ-1, были протестированы нами и в качестве возможных ингибиторов гемагглютинирующей активности коронавирусов.

При этом установлено, что амиды **5d** и **5i** на жизнеспособность коронавируса заметного влияния не оказывают. Следовательно, их дальнейшее исследование в этом направлении бесперспективно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Этиловые эфиры 2-гидрокси-4-оксо-4Н-[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1a–e** получены по известной методике [16].

N-R-Амиды 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот 2–6 (общая методика). К раствору 0.01 моль этилового эфира соответствующей 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **1** в 10 мл этилового спирта прибавляют 0.015 моль амина и кипятят 10 ч, реакционную смесь охлаждают, разбавляют эфиром и выдерживают в ледяной бане несколько часов. Выделившийся осадок амидов **2–6** отфильтровывают, тщательно промывают эфиром, сушат.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы амида **4d** триклинные (ацетон), при 20 °С: $a = 5.738(1)$, $b = 7.065(1)$, $c = 21.300(3)$ Å, $\alpha = 83.31(1)^\circ$, $\beta = 84.85(1)^\circ$, $\gamma = 69.61(2)^\circ$, $V = 802.7(2)$ Å³, $M_r = 318.38$, $Z = 2$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.317$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.093$ мм⁻¹, $F(000) = 340$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8254 отражений (3685 независимых, $R_{\text{int}} = 0.026$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [20]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.127$ по 3576 отражениям ($R_1 = 0.051$ по 2688 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.094$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 650595. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

Определение цитотоксичности. Перевиваемые клетки почек эмбриона теленка выращивали в среде 199 с добавлением 10% бычьей сыворотки, клетки коронарных сосудов теленка – в среде, состоящей из равных объемов среды Игла и среды 199 с 10% содержанием бычьей сыворотки. Для предупреждения возможного бактериального загрязнения питательных сред в процессе проведения экспериментальных исследований в них добавляли антибиотики – пенициллин и стрептомицин. Оба вида клеток культивировали в термостате при 37 °С и pH среды 7.2–7.4 в течение 2 сут. После этого ростовую среду из пробирок удаляли, а к сформировавшемуся монослою культуральных клеток вносили по 0.2 мл водного раствора испытуемого амида **2–6** в концентрации 0.25 и 0.5% и по 0.8 мл поддерживающей питательной среды. Пробирки – по 10 штук на каждый образец

в обеих концентрациях – инкубировали при 37 °С, наблюдая за ними в течение 7–8

дн. Контролем служили пробирки с клеточными культурами без добавления изучаемых соединений. Цитотоксичность определяли путем просмотра в микроскопе при малом ($\times 10$) увеличении по нарушению монослоя и изменению морфологии клеток в виде их округления, сморщивания или отторжения дегенерированных клеток от поверхности стекла.

Определение антигерпесной активнотчи. К 0.2 мл суспензии, содержащей ВПГ-1 в рабочей дозе 100 ЦПД_{50/0.2 мл} (цитопатическая доза вируса, вызывающая поражение 50% монослоя клеток), добавляют 0.2 мл 0.25% водного раствора исследуемого соединения и образовавшуюся смесь инкубируют 10 мин при комнатной температуре. В пробирки с 2-суточной культурой клеток вносят 0.2 мл полученной смеси, а затем 0.8 мл не содержащей сыворотки (в ней возможно присутствие антивирусных ингибиторов) поддерживающей питательной среды 199. Таким образом, фактическая концентрация амидов **5d** и **5i** при испытаниях составила 250 мкг/мл. В качестве контроля были использованы клеточные культуры без добавления к ним тест-вируса и клетки, инфицированные ВПГ-1 в указанной рабочей дозе без испытуемого химического вещества. После инкубации в течение 7 сут при 37 °С регистрировали морфологические изменения монослоя клеток (цитопатический эффект вируса). Титр вируса в присутствии исследуемых соединений и в контроле рассчитывали в Ig ЦПД₅₀. Критерием противовирусного действия считали наличие различий титров вируса в сравнении с контрольными показателями.

Определение влияния на коронавирус. В опытах был использован штамм Харьков/343/86, полученный из Института экспериментальной и клинической ветеринарной медицины (Харьков, Украина) и до проведения экспериментов проверенный на жизнеспособность. Изучение антивирусной активности амидов **5d** и **5i** в отношении коронавируса проводили в реакции торможения гемагглютинации. Для ее постановки смешивали равные объемы суспензии коронавируса в рабочей дозе (4 гемагглютинирующие единицы) и химического вещества в виде не оказывающего цитотоксического действия 0.25% водного раствора и после инкубации в течение 30 мин при комнатной температуре определяли степень торможения гемагглютинирующей активности коронавируса. В качестве контроля использованы коронавирус в указанной рабочей дозе и мышинные эритроциты, приготовленные на физиологическом растворе (рН 7.2) в концентрации 1%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока, *XTC*, 1808 (2007).
2. A. Simmons, *Herpes*, **8**, 60 (2001).
3. M. M. Saksena, H. Wakisaka, B. Tijono, R. A. Boadle, F. Rixon, H. Takahashi, A. L. Cunningham, *J. Virol.*, **80**, 3592 (2006).
4. K. Kardos, M. McErlean, *Am. J. Emerg. Med.*, **24**, 885 (2006).
5. D. T. Fleming, P. Leone, D. Esposito, C. K. Heitman, S. Justus, S. Chin, K. H. Fife, *Sex. Transm. Dis.*, **33**, 416 (2006).
6. E. Alemparte-Pardavila, N. Pineiro-Sande, E. Merayo Macias, J. L. Martinez-Melgar, *Med. Clin. (Barc.)*, **127**, 400 (2006).
7. A. I. Ibrahim, M. T. Obeid, M. J. Jouma, K. Roemer, N. Mueller-Lantsch, B. C. Gartner, *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 4172 (2005).
8. D. M. Parkin, *Int. J. Cancer*, **118**, 3030 (2006).
9. F. Ginanneschi, D. Donati, D. Moschetti, F. Dominici, C. Cermelli, A. Rossi, 76

- Clin. Neurol. Neurosurg.*, **109**, 272 (2007).
10. S. S. Chow, M. E. Craig, C. F. Jacques, B. Hall, J. Catteau, S. C. Munro, G. M. Scott, C. Camaris, C. J. McIver, W. D. Rawlinson, *J. Med. Virol.*, **78**, 747 (2006).
 11. S. Yoshinari, S. Hamano, M. Minamitani, M. Tanaka, Y. Eto, *Pediatr. Neurol.*, **36**, 13 (2007).
 12. A. B. Farris, R. L. Kradin, *Virchows Arch.*, **449**, 726 (2006).
 13. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, Thieme Medical Publ., Stuttgart, 2001.
 14. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/> или <http://ibmc.p450.ru/PASS/>
 15. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
 16. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Г. П. Петюнин, И. А. Тугайбей, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, А. В. Туров, *XTC*, 864 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 864 (2007)].
 17. N. Thorup, O. Simonsen, *Acta Crystallogr.*, **C41**, 472 (1985).
 18. C. Plug, B. Wallfisch, H. G. Andersen, P. V. Bernhardt, L.-J. Baker, G. R. Clark, Ming Wah Wong, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2096 (2000).
 19. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
 20. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 22.03.2007

^aХарьковская медицинская академия
последипломного образования,
Харьков 61176, Украина
e-mail: igor_doctor@rambler.ru