

УДК 547.398.1:547.854.82:547.854.9

N-ФЕНЕТИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*] ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ

И.В.Украинец, Е.А.Таран, Н.Л.Березнякова

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

Ключевые слова: амиды; вирус Западного Нила; 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины; противовирусная активность

На основании проведенного по программе PASS предварительного расчетного скрининга в качестве потенциальных противовирусных агентов взаимодействием этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот с 2-арилэтиламинами в кипящем этиловом спирте осуществлен синтез группы соответствующих N-фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ¹H. Из семейства герпес-вирусов в скрининговых исследованиях были задействованы вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Варицелла-Зостера, вирус Эпштейна-Барра, а также цитомегаловирус. Вирус гриппа был представлен двумя типами: А (подтипы H1N1, H3N2, H5N1) и В. Группа вирусов, поражающих различные отделы дыхательной системы, включала вирус парагриппа, вирус SARS, риновирус, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус. Кроме того, были задействованы вирусы кори, коревой оспы, родственный ему Соврох вирус, вирусы гепатитов В и С, а также вирус Венесуэльского конского энцефалита. Группа вирусов, вызывающих у человека лихорадочные состояния различной степени тяжести, представлена вирусом лихорадки долины Рифт, вирусом Западного Нила, вирусом желтой лихорадки, вирусом Денге и вирусом Такарибе. По результатам проведенных испытаний для дальнейшего изучения рекомендован N-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид. При низкой цитотоксичности это соединение проявило высокую противовирусную активность по отношению к возбудителю лихорадки Западного Нила.

N-PHENETHYL-2-HYDROXY-4-OXO-4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDINE-3-CARBOXAMIDES AS POSSIBLE ANTI-VIRAL AGENTS

I.V.Ukrainets, K.A.Taran, N.L.Bereznyakova

Key words: amides; West Nile Virus; 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines; antiviral activity

Based on the preliminary calculated screening performed by the PASS programme the synthesis of the group of the corresponding N-phenethyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamides as potential antiviral agents has been carried out by the interaction of ethyl esters of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acids with 2-arylethylamines in boiling ethanol. Their structure has been confirmed by the data of elemental analysis and NMR ¹H spectroscopy. Of the Herpesviruses family such viruses as Herpes Simplex Viruses Type 1 and 2, Varicella-Zoster Virus, Epstein-Barr Virus, as well as Cytomegalovirus have been involved in the screening research. Influenza Virus was presented by two types: A (subtypes H1N1, H3N2, H5N1) and B. The group of viruses affecting different sections of the respiratory tract included Parainfluenza Virus, SARS Virus, Rhinovirus, Adenovirus and Respiratory Syncytial Virus. Besides, Measles Virus, Vaccinia Virus and related Cowpox Virus, Hepatitis B and C Viruses, as well as Venezuelan Equine Encephalitis Virus were involved. The group of viruses causing febrile states of varying severity in human was presented by Rift Valley Fever Virus, West Nile Virus, Yellow Fever Virus, Dengue Virus and Tacaribe Virus. According to the results of the tests performed N-(4-chlorophenethyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide has been recommended for further research. Having a low cytotoxicity this compound revealed a high antiviral activity in relation to the West Nile fever virus agent.

N-ФЕНЕТИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДИ ЯК МОЖЛИВІ ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ

I.V.Українець, К.А.Таран, Н.Л.Березнякова

Ключові слова: аміди; вірус Західного Нілу; 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-*a*]піримідин; противірусна активність

На підставі проведеного за програмою PASS попереднього розрахункового скринінгу як потенційні противірусні агенти взаємодією етилових естерів 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонових кислот з 2-арилетиламінами у киплячому етиловому спирті здійснено синтез групи відповідних N-фенетил-2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбоксамідів. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. З сімейства герпесвірусів у скринінгових дослідженнях були задіяні віруси простого герпесу 1 та 2 типів, вірус Варіцелла-Зостера, вірус Епштейна-Барра, а також цитомегаловірус. Вірус грипу було представлено двома типами: А (підтипи H1N1, H3N2, H5N1) та В. Група вірусів, що викликають ураження різних відділів дихальної системи, включала вірус парагрипу, вірус SARS, риновірус, аденовірус та респираторний синцитіальний вірус. Крім того, були задіяні віруси кори, коров'ячої віспи, споріднений йому Соврох вірус, віруси гепатитів В і С, а також вірус Венесуельського кінського енцефаліту. Група вірусів, що викликають у людини лихоманки різного ступеня тяжкості, представлена вірусом лихоманки долини Рифт, вірусом Західного Нілу, вірусом жовтої лихоманки, вірусом Денге та вірусом Такарибе. За результатами проведених випробувань для подальшого вивчення рекомендовано N-(4-хлорфенетил)-2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбоксамід. При низькій цитотоксичності ця сполука виявила високу противірусну активність по відношенню до збудника лихоманки Західного Нілу.

Еще совсем недавно лихорадка Западного Нила или западно-нильский энцефалит – опасная вирусная инфекция, которая нередко заканчивалась смертью человека, у нас считалась каким-то совершенно «экзотическим» заболеванием, если и встречающимся, то где-то в очень далекой, жаркой и недоступной тропической Африке. Резервуарными хозяевами вируса, вызывающего эту болезнь, являются птицы [1] (в том числе и перелетные [2]), а его основными переносчиками являются комары. Поэтому и неудивительно, что наблюдающиеся в последнее время глобальные изменения климата на Земле в сторону потепления помимо массы других проблем уже привели к распространению вируса Западного Нила практически по всей планете [3, 4]. Исключение пока составляют лишь те местности, где в течение года преобладают очень низкие температуры – например, Антарктида. Сегодня, несмотря на «географическое» название, крупные вспышки и даже эпидемии лихорадки Западного Нила уже не редкость во многих регионах бывшего СССР, Европы, Северной и Южной Америки [5, 6]. У большинства людей это заболевание проходит в легкой форме, а то и вообще без каких-либо симптомов. Однако у примерно 20% инфицированных (чаще это дети и пенсионеры [7]) вирус вызывает лихорадочные состояния, сильные головные боли, тошноту и увеличение лимфатических узлов. У некоторых людей течение болезни приобретает очень тяжелый характер – развивается приводящий к параличу и смерти менингит Западного Нила. Проблема усугубляется еще и тем, что в последнее время начали появляться более вирулентные штаммы вируса [8, 9]. Между тем, невзирая на многочисленные попытки [10-13], эффективных средств борьбы с лихорадкой Западного Нила, к сожалению, создать пока так и не удалось. До сих пор не существует и вакцины от этого заболевания [13, 14]. Поэтому поиск противовирусных препаратов, способных активно противостоять вирусу Западного Нила, является одной из важнейших задач современной фармацевтической науки.

Предварительный расчетный скрининг биологических свойств разнообразных 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов,

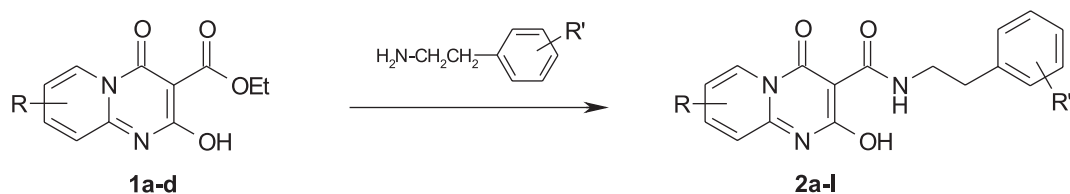
проведенный нами по программе PASS [15], показал достаточно высокий (30-60%) уровень вероятности проявления ими противовирусной активности по отношению к различным типам безвредных вирусов. Вскоре прогноз получил экспериментальное подтверждение – на примере диалкиламиноалкиламидов указанных кислот было убедительно показано, что такие соединения при низкой цитотоксичности (это особенно важно для противовирусных агентов, которые должны избирательно подавлять репродукцию вируса, не затрагивая при этом процессов жизнедеятельности клеток организма-хозяина) действительно высокоэффективны против вируса простого герпеса 1 типа, причем не только в опытах *in vitro* [16], но и на моделях с животными [17].

Продолжая исследования в данном направлении, амидированием этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1a-d** 2-арилэтил-аминами в кипящем этаноле по приведенной ниже схеме нами осуществлен синтез серии новых *N*-фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов **2a-l** (схема).

Все синтезированные фенетиламиды **2a-l** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1), хорошо растворимые в горячем этаноле и практически не растворимые в диэтиловом эфире и воде. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектрами ЯМР ^1H (табл. 2).

Наличие в структуре изучаемых соединений одновременно двух однотипных или различных ароматических спиновых систем: например, AMPX и AA'MM'X у амида **2a**; AMX и AA'BB' у амида **2e**; AMX и AMX у амида **2i** и т.д., приводит к тому, что в их спектрах ЯМР ^1H из-за совпадения резонансных частот случаются наложения сигналов, вследствие чего конкретная идентификация всех имеющихся в молекуле ароматических протонов не всегда представляется возможной (табл. 2). Отнесения сигналов протонов других функциональных групп проблем не вызывают.

Противовирусная активность синтезированных соединений изучена в Национальном инсти-



1: **a** R = H; **b** R = 7-Me; **c** R = 8-Me; **d** R = 9-Me

2: **a** R = R' = H; **b** R = H, R' = 4-Cl; **c** R = H, R' = 3,4-(OMe)₂; **d** R = 7-Me, R' = H; **e** R = 7-Me, R' = 4-Cl; **f** R = 7-Me, R' = 3,4-(OMe)₂; **g** R = 8-Me, R' = H; **h** R = 8-Me, R' = 4-Cl; **i** R = 8-Me, R' = 3,4-(OMe)₂; **j** R = 9-Me, R' = H; **k** R = 9-Me, R' = 4-Cl; **l** R = 9-Me, R' = 3,4-(OMe)₂

Таблиця 1

Характеристики фенетиламидов **2a-l**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>66,07</u> 66,01	<u>4,95</u> 4,89	<u>13,68</u> 13,58	140-142	83
2b	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	<u>59,48</u> 59,40	<u>4,04</u> 4,10	<u>12,13</u> 12,22	155-157	86
2c	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61,67</u> 61,78	<u>5,11</u> 5,18	<u>11,30</u> 11,38	168-170	80
2d	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,95</u> 66,86	<u>5,24</u> 5,30	<u>12,91</u> 13,00	180-182	84
2e	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,31</u> 60,43	<u>4,63</u> 4,51	<u>11,87</u> 11,74	191-193	85
2f	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,52</u> 62,65	<u>5,59</u> 5,52	<u>11,09</u> 10,96	155-157	88
2g	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,77</u> 66,86	<u>5,38</u> 5,30	<u>13,16</u> 13,00	176-178	86
2h	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,55</u> 60,43	<u>4,43</u> 4,51	<u>11,83</u> 11,74	237-239	90
2i	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,78</u> 62,65	<u>5,61</u> 5,52	<u>11,11</u> 10,96	170-172	87
2j	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,74</u> 66,86	<u>5,21</u> 5,30	<u>13,15</u> 13,00	118-120	82
2k	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,52</u> 60,43	<u>4,62</u> 4,51	<u>11,88</u> 11,74	134-136	85
2l	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,78</u> 62,65	<u>5,44</u> 5,52	<u>11,07</u> 10,96	141-143	80

туте алергічних і інфекційних захворювань (США) в рамках міжнародної програми AACF (Antiviral Acquisition & Coordinating Facility). Из семейства герпесвирусов в скрининговых исследованиях были задействованы вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Варицелла-Зостера или герпес 3 типа (более известный как возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая), вызывающий инфекционный мононуклеоз вирус Эпштейна-Барра или герпес 4 типа, а также поражающий нервную систему и внутренние органы человека герпес 5 типа или цитомегаловирус. Вирус гриппа был представлен типами А: подтип H1N1 (штамм *California/07/2009*), H3N2 (штамм *Brisbane/10/2007*), H5N1 (штамм *Vietnam/1203/2004*) и В (штамм *Florida/4/2006*). Группа вирусов, поражающих различные отделы дыхательной системы человека, включала вирус парагриппа (штамм *14702,00*), вирус атипичной пневмонии или SARS (штамм *Urbani*), риновирус (штамм *1059,00*), аденовирус (штамм *1173,00*) и респираторный синцитиальный вирус (штамм *A2*). Возбудители инфекций, одним из симптомов которых является поражение кожи, представлены вирусами кори

(штамм *Chicago*) и коровьей оспы (*Vaccinia virus* и родственный ему *Cowpox virus*). Кроме того, 2-арилэтиламиды **2a-l** были подвергнуты тестированию по отношению к вирусам гепатитов В и С, а также к вызывающему сонную болезнь вирусу Венесуэльского конского энцефалита (штамм *TC-83*). И, наконец, из группы вирусов, действие которых проявляется лихорадочными состояниями различной степени тяжести, были использованы вирус лихорадки долины Рифт (штамм *MP-12*), вирус Западного Нила (штамм *New York*), вирус желтой лихорадки (штамм *17D*), а также вызывающий геморрагическую лихорадку вирус Денге (штамм *New Guinea C*) и его менее опасный родственник – вирус Такарибе (штамм *TRUL 11573*).

Большинство из подвергнутых тестированию фенетиламидов **2a-l** проявили слишком слабое противовирусное действие, а то и вовсе его не имели (по крайней мере, в отношении использованных при испытаниях штаммов). В то же время *N*-(4-хлор-фенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид (**2b**) оказался очень мощным антивирусным агентом, способным активно подавлять вирус Западного

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H фенетиламидов **2a-l**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						R и амидный фрагмент
	ОН (1H, с)	NH (1H, т)	Пиридо[1,2- <i>a</i>]пиримидиновое ядро				
			H-6 (1H)	H-8 (1H, т)	H-9 (1H)	H-7 (1H)	
2a	15,53	9,68 ($J = 5,4$)	8,85, д ($J = 7,1$)	8,01, т ($J = 7,8$)	7,45, д ($J = 8,9$)	См. R	7,33-7,17 (6H, м, H-7 + Ph); 3,60 (2H, к, $J = 6,7$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,1$, CH_2 -Ph)
2b	15,56	9,73 ($J = 5,5$)	8,85, д ($J = 7,0$)	7,99, т ($J = 7,8$)	7,43, д ($J = 8,9$)	См. R	7,34 (3H, м, H-7 + H-3';5'); 7,27 (2H, д, $J = 7,2$, H-2';6'); 3,58 (2H, к, $J = 6,6$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2)
2c	15,62	9,86 ($J = 5,4$)	8,82, д ($J = 7,1$)	7,94, т ($J = 7,7$)	7,38, д ($J = 8,9$)	7,20, т ($J = 7,0$)	6,95 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,75 (1H, д, $J = 7,6$, H-6'); 3,70 (6H, с, 2OCH_3); 3,56 (2H, к, $J = 6,5$, NHCH_2); 2,97 (2H, т, $J = 7,3$, NHCH_2CH_2)
2d	15,89	9,59 ($J = 5,1$)	8,70 с	7,95, д ($J = 8,9$)	7,45, д ($J = 8,9$)	–	7,34-7,15 (5H, м, Ph); 3,63 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,3$, CH_2 -Ph); 2,37 (3H, с, Me)
2e	14,88	9,60 ($J = 4,8$)	8,69, с	7,94, д ($J = 8,8$)	7,44, д ($J = 8,8$)	–	7,35 (2H, д, $J = 8,7$, H-3';5'); 7,28 (2H, д, $J = 8,7$, H-2';6'); 3,62 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,1$, NHCH_2CH_2); 2,37 (3H, с, Me)
2f	15,92	9,59 ($J = 5,4$)	8,69, с	7,95, д ($J = 9,0$)	7,46, д ($J = 9,0$)	–	6,89 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,76 (1H, д, $J = 8,2$, H-6'); 3,73 (3H, с, OCH_3); 3,70 (3H, с, OCH_3); 3,61 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,80 (2H, т, $J = 6,8$, NHCH_2CH_2); 2,38 (3H, с, Me)
2g	15,98	9,55 ($J = 5,4$)	8,76, д ($J = 7,1$)	–	См. R	См. R	7,34-7,15 (7H, м, H-7 + H-9 + Ph); 3,60 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,1$, CH_2 -Ph); 2,43 (3H, с, Me)
2h	15,93	9,54 ($J = 5,3$)	8,77, д ($J = 7,3$)	–	См. R	См. R	7,38-7,17 (6H, м, H-7 + H-9 + H-2';3';5';6'); 3,61 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,86 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2); 2,44 (3H, с, Me)
2i	16,01	9,54 ($J = 5,1$)	8,76, д ($J = 7,6$)	–	7,34, с	7,19, д ($J = 7,2$)	6,88 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,75 (1H, д, $J = 8,1$, H-6'); 3,72 (3H, с, OCH_3); 3,69 (3H, с, OCH_3); 3,57 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,78 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2); 2,44 (3H, с, Me)
2j	16,03	9,60 ($J = 5,6$)	8,78, д ($J = 7,4$)	7,94, д ($J = 7,0$)	–	См. R	7,32-7,16 (6H, м, H-7 + Ph); 3,62 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,2$, CH_2 -Ph); 2,41 (3H, с, Me)
2k	15,99	9,59 ($J = 5,5$)	8,78, д ($J = 7,3$)	7,95, д ($J = 7,2$)	–	См. R	7,38-7,21 (5H, м, H-7 + H-2';3';5';6'); 3,61 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,0$, NHCH_2CH_2); 2,40 (3H, с, Me)
2l	16,06	9,60 ($J = 5,3$)	8,78, д ($J = 7,2$)	7,95, д ($J = 7,0$)	–	7,26, т ($J = 6,9$)	6,88 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,76 (1H, д, $J = 8,2$, H-6'); 3,73 (3H, с, OCH_3); 3,69 (3H, с, OCH_3); 3,60 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,79 (2H, т, $J = 6,8$, NHCH_2CH_2); 2,41 (3H, с, Me)

Нила. При этом его эффективная концентрация (EC_{50}) составила всего лишь 0,3 мкг/мл, а цитотоксичность (IC_{50}) – более 100 мкг/мл. Соответственно индекс селективности (SI), служащий контрольным показателем и определяемый как отношение цитотоксичности к эффективной концентрации, для фенетиламида **2b** превышает 300 (удовлетворительными обычно считаются вещества, индекс селективности которых составляет не менее 10). Важно и то, что в данном исследовании был задействован не музейный (а, следовательно, и слабовирулентный), а высокопатогенный больничный штамм вируса Западного Нила. Он только в 1999 году был завезен в Нью-Йорк, но уже распространился по всей континентальной территории и стал причиной не-

скольких крупных и драматичных вспышек болезни в Северной Америке [6].

Таким образом, *N*-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид (**2b**) представляет интерес для дальнейшего исследования как перспективное средство борьбы с быстро превращающимся в глобальную опасность для человечества вирусом Западного Нила.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (рабочая частота 200 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре

на цифровом анализаторе точки плавлення SMP10 Stuart. Исходные этиловые эфиры 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновых кислот (**1a-d**) синтезированы по детально описанной нами ранее методике [18].

N-Фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамиды (2a-1). Общая методика. К раствору 0,01 Моль этилового эфира соответствующей 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1a-d**) в 10 мл этилового спирта прибавляют 0,03 Моль 2-арилэтиламина и кипятят с обратным холодильником 30 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выдерживают в холодильнике при температуре 3-5°C в течение нескольких часов. Образовавшиеся кристаллы амида **2a-1** отфильтро-

вывают, тщательно промывают холодной смесью воды и спирта, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Выводы

1. С целью продолжения поиска новых противовирусных агентов среди 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамидов был осуществлен синтез группы N-фенетил-замещенных производных.

2. По результатам проведенного скрининга для углубленного изучения рекомендован N-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамид, который при низкой цитотоксичности проявляет высокую и специфическую противовирусную активность по отношению к возбудителю лихорадки Западного Нила.

Литература

1. Pauli G., Bauerfeind U., Blümel J., Burger R., Drosten C., Gröner A., Gürtler L., Heiden M., Hildebrandt M., Jansen B., Montag-Lessing T., Offergeld R., Seitz R., Schlenkrich U., Schottstedt V., Strobel J., Willkommen H. *Transfusion medicine and hemotherapy*, 2013, Vol. 40, No.4, pp.265-284.
2. Mancini F., Toma L., Ciervo A., Di Luca M., Faggioni G., Lista F., Resta G. *The new microbiologica*, 2013, Vol. 36, No.4, pp.433-434.
3. Morin C.W., Comrie A.C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, Vol. 110, No.39, pp.15620-15625.
4. Chen C.C., Jenkins E., Epp T., Waldner C., Curry P.S., Soos C. *International journal of environmental research and public health*, 2013, Vol. 10, No.7, pp.3052-3071.
5. Lim S.P., Shi P.Y. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.2977-3006.
6. Roehrig J.T. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.3088-3108.
7. Wilson C.A., Bale J.F. *Current infectious disease reports*, 2014, Vol. 16, No.3, p.391.
8. Van Doorn H.R. *Medicine (Abingdon)*, 2014, Vol. 42, No.1, pp.60-63.
9. Donadieu E., Bahuon C., Lowenski S., Zientara S., Croupier M., Lecollinet S. *Viruses*, Vol. 5, No.11, pp.2856-2880.
10. Adis International Limited. *Drugs in R&D*, 2007, Vol. 8, No.2, pp.113-119.
11. Abubakr M., Mandal S.C., Banerjee S. *Natural product communications*, 2013, Vol. 8, No.10, pp.1487-1492.
12. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. *Antiviral research*, 2013, Vol. 100, No.2, pp.446-454.
13. Dayan G.H., Pugachev K., Bevilacqua J., Lang J., Monath T.P. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.3048-3070.
14. Ishikawa T., Yamanaka A., Konishi E. *Vaccine*, 2014, Vol. 32, No.12, pp.1326-1337.
15. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), available at: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
16. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Tugaibei I.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.1, pp.50-63.
17. Berezhnyakova N.L., Ukrainets I.V., Tugaibei I.A., Gorokhova O.V. *Medychna khimiya – Medical Chemistry*, 2009, Vol. 11, No.2, pp.57-60.
18. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Petyunin G.P., Tugaibei I.A., Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Turov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.6, pp.729-739.

Надійшла до редакції 01.04.2014 р.