



УДК 547.841;615.281.9

МЕТИЛПИРИДИНИЕВЫЕ СОЛИ ПИРИДОКСИНА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2026 г. М. А. Белова*, А. Д. Стрельник*,[#], Н. В. Штырлин*, С. В. Сапожников*,
С. А. Иванов*, М. Н. Агафонова*, Д. В. Иванова*, Е. С. Булатова*, Д. Ю. Гришаев*,
Ю. В. Бадеев*, О. И. Гнездилов**, О. В. Бондарь*, М. Н. Мансурова*, Ю. Г. Штырлин*,[#]

* Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

** Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, ФИЦ “Казанский научный центр” РАН,
Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 10/7

Поступила в редакцию 12.09.2025 г.

После доработки 03.10.2025 г.

Принята к публикации 05.10.2025 г.

Получена серия из 35 новых метилпиридиниевых солей на основе производных пиридоксина и 3-гидроксипиридина. Молекулярный дизайн соединений реализован в рамках концепции “soft drug” с использованием биodeградируемых амидных, сложноэфирных и ацетальных связей между катионным центром и липофильными фрагментами. Некоторые из полученных метилпиридиниевых солей продемонстрировали сопоставимую с коммерческими антисептиками (бензалкония хлоридом, хлоргексидином и мирамистином) антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая клинические изоляты. Метилпиридиниевые соли с амидным линкером оказались более эффективными по сравнению с производными сложных эфиров. В то же время одно из сложноэфирных производных проявило сопоставимые антибактериальные свойства и значительно более низкую цитотоксичность по сравнению с коммерческими антисептиками (значение CC_{50} в 15–20 раз выше по сравнению с хлоргексидином и мирамистином). Исследование острой токсичности *in vivo* этого соединения при внутрижелудочном введении мышам подтвердило более низкую токсичность ($LD_{50} > 2000$ мг/кг), чем у препаратов сравнения. Исследование противоопухолевой активности показало, что некоторые метилпиридиниевые соли эффективны в отношении опухолевых клеточных линий PC-3 и MCF-7, при этом противоопухолевое действие большинства соединений определялось высокой цитотоксичностью. Исключение составило одно амидное производное, проявившее высокую противоопухолевую активность при сохранении приемлемой безопасности для условно нормальных клеток (индекс селективности $SI = 7–15$). Таким образом, метилпиридиниевые соли на основе производных пиридоксина можно рассматривать как перспективную основу для создания новых антисептических средств, сочетающих высокую антибактериальную активность и низкую токсичность. Полученные результаты подтверждают эффективность концепции “soft drug” в дизайне безопасных противомикробных агентов.

Ключевые слова: четвертичные аммониевые соединения, метилпиридиниевые соли, пиридоксин, антибактериальная активность, цитотоксичность, противоопухолевая активность

DOI: 10.7868/S1998286026020095

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам стала одной из главных угроз для глобального здравоохранения в XXI веке. Так, в 2019 г. инфекции, вызванные резистентными штаммами бактерий, привели напрямую к 1.27 миллионам

смертей во всем мире, а еще 4.95 миллиона случаев смерти были косвенно связаны с этой проблемой [1]. По некоторым оценкам, к 2050 г. от инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, может ежегодно умирать 10 миллионов человек [2].

Сокращения: ATCC – Американская коллекция типовых культур; CC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток; DMAP – 4-диметиламинопиридин; HRMS – масс-спектрометрия сверхвысокого разрешения; LD_{50} – полулетальная доза; MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; НКЦ – Научно-клинический центр; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ЧАС – четвертичные аммониевые соединения.

[#] Авторы для связи: (тел.: +7 (903) 313-40-94; эл. почта: Alexei.Strelnik@kpfu.ru; тел.: +7 (843) 206-52-69 (доб. 48-90); эл. почта: Yurii.Shtyrilin@kpfu.ru).

Помимо чрезмерного и неправильного использования антибиотиков, широкое применение антисептических и дезинфицирующих средств может быть важным фактором развития бактериальной устойчивости. Во время пандемии COVID-19 эта проблема усугубилась из-за резкого роста использования антисептиков [3–5].

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), благодаря своей эффективности и широкому спектру действия, служат одними из наиболее широко используемых классов биоцидов [6]. Самые известные представители этого класса – бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, мирамистин и дидецилдиметиламмония хлорид [7, 8]. Механизм антибактериального действия ЧАС основан на их поверхностно-активных свойствах. Первоначально катионный центр ЧАС взаимодействует с цитоплазматической мембраной бактерий посредством электростатического взаимодействия, после чего происходит встраивание липофильного фрагмента в фосфолипидный бислой цитоплазматической мембраны, что приводит к дезорганизации ее структуры и последующей гибели клетки [9, 10].

Нельзя не отметить, что за годы использования ЧАС были выявлены и их существенные недостатки. Из-за общности строения цитоплазматических мембран у бактерий и эукариотических клеток ЧАС обладают высокой токсичностью. Кроме того, многие классические представители ЧАС имеют

длительный период полураспада в окружающей среде, в результате чего микроорганизмы, находящиеся в местах выброса ЧАС, подвергаются постоянному воздействию субингибирующих концентраций аммониевых соединений, что приводит к развитию у них резистентности [11].

Для решения этих проблем была разработана концепция “мягких лекарств” (англ. “soft drugs”), которая заключается в получении соединений, способных в окружающей среде в процессе биodeградации образовывать безопасные продукты эндогенного или природного происхождения (рис. 1). Для этого катионный центр и липофильный фрагмент молекулы соединяются линкером, который может разрушаться под действием ферментов. Наиболее подходящими для этой цели выступают сложноэфирные и амидные связи [12, 13]. В рамках концепции “мягких лекарств” был синтезирован целый ряд ЧАС, обладающих приемлемым профилем антибактериальной активности в сочетании с существенно более низкой в сравнении с “классическими” аммониевыми соединениями токсичностью [14–17]. Схожей структурой обладает и современный антисептический лекарственный препарат мирамистин (рис. 1), широко используемый в России [18].

В нашей научной группе проводятся систематические исследования широкого ряда четвертичных аммониевых соединений на основе производных пиридоксина (витамина В₆) (рис. 1), среди

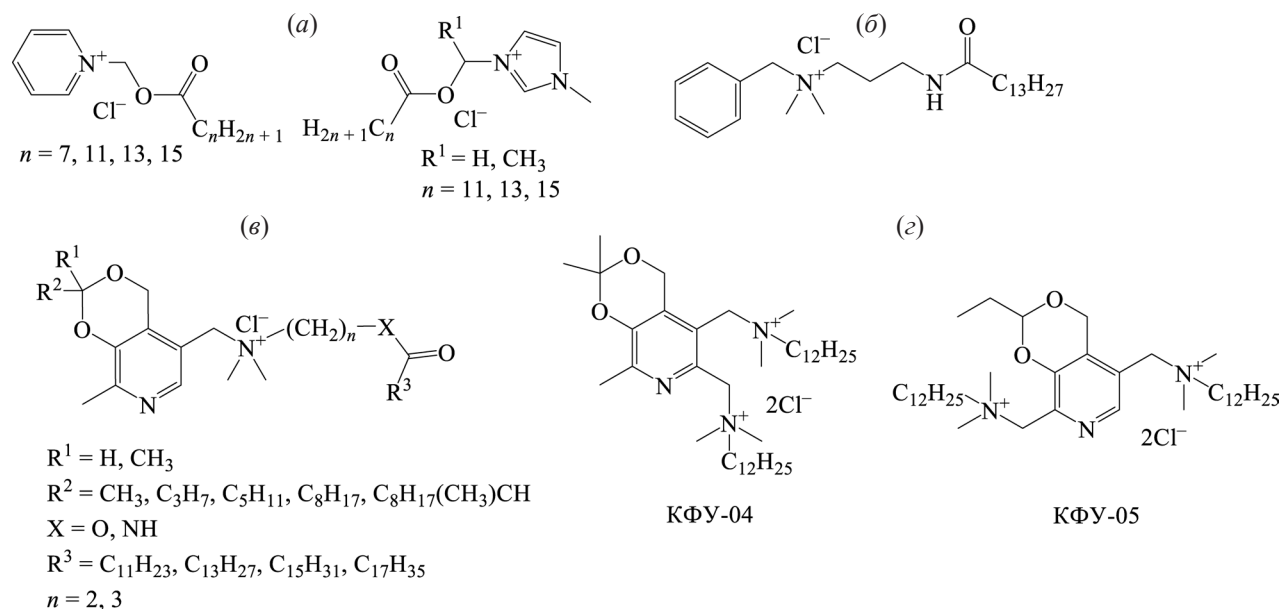


Рис. 1. (а) – Первые “мягкие” ЧАС, предложенные Бодором [13]; (б) – структурная формула мирамистина; (в) – “мягкие” ЧАС на основе пиридоксина, полученные ранее в нашей исследовательской группе; (г) – ЧАС на основе пиридоксина, успешно прошедшие доклинические исследования: КФУ-04 и КФУ-05.

которых обнаружены ЧАС с высокой противомикробной активностью и низкой токсичностью [19]. Соединения под шифрами КФУ-04 и КФУ-05 успешно прошли полный цикл доклинических исследований в качестве антисептического и противогрибкового средства в рамках ФЦП “ФАРМА-2020”. Помимо выраженной антибактериальной активности, демонстрируемой ЧАС на основе пиридоксина, в ходе наших исследований было обнаружено, что некоторые соединения, содержащие четвертичный аммониевый фрагмент в пиридиновом цикле пиридоксина, проявляют цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеточных линий, хотя и без выраженной селективности по сравнению с условно нормальными клетками [20]. Настоящая работа продолжает эти исследования по поиску эффективных и малотоксичных антибактериальных и противоопухолевых соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн соединений. В настоящей работе представлена серия новых производных пиридоксина, содержащих четвертичный аммониевый фрагмент в пиридиновом кольце (метилпиридиниевые соли).

Молекулярный дизайн соединений был разработан в рамках концепции “soft drug”, согласно которой липофильные фрагменты связаны с катионным центром через биodeградируемые амидные (или сложноэфирные) и ацетальные линкеры (рис. 2), обеспечивающие распад молекулы в окружающей среде на безопасные гидрофильный катион и остаток жирной кислоты и альдегида.

В ходе исследования в целевых соединениях варьировались следующие параметры: липофильность заместителей при ацетальном атоме углерода и во фрагменте жирной карбоновой кислоты, природа связи между пиридоксиновым фрагментом и фрагментом жирной карбоновой кислоты (амидная или сложноэфирная). Вводимые в молекулу пиридоксина заместители были подобраны таким образом, чтобы расчетная липофильность целевых соединений ($\log P$) оказалась в оптимальном для антибактериальной активности интервале от 0 до 6 [19]. Для оценки влияния природного пиридоксинового фрагмента на биологическую активность были синтезированы и исследованы производные на основе его неприродного миметика 3-гидроксипиридина.

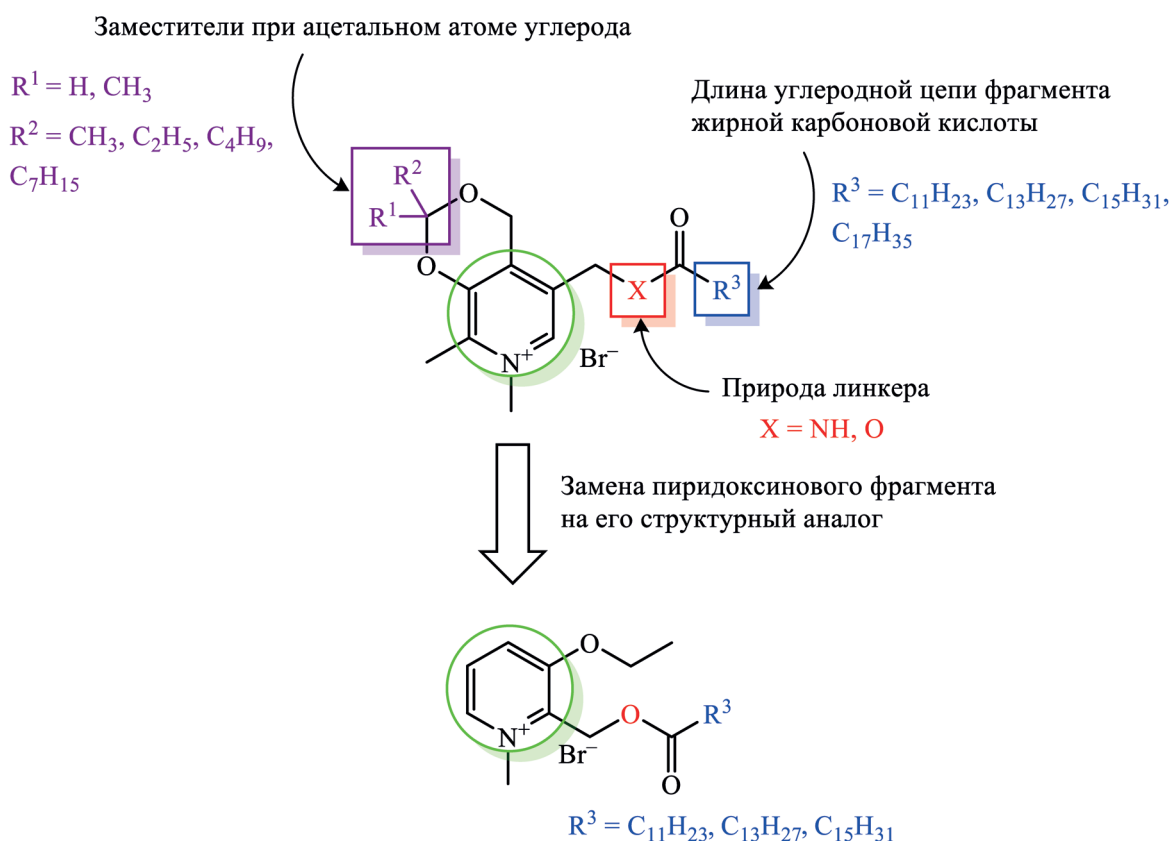


Рис. 2. Дизайн целевых соединений.

Синтез соединений. Синтез метилпиридиниевых солей с амидным линкером (**VIa–VIIp**) осуществляли из гидрохлорида пиридоксина (**I**) в шесть стадий (схема 1). На первой стадии по известным методикам [21, 22] получали ацетали пиридоксина (**IIa–IIId**). Хлорирование ацеталей (**IIa–IIId**) тионилхлоридом [22] позволило получить хлориды (**IIIa–IIIb**) с количественными выходами. На следующей стадии с высокими выходами были получены азиды (**IVa–IVd**) путем взаимодействия хлорпроизводных (**IIIa–IIIId**) с азидом натрия в системе вода/ацетон. Полученные азиды далее восстанавливали до соответствующих аминов (**Va–Vd**) водородом в присутствии катализатора Pd/C (10 мас.%), после чего ацилировали хлорангидридами жирных кислот. Последующее *N*-метилирование амидов (**VIa–VIp**) по пиридиновому атому азота бромистым метилом приводило к получению целевых метилпиридиниевых солей (**VIIa–VIIp**) с выходами 55–85%.

ЧАС на основе сложных эфиров пиридоксина (**IXa–IXp**) получали этерификацией ацеталей пиридоксина (**IIa–IIId**) по Стеглиху в хлористом метиле с последующим *N*-метилированием пиридинового фрагмента бромистым метилом в ацетонитриле (схема 2). Выходы целевых продуктов варьировались в пределах 63–88%.

Синтез метилпиридиниевых солей на основе 3-гидроксипиридина (**XIIIa–XIIIc**) осуществляли в три стадии (схема 3). На первом этапе проводили *O*-алкилирование гидроксильной группы иодистым этилом по реакции Вильямсона [23]. Последующая этерификация по Стеглиху и метилирование пиридинового атома азота привели к получению целевых продуктов (**XIIIa–XIIIc**) с выходами 60–71%.

Антибактериальная активность *in vitro*. Антибактериальную активность 35 новых синтезированных соединений оценивали в отношении трех грамположительных (*Staphylococcus aureus*

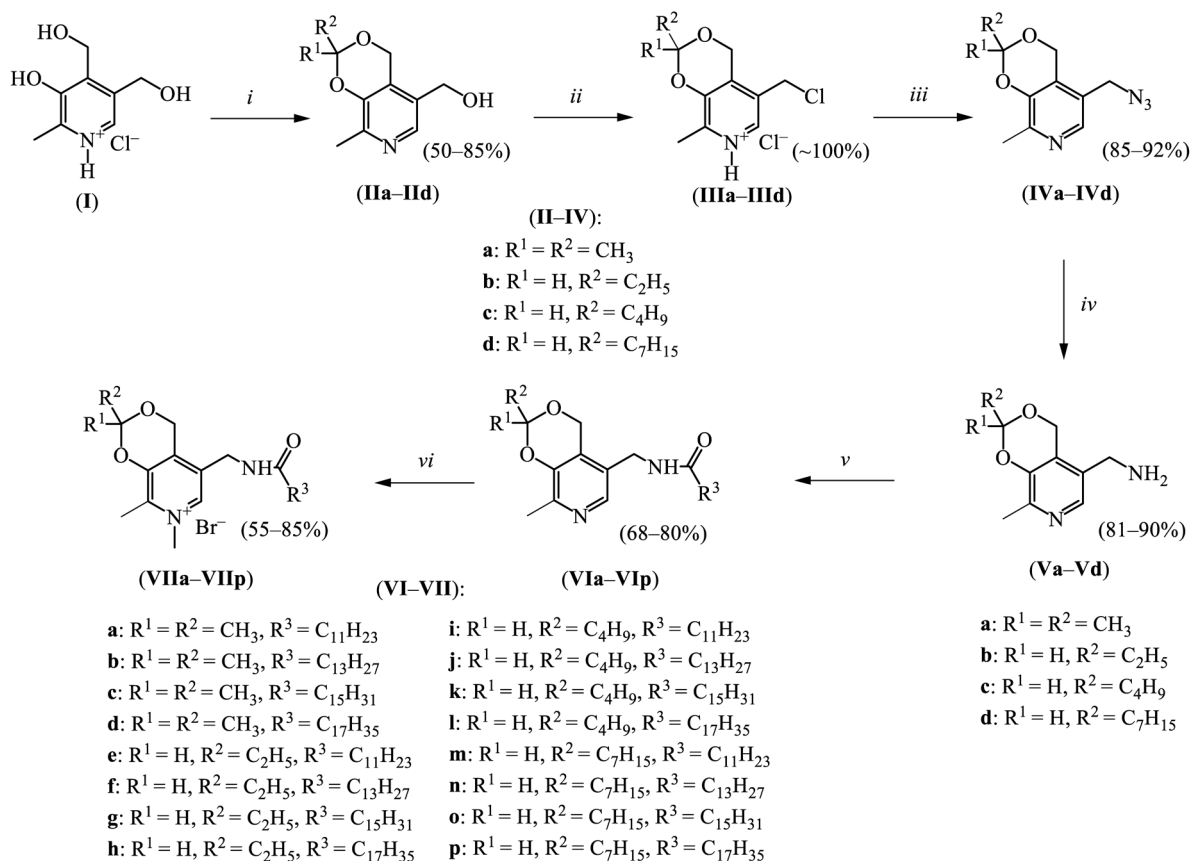


Схема 1. Синтез метилпиридиниевых солей на основе пиридоксина и жирных карбоновых кислот с амидным линкером (**VIIa–VIIp**). Реагенты и условия: *i* – $(CH_3)_2CO$, HCl, 0–5°C, 24 ч; или $RCHO$, *p*-TsOH, C_6H_6 , кипячение, 2 ч; *ii* – $SOCl_2$, CH_2Cl_2 , 20°C, 17 ч; *iii* – NaN_3 , KI, $NaHCO_3$, $H_2O/(CH_3)_2CO$ (1 : 4), 20°C, 72 ч; *iv* – H_2 , Pd/C, C_2H_5OH , 20°C, 8 ч; *v* – $R^3C(O)Cl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C, 1 ч; *vi* – CH_3Br , CH_3CN , 60°C, 72 ч.

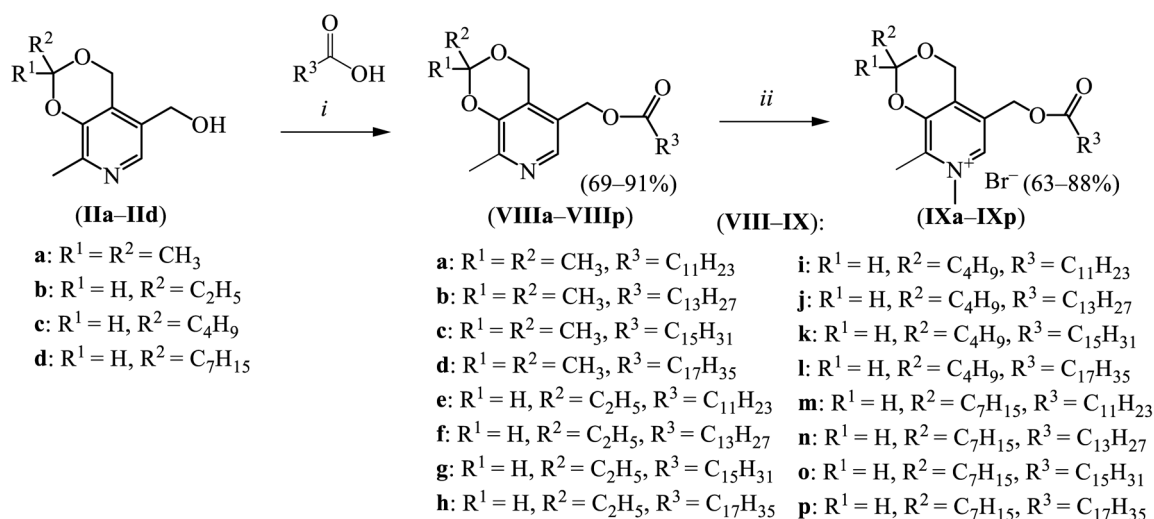


Схема 2. Синтез метилпиридиниевых солей на основе пиридоксина и жирных карбоновых кислот со сложноэфирным линкером (**IXa-IXp**). Реагенты и условия: *i* – DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C, 3 ч; *ii* – CH_3Br , CH_3CN , 60°C, 72 ч.

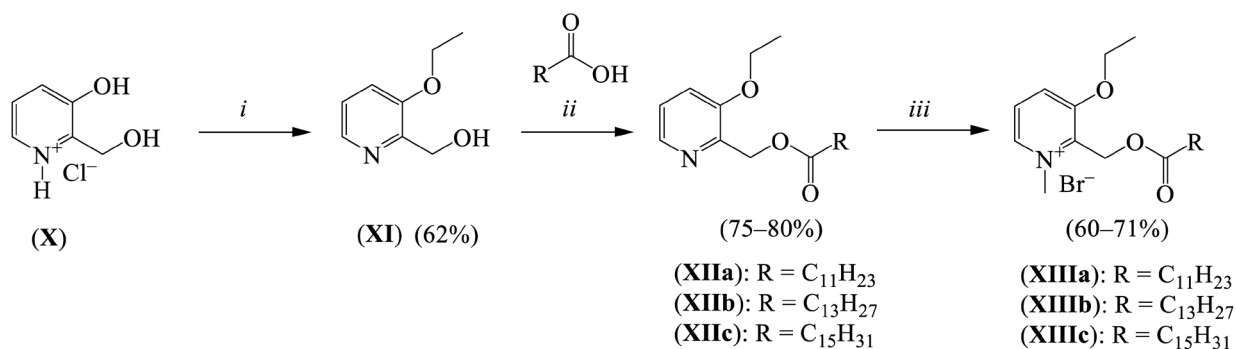


Схема 3. Синтез метилпиридиниевых солей на основе 3-гидроксипиридина и жирных карбоновых кислот со сложноэфирным линкером (**XIIIa-XIIIc**). Реагенты и условия: *i* – 1) NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$, 20°C, 15 мин; 2) $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, DMSO , 0°C, 2 ч; *ii* – DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C, 72 ч; *iii* – CH_3Br , CH_3CN , 60°C, 72 ч.

ATCC 2592, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и трех грам-отрицательных эталонных штаммов бактерий (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 [24]. В табл. 1 представлены значения МИК для исследуемых соединений. Липофильность (clogP) синтезированных метилпиридиниевых солей рассчитывали с помощью онлайн-платформы ChemAxon [25].

Большая часть полученных соединений проявила высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий на уровне 1–4 мкг/мл, а активность производных амидов (**VII**f), (**VII**j), (**VII**m) и сложного эфира

(**IX**i), содержащих фрагменты лауриновой и миристиновой кислот, оказалась на уровне коммерческих антисептиков: бензалкония хлорида (МИК = 1–2 мкг/мл), хлоргексидина (МИК = 0.5–1 мкг/мл) и мирамистина (МИК = 1–2 мкг/мл). Необходимо отметить, что производные пиридоксина со сложноэфирным линкером (**IX**) в целом уступали по активности в отношении грамположительных бактерий соответствующим амидам (**VII**), причем если в случае золотистого и эпидермального стафилококков разница была незначительной, то в отношении *B. subtilis* эфиры (**IX**) оказались практически неактивными. Замена пиридоксина на 3-гидроксипиридин производные 3-гидроксипиридина (**XIII**) ингибировали рост бактерий на уровне пиридиниевых солей на основе сложных эфиров пиридоксина (**IX**).

Таблица 1. Антибактериальная активность *in vitro* метилипиридиниевых солей в отношении эталонных штаммов бактерий

Соединения	МИК, мкг/мл						clogP
	грамположительные бактерии			грамотрицательные бактерии			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	
(VIIa)	32	32	16	64	>64	>64	0.26
(VIIb)	4	2	2	32	32	>64	1.15
(VIIc)	2	2	4	32	64	>64	2.04
(VIId)	2	1-2	8	64	>64	>64	2.93
(VIIe)	4	2	4	64	64	>64	0.65
(VIIf)	1	1	1	16	16	64	1.54
(VIIg)	2	1	1-2	32	32	>64	2.43
(VIIh)	2	1	2	32-64	32-64	>64	3.31
(VIIi)	4	4	2	16	8	32-64	1.54
(VIIj)	1	0.5-1	4	32	16-32	>64	2.43
(VIIk)	2	1	4	>64	>64	>64	3.31
(VIIl)	16-32	4	16	>64	>64	>64	4.2
(VIIm)	1	1	2	16	16	64	2.87
(VIIn)	4	2	4	32	>64	>64	3.76
(VIIo)	32	4-8	32	>64	>64	>64	4.65
(VIIp)	>64	32	>64	>64	>64	>64	5.54
(IXa)	4	4	>64	64	>64	>64	0.99
(IXb)	4	4	32	32-64	64	>64	1.88
(IXc)	16	8	32	64	64	>64	2.77
(IXd)	4	4	>64	>64	>64	>64	3.65
(IXe)	4	2	32	32	16	>64	1.38
(IXf)	2	1	32	32	32	>64	2.27
(IXg)	4	2-4	>64	>64	>64	>64	3.15
(IXh)	4-8	4	>64	>64	>64	>64	4.04
(IXi)	0.5-1	1	8-16	16	16	>64	2.27
(IXj)	2	2	64	32-64	64	>64	3.15
(IXk)	4	4	>64	>64	>64	>64	4.04
(IXl)	16	16	>64	>64	>64	>64	4.93
(IXm)	4	2-4	32	64	64	>64	3.6
(IXn)	8	8	>64	>64	>64	>64	4.49
(IXo)	32	16	>64	>64	>64	>64	5.38
(IXp)	64	32	>64	>64	>64	>64	6.27
(XIIIa)	2	2	16	32	32	>64	1.00
(XIIIb)	1-2	2	8	16-32	32	>64	1.89
(XIIIc)	2-4	4	32	>64	>64	>64	2.78
Бензалкония хлорид Хлоргексидин Мирамистин	2	1	2	16	16	64	—
	1	0.5	1	1	8	64	4.51
	2	1	2	16	8	32	2.43
	2	1	2	16	8	32	2.43

Примечание: полужирным шрифтом выделены МИК наиболее активных соединений.

В отношении грамотрицательных бактерий полученные соединения оказались менее активными, что характерно для ЧАС. В то же время соединения-лидеры (VII_f), (VII_i), (VII_m) и (IX_i) были сопоставимы по антибактериальному действию с препаратами сравнения.

На основании результатов первичного скрининга наиболее активные соединения (VII_f), (VII_i), (VII_j), (VII_m) и (IX_i) были отобраны для дальнейших углубленных исследований антибактериальной активности и цитотоксичности *in vitro*.

Последующий расширенный скрининг антибактериальной активности в отношении 16 клинических изолятов бактерий (*Staphylococcus auricularis* NKC 7, *Staphylococcus haemolyticus* NKC 31/2, *Staphylococcus epidermidis* NKC 37/1, *Staphylo-*

coccus aureus 1812, *Staphylococcus aureus* 4721, *Staphylococcus aureus* MRSA 4771, *Staphylococcus haemolyticus* 1464, *Enterococcus faecalis* 1465, *Escherichia coli* NKC 1, *Pseudomonas aeruginosa* NKC 17, *Cedecea davisae* 1813, *Serratia marcescens* 2560, *Klebsiella pneumoniae* 1678, *Enterococcus aerogenes* NKC 8, *Enterococcus cloacae* 2092, *Proteus mirabilis* NKC 30) показал, что соединения (VII_f), (VII_i), (VII_j), (VII_m) и (IX_i) не уступают по активности коммерческим антисептикам (табл. 2). Все исследованные соединения проявили выраженную активность против клинических изолятов *Staphylococcus* spp. (МИК 1–4 мкг/мл), включая MRSA-штамм, и достаточно высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий.

Таблица 2. Антибактериальная активность *in vitro* метилпиридиниевых солей в отношении клинических изолятов бактерий

Штаммы	МИК, мкг/мл							
	(VII _f)	(VII _i)	(VII _j)	(VII _m)	(IX _i)	бензалкония хлорид	хлоргексидин	мирамистин
<i>S. auricularis</i> NKC 7	1	0.5	1	1	4	0.5–1	0.25	0.5
<i>S. haemolyticus</i> NKC 31/2	2	2	2	2	8	2–4	8	2–4
<i>S. epidermidis</i> NKC 37/1	2	2–4	2	1–2	4	2	2–4	4
<i>S. aureus</i> 1812	1	1–2	2	1–2	4	1–2	2	2
<i>S. aureus</i> 4721	2	2	2	2	4	2	2–4	2
<i>S. aureus</i> MRSA 4771	2	2	2	2	4	2	2	2
<i>S. haemolyticus</i> 1464	2	4	2–4	2	4–8	4	0.5	4
<i>E. faecalis</i> 1465	2	4	4	4	8	4	4	4
<i>E. coli</i> NKC 1	16	16	32	8	16	16	1–2	8–16
<i>P. aeruginosa</i> NKC 17	64	32–64	64	>64	>64	64	16	>64
<i>C. davisae</i> 1813	1–2	1–2	2–4	1	8	1	0.5–1	1–2
<i>S. marcescens</i> 2560	>64	64	>64	>64	>64	64	32	>64
<i>K. pneumoniae</i> 1678	16	16	32	16	16	16	16	8–16
<i>E. aerogenes</i> NKC 8	16	16	32–64	32	64	16	32	16
<i>E. cloacae</i> 2092	32	32–64	64	16–32	64	32	32–64	32
<i>P. mirabilis</i> NKC 30	>64	>64	>64	>64	>64	64	32–64	>64

Для выявления количественных взаимосвязей “структура–антибактериальная активность” для синтезированных метилпиридиниевых солей оценивали зависимость антибактериальной активности от рассчитанной в ChemAxon липофильности [25] (рис. 3, для *S. aureus* ATCC 25923). Для полученных соединений наблюдалась отчетливая корреляция между липофильностью и антимикробной активностью. Так, все наиболее активные соединения имели значения clogP в диапазоне 2–3. Аналогичная зависимость наблюдалась и для других исследованных штаммов бактерий.

Цитотоксичность *in vitro*. Цитотоксичность ряда соединений была оценена на широко применяемых в биологических исследованиях безопасности соединений трех условно нормальных клеточных линиях человека (HSF – фибробласты кожи человека, CHL – иммортализованная (трансформированная вирусом) клеточная линия гепатоцитов печени человека (ATCC CCL-13), MSC – мультипотентные стволовые клетки (мезенхимальные стволовые клетки)) с помощью пролиферативного МТТ-теста (табл. 3). Для всех исследуемых соединений была определена концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток (CC_{50}).

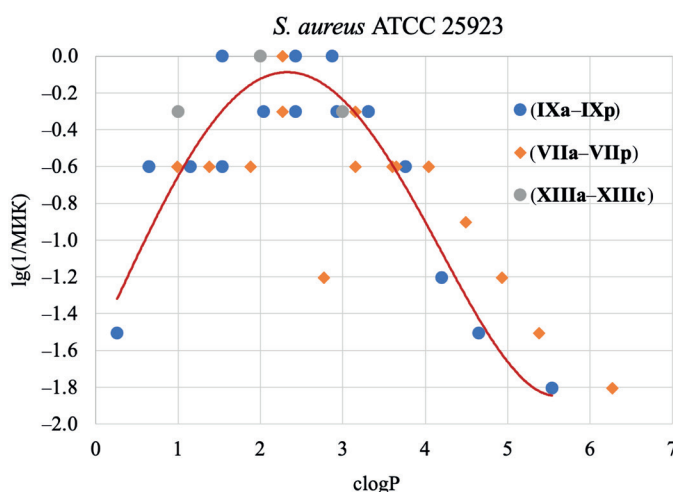


Рис. 3. Зависимость $\lg(1/\text{МИК})$ метилпиридиниевых солей от рассчитанного значения clogP . Параболическая линия показывает полиномиальную аппроксимацию с использованием модели четвертого порядка.

Таблица 3. Цитотоксичность метилпиридиниевых солей в отношении условно нормальных клеток человека

Соединение	CC_{50} , мкМ		
	MSC	CHL	HSF
(VIIa)	8.5 ± 0.8	7.8 ± 1.2	8.1 ± 1.3
(VIIc)	17.3 ± 1.2	7.8 ± 0.4	17.3 ± 1.5
(VIIe)	15.1 ± 1.5	7.4 ± 0.3	11.8 ± 0.7
(VIIf)	9 ± 3	4.3 ± 1.0	9 ± 3
(VIIi)	10.7 ± 0.6	7.1 ± 1.1	12 ± 3
(VIIj)	45 ± 6	34 ± 7	55 ± 28
(VIIn)	11.8 ± 0.8	7.5 ± 0.4	4.92 ± 0.22
(IXa)	~ 250	48 ± 15	69 ± 5
(IXc)	82 ± 10	56 ± 7	126.3 ± 0.8
(IXi)	81 ± 26	52 ± 5	~ 100
(IXj)	40 ± 4	30.3 ± 1.2	31 ± 16
(IXk)	19.61 ± 0.12	17.8 ± 1.7	19 ± 4
Бензалкония хлорид	0.74 ± 0.27	0.37 ± 0.17	1.0 ± 0.3
Хлоргексидин	5.1 ± 1.6	3.8 ± 1.1	6.2 ± 1.0
Мирамистин	3.8 ± 1.2	2.5 ± 0.7	6.0 ± 0.7

Примечание: приведены средние значения $\pm$ SD.

Сложноэфирные производные (IX) оказались значительно менее токсичными по сравнению с амидными аналогами (VII) (за исключением соединения (VIIj)) и коммерческими антисептиками.

Сложноэфирное производное (IXi) демонстрирует сопоставимую с коммерческими антисептиками антибактериальную активность (включая клинические изоляты), при этом обладая значительно более низкой цитотоксичностью (значение CC_{50} в 15–20 раз выше по сравнению с хлоргексидином и мирамистином), что обусловило его выбор для дальнейших исследований острой токсичности *in vivo*.

Исследование противоопухолевой активности было проведено на клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7 и аденокарциномы предстательной железы PC-3 (табл. 4). В качестве препарата сравнения использовали широко применяемый в клинической практике цитостатик доксорубин.

Из представленных данных видно, что сложноэфирные производные (IXa–IXi) проявляют низкую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Производные амидов (VII) проявили более высокую противоопухолевую активность ($CC_{50} < 10$ мкМ), но при этом оказались более токсичными и в отношении условно нормальных клеток. Единственным исключением оказалось соединение (VIIj), которое проявило высокую противоопухолевую активность против линий PC-3

и MCF-7 ($CC_{50} = 3.0$ и 6.2 мкМ соответственно) при сохранении приемлемой цитотоксичности в отношении условно нормальных клеток MSC ($CC_{50} = 45.6$ мкМ), что делает его наиболее перспективным кандидатом для дальнейших исследований противоопухолевой активности.

Токсичность *in vivo*. На заключительном этапе для соединения (IXi) было проведено исследование острой токсичности при внутрижелудочном введении мышам в дозе 2000 мг/кг. В первую неделю после введения в группе из 12 мышей зарегистрирована гибель 4 животных, у которых были выявлены изменения в легких и желудочно-кишечном тракте. Для остальных животных в период постнаблюдения (14 дней) ухудшения самочувствия и других изменений в поведении не наблюдалось, а также не было выявлено различий по сравнению с контрольной группой при макроскопическом анализе органов в конце эксперимента. Результаты исследования острой токсичности представлены в табл. 5.

Таким образом, соединение (IXi) – менее токсичное ($LD_{50} > 2000$ мг/кг) по сравнению с бензалконом хлоридом ($LD_{50} = 180$ мг/кг [13]), хлоргексидином ($LD_{50} = 1260$ мг/кг [26]) и мирамистином ($LD_{50} = 1000$ мг/кг [18]). На основании полученных данных соединение (IXi) следует отнести к 3 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 и к 5 категории токсичности согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции [27, 28].

Таблица 4. Цитотоксичность метилпиридиниевых солей в отношении опухолевых клеток человека

Соединения	CC_{50} , мкМ			SI (MSC/PC-3)	SI (MSC/MCF-7)
	MSC	PC-3	MCF-7		
(VIIa)	8.5 ± 0.8	9.27 ± 0.15	16.2 ± 0.4	0.9	0.5
(VIIc)	17.3 ± 1.2	4.4 ± 1.0	8.6 ± 0.6	3.9	2.0
(VIIe)	15.1 ± 1.5	6.5 ± 0.9	7.6 ± 0.6	2.3	2.0
(VIIf)	9 ± 3	2.53 ± 0.15	7.64 ± 0.12	3.8	1.2
(VIIi)	10.7 ± 0.6	3.3 ± 0.5	10.8 ± 0.8	3.2	1.0
(VIIj)	45 ± 6	3.04 ± 0.14	6.2 ± 0.7	15.2	7.4
(VIIn)	11.8 ± 0.8	7.50 ± 0.20	7.44 ± 0.18	1.6	1.6
(IXa)	~ 250	46 ± 8	75 ± 7	5.4	3.3
(IXc)	82 ± 10	45 ± 7	75 ± 15	1.8	1.1
(IXi)	81 ± 26	17.9 ± 1.0	59 ± 21	4.5	1.4
(IXj)	40 ± 4	21 ± 7	31.29 ± 0.19	1.9	1.3
(IXk)	19.61 ± 0.12	13.3 ± 2.8	32.1 ± 1.2	1.5	0.6
Доксорубин	2.00 ± 0.10	1.7 ± 0.3	2.0 ± 0.4	1.2	1.0

Примечание: приведены средние значения $\pm$ SD; SI – индекс селективности.

Таблица 5. Результаты исследования острой токсичности на мышах при внутрижелудочном введении соединения (IXi)

Соединение	Доза, мг/кг	Пол	Число погибших животных/число животных в группе	LD_{50} , мг/кг
(IXi)	2000	♂	2/6	>2000
		♀	2/6	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки (кальция хлорид безводн. (96%), калия иодид (99%), натрия хлорид (99.99%), натрия гидроксид ($\geq 99\%$), натрий углекислый кислый (99.9%), 4-диметиламинопиридин (99%), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (99%) (Macklin, Китай); натрия азид (99%), лауриновая кислота (99%), миристиновая кислота (99%), пальмитиновая кислота (99%), стеариновая кислота (99%) (Acros Organics, Бельгия); кислота соляная (х.ч.), триэтиламин (ч.д.а.) (Компонент-Реактив, Россия); палладий на угле (Pd/C) 10 мас.% (Sigma-Aldrich, США); ацетон (ч.д.а.), метилен хлористый (х.ч.), хлороформ (х.ч.), петролейный эфир 40–70 (х.ч.), этилацетат (х.ч.) (ЭКОС-1, Россия). Раствор бромистого метила в ацетонитриле [20] и хлорангидриды карбоновых кислот [29], а также соединения (IIa–IIId) [21, 22], (IIIa–IIId) [22], (XI) [23] были получены по известным методикам.

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборе Avance 400 (Bruker, Германия; ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН) на рабочей частоте 400.13 и 100.62 МГц соответственно. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (CDCl_3 , ^1H , 7.26 м.д., ^{13}C , 77.16 м.д.). Эксперимент ВЭЖХ/МС сверхвысокого разрешения проводили с использованием масс-спектрометра TripleTOF 5600 (AB Sciex, Канада) из раствора в метаноле методом ионизации – турбоионный спрей (TIS) – при энергии столкновения с молекулами азота 10 эВ. Измерение температур плавления было произведено с использованием прибора Stanford Research Systems MPA-100 OptiMelt. Водород для восстановления азидов (IV) был получен на генераторе водорода ЦветХром-8 (ЦветХром, Россия). Хроматографическую очистку полученных соединений проводили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 mesh; Acros, Бельгия). Контроль за ходом реакций проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Sorbfil, Россия) с использованием УФ-света ($\lambda = 254/365$ нм).

Общая методика синтеза азидов (IVa–IVd).

В плоскодонную колбу объемом 100 мл вносили 9.0 ммоль хлорпроизводного (III), 0.83 г (9.9 ммоль) NaHCO_3 и 0.15 г (0.9 ммоль) KI, после чего добавляли 75 мл смеси вода/ацетон (1 : 4). К полученной суспензии при перемешивании добавляли порциями 0.88 г (13.5 ммоль) NaN_3 в течение 15 мин и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 72 ч. По окончании реакции реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат

собирали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Сухой остаток растворяли в 10 мл хлороформа, промывали водой (3 $\times$ 5 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 $\times$ 5 мл), органический слой собирали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Полученные азиды (IVa–IVd) использовали для синтеза аминов без дальнейшей очистки.

5-(Азидометил)-2,2,8-триметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин (IVa). Желтое масло. Выход 86%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.55 (с, 6H, 2CH_3), 2.41 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.21 (с, 2H, CH_2), 4.84 (с, 2H, CH_2), 7.94 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 19.07, 25.13, 49.84, 58.79, 100.42, 124.27, 125.83, 140.21, 146.64, 149.54. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + H]^+$ 235.1195, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 235.1190.

5-(Азидометил)-2-этил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин (IVb). Желтое масло. Выход 92%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.09 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.86–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.44 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.17, 4.24 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.8), 4.90, 4.96 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0), 4.98 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.0), 7.97 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 7.95, 18.66, 27.63, 49.61, 64.04, 100.97, 124.34, 127.17, 140.54, 148.14, 148.95. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + H]^+$ 235.1195, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 235.1190.

5-(Азидометил)-2-бутил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин (IVc). Желтое масло. Выход 88%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.35–1.45 (м, 2H, CH_2), 1.46–1.56 (м, 2H, CH_2), 1.81–1.95 (м, 2H, CH_2), 2.44 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.17, 4.24 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.8), 4.90, 4.95 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 15.8), 5.02 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2), 7.97 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.12, 18.71, 25.59, 25.80, 34.07, 49.60, 64.05, 100.27, 124.33, 127.16, 140.56, 148.16, 148.95. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + H]^+$ 263.1508, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 263.1503.

5-(Азидометил)-2-гептил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин (IVd). Желтое масло. Выход 85%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.88 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.21–1.41 (м, 8H, 4CH_2), 1.46–1.56 (м, 2H, CH_2), 1.79–1.93 (м, 2H, CH_2), 2.43 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.16, 4.23 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 14.0), 4.89, 4.94 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0), 5.01 (т, 1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2), 7.96 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.22, 18.66, 22.76, 23.65, 29.28, 29.42, 31.86, 34.32, 49.57, 64.02, 100.25, 124.33, 127.17, 140.49, 148.14, 148.90. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + H]^+$ 305.1978, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 305.1973.

Общая методика синтеза аминов (Va–Vd).

В толстостенную пробирку вносили раствор 6.4 ммоль азиды (IV) в 20 мл этанола и добавляли 0.010 г Pd/C (10% по массе). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре и давлении 2 атм. в течение 8 ч, после чего отфильтровывали от катализатора. Фильтрат собирали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Полученные амины (Va–Vd) использовали для синтеза амидов без дальнейшей очистки.

5-(Аминометил)-2,2,8-триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин (Va). Выход 87%. Желтое масло. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.54 (с, 6H, 2CH_3), 2.39 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 3.74 (с, 2H, CH_2), 4.91 (с, 2H, CH_2), 7.96 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 18.60, 24.88, 40.98, 58.72, 99.67, 125.14, 130.90, 138.87, 146.06, 147.03. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 209.1287, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 209.1285.

5-(Аминометил)-2-этил-8-метил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин (Vb). Желтое аморфное вещество. Выход 81%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.81–1.94 (м, 2H, CH_2), 2.40 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 3.70, 3.75 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 14.0), 4.94 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1), 4.96, 5.00 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 16.2), 7.97 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 8.00, 18.44, 27.67, 40.95, 64.29, 100.81, 126.85, 131.15, 139.47, 146.72, 147.78. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 209.1287, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 209.1285.

5-(Аминометил)-2-бутил-8-метил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин (Vc). Желтое аморфное вещество. Выход 90%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.25–1.41 (м, 2H, CH_2), 1.42–1.52 (м, 2H, CH_2), 1.71–1.86 (м, 2H, CH_2), 2.36 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 3.65, 3.70 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.8), 4.91, 4.95 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 15.8), 4.94 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2), 7.92 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.03, 18.39, 22.50, 25.76, 34.04, 40.91, 64.20, 99.89, 126.74, 131.18, 139.40, 146.55, 147.69. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 237.1603, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 237.1598.

5-(Аминометил)-2-гептил-8-метил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]пиридин (Vd). Желтое аморфное вещество. Выход 85%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.88 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.21–1.41 (м, 8H, 4CH_2), 1.45–1.55 (м, 2H, CH_2), 1.78–1.92 (м, 2H, CH_2), 2.40 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 3.70, 3.75 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.8), 4.96, 5.00 (AB, 2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 15.6), 4.99 (т, 1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2), 7.97 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.25, 18.50, 22.78, 23.73, 29.31, 29.45,

31.89, 34.42, 40.92, 64.31, 100.01, 126.88, 131.06, 139.53, 146.55, 147.82. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 279.2073, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 279.2068.

Общая методика синтеза амидов (VIa–VIp).

В плоскодонную колбу объемом 50 мл вносили 0.8 ммоль амина (V), растворяли в 30 мл хлористого метилена и добавляли 0.10 г (1.0 ммоль) триэтиламина. К полученному раствору при перемешивании в течение 15 мин добавляли порциями 0.8 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты (лауриновой, миристиновой, пальмитиновой, стеариновой). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой (2×10 мл). Органический слой собирали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Соединения (VIa–VIId, VIh–VIIm, VIo, VIp) использовали для получения метилпиридиниевых солей без дальнейшей очистки. Соединение (VIe) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетон : петролейный эфир = 1 : 2). Для очистки соединений (VIe, VIg, VIn) использовали промывку этиловым спиртом, для этого после отгонки растворителя к веществу добавляли 2 мл этанола, перешивали 10 мин при комнатной температуре, осадок отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении.

N-((2,2,8-Триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]-пиридин-5-ил)метил)додеканамид (VIa). Желтое масло. Выход 80%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 1.23 (с, 16H, 8CH_2), 1.54 (с, 6H, 2CH_3), 1.58–1.68 (м, 2H, CH_2), 2.18 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7), 2.39 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.31 (д, 2H, CH_2NH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 4.82 (с, 2H, CH_2), 5.58 (уш.с, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.27, 18.56, 22.83, 24.85, 25.87, 29.47, 29.60, 29.74, 32.04, 36.81, 37.67, 58.58, 99.93, 125.46, 126.75, 139.54, 146.17, 147.85, 172.99. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 391.2961, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 391.2956.

N-((2,2,8-Триметил-4H-[1,3]-диоксино[4,5-с]-пиридин-5-ил)метил)тетрадеканамид (VIb). Желтое масло. Выход 75%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.23 (с, 20H, 10CH_2), 1.52 (с, 6H, 2CH_3), 1.56–1.66 (м, 2H, CH_2), 2.17 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.37 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.27 (д, 2H, CH_2NH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6), 4.80 (с, 2H, CH_2), 5.96 (уш.с, 1H, NH), 7.87 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.26, 18.45, 22.81, 24.82, 25.86, 29.47, 29.60, 29.77, 32.04, 36.75, 37.62, 58.56, 99.91, 125.51, 126.81, 139.48, 146.14, 147.72, 173.06. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 419.3274, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 419.3269.

***N*-((2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)гексадеканамид (VIc).** Желтое масло. Выход 63%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.6), 1.24 (с, 24H, 12CH₂), 1.53 (с, 6H, 2CH₃), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.39 (с, 3H, CH₃PyT), 4.30 (д, 2H, CH₂NH, ³J_{HH} 5.7), 4.82 (с, 2H, CH₂), 5.70 (уш.с, 1H, NH), 7.90 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.26, 18.45, 22.81, 24.82, 25.86, 29.47, 29.60, 29.77, 32.04, 36.75, 37.62, 58.56, 99.91, 125.51, 126.81, 139.48, 146.14, 147.72, 173.06. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 447.3587, рассчитано для C₂₇H₄₇N₂O₃⁺ 447.3582.

***N*-((2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)октадеканамид (VIId).** Желтое масло. Выход 68%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.6), 1.24 (с, 28H, 14CH₂), 1.53 (с, 6H, 2CH₃), 1.56–1.66 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.38 (с, 3H, CH₃PyT), 4.29 (д, 2H, CH₂NH, ³J_{HH} 5.7), 4.82 (с, 2H, CH₂), 5.75 (уш.с, 1H, NH), 7.90 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.27, 18.50, 22.83, 24.84, 25.86, 29.47, 29.50, 29.61, 29.65, 29.75, 29.80, 29.84, 32.06, 36.80, 37.66, 58.58, 99.94, 125.52, 126.79, 139.47, 146.19, 147.80, 173.01. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 475.3902, рассчитано для C₂₉H₅₁N₂O₃⁺ 475.3895.

***N*-((2-Этил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)додеканамид (VIe).** Желтое аморфное вещество. Выход 65%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 6.7), 1.05 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.24 (с, 16H, 8CH₂), 1.55–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.16 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.38 (с, 3H, CH₃PyT), 4.03 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.17 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.87 (с, 2H, CH₂), 4.91 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.1), 6.05 (уш.с, 1H, NH), 7.89 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.95, 14.24, 18.44, 22.80, 25.80, 27.62, 29.44, 29.45, 29.59, 29.71, 32.02, 36.70, 37.69, 64.18, 100.85, 125.55, 127.15, 140.28, 145.90, 147.46, 172.99. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 391.2961, рассчитано для C₂₃H₃₉N₂O₃⁺ 391.2956.

***N*-((2-Этил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)тетрадеканамид (VIIf).** Желтое аморфное вещество. Выход 74%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 6.7), 1.06 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.24 (с, 20H, 10CH₂), 1.56–1.66 (м, 2H, CH₂), 1.83–1.93 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.40 (с, 3H, CH₃PyT), 4.20 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.8, ³J_{HH} 5.2), 4.33 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.8, ³J_{HH} 5.6), 4.88 (с, 2H, CH₂), 4.92 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.80 (уш.с, 1H, NH), 7.89 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃):

7.96, 14.27, 18.46, 22.82, 25.81, 27.64, 29.47, 29.61, 29.74, 29.78, 29.80, 32.05, 36.75, 37.71, 64.18, 100.87, 125.57, 127.07, 140.28, 145.99, 147.53, 172.97. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 419.3274, рассчитано для C₂₅H₄₃N₂O₃⁺ 419.3269.

***N*-((2-Этил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)гексадеканамид (VIg).** Выход 71%. Желтое аморфное вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.7), 1.07 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.25 (с, 24H, 12CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.84–1.94 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.15–2.20 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.93 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.64 (уш.с, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.97, 14.28, 18.52, 22.84, 25.81, 27.65, 29.47, 29.51, 29.62, 29.75, 29.80, 29.84, 32.07, 36.78, 37.74, 64.19, 100.88, 125.61, 127.03, 140.32, 146.04, 147.63, 172.92. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 447.3587, рассчитано для C₂₇H₄₇N₂O₃⁺ 447.3582.

***N*-((2-Этил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)октадеканамид (VIh).** Желтое аморфное вещество. Выход 76%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.7), 1.07 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.26 (с, 28H, 14CH₂), 1.58–1.68 (м, 2H, CH₂), 1.84–1.94 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.14–2.21 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.6), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.93 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.58 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.7), 7.93 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.96, 14.27, 18.51, 22.84, 25.81, 27.66, 29.48, 29.51, 29.63, 29.76, 29.78, 29.80, 29.83, 29.85, 32.08, 36.80, 37.77, 64.21, 100.90, 125.59, 127.03, 140.34, 146.03, 147.66, 172.90. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 475.3900, рассчитано для C₂₉H₅₁N₂O₃⁺ 475.3895.

***N*-((2-Бутил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)додеканамид (VIi).** Желтое аморфное вещество. Выход 68%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 6.8), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.24 (с, 16H, 8CH₂), 1.36–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.4), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.8), 4.88 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.60 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.8), 7.92 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.07, 14.23, 22.54, 22.78, 25.75, 25.78, 29.44, 29.46, 29.60, 29.72, 32.01, 34.01, 36.60, 37.45, 64.21, 100.31, 125.63, 127.03, 139.11, 146.52, 148.17, 173.27. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 419.3278, рассчитано для C₂₅H₄₃N₂O₃⁺ 419.3269.

***N*-((2-Бутил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)тетрадеканамид (VIj).** Желтое аморфное вещество. Выход 67%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 6.7), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.25 (с, 20H, 10CH₂), 1.36–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.88 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.60 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.8), 7.92 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.09, 14.27, 22.09, 22.55, 22.83, 25.71, 25.75, 29.50, 29.64, 29.80, 32.06, 33.95, 36.60, 37.18, 64.36, 100.66, 125.59, 127.02, 137.72, 145.31, 147.29, 173.39. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 447.3587, рассчитано для C₂₇H₄₇N₂O₃⁺ 447.3582.

***N*-((2-Бутил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)гексадеканамид (VIk).** Желтое аморфное вещество. Выход 70%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.7), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.25 (с, 24H, 12CH₂), 1.36–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.60 (уш.с, 1H, NH), 7.94 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.10, 14.26, 22.57, 22.82, 25.07, 25.78, 29.47, 29.62, 29.79, 29.82, 32.05, 34.03, 36.68, 37.54, 64.22, 100.32, 127.87, 128.70, 139.23, 146.75, 147.02, 173.20. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 475.3899, рассчитано для C₂₉H₅₁N₂O₃⁺ 475.3895.

***N*-((2-Бутил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]-пиридин-5-ил)метил)октадеканамид (VII).** Желтое аморфное вещество. Выход 64%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.7), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.25 (с, 28H, 14CH₂), 1.36–1.44 (м, 2H, CH₂), 1.44–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.92 (м, 2H, CH₂), 2.18 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.40 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.62 (уш.с, 1H, NH), 7.93 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.08, 14.25, 22.07, 22.55, 22.81, 25.75, 25.78, 29.48, 29.62, 29.75, 29.82, 32.04, 34.00, 36.62, 37.39, 64.26, 100.41, 128.39, 129.12, 138.80, 146.29, 148.32, 173.27. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 503.4213, рассчитано для C₃₁H₅₅N₂O₃⁺ 503.4208.

***N*-((2-Гептил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метил)додеканамид (VIIn).** Желтое аморфное вещество. Выход 65%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 7.0), 0.90 (т, 3H, CH₃(CH₂)₆, ³J_{HH} 6.5), 1.20–1.40 (м, 24H, 12CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.81–1.91 (м, 2H, CH₂), 2.14–2.23 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.2), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.8), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.61 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.7), 7.93 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.24, 14.27, 18.50, 22.79, 22.83, 23.70, 25.80, 29.32, 29.47, 29.61, 29.74, 31.90, 32.05, 34.38, 36.78, 37.74, 64.20, 100.19, 125.58, 127.10, 140.26, 146.59, 147.60, 173.74. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 461.3738, рассчитано для C₂₈H₄₉N₂O₃⁺ 461.3743.

***N*-((2-Гептил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метил)тетрадеканамид (VIIn).** Желтое аморфное вещество. Выход 85%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 7.0), 0.90 (т, 3H, CH₃(CH₂)₆, ³J_{HH} 6.4), 1.20–1.40 (м, 28H, 14CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.80–1.90 (м, 2H, CH₂), 2.14–2.22 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.4), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.9), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.58 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 4.7), 7.94 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃), м.д.: 14.24, 14.27, 18.31, 22.78, 22.83, 23.69, 25.80, 29.31, 29.47, 29.62, 29.79, 31.89, 32.06, 34.37, 36.74, 37.69, 64.19, 100.20, 127.21, 127.28, 140.05, 147.41, 148.01, 173.00. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 489.4056, рассчитано для C₃₀H₅₃N₂O₃⁺ 489.4051.

***N*-((2-Гептил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метил)гексадеканамид (VIIn).** Желтое аморфное вещество. Выход 82%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 7.0), 0.90 (т, 3H, CH₃(CH₂)₆, ³J_{HH} 6.4), 1.20–1.40 (м, 32H, 16CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.80–1.90 (м, 2H, CH₂), 2.12–2.21 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.4), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 6.0), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.61 (уш.с, 1H, NH), 7.93 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.24, 14.27, 18.33, 22.78, 22.83, 23.69, 25.80, 29.31, 29.47, 29.50, 29.62, 29.75, 29.79, 29.83, 31.89, 32.06, 34.36, 36.74, 37.69, 64.19, 100.20, 125.57, 127.21, 127.26, 140.08, 147.41, 148.01, 173.00. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* + H]⁺ 517.4369, рассчитано для C₃₂H₅₇N₂O₃⁺ 517.4364.

***N*-((2-Гептил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метил)октадеканамид (VIp).** Желтое аморфное вещество. Выход 80%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.9), 0.90 (т, 3H, CH₃(CH₂)₆, ³J_{HH} 4.9), 1.20–1.40 (м, 36H, 18CH₂), 1.47–1.57 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.67 (м, 2H, CH₂), 1.81–1.91 (м, 2H, CH₂), 2.14–2.21 (м, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.22 (дд, 1H, CH₂, ²J_{HH} 14.9, ³J_{HH} 5.4), 4.35 (дд, 1H, CH₂, ²J_H 14.9, ³J_{HH} 5.9), 4.89 (с, 2H, CH₂), 4.97 (т, 3H, CH, ³J_{HH} 5.2), 5.55 (уш.с, 1H, NH), 7.94 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.25, 14.28, 18.30, 22.79, 22.84, 23.69, 25.80, 29.31, 29.47, 29.51, 29.63, 29.76, 29.80, 29.84, 31.89, 32.07, 34.37, 36.75, 37.69, 64.20, 100.21, 125.54, 127.23, 127.32, 140.02, 147.42, 148.01, 172.98. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 545.4681, рассчитано для C₃₄H₆₁N₂O₃⁺ 545.4677.

Общая методика синтеза сложных эфиров (VIIa–VIIp) и (XIa–XIc). В плоскодонную колбу объемом 50 мл вносили 0.6 ммоль соединения (II) или (XI), 0.004 г (0.03 ммоль) DMAP, 0.12 г (0.6 ммоль) DCC и растворяли в 10 мл хлористого метилена. К полученному раствору при перемешивании в течение 15 мин добавляли порциями 0.6 ммоль карбоновой кислоты (лауриновой, миристиновой, пальмитиновой, стеариновой). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего промывали последовательно 0.1 н водным раствором HCl (2 × 3 мл), водой (3 × 5 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 × 5 мл). Органический слой высушивали над безводным CaCl₂, отфильтровывали, фильтрат собирали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Полученные соединения (VIIa–VIIp) и (XIa–XIc) использовали для синтеза метилпиридиновых солей без дальнейшей очистки.

(2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метилдодеканат (VIIa). Белое аморфное вещество. Выход 85%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.19–1.31 (м, 16H, 8CH₂), 1.53 (с, 6H, 2CH₃), 1.55–1.64 (м, 2H, CH₂), 2.29 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.39 (с, 3H, CH₃PyT), 4.83 (с, 2H, CH₂), 4.96 (с, 2H, CH₂), 8.01 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.21, 18.63, 22.77, 24.80, 25.00, 25.71, 29.20, 29.32, 29.41, 29.51, 29.67, 31.99, 34.24, 58.48, 60.95, 99.91, 124.51, 125.77, 140.38, 146.00, 148.72, 173.39. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 392.2797, рассчитано для C₂₃H₃₈NO₄⁺ 392.2796.

(2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метилтетрадеканат (VIIb). Белое аморфное вещество. Выход 82%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.19–1.32 (м, 20H, 10CH₂), 1.54 (с, 6H, 2CH₃), 1.55–1.64 (м, 2H, CH₂), 2.29 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.84 (с, 2H, CH₂), 4.97 (с, 2H, CH₂), 8.02 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.24, 18.48, 22.80, 24.81, 25.00, 26.50, 29.22, 29.33, 29.46, 29.54, 29.69, 29.74, 32.02, 34.24, 58.49, 60.88, 100.03, 124.71, 126.11, 139.97, 146.12, 148.55, 173.41. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 420.3113, рассчитано для C₂₅H₄₂NO₄⁺ 420.3109.

(2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метилгексадеканат (VIIc). Желтое аморфное вещество. Выход 79%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.20–1.33 (м, 24H, 12CH₂), 1.56 (с, 6H, 2CH₃), 1.56–1.65 (м, 2H, CH₂), 2.32 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.85 (с, 2H, CH₂), 4.98 (с, 2H, CH₂), 8.02 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.27, 18.72, 22.84, 24.84, 25.06, 25.76, 29.27, 29.38, 29.51, 29.58, 29.73, 29.80, 29.83, 32.07, 34.31, 58.54, 61.01, 99.98, 124.53, 125.85, 140.44, 146.00, 148.80, 173.48. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 448.3427, рассчитано для C₂₇H₄₆NO₄⁺ 448.3422.

(2,2,8-Триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метилоктадеканат (VIId). Желтое аморфное вещество. Выход 75%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.20–1.32 (м, 28H, 14CH₂), 1.55 (с, 6H, 2CH₃), 1.56–1.64 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.41 (с, 3H, CH₃PyT), 4.85 (с, 2H, CH₂), 4.98 (с, 2H, CH₂), 8.02 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.27, 18.74, 22.83, 24.85, 25.05, 25.76, 29.26, 29.37, 29.50, 29.57, 29.72, 29.83, 32.06, 34.30, 58.53, 61.01, 99.95, 124.51, 125.76, 140.49, 146.03, 148.81, 173.47. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 476.3740, рассчитано для C₂₉H₅₀NO₄⁺ 476.3735.

(2-Этил-8-метил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)метилдодеканат (VIIe). Желтое аморфное вещество. Выход 72%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.08 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.5), 1.20–1.32 (м, 16H, 8CH₂), 1.55–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.43 (с, 3H, CH₃PyT), 4.92 уш.с (2H, CH₂), 4.94–4.98 (м, 3H, CH₂ + CH), 8.01 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.96, 14.26, 18.56, 22.82, 25.01, 25.73, 27.65, 29.25, 29.36, 29.46, 29.57, 29.72, 32.03, 34.25, 61.03, 64.10, 100.88, 124.86, 127.49, 141.02, 147.84, 148.47, 173.46. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M + H]⁺ 392.2803, рассчитано для C₂₃H₃₈NO₄⁺ 392.2796.

(2-Этил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилтетрадеканоат (VIII f). Желтое аморфное вещество. Выход 69%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.84 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 1.04 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.18–1.31 (м, 20H, 10CH_2), 1.53–1.63 (м, 2H, CH_2), 1.83–1.93 (м, 2H, CH_2), 2.29 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.41 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.89–4.96 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.01 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 7.89, 14.20, 18.38, 22.76, 24.95, 25.70, 27.58, 29.19, 29.30, 29.40, 29.52, 29.67, 31.98, 34.01, 34.17, 60.91, 64.03, 100.86, 124.94, 127.63, 140.71, 147.84, 148.27, 173.35. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 420.3114, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_4^+$ 420.3109.

(2-Этил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилгексадеканоат (VIII g). Желтое аморфное вещество. Выход 74%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5), 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.19–1.32 (м, 24H, 12CH_2), 1.53–1.67 (м, 2H, CH_2), 1.84–1.98 (м, 2H, CH_2), 2.30 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 2.42 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.86–5.01 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.02 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 7.94, 14.25, 18.60, 22.81, 24.81, 24.99, 25.55, 27.63, 29.23, 29.34, 29.48, 29.56, 29.70, 29.80, 32.03, 34.07, 34.22, 35.02, 60.02, 64.07, 100.84, 124.80, 127.40, 141.07, 147.79, 148.47, 173.42. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 448.3427, рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_4^+$ 448.3422.

(2-Этил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилоктадеканоат (VIII h). Желтое аморфное вещество. Выход 83%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5), 1.08 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.19–1.33 (м, 28H, 14CH_2), 1.55–1.65 (м, 2H, CH_2), 1.86–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.31 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.44 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.87–4.99 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.04 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 7.94, 14.27, 18.41, 22.83, 25.00, 25.73, 27.63, 29.25, 29.36, 29.50, 29.58, 29.72, 29.83, 32.05, 34.06, 34.23, 60.95, 64.09, 100.93, 125.02, 127.75, 140.67, 147.92, 148.31, 173.43. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 476.3740, рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_4^+$ 476.3735.

(2-Бутил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилдодеканоат (VIII i). Желтое аморфное вещество. Выход 71%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.20–1.32 (м, 16H, 8CH_2), 1.36–1.46 (м, 2H, CH_2), 1.47–1.57 (м, 2H, CH_2), 1.56–1.70 (м, 2H, CH_2), 1.83–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.31 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.43 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.87–5.03 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.13, 14.27, 18.67, 22.61, 22.83, 25.02, 25.84, 29.26, 29.37, 29.47, 29.59, 29.73, 32.05, 34.11, 34.26,

61.05, 64.12, 100.19, 124.83, 127.45, 141.12, 147.86, 148.53, 173.48. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 420.3114, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_4^+$ 420.3109.

(2-Бутил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилтетрадеканоат (VIII j). Желтое аморфное вещество. Выход 68%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6), 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.19–1.32 (м, 20H, 10CH_2), 1.36–1.47 (м, 2H, CH_2), 1.47–1.57 (м, 2H, CH_2), 1.56–1.64 (м, 2H, CH_2), 1.83–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.31 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.43 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.87–5.03 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.13, 14.27, 18.66, 22.60, 22.83, 25.01, 25.83, 29.25, 29.36, 29.49, 29.58, 29.72, 29.81, 32.05, 34.11, 34.25, 61.04, 64.11, 100.18, 124.83, 127.44, 141.10, 147.85, 148.51, 173.46. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 448.3427, рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_4^+$ 448.3422.

(2-Бутил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилгексадеканоат (VIII k). Желтое аморфное вещество. Выход 72%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5), 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 1.20–1.32 (м, 24H, 12CH_2), 1.36–1.47 (м, 2H, CH_2), 1.47–1.56 (м, 2H, CH_2), 1.56–1.64 (м, 2H, CH_2), 1.83–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.31 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.43 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.87–5.03 (м, 5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.13, 14.28, 18.66, 22.60, 22.83, 25.02, 25.83, 29.25, 29.37, 29.50, 29.59, 29.73, 29.83, 32.06, 34.11, 34.25, 61.05, 64.11, 100.18, 124.83, 127.45, 141.11, 147.85, 148.51, 173.47. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 476.3741, рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_4^+$ 476.3735.

(2-Бутил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилоктадеканоат (VIII l). Желтое аморфное вещество. Выход 85%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 0.95 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.21–1.32 (м, 28H, 14CH_2), 1.36–1.47 (м, 2H, CH_2), 1.47–1.56 (м, 2H, CH_2), 1.56–1.64 (м, 2H, CH_2), 1.82–1.98 (м, 2H, CH_2), 2.31 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.43 (с, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$), 4.87–4.99 (м, 4H, 2CH_2), 5.01 (т, H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 14.13, 14.28, 18.66, 22.61, 22.84, 25.03, 25.84, 29.26, 29.38, 29.51, 29.60, 29.74, 29.84, 32.07, 34.12, 34.26, 61.05, 64.12, 100.19, 124.84, 127.45, 141.12, 147.84, 148.52, 173.47. HRMS-ESI: найдено m/z $[M + \text{H}]^+$ 504.4053, рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{NO}_4^+$ 504.4048.

(2-Гептил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пирин-5-ил)метилдодеканоат (VIII m). Желтое аморфное вещество. Выход 89%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.84–0.92 (м, 6H, 2CH_3), 1.20–1.40 (м, 24H, 12CH_2), 1.48–1.57 (м, 2H, CH_2),

1.57–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.98 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.43 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.87–5.03 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 14.23, 14.24, 18.62, 22.77, 22.80, 23.68, 24.99, 25.73, 26.51, 29.23, 29.29, 29.34, 29.44, 29.56, 29.71, 31.87, 32.02, 34.23, 34.37, 61.02, 64.08, 100.16, 124.83, 127.45, 141.05, 147.84, 148.47, 173.44. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 462.3583, рассчитано для C₂₈H₄₈NO₄⁺ 462.3578.

(2-Гептил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]-пиридин-5-ил)метилтетрадеканоеат (VIIIa). Желтое аморфное вещество. Выход 91%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.82–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.17–1.39 (м, 28H, 14CH₂), 1.46–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.63 (м, 2H, CH₂), 1.80–1.95 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.43 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.85–4.97 (м, 4H, 2CH₂), 5.00 (т, H, CH, ³J_{HH} 5.2), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.22, 14.25, 18.31, 22.76, 22.81, 23.65, 24.97, 25.71, 26.49, 29.22, 29.28, 29.34, 29.42, 29.47, 29.56, 29.70, 29.76, 31.86, 32.03, 34.20, 34.33, 60.89, 64.07, 100.25, 125.11, 127.94, 140.43, 147.98, 148.17, 173.41. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 490.3896, рассчитано для C₃₀H₅₂NO₄⁺ 490.3891.

(2-Гептил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]-пиридин-5-ил)метил гексадеканоеат (VIIIb). Желтое аморфное вещество. Выход 86%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.83–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.18–1.40 (м, 32H, 16CH₂), 1.47–1.56 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.80–1.95 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.45 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.87–4.98 (м, 4H, 2CH₂), 5.01 (т, H, CH, ³J_{HH} 5.2), 8.04 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.23, 14.26, 18.25, 22.77, 22.82, 23.65, 25.06, 25.72, 26.50, 29.23, 29.29, 29.35, 29.43, 29.49, 29.57, 29.71, 29.78, 31.87, 32.04, 34.20, 34.33, 60.86, 64.08, 100.29, 125.20, 128.08, 140.27, 148.03, 148.11, 173.42. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 518.4209, рассчитано для C₃₂H₅₆NO₄⁺ 518.4204.

(2-Гептил-8-метил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]-пиридин-5-ил)метилоктадеканоеат (VIIIc). Желтое аморфное вещество. Выход 85%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85–0.92 (м, 6H, 2CH₃), 1.20–1.42 (м, 36H, 18CH₂), 1.48–1.57 (м, 2H, CH₂), 1.57–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.82–1.98 (м, 2H, CH₂), 2.31 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.43 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.87–4.98 (м, 4H, 2CH₂), 5.00 (т, H, CH, ³J_{HH} 5.2), 8.03 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.23, 14.28, 18.24, 22.77, 22.82, 23.65, 24.98, 25.72, 26.51, 29.23, 29.29, 29.35, 29.43, 29.49, 29.58, 29.72, 29.82, 31.87, 32.05, 34.20, 34.33, 60.86, 64.08, 100.29, 125.21, 128.10, 140.26, 148.02, 148.10, 173.42. HRMS-ESI:

найденно m/z [M + H]⁺ 546.4522, рассчитано для C₃₄H₆₀NO₄⁺ 546.4517.

(3-Этоксипиридин-2-ил)метилдодеканоеат (XIIa). Белое аморфное вещество. Выход 75%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.20–1.35 (м, 16H, 8CH₂), 1.43 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.61–1.69 (м, 2H, CH₂), 2.39 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.06 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.0), 5.28 (с, 2H, CH₂), 7.13–7.23 (м, 2H, 2CH_{pyr}), 8.17 (д, 1H, CH_{pyr}, ²J_{HH} 4.6). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.28, 14.81, 22.84, 25.14, 29.29, 29.44, 29.51, 29.62, 29.75, 29.80, 32.07, 34.37, 62.77, 64.01, 118.42, 124.00, 140.90, 145.15, 153.40, 173.93. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 336.2536, рассчитано для C₂₀H₃₄NO₃⁺ 336.2534.

(3-Этоксипиридин-2-ил)метилтетрадеканоеат (XIIb). Белое аморфное вещество. Выход 77%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.19–1.34 (м, 20H, 10CH₂), 1.41 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.58–1.67 (м, 2H, CH₂), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.03 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.0), 5.27 (с, 2H, CH₂), 7.12–7.21 (м, 2H, 2CH_{pyr}), 8.15 (д, 1H, CH_{pyr}, ²J_{HH} 4.6). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.21, 14.74, 22.76, 25.07, 29.22, 29.37, 29.41, 29.55, 29.68, 31.98, 34.29, 62.67, 63.94, 118.37, 123.95, 140.78, 145.05, 153.34, 173.83. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 364.2852, рассчитано для C₂₂H₃₈NO₃⁺ 364.2847.

(3-Этоксипиридин-2-ил)метилгексадеканоеат (XIIc). Белое аморфное вещество. Выход 80%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.19–1.34 (м, 24H, 12CH₂), 1.41 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.59–1.68 (м, 2H, CH₂), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.04 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.0), 5.27 (с, 2H, CH₂), 7.12–7.21 (м, 2H, 2CH_{pyr}), 8.16 (д, 1H, CH_{pyr}, ²J_{HH} 4.6). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.21, 14.75, 22.78, 25.10, 29.24, 29.39, 29.45, 29.57, 29.70, 29.74, 32.01, 34.32, 62.69, 63.99, 118.42, 123.95, 140.83, 145.14, 153.37, 173.83. HRMS-ESI: найдено m/z [M + H]⁺ 392.3165, рассчитано для C₂₄H₄₂NO₃⁺ 392.3160.

Общая методика получения метилпиридиневых солей (VIIa–VIIp), (IXa–IXp) и (XIIIa–XIIIc). В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили 0.3 ммоль исходного соединения (VI), (VIII) или (XII) и добавляли 5 мл 3.1%-ного раствора бромистого метила в ацетонитриле. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. По окончании реакции растворитель отгоняли в вакууме. К сухому остатку добавляли 5 мл этилацетата и перемешивали 5 мин, осадок продукта отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении до постоянной массы.

Бромид 5-(додеканамидометил)-2,2,7,8-тетраметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIa). Желтое кристаллическое вещество. Выход 81%. Т. пл. 142–145°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 6.8), 1.18–1.31 (м, 16H, 8CH₂), 1.60 (с, 8H, 2CH₃ + CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.60 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.31 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.41 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.0), 5.18 (с, 2H, CH₂), 8.62 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.35 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.88, 14.25, 22.80, 24.85, 25.73, 29.45, 29.56, 29.67, 29.75, 32.02, 36.29, 36.37, 46.59, 59.11, 103.06, 134.54, 135.15, 138.04, 141.71, 149.19, 174.74. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 405.3117, рассчитано для C₂₄H₄₁N₂O₃⁺ 405.3112.

Бромид 5-(тетрадеканамидометил)-2,2,7,8-тетраметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIb). Желтое кристаллическое вещество. Выход 75%. Т. пл. 130–134°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 6.7), 1.17–1.32 (м, 20H, 10CH₂), 1.61 (с, 8H, 2CH₃ + CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.60 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.31 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.41 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.0), 5.18 (с, 2H, CH₂), 8.64 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.3), 9.39 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.88, 14.25, 22.80, 24.84, 25.72, 29.44, 29.47, 29.56, 29.67, 29.75, 29.79, 32.03, 36.27, 36.35, 46.58, 59.10, 103.05, 134.51, 135.13, 138.04, 141.72, 149.18, 174.74. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 433.3430, рассчитано для C₂₆H₄₅N₂O₃⁺ 433.3425.

Бромид 5-(гексадеканамидометил)-2,2,7,8-тетраметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIc). Желтое кристаллическое вещество. Выход 68%. Т. пл. 115–119°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.6), 1.16–1.31 (м, 24H, 12CH₂), 1.61 (с, 8H, 2CH₃ + CH₂), 2.33 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.61 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.32 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 5.9), 5.17 (с, 2H, CH₂), 8.61 (уш.с, 1H, NH), 9.30 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.91, 14.23, 22.78, 24.83, 25.70, 29.43, 29.55, 29.65, 29.74, 29.79, 32.01, 36.29, 36.33, 46.64, 59.10, 103.00, 134.44, 135.08, 137.92, 141.81, 149.15, 174.69. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 461.3743, рассчитано для C₂₈H₄₉N₂O₃⁺ 461.3738.

Бромид 5-(октадеканамидометил)-2,2,7,8-тетраметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIId). Желтое кристаллическое вещество. Выход 70%. Т. пл. 119–124°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.7), 1.17–1.32 (м, 28H, 14CH₂), 1.60 (с, 8H, 2CH₃ + CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.61 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.31 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.41 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.0), 5.18 (с, 2H, CH₂), 8.63 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.2), 9.37 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.83, 14.28, 22.83, 24.85, 25.75, 29.46, 29.50, 29.58, 29.70, 29.79,

29.84, 32.06, 36.25, 36.39, 46.48, 59.10, 103.10, 134.62, 135.20, 138.14, 141.87, 149.20, 174.81. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 489.4056, рассчитано для C₃₀H₅₃N₂O₃⁺ 489.4051.

Бромид 2-этил-5-(додеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIe). Желтое кристаллическое вещество. Выход 84%. Т. пл. 157–160°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 6.7), 1.07 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.18–1.32 (м, 16H, 8CH₂), 1.54–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.90–1.99 (м, 2H, CH₂), 2.34 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.62 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.31 с (3H, CH₃N⁺), 4.38 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.10 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.0), 5.23, 5.31 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.61 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.41 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.61, 12.95, 14.22, 22.77, 25.66, 27.21, 29.42, 29.53, 29.64, 29.72, 31.99, 36.19, 36.47, 46.67, 64.57, 102.56, 134.46, 136.83, 138.51, 141.81, 150.74, 174.79. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 405.3117, рассчитано для C₂₄H₄₁N₂O₃⁺ 405.3112.

Бромид 2-этил-5-(тетрадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIf). Желтое кристаллическое вещество. Выход 85%. Т. пл. 149–152°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 6.7), 1.07 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.18–1.32 (м, 20H, 10CH₂), 1.54–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.98 (м, 2H, CH₂), 2.33 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.62 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.32 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.38 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.0), 5.09 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.0), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.60 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.2), 9.39 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.61, 12.85, 14.27, 22.82, 25.66, 27.25, 29.45, 29.49, 29.57, 29.69, 29.77, 29.81, 32.05, 36.31, 46.49, 64.57, 102.65, 134.74, 136.89, 138.82, 141.42, 150.75, 174.72. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 433.3433, рассчитано для C₂₆H₄₅N₂O₃⁺ 433.3425.

Бромид 2-этил-5-(гексадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIg). Желтое кристаллическое вещество. Выход 55%. Т. пл. 144–148°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.6), 1.07 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.18–1.32 (м, 24H, 12CH₂), 1.55–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.90–1.99 (м, 2H, CH₂), 2.34 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.62 (с, 3H, CH₃_{pyr}), 4.32 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.38 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.10 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.0), 5.22, 5.31 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.60 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.40 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.60, 12.84, 14.27, 22.82, 25.67, 27.25, 29.46, 29.50, 29.57, 29.69, 29.78, 29.83, 32.05, 36.32, 46.47, 64.58, 102.67, 134.77, 136.91, 138.88, 141.91, 150.76, 174.73. HRMS-ESI: найдено *m/z* [*M* – Br]⁺ 461.3743, рассчитано для C₂₈H₄₉N₂O₃⁺ 461.3738.

Бромид 2-этил-5-(октадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIh). Желтое кристаллическое вещество. Выход 83%. Т. пл. 138–141°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.6), 1.06 (т, 3H, CH₃CH₂, ³J_{HH} 7.5), 1.18–1.31 (м, 28H, 14CH₂), 1.54–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.88–1.98 (м, 2H, CH₂), 2.32 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.63 (с, 3H, CH₃PyT), 4.32 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.37 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.09 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 4.9), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.60 (уш.с, 1H, NH), 9.35 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 7.60, 12.89, 14.25, 22.81, 25.65, 27.23, 29.44, 29.48, 29.56, 29.68, 29.77, 29.82, 32.03, 36.29, 36.33, 46.56, 64.57, 102.60, 134.66, 136.84, 138.70, 141.41, 150.73, 174.68. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 489.4056, рассчитано для C₃₀H₅₃N₂O₃⁺ 489.4051.

Бромид 2-бутил-5-(додеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIi). Желтое кристаллическое вещество. Выход 80%. Т. пл. 140–144°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₀, ³J_{HH} 6.8), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.15–1.34 (м, 16H, 8CH₂), 1.35–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.66 (м, 2H, CH₂), 1.87–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.61 (с, 3H, CH₃PyT), 4.29 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.62 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.2), 9.47 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.88, 14.01, 14.25, 22.47, 22.81, 25.43, 25.67, 29.47, 29.57, 29.68, 29.76, 32.04, 33.64, 36.31, 36.40, 46.54, 64.57, 102.02, 134.66, 136.86, 138.55, 141.62, 150.77, 174.74. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 433.3431, рассчитано для C₂₆H₄₅N₂O₃⁺ 433.3425.

Бромид 2-бутил-5-(тетрадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIj). Желтое кристаллическое вещество. Выход 73%. Т. пл. 155–159°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₂, ³J_{HH} 6.8), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.19–1.31 (м, 20H, 10CH₂), 1.35–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.68 (м, 2H, CH₂), 1.88–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.8), 2.61 (с, 3H, CH₃PyT), 4.29 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.7), 8.63 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.2), 9.49 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 12.97, 13.96, 14.21, 22.41, 22.76, 25.37, 25.62, 29.41, 29.43, 29.52, 29.63, 29.72, 29.75, 31.98, 33.57, 36.20, 36.40, 46.65, 64.56, 101.92, 134.48, 136.78, 138.46, 141.81, 150.72, 174.66. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 461.3744, рассчитано для C₂₈H₄₉N₂O₃⁺ 461.3738.

Бромид 2-бутил-5-(гексадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIk). Желтое кристаллическое вещество. Выход 70%. Т. пл. 136–140°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₄, ³J_{HH} 6.7), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.19–1.31 (м, 24H, 12CH₂), 1.35–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.88–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.9), 2.60 (с, 3H, CH₃PyT), 4.29 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.8), 8.64 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.0), 9.51 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.15, 14.00, 14.23, 22.47, 22.79, 25.43, 25.69, 29.46, 29.56, 29.68, 29.76, 29.80, 32.02, 33.62, 36.26, 36.70, 47.03, 64.68, 102.07, 134.44, 136.83, 138.46, 141.88, 150.78, 174.86. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 489.4057, рассчитано для C₃₀H₅₃N₂O₃⁺ 489.4051.

Бромид 2-бутил-5-(октадеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIl). Желтое кристаллическое вещество. Выход 66%. Т. пл. 122–127°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃(CH₂)₁₆, ³J_{HH} 6.7), 0.95 (т, 3H, CH₃(CH₂)₃, ³J_{HH} 7.2), 1.19–1.31 (м, 28H, 14CH₂), 1.35–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.89–1.96 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.9), 2.60 (с, 3H, CH₃PyT), 4.29 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.8), 8.63 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.3), 9.51 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 8.52, 13.95, 14.02, 14.26, 22.48, 22.82, 25.43, 25.82, 29.45, 29.49, 29.55, 29.70, 29.79, 29.83, 32.05, 33.63, 36.05, 36.81, 46.85, 53.41, 64.63, 102.07, 134.10, 136.91, 138.46, 141.91, 150.86, 174.31. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 517.4370, рассчитано для C₃₂H₅₇N₂O₃⁺ 517.4364.

Бромид 2-гептил-5-(додеканамидометил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (VIIm). Желтое кристаллическое вещество. Выход 71%. Т. пл. 160–163°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.84–0.91 (м, 6H, 2CH₃), 1.18–1.39 (м, 24H, 12CH₂), 1.45–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.85–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.33 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.62 (с, 3H, CH₃PyT), 4.31 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.38 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.12 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.21, 5.29 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.8), 8.61 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.41 (с, 1H, CH_{PyT}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 13.02, 14.16, 14.20, 22.68, 22.76, 23.29, 25.63, 29.15, 29.27, 29.42, 29.53, 29.63, 29.71, 31.76, 31.98, 33.88, 36.20, 36.54, 46.81, 64.58, 101.93, 134.38, 136.75, 138.30, 141.90, 150.72, 174.75. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 475.3900, рассчитано для C₂₉H₅₁N₂O₃⁺ 475.3895.

Бромид 2-гептил-5-(тетрадеканамидометил)-7,8-диметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (VII_n). Желтое кристаллическое вещество. Выход 67%. Т. пл. 149–153°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.84–0.92 (м, 6H, 2CH₃), 1.19–1.40 (м, 28H, 14CH₂), 1.45–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.56–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.34 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.61 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.30 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.0), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.9), 8.62 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.2), 9.46 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.98, 14.16, 14.21, 22.69, 22.77, 23.30, 25.64, 29.16, 29.28, 29.44, 29.54, 29.65, 29.73, 29.77, 31.77, 31.99, 33.88, 36.19, 36.52, 46.74, 64.56, 101.92, 134.36, 136.76, 138.26, 141.92, 150.73, 174.80. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 503.4213, рассчитано для C₃₁H₅₅N₂O₃⁺ 503.4208.

Бромид 2-гептил-5-(гексадеканамидометил)-7,8-диметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (VII_o). Желтое кристаллическое вещество. Выход 64%. Т. пл. 148–152°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.84–0.92 (м, 6H, 2CH₃), 1.19–1.40 (м, 32H, 16CH₂), 1.46–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.61 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.30 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 5.8), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.29 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.9), 8.62 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.45 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 12.95, 14.18, 14.23, 22.71, 22.79, 23.31, 25.66, 29.17, 29.29, 29.45, 29.55, 29.67, 29.76, 29.80, 31.78, 32.02, 33.89, 36.22, 36.47, 46.67, 64.57, 101.96, 134.42, 136.80, 138.42, 141.80, 150.74, 174.81. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 531.4526, рассчитано для C₃₃H₅₉N₂O₃⁺ 531.4521.

Бромид 2-гептил-5-(октадеканамидометил)-7,8-диметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (VII_p). Желтое кристаллическое вещество. Выход 63%. Т. пл. 147–151°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.84–0.92 (м, 6H, 2CH₃), 1.19–1.40 (м, 36H, 18CH₂), 1.46–1.55 (м, 2H, CH₂), 1.55–1.65 (м, 2H, CH₂), 1.87–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.7), 2.61 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.30 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.39 (д, 2H, CH₂NH, ²J_{HH} 6.1), 5.13 (т, 1H, CH, ³J_{HH} 5.1), 5.22, 5.30 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} 17.8), 8.62 (уш.т, 1H, NH, ³J_{HH} 6.1), 9.47 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 12.97, 14.17, 14.22, 22.69, 22.77, 23.29, 25.64, 29.15, 29.27, 29.42, 29.44, 29.54, 29.65, 29.74, 29.79, 31.76, 32.00, 33.87, 36.17, 36.45, 46.69, 64.63, 101.92, 134.37, 136.77, 138.43, 141.83, 150.72, 174.81. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 559.4839, рассчитано для C₃₅H₆₃N₂O₃⁺ 559.4833.

Бромид 5-((додеканоилокси)метил)-2,2,7,8-тетраметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (IX_a). Желтое кристаллическое вещество. Выход 69%. Т. пл. 165–167°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.17–1.29 (м, 16H, 8CH₂), 1.54–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.63 (с, 6H, 2CH₃), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.72 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.52 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.07 (с, 2H, CH₂), 5.19 (с, 2H, CH₂), 9.04 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.68, 14.18, 22.73, 24.79, 24.89, 29.16, 29.33, 29.40, 29.51, 29.66, 29.70, 29.74, 31.96, 33.96, 47.29, 58.78, 59.54, 103.02, 130.18, 134.92, 137.31, 145.24, 149.36, 173.14. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 406.2954, рассчитано для C₂₄H₄₀NO₄⁺ 406.2952.

Бромид 2,2,7,8-тетраметил-5-((тетрадеканоилокси)метил)-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (IX_b). Желтое кристаллическое вещество. Выход 72%. Т. пл. 163–165°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.18–1.30 (м, 20H, 10CH₂), 1.54–1.64 (м, 2H, CH₂), 1.62 (с, 6H, 2CH₃), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.72 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.53 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.07 (с, 2H, CH₂), 5.19 (с, 2H, CH₂), 9.07 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.68, 14.18, 22.73, 24.79, 24.89, 29.16, 29.33, 29.40, 29.51, 29.66, 29.70, 29.74, 31.96, 33.96, 47.29, 58.78, 59.54, 103.02, 130.18, 134.92, 137.31, 145.24, 149.36, 173.14. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 434.3270, рассчитано для C₂₆H₄₄NO₄⁺ 434.3265.

Бромид 2,2,7,8-тетраметил-5-((гексадеканоилокси)метил)-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (IX_c). Желтое кристаллическое вещество. Выход 60%. Т. пл. 160–164°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8), 1.19–1.30 (м, 24H, 12CH₂), 1.52–1.61 (м, 2H, CH₂), 1.60 (с, 6H, 2CH₃), 2.37 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.72 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.55 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.05 (с, 2H, CH₂), 5.18 (с, 2H, CH₂), 9.10 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.67, 14.19, 22.74, 24.80, 24.90, 29.16, 29.33, 29.39, 29.51, 29.66, 31.95, 33.97, 47.27, 58.78, 59.52, 103.05, 130.21, 134.94, 137.31, 145.24, 149.39, 173.14. HRMS-ESI: найдено *m/z* [M – Br]⁺ 462.3583, рассчитано для C₂₈H₄₈NO₄⁺ 462.3578.

Бромид 2,2,7,8-тетраметил-5-((октадеканоилокси)метил)-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридиния (IX_d). Желтое кристаллическое вещество. Выход 63%. Т. пл. 159–161°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.86 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 1.03–1.15 (м, 28H, 14CH₂), 1.40–1.48 (м, 2H, CH₂), 1.47 (с, 6H, 2CH₃), 2.23 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.58 (с, 3H, CH₃Py_r), 4.40 (с, 3H, CH₃N⁺), 4.91 (с, 2H, CH₂), 5.04 (с, 2H, CH₂), 8.98 (с, 1H, CH_{Py_r}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.67, 14.22, 22.77, 24.82, 24.92, 29.19,

29.36, 29.44, 29.55, 29.70, 29.74, 29.75, 29.78, 32.00, 34.00, 47.29, 58.80, 59.54, 103.07, 130.25, 134.96, 137.34, 145.23, 149.42, 173.19. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 490.3896, рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_4^+$ 490.3891.

Бромид 5-((додеканоилокси)метил)-2-этил-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXe). Желтое кристаллическое вещество. Выход 80%. Т. пл. 176–180°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.07 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.18–1.32 (м, 20H, 10 CH_2), 1.53–1.63 (м, 2H, CH_2), 1.89–1.99 (м, 2H, CH_2), 2.38 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.54 (с, 3H, CH_3N^+), 5.05–5.26 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.12 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 7.56, 13.67, 14.23, 22.78, 24.81, 27.22, 29.20, 29.36, 29.43, 29.56, 29.70, 32.00, 33.98, 47.24, 59.52, 64.23, 102.55, 130.40, 136.79, 137.96, 144.96, 151.00, 173.16. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 406.2957, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_4^+$ 406.2952.

Бромид 2-этил-7,8-диметил-5-((тетрадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXf). Желтое кристаллическое вещество. Выход 74%. Т. пл. 177–181°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 1.06 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7), 1.19–1.33 (м, 20H, 10 CH_2), 1.53–1.63 (м, 2H, CH_2), 1.88–1.98 (м, 2H, CH_2), 2.37 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.56 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.16 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 7.56, 13.66, 14.23, 22.78, 24.80, 27.22, 29.20, 29.36, 29.45, 29.57, 29.70, 29.74, 32.01, 33.97, 47.23, 59.52, 64.23, 102.54, 130.39, 136.79, 137.95, 144.96, 151.00, 173.16. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 434.3270, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_4^+$ 434.3265.

Бромид 2-этил-7,8-диметил-5-((гексадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXg). Желтое кристаллическое вещество. Выход 59%. Т. пл. 178–182°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 1.06 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 1.18–1.32 (м, 24H, 12 CH_2), 1.52–1.62 (м, 2H, CH_2), 1.88–1.98 (м, 2H, CH_2), 2.37 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.55 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.13 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 7.56, 13.64, 14.23, 22.78, 24.80, 27.21, 29.19, 29.36, 29.45, 29.56, 29.70, 29.75, 29.78, 32.01, 33.96, 47.23, 59.51, 64.21, 102.55, 130.40, 136.80, 137.92, 144.95, 151.00, 173.15. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 462.3583, рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_4^+$ 462.3578.

Бромид 2-этил-7,8-диметил-5-((октадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXh). Желтое кристаллическое вещество. Выход 64%. Т. пл. 173–177°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): 0.85 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 1.06 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 1.18–1.32 (м, 28H, 14 CH_2), 1.52–1.61 (м, 2H, CH_2), 1.88–1.98 (м, 2H, CH_2), 2.37 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.55 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.16 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 7.55, 13.66, 14.22, 22.78, 24.80, 27.21, 29.20, 29.37, 29.45, 29.57, 29.71, 29.75, 29.78, 32.00, 33.97, 47.22, 59.54, 64.23, 102.52, 130.38, 136.80, 137.94, 144.97, 150.98, 173.14. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 490.3896, рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_4^+$ 490.3891.

Бромид 2-бутил-5-((додеканоилокси)метил)-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXi). Желтое кристаллическое вещество. Выход 67%. Т. пл. 193–195°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 0.94 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.22–1.30 (м, 16H, 8 CH_2), 1.34–1.45 (м, 2H, CH_2), 1.44–1.54 (м, 2H, CH_2), 1.54–1.63 (м, 2H, CH_2), 1.86–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.38 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.55 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.12 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 13.66, 14.01, 14.24, 22.48, 22.80, 24.83, 25.40, 29.22, 29.38, 29.45, 29.58, 29.72, 32.02, 33.64, 34.00, 47.26, 59.52, 64.23, 102.00, 130.43, 136.80, 138.02, 144.91, 151.06, 173.20. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 434.3270, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_4^+$ 434.3265.

Бромид 2-бутил-7,8-диметил-5-((тетрадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXj). Желтое кристаллическое вещество. Выход 88%. Т. пл. 188–192°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 0.94 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.19–1.32 (м, 20H, 10 CH_2), 1.34–1.45 (м, 2H, CH_2), 1.44–1.54 (м, 2H, CH_2), 1.54–1.63 (м, 2H, CH_2), 1.86–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.38 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.56 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.14 (с, 1H, CH_{pyr}). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 13.66, 14.02, 14.25, 22.48, 22.81, 24.82, 25.40, 29.22, 29.38, 29.47, 29.59, 29.73, 29.77, 29.80, 32.03, 33.63, 33.99, 47.26, 59.50, 64.23, 102.00, 130.43, 136.79, 138.01, 144.91, 151.05, 173.21. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - \text{Br}]^+$ 462.3583, рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{NO}_4^+$ 462.3578.

Бромид 2-бутил-7,8-диметил-5-((гексадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиния (IXk). Желтое кристаллическое вещество. Выход 76%. Т. пл. 184–187°C (разл.). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.86 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6), 0.93 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 1.18–1.34 (м, 24H, 12 CH_2), 1.34–1.44 (м, 2H, CH_2), 1.44–1.53 (м, 2H, CH_2), 1.54–1.62 (м, 2H, CH_2), 1.86–1.96 (м, 2H, CH_2), 2.38 (т, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 2.75 (с, 3H, CH_3 pyr), 4.56 (с, 3H, CH_3N^+), 5.06–5.24 (м, 5H, 2 CH_2 + CH), 9.17

(с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.67, 14.00, 14.23, 22.47, 22.79, 24.81, 25.38, 29.21, 29.37, 29.46, 29.58, 29.72, 29.76, 29.80, 32.02, 33.62, 33.98, 47.25, 59.53, 64.24, 101.97, 130.43, 136.79, 137.99, 144.93, 151.02, 173.17. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 490.3896, рассчитано для C₃₀H₅₂NO₄⁺ 490.3891.

Бромид 2-бутил-7,8-диметил-5-((октадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридиния (IXI). Желтое кристаллическое вещество. Выход 82%. Т. пл. 180–184°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.85 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6), 0.94 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.2), 1.19–1.35 (м, 28H, 14CH₂), 1.34–1.44 (м, 2H, CH₂), 1.44–1.53 (м, 2H, CH₂), 1.54–1.62 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.37 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.75 (с, 3H, CH_{3pyr}), 4.56 с (3H, CH₃N⁺), 5.06–5.24 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 9.17 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.66, 13.98, 14.21, 22.45, 22.77, 24.79, 25.36, 29.19, 29.36, 29.44, 29.56, 29.78, 32.00, 33.60, 33.97, 47.23, 59.55, 64.24, 101.93, 130.36, 136.79, 137.96, 144.95, 150.99, 173.14. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 518.4209, рассчитано для C₃₂H₅₆NO₄⁺ 518.4204.

Бромид 5-((додеканоилокси)метил)-2-гептил-7,8-диметил-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридиния (IXm). Желтое кристаллическое вещество. Выход 75%. Т. пл. 173–175°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.82–0.91 (м, 6H, 2CH₃), 1.19–1.39 (м, 24H, 12CH₂), 1.44–1.53 (м, 2H, CH₂), 1.53–1.61 (м, 2H, CH₂), 1.84–1.93 (м, 2H, CH₂), 2.37 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.74 (с, 3H, CH_{3pyr}), 4.55 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.05–5.25 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 9.14 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.66, 14.19, 14.22, 22.71, 22.77, 23.27, 24.79, 25.06, 25.71, 29.17, 29.31, 29.35, 29.42, 29.55, 29.69, 31.78, 31.99, 33.90, 33.96, 47.23, 59.53, 64.23, 101.95, 130.37, 136.78, 137.96, 144.93, 150.99, 173.16. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 476.3740, рассчитано для C₂₉H₅₀NO₄⁺ 476.3735.

Бромид 2-гептил-7,8-диметил-5-((тетрадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридиния (IXn). Желтое кристаллическое вещество. Выход 57%. Т. пл. 174–177°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.84–0.91 (м, 6H, 2CH₃), 1.20–1.38 (м, 28H, 14CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.54–1.62 (м, 2H, CH₂), 1.85–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 2.75 (с, 3H, CH_{3pyr}), 4.55 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.06–5.24 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 9.14 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.68, 14.22, 14.26, 22.74, 22.81, 23.30, 24.82, 25.07, 25.72, 29.20, 29.33, 29.38, 29.48, 29.59, 29.73, 29.77, 31.81, 32.03, 33.93, 33.99, 47.26, 59.49, 64.23, 102.01, 130.43, 136.76, 138.01, 144.90, 151.04, 173.20.

HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 504.4053, рассчитано для C₃₁H₅₄NO₄⁺ 504.4048.

Бромид 2-гептил-7,8-диметил-5-((гексадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридиния (IXo). Желтое кристаллическое вещество. Выход 78%. Т. пл. 180–184°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.83–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.20–1.38 (м, 32H, 16CH₂), 1.45–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.54–1.62 (м, 2H, CH₂), 1.85–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.74 (с, 3H, CH_{3pyr}), 4.55 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.06–5.24 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 9.14 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.68, 14.17, 14.21, 22.70, 22.77, 23.27, 24.79, 29.15, 29.19, 29.30, 29.36, 29.44, 29.56, 29.70, 29.75, 29.77, 31.77, 32.00, 33.89, 33.95, 47.23, 59.52, 64.23, 101.95, 130.37, 136.76, 137.93, 144.93, 150.97, 173.12. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 532.4366, рассчитано для C₃₃H₅₈NO₄⁺ 532.4361.

Бромид 2-гептил-7,8-диметил-5-((октадеканоилокси)метил)-4H-[1,3]диоксина[4,5-с]пиридиния (IXp). Желтое кристаллическое вещество. Выход 61%. Т. пл. 185–188°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.83–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.20–1.38 (м, 36H, 18CH₂), 1.46–1.54 (м, 2H, CH₂), 1.54–1.63 (м, 2H, CH₂), 1.86–1.94 (м, 2H, CH₂), 2.38 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.5), 2.74 (с, 3H, CH_{3pyr}), 4.55 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.06–5.24 (м, 5H, 2CH₂ + CH), 9.13 (с, 1H, CH_{pyr}). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 13.66, 14.21, 14.25, 22.74, 22.81, 23.30, 24.83, 29.19, 29.22, 29.34, 29.39, 29.48, 29.60, 29.74, 29.82, 31.81, 32.04, 33.93, 34.00, 47.26, 59.50, 64.23, 102.01, 130.44, 136.78, 138.03, 144.90, 151.05, 173.20. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 560.4679, рассчитано для C₃₅H₆₂NO₄⁺ 560.4674.

Бромид 2-((додеканоилокси)метил)-3-этокси-1-метилпиридин-1-ия (XIIIa). Белое кристаллическое вещество. Выход 60%. Т. пл. 125–127°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.21–1.32 (м, 16H, 8CH₂), 1.52 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.55–1.63 (м, 2H, CH₂), 2.35 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.32 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.0), 4.71 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.59 (с, 2H, CH₂), 8.06–8.15 (м, 2H, 2CH_{pyr}), 9.43 (д, 1H, CH_{pyr}, ³J_{HH} 5.4). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 14.26, 14.47, 22.81, 24.88, 29.17, 29.31, 29.45, 29.54, 29.70, 32.07, 33.85, 47.16, 55.43, 67.31, 128.31, 129.19, 139.91, 141.00, 156.99, 172.77. HRMS-ESI: найдено m/z $[M - Br]^+$ 350.2695, рассчитано для C₂₁H₃₆NO₄⁺ 350.2690.

Бромид 3-этокси-1-метил-2-((тетрадеканоилокси)метил)пиридин-1-ия (XIIIb). Белое кристаллическое вещество. Выход 71%. Т. пл. 126–128°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.21–1.32 (м, 20H, 10CH₂), 1.52 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9), 1.55–1.63 (м, 2H, CH₂), 2.35

(т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.32 (кв, 2H, CH₂, ³J_{HH} 6.9), 4.71 (с, 3H, CH₃N⁺), 5.59 (с, 2H, CH₂), 8.07–8.16 (м, 2H, 2CH_{PyT}), 9.42 (д, 1H, CH_{PyT}, ³J_{HH} 5.2). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.23, 14.47, 22.78, 24.86, 29.15, 29.29, 29.44, 29.52, 29.68, 29.73, 29.76, 32.00, 33.84, 47.22, 55.47, 67.36, 128.50, 129.28, 139.74, 140.93, 156.98, 172.74. HRMS-ESI: найдено m/z [M – Br]⁺ 378.3007, рассчитано для C₂₃H₄₀NO₄⁺ 378.3003.

Бромид 3-этокси-1-метил-2-((гексадеканоил-окси)метил)пиридин-1-ия (XIIIc). Белое кристаллическое вещество. Выход 65%. Т. пл. 128–130°C (разл.). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0.87 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.19–1.32 (м, 24H, 12CH₂), 1.52 (т, 3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9), 1.55–1.63 (м, 2H, CH₂), 2.34 (т, 2H, CH₂, ³J_{HH} 7.6), 4.32 к (2H, CH₂, ³J_{HH} 6.9), 4.71 с (3H, CH₃N⁺), 5.59 с (2H, CH₂), 8.06–8.15 (м, 2H, 2CH_{PyT}), 9.42 (д, 1H, CH_{PyT}, ³J_{HH} 5.3). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 14.27, 14.51, 22.83, 24.89, 29.19, 29.33, 29.49, 29.56, 29.72, 29.78, 29.82, 32.05, 33.88, 47.35, 55.53, 67.38, 128.29, 129.25, 139.93, 140.91, 156.01, 172.77. HRMS-ESI: найдено m/z [M – Br]⁺ 406.3323, рассчитано для C₂₅H₄₄NO₄⁺ 406.3316.

Антибактериальная активность *in vitro*. Антибактериальную активность соединений (VIIa–VIIp), (IXa–IXp) и (XIIIa–XIIIc) изучали на эталонных штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 2592, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (источник: Государственная коллекция патогенных микроорганизмов и клеточных культур “ГКПМ – Оболенск”). Коммерческие антисептики использовали в виде фармацевтических субстанций, получаемых либо от коммерческих поставщиков (бензалкония хлорид; Асрос, Бельгия), либо выпариванием водных растворов препаратов (0.05%-ный хлоргексидина биглюконат, ООО “Экотекс”, Россия; 0.01%-ный мирамистин, ООО “Инфамед”, Россия), не содержащих вспомогательных веществ. Углубленное исследование антибактериальной активности соединений (VIIf), (VIIi), (VIIj), (VIIm) и (IXi) проводили на клинических штаммах *Staphylococcus auricularis* NKC 7, *Staphylococcus haemolyticus* NKC 31/2, *Staphylococcus epidermidis* NKC 37/1, *Staphylococcus aureus* 1812, *Staphylococcus aureus* 4721, *Staphylococcus aureus* MRSA 4771, *Staphylococcus haemolyticus* 1464, *Enterococcus faecalis* 1465, *Escherichia coli* NKC 1, *Pseudomonas aeruginosa* NKC 17, *Cedecea davisae* 1813, *Serratia marcescens* 2560, *Klebsiella pneumoniae* 1678, *Enterococcus aerogenes* NKC 8, *Enterococcus cloacae* 2092, *Proteus mirabilis* NKC 30 (источник: лаборатории бактериологии научно-клинического центра реге-

неративной и прецизионной медицины Казанского федерального университета и Республиканской клинической больницы, Казань, Россия).

Сравнительную оценку спектра антибактериального действия на эталонных штаммах и клинических изолятах проводили с использованием микрометода определения минимальной ингибирующей концентрации методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон согласно методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 [24].

Для приготовления инокулюма использовали чистую, суточную культуру бактерий, выросших на плотной питательной среде (агаризованная среда Мюллера–Хинтон). В стерильном изотоническом растворе хлорида натрия готовили взвесь микроорганизмов, доводя плотность инокулюма до 0.5 по стандарту МакФарланда (1.5 × 10⁸ КОЕ/мл). Затем полученный инокулят разводили до концентрации 10⁷ КОЕ/мл бульоном Мюллера–Хинтон. Инокулюм использовали в течение 15 мин после приготовления; чистоту бактериальных штаммов контролировали перед каждым экспериментом.

В лунки каждого планшета вносили по 100 мкл бульона Мюллера–Хинтон, в первую лунку вносили исследуемое соединение или препараты сравнения в концентрации 128 мкг/мл в 100 мкл воды и последовательным двукратным разведением доводили его концентрацию до 0.06 мкг/мл. Затем в каждую лунку вносили приготовленный инокулюм, разводя тем самым вдвое концентрацию соединений (начальная концентрация составляла 64.0 мкг/мл). Каждое соединение в эксперименте титровали трижды. В качестве контроля включали лунки, не содержащие тестируемых соединений (контроль роста культуры). Кроме того, ставили контроль чистоты питательных сред и растворов. Планшеты инкубировали в термостате при 37°C в течение 18–24 ч. За значение МИК принимали наименьшую концентрацию исследуемого соединения, при которой рост бактерий не наблюдался.

Цитотоксичность *in vitro*. Цитотоксичность соединений (IXa), (IXc), (IXi), (IXj), (IXk), (VIIa), (VIIc), (VIIe), (VIIf), (VIIi), (VIIj) и (VIIn), а также бензалкония хлорида, хлоргексидина и мирамистина определяли в отношении обладающих разным пролиферативным потенциалом первичных условно нормальных клеток человека (HSF – фибробласты кожи человека, CHL – иммортализованная (трансформированная вирусом) клеточная линия гепатоцитов печени человека (ATCC CCL-13), MSC – мультипотентные стволовые клетки (мезенхимальные стволовые клетки), которые культивировали в атмосфере 5%-ного CO₂ при 37°C, с помощью пролиферативного МТТ-теста с

последующим построением кривой “доза–эффект” и определения концентраций полумаксимального ингибирования роста клеток.

Клетки культивировали в среде α -МЕМ, содержащей глутамин, 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку, 1% пенициллин-стрептомицина, в атмосфере 5%-ного CO_2 при 37°C до образования монослоя. Для осуществления теста в лунки 96-луночного планшета в зависимости от пролиферативного потенциала вносили $2-4 \times 10^4$ клеток в 200 мкл культуральной среды. Далее планшеты с клетками инкубировали 24 ч для адгезии клеток к субстрату. По истечении времени инкубации к клеткам добавляли аликвоты исследуемых веществ и препаратов сравнения (7.8–1000 мкг/мл). Далее клетки культивировали в стандартных условиях в течение 72 ч. По истечении времени инкубации культуральную среду удаляли и добавляли к клеткам 100 мкл МТТ-реагента (смесь 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид в растворе Хэнкса с концентрацией 5 мг/мл и культуральной среды в соотношении 1 : 9), после чего инкубировали в стандартных условиях 2 ч. По истечении времени инкубации культуральную среду с красителем удаляли и в каждую лунку планшета вносили 100 мкл DMSO, появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере Tecan Infinite 200 PRO (TECAN, Швейцария), $\lambda = 550$ нм, референтная длина волны – 700 нм. Исследование в одинаковых условиях проводили трижды.

Далее рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования роста клеток (CC_{50}), принимая жизнеспособность клеток в контрольных лунках за 100%. Результаты представляли в процентном отношении к контролю, который не обрабатывали исследуемыми соединениями, строили кривую “доза–эффект” и определяли величины CC_{50} с помощью программного обеспечения OriginPro8.

Цитотоксичность соединений (IXa), (IXc), (IXi), (IXj), (IXk), (VIIa), (VIIc), (VIIe), (VIIf), (VIIi), (VIIj), (VIIn) в отношении опухолевых клеток человека (PC-3 – аденокарцинома простаты, MCF-7 – эстроген-зависимая аденокарцинома молочной железы, которые культивировали в атмосфере 5% CO_2 при 37°C) определяли по аналогичной методике.

Острая токсичность *in vivo*. Определение величины LD_{50} соединения (IXi) при внутрижелудочном введении проводили на мышах ICR (CD-1) (6–8 недель, 20–25 г). Формировали группы, состоящие из 12 животных обоего пола (6 самок и 6 самцов). Соединение (IXi) вводили животным, лишенным корма (на промежуток времени не менее 3–4 ч), со свободным доступом к воде, с по-

мощью желудочного зонда в дозе 2000 мг/кг. Объем введения рассчитывали индивидуально для каждого животного, основываясь на массе тела, зарегистрированной непосредственно перед введением вещества (не более 0.5 мл на мышь массой 30 г). Доступ к корму возобновляли через 1 ч после введения. Животных наблюдали индивидуально, период постнаблюдения составлял 14 дней. В ходе эксперимента проводили оценку общего состояния по интегральным показателям. После окончания эксперимента (постнаблюдение 14 дней) животных подвергали эвтаназии методом ингаляции углекислым газом, проводили вскрытие и анализ внешнего вида и состояния внутренних органов (формы, размеров, цвета, консистенции и целостности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезировано 35 новых метилпиридиниевых солей на основе производных пиридоксина и 2-гидроксиметил-3-гидроксипиридина, в которых гидрофобные фрагменты соединены с катионным центром через биodeградируемые амидные, сложноэфирные и ацетальные связи. Полученные метилпиридиниевые соли продемонстрировали высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, сопоставимую с коммерческими антисептиками (бензалкония хлоридом, хлоргексидином и мирамистином) как на коллекционных штаммах, так и на клинических изолятах, при этом цитотоксичность полученных соединений оказалась ниже, чем у препаратов сравнения. Исследование острой токсичности *in vivo* соединения (IXi) при внутрижелудочном введении на мышах линии CD-1 подтвердило его безопасность ($\text{LD}_{50} > 2000$ мг/кг).

Цитотоксичность некоторых метилпиридиниевых солей в отношении опухолевых клеточных линий PC-3 и MCF-7 сопоставима с лекарственным препаратом доксорубицином при значительно меньшей цитотоксичности в отношении условно нормальных клеток. Наиболее эффективным было амидное производное (VIIj), проявляющее высокую противоопухолевую активность при сохранении приемлемой безопасности для условно нормальных клеток – индекс селективности (SI) находится в пределах 7–15, что существенно превышает значение для доксорубина (SI = 1.0–1.2).

Таким образом, из полученных в настоящей работе 35 “мягких лекарств” на основе метилпиридиниевых солей производных пиридоксина выявлены перспективные соединения-хиты. Последующие работы будут направлены на поиск высокоэффективных и безопасных антисептических соединений-лидеров.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № FZSM-2023-0010.

Гнездилов О.И. выполнял ЯМР-исследования в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не содержит описания исследований с использованием людей в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

Все применяемые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Протокол исследований согласован и утвержден Локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол № 38 от 04.10.2022).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация, написание статьи, администрирование проекта – ЮГШ; синтез соединений, написание статьи, анализ данных – МАБ, САД, НВШ, СВС, САИ, ЮВБ; исследование антибактериальной – МНА, ДВИ, ЕСБ; исследование противоопухолевой активности – ОВБ, МАБ; исследование острой токсичности – МНМ; подтверждение структуры соединений методом ЯМР-спектроскопии – ОИГ; анализ соединений методом масс-спектрометрии – ДЮГ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Antimicrobial Resistance Collaborators* // The Lancet. 2022. V. 399. P. 629–655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. O'Neill J. // Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. Hegstad K., Langsrud S., Lunestad B.T., Scheie A.A., Sunde M., Yazdankhah S.P. // Microb. Drug Resist. 2010. V. 16. P. 91–104.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0120>
4. Laxminarayan R. // The Lancet. 2022. V. 399. P. 606–607.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00087-3)
5. Ansari S., Hays J.P., Kemp A., Okechukwu R., Murugaiyan J., Ekwanzala M.D., Alvarez M.J.R., Paul-Satyaseela M., Iwu C.D., Balleste-Delpierre C., Septimus E., Mugisha L., Fadare J., Chaudhuri S., Chibabhai V., Wadanamby J.M.R.W., Daoud Z., Xiao Y., Parkunan T., Khalaf Y., M'Ikanatha N.M., van Dongen M.B.M. // JAC Antimicrob. Resist. 2021. V. 3. P. dlab038.
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab038>
6. Bureš F. // Top. Curr. Chem. 2019. V. 377. P. 14.
<https://doi.org/10.1007/s41061-019-0239-2>
7. Gilbert P., Moore L.E. // J. Appl. Microbiol. 2005. V. 99. P. 703–715.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>
8. Osmanov A., Farooq Z., Richardson M.D., Denning D.W. // FEMS Microbiol. Rev. 2020. V. 44. P. 399–417.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>
9. Al-Khalifa S.E., Jennings M.C., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. // ChemMedChem. 2017. V. 12. P. 280–283.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600546>
10. Thomas B., Duval R.E., Fontanay S., Varbanov M., Boisbrun M. // ChemMedChem. 2014. V. 14. P. 100–110.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201900151>
11. Arnold W.A., Blum A., Branyan J., Bruton T.A., Carignan C.C., Cortopassi G., Datta S., DeWitt J., Doherty A.C., Halden R.U., Harari H., Hartmann E.M., Hrubec T.C., Iyer S., Kwiatkowski C.F., LaPier J., Li D., Li L., Muñiz Ortiz J.G., Salamova A., Schettler T., Seguin R.P., Soehl A., Sutton R., Xu L., Zheng G. // Environ. Sci. Technol. 2023. V. 57. P. 7645–7665.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08244>
12. Thorsteinsson T., Loftsson T., Másson M. // Curr. Med. Chem. 2003. V. 10. P. 1129–1136.
<https://doi.org/10.2174/0929867033457520>
13. Bodor N., Kaminski J.J., Selk S. // J. Med. Chem. 1980. V. 23. P. 469–474.
<https://doi.org/10.1021/jm00179a001>
14. Thorsteinsson T., Másson M., Kristinsson K.G., Hjálmarsson M.A., Hilmarsson H., Loftsson T. // J. Med. Chem. 2003. V. 46. P. 4173–4181.
<https://doi.org/10.1021/jm030829z>
15. Yarlagadda V., Akkapeddi P., Manjunath G.B., Halder J. // J. Med. Chem. 2014. V. 57. P. 4558–4568.
<https://doi.org/10.1021/jm500270w>
16. Hoque J., Konai M.M., Sequeira S.S., Samadhar S., Halder J. // J. Med. Chem. 2016. V. 59. P. 10750–10762.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01435>
17. Allen R.A., Jennings M.C., Mitchell M.A., Al-Khalifa S.E., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. V. 27. P. 2107–2112.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.077>
18. Кривошеин Ю.С., Рудько А.П. // Патент RU 2161961 C1, 2001.
19. Shtyrlin N.V., Sapozhnikov S.V., Nikitina E.V., Iksanova A.G., Agafonova M.N., Kayumov A.R., Bulatova E.S., Kazakova R.R., Vafina R.M., Pugachev M.V., Gatina A.E., Shtyrlin V.G., Balakin K.V., Shtyrlin Yu.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2024. V. 94. P. 1879–1904.
<https://doi.org/10.1134/S1070363224080012>

20. Grigor'ev A.A., Shtyrlin N.V., Gabbasova R.R., Zel'di M.I., Grishaev D.Y., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrlin Y.G. // *Synth. Commun.* 2018. V. 48. P. 2288–2304.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1501487>
21. Korytnyk W. // *J. Org. Chem.* 1962. V. 27. P. 3724–3728.
<https://doi.org/10.1021/jo01057a532>
22. Sapozhnikov S.V., Shtyrlin N.V., Kayumov A.R., Zalmaldinova A.E., Iksanova A.G., Nikitina E.V., Krylova E.S., Grishaev D.Y., Balakin K.V., Shtyrlin Y.G. // *Med. Chem. Res.* 2017. V. 26. P. 3188–3202.
<https://doi.org/10.1007/s00044-017-2012-9>
23. Russell M.G.N., Carling R.W., Attack J.R., Bromidge F.A., Cook S.M., Hunt P., Isted C., Lucas M., McKernan R.M., Mitchinson A., Moore K.W., Narquizian R., Macaulay A.J., Thomas D., Thompson S.A., Wafford K.A., Castro J.L. // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 1367–1383.
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3695-8>
24. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.
25. Csizmadia F., Tsantili-Kakoulidou A., Panderi I., Darvas F. // *J. Pharm. Sci.* 1997. V. 86. P. 865–871.
<https://doi.org/10.1021/js960177k>
26. Chlorhexidine Aqueous Irrigations 0.1% w/v. Safety Data Sheet.
<https://chemicalsafety.com/sds1/sdsviewer.php?id=32852214&name=Chlorhexidine%20Aqueous%20Irrigations%200.1%25%20w%2Fv>
27. United Nations // Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 4th ed. New York, Geneva: United Nations, 2011. P. 109–120.
28. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
<https://rustestm.ru/wp-content/uploads/2021/10/gost-12-1-007-76-vrednye-veshchestva-klassifikaciya-i-obshchie-trebovaniya.pdf>
29. Chhajed M., Yadav C., Agrawal A.K., Maji P.K. // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 226. P. 115286.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115286>

Pyridoxine-Based Methylpyridinium Salts: Synthesis and Biological Activity

**M. A. Belova*, A. D. Strelnik*,[#], N. V. Shtyrlin*, S. V. Sapozhnikov*, S. A. Ivanov*,
M. N. Agafonova*, D. V. Ivanova*, E. S. Bulatova*, D. Y. Grishaev*, Y. V. Badeev*,
O. I. Gnezdilov**, O. V. Bondar*, O. S. Vasilieva*, M. N. Mansurova*, and Y. G. Shtyrlin*,^{##}**

[#] Phone: +7 (903) 313-40-94; e-mail: Alexei.Strelnik@kpfu.ru;

^{##} Phone: +7 (843) 206-52-69 (ext. 48-90; e-mail: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

* Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, 420008 Russia

** E. K. Zavoisky Kazan Physical-Technical Institute, Russian Academy of Sciences,
ul. Sibirskiy Trakt 10/7, Kazan, 420029 Russia

A series of 35 novel methylpyridinium salts based on pyridoxine and 3-hydroxypyridine derivatives has been synthesized. The compounds were designed following the “soft drug” concept, incorporating biodegradable amide, ester, and acetal linkages between the cationic center and the lipophilic moiety. Several of the synthesized methylpyridinium salts exhibited antibacterial activity comparable to commercial antiseptics (benzalkonium chloride, miramistin, and chlorhexidine) against both Gram-positive and Gram-negative bacterial strains, including clinical isolates. Methylpyridinium salts with an amide linker were found to be more active than ester derivatives. However, one ester-based compound exhibited antibacterial activity comparable to commercial antiseptics while possessing significantly lower cytotoxicity (the CC₅₀ value is 15–20 times higher compared to chlorhexidine and miramistin). *In vivo* acute toxicity studies in mice (intragastric administration) confirmed its more favourable safety profile (LD₅₀ > 2000 mg/kg) than that of the reference drugs. The study of antitumor activity showed that some methylpyridinium salts were effective against PC-3 and MCF-7 tumor cell lines. However, the antitumor effect of most compounds was determined by high cytotoxicity. An exception was one amide derivative, which exhibited both potent antitumor activity and acceptable safety toward conditionally normal cells (selectivity index, SI = 7–15). These findings suggest that methylpyridinium salts derived from pyridoxine represent a promising platform for developing novel antiseptic agents with high antibacterial efficacy and low toxicity. The obtained results confirm the effectiveness of the “soft drug” concept in the design of safe antimicrobial agents.

Keywords: quaternary ammonium compounds, methylpyridinium salts, pyridoxine, antibacterial activity, cytotoxicity, antitumor activity