

## **Перспективы создания противовирусных препаратов на основе адамантана**

<sup>1</sup>ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Гириинский медицинский университет, Гириин, Китай

Респираторные инфекции являются одними из лидеров по заболеваемости и смертности по всему миру. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление реассортантных штаммов животного происхождения представляют постоянную опасность. Реассортация – один из основных механизмов появления пандемических вирусов. Яркими примерами являются вирус A(H1N1)pdm09, представляющий собой продукт реассортации вирусов человека, свиньи и птиц, SARS-CoV, SARS-CoV-2, попавшие к человеку от летучих мышей. Одновременно с этим в последние годы отмечается распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным препаратам, что делает поиск новых лекарственных средств актуальной проблемой современной медицины.

Первыми эффективными противогриппозными препаратами были аминокислотные производные адамантанового карбоцикла «Ремантадин» и

«Амантадин». Ингибирующее действие этих соединений направлено на протон-проводящую функцию белка M2. Однако широкое использование препаратов адамантанового ряда в результате химического прессинга на вирус гриппа А привело к генетическим перестройкам, и вирус стал нечувствителен к их действию. Среди новых разработок противовирусных препаратов следует упомянуть гистидил-1-адамантаилэтиламин, который является модификацией молекулы римантадина и на этапе доклинических исследований показал достаточную противовирусную активность [1].

Некоторые из производных адамантана проявляют противоопухолевую активность, запуская процесс апоптоза раковых клеток. Противоопухолевая активность найдена среди адамантанзамещенных фосфорилированных нуклеозидов, а также сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты и некоторых нуклеотидов [2].

Цель настоящей работы заключалась в разработке удобной методики синтеза азометиновых производных ремантадина, 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-она, 4-аминоазобензола и гидроксibenзальдегидов, содержащих остаток 1-адамантанкарбоновой кислоты, ковалентно прикрепленной к различным положениям ароматического ядра бензальдегидов.

**Материалы и методы исследования.** Состав и строение полученных соединений были установлены на основании данных ИК-, масс-, ЯМР-спектров ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), а также элементного анализа. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в  $\text{CDCl}_3$  относительно остаточных сигналов растворителя [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{H}$  7.26,  $\delta\text{C}$  77.2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 50 мм; 1,8 мкм). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7.

**Результаты и обсуждение.** Синтез азометинов, содержащих сложноэфирные группы, был проведен путем конденсации сложных эфиров **1-4** адамантановой кислоты и гидроксibenзальдегидов (*ванилина, изованилина, ваниляля и 4-гидроксibenзальдегида*) с 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-оном, 4-аминоазобензолом, ремантадином в среде абсолютного этанола при температуре кипения растворителя. В результате были получены азометины **5-16** (основания Шиффа) с препаративными выходами 75-85 %. Реакция завершилась за 1.5-2 ч,

Республиканская конференция с международным участием, посвященная 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ, Минск, 29 мая 2020 г.

протекала в мягких условиях, что способствовало сохранению лабильных сложноэфирных групп. Сложные эфиры **1-4** получали ацилированием соответствующих гидроксibenзальдегидов хлорангидридом 1-адамantanкарбоновой кислоты в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина.

**Заключение.** Синтезированные соединения представляют собой желтые или оранжевые мелкокристаллические вещества, они отправлены в Цзилинский медицинский университет для биотестирования на противоопухолевую и противовирусную активность.

#### Литература

1. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*) / Т.М. Гараев [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т.65, № 1. – С. 16-20.
2. Багрий, Е.И. Адамантаны. Получение, свойства, применение / Е.И. Багрий. – М.: «Наука», 1989. – 257 с.