

С. А. Демченко, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко

Синтез і противірусна активність похідних 1-(2,3-дигідробензо [1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію та субстанції Амізону

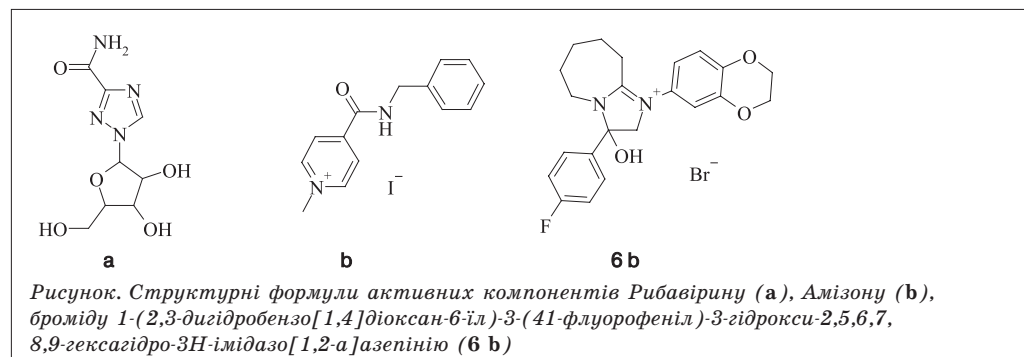
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

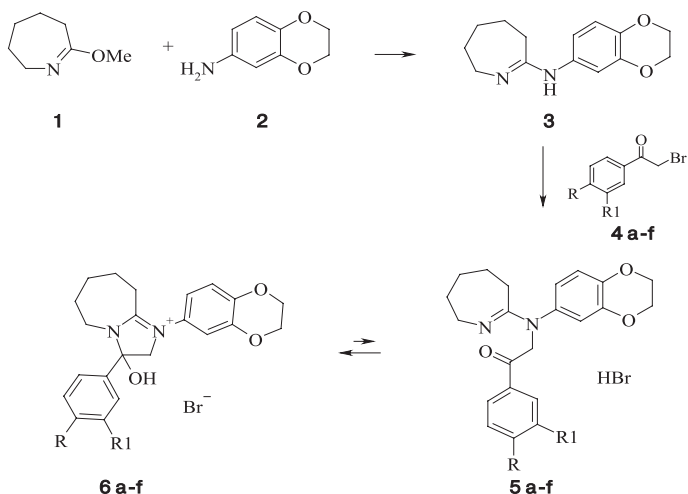
Ключові слова: противірусна активність, вірус *Flu A H1N1 California/07/2009*, Амізон, похідні 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію

Сьогодні проблема гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) і грипу з огляду на поширеність захворювань і тяжкість ускладнень є однією з актуальних у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на грип і ГРВІ щороку хворіє майже третина населення Землі, в Україні це 10–14 млн осіб. Віруси грипу належать до РНК-вірусів родини ортоміксовірусів (*Orthomyxoviridae*) та включають три серотипи А, В, С. Серотип А серед трьох серотипів є найвірулентніший і найпатогенніший для людини та може призвести до серйозних ускладнень. H1N1 – підтип вірусу грипу А. Штам цього підтипу вірусу А/H1N1 уперше був виділений у свиней у 1930 році [1] і віднесений до ендемічного зоонозу [2]. До 2005 року в світі було підтверджено близько 50 випадків зараження вірусом А/H1N1 осіб [3], які контактували з хворими тваринами [4–6]. У березні-квітні 2009 року в

Мексикі серед населення було зафіксовано спалах свинячого грипу штаму H1N1. У 2009 році в Каліфорнії виділено вірус H1N1 (А/California/04/2009 та А/California/07/2009 (H1N1) [7]. Тільки в 2009 році у світі зафіксовано понад 250 тис. підтверджених випадків зараження людини штамом H1N1, померло понад 2,5 тис. хворих у різних регіонах світу [8]. Захворювання поширюється повітряно-крапельним і контактно-побутовим шляхом. Засоби етіотропної терапії (озельтамівір, занамівір та інші) [9–12] не повністю задовольняють запити клініки, тому актуальним залишається пошук нових ефективних і безпечних противірусних засобів.

Мета дослідження – синтезувати, вивчити противірусну активність похідних бромідів 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію порівняно з відомими противірусними препаратами Рибавірином й Амізonom на етапі первинного фармакологічного скринінгу (рисунок). Раніше нами було показано [13], що введення атому флуору в бензолне кільце значно підвищує противірусну дію азотвмістних гетероциклічних сполук.





де **4-6**: **a**) $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$; **b**) $\text{R}=\text{F}$, $\text{R}_1=\text{H}$; **c**) $\text{R}=\text{Cl}$, $\text{R}_1=\text{H}$; **d**) $\text{R}=\text{Br}$, $\text{R}_1=\text{H}$;
e) $\text{R}=\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}_1=\text{H}$; **f**) $\text{RR}_1 = -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

Тому з шести синтезованих сполук **6 a-f**, для скринінгу була відібрана саме сполука **6 b**.

Матеріали та методи. Досліджувані сполуки – броміди 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо [1,2-а]азепінію (**6**) та субстанція препарату «Амізон» були синтезовані у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Досліджувані сполуки (**6**) синтезовані за схемою, наведеною вище.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7H-азепін **1** одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [14]. α -Бром-4-флуороацетофенон **4** одержано бромуванням 4-флуороацетофенону бромом у середовищі оцтової кислоти [15]. Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DAX500, робоча частота 500,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС.

Синтез (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)-аміну 3. Суміш 4,53 г (0,03 моль) (2,3-дигідробензо [1,4]діоксан-6-іл)-аміну **2** та 3,94 г (0,031 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7H-азепіну **1** в 30 мл толуолу кип'яють зі зворотним холодильником 3 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають гексаном, сушать. Вихід 4,73 г (64 %). $T_{\text{пл.}} = 121-122^\circ\text{C}$ (з пропанолу-2). Знайдено, %: $N = 11,6$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$.

Вираховано, %: $N = 11,4$. Спектр ПМР (DMSO-d_6 , ТМС): 1,46–1,62 (м, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,36 (м, 2H, CH_2), 3,12 (м, 2H, CH_2), 4,16 (м, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6,14–6,70 (м, 3H, C_6H_3).

Синтез броміду 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-феніл-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 a. До розчину 1,51 г (0,01 моль) (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)аміну **3** в 50 мл етилацетату за перемішування додають 1,99 г (0,01 моль) α -бромацетофенону **4 a**. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з етанолу. Вихід 3,07 г (69 %). $T_{\text{пл.}} = 196-197^\circ\text{C}$. Знайдено, %: $N = 6,38$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вираховано, %: $N = 6,29$. Спектр ПМР (DMSO-d_6 , ТМС): 1,61–2,04 (м, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,78–2,89 (м, 2H, CH_2), 3,36 (м, 2H, CH_2), 4,29 (м, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,33 та 4,45 (д-д, 2H, $2-\text{CH}_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,89–7,76 (м, 8H, ароматичні протони), 8,07 (с, 1H, OH).

Бромід 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 b було одержано аналогічно броміду **6 a** із 1,51 г (0,01 моль) аміну **3** та 2,17 г (0,01 моль) α -бром-4-флуороацетофенону **4 b**. Вихід 3,43 г (74 %). $T_{\text{пл.}} = 264-265^\circ\text{C}$. Зна-

йдено, %: $N = 6,19$ $C_{22}H_{24}BrFN_2O_3$. Вираховано, %: $N = 6,04$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,60–1,83 (м, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,68–2,82 (м, 2H, CH_2), 3,28 (м, 2H, CH_2), 4,30 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$), 4,32 та 4,42 (д-д, 2H, $2-CH_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,99–7,80 (м, 7H, ароматичні протони), 8,07 (с, 1H, OH).

Бромід 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-хлорфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 с було одержано аналогічно броміду 6 а з 1,51 г (0,01 моль) аміну 3 та 2,33 г (0,01 моль) α -бром-4-хлорацетофенону 4 с. Вихід 3,69 г (77 %). $T_{пл.} = 244-246$ °С. Знайдено, %: $N = 5,97$ $C_{22}H_{24}BrClN_2O_3$. Вираховано, %: $N = 5,84$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,62–2,01 (м, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,73–2,84 (м, 2H, CH_2), 3,35 (м, 2H, CH_2), 4,30 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$), 4,32 та 4,43 (д-д, 2H, $2-CH_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,91–7,83 (м, 7H, ароматичні протони), 8,11 (с, 1H, OH).

Бромід 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-бромфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 d було одержано аналогічно броміду 6 а з 1,51 г (0,01 моль) аміну 3 та 2,78 г (0,01 моль) α -бром-4-бром-ацетофенону 4 d. Вихід 4,19 г (80 %). $T_{пл.} = 266-267$ °С. Знайдено, %: $N = 5,27$ $C_{22}H_{24}Br_2N_2O_3$. Вираховано, %: $N = 5,34$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,62–2,02 (м, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,76–2,84 (м, 2H, CH_2), 3,34 (м, 2H, CH_2), 4,30 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$), 4,33 та 4,42 (д-д, 2H, $2-CH_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,91–7,40 (м, 3H, C_6H_3), 7,57 та 7,74 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,8$ Гц), 8,17 (с, 1H, OH).

Бромід 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-етоксифеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 e було одержано аналогічно броміду 6 а з 1,51 г (0,01 моль) аміну 3 та 2,43 г (0,01 моль) α -бром-4-етоксі-ацетофенону 4 e. Вихід 3,18 г (65 %). $T_{пл.} = 245-246$ °С. Знайдено, %: $N = 5,66$ $C_{24}H_{29}BrN_2O_4$. Вираховано, %: $N = 5,73$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,42 (т, 3H, OCH_2CH_3), 1,58–2,04 (м, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,75–2,81 (м, 2H, CH_2), 3,29–3,43 (м, 2H, CH_2), 4,06 (кв., 2H, OCH_2CH_3), 4,30 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$),

4,31 та 4,43 (д-д, 2H, $2-CH_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,89–7,62 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,8$ Гц), 6,91–7,42 (м, 3H, C_6H_3), 8,00 (с, 1H, OH).

Бромід 1,3-ди-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6 f було одержано аналогічно броміду 6 а із 1,51 г (0,01 моль) аміну 3 та 2,57 г (0,01 моль) 2-бром-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-етанону 4 f. Вихід 3,69 г (77 %). $T_{пл.} = 250-251$ °С. Знайдено, %: $N = 5,71$ $C_{24}H_{27}BrN_2O_5$. Вираховано, %: $N = 5,57$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,62–1,99 (м, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,75–2,79 (м, 2H, CH_2), 3,32–3,38 (м, 2H, CH_2), 4,28 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$), 4,30 (м, 4H, $-OCH_2CH_2O-$), 4,29 та 4,37 (д-д, 2H, $2-CH_2$, $J = 12,4$ Гц), 6,83–7,36 (м, 6H, ароматичні протони), 7,99 (с, 1H, OH).

Противірусну активність відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 було проведено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama) у рамках міжнародної програми з пошуку нових противірусних засобів. Згідно з договором про співпрацю між ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та Південним дослідним інститутом США, для визначення противірусної активності разом зі сполукою 6 b було передано діючу речовину препарату Амизон (йодид 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію) – оригінальної розробки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [16], що має анагезуючі, протизапальні, жарознижуючі властивості.

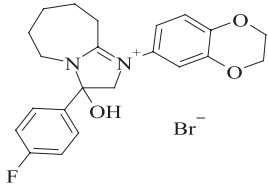
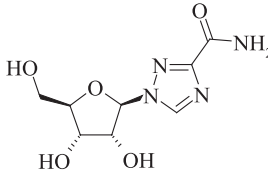
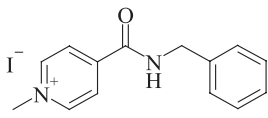
Для оцінювання противірусної активності тестованих сполук і препаратів було проведено тест *in vitro* з використанням культури клітини MDCK. Культуральне середовище вирощували в 96-лунковому мікропланшеті, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли, та кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1 у диметилсульфоксиді (ДМСО), скоригованого до необхідної концентрації. Потім у кожну

лунку додавали сполуку **6 b**, або Амізон, або Рибавірин (Sigma), розчинені в ДМСО, до кінцевої концентрації від 0,1 до 10 мкг/мл. Після культивування протягом 48 год спостерігали в мікроскопі стан культури клітин MDCK. Потім додавали 100 мкл 70% ацетону та кожну лунку витримували при -20°C протягом 1 год. Після висушування в сушильній шафі додавали 100 мкл 0,4 % (w/v) розчину SRB (сульфородаміну В), розчиненого в 1 % (v/v) оцтової кислоті. Після 30 хв фарбування розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, 4 рази промивали 1 % (v/v) оцтовою кислотою. Після висушування в кожну лунку додавали 100 мкл 10 ммоль/л розчину Tris (рН 10,5) для розчинення забарвленої речовини на дні лунки. Для оцінки противірусної активності вимірювали оптичну густину. Клітини, що оброблені тільки ДМСО, та клітини, що оброблені ДМСО та вірусом Flu A H1N1, використовували для контролю.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів (таблиця) противірусної активності щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 свідчить, що активність броміду 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію **6 b** спостерігається за концентрації, меншій у 2,8 разу, ніж для Рибавірину, та в 15,1 разу, ніж для Амізону. У цьому разі ефективність сполуки **6 b** за індексом селективності становить > 32 за $\text{IC}_{50} > 100$ мкг/мл. У той самий час індекс селективності препарату порівняння Рибавірину дещо вищий ($\text{SI} > 37$), але $\text{IC}_{50} > 320$ мкг/мл. Слід зазначити, що якби IC_{50} для цих двох речовин був би однаковим, то SI для сполуки **6 b** був би в 3,0 разу більшим. Щодо субстанції препарату «Амізон», то отримані результати свідчать про наявність противірусної активності щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009, але її ефективність є нижчою за таку для сполуки **6 b** та Рибавірину.

Таблиця

*Противірусна активність броміду 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо [1,2-а]азепінію **6 b** щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009*

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC_{50} , мкг/мл	IC_{50} , мкг/мл	SI
6 b		Flu A (H1N1) California/07/2009	3,1	> 100	> 32
Рибавірин		Flu A (H1N1) California/07/2009	8,7	> 320	> 37
Амізон		Flu A (H1N1) California/07/2009	47,0	> 100	$> 2,1$

Примітка. EC_{50} – ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, за якої ефект спостерігається для 50 % популяції після проходження певного часу дії. Виражається в мкг/мл. IC_{50} – концентрація, за якої інгібування клітин речовиною складає 50 %. Виражається в мкг/мл. SI – індекс селективності, що є показником ефективності препарату та виражається співвідношенням IC_{50} до EC_{50} .

Висновки

1. Бромід 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4¹-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію має високу противірусну активність по відношенню до вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 за показниками ефективної концентрації EC₅₀ 3,1 мкг/мл (меншій у 2,8 разу, ніж для Рибавіріну) та індексом селективності, співставимим з таким для Рибавіріну (SI > 32 та > 37 відповідно).

2. Для субстанції препарату «Амізон» визначена противірусна активність відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 на рівні значення ефективної концентрації EC₅₀ 47 мкг/мл та індексу селективності SI > 2,1.

3. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення похідних 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію як потенційних противірусних засобів.

1. Shope R. E. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology / R. E. Shope // J. Exp Med. – 1931. – V. 54. – P. 373–385.
2. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections / C. C. Dacso [et al.] // J. Clin Microbio. – 1984. – V. 20. – P. 833–835.
3. The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine / V. S. Hinshaw [et al.] // Virology. – 1978. – V. 84. – P. 51–62.
4. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? / K. P. Myers [et al.] // Clin Infect Dis. – 2006. – V. 42. – P. 14–20.
5. Swine workers and swine influenza virus infections / G. C. Gray [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2007. – V. 13. – P. 1871–1878.
6. Swine influenza virus infections: transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission / D. L. Wells [et al.] // JAMA. – 1991. – V. 265. – P. 478–481.
7. Olsen C. W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America / C. W. Olsen // Virus Res. – 2002. – V. 85. – P. 199–210.
8. Bartlett J. G. 2009 H1N1 Influenza — Just the Facts: What's New and What to Expect // Published: 09/25/2009 Available at <http://www.medscape.com/>.
9. Emergence of novel swine – origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team // The New England Journal of Medicine. – 2009. – V. 10. – P. 1–10.
10. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – 2009. – V. 58. – P. 433–435.
11. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. – 2002. – P. 1–266.
12. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5-Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic, Geneva, 2–4 October, 2002.
13. Патент на корисну модель № 108401 Україна, МПК (2016.01) C07D 253/065 (2006.01), C07D 295/00. N-(31-хлор-41-метилфеніл)-N1-(31-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]тріазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу middle east coronavirus (HCOV-EMC) // Демченко А. М., Суховєєв В. В., Бобкова Л. С., Ренькас Ю. В. – № у 2016 01110; Заявл. 09.02.2016; Опубл. 11.07.2016, Бюл. № 13.
14. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом / В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Н. С. Курятов [и др.] // ХГС. – 1973. – № 11. – С. 1532–1535.
15. Laufer S. A. Synthesis / Laufer S. A., Hauser D. R. J, Liedtke A. J. – 2008. – № 2. – P. 253–266.
16. Патент на винахід UA 6752. Опубл. 29.12.1994. Бюл. № 8. Трінус Ф. П., Даниленко В.П., Бухтіарова Т.А., Рибалко С.Л., Аркадьєв В.Г., Клебанов Б.М., Максимов Ю.М., Фролов А.Ф., Портнягіна В.О., Кузьменко І.Й., Голлінг Е. В., Лиманський Ю.П., Овруцький В.М., Губський Ю.І., Чекман І.С., Жила В.А., Тарнавська М.-Л.І. «4-(п-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид – знеоблюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями».

С. А. Демченко, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко

Синтез і противірусна активність похідних 1-(2,3-дигідробензо-[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію та субстанції Амізон

Проблема гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) і грипу, особливо грипу, викликаного вірусом H1N1, з огляду на поширеність захворювань, тяжкість перебігу та ускладнень, є однією з актуальних медичних і соціальних проблем сучасності.

Мета дослідження – синтезувати, вивчити противірусну активність похідних бромідів 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію порівняно з відомими противірусними препаратами Рибавіріном та Амізоном на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Взаємодією (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-4,5,6, 7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їл)аміну з 4- та 3,4-заміщеним α -бромацетофеноном отримані броміди 1-(2,3-дигідробензо-[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію. Оцінено протівірусну активність броміду 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-(4¹-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію та субстанції препарату «Амізон». Показано, що досліджувані речовини мають протівірусну активність відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 у тесті *in vitro* на культурі клітини MDCK. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення похідних 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію як потенційних протівірусних засобів.

Ключові слова: протівірусна активність, вірус Flu A H1N1 California/07/2009, Амізон, похідні 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7, 8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію

С. А. Демченко, Т. А. Бухтиарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко
Синтез и протівірусная активність производных 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния и субстанції Амізона

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа, особенно гриппа, вызванного вирусом H1N1, благодаря распространённости заболеваний, тяжести протекания и осложнений, является одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем современности.

Цель исследования – синтезировать, изучить протівірусную активність производных бромидов 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния в сравнении с известными протівірусными препаратами Рибавирином и Амизоном на этапе первичного фармакологического скрининга.

Взаимодействием (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-4,5,6, 7-тетрагідро-3*H*-азепин-2-їл) амина с 4- и 3,4-замещенными α -бромацетофенонами получены бромиды 1-(2,3-дигідробензо-[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния. Проанализирована протівірусная активність бромидов 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-(4¹-фторфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния и субстанции препарата «Амізон». Показано, что исследованные соединения проявляют протівірусное действие по отношению к вирусу Flu A H1N1 California/07/2009 в тесте *in vitro* на культуре клеток MDCK. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения производных 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния в качестве потенциальных протівірусных средств.

Ключевые слова: протівірусная активність, вірус Flu A H1N1 California/07/2009, Амізон, производные 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепиния

S. A. Demchenko, T. A. Bukhtiarova, L. S. Bobkova, A. M. Demchenko
Synthesis and antiviral activity of 1-(2,3-dihydro-[1,4]dioxin-6-yl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium based compounds and active substance of Amizon

The problem of acute respiratory infections (ARVIs) and flu, especially influenza caused by virus H1N1, due to the prevalence of disease incidence and adverse effects, is one of the urgent medical and social problems.

The purpose of the study is to synthesize and analyze the antiviral activity of 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium bromide based compounds in comparison with known antiviral medicinal products Ribavirin and Amizon at primary pharmacological screening stage.

By the reaction of (2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-azepin-2-yl)amine with 4- and 3,4-substituted α -bromoacetophenones 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium bromides were obtained. The antiviral activity was determined for 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(4¹-fluorophenyl)-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium bromide and active substance of Amizon. It is shown that the analyzed substances have antiviral activity in against the virus Flu A H1N1 California/07/2009 in test *in vitro* on cell culture MDCK. The results obtained substantiate the feasibility of further studies of 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium based compounds as potential antiviral medicinal products.

Key words: antiviral activity, Flu A H1N1 California/07/2009 virus, Amizon, 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-a]azepinium based compounds

Надійшла: 3 січня 2018 р.

Контактна особа: Демченко С. А., Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03150. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.