

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547-327.057:615.281

DOI: 10.32352/0367-3057.6.19.04

С. А. ДЕМЧЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>), канд. фарм. наук,

Ю. А. ФЕДЧЕНКОВА² (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>), д-р фарм. наук, проф.,

А. М. ІВАСЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

В. В. СУХОВЄЄВ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>), д-р хім. наук, проф.,

А. М. ДЕМЧЕНКО^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

³ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[cd]АЗУЛЕН-3-КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[cd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірін, Амізон, протівірусна активність

S. A. DEMCHENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

Yu. A. FEDCHENKOVA² (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

A. M. IVASENKO² (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

V.V. SUKHOVEEV^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

A. M. DEMCHENKO^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

² Nizhyn Mykola Gogol State University

³ Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIVIRAL PROPERTIES DERIVATIVES OF 1-(PARA-TOLYL)-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA[cd]AZULENE-3-CARBOETHIOIC ACID ARYLAMIDES

Key words: derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene-3-carbothioic acid, ribavirin, amizone, antiviral activity

H1N1 є штамом так званого «свинячого» або «мексиканського» вірусу підтипу А, який досі до кінця не вивчений. Він поширюється як повітряно-крапельним, так і контактно-побутовим шляхами [1–4]. Підтип вірусу грипу А спричинив епідемію іспанки в 1918 р. [5].

На сьогодні ця небезпечна хвороба відома багатьом країнам Світу. За даними Центру контролю та профілактики захворювань Сполучених Штатів Америки вперше штам H1N1 було виявлено в США в квітні 2009 р. [6]. Цей вірус мав унікальну комбінацію генів, раніше не ідентифікованих ні у тварин, ні у людей. Проведені дослідження виявили схожість генів вірусу H1N1 з вірусом, який знайдено у свиней в Північній Америці. Через це в початкових повідомленнях його названо вірусом грипу свинячого походження [7, 8]. Згодом дослідження первинних випадків захворювання людей не виявили впливу на свиней, що свідчило про відсутність взаємозв'язку між цими випадками.

За період епідемії 2009–2010 рр. в Україні на грип та ГРВІ перехворіло майже 17% населення країни. Зазначалося, що рівень госпіталізації дітей під час епідемії значно вищий, ніж дорослих людей (відповідно 84% до 93%) [9].

Під час пандемічного сезону грипу 2009–2010 рр. спостерігали значну кількість летальних випадків. Слід зауважити, що пацієнти зверталися до лікувальних закладів у край тяжкому стані, що призводило до реєстрації добової летальності у 31,6% випадках.

Дослідження тяжких випадків грипу 2009–2010 рр. показало, що частіше хворіли чоловіки, ніж жінки [10].

Вищезазначене зумовило потребу у проведенні необхідних запобіжних заходів на глобальному та національному рівнях [11].

В Україні зареєстровано та дозволено до медичного застосування низки лікарських засобів, які безпосередньо порушують реплікацію вірусу, а саме: Амізон, Амантадин, Арбідол, Занамівір, Інозин Пранобекс, Озельтамівір, Римантадин та інші [12–16]. Амізон (4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид) – розробка ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [13], який має протизапальні, анальгезуючі та жарознижувальні властивості. Анальгезуючий ефект реалізується за участі ретикулярної формації стовбура мозку [14]. Амізон має інтерферогенні властивості, що робить його перспективним для профілактики та лікування різних захворювань вірусної етіології [15], чинить інгібуючий вплив на віруси грипу, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій [16].

Але одностайної думки щодо доведеної ефективності деяких препаратів (Арбідол, Аміксин, Амізон, Кагоцел, Імунофан тощо) як імуномодуляторів із протигрипозною активністю з позицій доказової медицини нині немає [12].

Для дослідження протівірусної дії як препарат порівняння було обрано діючу речовину протівірусного препарату Рибавірин, що має широкий спектр активності проти різних ДНК і РНК вірусів, а також має активність щодо вірусного гепатиту С. Цей лікарський засіб має безліч протипоказань, серед яких: гіперчутливість, вагітність, період лактації, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, ниркова недостатність, тяжка анемія, печінкова недостатність, декомпенсований цироз печінки, аутоімунні захворювання (включаючи аутоімунний гепатит), депресивний стан та вікові обмеження у застосуванні. Тому застосовування цього препарату можливе лише після ретельного обстеження [17].

Перспективним напрямом в області створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протівірусною активністю.

Заміщені 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулені привертають інтерес як можливі об'єкти хімічних перетворень і як потенційні біологічно активні речовини. Основним підходом до синтезу цих сполук є одержання відповідних четвертинних солей 5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінію з подальшим обробленням лугом за умов реакції Чичибабіна.

Метою цієї роботи було здійснення синтезу речовин із потенційно протівірусними властивостями в ряду похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

У патенті України № 135687 нами було описано синтез та протівірусні властивості феніламіду 1-(*нара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти [18].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е** та **7 а–h**), які було синтезовано кип'ятінням 1-(*нара*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азуленів (**5 а** або **5 b**) із відповідними арилізотіоціанатами в середовищі сухого бензену (рисунк).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткової очистки. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F_254, 1x10 см, елюенти – суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно), із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм.

Температуру плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм PHMK 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ^1H ЯМР знімалися на спектрометрі Bruker 500 MHz (Німеччина), внутрішній стандарт ТМС, розчинник ДМСО- d_6 .

Противірусну активність феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазапента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 досліджено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначеної сполуки виражали показниками EC_{50} , IC_{50} та SI, які визначали в дослідах *in vitro* при дії сполук, що попередньо розчиняли в ДМСО в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл.

Результати дослідження та обговорення

Схему синтезу похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазапента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е**, **7 а–h**) подано на рисунку.

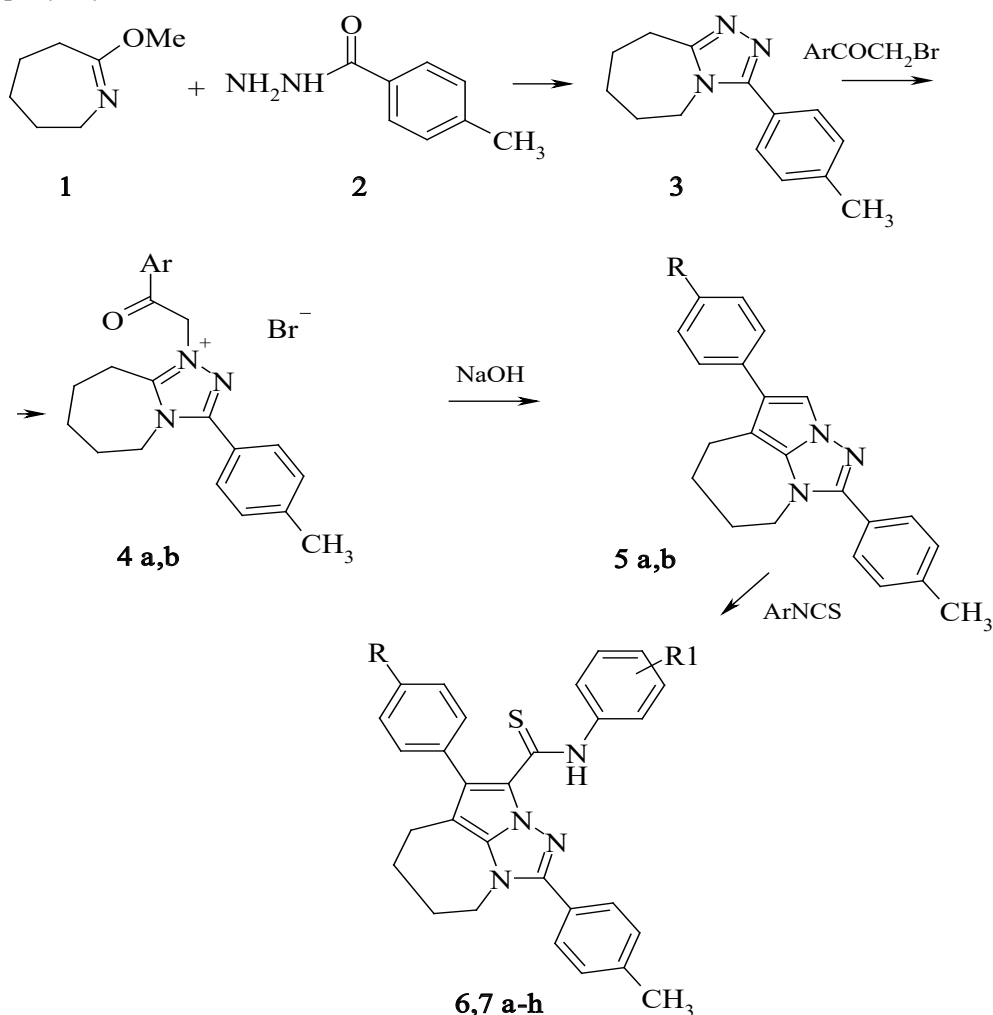


Рис. Схему синтезу похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазапента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е**, **7 а–h**)

де **6** $\text{R} = \text{H}$, **7** $\text{R} = \text{Cl}$: $\text{R}_1 = \text{a}$) H , **b**) 2-CH_3 , **c**) 3-CH_3 , **d**) 4-CH_3 , **e**) 4-Cl , **f**) 2-OCH_3 , **g**) 4-OCH_3 , **h**) $2,5(\text{CH}_3)_2$.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін (**1**) одержано алкілюванням капролактаму диметилсульфатом за методом [19]. 3-(*Пара*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін (**3**) одержано за методикою [20]. 1-(*Пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен (**5 а**) одержано за методикою [21].

Синтез 1-(пара-толіл)-4-(4'-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулену (5 а). До розчину 11,37 г (0,05 моль) 3-(пара-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**3**) в 150 мл етилацетату за перемішування додавали 11,68 г (0,05 моль) α-бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хв. Після охолодження розчинник декантували, промивали залишок етилацетатом. До залишку додавали 50 мл 10%-го водного розчину NaOH та кип'ятили реакційну суміш 2 год. Осад, що утворився після охолодження, відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували із бензену. Вихід – 8,69 г.

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-е, 7 а-г). Суміш (0,005 моль) 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулену (**5 а** або **5 б**) та (0,005 моль) відповідного заміщеного арилзотіюанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бензеном, сушили. Кристалізували з етанолу.

Температуру плавлення та спектральні дані одержаних речовин наведено в табл. 1 та 2.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні особливості похідних ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-е, 7 а-г)

Сполука	R, R ₁	T _{пл} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Розраховано, %	
					N	S	N	S
5 б	Cl, -	210–211	48	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃	11,4	–	11,6	–
6 а	H, H	196–198	73	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ S	12,4	7,11	12,1	6,92
6 б	H, 2Me	193–195	69	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11,5	6,77	11,7	6,71
6 с	H, 3Me	214–215	71	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11,8	6,59	11,7	6,71
6 d	H, 4Me	212–213	74	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11,6	6,83	11,7	6,71
6 е	H, 4Cl	205–207	77	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ S	11,1	6,57	11,3	6,44
7 а	Cl, H	255–257	80	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ S	11,4	6,32	11,3	6,44
7 б	Cl, 2Me	215–217	67	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ S	11,3	6,33	11,0	6,26
7 с	Cl, 3Me	234–235	74	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ S	10,9	6,19	11,0	6,26
7 d	Cl, 4Me	236–237	77	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ S	10,8	6,22	11,0	6,26
7 е	Cl, 4Cl	225–227	82	C ₂₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ S	10,6	6,18	10,5	6,02
7 f	Cl, 2OMe	214–215	66	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ OS	10,4	6,18	10,6	6,07
7 g	Cl, 4OMe	216–217	73	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ OS	10,7	6,02	10,6	6,07
7 h	Cl, 2,5Me ₂	213–214	65	C ₃₁ H ₂₉ ClN ₄ S	10,9	6,21	10,7	6,10

Синтезовані нові сполуки (**6 а-е, 7 а-г**, табл. 1) – жовтуваті кристалічні речовини, що розчинні у спиртах, ДМФА. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР ¹H спектроскопії (табл. 2).

Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м. д. (ДМСО- d_6)
5 b	2.03 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 2.41 (с, 3H, CH ₃), 2.82 (м, 2H, CH ₂), 4.06 (м, 2H, CH ₂), 7.21 (с, 1H, 3-H), 7.33 - 7.66 (м, 8H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄).
6 a	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.19 (т, 2H, CH ₂), 7.10 - 7.76 (м, 14H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 b	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.26 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.21 (т, 2H, CH ₂), 7.10 - 7.74 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.5 (с, 1H, NH).
6 c	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.29 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 6.92 - 7.76 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 d	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.29 (с, 3H, CH ₃), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.50 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.10 - 7.76 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 e	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.12 - 7.77 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
7 a	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.11 - 7.77 (м, 14H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.9 (с, 1H, NH).
7 b	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.28 (с, 3H, CH ₃), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.21 (т, 2H, CH ₂), 7.11 - 7.75 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.6 (с, 1H, NH).
7 c	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.30 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 6.93 - 7.75 (м, 14H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.8 (с, 1H, NH).
7 d	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.30 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.50 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.11 - 7.77 (м, 14H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.8 (с, 1H, NH).
7 e	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.45 (с, 3H, CH ₃), 2.47 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.29 - 7.77 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.9 (с, 1H, NH).
7 f	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.45 (м, 2H, CH ₂), 3.81 (с, 3H, OCH ₃), 4.22 (т, 2H, CH ₂), 6.87 - 8.70 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 11.1 (с, 1H, NH).
7 g	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.47 (м, 2H, CH ₂), 3.75 (с, 3H, OCH ₃), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 6.87 - 7.74 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
7 h	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.21 (с, 3H, CH ₃), 2.28 (с, 3H, CH ₃), 2.42 (с, 3H, CH ₃), 2.47 (м, 2H, CH ₂), 4.21 (т, 2H, CH ₂), 6.93 - 7.74 (м, 11H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₃), 10.6 (с, 1H, NH).

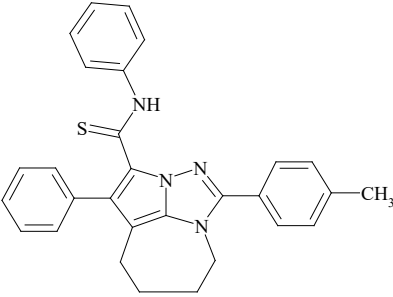
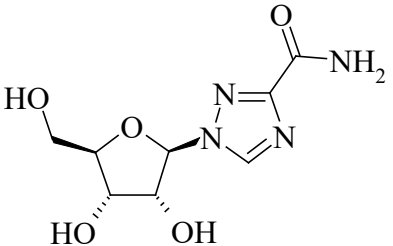
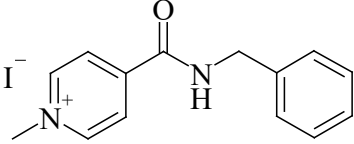
Вивчення протівірусної активності феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,4a-триазадициклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 a**) здійснювали на моношарі культури клітини MDCK, які вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1, скорегованого до необхідної концентрації, сполуку **6 a** та протівірусний засіб Рибавірин (Sigma) або субстанцію препарату Амізон (ресинтезованої у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та переданої нами в Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama), що розчинені в диметилсульфоксиді, додавали у кожну лунку до кінцевої концентрації від 0,1 до 10 мкг/мл. Культивували протягом 48 год, клітини MDCK спостерігали за допомогою мікроскопа. Після додавання 100 мкл 70%-го ацетону кожну лунку витримували при –20 °С протягом 1 год. Після висушування в сушильній шафі додавали 100 мкл 0,4%-го (w/v) розчину SRB (сульфородаміну Б), розчиненого в 1%-й (v/v) ацетатній кислоті. Після 30 хв фарбування розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, 4 рази

промивали 1%-ю (v/v) ацетатною кислотою. Після висушування в кожному лунку додавали 100 мкл 10 мМ розчину Tris (pH 10,5) для розчинення забарвлюючої речовини на дні лунки. Для оцінювання протівірусної активності вимірювали оптичну густина.

В умовах експерименту сполука **6 а** виявила високу протівірусну активність щодо вірусу California/07/2009 (H1N1) (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Протівірусна активність феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
6 а		Flu A (H1N1) California/07/2009	0,47	97	200
Рибавірін		Flu A (H1N1) California/07/2009	8,7	> 320	> 37
Амізон		Flu A (H1N1) California/07/2009	47	> 100	> 2,1

П р и м і т к а: EC₅₀ – 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 у мкг/мл; IC₅₀ – концентрація, за якої інгібування клітин речовиною становить 50%. Виражається у мкг/мл; SI – індекс селективності, що є показником ефективності препарату і виражається співвідношенням IC₅₀ до EC₅₀.

Як впливає з результатів табл. 3, протівірусна активність феніламідів 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а**) спостерігається за введення концентрації, меншої в 18,5 разів порівняно з Рибавірином, та в 10 разів – порівняно з Амізоном. Індекс селективності досліджуваної речовини становить SI = 200. Водночас у Рибавіріну SI > 37, а у Амізоні SI > 2,1.

В и с н о в к и

1. Синтезовано ряд нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H спектроскопії.

2. Під час дослідження протівірусної активності феніламід 1-(*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а**) щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 з'ясовано, що зазначена сполука порівняно з референс-препаратами Рибавірином та Амізоном виявляє виражену протівірусну активність.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського препарату з протівірусною активністю на основі похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Список використаної літератури

1. *Dacso C. C., Couch R. B., Six H. R. et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections // J. Clin. Microbiol. – 1984. – N 20. – P. 833–835.
2. *Bartlett J. G.* 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What's New and What to Expect [Електронний ресурс]. – Published: 23. 09. 2009. – Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/709540_2
3. Emergence of novel swine –origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine –origin influenza A (H1N1) virus investigation team // The New England J. Med. – 2009. – V. 360, N 25. – P. 2605–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>
4. 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. – N 58. – P. 433–435.
5. H1N1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>
6. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/H1N1FLU/cdcresponse.htm>
7. *Myers K.P., Olsen C.W., Setterquist S. F. et al.* Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // Clin Infect Dis. – 2006. – N 42. – P. 14.–20. <https://doi.org/10.1086/498977>
8. *Shope R. E.* Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. – 1931 – N 54. – P. 373–385. <https://doi.org/10.1084/jem.54.3.373>
9. В Україні чекають щонайменше три штами грипу [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.unian.ua/society/409702-v-ukrajini-chekayut-schonaaymenshe-tri-shtami-gripu.html>
10. *Голубка О. С., Онищенко О. В., Мironenko А. П.* Оцінка наслідків тяжких форм грипу та летальності серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009–2010 років в Україні // Профілактична медицина. – 2013. – № 3–4 (21). – С. 55–58.
11. *Вікторов О. П., Широбоков В. П., Матвєєва О. В. та ін.* Протівірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 7–12. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/3006/protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka>
12. *Москалюк В. Д., Сидорчук А. С.* Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 2 (84). – С. 5–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6513>
13. *Трінус Ф. П., Даниленко В. П., Бухтіарова Т. А. та ін.* 4-(*п*-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид – знеболуючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями. Пат. № UA 6752 України на винахід. Опубл. 29. 12. 1994, Бюл. № 8-1.
14. Амізон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91>
15. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona_v_lechenii_i_profilaktike_virusnyh_infektsiy_k_10-letiyu_primeneniya_preparata_v_klinicheskoy_praktike/
16. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Амізон [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298>
17. Рибавирин – официальная инструкция по применению [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/
18. *Демченко С. А., Федченкова Ю. А., Суховєєв В. В., Демченко А. М.* Феніламід (1-*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-2-карботіонової кислоти, що проявляє антивірусну активність по відношенню до вірусу Flu A H1N1 California/07/2009. Пат. № 135687 України на корисну модель. № у 2019 01415. Заявл. 12. 02. 2019; опубл. 10. 07. 2019, Бюл. № 13/2019.
19. *Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др.* Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // ХГС. – 1973. – №11. – С. 1532–1535.
20. *Petersen S., Tietze E.* Reaktionen cyclischer lactimäther mit acylierten hydrazinderivaten // Chem. Ber. – 1957. – V. 90, Is. 6. – P. 909–921. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900609>
21. *Демченко А. М.* Производные 1,4-диарил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента [сd]азулена // ХГС. – 2000. – № 8. – С. 1123–1127.

References

1. *Dacso C. C., Couch R. B., Six H. R. et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections // *J. Clin. Microbiol.* – 1984. – N 20. – P. 833–835.
2. *Bartlett J. G.* 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What’s New and What to Expect // Published: 23. 09. 2009. – Available at https://www.medscape.com/viewarticle/709540_2
3. Emergence of novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team // *The New England J. Med* – 2009. – V. 360, N 25. – P. 2605–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>
4. 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. – N 58. – P. 433–435.
5. H1N1. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>
6. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.cdc.gov/H1N1FLU/cdcresponse.htm>
7. *Myers K. P., Olsen C. W., Setterquist S. F. et al.* Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // *Clin. Infect Dis.* – 2006. – N 42. – P. 14–20. <https://doi.org/10.1086/498977>
8. *Shope R. E.* Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology // *J. Exp. Med.* – 1931 – N 54. – P. 373–385. <https://doi.org/10.1084/jem.54.3.373>
9. V Ukraini chekaiut shchonaimenshe try shtamy hrypu [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.unian.ua/society/409702-v-ukrajini-chekayut-schonaymenshe-tri-shtami-gripu.html>
10. *Holubka O. S., Onyshchenko O. V., Mironenko A. P.* Otsinka naslidkiv tiazhykh form hrypu ta letalnosti sered osib hrup ryzyku v pandemichnomu sezoni 2009 – 2010 rokiv v Ukraini // *Profilaktychna medytsyna.* – 2013. – № 3–4 (21). – S. 55–58.
11. *Viktorov O. P., Shyrobokov V. P., Matvieieva O. V. ta in.* Protivirusni likarski zasoby pry likuvanni hrypu: efektyvnist ta bezpeka // *Ukr. med. chasopys.* – 2010. – № 2 (76). – S. 7–12. Rezhym dostupu: <https://www.umj.com.ua/article/3006/protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka>
12. *Moskaliuk V. D., Sydorchuk A. S.* Diahnostyka ta likuvannia hrypu: suchasni kliniko-patohenetychni aspekty // *Infektsiini khvoroby.* – 2016. – № 2 (84). – S. 5–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6513>
13. *Trinus F. P., Danylenko V. P., Bukhtiarova T. A. ta in.* 4-(n-Benzyl)aminokarbonil-1-metylpirydynii yodyd – zneboliuchyiy zasib z interferonohennymy, protyzapalnymy ta zharonnyzhuiuchymy vlastyostyamy. Pat. № UA 6752 Ukrainy na vynakhid. Opubl. 29. 12. 1994, Biul. № 8-1.
14. Amizon [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91>
15. Effektivnost’ Amizona v lechenii i profilaktike virusnyh infekcij (k 10-letiyu primeneniya preparata v klinicheskoy praktike) [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona-v-lechenii-i-profilaktike-virusnyh-infektsiy-k-10-etiyyu-primeneniya-preparata-v-klinicheskoy-praktike>
16. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Amizon. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298>
17. Ribavirin – oficial’naya instrukciya po primeneniyu [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/
18. *Demchenko S. A., Fedchenkova Yu. A., Sukhovieiev V. V., Demchenko A. M.* Fenilamid (1-para-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyklopenta[cd]azulen-2-karbothionovoi kysloty, shcho proiavlialie antyvirusnu aktyvnist po vidnoshenniu do virusu Flu A H1N1 California/07/2009. Pat. № 135687 Ukrainy na korysnu model. № u 2019 01415. Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 10. 07. 2019, Biul. № 13/2019.
19. *Granik V. G., ZHidkova A. M., Kuryatov N. S. i dr.* Acetali laktamov. VII. Issledovanie alkilirovaniya N-metillaktamov i laktimnyh efirov dimetilsul’fatom // *HGS.* – 1973. – № 11. – S. 1532–1535.
20. *Petersen S., Tietze E.* Reaktionen cyclischer lactimäther mit acylierten hydrazinderivaten // *Chem. Ber.* – 1957. – V. 90, Is. 6. – P. 909–921. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900609>
21. *Demchenko A. M.* Proizvodnye 1,4-diaril-5,6,7,8-tetragidro-2,2a,8a-triazacyklopenta [cd]azulena // *HGS.* – 2000. – № 8. – S. 1123–1127.

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.
Прийнято до друку 8 листопада 2019 р.

С. А. Демченко¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
Ю. А. Федченкова² (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
А. М. Івасенко² (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),
В. В. Суховесв^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
А. М. Демченко^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

³ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-3-КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірин, Амізон, протівірусна активність

А Н О Т А Ц І Я

H1N1 є штамом так званого «свинячого» або «мексиканського» вірусу підтипу А, який досі до кінця не вивчено. Він поширюється як повітряно-крапельним, так і контактено-побутовим шляхом і відомий багатьом країнам світу. Під час пандемічного сезону грипу в Україні спостерігали значну кількість летальних випадків. Слід зауважити, що пацієнти зверталися до лікувальних закладів у край тяжкому стані, що призводило до реєстрації добової летальності у 31,6% випадках.

Вищезазначене зумовило потребу у проведенні необхідних запобіжних заходів на глобальному та національному рівнях. Одним з таких заходів є створення нових лікарських засобів спрямованої дії.

Метою цієї роботи було здійснення синтезу речовин з потенційно протівірусними властивостями в ряду похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (**6 а–е** та **7 а–h**), які було синтезовано кип'ятінням 1-(пара-толil)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азуленів (**5 а** або **5 b**) із відповідними арилізотіоціанатами в середовищі сухого бензену.

Протівірусну активність феніламідів 1-(пара-толil)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 досліджено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Синтезовано ряд нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹Н спектроскопії.

Під час дослідження протівірусної активності феніламідів 1-(пара-толil)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 з'ясовано, що синтезована сполука порівняно з референс-препаратами Рибавірином та Амізоном виявляє виражену протівірусну активність.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського засобу з протівірусною активністю на основі похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти

С. А. Демченко¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
Ю. А. Федченкова² (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
А. Н. Івасенко² (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),
В. В. Суховесв^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
А. М. Демченко^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ГУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», г. Киев

² Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя

³ Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины, г. Киев

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАМИДОВ 1-(ПАРА-ТОЛИЛ)-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-3-КАРБОТИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: производные 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти, Рибавірин, Амізон, антивірусна активність

А Н Н О Т А Ц І Я

H1N1 является штаммом так называемого «свиного» или «мексиканского» вируса подтипа А, который до сих пор до конца не изучен. Он распространяется как воздушно-капельным, так и контактно-бытовым путем и известен многим странам мира.

Во время пандемического сезона гриппа в Украине наблюдали значительное количество летальных случаев. Следует заметить, что пациенты обращались в лечебные учреждения в крайне тяжелом состоянии, что приводило к регистрации суточной летальности в 31,6% случаях.

Вышеизложенное обусловило потребность в проведении необходимых мер на глобальном и национальном уровнях. Одним из таких мероприятий является создание новых лекарственных средств направленного действия.

Целью этой работы был синтез веществ с потенциально антивирусными свойствами в ряду производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты.

Объектами нашего исследования выбраны производные 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты (**6 а-е** и **7 а-г**), которые синтезированы кипячением 1-(*пара*-толил)-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,4а-триазаацетопента[сd]азуленов (**5 а** или **5 б**) с соответствующими арилизоцианатами в среде сухого бензола.

Антивирусную активность фениламида 1-(*пара*-толил)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты по отношению к вирусу Flu A H1N1 California/07/2009 исследовали в Южном исследовательском институте США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Синтезирован ряд новых производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты. Состав и структура всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и методом ЯМР ¹H спектроскопии.

При проведении исследования антивирусной активности фениламида 1-(*пара*-толил)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,4а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты в отношении вируса Flu A H1N1 California/07/2009 установлено, что синтезированное соединение по сравнению с референс-препаратами Рибавирином и Амизоном проявляет выраженную противовирусную активность.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают перспективность разработки нового отечественного лекарственного средства с антивирусной активностью на основе производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаацетопента[сd]азулен-3-карботионовой кислоты.

S. A. Demchenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

Yu. A. Fedchenkova ² (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

A. M. Ivasenko ² (<https://orcid.org/0000-0002-5651-9229>),

V. V. Sukhoveev ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

A. M. Demchenko ^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²Nizhyn Mykola Gogol State University

³Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIVIRAL PROPERTIES DERIVATIVES OF 1-(*PARA*-TOLYL)-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2а,8а-TRIAZACYCLOPENTA[сd]AZULENE-3-CARBOTHIOIC ACID ARYLAMIDES

Key words: derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbothioic acid, ribavirin, amizone, antiviral activity

ABSTRACT

Nowadays, H1N1 – strain of so called «swine» or «mexican» subspecies A virus, which is still not studied, and which spreads through aerosol and contact is known to many world countries. Significant number of lethal cases during influenza pandemic season in Ukraine was observed. It should be noted, that patients went to the hospitals in very severe cases, which is why registered daily lethality is in 31,6% of cases.

Everything listed above had made it necessary to conduct preventive measures on global and national levels. One of such measures is creation of new direct action medicinal agents.

The goal of this work was the synthesis of compounds with potential antiviral properties in variety of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid derivatives.

We have chosen derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid (**6 а-е** and **7 а-г**), which were synthesized by boiling of 1-(*para*-tolyl)-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,4а-triazacyclopenta[сd]azulenes (**5а** or **5б**) with corresponding arylisothiocyanates in dry benzene.

Antiviral activity of phenylamid 1-(*para*-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid against Flu A H1N1 California/07/2009 was researched in Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama).

Variety of new derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid. Composition and structure of all synthesized compounds are proven by data of element analysis and ¹H NMR spectroscopy.

In conducted researches of antiviral activity of phenylamide 1-(*para*-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid against Flu A H1N1 California/07/2009, it was found out, that synthesized compound shows pronounced antiviral activity, compared to reference medicinal agents Ribavirin and Amizon.

Therefore, conducted researches confirm perspective of development of a new domestic medicinal agent with antiviral activity, based on derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene-3-carbotionic acid.

Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net

(Демченко А. М.)