

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.271+547.7:327:615.281.8

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ
МЕМБРАНОТРОПНЫХ КАРКАСНЫХ НОСИТЕЛЕЙ – ПРОИЗВОДНЫХ
АДАМАНТАНА И ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ КЛАСТЕРОВ БОРА (ОБЗОР)

© 2022 г. В. В. Авдеева^{а, *}, Т. М. Гараев^б, Е. А. Малинина^а, К. Ю. Жижин^а, Н. Т. Кузнецов^а

^аИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, 119991 Россия

^бНациональный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, 123098 Россия

*e-mail: avdeeva.varvara@mail.ru

Поступила в редакцию 03.06.2021 г.

После доработки 20.07.2021 г.

Принята к публикации 29.07.2021 г.

Обобщены сведения о соединениях на основе каркасных структур – кластеров бора (бороводороды, карбораны, металлокарбораны) и соединений адамантанового ряда, которые обладают физиологической активностью. Основной упор сделан на противовирусную активность соединений. Рассмотрен механизм возможного действия ингибиторов репликации штаммов вируса гриппа А, обсуждена молекулярная модель ингибитора виропооринов. Предлагаемая модель представляет собой каркасное гидрофобное ядро, выполняющее функцию мембранотропного носителя (кластер бора или фрагмент адамантана), в которое введены физиологически активные функциональные группы. Проанализирована связь структуры каркасного соединения с введенным заместителем с биологически активными свойствами такой молекулярной конструкции.

Ключевые слова: кластерные анионы бора, клосо-бороводородные анионы, боргидриды, каркасные структуры, адамантан, противовирусная активность, аминокислоты

DOI: 10.31857/S0044457X22010020

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач, стоящих перед современной наукой в XXI в., является борьба с социально значимыми вирусными инфекциями, которые оказывают негативное влияние на качество жизни населения. К таким заболеваниям можно отнести вирусные гепатиты (прежде всего В и С), ВИЧ-инфекцию, грипп А, новую коронавирусную инфекцию COVID-19 и др. Вакцинация как метод борьбы с социально значимыми инфекциями не всегда эффективна, а зачастую вовсе не может быть проведена, поэтому в отсутствие вакцины эффективными остаются противовирусные препараты.

Поиск и создание химических соединений, способных эффективно взаимодействовать непосредственно с вирусной частицей и тем самым ингибировать процесс ее репликации, представляются наиболее перспективным методом лечения и профилактики социально значимых вирусных инфекций. Несмотря на то, что для профилактики заболеваний, вызванных вирусом гриппа, ВОЗ готовит ежегодный прогноз для создания сезонных вакцин, заболеваемость и смертность от этой болезни и осложнений после нее остаются высо-

кими во всем мире. В некоторых странах от сезонного гриппа ежегодно страдает до 40% населения, а более 500 тысяч человек во всем мире ежегодно от него умирает. Несмотря на всемирные усилия по созданию средств химиотерапии и вакцин, пандемия 2009/2010 гг., вызванная вирусом гриппа А(H1N1)pdm2009, показала их крайнюю ограниченность и недостаточную эффективность. Новые штаммы высоковирулентного вируса гриппа могут появиться неожиданно и вызвать всемирные пандемии с высоким уровнем заболеваемости и смертности.

К настоящему времени практически все штаммы вируса гриппа А, вызывающие эпидемии, оказались полностью резистентными к римантадину. Ввиду этих причин поиск новых ингибиторов репликации вирусов гриппа является актуальной задачей современной науки. Для ее решения необходим анализ строения известных соединений, обладающих физиологическими свойствами, и проведение корреляций структура–свойство, что позволит определить наиболее перспективные группы соединений на основе каркасных структур для решения поставленной задачи.

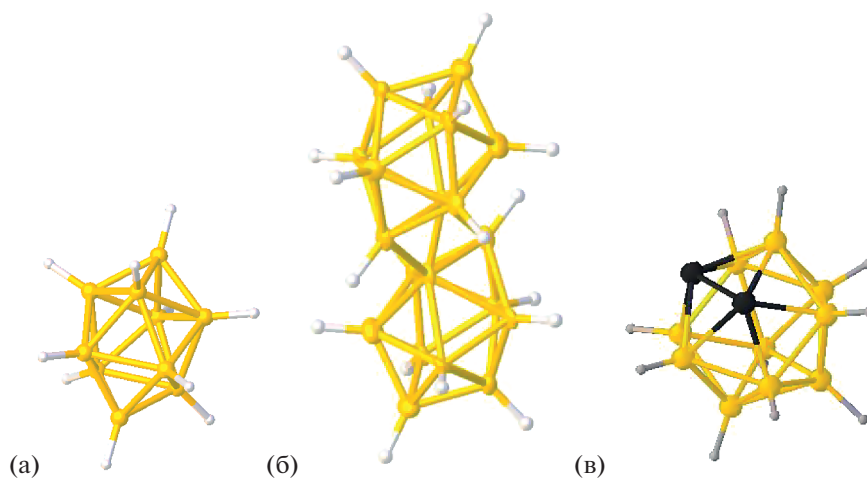


Рис. 1. Строение кластерных анионов бора $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ (а), $[B_{20}H_{18}]^{2-}$ (б) и *o*-карборана $[C_2B_{10}H_{12}]$ (в).

В настоящем обзоре обсуждаются фармакологические свойства соединений на основе трехмерных каркасных неорганических и органических систем, состоящих из атомов бора (полиэдрические кластеры бора, рис. 1) или атомов углерода (соединения алмазанового ряда, рис. 2) соответственно.

Ван-дер-ваальсовы объемы карборанов (148, 143 и 141 Å³ для *орто*-, *мета*- и *пара*-карборана соответственно) сравнимы с объемом алмазана (136 Å³). Наличие в молекуле десяти ВН-групп, не способных образовывать классические водородные связи, делает карборановые кластеры чрезвычайно гидрофобными. При этом гидрофобность карборанильного фрагмента сравнима с гидрофобностью алмазантильной группы и может заметно варьироваться в зависимости от изомера карборана и места присоединения заместителя. Кроме того, электронный эффект карборанильного фрагмента зависит как от изомера карборана, так и от положения заместителя и варьируется от сильного электроноакцепторного для С-замещенных производных до умеренного электронодонорного для В-замещенных производных, что дает возможность в значительной степени изменять свойства соединений на их основе. Все это позволяет рассматривать карбораны как перспек-

тивные фармакофорные группы и использовать их в качестве аналогов алмазана при создании новых лекарственных препаратов [1]. В случае полиэдрических бороводородных анионов, несмотря на хорошую растворимость в воде их солей с катионами щелочных и щелочноземельных металлов, гидрофобный характер В–Н-групп, препятствующий образованию устойчивой гидратной оболочки, придает им скрытый амфифильный характер [2], что также открывает хорошие перспективы для создания препаратов на их основе.

Кластерные анионы бора $[B_nH_n]^{2-}$ ($n = 6–12$) и их аналоги (карбораны, металлокарбораны) [3–11] являются уникальными неорганическими системами, которые предоставляют широкие возможности для создания производных, содержащих различные функциональные группы. Для кластерных анионов бора существует возможность изменения геометрического и электронного строения борного кластера: в дизайне новых соединений могут быть использованы дианионы $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ (двухшапочная архимедова антипризма), $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ (икосаэдр), $[B_{20}H_{18}]^{2-}$ (димерный макрополиэдр), однозаряженные монокарбораны $[CB_{11}H_{12}]^-$ или нейтральные дикарбораны $[C_2B_{10}H_{12}]$. Строение некоторых из указанных борных кластеров представлено на рис. 1. Введение в кластер функциональных групп может приводить к понижению заряда системы и образованию моноанионов или нейтральных соединений. Возможность образования анионных соединений очень важна с точки зрения физиологии, так как позволяет синтезировать натриевые соли целевых соединений, которые обладают высокой растворимостью в воде и низкой токсичностью. Отметим, что широкие возможности варьирования структурой кластерных анионов бора в первую

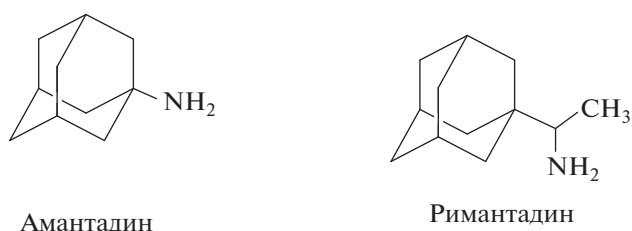


Рис. 2. Строение амантадина и римантадина.

очередь связаны с трехмерной ароматичностью этих объектов [12–14], что позволяет им образовывать большое количество устойчивых замещенных производных с различными функциональными группами.

В свою очередь, органическая химия предоставляет неограниченные возможности изменения структуры каркасных углеродных соединений (в нашем случае соединений адамантанового ряда) для настраиваемых физиологически значимых характеристик конечных соединений. В настоящей работе рассмотрены производные адамантанов, обладающие противовирусной активностью.

Данные, приведенные в настоящем обзоре, позволяют проследить изменение физиологически активных свойств соединений в зависимости от изменения их структуры, определить влияние природы введенного в органический или неорганический каркас заместителя на свойства соединения, а также предположить наиболее перспективную область изменения структуры каркасных производных для поиска новых физиологически активных препаратов, в первую очередь перспективных в ингибировании вирусов гриппа.

ПРОИЗВОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЙ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Адамантановые производные являются структурной основой многочисленных соединений, и их открытие положило начало новой области химии, изучающей подходы к синтезу, а также физико-химические и биологические свойства органических полиэдрических соединений, имеющих практическое применение в фармацевтической промышленности [15, 16]. Производные адамантана востребованы во многих областях медицины, в том числе в системной и местной терапии. Липофильность адамантанового ядра обеспечивает взаимодействие как с биологическими мембранами, содержащими липидный слой, так и с гидрофобными участками белковых молекул, входящими в структуру рецепторов. При введении в структуру фармакофоров фрагментов адамантана улучшаются фармакокинетические профили модифицированных препаратов [17, 18]. Простые аминоадамантаны (амантадин, римантадин) заняли надежное место на фармацевтическом рынке, показав свою эффективность для лечения таких вирусных заболеваний, как грипп А, герпес, гепатит С и ВИЧ [19]. Ведутся также разработки пиразоловых производных адамантана против инфекции ящура [20]. Исследователи установили, что высвобождение вирионов из клеток, инфицированных вирусом ящура, подавлялось амантадином – ингибитором функции виropорина M2 вируса гриппа А [21].

Помимо вируса гриппа римантадин ингибирует репродукцию вируса Синдбис, так как, являясь слабым липофильным основанием, способен повышать рН эндосомального содержимого и препятствовать депротонизации вируса [22]. Препарат адапромин (рис. 3а) [23] активен в отношении вирусов гриппа типа А и В, но обладает большей токсичностью, чем римантадин. Противовирусный препарат тромантадин (рис. 3б) применяется в виде мазей и активен в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов и вируса герпес Зостер (вирус герпеса 3-го типа) [24]. Соединения адамантан- α -аминокислот, в которых адамантан связан с углеродом боковой цепи аминокислоты связью С–С, а карбоксильная группа аминокислоты представлена эфирной или амидной группировкой (рис. 3в и 3г), активны в отношении вируса Синдбис (индекс селективности (SI) равен 2) и вируса гриппа А на уровне римантадина. В отношении вируса гриппа А S-15 активны также алкильные производные аминоадамантана (рис. 3д, 3е, 3ж) [25].

Авторы [26] показали, что триазольные и тетразолевые производные адамантанов обладают высоким уровнем противовирусной активности *in vitro* в отношении лабораторных и циркулирующих сезонных вирусов гриппа А и умеренной активностью в отношении пандемического штамма А(H1N1)pdm2009. Причем тетразолевые производные адамантанов более активны, нежели их триазольные гомологи [27]. Соединения класса азоло-адамантанов обладают высоким уровнем противовирусной активности *in vitro* в отношении римантадин-устойчивого штамма А/PR78/34 (H1N1) (SI > 8) [26, 27]. Однако уровень активности сильно зависит от химической структуры. Так, среди производных 1,2,4-триазолов соединения 1-(3-хлоро-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(1-аминоэтил)-адамантан (рис. 4а) проявляет значительную активность в отношении вируса гриппа А (SI = 10), в то время как адамантановые производные тетразола (рис. 4б, 4в, 4г) демонстрируют высокий уровень активности против вируса гриппа. Как было установлено, положение адамантановой части в тетразольном цикле может играть важную роль в усилении активности соединений этого класса.

Был предложен способ преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда путем введения новых функциональных групп (карбоксильной, гидроксильной, имидазольной, индольной и др.) в аминоадамантановый карбоцикл с использованием для этого аминокислот, пептидов или других физиологически важных соединений [28]. Полученный ряд карбоциклических производных аминокислот и пептидов способен ингибировать высокопатогенные штаммы вирусов гриппа А, включая и такие как А/H1N1pdm09, А/H5N1, А/H3N2 и др.

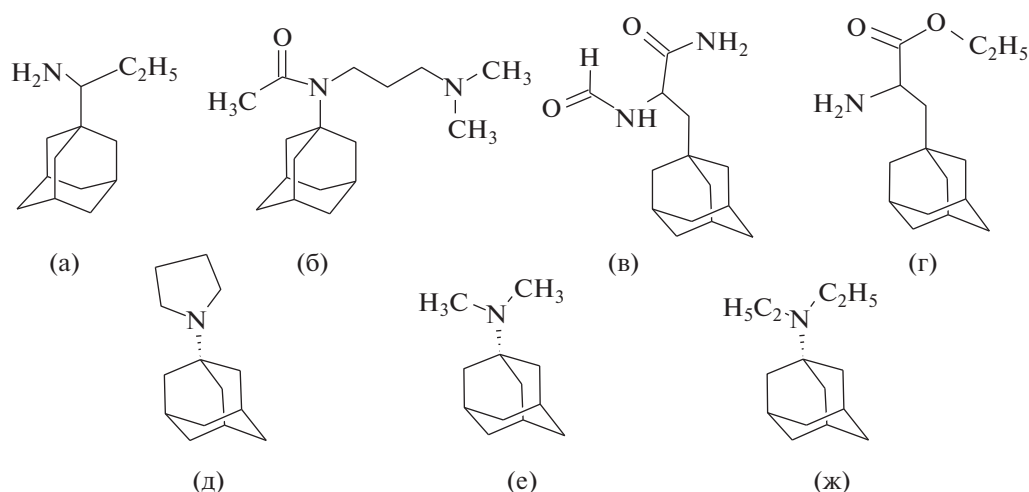


Рис. 3. Производные аминоксадаманта, обладающие противовирусными свойствами.

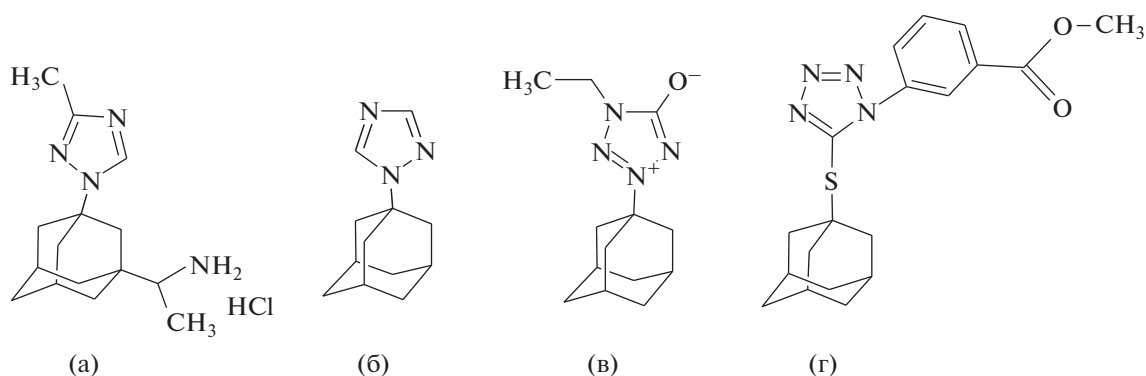


Рис. 4. Триазольные и тетразольные производные адамантанов, обладающие противовирусной активностью *in vitro* в отношении гриппа А.

(рис. 5). При этом токсичность соединений была не выше римантадина, а для ряда соединений даже ниже [29]. Соединения обладают химико-терапевтическим индексом (Si) от 8 до 120 и проявляют вирулицидные свойства в отношении пандемического вируса гриппа А/Н5N1. В культурах клеток Vero-E6 (перевиваемые культуры клеток почки зеленой мартышки, клон 6) и СПЭВ (линия клеток почки эмбриона свиньи) снижение инфекционного титра вируса составило от 3 до 5 логарифмов (lg) по отношению к контролю.

Соединение римантадина с остатком аминокислоты гистидина (рис. 5а) высокоэффективно *in vitro* в отношении вируса гриппа птиц А/duck/Novosibirsk/56/05 (H5N1), обладающего пандемическим потенциалом. Соединение эффективно защищает монослой клеток Vero-E6 в различных схемах внесения препарата, а 50%-ная ингибирующая доза составляет в среднем 0.5 мМ. Противовирусная активность этого соединения превосходит известный отечественный препарат

Арбидол [30]. Для соединения (рис. 5а) был определен механизм действия *in silico* и *in vitro* посредством сравнения результатов молекулярного докинга и противовирусных свойств искусственно созданных мутантов вируса А/PuertoRico/8/34(H1N1) с точечными аминокислотными заменами в трансмембранной области белка М2 [31].

Производное 1,3-адамantanдиуксусной кислоты с двумя остатками этилового эфира треонина N,N-1,3-диациладамантил-диэтилтреонат (рис. 5б) высокоселективно подавляет репродукцию вируса гриппа А и эффективно против штаммов, резистентных к гидрохлориду римантадина [32]. Соединения, содержащие тиенил-карбоновые кислоты (рис. 5в и 5г), подавляют репродукцию вируса гриппа А/IV-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09. Наименьшей ингибирующей дозой (ИД₅₀ 1 мМ) обладает соединение с 1-аминоадамантаном (рис. 5в). Соединения римантадина с остатком метионинсульфона эффективно ингибировали репродукцию эталонного штамма

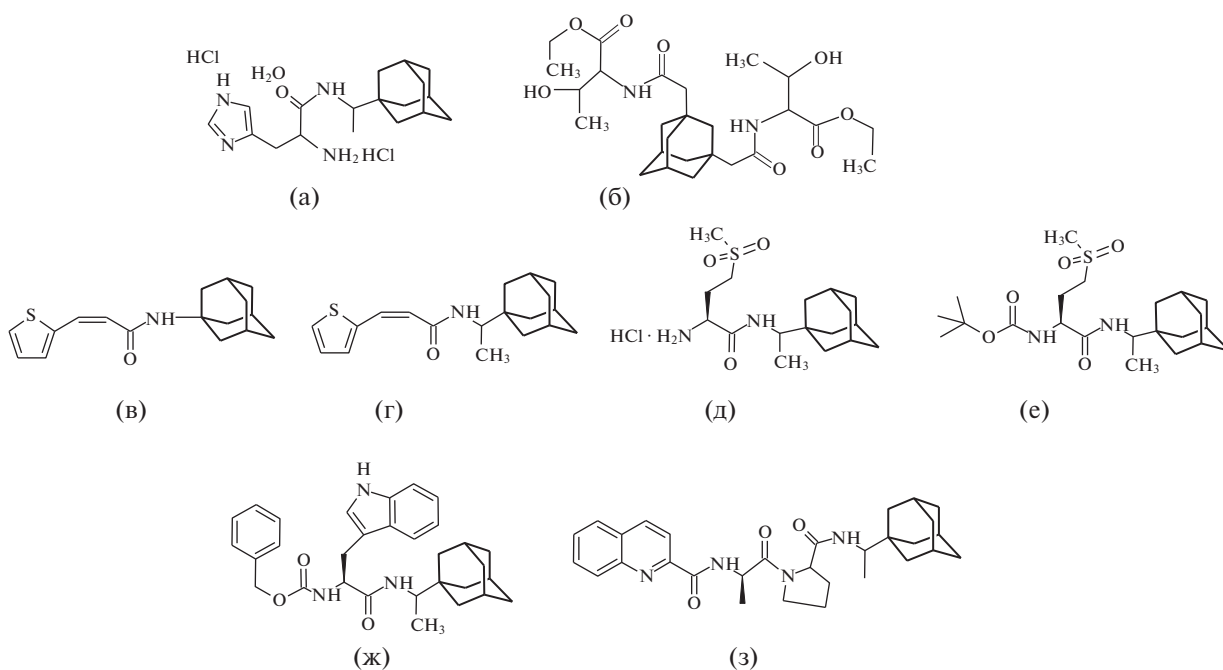


Рис. 5. N-ацилпроизводные аминоксадамантанов, обладающие противогриппозной активностью в отношении штаммов вирусов, резистентных к римантадину.

вируса гриппа A/California/07/2009 (рис. 5д и 5е). Наибольшим противовирусным эффектом обладает соединение на рис. 5е с Вос-блокированной аминоксуппой (ИД₅₀ 0.65 мМ). Молекула соединения N-ациладамантил-пептидов с римантадином имеет бóльшие размеры, чем молекула адамантил-аминоксуппы, но не превышающие внутренний диаметр поры канала M2 вируса гриппа. Соединение римантадина с хинальдил-Ala-Pro-OH (рис. 5з) обладает устойчивым процентом подавления цитопатического действия эталонного штамма вируса гриппа A/California/07/2009 (ИД₅₀ 0.74 мМ) [33].

Авторы [34] синтезировали производные адамантана (римантадин и амантадин), модифицированные глицил-тиазольными (рис. 6а, 6б, 6д и 6е) и глицил-тиазол-тиазольными молекулами (рис. 6в и 6г) и исследовали их противовирусную и противомикробную активность. Соединения с блокированной аминоксуппой глицина Вос-Gly-Thz-амантадин, Вос-Gly-Thz-римантадин (рис. 6а и 6б) растворяли в 20 мл TFA для удаления защитной Вос-группы и также использовали в испытаниях противовирусной и фунгицидной активности. Соединения с дитиазольным мотивом содержали защитную Fmoc-группу (рис. 6с). Испытания показали, что наличие пространственно громоздкой Fmoc-группы не приводит к улучшению противовирусного эффекта аминоксадамантанов: защищенные по α-аминосуппе соединения не проявляют никакой противовирусной активности. Аналог римантадина со свободной α-аминосуп-

пой, включающий тиазольное звено (рис. 6е), продемонстрировал умеренную активность против вируса гриппа A/Hongkong/68 (H3N2). Напротив, аналог амантадина со свободной α-аминосуппой, включающий тиазольный мотив (рис. 6е), не проявляет противовирусного эффекта. Результаты показывают, что ни тиазольный цикл, ни свободная аминоксуппа не являются решающими для противовирусной активности. Соединение Gly-Thz-римантадин (рис. 6е) в двух испытанных концентрациях (10 и 60 мМ) показало очень хорошую противогрибковую активность против модельного штамма грибка *Yarrowia lipolytica*.

Другие соединения не обладают противогрибковой активностью. Все соединения не проявляют активности против модельных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Спиропроизводные адамантана способны ингибировать штаммы вируса гриппа A(H1N1), A(H2N2) и A(H3N2) в концентрациях ~55 мкг/мл. Соединения (рис. 7) также проявляли активность на уровне 115 мкг/мл в отношении ВИЧ-1 *in vitro*, однако эти соединения не были эффективны против ВИЧ-2. Более того, активность анти-ВИЧ-1 проявлялась только для спирошестичленных аналогов, но не обнаруживалась для спиропятичных [35].

В последние годы интерес ученых вызывает синтез адамантилсодержащих нуклеиновых оснований и родственных им соединений и изуче-

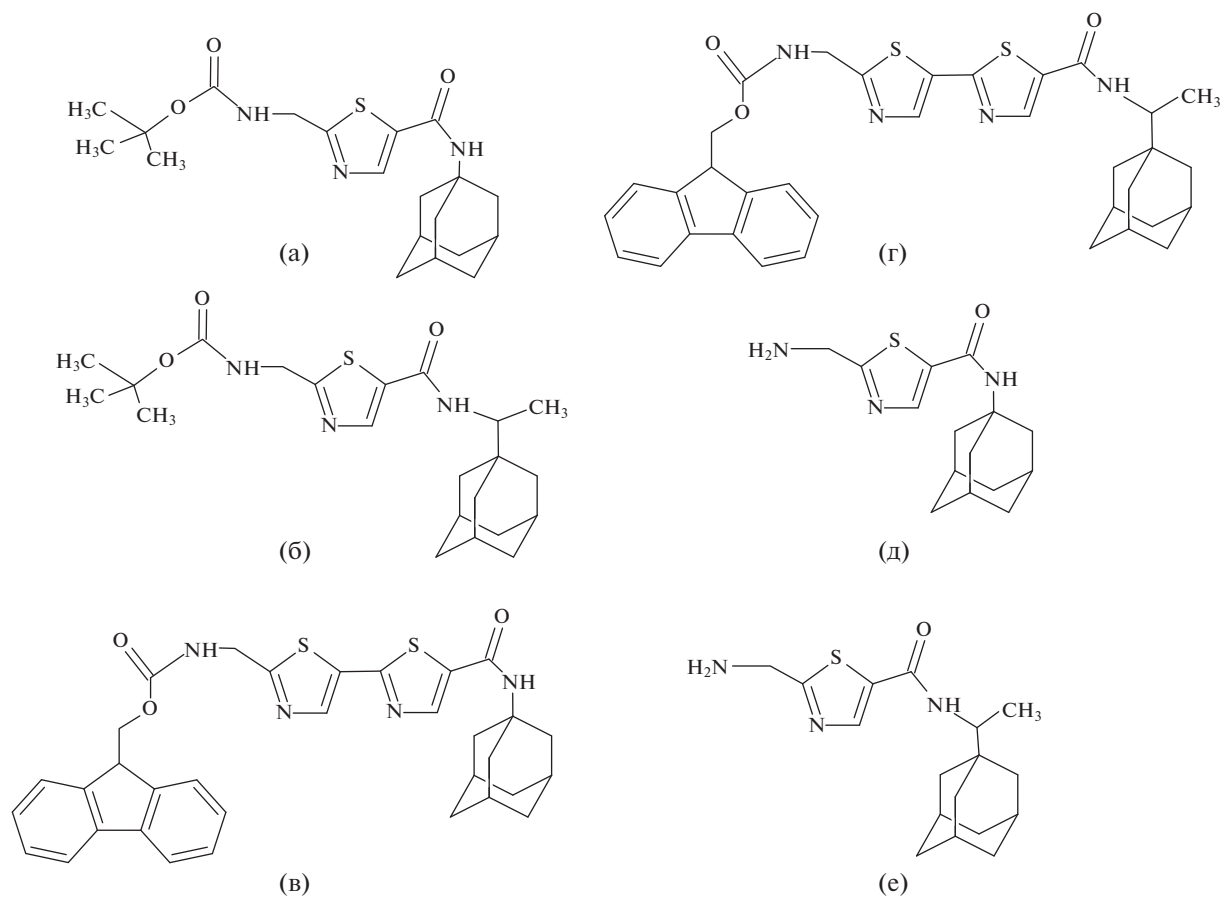


Рис. 6. Производные адамантана, содержащие тиазольный мотив.

ние их способности ингибировать репликацию ВИЧ-1. В частности, такие производные способны облегчить транспорт лекарственного средства через биологические мембраны. Производное 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидин, AZT), содержащее фрагмент адамантана в положении 5'-нуклеозида (рис. 8а), легче, чем нативный AZT, проникает в ткани головного мозга, где вирус ВИЧ непосредственно повреждает оболочку и ткани головного мозга [36]. Известны и другие производные AZT, модифицированные молекулой адамантана [37], такие как 3'-(1-ада-

мантил)тиоуреидопроизводное тимидина (рис. 8б) и производное по фосфатной группе, полученное взаимодействием (1-адамантилфосфонил)фосфата с монофосфатом азидотимидина (рис. 8в).

Подобно протонному каналу M2 вируса гриппа А важную роль в воспроизводстве вирусных частиц вируса гепатита С (HCV) играет ионный канал р7. Неструктурный белок р7 HCV состоит из 63 а. о. и имеет два трансмембранных домена (TM1 и TM2) [38]. Шесть субъединиц р7 образуют гексамерный агрегат, локализующийся преимущественно во внутриклеточных мембранах, который в опытах *in vitro* проявляет функцию ионного канала, необходимую для сборки вируса и оптимального выхода из инфицированных клеток путем изменения кислотно-щелочного равновесия внутриклеточных везикул [39]. Ранее было определено, что функционирование ионного канала р7 может быть блокировано небольшими молекулами-ингибиторами, в частности производными адамантана, что приводит к значительному спаду воспроизводства вирусных частиц [40].

Более объемные структуры карбоциклических производных пептидов активны в отношении ингибирования репликации вируса гепатита С [4].

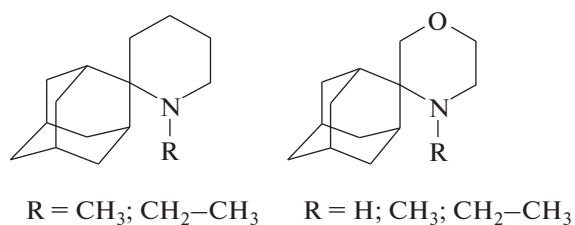


Рис. 7. Спиропроизводные адамантана, обладающие противовирусной активностью в отношении гриппа А и ВИЧ-1.

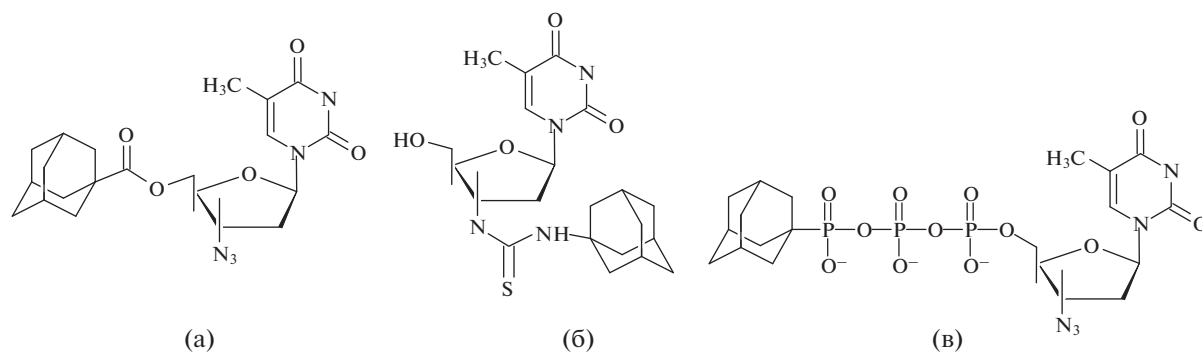


Рис. 8. Адамантилсодержащие производные AZT, способные ингибировать репликацию ВИЧ.

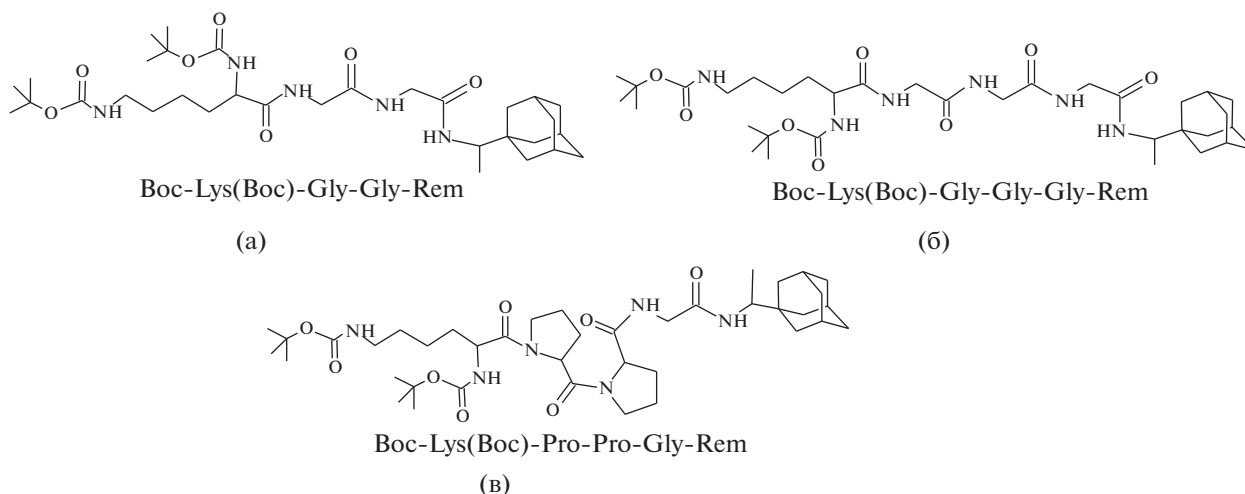


Рис. 9. Структурные формулы 1-(1-адамантил)этиламин-N,N-ди-трет-бутилоксикарбонилпептидов, способных ингибировать репликацию HCV *in vitro*.

Молекула карбоцикла аминоксантадина, обеспеченная дополнительными функционально активными группами, в процессе взаимодействия с трансмембранным доменом белка p7 HCV способна нарушить процесс транспорта ионов через мембрану. Источником таких функционально активных групп могут быть пептидные остатки, присоединенные к римантадину методами пептидного синтеза [41].

Синтетические соединения, представленные на рис. 9, проявляют значительно меньший токсический эффект по сравнению с римантадином на культуре клеток СПЭВ. Причем соединение (рис. 9б) обладает наименьшей токсичностью, а также проявляет вирулицидную активность в отношении HCV. Снижение инфекционного титра происходит более чем на пять десятичных логарифмов (10000 раз) по отношению к вирусному контролю *in vitro*.

Основной предполагаемый механизм противовирусного действия, по-видимому, сходен с

действием амантадина на ионный канал p7 HCV [42]. По крайней мере, ионный канал p7 HCV представляет собой наиболее вероятную мишень для предлагаемых соединений. Остаток карбоцикла адамантана в этом случае, очевидно, исполняет роль носителя, к которому “прицеплена” функционально активная группа соответствующего пептида. Это согласуется с предложенным дизайном универсальной молекулярной модели ингибитора виропорина.

ПРОИЗВОДНЫЕ КЛАСТЕРНЫХ АНИОНОВ БОРА, ОБЛАДАЮЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес к химии кластерных анионов бора обусловлен в первую очередь возможностью использования соединений на основе кластеров бора в медицине. Это направление исследований включает поиск путей синтеза замещенных производных кластерных анионов бора для получения новых препаратов для диагностики и терапии онко-

заболеваний (в частности, для борнейтронозахватной терапии и бинарной терапии и т.д. [43–45]), контрастных агентов для МРТ-диагностики [46], получения соединений с противомикробной и противовирусной активностью [47] и др.

Одним из важнейших требований к получению препаратов с фармакологической активностью является селективность доставки препарата бора к биологической мишени, в связи с чем стратегия создания новых борсодержащих веществ для терапевтических целей основана на введении в кластер бора эффективных транспортных групп. Для реализации этого подхода необходима разработка методов, позволяющих проводить модификацию соединений кластерных анионов бора в мягких условиях и получать устойчивые в биологических средах продукты.

Введение кластерных анионов бора в биомолекулу приводит к резкому изменению гидрофильных и липофильных свойств, что дает возможность регулировать поведение полученных соединений в биологических средах. *Клозо*-декаборатные и *клозо*-додекаборатные анионы $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ и $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ проявляют гидрофильные свойства, тогда как дикарбододекаборан $[C_2B_{10}H_{12}]$ – ярко выраженный гидрофобный характер, что позволяет карборансодержащим биомолекулам эффективно связываться с гидрофобными областями протеинов, в частности рецепторов [48]. Создание биомолекул, содержащих кластерные анионы бора, позволяет добиться повышенной *in vitro* стабильности полученных соединений.

Наиболее изученной областью применения кластерных анионов бора и карборанов является их использование для **целей борнейтронозахватной терапии (БНЗТ)**. В основе БНЗТ лежит ядерная реакция взаимодействия стабильного изотопа бора-10 с тепловыми нейтронами ($E_n = 0.025$ эВ, сечение захвата ^{10}B 3890 барн). Образующиеся в результате реакции $^{10}B(n_{th}, \alpha, \gamma)^7Li$ частицы – ядра гелия (альфа-частицы) и ядра отдачи лития-7 – обладают в тканях высокой линейной потерей энергии (соответственно 200 и 350 кэВ/мкм) и небольшим суммарным пробегом (~14 мкм), соизмеримым с диаметром одной клетки. В случае же селективного накопления бора-10 в опухолевых клетках может быть достигнут избирательный радиационный эффект на клеточном уровне. В идеальном случае разрушаются только опухолевые клетки, включая сколь угодно мелкие метастазы, без повреждения нормальных тканей в облучаемом объеме. Ключевой остается задача создания борсодержащих препаратов, способных избирательно доставлять в клетки злокачественных опухолей терапевтическое количество бора-10, обеспечивать его оптимальное микрораспределение и оставаться в клетках в течение необходимого для облучения периода времени. Работы в этой обла-

сти ведутся интенсивно (например, [49–54]) и требуют отдельного рассмотрения, что выходит за рамки настоящего обзора. Кластерные анионы бора пригодны для достижения этих целей по причине своей высокой химической и биологической стабильности, большого содержания бора в молекуле, низкой токсичности и возможности получения водорастворимых соединений (например, натриевых солей производных кластерных анионов бора). Следует отметить, что димерный кластерный анион бора $[транс-B_{20}H_{18}]^{2-}$ [55–57] содержит в своем составе 20 атомов бора (рис. 1) на один анион и имеет существенное преимущество по сравнению со многими другими борводородными анионами и гетероборанами при получении соединений, пригодных для целей БНЗТ. В связи с этим изучение реакционной способности димерного аниона $[транс-B_{20}H_{18}]^{2-}$ и его производных представляет особенный интерес.

Синтезировано большое количество карборановых аналогов разнообразных **стероидных соединений**. Стероиды часто выступают в качестве гормонов, взаимодействующих со специфическими рецепторами. От гидрофобного характера стероидов зависит эффективность их связывания с рецепторами. Введение в биомолекулу карборанового фрагмента способствует сильному увеличению ее гидрофобности, что приводит к усилению биологической активности данных соединений. В частности, синтезированы карборансодержащие аналоги 17-эстрадиола (рис. 10а) [58], холестерина (рис. 10б) [59], 4,5-2Н-дигидротестостерона (рис. 10в) [60].

Ряд производных карборанов были протестированы в качестве потенциальных **антагонистов** [58, 61] и **агонистов** [58, 62] **рецептора эстрогена** (рис. 11а, 11б). Основной акцент был сделан на синтезе аналогов эстрадиола, содержащих кластерное ядро, что позволяло полученным соединениям проявлять сильные гидрофобные взаимодействия с рецептором эстрогена. Было изучено влияние типа изомера карборана и природы заместителя у карборанового кластера на биологическую активность.

Карборановые аналоги ретиноидов [63, 64] представляют интерес в области **дерматологии и онкологии**. Введение в ретинобензойные кислоты объемной гидрофобной карборановой группы способствует появлению антагонистического эффекта. Синтезированы и изучены биологические свойства различных дифениламинов, связанных с карборанами (рис. 12). Ряд соединений проявлял сильную агонистическую активность при концентрациях 10^{-8} – 10^{-9} моль. Результаты показывают, что карбораны применимы в качестве гидрофобных фрагментов биологически активных молекул.

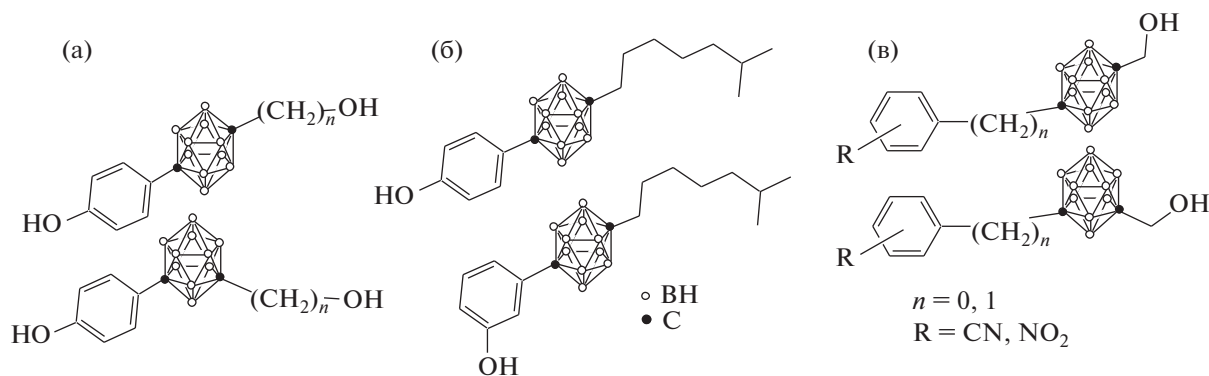


Рис. 10. Карборансодержащие аналоги 17-эстрадиола (а), холестерина (б) и тестостерона (в).

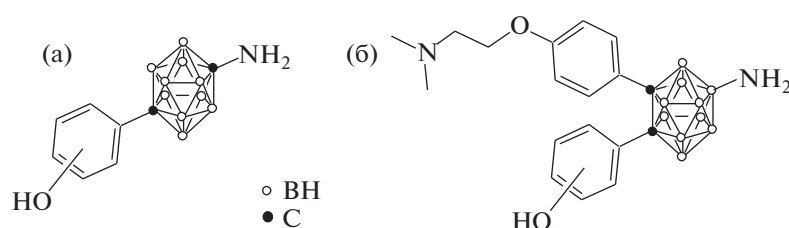


Рис. 11. Карборансодержащие агонисты (а) и антагонисты (б) рецептора эстрогена.

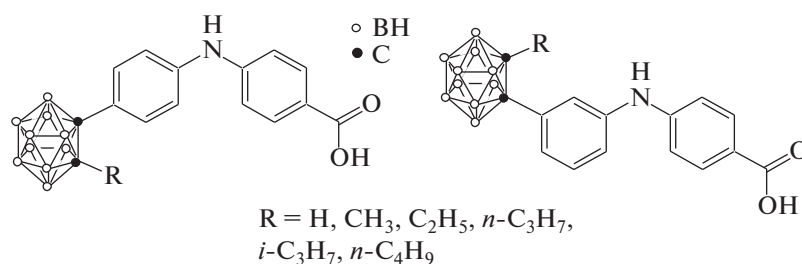


Рис. 12. Карборансодержащие производные ретиноидов.

Синтезированы новые типы производных аденозина и 2'-деоксиаденозина, содержащие кластеры бора в положениях C2', N6 или C8 [65]. Некоторые из них представлены на рис. 13. Изучено влияние этих модифицированных соединений на функцию тромбоцитов. Модификация аденозина в положении C2 *para*-карбораном приводит к эффективному ингибированию функции тромбоцитов, включая агрегацию, секрецию белка и экспрессию P-селектина, индуцированную тромбином или ADP. Полученные результаты способствуют созданию нового класса аналогов аденозина, модулирующих активность тромбоцитов крови человека.

Еще одной областью применения соединений на основе кластерных анионов бора является создание биоконъюгатов на основе карбораниль-

ных фосфонатов [66, 67]. Существует два подхода к синтезу подобных биомолекул: создание соединений, в которых фосфонатная группа напрямую связана с карборановым кластером (рис. 14а, 14б) или отделена от кластера спейсерной группой (рис. 14в). Карборанильные фосфонаты проявляют высокую **антихолинэстеразную активность**. Соединения, в которых фосфонатная группа напрямую связана с карбораном, проявляют **гаметоцидную активность**, тогда как молекулы, в которых фосфонатная группа соединена с кластером через атомы серы или селена, проявляют бактерицидную активность. Карборанильные моно- и дифосфонаты, связанные в олигонуклеотидные последовательности, могут служить в качестве агентов для олигонуклеотидной терапии из-за

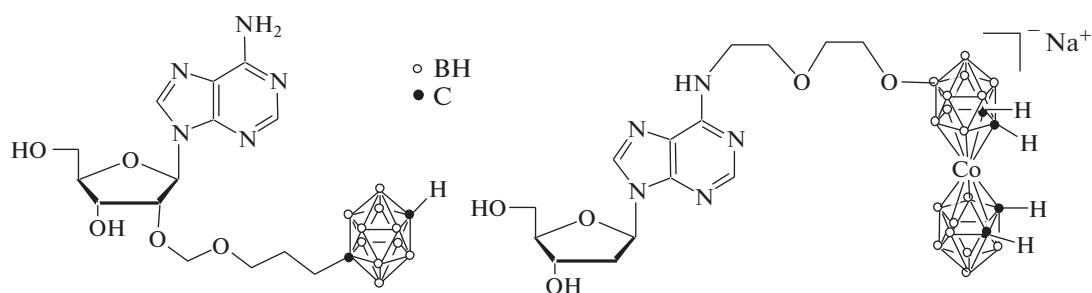


Рис. 13. Карборансодержащие производные аденозина и 2'-деоксиаденозина.

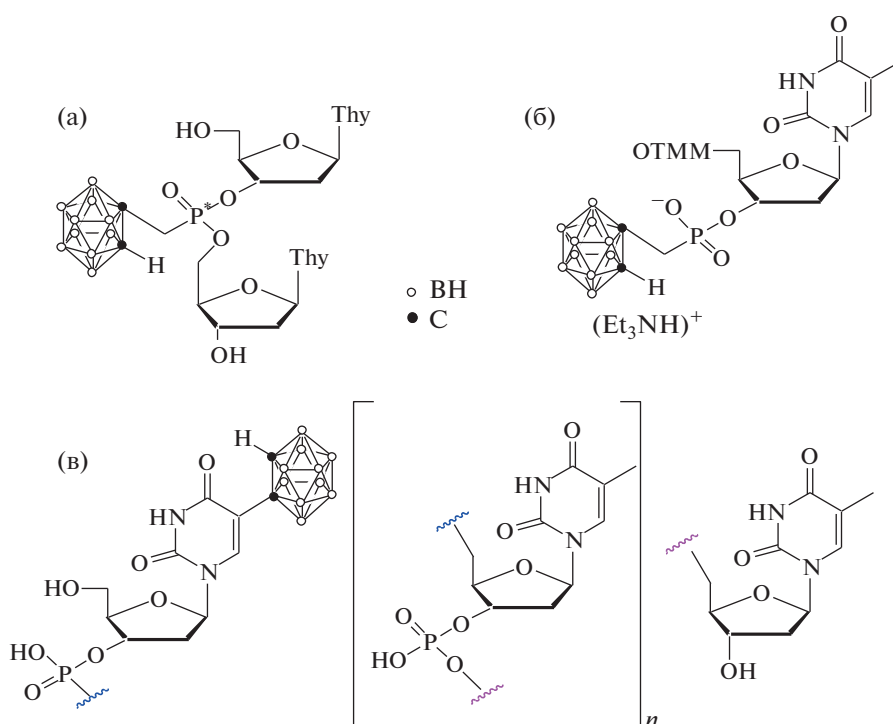


Рис. 14. Карборансодержащие фосфонаты.

повышенной сопротивляемости к усвоению нуклеазами.

Изучено **противомикробное действие** некоторых производных кластерных анионов бора и карборанов. В работе [68] синтезирован ряд производных *o*-карборанов и анионные дикарболлиды *нидо*-типа, изучена их антимикробная активность (рис. 15). Почти все исследованные моноанионы дикарболлида активны *in vitro* против грибов, таких как *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Tricophyton asteroides*, а также против грамположительных бактерий. Из соотношений структура–активность авторы пришли к выводу, что введение липофильных алкильных групп (C_5 – C_{17}) или *o*-карборанильных групп к гидрофильным дикарболлидным анионам приводит к

антимикробной активности, в то время как большинство производных карборана демонстрирует низкую активность, за исключением amino- и хлорпроизводных, которые, как оказалось, активны по отношению к *Tricophyton asteroides* и грамположительным бактериям.

В работе [69] изучена активность *o*-карборанилаланина (рис. 16) – высоколипофильного аналога аминокислоты фенилаланина – против различных патогенов растений. *o*-Карборанилаланин показал высокую активность (значения МИС в диапазоне от 0.00015 до 0.32 мкМ, что более чем в 1000 раз выше, чем у тридеморфа – фунгицида селективного ингибитора зооспор) против всех бесполок спор *Plasmopara halstedii*.

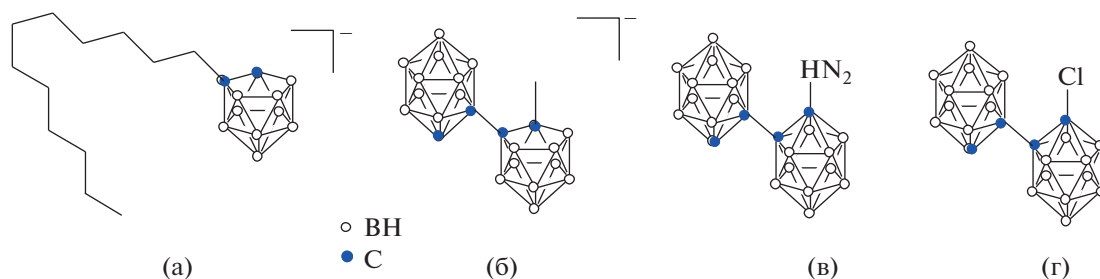


Рис. 15. Производные карборанов и анионные дикарболлиды *нидо*-типа с противомикробной активностью.

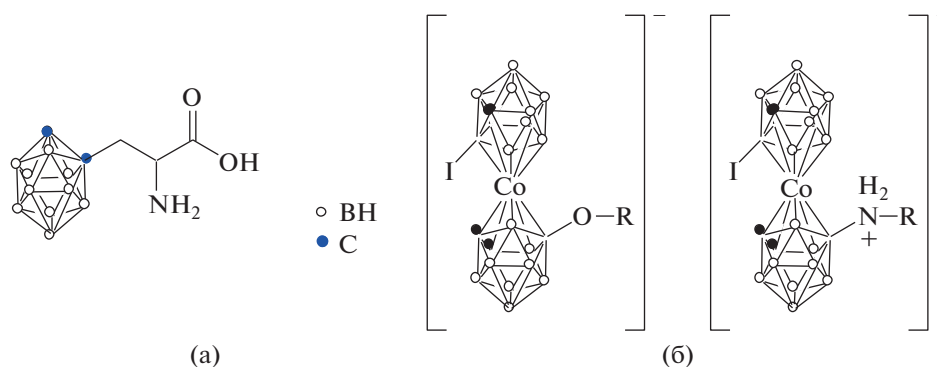


Рис. 16. Строение *о*-карборанилаланина (а) и металлокарборановых производных, активных в отношении *Y. enterocolitica* и *P. aeruginosa* (б).

Синтезированы металлокарборановые производные (рис. 16б), обладающие антибактериальной активностью против methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Y. enterocolitica* и *P. aeruginosa* [70, 71].

В работе [72] синтезирован ряд ионизидных производных карборана, содержащих 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан, 1,7-дикарба-*клозо*-додекаборан, 1,12-дикарба-*клозо*-додекаборан или 7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборатный анион. Соединения были протестированы *in vitro* против штамма *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) H37Rv и его мутанта (Δ katG), дефектного по синтезу каталазы-пероксидазы (KatG). N'-((7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборанил)метилиден)изоникотиногидразид (рис. 17а) проявил наивысшую активность в отношении штамма Mtb дикого типа (MIC₉₉ = 0.33 мкМ (Mtb), MIC₉₉ ≥ 660 мкМ (Δ katG)).

В работе [73] изучены противомикробные свойства *in vitro* бис-дикарболлида кобальта [3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂]⁻ и натриевых солей его производных [3,3'-Co(8-R(CH₂CH₂O)₂-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)]⁻ (R = -OOCCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃). Полученные результаты показали, что среди исследованных соединений соединения с R = -OCH₂CH₃ (рис. 17б) проявляют наивысшую антимикробную активность, которая равна или даже выше активности коммерчески доступного

антибиотика широкого спектра действия тиамфеникола. Установлено, что бис-дикарболлид кобальта проявляет сравнительно более низкие антибактериальные и противогрибковые свойства по сравнению с его производными. С практической точки зрения авторы подчеркивают, что метициллинрезистентный штамм *Staphylococcus aureus* (TSA MRSA), полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Candida* spp. чувствительны к указанным на рис. 17б соединениям.

Авторами [74] синтезированы производные тимина, содержащие *орто*-карборан, *пара*-карборан и *нидо*-карборановые кластеры (рис. 18). Обнаружено, что полученные соединения являются ингибиторами бактериальных ферментов и могут быть использованы в качестве новых противотуберкулезных препаратов.

Ряд амидов и производных дибораоксазолов, содержащих *клозо*-додекаборатный анион (рис. 19), которые можно рассматривать как 3D-аналоги бензоксазолов, были синтезированы и исследованы на предмет противомикробной активности [75] против грамотрицательных (*Neisseria gonorrhoeae*) и грамположительных (*S. aureus* и *E. faecalis*) бактерий. Диборагетероциклы показали высокую специфическую активность против *N. gonorrhoeae*, но низкую активность против грамположительных бактерий.

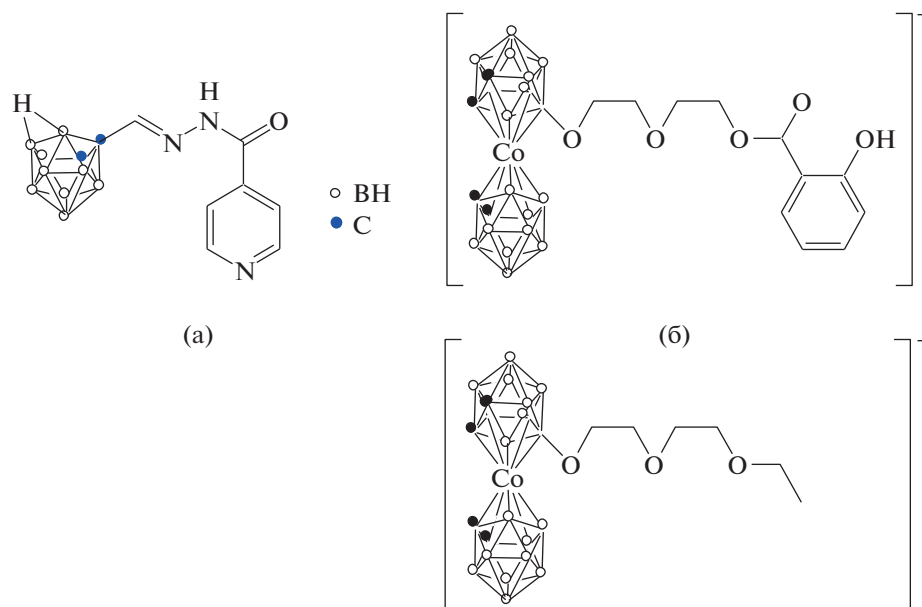


Рис. 17. Строение ионизидного производного 7,8-дикарба-нидо-ундекаборана (а) и производных бис-дикарболлида кобальта $[3,3'\text{-Co}(8\text{-R}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]^-$ (б).

Синтезирована серия новых аналогов пенициллина G, содержащих липофильные *орто*-, *мета*- или *пара*-карборан вместо фенильного кольца [76]. Аналоги пенициллина G получены путем амидирования 6-аминопенициллановой кислоты (6-АРА) активными эфирами N-сукцинимидила, содержащими *орто*-, *мета*- или *пара*-карборан. Альтернативно были синтезированы аналоги, содержащие *орто*- или *пара*-карборан с использованием хлорангидридов *орто*- или *пара*-карборановых кислот. Полученные таким образом соединения тестировали *in vitro* против грамполо-

жительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Самым мощным ингибитором роста грамположительных бактерий было соединение, содержащее *пара*-карборановый кластер (рис. 20) (*S. aureus*, MIC 64 мкг/мл). Соединения, содержащие *орто*- или *мета*-карборан, соответственно, были менее активны в отношении *S. aureus*.

Серия производных N-алкиламмония 8-диэтиленгликоль-бис-дикарболлида кобальта (рис. 21) была получена прямым методом [77]. Антибактериальная и противогрибковая активность семи производных обнаружена на основании определения минимальных ингибирующих концентраций (MIC₈₀). Рост *S. aureus* подавлялся с высокой селективностью в присутствии соединения с Nu = NH₃ в концентрации 3.8 мг/л. Авторы отмечают абсолютную избирательную активность соединения с Nu = NH₂CH₃ в ингибировании роста нитчатого гриба *Trichosporon cutaneum*.

Ряд соединений, содержащих карборановые кластеры, был протестирован на наличие **противовирусной активности**. В частности, ряд конъюгатов *пара*-карборана [78], *орто*-карборана [79] и бис(1,2-дикарболлид)кобальта [80] с 5-этинил-уридином были получены по реакции кросс-сочетания Соногашира соответствующего борсодержащего терминального алкина и 5-йод-нуклеозида. Строение некоторых соединений представлено на рис. 22. Изучена активность полученных соединений против вирусов HCMV,

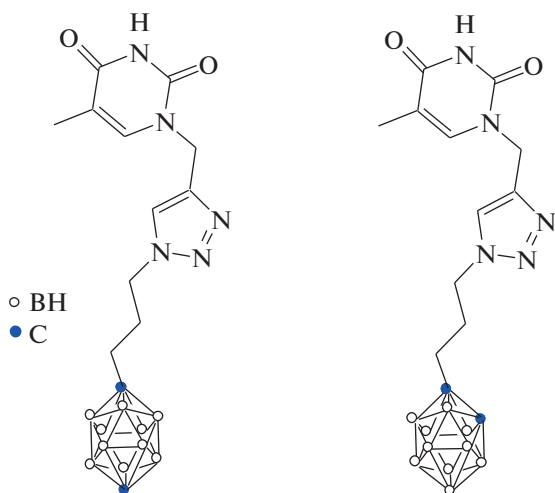


Рис. 18. Строение карборанисодержащих производных тимина.

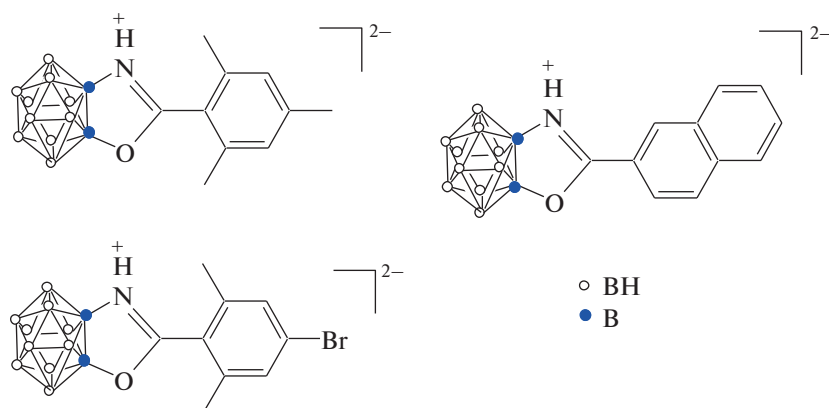


Рис. 19. Производные дибороксазолов, содержащих *клозо*-додекаборатный анион.

EMCV, HPIV-3, HSV-1; соединения продемонстрировали цитотоксичность от низкой до умеренной в нескольких клеточных линиях. Наиболее активным соединением является 5-[(1,12-дикарба-*клозо*-додекаборан-2-ил]-20-дезоксисуридин (рис. 22в); для этого соединения было установлено IC_{50} 5.5 мМ с индексом селективности выше 180. Обнаружено, что соединение проявляет противовирусную активность против HCMV и не активен против HSV-1, HPIV-3 или EMCV [78].

Кроме того, получены конъюгаты на основе *клозо*-додекаборатоаминов в качестве универсальных синтонов, включая *бис*(*клозо*-додекабораты), конъюгаты *клозо*-додекабората с липидами и с ненатуральным нуклеозидом 8-аза-7-деаза-2'-деоксиаденозином (рис. 23) [81]. Соединения показали низкую или умеренную токсичность, однако оказались неэффективными против вирусов — не обнаружена активность против HSV-1, HPIV-3, EMCV, VSV, HCMV.

Недавно обнаружено [82–84], что новый класс производных *бис*(1,2-дикарболлид)кобальта является действенным специфическим и селективным конкурентным ингибитором протеазы ВИЧ

(рис. 24). Наиболее активное соединение (рис. 24а) проявляет высокую активность против ВИЧ и не оказывает токсического действия на культуру клеток (IC_{50} = 100 нМ) [82].

Родственные производные *бис*(1,2-дикарболлид)кобальта изучены в работах [83, 84] (рис. 24б–24г). Замещенные металлокарбораны являются мощными специфическими и селективными конкурентными ингибиторами протеазы (PR) дикого типа и мутированных PR ВИЧ. Авторы объясняют их способность ингибировать множество устойчивых к ингибиторам протеазы видов PR благодаря их новому способу связывания на сайтах связывания за счет участия в диводородных связях и их способности регулировать положение металлокарборанового остова в субстрате PR ВИЧ. Авторы подчеркивают, что кластеры бора являются многообещающими фармакофорами для мощного специфического ингибирования устойчивых к лекарствам мутантов протеазы ВИЧ.

Описан синтез нового ингибитора нейраминидазы — карборансодержащего эфира карбоновой кислоты осельтамивир (Oseltamivir), описаны его физико-химические и спектральные характе-

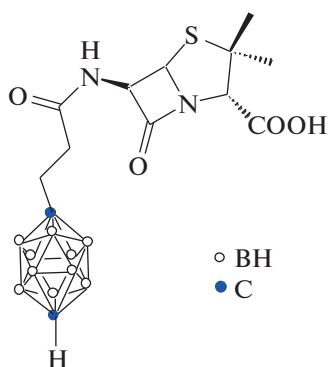


Рис. 20. Аналог пенициллина G, содержащий *пара*-карборан.

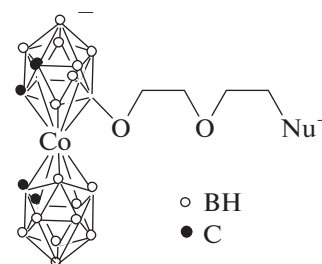


Рис. 21. Производные N-алкиламмония 8-диэтиленгликоль-*бис*(дикарболлид)кобальта. Nu = NH₃, NH₂CH₃, NH(CH₃)₂, N(CH₃)₃, NH₂C₂H₅, NH(C₂H₅)₂, N(C₂H₅)₃.

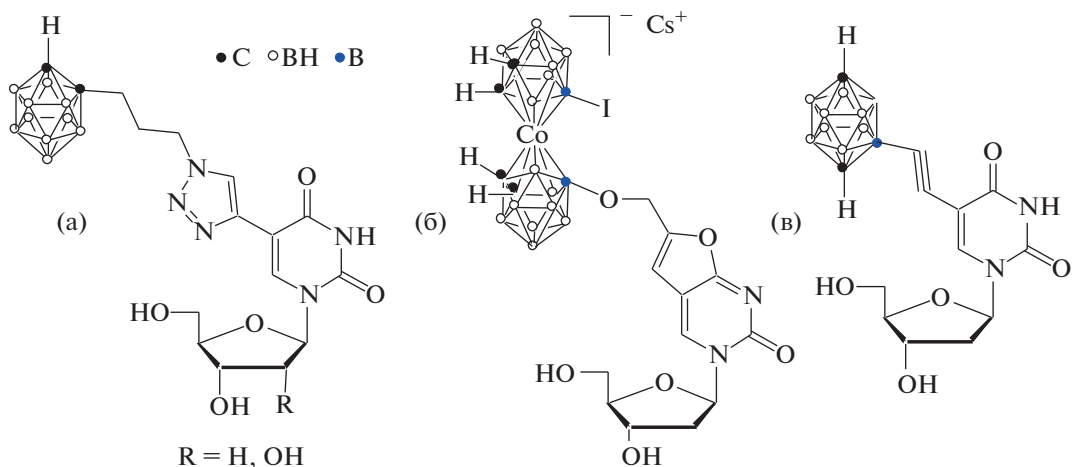


Рис. 22. Структура нуклеозидных конъюгатов, содержащих *орто*-карборан (а), *бис*(1,2-дикарболлид)кобальт (б), *пара*-карборан (в).

ристики [85] (рис. 25). Карборановый аналог осельтамивира оказался на порядок менее активным, чем его предшественник — соответствующий этиловый эфир, который является активным ингредиентом фармацевтических препаратов, используемых в профилактике и терапии гриппа.

В завершение обзора отметим несколько примеров, которые оправдывают сравнение фармакологических свойств неорганических и органических трехмерных систем, к которым относятся кластеры бора и адамантаны. Проведение аналогий в структурах и свойствах соединений является инструментом, необходимым для дизайна новых соединений [86]. В работе [87] проведено сравнение активности фенильных производных *мета*- и *пара*-карборана с аналогичным производным адамантана (рис. 26) по отношению к

связыванию с эстрогеном. С помощью метода биолюминесценции показано, что производное 4-фенил-*пара*-карборана проявляет наибольшую активность среди других карборановых аналогов и в 10 раз более активно, чем 17-эстрадиол. Производное 4-фенил-*пара*-карборана проявляет транскрипционную активность в диапазоне концентраций от 1×10^{-10} до 1×10^{-8} моль, и его действие сравнимо с действием аналогичного производного адамантана (рис. 26а). Антагонисты эстрогенного рецептора широко используются при лечении рака молочной железы.

Авторы [88] синтезировали 48 аналогов ингибитора роста клеток *Mycobacterium tuberculosis* SQ109, в которой этилендиаминовый линкер заменен на окса-, тиа- или гетероциклические группы, содержащие адамантан или 1,2-карборан. Некоторые представители соединений представлены на рис. 27. Соединения были протестированы против *M. tuberculosis* (H37Rv и/или Erdman), *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trypanosoma brucei* и двух линий клеток человека (эмбриональной почки человека HEK293T и гепатоцеллюлярной карциномы). Наиболее сильная активность была обнаружена против *T. Brucei* — возбудителя африканского трипаносомоза человека, это было обнаружено у 15 аналогов SQ109, которые были более активны, чем SQ109, в ингибировании роста клеток, имея значение IC_{50} всего 12 нМ (5.5 нг/мл) и индекс селективности ~ 300 . Карбораны были менее активны в отношении *M. tuberculosis*, но, что удивительно, обладали активностью ($IC_{50} \sim 2$ мкг/мл) против грамотрицательных бактерий *E. coli*.

В работе [89] проведено сравнение биоизостеров на основе одностипных производных адамантана и *орто*-, *мета*- и *пара*-карборана и изучено

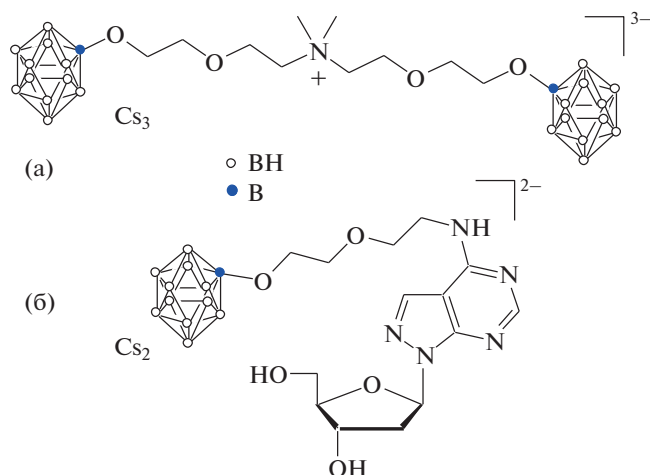


Рис. 23. Конъюгаты *клозо*-додекаборатного аниона с липидами (а) и неприродными нуклеозидами (б).

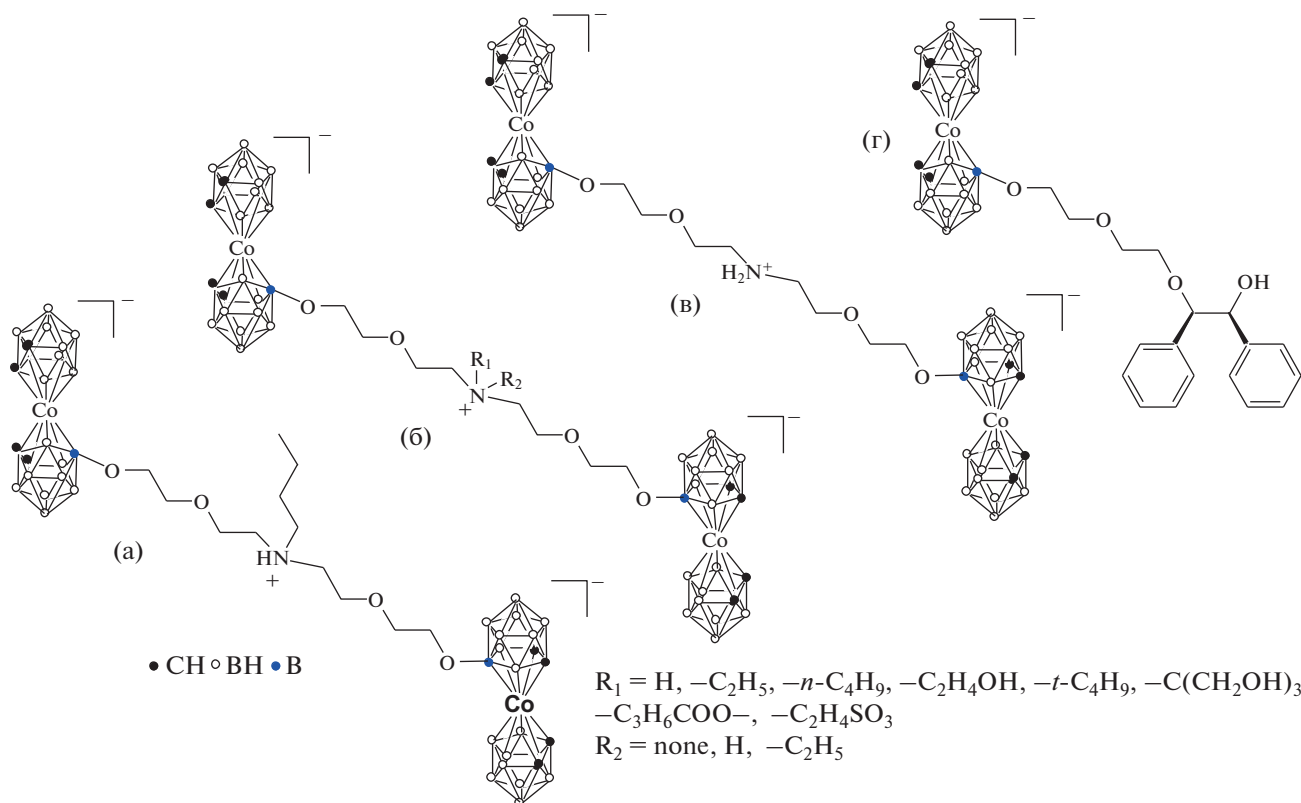


Рис. 24. Производные бис(1,2-дикарболлид)кобальта, обладающие активностью по отношению к ВИЧ.

их антималярийное действие (рис. 28). Показано, что введение адамантана снижает эффективность *in vitro* против *Plasmodium falciparum* по сравнению с исходным фенильным соединением, а введение карборанов приводит к ее улучшению; однако эти изменения способствуют снижению метаболической стабильности. Переход *клозо*-карборанов в *нидо*-структуру приводит к снижению токсичности соединений, а также их активности по сравнению с *клозо*-аналогами.

В работах [90, 91] синтезировано производное *клозо*-декаборатного аниона $[\text{B}_{10}\text{H}_9-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})-\text{His}-\text{OMe}]^{2-}$ с функциональной группой His-OMe, связанной с кластерным анионом бора спейсером $\text{O}(\text{CH}_2)_4$ (рис. 29б), и изучена *in vitro* противовирусная активность его натриевой соли в отношении вируса гриппа A/Moscow/01/2009(H1N1)pdm09. Показано, что соединение обладает противовирусной активностью при 10 и 5 мкг/мл и демонстрирует отсутствие цитотоксичности до 160 мкг/мл. Активность целевого соединения сопоставлена с адамантансодержащим аналогом – производным римантадина (рис. 29а) и показана его более высокая активность по сравнению с $\text{HCl} \cdot \text{H}-\text{His}-\text{Rim}$ (процент ингибирования равен 91.0 и 88.0% при концен-

трации 5 и 10 мкг/мл по сравнению с 47 и 62% для производного римантадина соответственно).

Создана квантово-механическая модель аниона $[\text{B}_{10}\text{H}_9-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})-\text{His}-\text{OMe}]^{2-}$, проведен молекулярный докинг с моделью трансмембранной области белка M2 (PDB 2K1H) и на основании полученных данных предложен механизм действия целевого соединения [91].

Активное изучение новых методов введения функциональных групп в кластерные анионы бора расширяет возможности дизайна новых соединений, в том числе с физиологически активными свойствами [92, 93].

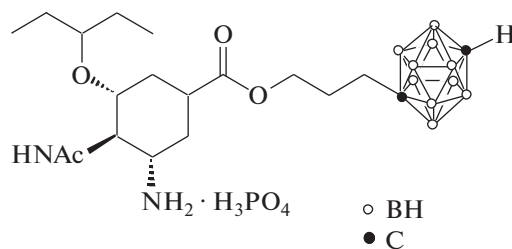


Рис. 25. Карборановый аналог осельтамивира.

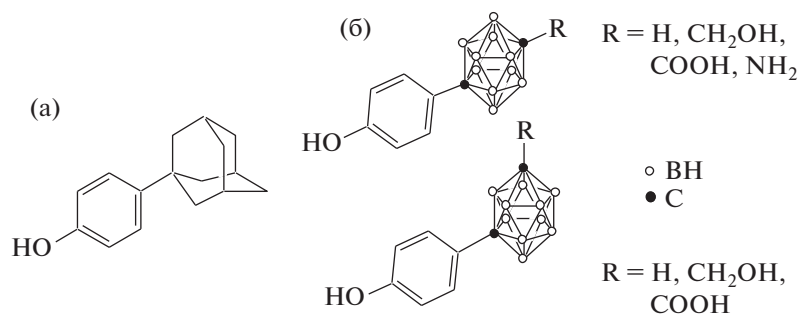


Рис. 26. Фенильные производные адамантана (а) и *meta*- и *para*-карборана (б).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ИНГИБИТОРА ВИРОПОРИНОВ

В завершение обзора нам хотелось бы обсудить возможный механизм действия каркасных соединений, обладающих ингибирующим действием в отношении вирусов гриппа А. Исследования биологической активности производных адамантанового ряда возникли почти одновременно с быстрым развитием химии адамантана. Как уже было отмечено, первым соединением адамантана, нашедшим применение в медицинской химии, был амантадин (1-аминоадамantan), обладающий высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Возникшая впоследствии резистентность вирусов к препаратам адамантана побудила исследователей к изучению механизма действия, который связан с угнетением функции ион-селективного канала (протонного насоса) в оболочке вируса. Такие трансмембранные белки, способные к образованию проводящих каналов в оболочке самих вирусов или посттрасляционно в органеллах клетки хозяина, получили название виropорины (viroporins).

Виропорины – это группа белков, которые вовлечены во многие этапы репликационного цикла вируса, включая содействие высвобождению вирусных частиц из клеток. Эти белки также влия-

ют на клеточные функции, включая систему клеточных визикул, транспорт гликопротеинов и проницаемость мембран. Присутствие виropорин не является необходимым условием для репликации вирусов, но значительно увеличивает рост числа вирионов. Состоящие из 60–120 аминокислот виropорины имеют гидрофобный трансмембранный домен, который взаимодействует с липидным бислоем и нарушает его гексагональную упаковку. Некоторые виropорины содержат также другие мотивы, такие как основные аминокислотные остатки или домен, богатый ароматическими аминокислотами, которые придают белку способность взаимодействовать с межфазным липидным бислоем. Олигомеризация виropорина приводит к образованию гидрофильных пор на мембранах инфицированных вирусом клеток. Поскольку список известных виropорин неуклонно растет, последние исследования сосредоточены на расшифровке действия виropорин полиовируса 2В, альфавируса 6К, ВИЧ-1 Vpr1, гепатита С p7 и вируса гриппа М2. Все эти белки могут усиливать проникновение ионов и малых молекул через мембраны в зависимости от градиента концентрации [41].

Типичным представителем тетрамерных ион-селективных виropорин является протон-проводящий канал М2 вируса гриппа А. Препарат амантадин (Symmetrel, 1-адамантиламин гидро-

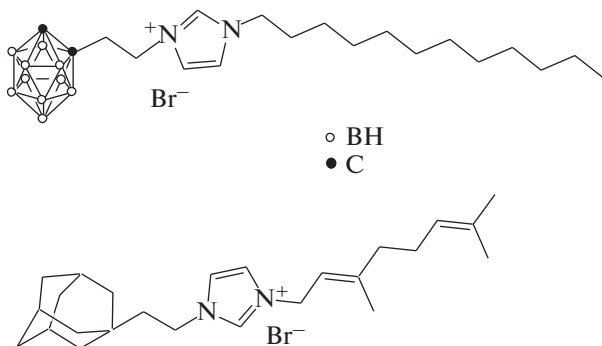


Рис. 27. Адамantan- и карборансодержащие ингибиторы роста клеток *Mycobacterium tuberculosis* SQ109.

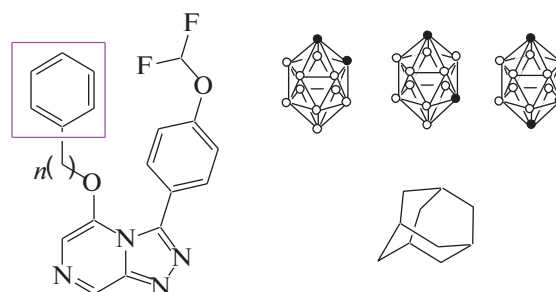


Рис. 28. Потенциальные противовирусные агенты на основе адамантана и карборанов.

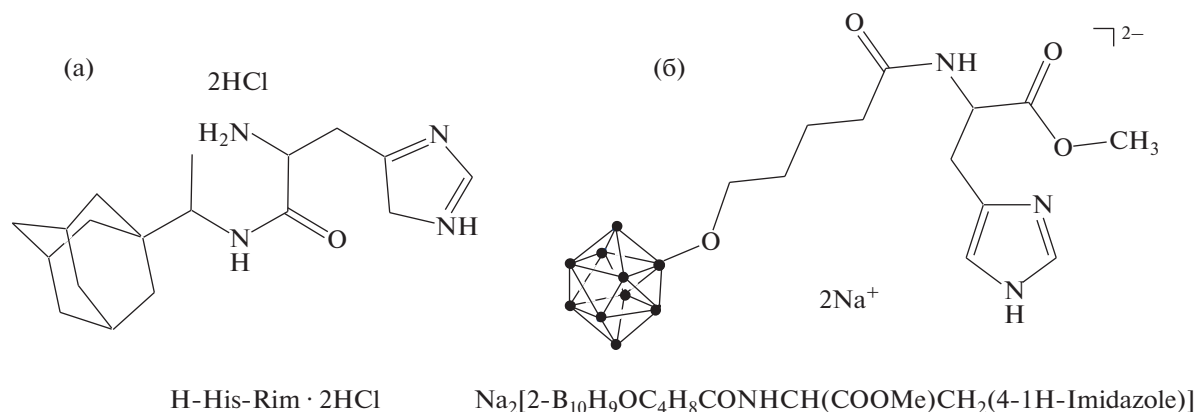


Рис. 29. Аминокислотные производные адамантана (а) и *клозо*-декаборатного аниона (б), обладающие противовирусной активностью.

хлорид) был одним из первых изученных ингибиторов протонного канала М2 вируса гриппа А. Он использовался в клинической практике против вируса гриппа А с 1966 г. [94]. В 1985 г. было показано, что некоторые мутации в гидрофобной последовательности белка М2 могут приводить к резистентности вируса к амантадину и его аналогу римантадину (Flumantadine, 1-(1-адамантил)этиламин гидрохлорид). Эти данные позволили предположить, что белок М2 может быть мишенью для препаратов адамантанового ряда, а в 1992 г. эти предположения были подтверждены [95]. В 2020 г. авторы работы [96] выдвинули гипотезу в расчетах *in silico*, что амантадин блокирует ионный канал вируса SARS-CoV-2. Предполагается, что амантадин может взаимодействовать посредством водородных связей с аминокислотными остатками Phe26 и Ala22 белка виropорина Е.

Виропорины очень консервативны по своему аминокислотному составу. Мутации в этих белках могут привести к нежизнеспособности вирусов, поэтому они представляют интерес в качестве терапевтической мишени для создания новых ингибиторов функции виropоринов [97].

Известно, что виropорины ингибируются соединениями-блокаторами ионных каналов, такими как амантадин, римантадин, гексаметилен амилорид, и длинноцепочечными производными ацил-иминоссахаров. На данный момент австралийские и китайские ученые проводят вторую стадию клинических испытаний синтетического препарата ВТ225 ((N-[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-naphthalene-2-carbonyl]-guanidine)), который показал способность ингибировать функции виropоринов вируса гепатита С (НСV) и ВИЧ-1 [42] (рис. 30).

Ингибиторы (блокаторы) функции белка М2 вируса гриппа А, как правило, состоят из гидрофобной части молекулы (в препаратах амантадин

и римантадин – адамантан), соединенной с полярной функциональной группой. В амантадине или римантадине заместитель представлен амино- или этиламиногруппой. Адамантильный остаток может быть заменен на другие гидрофобные группы, в том числе сопряженные и спиросопряженные мультициклические алканы, разветвленные ациклические алканы, производные терпенов и силаны [38, 39].

Более того, предложен новый класс положительно заряженных молекул – производные ди-азабициклооктана с постоянным зарядом +2, блокирующие диффузию протонов через ионный канал М2. Методами молекулярной динамики установлены состояния ионизации остатков гистидина в положении 37 при физиологических значениях рН. Заряженная молекула обладает преимуществом перед амантадином и римантадином, поскольку имеет заряд +2, что создает положительный электростатический потенциальный барьер для транспорта ионов водорода через ионный канал М2 в дополнение к стерическому барьеру [40].

Таким образом, не только нейтральные каркасные углеводороды и гетероциклы могут быть использованы для блокировки ион-проводящих каналов, но и заряженные полиэдры, такие как *клозо*-бороводородные анионы.

Обобщая данные противовирусной активности различных структур каркасных производных, можно сформировать молекулярную модель ингибитора виropоринов. Она представляет собой объемное каркасное ядро (нейтральное или несущее общий заряд) (рис. 31), которое выполняет функцию мембранотопного носителя функциональной группы. Эту роль могут выполнять карбоциклические алканы, такие как адамантан, норборнен или конденсированные и замещенные ароматические системы, такие как кластерные анионы бора. С другой стороны, каркасный

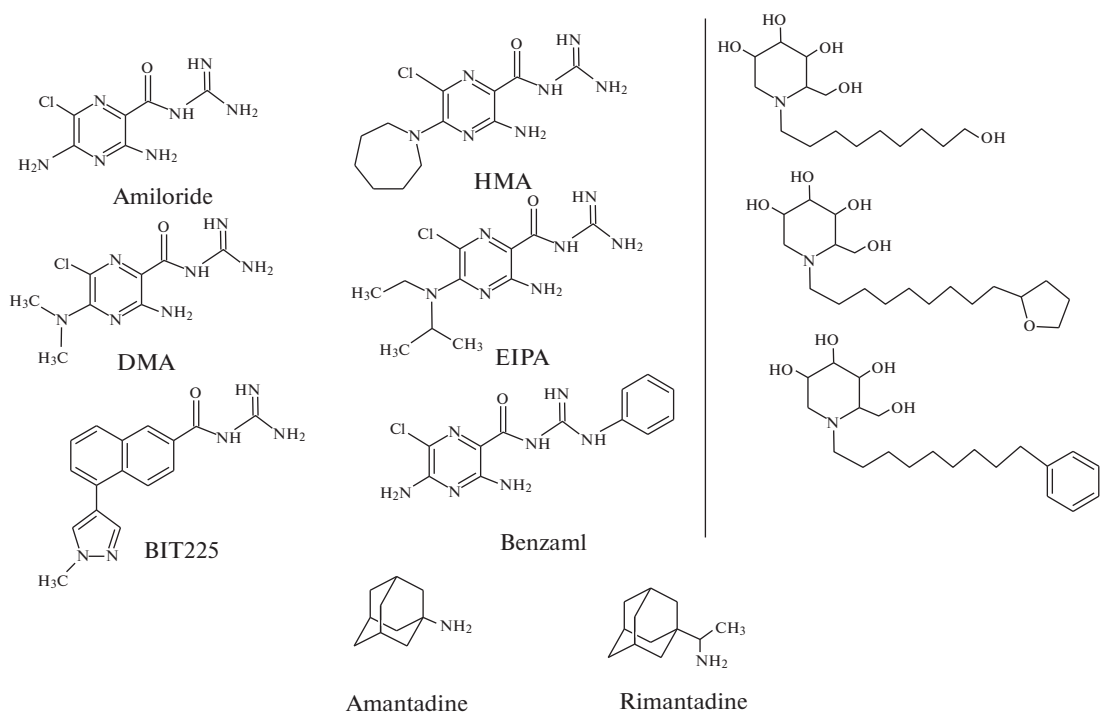


Рис. 30. Структура некоторых известных ингибиторов виropорина (амантадин, римантадин, гексаметилен амилорид (HMA) и длинно-цепочечные производные ацил-иминосахаров).

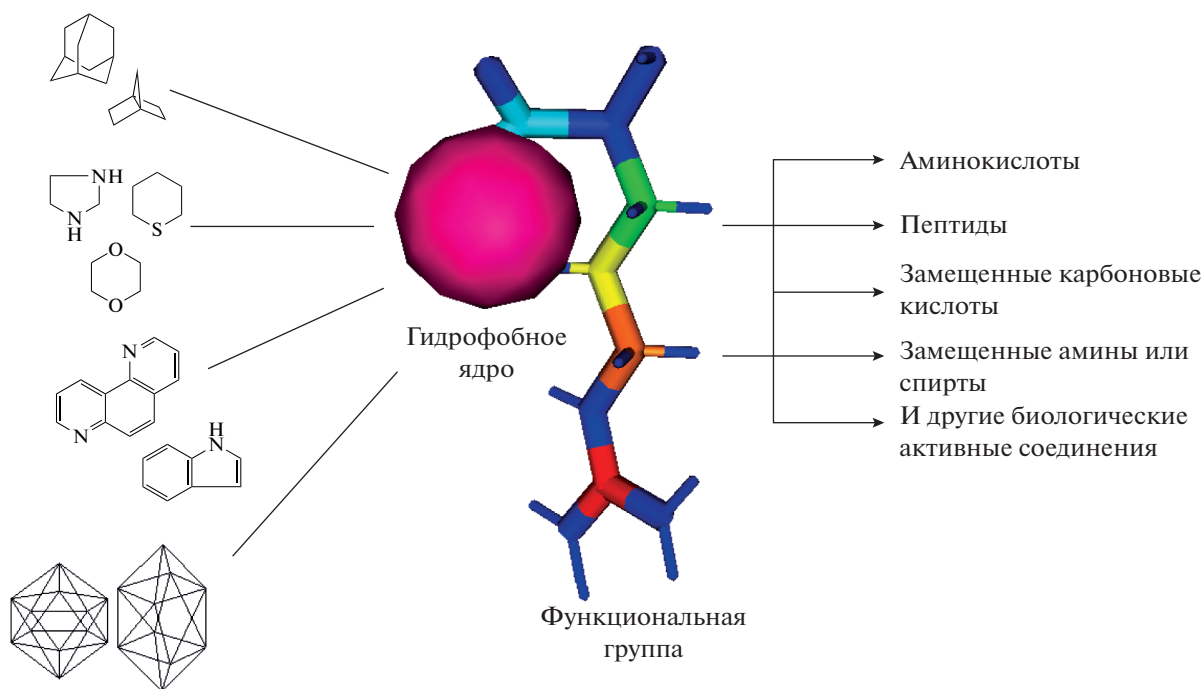


Рис. 31. Молекулярная модель ингибитора функции виropорина.

фрагмент соединен с функциональной группой, которая способна к образованию нековалентного взаимодействия с поверхностью поры канала ви-

ropорина. В качестве источника таких групп могут выступать аминокислоты, пептиды и ряд других физиологически активных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены производные каркасных структур — кластерных анионов бора и соединений алмадантового ряда. Обнаружено, что введение различных функциональных групп позволяет получать соединения-ингибиторы репликации вирусов, а также придает другие фармацевтические свойства целевым молекулам. Анализируя представленные данные, можно ожидать появления противовирусных свойств у производных декагидро-клого-декаборатного аниона с боковыми аминокислотами, пептидами и некоторыми другими физиологически важными соединениями, так как в этом случае клуго-декаборатный анион действует как мембранотропный носитель, что согласуется с предложенной моделью ингибитора. Таким образом, обсуждаемые производные кластерных анионов бора можно рассматривать как новый класс объектов с многообещающей противовирусной активностью.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 20-13-50192.

The reported study was funded by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 20-13-50192.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scholz M., Hey-Hawkins E. // Chem. Rev. 2011. № 111. P. 7035.
2. Āordoviĉ V., Tošner Z., Uchman M. et al. // Langmuir. 2016. V. 32. P. 6713. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b01995>
3. Greenwood N.N., Earnshaw A. Chemistry of the Elements, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, 1997.
4. Grimes R.N. Carboranes. London: Academic Press, 2016. 1058 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801894-1.09989-3>
5. Boron Science: New Technologies and Applications / Ed. Hosmane N.S. CRC Press, 2012.
6. Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine / Eds. Hey-Hawkins E., Viñas Teixidor C. John Wiley & Sons Ltd., 2018. 470 p. <https://doi.org/10.1002/9781119275602>
7. Zhizhin K. Yu., Zhdanov A.P., Kuznetsov N.T. // Russ. J. Inorg. Chem. 2010. V. 55. № 14. P. 2089. <https://doi.org/10.1134/S0036023610140019>
8. Sivaev I.B., Prikaznov A.V., Naoufal D. // Coll. Czech. Chem. Commun. 2010. V. 75. № 11. P. 1149. <https://doi.org/10.1135/cccc2010054>
9. Sivaev I.B. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. P. 955. <https://doi.org/10.1134/S003602361908014X>
10. Sivaev I.B., Bregadze V.I. Polyhedral Boron Hydrides in Use: Current Status and Perspectives. Hauppauge: Nova Science Publishers, 2009. 85 p.
11. Shmal'ko A.V., Sivaev I.B. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. P. 1726. <https://doi.org/10.1134/S0036023619140067>
12. Сиваев И.Б. // Журн. неорганической химии. 2021. Т. 66. № 9. С. 1192. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21090154>
13. Bruce King R. // Chem. Rev. 2001. V. 101. № 5. P. 1119. <https://doi.org/10.1021/cr000442t>
14. Chen Z., King R.B. // Chem. Rev. 2005. V. 105. P. 3613. <https://doi.org/10.1021/cr0300892>
15. Kazimierzczuk Z., Gorska A., Switaj T., Lasek W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V. 11. P. 1197.
16. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J. et al. // Curr. Med. Chem. 2016. V. 23. P. 3245. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
17. Igumnova N.D., Lemina E., Bitiukova I.I. et al. // Farmakol. Toksikol. V. 51. P. 38.
18. Su-Mi Kim, Jong-Hyeon Park, Kwang-Nyeong Lee et al. // Antivir. Res. V. 96. P. 213. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.09.009>
19. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. // Synth. Catal. Adv. 2016. V. 358. P. 675.
20. Wassel M.S., Wael M., Gamal E. et al. // J. Appl. Vet. Sci. 2020. V. 5. № 4. P. 37.
21. Ao D., Guo H.-C., Sun S.-Q. et al. // Plos ONE. 2015. V. 10. № 5. P. e0125828.
22. Андропова В.Л. // Антибиотики и химиотерапия. 1996. Т. 41. № 718. С. 26.
23. Лаврова Л.Н. // Журн. орган. химии. 1974. Вып. 4. С. 761.
24. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F. et al. // Science. 1964. V. 144. P. 862.
25. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J. et al. // Curr. Med. Chem. 2016. V. 23. № 29. P. 3245. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
26. Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. № 2. P. 839.
27. Анфимов П.М., Киселев О.И., Зарубаев В.В. Молекулярная медицина. Москва, 2010. 124 с.
28. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. et al. // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. V. 153. № 2. P. 233.
29. Shibnev V.A., Deryabin P.G., Garaev T.M. et al. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43. № 5. P. 517.
30. Дерябин П.Г., Гараев Т.М., Финогонова М.П., Одноровов А.И. // Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64. № 6. С. 268. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-268-273>
31. Garaev T.M., Odnorovov A.I., Lashkov A.A. et al. // Adv. Pharm. Bull. 2021. <https://doi.org/10.34172/apb.2021.079>
32. Щелканов М.Ю., Шибнев В.А., Финогонова М.П. и др. // Вопр. вирусол. 2014. Т. 59. № 2. С. 37.
33. Гараев Т.М., Одноровов А.И., Кириллова Е.С. и др. // Вопр. вирусол. 2020. Т. 65. № 1. P. 16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>

34. *Stankova I., Chuchkov K., Chayrov R. et al.* // Int. J. Pept. Res. Ther. 2020. V. 26. P. 1781.
<https://doi.org/10.1007/s10989-019-09983-4>
35. *Aldrich P.E., Hermann E.C., Walter E.* // J. Med. Chem. 1971. V. 14. № 6. P. 535.
36. *Tsuzuki N., Hata T., Kawada M.* // J. Pharm. Sci. 1994. V. 83. № 4. P. 481.
37. *Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. Т. 50. № 1. С. 12.
38. *Wang J., Ma C., Jo H. et al.* // J. Med. Chem. 2013. V. 56. № 7. P. 2804.
39. *Wang J., Ma C., Fiorin G. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 12834.
40. *Vorobjev Y.N.* // Molecular Biology. 2020. V. 54. № 2. P. 281.
<https://doi.org/10.1134/S0026893320020168>
41. *Gonzalez M.E., Carrasco L.* // FEBS Lett. 2003. V. 552. P. 28.
42. *Khoury G., Ewart G., Luscombe C. et al.* // AIDS Res. Ther. 2016. V. 13. P. 7.
<https://doi.org/10.1186/s12981-016-0093-z>
43. *Corrias A., Ennas G., Musinu A. et al.* // Chem. Mater. 1993. V. 5. P. 1722.
44. *Fayaz Ali, Narayan S. Hosmane, Yinghuai Zhu et al.* // Molecules. 2020. V. 25. № 4. P. 828.
45. *Sivaev I.B., Bregadze V.I.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2009. P. 1433.
46. *Goswami L.N., Ma L., Chakravarty Sh. et al.* // Inorg. Chem. 2013. V. 52. P. 1694.
<https://doi.org/10.1021/ic3017613>
47. *Fink K., Uchman M.* // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 431. P. 213684.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213684>
48. *Fanfrlík J., Lepšík M., Horinek D. et al.* // ChemPhysChem. 2006. V. 7. P. 1100.
<https://doi.org/10.1002/cphc.200500648>
49. *Buzharevski A., Paskaš S., Sárosi M.B. et al.* // Sci. Rep. 2020. V. 10. P. 4827.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59059-3>
50. *Hawthorne M. F.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993. V. 32. P. 950.
51. *Kugler M., Nekvinda J., Holub J. et al.* // ChemBioChem. 2021.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202100121>
52. *Grüner B., Brynda J., Das V. et al.* // ChemPlusChem. 2021. V. 86. P. 352.
<https://doi.org/10.1002/cplu.202000723>
53. *Alberti D., Michelotti A., Lanfranco A. et al.* // Sci. Rep. 2020. V. 10. Art. 19274.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76370-1>
54. *Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Zhdanov A.P. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. P. 1750.
<https://doi.org/10.1134/S0036023619140043>
55. *Авдеева В.В., Малинина Е.А., Жижин К.Ю. и др.* // Журн. структур. химии. 2019. Т. 60. № 5. С. 726.
56. *Hawthorne M.F., Shelly K., Li F.* // Chem. Commun. 2002. P. 547.
57. *Авдеева В.В., Малинина Е.А., Кузнецов Н.Т.* // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 3. С. 334.
[*Malinina E.A., Avdeeva V.V., Korolenko S.E. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. P. 335.
<https://doi.org/10.1134/S003602362003002X>]
58. *Yasuyuki Endo, Tomohiro Yoshimi, Chisato Miyaura* // Pure Appl. Chem. 2003. V. 75. № 9. P. 1197.
59. *Thiruinamagal B.T.S., Zhao Xiaobin B., Bandyopadhyaya Achintya K. et al.* // Bioconjugate Chem. 2006. V. 17. № 5. P. 1141.
<https://doi.org/10.1021/bc060075d>
60. *Goto T., Ohta K., Suzuki T. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. № 23. P. 6414.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.06.061>
61. *Endo Yasuyuki, Iijima Toru, Yamakoshi Yuko et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. № 23. P. 3313.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00596-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00596-X)
62. *Zargham Emilia O., Mason Christian A., Lee Mark W.Jr.* // Int. J. Cancer Clin. Res. 2019. V. 6. P. 110.
<https://doi.org/10.23937/2378-3419/1410110>
63. *Endo Yasuyuki, Iijima Toru, Kagechika Hiroyuki et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1999. V. 47. № 4. P. 585.
<https://doi.org/10.1248/cpb.47.585>
64. *Iijima T., Endo Y., Tsuji M. et al.* // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1999. V. 47. № 3. P. 398.
<https://doi.org/10.1248/cpb.47.398>
65. *Bednarska K., Olejniczak A.B., Wojtczak B.A. et al.* // ChemMedChem. V. 5. № 5. P. 749.
<https://doi.org/10.1002/cmde.201000075>
66. *Leśnikowski Z.J., Schinazi R.F.* // J. Org. Chem. 1993. V. 58. № 24. P. 6531.
<https://doi.org/10.1021/jo00076a001>
67. *Lesnikowski Z.J., Shi J., Schinazi R.F.* // J. Organomet. Chem. 1999. V. 581. P. 156.
[https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(99\)00129-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(99)00129-1)
68. *Tetsushi Totani, Katsutoshi Aono, Kiyoe Yamamoto, Katsuya Tawara* // J. Med. Chem. 1981. V. 24. № 12. P. 1492.
<https://doi.org/10.1021/jm00144a024>
69. *Oros G., Ujvary I., Nachman R.J.* // Amino Acids. 1999. V. 17. P. 357.
70. *Swietnicki W., Goldeman W., Psurski M. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 13. P. 6762.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136762>
71. *Zheng Y., Liu W., Chen Y. et al.* // Organometallics. 2017. V. 36. P. 3484.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00426>
72. *Różycka D., Korycka-Machata M., Żaczek A. et al.* // Pharmaceuticals. 2020. V. 12. № 12. P. 465.
<https://doi.org/10.3390/ph13120465>
73. *Popova T., Zaulet A., Teixidor F. et al.* // J. Organomet. Chem. 2013. V. 747. P. 229.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.07.006>
74. *Adamska A., Rumijowska-Galewicz A., Ruszczyńska A. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 121. P. 71.
75. *Sun Y.J., Zhang J.L., Zhang Y.B. et al.* // Chemistry. 2018. V. 24. P. 10364.
76. *Różycka D., Leśnikowski Z., Olejniczaka A.* // J. Organomet. Chem. 2019. V. 881. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.037>
77. *Kvasničková E., Masák J., Čejka J. et al.* // J. Organomet. Chem. 2017. V. 827. P. 23.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.10.037>

78. *Białek-Pietrasa M., Olejniczak A.B., Paradowska E. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2015. V. 798. P. 99.
79. *Białek-Pietrasa M., Olejniczak A.B., Paradowska E. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2018. V. 865. P. 166.
80. *Kosenko I., Ananyev I., Druzina A. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2017. V. 849–850. P. 142.
81. *Laskova J., Kozlova A., Białek-Pietras M. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2016. V. 807. P. 29.
82. *Cígler P., Kozísek M., Rezáčová P. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 43. P. 15394. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507577102>
83. *Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M. et al.* // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. № 15. P. 4839. <https://doi.org/10.1021/jm8002334>
84. *Rezáčová P., Pokorná J., Brynda J. et al.* // *J. Med. Chem.* 2009. V. 52. № 22. P. 7132. <https://doi.org/10.1021/jm9011388>
85. *Adamska A., Olejniczak A.B., Zwoliński K., et al.* // *Acta Pol. Pharm.* 2012. V. 69. № 6. P. 1218.
86. *Сиваев И.Б.* // *Журн. неорган. химии.* 2020. Т. 65. № 12. С. 1643. <https://doi.org/10.31857/S0044457X20120168>
87. *Endo Yasuyuki, Iijima Toru, Yamakoshi Yuko et al.* // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. № 9. P. 1501. <https://doi.org/10.1021/jm9900725>
88. *Kai Li, Yang Wang, Gyongseon Yang et al.* // *ACS Infect. Dis.* 2015. V. 1. № 5. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00026>
89. *Tse E.G., Houston S.D., Williams C.M. et al.* // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 11585. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00746>
90. *Гараев Т.М., Гребенникова Т.В., Авдеева В.В. и др.* Аминокислотное производное декагидро-κ-лозо-декаборатного аниона и его противовирусная активность в отношении вируса гриппа А. Пат. РФ RU 2 749 006 C1 приоритет от 27.11.2020 (Опубликовано 02.06.2021).
91. *Гараев Т.М., Авдеева В.В., Жданов А.П., и др.* // XXVIII Междунар. Чугаевская конф. коорд. хим. Туапсе. 2021. С. 364.
92. *Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Быков А.Ю. и др.* // *Журн. неорган. химии.* 2020. Т. 65. № 6. С. 719. <https://doi.org/10.31857/S0044457X20060136>
93. *Нелюбин А.В., Клюкин И.Н., Жданов А.П. и др.* // *Журн. неорган. химии.* 2021. Т. 66. № 2. С. 134. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21020136>
94. *Thomaston J.L., Polizzi N.F., Konstantinidi A. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 45. P. 15219.
95. *Wang C., Takeuchi K., Pinto L.H. et al.* // *J. Virol.* 1993. V. 67. № 9. P. 5585.
96. *Abreu G.E.A., Aguilar M.E.H., Covarrubias D.H., Durán F.R.* // *Med. Hypotheses.* 2020. V. 140. P. 109755. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755>
97. *Griffin S.D., Beales L.P., Clarke D.S. et al.* // *FEBS Lett.* 2003. V. 535. P. 34.