



УДК 547.897.1/.8

АЗААДАМАНТАНЫ – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КАРКАСНЫЙ БЛОК ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОЛОГИИ¹

© 2021 г. Е. В. Суслов*, К. Ю. Пономарев*, К. П. Волчо*, #, Н. Ф. Салахутдинов*

*ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9

Поступила в редакцию 25.02.2021 г.

После доработки 10.03.2021 г.

Принята к публикации 14.03.2021 г.

Азаадамантаны – азотистые аналоги адамантана, у которых один или несколько атомов углерода замещены на азот. Подобное строение приводит к появлению ряда специфических свойств, как химических, так и физических, и обуславливает широкий спектр полезных качеств этих соединений. Производные азаадамантанов обладают меньшей липофильностью по сравнению с адамантановыми аналогами, что влияет, в частности, на их взаимодействие с биологическими мишенями и биодоступность. Значительный рост числа публикаций, посвященных изучению реакционной способности и биологической активности азаадамантанов и их производных, произошедший за последнее десятилетие (2009–2020 гг.), говорит о большом теоретическом и практическом интересе к ним. Среди производных азаадамантанов уже обнаружены соединения, обладающие выраженной биологической активностью, включая противовирусную, антибактериальную, фунгицидную, противоопухолевую, анальгетическую, ингибиторную (в отношении разных ферментов) и др. В настоящем обзоре представлены основные методы синтеза ди- и триазаадамантанов с узловым расположением атомов азота; систематизированы и обсуждены накопленные в мировой литературе данные по результатам исследований биологической активности азаадамантанов и их производных. Обсуждены перспективы использования азаадамантанов в области медицинской химии и фармакологии.

Ключевые слова: диазаадамантаны, триазаадамантаны, каркасные соединения, медицинская химия, фармакология, биологическая активность, противовирусная активность, антимикробная активность, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0132342321060233

ВВЕДЕНИЕ

Азаадамантаны называют азотистые аналоги адамантана, у которых один или несколько атомов углерода замещены на азот (рис. 1). Эти соединения известны еще с 50-х гг. прошлого столетия [1, 2], однако систематическое исследование биологической активности азаадамантанов и их производных началось относительно недавно, и основные успехи были достигнуты в последние 20 лет. Частичное замещение атомов углерода на азот заметно изменяет и химические, и физические

свойства, приводя, например, к более высокой растворимости в воде азаадамантанов по сравнению с адамантанами. Наличие у азаадамантанов разнообразной биологической активности [3–10] в сочетании с умеренной токсичностью и возможность синтеза различными путями из доступных реагентов делает их привлекательными для использования в качестве базового блока в дизайне новых биологически активных соединений.

Некоторые производные диазаадамантана были обнаружены в природе, например, алкалоиды акосмин (acosmine) и его ацетат, панакосмин (panacosmine), которые были выделены из экстракта семян *Acosmium panamense*, дасикарпумин (dasycarpumine), выделенный из экстракта *Acosmium dasycarpum* [9]. Акосмин, как и его производное бовдихин (bowdichine), являющийся сложным эфиром 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, были получены из коры стебля *Bowdichia virgilioides* [9]. Отметим, что в настоящее время биологическая роль этих соединений не ясна, и их биологическая активность не изучалась.

¹ Статья победителей конкурса РФФИ “Экспансия”, 2020 г. (грант № 20-13-50251).

Сокращения: МПД – максимально переносимая доза; МПК – минимальная подавляющая концентрация; ТРО – торможение роста опухоли; CC₅₀ – концентрация, вызывающая гибель 50% клеток; ED₅₀ – средняя доза вещества, которая обеспечивает требуемый результат у половины единиц экспериментальной системы; IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования; LD₅₀ – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы; LD₁₀₀ – средняя доза вещества, вызывающая гибель всех членов испытываемой группы; SI – индекс селективности.

Автор для связи: (тел: +7 (383) 330-88-70; эл. почта: volcho@nioch.nsc.ru).

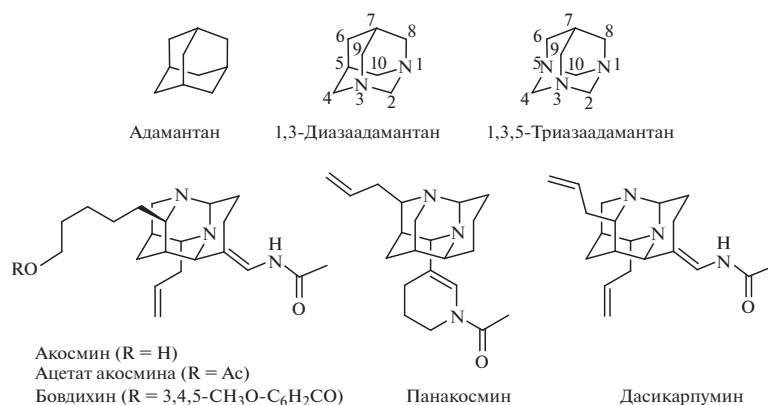


Рис. 1. Примеры структур азаадамантанов. Некоторые природные производные диазаадамантанов [9].

В первом разделе настоящего обзора приведена краткая информация по основным методам синтеза ди- и триазаадамантанов с узловым расположением атомов азота. Далее впервые систематизированы накопленные в мировой литературе данные по результатам исследований биологической активности указанных типов азаадамантанов. Обзор структурирован в соответствии с типом проявляемой азаадамантами биологической активности.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗААДАМАНТАНОВ

Методы синтеза азаадамантанов достаточно подробно рассмотрены в работах [3, 4, 11, 12]. В данном обзоре, для удобства читателей, мы приводим наиболее широко применяющиеся подходы к синтезу 1,3-диазаадамантанов и 1,3,5-триазаадамантанов, остовы которых наиболее часто встречаются в биологически активных производных азаадамантанов. Обычно для синтеза азаадамантанов используют методы, основанные на конденсации ациклических или моноциклических соединений с последующим замыканием трех циклов гетероадамантановой структуры в одну стадию.

Получение 1,3-диазаадамантана и его производных. Часто применяемый метод, позволяющий получать с хорошими выходами азаадамантаны,

содержащие два атома азота в узловых положениях, — конденсация различных кетонов с уротропином (гексаметилентетрамином), включающая несколько последовательных реакций Манниха (схема 1) [11]. В качестве карбонильной компоненты могут использоваться и ароматические, и алифатические кетоны. С применением этого подхода могут быть синтезированы диазаадамантаны, содержащие как симметричные, так и несимметричные заместители в 5-м и 7-м положениях гетероадамантановой структуры. Кетогруппа в 6-м положении диазаадамантанового остова может быть восстановлена до гидроксильной [13] или метиленовой группы [14] или превращена в другую функциональную группу [15] классическими методами органического синтеза, используемыми для модификации кетонов. Аминальная метиленовая группа во 2-м положении диазаадамантана может быть относительно легко замещена на другой фрагмент раскрытием диазаадамантанового цикла под действием различных реагентов [16, 17], обычно уксусного ангидрида, с образованием соответствующего биспидина, который затем может быть превращен обратно в диазаадамантан под действием различных конденсирующих агентов, таких как кетоны, альдегиды, диалогениды и т.п.

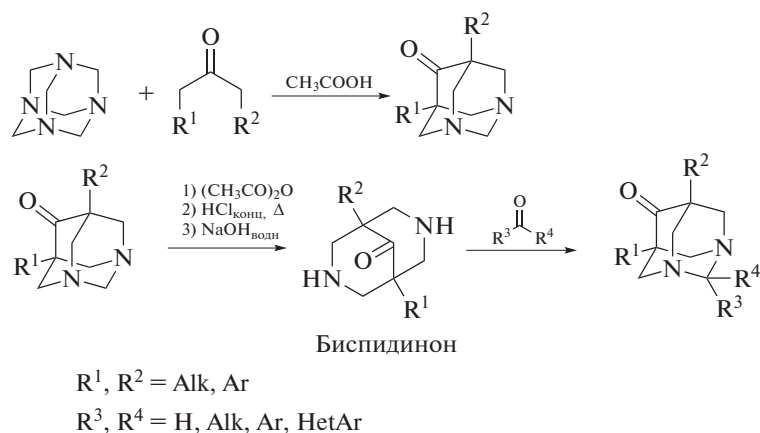
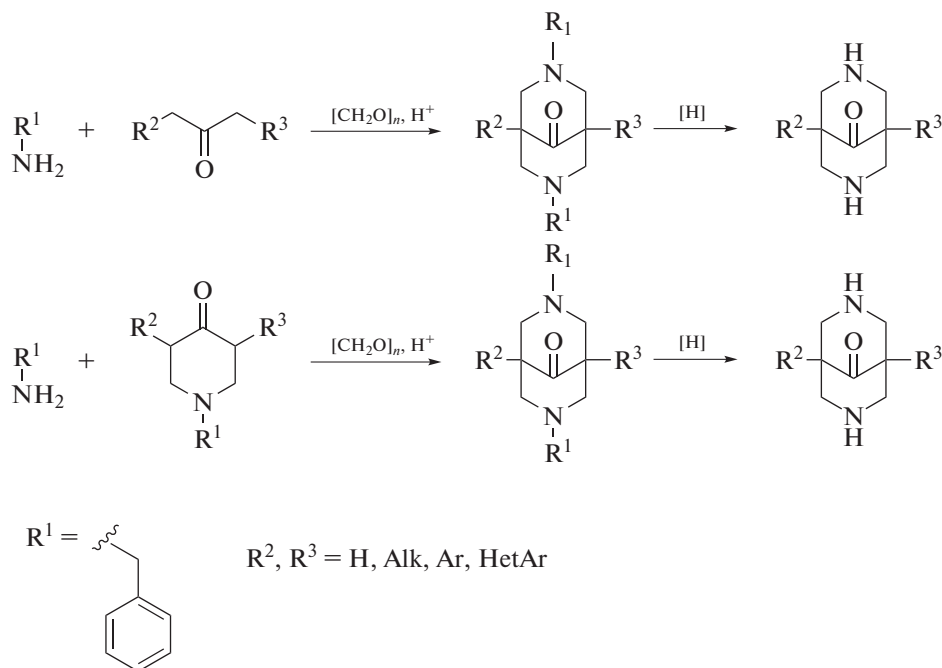


Схема 1. Синтез 1,3-диазаадамантанов конденсацией кетонов с уротропином и получение их 2-замещенных производных [11].

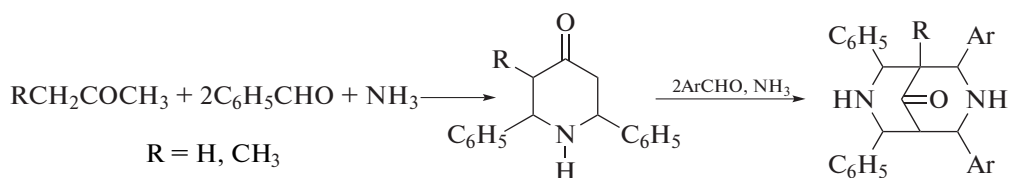
Одним из распространенных методов синтеза биспидинов, помимо раскрытия диазаадамантанового остова (схема 1), является взаимодействие аминов и кетонов с формальдегидом в кислых условиях по реакции Манниха (схема 2) [18, 19].

Однако при этом стоит учесть, что азотсодержащая компонента должна включать хорошо уходящую защитную группу, например, бензильную, для получения в последующем *N,N*-незамещенного биспидина.

**Схема 2.** Синтез биспидинов взаимодействием аминов и кетонов с формальдегидом [18, 19].

Еще одна модификация реакции Манниха для синтеза биспидинов — использование в качестве азотсодержащей компоненты аммиака или ацетата аммония, а вместо формальдегида — ароматических альдегидов (схема 3) [20–25]. При этом

происходит образование в качестве промежуточных продуктов различных замещенных пиперидонов. Полученные таким образом биспидиноны могут быть превращены в соответствующие диазаадамантаны, как показано на схеме 1.

**Схема 3.** Синтез биспидинов взаимодействием аммиака с кетонами и ароматическими альдегидами [20–25].

Получение 1,3,5-триазаадамантана и его производных. Наиболее часто для синтеза производных 1,3,5-триазаадамантанов (1) применя-

ется методика, основанная на получении триаминов (2) из *трис*(оксиметил)метана и его гомологов через синтез и восстановление соот-

ветствующих триазидов с последующим взаимодействием полученного триамина с различ-

ными соединениями, содержащими карбонильную группу (схема 4) [26].

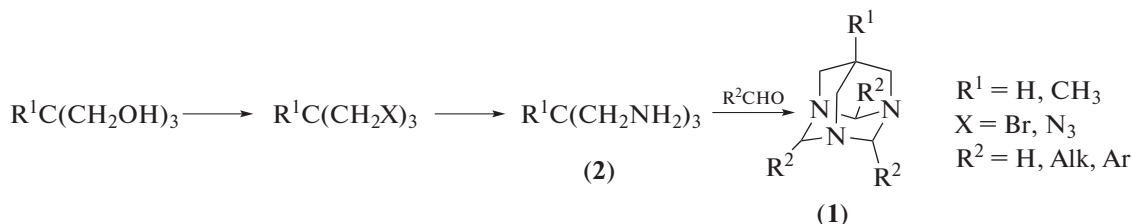


Схема 4. Синтез 1,3,5-триазаадамантанов из *трис*(оксиметил)метана и его гомологов [26].

Производные 1,3,5-триазаадамантана с различными функциональными группами в 7-м положении гетероадамантановой структуры могут быть получены на основе 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана (**3**), который, в свою очередь, синтезируют конденсацией нитрометана с гексаметилентетрамином в присутствии уксусной кислоты [27] (схема 5). Для последующей модификации нитрогруппы применяют классические методы органической химии.

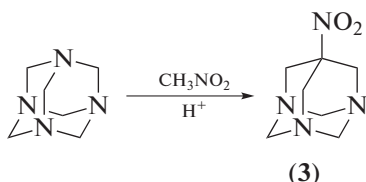


Схема 5. Синтез 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана [27].

Имеющиеся методы синтеза производных ди- и триазаадамантанов, в особенности основанные на конденсации гексаметилентетрамина с карбонильными и нитросоединениями, делают эти азаадамантаны доступными для изучения и использования в синтезе других производных азаадамантанов.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗААДАМАНТАНОВ

Противовирусная активность. Одними из первых противовирусных лекарств против вируса гриппа были амантадин и римантадин (рис. 2). Их противовирусный эффект связан с блокированием ионных M2-каналов вируса, предотвращаю-

щим его проникновение в клетку [28]. Однако в настоящее время практически все эпидемически важные штаммы вируса гриппа выработали резистентность к этим лекарствам [29]. Введение двух атомов азота и двух метильных групп при переходе к соединению (**4**) (рис. 2) позволило частично преодолеть устойчивость к римантадину штамма вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09, повысив индекс селективности SI (отношение концентрации, вызывающей гибель 50% клеток (CC₅₀), к концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀), SI = CC₅₀/IC₅₀) до 13, в сравнении с SI = 5 для римантадина [30]. Присоединение к аминодиазаадамантану (**4**) фрагмента монотерпеноида цитронеллала с последующим восстановлением привело к образованию амина (**5**), продемонстрировавшего высокий SI = 30 и IC₅₀ = 8 мкМ [31]. Введение остатка цитронеллала в 1- или 2-аминоадамантаны, не содержащие узловых атомов азота (соединения (**6**) и (**7**)), также увеличивало активность в отношении вируса гриппа, но менее существенно (SI увеличился до 22) [32]. На основании результатов компьютерного моделирования было сделано предположение [30], что диазаадамантан (**5**) может связываться с белковым каналом M2, хотя нельзя исключить его воздействие и на другие молекулярные мишени.

Среди производных триазаадамантана наличие выраженной противовирусной активности было показано для 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана (**3**) (схема 5) в отношении вируса гриппа А штамма Фрунзе в концентрации 1 мкМ, его солянокислой соли в отношении вирусов герпеса 1С и 9С в концентрации 100 мкМ, а также для 7-бром-

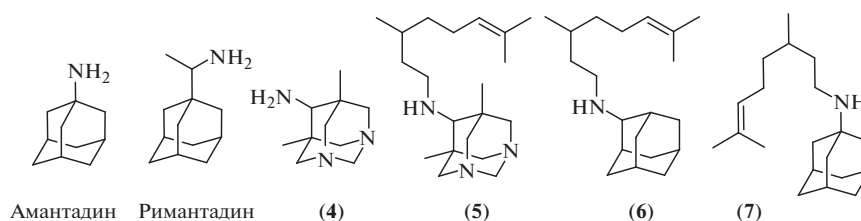


Рис. 2. Аминоадамантаны и аминодиазаадамантаны, обладающие противовирусной активностью [30–32].

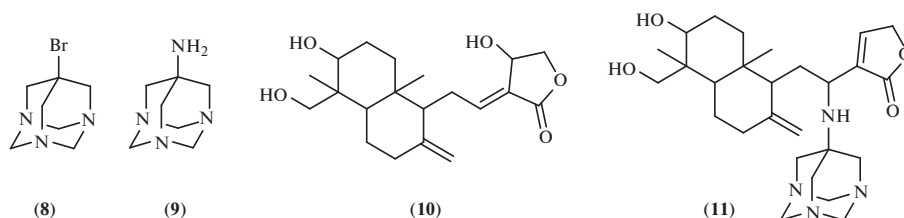


Рис. 3. 7-Замещенные-1,3,5-триазаадамантаны, обладающие противовирусной активностью.

и 7-амино-1,3,5-триазаадамантанов (8) и (9) (рис. 3) в отношении вируса болезни Ньюкасла в концентрации 0.125 мкМ [16].

В рамках работы, направленной на синтез и исследование биологической активности новых производных природного дитерпеноида андрографолида (10) (рис. 3), обладающего широким спектром биологической активности [33, 34], было обнаружено, что соединение (11), сочетающее фрагменты 7-амино-1,3,5-триазаадамантана и андрографолида, в концентрации 1 мкг/мл ингибирует репликацию различных вирусов, включая коронавирус SARS (штамм Urbani), энтеровирус-71 (штамм Tainan/4643/98) и вирус лихорадки Рифт-Валли (штамм MP-12) [35]. В более высокой концентрации (50 мкг/мл) соединение (11) было эффективно в отношении вирусов гриппа А (H1N1/09), гепатита А (pHM175), гепатита В (02094), гепатита С (CON1), простого герпеса (тип 2), папилломы человека (тип 8), ВИЧ-1 (группа М), лихорадки Денге (тип 2, Новая Гвинея С), японского энцефалита (SA14/V1) и конского энцефалита венесуэльского происхождения (TC-83).

Таким образом, можно заключить, что хотя сами ди- и триазаадамантаны проявляют лишь умеренную ингибирующую активность в отношении ряда вирусов, их присоединение к другим биологически активным соединениям может значительно усилить потенциал последних.

Антимикробная активность. Большое внимание было уделено изучению антимикробной активности производных азаадамантанов, наиболее значительный вклад был внесен исследователями из Армении. В 1986 г. ими была опубликована работа, включающая данные по синтезу 2-замещенных 5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов, содержащих алифатические, ароматические, гетероароматические, гетероциклические, спироциклические заместители, а также моносахариды, исходя из 1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-она (12) и разнообразных альдегидов и кетонов [36]. На модели генерализированной стафилококковой инфекции белых мышей, вызванной *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* штамм 4-О), была исследована антибактериальная активность соединений (13–19) (рис. 4).

Наибольшую активность проявили соединения, содержащие фрагменты пиридина (15) и 2,2-диметилтетрагидропирана (16), которые продлевали жизнь зараженных животных на 20–30% при однократном введении в дозах 800 и 1500 мг/кг соответственно. Остальные изученные производные диазаадамантана не увеличивали продолжительность жизни зараженных животных по сравнению с контролем. Показано, что эти производные диазаадамантанов малотоксичны и хорошо переносятся животными при однократном введении в дозах 1500–2000 мг/кг.

В 2008 г. были представлены результаты изучения антибактериальной активности большого набора 2-замещенных диазаадамантанов, включающего различные производные, содержащие метильные, этильные, изопропильные заместители в положениях 5 и 7 молекулы диазаадамантана, а также метиленовую, карбонильную и спиртовую группу в 6-м положении каркаса. В качестве заместителей по 2-му положению использовали разнообразные ароматические и ге-

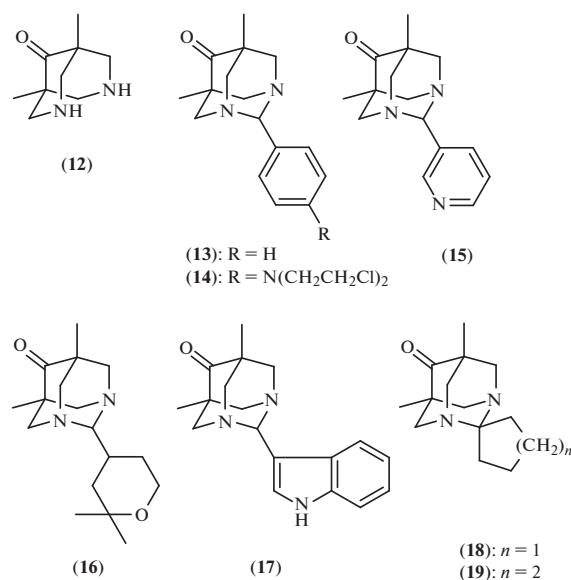


Рис. 4. 1,5-Диметилбиспидин-9-он и полученные из него 2-замещенные 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-оны, изученные на наличие антибактериальной активности [36].

тероароматические фрагменты (схема 6) [37]. Кроме того, исследовали активность и ранее

описанного 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантиана (4).

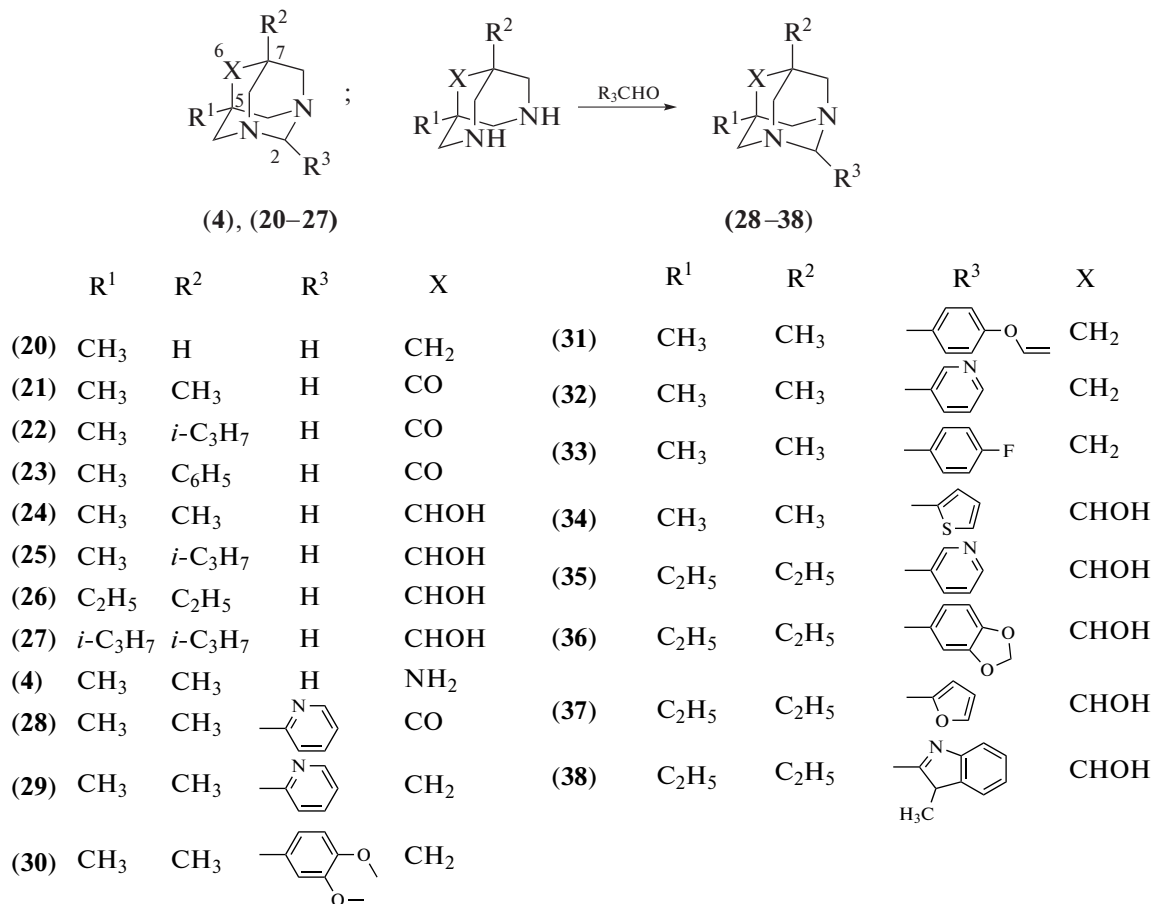


Схема 6. 5,7-Диалкилдиазаадамантаны и синтез их 2-арилзамещенных производных [37].

Антибактериальная активность соединений была изучена агар-диффузионным методом в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1, *S. aureus* Makarov, *S. aureus* 34, *S. aureus* 118) и грамотрицательных бактерий (*Shigella dysenteriae* Flexneri (*Sh. dysent. Flexneri*), *Salmonella enterica* серовар Typhimurium (*E. typhi*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus* (*Prot.*). Испытуемые соединения наносили в дозе 4 мг, определяя диаметр зон отсутствия роста микроорганизмов в месте нанесения соединений (в мм) после суточного выращивания микроорганизмов. Активность считали высокой, если зона подавления роста была >20 мм, промежуточной — при зоне 15–20 мм (табл. 1).

Наиболее эффективными соединениями против грамположительных, и грамотрицательных микроорганизмов оказались 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан (20) и его 2-пиридилзамещенный аналог (29). Эти соединения оказались более эффективными, чем сульфадимезин, но менее эффективными, чем норсульфазол, использованные в качестве препаратов сравнения. Введение в

6-е положение карбонильной, гидроксильной или аминной групп (соединения (4), (20–27)), а также пиридил-3- (32), (35) или фурильной групп (37) в положение 2 приводило к снижению антибактериальной активности соединений. При введении во 2-е положение ароматических (соединения (30), (31), (33), (36)), тиенильной (34) или индольной (38) групп наблюдалось исчезновение антибактериальных свойств.

Позже были представлены результаты исследования активности различных хинолинов (39–53) (рис. 5), содержащих диазаадамантановый фрагмент с метильными, этильными и пропиловыми заместителями в 5-м и 7-м положениях, а также карбонильную, спиртовую или метиленовую группу в 6-м положении каркасной структуры, в отношении грамположительных (*S. aureus* 209p) и грамотрицательных (*Sh. dysent. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерий [38]. Антибактериальная активность определяли так же, как и в работе Arutyunyan et al. [37], в качестве положительного контроля использовали 5-нитро-8-гидроксихинолин. Слабую антибактериальную активность (d = 10–13 мм) в от-

Таблица 1. Антибактериальная активность соединений (4), (20–27), (29), (32), (35) и (37) [37]

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста, мм					
	грамположительные бактерии		грамотрицательные бактерии			
	<i>S. aureus</i> 209p	<i>S. aureus</i> 1	<i>Sh. dysent.</i> <i>Flexneri</i> 6858	<i>E. typhi</i> 79	<i>E. coli</i> 0-55	<i>Prot.</i>
(4)	9	7	7	7	—	—
(20)	22	13	13	15	18	14
(21)	5	5	5	6	—	—
(22)	5	5	13	15	7	10
(23)	0	0	7	7	—	—
(24)	5	6	5	6	—	—
(25)	6	0	0	6	—	—
(26)	10	10	10	15	15	11
(27)	7	7	7	10	—	—
(29)	22	20	18	22	15	13
(32)	10	10	13	14	10	5
(35)	9	13	6	8	—	—
(37)	9	7	9	10	—	—
Норсульфазол	30	30	20	30	—	—
Сульфадимезин	14	14	0	0	—	—

Примечание: прочерк означает отсутствие активности. Соединения (28), (30), (31), (33), (34), (36) и (38) не проявили активности в отношении изучаемых бактерий.

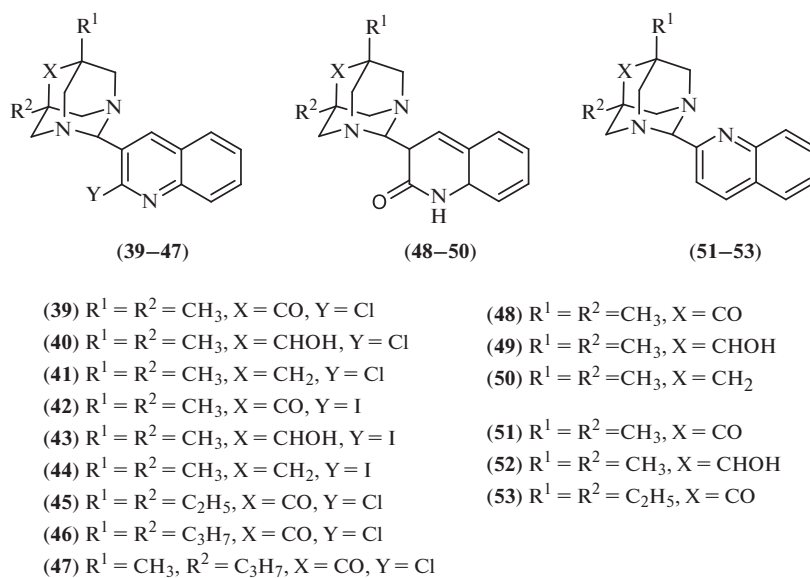


Рис. 5. 2-Хинолинзамещенные 1,3-дизаадамантаны, изученные на наличие антибактериальной активности [37].

ношении всех исследуемых видов бактерий проявили соединения (40, 41, 43, 44, 49–53), которые были значительно менее активными, чем нитрохинолин ($d = 20\text{--}28$ мм). Остальные соединения не продемонстрировали антибактериальных свойств.

Была изучена антибактериальная активность азометинов (54–66) (схема 7), взятых в виде дигидрохлоридов [39]. Антибактериальные свойства исследовали с использованием диффузии в агаре и методом серийных разведений в отношении грамположительных (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных (*Sh. dysent.*

Flexneri 6858, *E. coli* 0-55) бактерий. Испытуемые соединения использовали в дозе 5 мг, помещали на чашки Петри, измеряли диаметр зон отсутствия роста микроорганизмов после инкубации в течение 20–24 ч, как и в работах [37, 38]. Для наиболее активных соединений в тестах с серийными разведениями определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для *S. aureus* 209p и *Sh. dysent. Flexneri* 6858. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон.

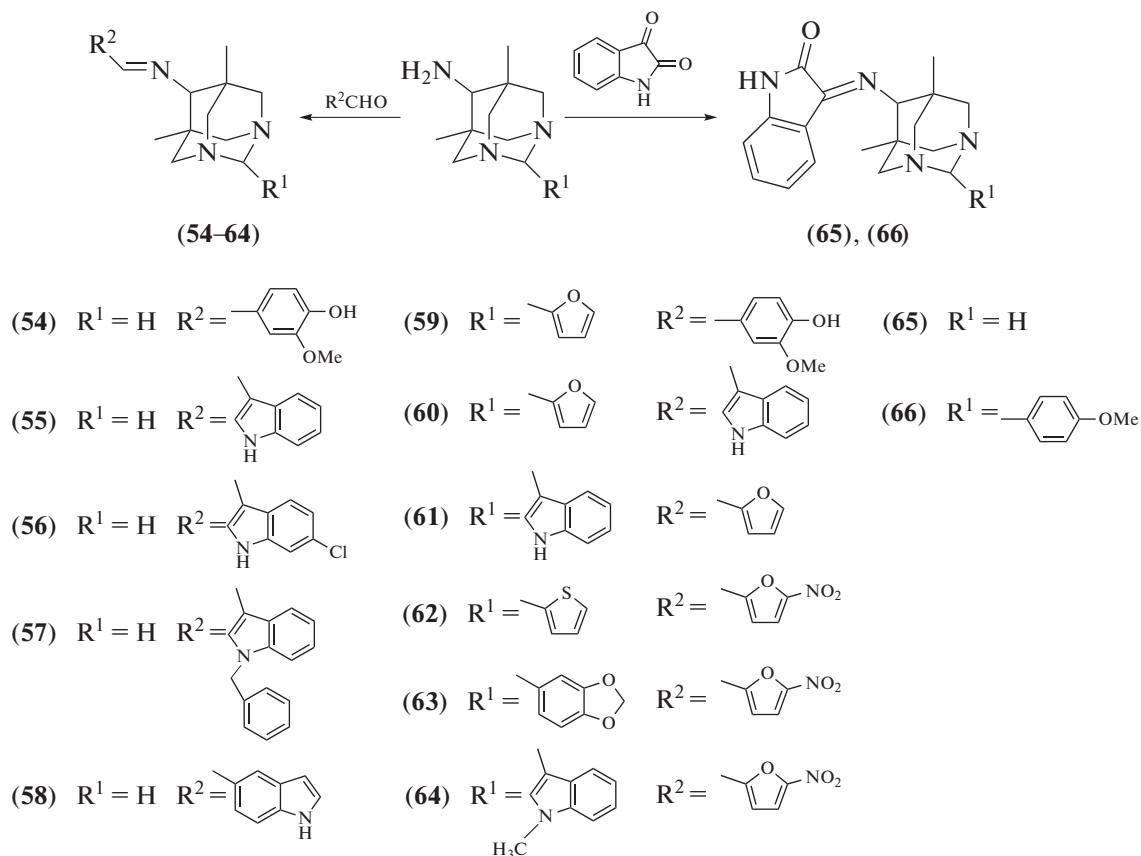


Схема 7. 6-Аминодиазаадамантаны и синтез их азометиновых производных [39].

Все изученные солянокислые азометины, за исключением соединений (55) и (61), обладали антибактериальной активностью (табл. 2). Дигидрохлориды (62–64), содержащие нитрофурильные группы, проявили наибольшую бактериостатическую активность. Они оказывали сопоставимое воздействие на грамположительные и грамотрицательные бактерии и были, как правило, более активными, чем фуразолидон. Дигидрохлориды (57) и (60) с индольными группами были эффективны в отношении грамотрицательных бактерий. МПК для гидрохлоридов (57), (60), (62–64) составила 125–250 мкг/мл, что значи-

тельно выше, чем у препарата сравнения фуразолидона (МПК = 31 мкг/мл).

Антимикробная активность ряда 4,8,9,10-тетрафенил-1,3-диазаадамантанов (67–72) (рис. 6) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, спорообразующих бактерий, дрожжеподобных грибов и грибов дерматофитов (*Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), *Bacillus anthracis*, *S. aureus*, *Bacteria carativorum*, *Corynebacterium*, *E. coli*; *Saccharomyces cerevisiae*, *Sarcina lutea*, *Epidermophyton rubrum*, *Trichophyton gypseum*, *Fusarium aolani* и *Candida albicans*) была изучена Байсалбаевой с соавт. методом серийных разведе-

Таблица 2. Антибактериальная активность соединений (54), (56–60) и (62–66) [39]

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста, мм (МПК, мг/мл)			
	грамположительные бактерии		грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i> 209p	<i>S. aureus</i> 1	<i>Sh. dysent.</i> <i>Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
(54)	14	14	15	13
(56)	13	13	15	13
(57)	18	19	30 (125)	28
(58)	14	14	15	15
(59)	0	0	15	15
(60)	18	18	32 (125)	28
(62)	30 (125)	27	25 (250)	23
(63)	32 (125)	28	27 (250)	24
(64)	29 (125)	25	23 (250)	23
(65)	14	14	14	12
(66)	15	14	15	15
Фуразолидон	25 (31)	24	24 (31)	23

Примечание: соединения (55) и (61) не проявили активности в отношении изучаемых бактерий.

ний на питательной среде [40]. Активность соединений оценивали по минимальной бактериостатической или микостатической концентрации (мкг/мл).

Среди исследованных соединений значительную активность проявили диазаадамантаны (67) и (71) в отношении грамположительных бактерий *Corynebacterium* (МПК = 7.4 и 0.27 мкг/мл соответственно) и соединение (68) в отношении *Sarcina lutea* (МПК = 0.5 мкг/мл). Остальные соединения были менее активными (МПК = 14–67 мкг/мл). Данных об использовании препарата сравнения в статье не приводится.

Антибактериальная активность 4,8,9,10-тетраарил-1,3-диазаадамантанов (73–95), содержащих различные заместители в ароматическом кольце, а также ранее упомянутых соединений (67), (68) и (71), имеющих незамещенные фенильные фрагменты, в отношении бактерий *B. subtilis*, *S. aureus* и

E. coli была изучена Balaji et al. [41] (рис. 7, табл. 3). Исследование проводили методом диффузии в агаре с использованием микробного инокулянта, содержащего 10^6 кл./мл. В качестве контроля был выбран стрептомицин. Авторы определили МПК (табл. 3).

Диазаадамантаны (80), (85), (87), (88) и (93) показали высокую активность против бактерий *B. subtilis* (МПК = 6.25–12.5 мкг/мл), соединения (68), (71), (81), (83), (85) и (88) были активны в отношении *S. aureus* (МПК = 6.25–12.5 мкг/мл), а соединения (82) и (95) – в отношении *E. coli* (МПК = 12.5 и 6.25 мкг/мл соответственно). В остальных случаях соединения подавляли рост бактерий в концентрации 25–100 мкг/мл или не подавляли вовсе. Препарат сравнения, стрептомицин, подавлял рост бактерий *B. subtilis* и *S. aureus* в концентрации 12.5 мкг/мл, а бактерий *E. coli* – 6.25 мкг/мл. В целом фтор-, хлор-, бром- или алкоксизамещенные арилдиазаадамантаны оказа-

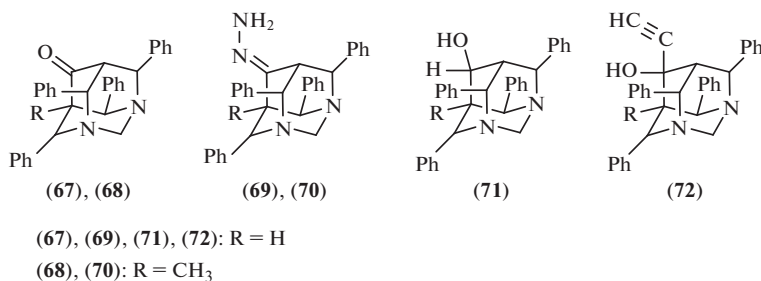


Рис. 6. 4,8,9,10-Тетрафенил-1,3-диазаадамантаны, изученные на наличие антимикробной активности [40].

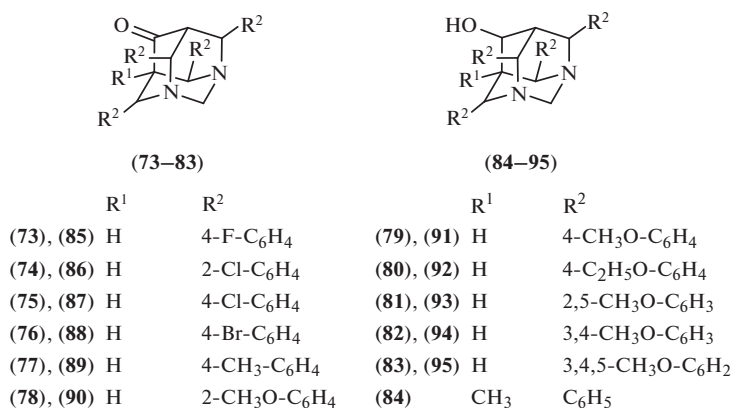


Рис. 7. 4,8,9,10-Тетраарил-1,3-диазаадамантаны, изученные на наличие антибактериальной активности [41].

лись более активными в сравнении с незамещенными по ароматическому фрагменту соединениями [41].

Изучению бактерио- и микостатического действия 7-замещенных 1,3,5-триазаадамантанов было уделено значительно меньше внимания. Первые данные были получены в 70-х гг. прошлого столетия Hodge et al. [42] для 7-нитро- (3), 7-амино- (9) и 7-гидроксиламино- (96) 1,3,5-триазаадамантанов (рис. 8). Соединения (3) и (9) при использовании метода штрихов проявили фунгистатирующее действие в отношении грибов вида

Fusarium oxysporum только в высокой концентрации (500–1000 мкг/мл). Триазаадамантанамин (9) в тех же концентрациях был активен и в отношении *Aspergillus fumigatus*. Соединение (96) оказалось активным в отношении *S. aureus* и *Pasteurella pseudotuberculosis* (МПК = 250–500 мкг/мл), *Streptococcus fecalis* (МПК = 500–750 мкг/мл), а также *Streptococcus hemolyticus* и *Sh. dysent* (МПК = 500–1000 мкг/мл). Данных об использовании препарата сравнения в работе не приводится.

Антибактериальная активность производных 7-амино-триазаадамантана, содержащих наф-

Таблица 3. Антибактериальная активность соединений (67), (68), (71), (80–83), (85), (87), (88), (93) и (95) [41]

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
(67)	50	—	25
(68)	—	12.5	—
(71)	12.5	12.5	100
(80)	12.5	—	100
(81)	50	12.5	50
(82)	50	50	12.5
(83)	50	12.5	50
(85)	6.25	6.25	100
(87)	6.25	50	50
(88)	6.25	6.25	—
(93)	6.25	—	50
(95)	50	—	6.25
Стрептомицин	12.5	12.5	6.25

Примечание: прочерк означает отсутствие активности. Соединения (72–79), (84), (86), (89–92) и (94) проявили низкую (МПК > 50 мкг/мл) антибактериальную активность в отношении всех трех видов бактерий или не проявили активности в отношении изучаемых бактерий.

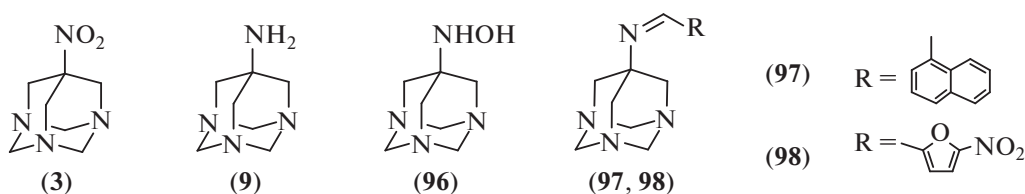


Рис. 8. 7-Замещенные 1,3,5-триазаадамантаны и некоторые их производные, изученные на наличие антимикробной активности [42].

тильный (97) и 5-нитрофурильный (98) заместители, взятых в виде солянокислых солей, была изучена Арутюняном с соавт. (табл. 4) [39]. Умеренную бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий проявило соединение (98), содержащее нитрофурильную группу. Метод серийных разведений показал, что МПК для соединения (98) составляет 125 мкг/мл, что значительно выше, чем у препарата сравнения фуразолидона.

Наличие антипротозойной активности у четвертичных солей 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана было предположено в результате виртуального скрининга на модели фермента трипантотонредуктазы (TryR) и изучено Perez-Pineiro et al. [43]. Ингибирование этого фермента приводит к накоплению в трипаносомах токсических кислородных продуктов, вызывающих окисление тиолов клеточных мембран и гибель паразитов. Для ряда диазаадамантанов, содержащих бромбензильную группу (рис. 9), было показано, что они способны связываться с трипантотонредуктазой, однако даже для наиболее активного *N*-(3-бромбензил)-производного диазаадамантана (99) IC₅₀ была более 100 мкМ, что значительно превышает действующую концентрацию известных препаратов, например, нифуртимоксома [44].

Суммируя литературные данные, можно отметить, что наибольшей антибактериальной активностью обладают производные диазаадаманта-

нов, содержащие метильные заместители в 5-м и 7-м положениях каркаса, гетероароматический заместитель во 2-м положении и спиртовую или нитрофурановую группу, присоединенную через азометиновый фрагмент в 6-м положении молекулы. Кроме того, антибактериальные свойства были обнаружены у 4,8,9,10-тетраарил-1,3-диазаадамантанов с различными заместителями в ароматическом кольце. Несмотря на небольшое количество данных по активности производных триазаадамантанов, можно отметить, что они оказывают меньшее ингибирующее действие на микроорганизмы по сравнению с диазаадамантами.

Противоопухолевая активность. Изучение противоопухолевой активности азаадамантанов было начато Чачояном с соавт. в 1991 г. [45]. Ими были получены и исследованы диазаадамантаны (17), (100–110) (рис. 10), содержащие фрагменты замещенных индолов с высокой противоопухолевой активностью [46].

Противоопухолевую активность соединений изучали на крысах с перевиваемыми опухолями: саркомой 45, лимфосаркомой Плисса и лейкозом Швеца. Наиболее активные соединения изучали и на мышцах с саркомами 180 и 37. Терапевтический эффект соединений оценивали по проценту торможения роста опухолей (ТРО, %), сравнивая с эффективностью ранее изученной 5-(диметиламиносульфонил)-индол-3-карбоновой кислоты

Таблица 4. Антибактериальная активность соединений (97) и (98) [39]

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста, мм (МПК, мкг/мл)			
	грамположительные бактерии		граммотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i> 209p	<i>S. aureus</i> 1	<i>Sh. dysent.</i> <i>Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
(97)	16	14	17	15
(98)	28 (125)	26	30 (125)	28
Фуразолидон	25 (31)	24	24 (31)	23

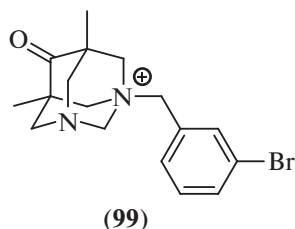


Рис. 9. Четвертичное аммониевое производное 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, обладающее антипротозойной активностью [43].

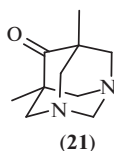
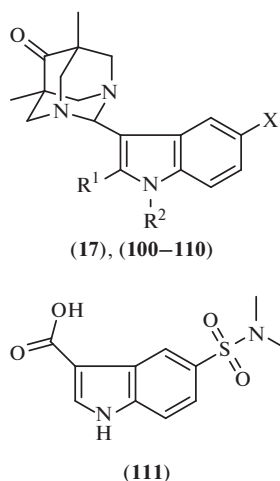
(111) [46] и солянокислого 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (21). Разовую терапевтическую дозу для каждого вещества рассчитывали как $\sim 1/20$ от LD_{100} .

Обнаружено, что производные индолил-1,3-диазаадамantan, независимо от места и характера заместителей в индольном кольце, как и соединения (111), как правило, являются нетоксичными веществами ($LD_{100} \geq 5000$ мг/кг) (табл. 5). Несколько большей токсичностью обладают соединения (100), (101) и (105) ($LD_{100} = 3500$ – 4000 мг/кг), при этом сам диазаадамantan (21) существенно более токсичен ($LD_{100} = 1100$ мг/кг). Введение индольных фрагментов в структуру диазаадамantan снижает его токсичность.

Незамещенный индолил-1,3-диазаадамantan (17), как и соединение (111), проявляет противоопухолевую активность против саркомы 45 (ТРО = 71%), превосходя по активности на этой линии клеток соединение (21) [45]. На моделях саркомы 180 и асцитной карциномы Эрлиха соединения (21), (102) и (112) не оказывали достоверного противоопухолевого эффекта. Замеще-

ние в положении 5 индольного кольца в индолил-1,3-диазаадамantanе алкиламиносульфонильной группой (соединения (105–109) приводит к снижению (ТРО = 29.0–62.0%; для соединений (107) и (108) – недостоверно ($p > 0.05$)), а в случае диметилсульфонильной группы (соединение (105)) – к полной потере противоопухолевой активности в отношении саркомы 45, при сохранении терапевтической эффективности против лейкоза Швеца (ТРО = 21.7–42.0%) и саркомы 180 (ТРО = 45.8–54.0%). В отличие от веществ (103) и (105), соединения (104) и (106), имеющие метильные группы в 1-м положении или положениях 1 и 2 индольного кольца, проявили заметную противоопухолевую активность в отношении саркомы 37 (ТРО = 65.7 и 58.0% соответственно). В то же время аналогичное изменение структуры соединения (107) при переходе к соединению (108) не оказало существенного влияния на его противоопухолевый эффект. Исходная 5-(диметиламиносульфонил)-индол-3-карбоновая кислота (111) показала умеренную активность в отношении лимфосаркомы Плисса (ТРО = 45.0%). Менее выраженный антипролиферативный эффект (ТРО = 27.5–44.0%) проявили соединения (105–110). Соединения (17), (103) и (104) оказывали стимулирующее воздействие на рост саркомы 180, лейкоза Швеца и лимфосаркомы Плисса соответственно.

Были изучены физико-химические свойства, мембранотропная и антиоксидантная активность наиболее активных соединений (104) и (106) [45]. Установлено, что в исследуемых концентрациях (0.01, 0.1, 1 и 10 мг/мл) они не влияют на резистентность мембран эритроцитов к действию 0.1 н. HCl и смеси растительных сапонинов [45]. Однако, ввиду их высокого сродства к биологическим мембранам, соединения (104) и (106) сни-



- | | | | |
|-------|--------------|--------------|---------------------------|
| (17) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = H$ |
| (100) | $R^1 = H$ | $R^2 = CH_3$ | $X = H$ |
| (101) | $R^1 = CH_3$ | $R^2 = H$ | $X = H$ |
| (102) | $R^1 = CH_3$ | $R^2 = CH_3$ | $X = H$ |
| (103) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = OCH_3$ |
| (104) | $R^1 = CH_3$ | $R^2 = CH_3$ | $X = OCH_3$ |
| (105) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = SO_2N(CH_3)$ |
| (106) | $R^1 = H$ | $R^2 = CH_3$ | $X = SO_2N(CH_3)_2$ |
| (107) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = SO_2N(C_2H_5)_2$ |
| (108) | $R^1 = H$ | $R^2 = CH_3$ | $X = SO_2N(C_2H_5)_2$ |
| (109) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = SO_2$ -морфолино |
| (110) | $R^1 = H$ | $R^2 = H$ | $X = SO_2N(CH_2CH_2Cl)_2$ |

Рис. 10. 5-(Диметиламиносульфонил)-индол-3-карбоновая кислота, 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он и полученные из него 2-индолзамещенные производные, изученные на наличие противоопухолевой активности [45].

Таблица 5. Токсичность и противоопухолевая активность соединений (17), (21) и (100–111) [45], [46]

Соединение	LD ₁₀₀ , мг/кг (мышь)	ТРО, %				ТРО, %		
		доза, мг/кг	саркома 45	лимфосаркома Плисса	лейкоз Швеца	доза, мг/кг	саркома 180	саркома 37
(17)	>5000	250	71.0	—	0	500	Стим.	—
(100)	4000	200	36.0	—	43.0	—	—	—
(101)	4000	200	47.0	0	0	500	—	—
(102)	>5000	250	19.0	0	0	500	—	55.5
(103)	>5000	250	37.0	0	Стим.	—	—	—
(104)	5000	250	45.0	Стим.	45.5	500	55.0	65.7
(105)	3500	160	0	29.0	21.7	350	45.8	—
(106)	5000	250	62.0	27.5	42.0	500	54.0	58
(107)	5000	250	34.0	28.0	34.8	—	—	—
(108)	5000	250	29.0	32.0	0	500	—	—
(109)	5000	250	56.5	36.0	39.0	—	—	—
(110)	5000	250	0	44.0	24.0	500	41.6	—
(111)	5000	250	65.0	45.0	—	—	—	—
(21)	1100	50	52.0	0	0	—	—	—

Примечание: прочерк означает отсутствие активности. Соединение (21) исследовалось в виде солянокислой соли. Стим. – соединение оказывает стимулирующее воздействие на рост опухоли.

жают резистентность мембран эритроцитов, сенсibiliзируя эти мембраны, и в концентрации до 10 мг/мл оказывают гемолизирующее действие. Наибольшее гемолитическое действие проявляет соединение (104). Кроме того, установлено, что соединения (104) и (106) обладают существенной антиоксидантной активностью, ингибируя процессы Fe-индуцированного перекисного окисления липосом. Антиоксидантная активность этих соединений сопоставима с таковой для известного антиоксиданта ионола (2,6-дитретбутил-4-метилфенола) в концентрации 0.1 мг/мл.

Несколькими годами позже этим же коллективом авторов были представлены результаты изучения биологической активности нескольких серий гетероциклических и спироциклических диазаадамантанов (рис. 11, 12) [7, 47, 48]. Противоопухолевую активность соединений изучали на перевиваемых клеточных линиях опухолей: сарком 180, 37 и 45, лейкоза Швеца, карциносаркомы Уокера, асцитной и солидной форм карциномы Эрлиха. Терапевтический эффект соединений оценивали по величине ТРО (%) и увеличению продолжительности жизни подопытных мышей с асцитом по сравнению с контролем. Изучаемая доза для каждого вещества была установлена как 1/20 LD₁₀₀ для крыс и 1/10 LD₁₀₀ для мышей.

Диазаадамантан (112) и синтезированный из него пиридазинон (113) (рис. 11) оказались малотоксичными веществами (LD₁₀₀ = 2500 и >5000 мг/кг соответственно). Показано, что диазаадамантан (112) проявляет умеренную активность в отношении саркомы 45 (ТРО = 50%) в дозе 120 мг/кг, не оказывает достоверного противоопухолевого действия на лейкоз Швеца и стимулирует рост саркомы 180 в дозе 250 мг/кг. Введение соединения (112) не оказывало терапевтического воздействия на мышей с саркомой 37, карциносаркомой Уокера, асцитной и солидной карциномой Эрлиха. Пиридазинон (113) в дозе 500 мг/кг был эффективен в отношении сарком 37 (ТРО = 62%) и 180 (ТРО = 46%) и на 28% продлевал жизнь подопытных мышей с асцитной карциномой Эрлиха, не вызывая видимого токсического воздействия на организм подопытных

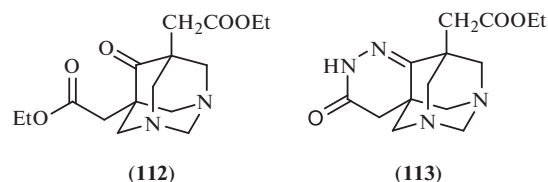


Рис. 11. 5,7-Ди(этоксикарбонилметил)-1,3-диазаадаманан-6-он и полученный из него пиридазинон, изученные на наличие противоопухолевой активности [47].

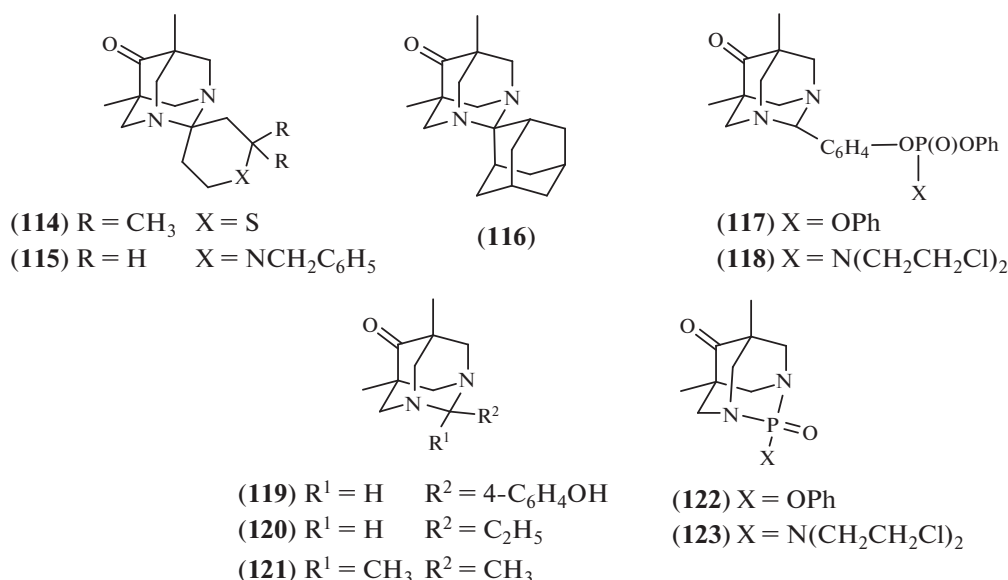


Рис. 12. 2-Спиро-, 2-фосфоарил-, 2-алкил-, 2-фосфо-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-оны, изученные на наличие противоопухолевой активности [7, 48].

животных. В то же время соединение **(113)** не воздействовало на карциносаркому Уокера, саркому 45, лейкоз Швеца и солидную форму карциномы Эрлиха [47]. Данных об использовании препарата сравнения в статье не приводится.

Результаты исследования спироциклических **(16)**, **(18)**, **(19)** (рис. 4), **(114–116)**, 2-фосфоарил-**(117)**, **(118)**, 2-алкил- **(119–121)**, 2-фосфо- **(122)**, **(123)** производных и незамещенного 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **(21)** (рис. 12) представлены в табл. 6 [7, 48].

Токсичность и противоопухолевая активность соединений **(16)**, **(18)**, **(19)**, **(114–123)** сравнивалась с таковой у незамещенного 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамantan-6-она **(21)**, взятого в виде солянокислой соли. В целом спироциклические соединения оказались умеренно токсичными ($\text{LD}_{100} = 300\text{--}800$ мг/кг для соединений **(16)**, **(19)**, **(115)** и **(116)**) или малотоксичными ($\text{LD}_{100} = 1400$ и >2500 мг/кг для соединений **(18)** и **(114)**) [7]. Сопоставимо низкую токсичность ($\text{LD}_{100} = 1000\text{--}2500$ мг/кг) проявили соединения **(120)**, **(122)** и **(123)**. Диазаадамantanы **(117)** и **(118)**, полученные введением замещенной фосфорильной группы в соединение **(21)**, а также 2-(4'-гидроксифенил)диазаадамantan **(119)** оказались нетоксичными ($\text{LD}_{100} = 4000\text{--}5000$ мг/кг) [48].

Среди исследованных соединений умеренную терапевтическую активность в отношении саркомы 45 и 180 проявили диазаадамantanы с фрагментами цикlopentана **(18)** и циклогексана **(19)** (ТРО = 50 и 40% соответственно) [7]. Сопоставимой активностью обладают фосфорсодержащие

диазаадамantanы **(122)** и **(123)**, оказавшие воздействие на оба вида опухолей. Так, соединение **(122)**, содержащее феноксигруппу, достоверно подавляло рост саркомы 45 на 52.5%, а саркомы 180 — на 42.0%. Соединение **(123)** с бис(2-хлорэтил)аминной группой в тех же условиях угнетало рост саркомы 45 на 35.0%, а саркомы 180 — на 33.6%. Для незамещенного 1,3-диазаадамantan **(21)** ТРО составило 52.0 и 33.0% в отношении сарком 45 и 180 соответственно [48].

Значительная противоопухолевая активность обнаружена у соединения **(115)** с бензилпиперидиновым кольцом. Оно ингибирует рост саркомы 180 (ТРО = 76.0%) и лейкоза Швеца (ТРО = 69.0%), не оказывая токсического действия на подопытных животных. Среди изученных производных диазаадамantan только соединения **(115)** и **(116)** приводили к достоверному увеличению (на 26–39%) продолжительности жизни у мышей с асцитной карциномой Эрлиха [7]. Все остальные синтезированные соединения не проявили противоопухолевого действия в отношении карциносаркомы Уокера, лейкоза Швеца и асцитной карциномы Эрлиха.

Синтез и исследование противоопухолевой активности нескольких серий 2-тио- и 2-фосфо-замещенных-1,3-диазаадамantanов (рис. 13) в отношении клеток меланомы мышей B16-F10 были проведены Sharabi-Ronen et al. [49]. Как отмечают авторы статьи, 2-тиозамещенные 1,3-диазаадамantanы **(124)** и **(125)** проявляли низкую активность в отношении клеток опухоли ($\text{IC}_{50} > 200$ мкМ). Более

Таблица 6. Противоопухолевая активность и острая токсичность 1,3-дизаадамантанов (**16**), (**18**), (**19**), (**21**) и (**114–123**) [7, 48]

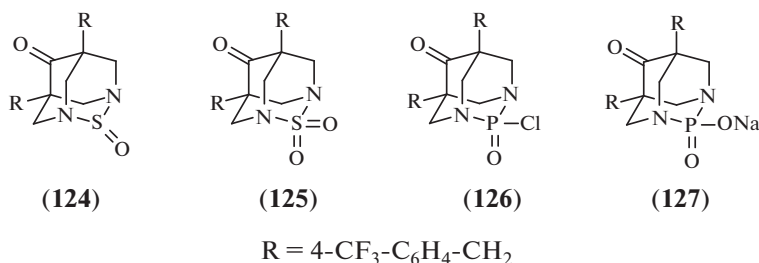
Соединение	LD ₁₀₀ (мыши) мг/кг	МПД (мыши) мг/кг	Доза (мг/кг) × × количество введений	Саркома 45 (крысы)	Доза (мг/кг) × × количество введений	Саркома 180 (мыши)
				ТРО, %		ТРО, %
(16)	500	400	25 × 8	38.7	50 × 6	—
(18)	1400	1200	70 × 8	50.0	125 × 6	—
(19)	800	500	40 × 8	0	50 × 6	40.0
(114)	>2500	Н.д.	150 × 8	0	250 × 6	—
(115)	300	200	15 × 8	40.3	30 × 6	76.0
(116)	550	400	25 × 8	18.0	50 × 6	31.0
(117)	4000	3000	150	30.5	300 × 1	—
(118)	5000	Н.д.	250	—	500 × 1	—
(119)	5000	Н.д.	250	—	500 × 1	—
(120)	1250	1000	60	—	125 × 1	—
(121)	1100	900	50	—	100 × 1	—
(122)	2500	2000	120	52.5	250 × 1	42.0
(123)	1000	850	50	35.0	100 × 1	33.6
(21)	1100	800	50 × 8	52.0	100 × 6	33.0

Примечание: прочерк означает отсутствие активности. Соединение (**21**) исследовалось в виде солянокислой соли. Н.д. — для соединений (**114**), (**118**) и (**119**) МПД не установлена.

перспективные результаты были получены для фосфорсодержащих аналогов (**126**) и (**127**), показавших значительную противоопухолевую активность (IC₅₀ = 10–60 мкМ) [49]. Кроме исследования цитотоксичности полученных соединений, для наиболее активных 5,7-ди(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дизаадамантан-2-фосфоадамантанов (**126**) и (**127**) было изучено влияние на клеточный цикл и механизм активации апоптоза. Посредством исследований изменения митохондриального мембранного потенциала, оцениваемого с помощью реагента JC-1, активации каспаз 3 и 7, окрашивания аннексином V-FITC/PI и выявления морфологических изменений было показано, что

данные соединения вызывали остановку клеточного цикла в фазе G2/M, что приводило к апоптозу клеток меланомы мышей B16-F10.

Менее изученной остается противоопухолевая активность триазаадамантанов. Среди производных 7-амино-1,3,5-триазаадамантана, включающих замещенные оксииндолин-, эпоксиизоиндол-, пирролидин-, ацетамид-, а также 6,6-дизамещенные триазаадамантаны, содержащие ароматические заместители, антипролиферативная активность была обнаружена у соединения (**128**) (рис. 14) в отношении линий клеток HT₂₉ (рак прямой кишки, IC₅₀ = 1 мкг/кг), MCF7 (рак молочной железы, IC₅₀ = 2.3 мкг/кг), Panc-1 (рак поджелудочной же-

**Рис. 13.** 2-Тио- и 2-фосфо-5,7-дизамещенные-1,3-дизаадамантан-6-оны, изученные на наличие противоопухолевой активности [49].

лезы, $IC_{50} = 3.4$ мкг/кг) и NCI-H₄₆₀ (рак легких, $IC_{50} = 3.4$ мкг/кг) [35]. Кроме того, соединение (128) в дозе 70 мг/кг подавляло на 54% рост саркомы 180 у мышей [35].

В качестве потенциальных противоопухолевых агентов были предложены металл-органические комплексы триазаадамантана с координированными к ионам марганца молекулами CO [50]. Предполагается, что подобные соединения при введении в организм будут выделять при облучении CO. Известно, что в небольших концентрациях (<200 ppm) CO проявляет противовоспалительные и антиапоптотические свойства на здоровых клетках [51], при этом воздействие CO во время химиотерапии вызывает апоптоз клеток рака предстательной железы [52]. Наиболее перспективным авторы считают соединение (129) (рис. 14), которое имеет умеренную, зависящую от pH, растворимость в воде, что может обеспечить дополнительное преимущество в селективности действия. При физиологическом pH фрагмент триазаадамантана не несет заряда и может диффундировать через липидные мембраны. Однако в раковых клетках с относительно низким уровнем pH могут происходить протонирование и захват триазаадамантанового фрагмента. Протонированный фрагмент триазаадамантана также может приводить к повреждению ДНК. Кроме того, водные растворы комплекса (129) стабильны в темноте и нечувствительны к восстановителям, таким как дитионит натрия и глутатион, и быстро высвобождают три молекулы CO при воздействии видимого света низкой мощности. Исследования по доставке CO в раковые клетки с помощью соединения (129) были запланированы [50], но их результаты в настоящее время не опубликованы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЗААДАМАНТАНОВ С ДНК, А ТАКЖЕ С ФЕРМЕНТАМИ И РЕЦЕПТОРАМИ

Способность связываться с азотистыми основаниями молекулы ДНК, увеличивая скорость реакции обмена цепочек в коротких нуклеотидах, была обнаружена у 1'-бензил-5,7-диалкил-1,3-дiazаспиро[адамантан-2,4'-пиперидин]-6-онов (130) и (131) (рис. 15) [53]. В экспериментах использовали ДНК тимуса телят, олигонуклеотиды d(CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG) (ds26), Cy3d(CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG) (Cy3ds26) и Cy5d(CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG) (Cy5ds26). Регистрацию взаимодействия 1,3-дiazаадамантанов с ДНК осуществляли с помощью флуоресцентно-контролируемого вытеснения лигандами красителя тиазолового оранжевого (ТО) из его комплекса с ДНК. Для регистрации кривых вытеснения ТО добавляли к ДНК (0.25 мкМ) в такой концентрации ($C_{TO} = 1$ мкМ),

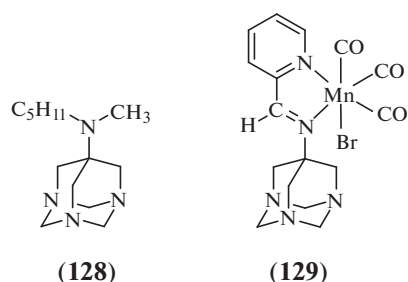


Рис. 14. Структуры *N,N*-диалкилзамещенного 1,3,5-триазаадамантана, обладающего антипролиферативной активностью, и металл-органического комплекса 1,3,5-триазаадамантана с предполагаемой противоопухолевой активностью [35, 50].

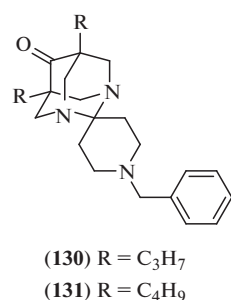


Рис. 15. 5,7-Диалкилзамещенные 1,3-дiazаадамантаны, способные связываться с азотистыми основаниями молекулы ДНК [53].

чтобы все места связывания с ДНК были практически заполнены. При образовании комплекса ТО с ДНК значительно увеличивается флуоресценция красителя. Титрование 1,3-дiazаадамантанами вызывало тушение флуоресценции, связанное с вытеснением ТО из комплекса с ДНК.

Оказалось, что при pH 7.8 diaзаадамантан (131) с *n*-бутильными заместителями связывается с ДНК с $K_a = 180$ М⁻¹, а diaзаадамантан (130) с пропиловыми заместителями — с $K_a = 15$ М⁻¹. При pH 6.5 сродство обоих 1,3-дiazаадамантанов к ДНК увеличивается, константы ассоциации 5,7-диалкилзамещенных diaзаадамантанов с ДНК становятся близкими и равными 1400 и 500 М⁻¹ соответственно. Таким образом, diaзаадамантаны (130) и (131) продемонстрировали pH-зависимую аффинность к ДНК [54, 55].

О наличии ингибирующей активности в отношении некоторых ферментов у производных 5,7-диметил-1,3-дiazаадамантана сообщается в работе Захаренко с соавт. [56].

У 1,3-дiazаадамантанов (132) и (133) (рис. 16), содержащих фрагменты ациклических монотерпенов цитронеллала и цитраля соответственно, обнаружена ингибирующая активность в отношении фермента репарации ДНК Tdp1 (тирозил-

ДНК-фосфодиэстераза 1), который является перспективной мишенью для комплексной противоопухолевой терапии [57–59]. Действие некоторых противоопухолевых препаратов, например, камптотецина и его клинически важных производных топотекана и иринотекана [60], опосредовано ингибированием процесса отщепления топоизомеразы 1В (Top1) от 3'-конца ДНК [61, 62]. Tdp1 способна разрушать фосфодиэфирную связь между тирозином (Top1) и 3'-фосфатной группой ДНК в случаях, когда это не протекает по естественным причинам. Таким образом, соединения, способные ингибировать Tdp1, могут повышать терапевтическую эффективность ингибиторов Top1 [63–66].

Захаренко с соавт. [56] использовали опубликованный ими ранее [67] метод флуоресцентной детекции активности Tdp1, основанный на способности Tdp1 отщеплять объемные заместители с 3'-конца ДНК. К 16-звенному олигонуклеотиду с 5'-конца был присоединен донор флуоресценции 5(6)-карбоксифлуоресцеин (FAM), а к 3'-концу – гаситель флуоресценции BHQ1 (Black Hole Quencher-1). Флуоресценция флуорофора гасится, т.к. BHQ1 расположен в пределах ферстеровского радиуса. Инкубация олигонуклеотида-биосенсора с Tdp1 приводит к удалению BHQ1 с 3'-конца олигонуклеотида, что приводит к разгоранию флуоресценции. Величины IC_{50} для соединений (132) и (133) составили 14.8 и 16.7 мкМ, что в целом является умеренной активностью, т.к. в настоящее время известны соединения, ингибирующие Tdp1 в субмикромольном диапазоне [68–70].

Golubovskaya et al. [71] исследовали способность малых молекул, содержащих триазаадамантановый фрагмент, связываться с фокальной адгезивной киназой (FAK, или протеинтирозинкиназа 2, PTK2), нарушая ее связывание с белком p53. FAK (PTK2) – это нерецепторная тирозинкиназа, которая контролирует клеточные процессы, такие как пролиферация, адгезия, распространение, подвижность и выживаемость [72]. Белок p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей [73]. Активация p53 снижает жизнеспособность и клоногенность раковых клеток и ингибирует рост опухоли *in vivo*. Достоверное снижение жизнеспособности у клеток рака линии HCT116 p53 показали выбранные в результате молекулярного докинга *N*-алкил-*N*-метил-1,3,5-триазаадамантаны, содержащие бутильный (134) и гексильный (135) заместители (рис. 17), однако их аффинность к FAK оказалась недостаточной, чтобы нарушить ее связывание с p53.

Eisenbarth et al. [74] изучили способность *N*-бутил-*N*-метилтриазаадамантана (134) (рис. 17) к подавлению аутоиммунного ответа, вызывающего диабет 1-го типа. Исследовался ответ клонированных Т-лимфоцитов, ограниченных DQ8, на

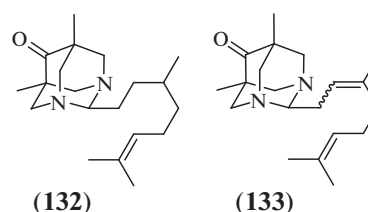


Рис. 16. Производные 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана, проявляющие ингибирующую активность в отношении фермента Tdp1 [56].

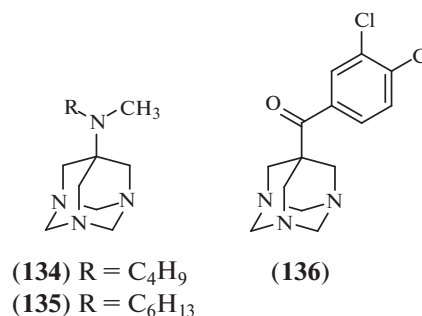


Рис. 17. Производные 1,3,5-триазаадамантана, способные связываться с различными белками: FAK (134), (135) [71], HLA-DQ8 (134) [74] и CCR1 (136) [76].

аминокислоты В-цепи инсулина 9–23, а также на ингибирование взаимодействия этих белков с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, кодируемых геном *DQ8*. Соединение (134) действовало в концентрациях <0.1 мкМ и >100 мкМ (IC_{50}) в первом и во втором случаях соответственно. Продемонстрированная активность недостаточно высока, чтобы рассматривать соединение (134) как средство профилактики и лечения диабета 1-го типа.

Известно, что связывание с рецептором CCR1 приводит к предотвращению его взаимодействия с хемокинами, которые вовлечены в развитие и поддержание многочисленных воспалительных и иммунологических состояний и других нарушений [75]. Аффинность к рецептору CCR1 ($IC_{50} = 2$ мкМ) была продемонстрирована для соединения (136) (рис. 17) [76]. Следует отметить, что подобную активность можно назвать умеренной, поскольку известны соединения, связывающиеся с рецептором CCR1 в субнаномольной концентрации [77].

ДЕЙСТВИЕ АЗААДАМАНТАНОВ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

У некоторых производных диазаадамантана была обнаружена существенная анальгетическая активность. Показано [78], что среди 8,9-замещенных диметил 5,7-карбоксил-1,3-диазаада-

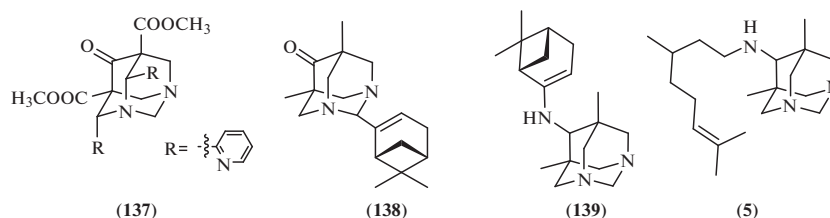


Рис. 18. Производные 1,3-диазаадамантана, обладающие анальгетической (137–139) и гипералгезивной (5) активностью [78, 79].

мантанов, содержащих ароматические и гетероароматические заместители, соединение (137) (рис. 18), имеющее 2-пиридиновые заместители, на 80% снижает боль в тесте Рандалла–Селитто (сдавливание лапы) при введении перорально в дозе 1 мг/кг.

Наличие выраженной анальгетической активности было обнаружено у 2-замещенного 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она (138), содержащего фрагмент (–)-миртеналя (рис. 18) [79]. Исследования, проводившиеся на мышах в тестах “уксусные корчи” и “горячая пластина”, показали, что при пероральном введении в дозе 20 мг/кг диазаадамантан (138) достоверно снижал болевые проявления на 61 и 82% соответственно, не уступая по эффективности препарату сравнения диклофенаку натрия. Соединение (138) показало умеренную острую токсичность на мышах, его LD₅₀ превышала 1000 мг/кг, при этом LD₅₀ диклофенака натрия составляет 370 мг/кг [80].

Ульцерогенную активность (действие, выражающееся в образовании дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) соединения (138) исследовали в сравнении с нестероидным противовоспалительным препаратом индометацином на крысах линии Wistar [81]. Во время эксперимента животным в течение трех дней вводили соединение (138) в дозе 30 мг/кг или индометацин в дозе 20 мг/кг. В группе животных, получавших соединение (138), все животные дожили до конца эксперимента, а язв не было обнаружено, тогда как среди животных, получавших индометацин, до окончания эксперимента погибла половина группы, а у остальных животных были обнаружены эрозии и язвы [79].

Важной проблемой, которая неизбежно возникает при обнаружении эффективного анальгетика, является изучение возможного механизма его действия. В отличие от (–)-миртеналя, который имеет тот же монотерпеновый фрагмент, что и соединение (138), и обладает противовоспалительным действием [82], соединение (138) в дозе 60 мг/кг не проявило противовоспалительной активности на модели, основанной на введении 3%-ного формалина в качестве флоггена (от лат. *phlogosis* – воспаление; патогенный раздражи-

тель, который может вызвать воспалительную реакцию) [79].

Исследование влияния соединения (138) на поведение мышей в тесте “открытое поле” показало [79], что оно снижает скорость передвижения и, как следствие, дистанцию передвижения, но не оказывает существенного влияния на исследовательскую активность животных. Подобное ингибирующее влияние на двигательную активность животных характерно для опиоидных анальгетиков [83, 84], а также анальгетиков, влияющих на каннабиноидную систему, таких как Δ⁹-тетрагидроканнабинол [85]. Для выявления возможного механизма действия было изучено влияние неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона [86] и селективного антагониста каннабиноидных рецепторов CB1 римонабанта [87] на анальгетическую активность соединения (138) в тесте “уксусные корчи”. Анальгетическая активность соединения (138) сохранялась на фоне введения налоксона, тогда как введение римонабанта приводило к нивелированию обезболивающего эффекта [79]. Полученные результаты позволяют предположить, что анальгетический эффект соединения (138), по крайней мере частично, опосредован каннабиноидной системой с вовлечением CB1-рецепторов.

Сопоставимая с диазаадамантаном (138) анальгетическая активность была обнаружена и у вторичного амина (139), также содержащего фрагмент (–)-миртеналя, но присоединенного к гетероадамантановому остову через аминогруппу. Соединение (139), вводимое в дозе 20 мг/кг, снижало боль испытуемых животных в тестах “уксусные корчи” и “горячая пластина” на 46 и 89% соответственно [15].

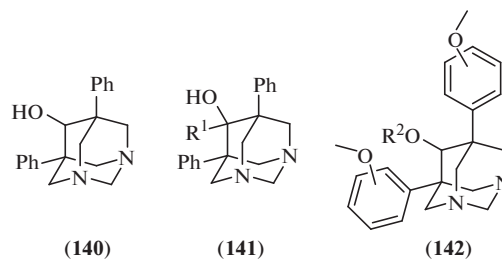
Высокая анальгетическая активность была обнаружена у ранее упомянутого диазаадамантана (132) (рис. 16), содержащего фрагмент цитронеллала. В дозе 20 мг/кг он снижал боль в тестах “уксусные корчи” и “горячая пластина” на 32 и 94% соответственно [79]. Интересно, что в случае содержащего остаток цитронеллала соединения (5) наблюдалось исчезновение анальгетической активности в тесте “уксусные корчи”, а в тесте “горячая пластина” соединение (5) и вовсе проявляло

гипералгезивные свойства (повышало чувствительность организма к болевым раздражителям). Исходный диазаадамантанамин (**4**) не продемонстрировал какой-либо аналгетической активности [79].

Для большинства исследованных производных диазаадамантана было показано, что они обладают низкой острой токсичностью (сотни и тысячи мг/кг). Однако некоторые его производные, в частности 5,7-дифенил-замещенные диазаадамантолы, проявляют токсичные свойства в дозах от 1 мг/кг. Так, стрихниноподобная активность (способность вызвать сильные болезненные тетанические судороги) была обнаружена Longo et al. [88] у вводимого внутривенно 5,7-дифенил-1,3-диазаадамантан-6-ола (**140**) (рис. 19) с $LD_{50} = 1.1$ и 2.0 мг/кг для мышей и крыс соответственно.

С целью изучения зависимости “структура–токсичность” различных 6-замещенных 5,7-дифенилдиазаадамантанов Chiavarelli et al. получили ряд 6-алкил- и 6-арил-6-гидроксипроизводных 5,7-дифенилдиазаадамантана (**141**) [89], а также синтезировали 6-алкил-6-гидроксидиазаадамантаны, содержащие в 5-м и 7-м положениях фенильные группы с различными заместителями, и исследовали их стрихниноподобную активность [90]. Тесты, проведенные на мышах и крысах, показали, что введение в 5,7-дифенил-1,3-диазаадамантан-6-ол алкильного заместителя (метил-, этил-, пропил-, *n*-бутил-, изобутил-, *n*-додецил- и α -нафтил-) по 6-му положению приводило к снижению токсичности ($LD_{50} = 12.5–75.0$ мг/кг) с сохранением стрихниноподобного воздействия на организм подопытных животных (повышенная возбудимость с последующими тоническими и тоникоклоническими судорогами). Введение в 6-е положение фенильной группы также снижало токсичность соединения, при этом механизм возникновения судорог несколько отличался: сначала наблюдалась мелкая дрожь, а только затем – клонические судороги [89].

Среди 6-гидроксипроизводных, содержащих замещенные фенильные группы или 6-алкокси-замещенные группы, наибольшая токсичность и стрихниноподобное действие были отмечены у 2-метокси-, 3-метокси- и 4-метоксифенилдиазаадамантан-6-олов (**142**) ($LD_{50} = 1.5–20$ мг/кг) (рис. 19). 4-Метокси-замещенные 5,7-дифенилдиазаадамантаны, содержащие 6-алкоксизамещенную группу (6-метокси- и 6-этоксидиазаадамантаны), проявляли значительно меньшую токсичность ($LD_{50} = 100–150$ мг/кг) и оказывали только судорожное (стрихниноподобное) воздействие на подопытных животных. Увеличение количества метоксигрупп в фенильном кольце с сохранением незамещенной 6-гидроксигруппы приводило к резкому снижению ($LD_{50} = 300$ мг/кг



$R^1 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, n-C_4H_9, i-C_4H_9, n-C_{12}H_{25}, C_6H_5, \alpha$ -нафтил
 $R^2 = H, CH_3, C_2H_5$

Рис. 19. Структуры 5,7-диарилзамещенных 1,3-диазаадамантанов, обладающих высокой токсичностью и стрихниноподобной активностью [88].

для 2,3-диметоксипроизводного) или полному исчезновению (для 2,3,4-триметоксипроизводного) токсичности [90]. Таким образом, можно отметить ключевую роль наличия спиртовой группы в 6-м положении и фенильных заместителей в 5-м и 7-м положениях диазаадамантана для проявления ими стрихниноподобного действия.

Агаджанян с соавт. показали наличие α -адреноблокирующей активности у 5,7-диметилдиазаадамантана (**115**) (рис. 12), содержащего бензилпиперидиновый заместитель во втором положении молекулы [91]. Исследования проводили в опытах на изолированных семявыносящих протоках крыс, об эффекте судили по уменьшению сокращений, вызванных трансмуральным электрическим раздражением или норадреналином в концентрации 10 мкг/мл. В качестве препаратов сравнения использовали α -адреноблокаторы пипероксан, фентоламин и симпатолитик октадин, вводимые, как и исследуемый препарат, в концентрации 0.05 мкМ. Хотя в течение первых минут воздействия соединения (**115**) не оказывало существенного влияния на сокращение семявыносящего протока, вызванного норадреналином, его блокирующее действие развивалось постепенно, приводя к 50%-ному уменьшению реакции на 60-й минуте. Адреноблокирующее действие препаратов сравнения пипероксана и фентоламина проявлялось гораздо быстрее, приводя к уменьшению сокращений протока через 10 мин после введения препаратов на 30 и 55% соответственно. К 60-й минуте эффект пипероксана уменьшался наполовину, а фентоламина – держался на исходном уровне. Соединение (**115**) не влияло на сокращения протока, вызванные трансмуральным электрическим раздражением, не оказывая тормозящего эффекта при передаче нервного импульса и не обладая симпатолитической активностью.

Противосудорожные и психотропные свойства ряда 1,3-диазаадамантанов (**28**) (схема 6) и (**143–145**) (рис. 20) были исследованы Арутюня-

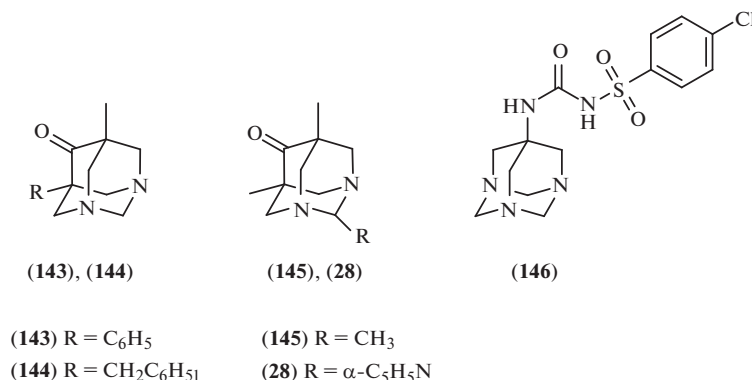


Рис. 20. Структуры 5,7-дизамещенных 1,3-дизаадамантанов, обладающих противосудорожным эффектом, и 1,3,5-триаадамантана, демонстрирующего гипогликемическую активность [92, 93].

ном с соавт. [92] в тесте конвульсий, индуцированных коразолом, и тесте “открытое поле”. Исследованные 5-метил-7-фенил-, 5-метил-7-бензилдизаадамантаноны (143), (144) и 2-метил-, 2-пиридил-5,7-диметилдизаадамантаноны (145), (28) проявили противосудорожное действие в дозах ED₅₀ = 30–35 мг/кг, в то время как для препарата сравнения, диазепама, ED₅₀ составила 0.5 мг/кг. Большинство веществ снижали двигательную и исследовательскую активность, что может быть связано с их седативными свойствами.

ДРУГИЕ ТИПЫ АКТИВНОСТЕЙ АЗААДАМАНТАНОВ

Некоторое улучшение гипогликемической активности (способности снижать уровень глюкозы в крови) антидиабетических средств в результате присоединения фрагмента азаадамантана к биологически активным соединениям было показано Агаджаняном с соавт. [93]. Путем замены алкильной группы в 4-хлоро-*N*-(пропилкарбамойл)бензенсульфонамиде (хлорпропамид; препарат, применяющийся при лечении сахарного диабета 2-го типа, диабетической микроангиопатии (начальные формы) и несахарного диабета) на 1,3,5-триаадамантан было получено соединение (146) (рис. 20). Соединение (146) в дозах 100 и 250 мг/кг снижало содержание глюкозы в крови

здоровых крыс на 13 и 18% соответственно, почти не отличаясь по активности и эффективности от хлорпропамида. В то же время у крыс с аллоксановым диабетом соединение (146) в дозе 250 мг/кг понижало содержание глюкозы на 31%, тогда как хлорпропамид — только на 23%.

Иммунодепрессивная активность 5-фенилдизаадамантанолов, содержащих различные заместители по 7-му положению гетероадамантанового остова (рис. 21), была изучена Якушевым с соавт. [94]. Соединения (147) и (149) проявили иммунодепрессивную активность в отношении антител с лизирующими и агглютинирующими свойствами в дозах 0.5 мг/кг, при увеличении дозы до 5 и 50 мг/кг активность пропадала. В то же время соединение (148) в дозе 5 мг/кг проявило иммунодепрессивную активность в отношении обоих исследуемых антител. В дозе 50 мг/кг соединение (148) оказалось активным в отношении антител с агглютинирующими свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшее число работ, направленных на изучение биологической активности диазаадамантанов, посвящено исследованию антимикробной и противоопухолевой активности. У тетрафенил-замещенных диазаадамантанов и производных, содержащих гетероциклические группировки по второму положению молекулы азаадамантана, были обнаружены выраженные антибактериальные свойства. Различные 2-функционализированные производные, а также спиро- и конденсированные производные, содержащие гетероатомы, продемонстрировали противоопухолевую активность, в основном в экспериментах *in vivo*. Среди производных диазаадамантана обнаружены соединения, обладающие выраженным противовирусным, психотропным, стрихниноподобным или анальгетическим действием. Большинство исследованных соединений показало умеренную или

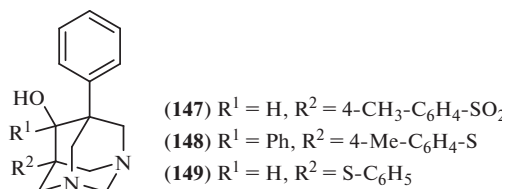


Рис. 21. Структуры 5,7-дизамещенных 1,3-дизаадамантанов, обладающих иммунодепрессивной активностью [94].

низкую острую токсичность *in vivo*, однако был выявлен ряд диазаадамантанов, обладающих крайне высокой токсичностью ($LD_{50} < 10$ мг/кг).

Производные триазаадамантанов, как и замещенные диазаадамантаны, проявляют антибактериальную и противоопухолевую активность, но, как правило, менее выраженную. Некоторые производные триазаадамантана обладают гипогликемическими свойствами. Наличие в адамантановом остове трех атомов азота приводит к увеличению растворимости в воде, что делает возможным использование триазаадамантанов в качестве фрагментов для модификации существующих, а также для дизайна новых лекарственных соединений.

Накопленный большой экспериментальный материал позволяет связать строение заместителей в азаадамантанах с влиянием на противовирусную, антибактериальную и противоопухолевую активность. Благодаря возможности синтеза различными путями из доступных реагентов и наличию разнообразной биологической активности в сочетании с низкой токсичностью, ди- и триазаадамантаны – перспективные платформы для поиска фармакологически активных производных.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-13-50251).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зефи́ров Н.С., Рого́зина С.В. // Успехи химии. 1973. Т. 42. С. 4–23. [Zefirov N.S., Rogozina S.V. // Russ. Chem. Reviews. 1973. V. 42. P. 190–198.] <https://doi.org/10.1070/RC1973v042n03ABEH002574>
2. Lukes R., Syhora K. // Chem. Listy. 1952. V. 46. P. 731–734.
3. Кузнецов А.И., Зефи́ров Н.С. // Успехи химии. 1989. Т. 58. С. 1815–1843. [Kuznetsov A.I., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Rev. 1989. V. 58. P. 1033–1047.] <https://doi.org/10.1070/RC1989v058n11ABEH003495>
4. Izumi H., Yamagami S., Futamura S. // Curr. Med. Chem. – Cardiovasc. Hematol. Agents. 2003. V. 1. P. 99–111. <https://doi.org/10.2174/1568016033477478>

5. Yamawaki I., Bukovac S.W., Sunami A. // Chem. Pharm. Bull. 1994. V. 42. P. 2365–2369. <https://doi.org/10.1248/cpb.42.2365>
6. Brandt W., Drosihn S., Haurand M., Holzgrabe U., Nachtsheim C. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1996. V. 329. P. 311–323. <https://doi.org/10.1002/ardp.19963290607>
7. Arutyunyan G.L., Chachoyan A.A., Agadzhanian T.E., Garibdzhanian B.T. // Pharm. Chem. J. 1996. V. 30. P. 739–741. <https://doi.org/10.1007/BF02218824>
8. Becker D.P., Flynn D.L., Shone R.L., Gullikson G. // Bioorg. & Med. Chemistry. 2004. V. 14. P. 5509–5512. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.09.005>
9. Dembitsky V.M., Glorizova T.A., Poroikov V.V. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020. V. 529. P. 1225–1241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.123>
10. Narayan S., Ramisetty S., Jaiswal A.S., Law B.K., Singh-Pillay A., Singh P., Amin S., Sharma A.K. // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 161. P. 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.052>
11. Кузнецов А.И. // Успехи химии адамантана. Москва, 2007.
12. Semakin A.N., Nelyubina Y.V., Ioffe S.L., Sukhorukov A.Yu. // Eur. J. Org. Chem. 2020. V. 43. P. 6723–6735. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000832>
13. Kuznetsov A.I., Basargin E.B., Ba M.K., Moskovkin A.S., Miroshnichenko I.V., Botnikov M.Y. // Chem. Heterocycl. Compd. V. 25. P. 541–547. <https://doi.org/10.1007/bf00482502>
14. Palyulin V.A., Emets S.V., Potekhin K.A., Lysov A.E., Chertkov V.A., Zefirov N.S. // Dokl. Chem. 2000. V. 375. P. 289–292. <https://doi.org/10.1023/a:1026651502291>
15. Ponomarev K., Morozova E., Pavlova A., Suslov E., Korchagina D., Nefedov A., Tolstikova T., Volcho K., Salakhutdinov N. // Med. Chem. 2017. V. 13. P. 773–779. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170525124316>
16. Вичканова С.А., Горюнова Л.В., Шипулина Л.Д., Бадаев Ф.А., Кузнецов И.А., Толкачев О.Н., Унковский Б.В. // Фармакология и токсикология. 1974. Т. 37. С. 76–79.
17. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Арутюнян Г.Л. // ХГС. 1992. Т. 7. С. 929–932. <https://doi.org/10.1007/BF00474490>
18. Tomassoli I., Gündisch D. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. V. 16. P. 1314–1342. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150915111434>
19. Ruenitz P.C., Smissman E.J. // J. Heterocycl. Chem. 1976. V. 13. P. 1111–1113. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570130539>
20. Chiavarelli S., Seilimj G., Rabagliati-Canessa F.M. // Gazz. Chim. Ital. 1960. V. 90. P. 311.
21. Kafka Z., Galík V., Šafář M. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1975. V. 40. P. 174–178. <https://doi.org/10.1135/cccc19750174>
22. Baliah V., Usha R. // Indian J. Chem. 1977. V. 158. P. 684–689.

23. Quast H., Muller B. // Chem. Ber. 1980. V. 113. P. 2959. <https://doi.org/10.1002/cber.19801130913>
24. Quast H., Muller B., Peters E.-M. // Chem. Ber. 1982. V. 115. P. 3631. <https://doi.org/10.1002/cber.19821151115>
25. Balaji G.L., Vijayakumar V., Rajesh K. // Arab. J. Chem. 2016. V. 9. Suppl. 2. P. 1101–1104. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.12.011>
26. Sletter H., Bochmann W. // Chem. Ber. 1951. V. 84. P. 834. <https://doi.org/10.1002/cber.19510840908>
27. Кузнецов А.И., Бурделев О.Т., Унковский Б.В. // Тр. Юбилейной конференции, посвященной 70-летию МИТХТ им. М. В. Ломоносова. Москва. 1970. С. 163.
28. Schnell J.R., Chou J.J. // Nature. 2008. V. 451. P. 591–595. <https://doi.org/10.1038/nature06531>
29. Fiore A.E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J.S., Uyeki T.M. // MMWR Recomm. Rep. 2011. V. 60. P. 1–24.
30. Suslov E.V., Zarubaev V.V., Slita A.V., Ponomarev K.Y., Korchagina D.V., Ayine-Tora D.M., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. V. 27. P. 4531–4535. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.062>
31. Narayan S., Ramisetty S., Jaiswal A.S., Law B.K., Singh-Pillay A., Singh P., Amin S., Sharma A.K. // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 161. P. 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.052>
32. Teplov G.V., Suslov E.V., Zarubaev V.V., Shtro A.A., Karpinskaya L.A., Rogachev A.D., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kiselev O.I. // Lett. Drug. Des. Discov. 2013. V. 10. P. 477–485. <https://doi.org/10.2174/1570180811310060002>
33. Chao W.W., Lin B.F. // Chin. Med. 2010. V. 5. P. 17. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-17>
34. Wiart C., Kumar K., Yusof M.Y., Hamimah H., Fauzi Z.M., Sulaiman M. // Phytother. Res. 2005. V. 19. P. 1069–1070. <https://doi.org/10.1002/ptr.1765>
35. Lifeng Xu // U.S. Pat. Appl. Publ. 2014, US 20140045779 A1.
36. Саакян Г.С., Арутюнян Г.Л., Агаджанян Ц.Е., Пароникян Р.В. // Арм. хим. журнал. 1986. Т. 39. С. 242–246.
37. Arutyunyan G.L., Paronikyan R.V., Saakyan G.S., Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A. // Pharm. Chem. J. 2008. V. 42. P. 18–22. <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0048-3>
38. Arutyunyan G.L., Gevorgyan K.A., Arutyunyan A.D., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2014. V. 50. P. 1480–1484. <https://doi.org/10.1134/S1070428014100133>
39. Arutyunyan G.L., Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A., Gasparyan S.P., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M., Minasyan N.S. // Pharm. Chem. J. 2018. V. 52. P. 419–423. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1834-1>
40. Байсалбаева С.А., Омаров Т.Т., Никитина Е.Т., Казакова Г.Г. // ХФЖ. 1987. Т. 21. С. 191–195. [Baisalbaeva S.A., Omarov T.T., Nikitina E.T., Kazakova G.G. // Pharm. Chem. J. 1987. V. 21. P. 120–123.] <https://doi.org/10.1007/BF00765110>
41. Balaji G.L., Sarveswari S., Vijayakumar V. // Res. Chem. Intermed. 2015. V. 41. P. 6765–6776. <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1775-6>
42. Hodge E.B. // U.S. Pat. Appl. Publ. 1971, US 3575974 A.
43. Perez-Pineiro R., Burgos As., Deuan C. Jones, Andrew L.C., Rodriguez H., Suarez M., Fairlamb A.H., Wishart D.S. // J. Med. Chem. 2009. V. 52. P. 1670–1680. <https://doi.org/10.1021/jm801306g>
44. Wylie S., Foth B.J., Kelner A., Sokolova A.Y., Berriman M., Fairlamb A.H. // J. Antimicrob. Chemother. 2015. V. 71. P. 625–634. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv376>
45. Чачоян А.А., Шкулев В.А., Писарский Ю.Б., Саакян Г.С., Агаджанян Ц.Е., Гарибджанян Б.Т. // ХФЖ. 1991. Т. 25. С. 45–48. [Chachoyan A.A., Shkulev V.A., Pisarskii Y.B., Saakyan G.S., Agadzhanian T.E., Garibdzhanian B.T. // Pharm. Chem. J. 1991. V. 25. P. 275–278.] <https://doi.org/10.1007/BF00772114>
46. Чачоян А.А., Шкулев В.А., Самвелян К.Г., Гарибджанян Б.Т., Папаян Г.Л. // ХФЖ. 1989. Т. 23. С. 166–169. [Chachoyan A.A., Shkulev V.A., Samvelyan K.G., Garibdzhanian B.T., Papayan G.L. // Pharm. Chem. J. 1989. V. 23. P. 126–129.] <https://doi.org/10.1007/BF00764459>
47. Шкулев В.А., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Г. // ХФЖ. 1995. Т. 29. С. 36–37. [Shkulev V.A., Adamyan G.G., Agadzhanian T.E., Chachoyan A.A., Garibdzhanian B.T. // Pharm. Chem. J. 1995. V. 29. P. 192–193.] <https://doi.org/10.1007/BF02219065>
48. Арутюнян Г.Л., Чачоян А.А., Шкулев В.А., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е., Гарибджанян Б.Г. // ХФЖ. 1995. Т. 29. С. 33–35. [Arutyunyan G.L., Chachoyan A.A., Shkulev V.A., Adamyan G.G., Agadzhanian T.E., Garibdzhanian B.T. // Pharm. Chem. J. 1995. V. 29. P. 188–191.] <https://doi.org/10.1007/BF02219064>
49. Sharabi-Ronen Y., Levinger S., Lellouche M.B., Albeck A. // Med. Chem. 2014. V. 10. P. 27–37. <https://doi.org/10.2174/15734064113099900002>
50. Jimenez J., Chakraborty I., Carrington S.J., Mascharak P.K. // ChemMedChem. 2014. V. 9. P. 1266–1274. <https://doi.org/10.1039/c6dt01358a>
51. Ryter S.W., Choi A.M.K. // Korean J. Intern. Med. 2013. V. 28. P. 123–140. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.2.123>
52. Wegiel B., Gallo D., Csizmadia E., Harris C., Belcher J., Vercellotti G.M., Penacho N., Seth P., Sukhatme V., Ahmed A., Pandolfi P.P., Helczynski L., Bjartell A., Persson J.L., Otterbien L.E. // Cancer Res. 2013. V. 73. P. 7009–7021. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
53. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutjunyan A., Harutjunyan G. // J. Biomol. Struct. Dyn. 2011. V. 27. P. 1124–1125. <https://doi.org/10.1080/073911011010524986>
54. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutjunyan A., Gevorgyan K., Harutjunyan G. // Biomol. Struct. Dyn. 2013. V. 31. P. 82–82. <https://doi.org/10.1080/07391102.2013.786370>
55. Mamaeva O.K., Gabrielian A.G., Arutyunyan G.L., Bocharov T.N., Smirnov E.A., Volodin A.A.,

- Shchyolkina A.K., Kaluzhnya D.N.* // Mol. Biol. 2014. V. 48. P. 741–748.
<https://doi.org/10.1134/S0026893314050100>
56. Захаренко А.Л., Пономарев К.Ю., Суслов Е.В., Корчагина Д.В., Волчо К.П., Васильева И.А., Салахутдинов Н.Ф., Лаврик О.И. // Биоорг. химия. 2015. Т. 41. С. 731–736. [Zakharenko A.L., Ponomarev K.U., Suslov E.V., Korchagina D.V., Volcho K.P., Vasil'eva I.A., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2015. V. 41. P. 657–662.]
<https://doi.org/10.1134/S1068162015060199>
 57. Cortes Ledesma F., El Khamisy S.F., Zuma M.C., Osborn K., Caldecott K.W. // Nature. 2009. V. 461. P. 674–678.
<https://doi.org/10.1038/nature08444>
 58. Laev S.S., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Bioorg. Med. Chem. 2016. V. 24. P. 5017–5027.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.045>
 59. Wang W., Rodriguez-Silva, M., Acanda de la Rocha A.M., Wolf A.L., Lai Y., Liu, Y., Reinhold W.C., Pommier Y., Chambers J.W., Tse-Dinh Y.-C. // Cancers. 2019. V. 11. P. 1416.
<https://doi.org/10.3390/cancers11101416>
 60. Beretta G., Cossa G., Gatti L., Zunino F., Perego P. // Curr. Med. Chem. 2010. V. 17. P. 1500–1508.
<https://doi.org/10.2174/092986710790979971>
 61. Yang S.W., Burgin A.B., Huizenga B.N., Robertson C.A., Yao K.C. Nash H.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1996. V. 93. P. 11534–11539.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11534>
 62. Bailly C. // Pharmacol. Res. 2019. 104398.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104398>
 63. Pommier Y., Leo E., Zhang H., Marchand C. // Chem. Biol. 2010. V. 17. P. 421–433.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.04.012>
 64. Zakharenko A.L., Luzina O.A., Sokolov D.N., Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Patel J., Zakharova O.D., Chepanova A.A., Zafar A., Reynisson J., Leung E., Leung I.K.-H., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 161. P. 581–593.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.055>
 65. Chepanova A.A., Li-Zhulanov N.S., Sukhikh A.S., Zafar A., Reynissone J., Zakharenko A.L., Zakharova O.D., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 647–655.
<https://doi.org/10.1134/s1068162019060104>
 66. Khomenko T.M., Zakharenko A.L., Chepanova A.A., Ilina E.S., Zakharova O.D., Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Korchagina D.V., Reynisson J., Chand R., Ayine-Tora D.M., Patel J., Leung I.K.H., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 126.
<https://doi.org/10.3390/ijms21010126>
 67. Zakharenko A., Khomenko T., Zhukova S., Koval O., Zakharova O., Anarbaev R., Lebedeva N., Korchagina D., Komarova N., Vasil'ev V., Reynisson J., Volcho K., Salakhutdinov N., Lavrik O. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 2044–2052.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.020>
 68. Il'ina I.V., Dyrkheeva N.S., Zakharenko A.L., Sidorenko A.Yu., Li-Zhulanov N.S., Korchagina D.V., Chand R., Ayine-Tora D.M., Chepanova A.A., Zakharova O.D., Ilina E.S., Reynisson J., Malakhova A.A., Medvedev S.P., Zakian S.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Molecules. 2020. V. 25. P. 3496.
<https://doi.org/10.3390/molecules25153496>
 69. Gladkova E.D., Nechepurenko I.V., Bredikhin R.A., Chepanova A.A., Zakharenko A.L., Luzina O.A., Ilina E.S., Dyrkheeva N.S., Mamontova E.M., Anarbaev R.O., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 7162.
<https://doi.org/10.3390/ijms21197162>
 70. Salomatina O.V., Popadyuk I.I., Zakharenko A.L., Zakharova O.D., Chepanova A.A., Dyrkheeva N.S., Komarova N.I., Reynisson J., Anarbaev R.O., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I., Volcho K.P. // Steroids. 2021. V. 165. 108771.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108771>
 71. Golubovskaya V.M., Ho B., Zheng M., Magis A., Ostrov D., Morrison C., Cance W.G. // BMC Cancer. 2013. V. 13. P. 342–348.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-342>
 72. Martínez T.P., Navajas L.P., Lietha D. // Biomolecules. 2020. V. 10. P. 179.
<https://doi.org/10.3390/biom10020179>
 73. Sabapathy K., Lane D.P. // J. Mol. Cell. Biol. 2019. V. 11. P. 317–329.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz010>
 74. Eisenbarth G., Michels A., Nakayama M., Ostrov D. // U.S. Pat. Appl. Publ. 2012, US 9629848 B2.
 75. Kasama T., Strieter R.M., Lukacs N.W., Lincoln P.M., Burdick M.D., Kunkel, S.L. // J. Clin. Invest. 1995. V. 95. P. 2868–2876.
<https://doi.org/10.1172/JCI117993>
 76. McMaster B. // U.S. Pat. Appl. Publ. 2003, US 6727241 B2.
 77. Hossain N., Ivanova S., Bergare J., Eriksson T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. V. 23. P. 1883–1886.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.095>
 78. Samhammer A., Holzgrabe U., Haller R. // Arch. Pharm. (Weinheim). 1989. V. 322. P. 551–555.
<https://doi.org/10.1002/ardp.19893220908>
 79. Ponomarev K.Y., Pavlova A.V., Suslov E.V., Ardashov O.V., Korchagina D.V., Nefedov A.V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // Med. Chem. Res. 2015. V. 24. P. 4146–4156.
<https://doi.org/10.1007/s00044-015-1464-z>
 80. Syubaev R.D., Mashkovskii M.D., Shvarts G.Y., Pokryshkin V.I. // Pharm. Chem. J. 1986. V. 20. P. 17–22.
<https://doi.org/10.1007/BF00766871>
 81. Scarpignato C., Hunt R.H. // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2010. V. 39. P. 433–464.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.010>
 82. Silva R.O., Salvadori M.S., Sousa F.B.M., Santos M.S., Carvalho N.S., Sousa D.P., Gomes B.S., Oliveira F.A., Barbosa A.L.R., Freitas R.M., de Almeida R.N., Medeiros J.-V.R. // Flavour. Fragr. J. 2014. V. 29. P. 184–192.
<https://doi.org/10.1002/ffj.319>
 83. Knych H.K., Steffey E.P., Casbeer H.C., Mitchell M.M. // Equine. Vet. J. 2014. V. 47. P. 592–598.
<https://doi.org/10.1111/evj.12318>
 84. Craft R.M., Clark J.L., Hart S.P., Pinckney M.K. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2006. V. 85. P. 850–858.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.022>
 85. Marshall R., Kearney-Ramos T., Brents L.K., Hyatt W.S., Tai S., Prather P.L., Fantegrossi W.E. //

- Pharmacol. Biochem. Behav. 2014. V. 124. P. 40–47.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.05.010>
86. *Lewanowitsch T., Moller J.H., Irvine R.J.* // *Life Sci.* 2006. V. 78. P. 682–688.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.062>
 87. *Booker L., Naidu P.S., Razdan R.K., Mahadevan A., Lichtman A.H.* // *Drug. Alcohol. Depend.* 2009. V. 105. P. 42–47.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.06.009>
 88. *Longo V.G., Silvestrini B., Bovet D.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1959. V. 126. P. 41–49.
 89. *Chiavarelli S., Fennoy L.V.* // *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. P. 4895–4898.
<https://doi.org/10.1021/jo01070a028>
 90. *Chiavarelli S., Fennoy L.V., Settimj G., De Baran L.* // *J. Med. Pharm. Chem.* 1962. V. 5. P. 1293–1297.
<https://doi.org/10.1021/jm01241a020>
 91. *Агаджанян Ц.Е., Арутюнян Г.Л., Авакян О.М., Калтрикян А.А., Вартанян С.А.* // Авторское свидетельство СССР № 1221878, 17.08.1984, SU 1221878 A1.
 92. *Arutyunyan G.L., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Arutyunyan A.D.* // *Pharm. Chem. J.* 2007. V. 41. P. 591–593.
<https://doi.org/10.1007/s11094-008-0025-x>
 93. *Agadzhanian Ts.E., Arutyunyan A.D., Stepanyan N.O., Bunatyan Zh.M.* // *Pharm. Chem. J.* 1997. V. 31. P. 15–16.
<https://doi.org/10.1007/BF02464677>
 94. *Якушев П.Ф., Кузнецов А.И., Дуракова Л.И., Ковалев И.Е., Унковский Б.В.* // Авторское свидетельство СССР № 536673, 25.10.1977, SU 536673 A1.

Azaadamantanes – a New Perspective Scaffold for Medical Chemistry

E. V. Suslov*, K. Yu. Ponomarev*, K. P. Volcho*, #, and N. F. Salakhutdinov*

#Phone: +7 (383) 330-88-70; e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

*Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS, prosp. Akad. Lavrentieva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

Azaadamantanes are nitrogen containing analogs of adamantane, in which one or more carbon atoms are substituted for nitrogen. Such substitution leads to a number of specific properties, both chemical and physical. Azaadamantane derivatives have less lipophilicity compared to their adamantane analogues, which affects, in particular, both their interaction with biological targets and bioavailability. The significant increase in number of publications devoted to study of reactivity and biological activity of azaadamantanes and their derivatives during the last decade (2009–2020) indicates a great theoretical and practical interest in them. Compounds with pronounced biological activity have been already discovered among azaadamantane derivatives. The review is devoted to the biological activity of azaadamantanes and their derivatives. It presents the main methods for the synthesis of di- and triazaadamantanes as well as summarizes and discusses available data on the results of the studies of the biological activity of azaadamantanes. The prospects for the use of azaadamantanes in medical chemistry and pharmacology are discussed.

Keywords: diazaadamantanes, triazaadamantanes, framework compounds, medicinal chemistry, pharmacology, biological activity, antiviral activity, antimicrobial activity, antitumor activity