

УДК 615.281.8

DOI: 10.15372/ChUR2024584

EDN: JEKVZQ

## Синтез мочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, и изучение их активности в отношении вирусов SARS-CoV-2

Е. Д. МОРДВИНОВА<sup>1,2</sup>, Е. С. МОЖАЙЦЕВ<sup>1</sup>, О. И. ЯРОВАЯ<sup>1</sup>, К. Ю. ПОНОМАРЕВ<sup>1</sup>, Е. В. СУСЛОВ<sup>1</sup>, Д. Н. ЩЕРБАКОВ<sup>1,2</sup>, А. В. ЗАЙКОВСКАЯ<sup>2</sup>, О. В. ПЬЯНКОВ<sup>2</sup>, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: [ponomarev@nioch.nsc.ru](mailto:ponomarev@nioch.nsc.ru)

<sup>2</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “ВЕКТОР” Роспотребнадзора, Кольцово, Россия

(Поступила 13.05.2024; после доработки 31.05.2024; принята к печати 12.07.2024)

### Аннотация

Синтезирована серия мочевины, содержащих адамантановые и монотерпеноидные остатки. Все соединения были протестированы с использованием псевдовиральной системы, несущей на своей поверхности гликопротеин S-вируса SARS-CoV-2 и инфекционных вирусов SARS-CoV-2 различных штаммов *in vitro*. Соединение **4a** показало высокую активность против четырех штаммов SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** адамантан, монотерпеноиды, коронавирусы, псевдовиральная система, противовирусные соединения

### ВВЕДЕНИЕ

В мае 2023 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об окончании глобальной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, вызванной вирусами SARS-CoV-2. Согласно статистике ВОЗ, общее число случаев заболевания в мире на сегодняшний день составляет около 768 млн, в том числе около 7 млн смертей.

Коронавирусы часто вызывают такие острые заболевания, как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и септический шок. Кроме того, SARS-CoV-2 может приводить к поздним осложнениям, среди которых фиброз легких, тромбоз и воспаление сердца, инсульт, дерматологические осложнения и др. Высокий уровень смертности при коронавирусных инфек-

циях, а также затяжная пандемия COVID-19, тяжелые различные осложнения после перенесенного заболевания свидетельствуют о том, что коронавирусы представляют огромную угрозу для здоровья человека.

Производные адамантана обладают привлекательными структурными, физическими и химическими свойствами для разработки биологически активных соединений [1]. Жесткая структура, гидрофобность и липофильность придают производным адамантана свойства проникать через клеточные мембраны и связываться с белками, которые по своей природе являются преимущественно гидрофобными [2]. Открытие биологической активности 1-аминоадамантана против вируса гриппа и вируса краснухи в 1960-х годах стимулировало большое количество исследований новых производных адамантана.

Это привело к разработке более эффективных противовирусных средств, таких как *N*-метиладамантанспириро-3'-пирролиден и римантадин [3]. Производные адамантана подавляют действие вируса гриппа, как правило, путем блокирования белка М2, который является трансмембранным протонным каналом и играет ключевую роль в репликации вируса [4]. Однако непрерывная эволюция вируса гриппа привела к быстрому возникновению устойчивости к адамантановым препаратам. Исследования амантадина, римантадина и родственных структурных соединений были возобновлены во время пандемии COVID-19. Ряд исследований показал, что римантадин и амантадин активны в отношении SARS-CoV-2. Согласно полученным данным, амантадин способен блокировать канал вирусного белка Е, что приводит к нарушению распространения вируса [5]. Кроме того, аналоги амантадина потенциально могут препятствовать проникновению вируса в клетку хозяина, повышая рН эндосом и тем самым подавляя активность протеаз клетки хозяина [6, 7]. Эти исследования еще раз подчеркивают, что группа адамантана имеет большой потенциал для разработки новых терапевтических препаратов против коронавирусов [8].

Вторичные метаболиты растений, такие как монотерпеноиды, являются перспективными соединениями для разработки новых биологических агентов [9, 10]. Монотерпены, входящие в состав эфирных масел, показали активность против вирусов SARS-CoV-2 [11]. Карвакрол, карвон и структурно сходные производные ингибировали вирус при концентрации полуингибирования ( $IC_{50}$ ) ~50 мкМ. Предполагаемый механизм ингибирования связан с взаимодействием монотерпенов с вирусными белками, включая 3CL-протеазу, эндорибонуклеазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу и поверхностный гликопротеин S [12]. В нашей предыдущей работе в результате скрининга производных монотерпенов были выявлены ингибиторы поверхностного гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 среди производных борнеола с  $IC_{50}$  ~20 мкМ [13]. Разнообразие структур, гидрофобность, малая масса и биологическая активность обуславливают привлекательность класса монотерпенов для разработки новых агентов.

Соединения, содержащие монотерпеновый фрагмент и адамантиновую группу, проявляют высокую активность против вирусов оспы и гриппа и обладают низкой токсичностью для клеток линии Vero [14, 15].

Цель данной работы – синтез новых соединений, содержащих адамантановые и монотерпеноидные фрагменты и изучение их биологической активности в отношении вируса SARS-CoV-2.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР)  $^1H$  и  $^{13}C$  полученных соединений регистрировали на спектрометре Bruker AV-300 (Германия) ( $^1H$ : 300.13 МГц,  $^{13}C$ : 125.76 МГц) в растворе  $CDCl_3$ . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя ( $CHCl_3$   $\delta_H = 7.24$  м. д. и  $CDCl_3$   $\delta_C = 76.90$  м. д.). Разделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel, 60–200 мкм). Отслеживание протекания реакции, анализ и объединение фракций при очистке веществ колоночной хроматографией осуществляли по данным газо-хроматографического анализа (ГХ), полученным с помощью газового хроматографа Agilent 7820A (США, кварцевая колонка HP-5 (5 % дифенил, 95 % диметоксисилоксан, 0.25 мм × 30 м × 0.25 мкм), детектор пламенно-ионизационный, газ носитель – гелий), а также методом препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ), пластины с сорбентом  $SiO_2$  (Merck), элюент – 20 % раствор этилацетата в гексане. Точные значения масс молекулярных ионов определяли с помощью масс-спектрометра высокого разрешения с двойной фокусировкой DFS (Double Focusing Sector Mass Spectrometer, DFS High Resolution GC/MS) (Thermo Scientific, США) в режиме полного сканирования (15–500  $m/z$ , ионизация электронным ударом 70 эВ, прямое введение образца). Величины удельного вращения ( $[\alpha]_{589}$ ) определяли с использованием спектрометра PolAAr 3005 (Optical Activity, Великобритания), в качестве растворителя применяли метанол либо смесь метанол-хлороформ. Реагенты и растворители использовались не ниже квалификации чистоты “х. ч.”. Нумерация атомов соединений приведена на схеме 1 для соотнесения сигналов ЯМР-спектров и не совпадает с абсолютной нумерацией согласно номенклатуре ИЮПАК.

### Общий метод синтеза мочевины **3a–d**, **4a–d**

Предварительно был выполнен синтез адамантилизоцианатов **1** и **2**, как описано в работах [16] и [17] соответственно. К раствору 1- или 2-адамантан изоцианата **1** или **2** (0.18 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) в 5 мл гексана медленно добавляли рас-

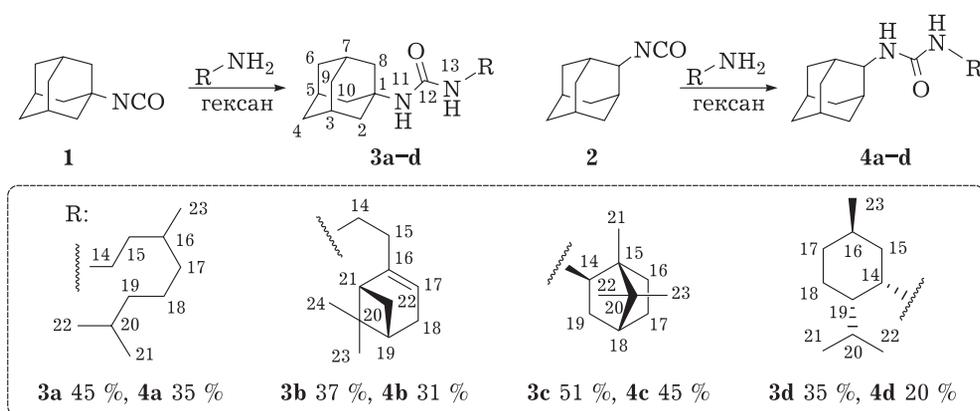


Схема 1. Синтез мочевин **3a-d** и **4a-d**, сочетающих адамантановые и монотерпеноидные фрагменты.

твор монотерпенового амина (1.0 ммоль, 1 экв.) в 5 мл гексана при интенсивном перемешивании в течение 12 ч. Растворитель выпаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией.

**1-(Адамант-1-ил)-3-(3,7-диметиллоктил)мочевина (3a).** Выход 45 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.83 (д, 6H,  $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.6$  Гц, 3H-21, 3H-22), 0.85 (д, 3H,  $J_{23,16} = 6.6$  Гц, 3H-23), 1.03–1.15 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.16–1.32 (м, 4H, H-15, H'-17, 2H-18), 1.38–1.53 (м, 3H, H'-15, H-16, H-20), 1.62–1.65 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.91–1.95 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01–2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.01–3.16 (м, 2H, 2H-14), 4.14 (шс, 1H, H-11), 4.16–4.21 (м, 1H, H-13). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 50.70 (с, C-1), 42.45 (т, C-2, C-8, C-9), 29.46 (д, C-3, C-5, C-7), 36.33 (т, C-4, C-6, C-10), 157.17 (с, C-12), 38.40 (т, C-14), 37.25 (т, C-15), 30.54 (д, C-16), 37.08 (т, C-17), 24.57 (т, C-18), 39.11 (т, C-19), 27.83 (д, C-20), 22.47, 22.58 (2к, C-21, C-22), 19.41 (к, C-23). Найдено  $[\text{M}^+]$ : 334.2975. Рассчитано  $[\text{M}^+]$ : 334.2979 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}^+$ ).

**1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)мочевина (3b).** Выход 37 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.78 (с, 3H, 3H-23), 1.08 (д, 1H,  $^2J = 8.6$  Гц,  $\text{H}_{\text{анти}}$ -22), 1.22 (с, 3H, 3H-22), 1.59–1.63 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.88–1.92 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.98–2.05 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-19, H-21), 2.06–2.11 (м, 2H, 2H-15), 2.14 (дм, 1H,  $^2J = 17.7$  Гц, H-18), 2.21 (дм, 1H,  $^2J = 17.7$  Гц, H'-18), 2.28–2.34 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{син}}$ -22), 3.02–3.15 (м, 2H, 2H-14), 4.48 (шс, 1H, H-11), 4.64 (шс, 1H, H-13), 5.20–5.24 (м, 1H, H-17). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 50.51 (с, C-1), 42.39 (т, C-2, C-8, C-9), 29.40 (д, C-3, C-5, C-7), 36.28 (т, C-4, C-6, C-10), 157.37 (с, C-12), 37.77 (т, C-14), 37.12 (т, C-15), 145.55 (с, C-16), 118.02 (д, C-17), 31.16 (т, C-18), 40.57 (д, C-19), 38.73 (с, C-20), 45.26 (д, C-21), 31.50 (т, C-22), 26.07 (к, C-23), 21.01 (к, C-24). Найдено

$[\text{M}^+]$ : 342.2664. Рассчитано  $[\text{M}^+]$ : 342.2666 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}^+$ ).  $[\alpha]_{589}^{24\text{ }^\circ\text{C}} = -13$  (0.3 г/100 мл, MeOH).

**1-(Адамант-1-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)мочевина (3c).** Выход 51 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.79 (с, 3H, 3H-23), 0.83 (с, 3H, 3H-21), 0.87 (с, 3H, 3H-22), 1.06–1.12 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{эндо}}$ -17), 1.20 (ддд, 1H,  $^2J = 12.5$  Гц,  $J_{16\text{эндо},17\text{эндо}} = 9.1$  Гц,  $J_{16\text{эндо},17\text{экзо}} = 3.2$  Гц,  $\text{H}_{\text{эндо}}$ -16), 1.48–1.55 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{экзо}}$ -16,  $\text{H}_{\text{экзо}}$ -19), 1.61–1.65 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.63–1.69 (м, 2H,  $\text{H}_{\text{экзо}}$ -17, H-18), 1.80 (дд, 1H,  $^2J = 13.1$  Гц,  $J_{19\text{эндо},14\text{эндо}} = 9.0$  Гц,  $\text{H}_{\text{эндо}}$ -19), 1.90–1.93 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01–2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.55–3.62 (м, 1H, H-14), 4.08–4.12 (м, 1H, H-11), 4.17–4.22 (м, 1H, H-13). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 50.64 (с, C-1), 42.46 (т, C-2, C-8, C-9), 29.44 (д, C-3, C-5, C-7), 36.32 (т, C-4, C-6, C-10), 156.78 (с, C-12), 57.47 (д, C-14), 48.35 (с, C-15), 36.00 (т, C-16), 26.92 (т, C-17), 44.73 (д, C-18), 39.70 (т, C-19), 46.79 (с, C-20), 11.71 (к, C-21), 20.24, 20.28 (2к, C-22, C-23). Найдено  $[\text{M}^+]$ : 330.2669. Рассчитано  $[\text{M}^+]$ : 330.2666 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}^+$ ).  $[\alpha]_{589}^{24\text{ }^\circ\text{C}} = -49$  (0.5 г/100 мл,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 1 : 1 по объему).

**1-(Адамант-1-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)мочевина (3d).** Выход 35 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.65–0.73 (м, 1H, H-17), 0.67 (д, 3H,  $J_{23,16} = 6.5$  Гц, 3H-23), 0.69 и 0.70 (2д, 3H каждый,  $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.5$  Гц, 3H-21, 3H-22), 0.75–0.86 (м, 3H, H-15, H-18, H-19), 1.13–1.21 (м, 1H, H-20), 1.22–1.32 (м, 1H, H-16), 1.44–1.49 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.49–1.54 (м, 1H, H'-17), 1.55–1.62 (м, 2H, H'-15, H'-18), 1.71–1.78 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.83–1.89 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.79–3.83 (м, 1H, H-14). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 49.97 (с, C-1), 42.01 (т, C-2, C-8, C-9), 29.18 (д, C-3, C-5, C-7), 36.04 (т, C-4, C-6, C-10), 157.73 (с, C-12), 45.75 (д, C-14), 40.56 (т, C-15), 26.28 (д, C-16),

34.55 (т, С-17), 24.76 (т, С-18), 46.26 (д, С-19), 29.14 (д, С-20), 20.19, 20.42 (2к, С-21, С-22), 21.81 (к, С-23). Найдено [M<sup>+</sup>]: 332.2818. Рассчитано [M<sup>+</sup>]: 332.2822 (C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>. [α]<sub>589</sub><sup>28 °C</sup> = +23 (0.3 г/100 мл, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1 : 1 по объему).

**1-(Адамант-2-ил)-3-(3,7-диметилоктил)мочевина (4а).** Выход 35 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.82 (д, 6H, J<sub>21,20</sub> = J<sub>22,20</sub> = 6.6 Гц, 3H-21, 3H-22), 0.85 (д, 3H, J<sub>23,16</sub> = 6.6 Гц, 3H-23), 1.02–1.14 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.16–1.30 (м, 4H, H-15, H'-17, 2H-18), 1.38–1.51 (м, 3H, H'-15, H-16, H-20), 1.51–1.58 (м, 2H, H-4, H-9), 1.66–1.70 (м, 2H, 2H-6), 1.73–1.82 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, H'-9, 2H-8, 2H-10), 1.82–1.87 (м, 2H, H-1, H-3), 3.06–3.20 (м, 2H, 2H-14), 3.75–3.80 (м, 1H, H-2), 4.93 (шс, 1H, H-13), 5.12–5.29 (м, 1H, H-11). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 32.55 (д, С-1, С-3), 53.86 (д, С-2), 31.64 (т, С-4, С-9), 27.03, 27.20 (2д, С-5, С-7), 37.51 (т, С-6), 37.16 (т, С-8, С-10), 157.93 (с, С-12), 38.46 (С-14), 37.35 (т, С-15), 30.56 (д, С-16), 37.12 (т, С-17), 24.54 (т, С-18), 39.12 (т, С-19), 27.81 (д, С-20), 22.45, 22.55 (2к, С-21, С-22), 19.39 (к, С-23). Найдено [M<sup>+</sup>]: 334.2977. Рассчитано [M<sup>+</sup>]: 334.2979 (C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**1-(Адамант-2-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)мочевина (4б).** Выход 31 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.80 (с, 3H, 3H-23), 1.08 (д, 1H, <sup>2</sup>J = 8.6 Гц, H<sub>анти</sub>-22), 1.24 (с, 3H, 3H-22), 1.54–1.60 (м, 2H, H-4, H-9), 1.68–1.71 (м, 2H, 2H-6), 1.73–1.84 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 1.85–1.89 (м, 2H, H-1, H-3), 2.02 (ддд, 1H, J<sub>21,19</sub> = J<sub>21,22син</sub> = 5.6 Гц, J<sub>21,17</sub> = 1.3 Гц, H-21), 2.04–2.09 (м, 1H, H-19), 2.13 (тм, 2H, J<sub>15,14</sub> = 6.7 Гц, 2H-15), 2.17 (дм, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Гц, H-18), 2.24 (дм, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Гц, H'-18), 2.34 (ддд, 1H, <sup>2</sup>J = 8.6 Гц, J<sub>22син,19</sub> = 5.6 Гц, J<sub>22син,21</sub> = 5.6 Гц, H<sub>син</sub>-22), 3.13–3.23 (м, 2H, 2H-14), 3.65–3.72 (м, 1H, H-2), 4.46 (шс, 1H, H-13), 4.74–4.80 (м, 1H, H-11), 5.24–5.27 (м, 1H, H-17). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 32.41, 32.43 (2д, С-1, С-3), 54.28 (д, С-2), 31.58 (т, С-4, С-9), 27.00, 27.09 (2д, С-5, С-7), 37.44 (т, С-6), 37.12, 37.14 (2т, С-8, С-10), 157.40 (с, С-12), 37.76 (т, С-14), 37.03 (т, С-15), 145.53 (с, С-16), 118.39 (д, С-17), 31.24 (т, С-18), 40.59 (д, С-19), 37.79 (с, С-20), 45.21 (д, С-21), 31.62 (т, С-22), 21.04 (к, С-23), 26.09 (к, С-24). Найдено [M<sup>+</sup>]: 342.2660. Рассчитано [M<sup>+</sup>]: 342.2666 (C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>. [α]<sub>589</sub><sup>28 °C</sup> = -18 (0.4 г/100 мл, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1 : 1 по объему).

**1-(Адамант-2-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)мочевина (4с).** Выход 45 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD), δ, м. д.: 0.71 (с, 3H, 3H-23), 0.73 (с, 3H, 3H-21), 0.80 (с, 3H, 3H-22), 0.99–1.05 (м, 1H, H<sub>эндо</sub>-17), 1.11

(ддд, 1H, <sup>2</sup>J = 12.8 Гц, J<sub>16эндо,17эндо</sub> = 9.9 Гц, J<sub>16эндо,17экзо</sub> = 3.9 Гц, H<sub>эндо</sub>-16), 1.41–1.52 (м, 4H, H-4, H-9, H<sub>экзо</sub>-16, H<sub>экзо</sub>-19), 1.55–1.63 (м, 4H, 2H-6, H<sub>экзо</sub>-17, H-18), 1.66–1.78 (м, 11H, H-1, H-3, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H<sub>эндо</sub>-19), 3.46–3.53 (м, 1H, H-14), 3.61–3.66 (м, 1H, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD), δ, м. д.: 32.32, 32.33 (2д, С-1, С-3), 53.70 (д, С-2), 31.38, 31.39 (2т, С-4, С-9), 26.89, 27.04 (2д, С-5, С-7), 37.33 (т, С-6), 36.98, 37.01 (2т, С-8, С-10), 157.95 (с, С-12), 57.18 (д, С-14), 48.19 (с, С-15), 35.88 (т, С-16), 26.74 (т, С-17), 44.63 (д, С-18), 39.34 (т, С-19), 46.54 (с, С-20), 11.36 (к, С-21), 19.67 (к, С-22), 20.04 (к, С-23). Найдено [M<sup>+</sup>]: 330.2662. Рассчитано [M<sup>+</sup>]: 330.2666 (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>. [α]<sub>589</sub><sup>28 °C</sup> = -47 (0.3 г/100 мл, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1 : 1 по объему).

**1-(Адамант-2-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)мочевина (4д).** Выход 20 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD), δ, м. д.: 0.73–0.79 (м, 1H, H-17), 0.74 (д, 3H, J<sub>23,16</sub> = 6.5 Гц, 3H-23), 0.76 и 0.77 (2д, 3H каждый, J<sub>21,20</sub> = J<sub>22,20</sub> = 6.5 Гц, 3H-21, 3H-22), 0.83–0.94 (м, 3H, H-15, H-18, H-19), 1.20–1.29 (м, 1H, H-20), 1.30–1.40 (м, 1H, H-16), 1.44–1.50 (м, 2H, H-4, H-9), 1.55–1.62 (м, 3H, 2H-6, H'-17), 1.64–1.77 (м, 12H, H-1, H-3, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H'-15, H'-18), 3.63–3.67 (м, 1H, H-2), 3.92–3.96 (м, 1H, H-14). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD), δ, м. д.: 32.34, 32.40 (2д, С-1, С-3), 53.52 (д, С-2), 31.36 (т, С-4, С-9), 26.90, 27.06 (2д, С-5, С-7), 37.34 (т, С-6), 36.98, 37.02 (2т, С-8, С-10), 157.90 (с, С-12), 46.25 (д, С-14), 40.63 (т, С-15), 26.39 (д, С-16), 34.65 (т, С-17), 24.86 (т, С-18), 46.40 (д, С-19), 29.22 (д, С-20), 20.57, 20.37 (2к, С-21, С-22), 21.96 (к, С-23). Найдено [M<sup>+</sup>]: 332.2824. Рассчитано [M<sup>+</sup>]: 332.2822 (C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>. [α]<sub>589</sub><sup>28 °C</sup> = +28 (0.3 г/100 мл, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1 : 1 по объему).

#### Биологические эксперименты

**Приготовление псевдотипированных лентивирусных частиц коронавируса.** Для получения псевдотипированных лентивирусных частиц мы ко-трансфицировали клетки НЕК293Т во флаконе (матрасе) Т75 плазмидами: psPAX2 (10 мкг), ph-ΔI18 (SARS-CoV-2) и pLV-GFP (10 мкг) в соотношении 1 : 1 : 1 соответственно. В качестве трансфектанта использовали Липофектамин 3000 (2 мкл на 1 мкг плазмиды) (Invitrogen, США). Трансфицированные клетки НЕК293Т инкубировали при 37 °C в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub> в течение 2 сут, после чего супернатант, содержащий лентивирусные частицы, покрытые белком SARS-CoV-2, собирали и фильтровали через фильтр 0.45 мкм (Millipore, США), а затем

концентрировали на сахарозной подушке. После концентрирования отбирали аликвоты по 500 мкл и хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Анализ проникновения псевдовirusа.** В 96-луночный планшет добавляли по 100 мкл трипсинизированной суспензии клеток HEK293T-hACE2-TMPRSS2 в концентрации  $1 \cdot 10^6$  клеток/мл среды. Затем в клетки добавляли по 10 мкл супернатанта, содержащего псевдовirus, в четырех повторях. Через 48 ч определяли уровень люминесценции с помощью системы Luciferase Assay System (Promega, США). После удаления ростовой среды из клеток, инфицированных псевдовirusом, их лизировали с помощью 1 % буфера для лизиса клеточных культур (50 мкл/лунку) (Promega). Затем 35 мкл лизата переносили в черные оптические планшеты и измеряли уровень люминесценции с помощью прибора Variokan LUX (Thermo Scientific, США) с автоматическим добавлением субстрата люциферазы (35 мкл/лунку).

**Определение цитотоксичности соединений на клетках HEK293T.** Для определения цитотоксической концентрации соединений за 24 ч добавления соединений в 96-луночные культуральные планшеты клетки HEK293T высевали в количестве 100 мкл клеточной суспензии на лунку ( $10^4$  клеток/лунку) и помещали в инкубатор  $\text{CO}_2$ . На следующие сутки, после 24 ч инкубации, в культуру клеток путем проращивания добавляли различные концентрации тестируемых соединений (начальная концентрация 1 мг/мл). Каждая концентрация тестировалась в трех репликах. В контрольные лунки добавляли диметилсульфоксид (ДМСО) в концентрации не более 1 %. Конечный объем среды в лунке составлял 200 мкл. Планшет с добавленными соединениями инкубировали в инкубаторе  $\text{CO}_2$  в течение 72 ч при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  и 5 %  $\text{CO}_2$ . Через 72 ч инкубации клеточной линии с исследуемыми соединениями в каждую лунку добавляли по 20 мкл рабочего раствора МТТ (5 мг/мл) и инкубировали еще 2 ч в условиях инкубатора  $\text{CO}_2$ . Через 2 ч планшеты удаляли из  $\text{CO}_2$ -инкубатора, а среду в каждой лунке заменяли раствором ДМСО (50 мкл/лунку). Планшеты осторожно встряхивали для растворения кристаллов формазана. Оптическую плотность ( $D$ ) каждой лунки при 570 нм определяли с помощью планшетного ридера. Выживаемость клеток HEK293T в присутствии тестируемого вещества рассчитывали по формуле:  $(D_0 - D_c)/(D_k - D_c) \cdot 100\%$ , где  $D_0$ ,  $D_k$ ,  $D_c$  – оптическая плотность опытных, контрольных лунок и среды соответственно. Концентрацию, вызывающую гибель 50 % клеток ( $\text{CC}_{50}$ ),

определяли по дозозависимым кривым с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6 (Ver. 6.04). Для каждого соединения, протестированного на противовирусную активность, был выбран диапазон нетоксичных концентраций, в котором исследовалась противовирусная активность.

**Определение полуингибирующих концентраций соединений в отношении псевдовirusов SARS-CoV-2 и расчет значений индекса селективности (SI).** Для определения ингибирующей способности тестируемых соединений был проведен анализ нейтрализации с использованием клеток HEK293T-hACE2-TMPRSS2 для SARS-CoV-2 и лентивирусных частиц, содержащих S-белок SARS-CoV-2. Серийные разведения соединений в культуральной среде DMEM (без сыворотки и антибиотика) готовили в 96-луночных планшетах. Суспензию псевдовirusов (50 мкл/лунку) добавляли к разведенным соединениям и смесь соединений с псевдовirusами инкубировали в инкубаторе  $\text{CO}_2$  в течение 1 ч при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  и 5 %  $\text{CO}_2$ . Через 1 ч добавляли клетки ( $1.5 \cdot 10^4$  кл/лунку) и инкубировали при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч. Анализ проводили в трех повторях. Инфекционность псевдовirusов в присутствии ингибиторов и в контрольных (неингибированных) образцах определяли по индексу люминесценции через 48 ч после заражения. Процент нейтрализации каждого образца рассчитывали как отношение значений RLU (Relative Light Units – относительные световые единицы) в тестовых лунках (тестовый образец + псевдовirus + клетки) к вирусному контролю (псевдовirus + клетки). Статистическую обработку данных и расчеты  $\text{IC}_{50}$  проводили в программе GraphPad Prism 6 (Ver. 6.04) с использованием метода нелинейной регрессии. После определения  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали SI – соотношение токсичности соединения и его ингибирующей активности против вируса ( $\text{SI} = \text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$ ).

**Оценка противовирусной активности в отношении вирусa SARS-CoV-2.** Исследования с использованием вирусa SARS-CoV-2 выполнялись в лабораториях с защитой BSL-3 (уровень биозащиты 3). Эксперименты проводились с использованием следующих четырех штаммов коронавируса: SARS-CoV-2 nCoV/Victoria/1/2020 (GISAID ID: EPI\_ISL\_406844, линия B), hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (GISAID ID: EPI\_ISL\_7338814, линии B.1.617.2), hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (EPI\_ISL\_8920444, линии B.1.1.529) и hCoV-19/Russia/Moscow-49415/2022 (EPI\_ISL\_16613436, линии BA.5.2) (Государственная коллекция возбудителей вирусных

инфекций и риккетсиозов ГНЦ ВБ “Вектор” Роспотребнадзора, Кольцово, Россия).

Вирусы выращивали в культуре клеток Vero E6. Титр инфекционности бульона вирусов измеряли при 7.0, 6.5 и 5.5 lgTCD<sub>50</sub>/мл (где TCD<sub>50</sub> – 50%-ная тканевая цитотоксическая доза) для штаммов nCoV/Victoria/1/2020, hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 и hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 соответственно. Клетки Vero E6 выращивали в 96-луночных культуральных планшетах до конфлюэнтности не менее 95 %. Образцы растворяли в ДМСО до концентрации 10 мг/мл. Ремдесивир использовали в качестве контрольного препарата. Оценка эффективных концентраций (IC<sub>50</sub>) соединений проводилась в тесте на снижение цитопатического эффекта на клетки. Готовили серийные трехкратные разведения соединений, начиная с концентрации 600 мкг/мл. Для тестирования каждого соединения использовали вирусные дозы 100 и 10 TCD<sub>50</sub> на лунку.

Ингибирующую активность и токсичность тестируемых соединений оценивали одновременно. Для этого растворы соединений добавляли в лунки культуральных планшетов, содержащих монослой клеток. Затем добавляли обычную среду (для определения токсической концентрации тестируемых соединений) или среду, содержащую вирус (для определения ингибирующей активности). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 4 сут, после чего их окрашивали по протоколу МТТ-анализа. Результаты регистрировали на анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия); обработку данных проводили в программе SOFTMAX PRO 4.0 с использованием 4-параметрического метода анализа. Определяли CC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> и рассчитывали SI как отношение токсичности и ингибирующей активности соединения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Синтез производных адамантана

Нами был получен ряд новых соединений, сочетающих адамантан и монотерпеновые фрагменты. В качестве монотерпенового фрагмента были выбраны 3,7-диметиллоктановый, пиненовый, борнанный и ментановый остовы как примеры ациклических, моноциклических и двух различных бициклических остовов. На основе этих монотерпеноидов мы получили соответствующие амины, как было описано ранее в ра-

боте [14]. Неоментиламин был синтезирован по методике [16].

Изоцианаты адамантана **1** и **2** были получены, как описано в работах [17, 18]. Интересно отметить, что синтезированные изоцианаты подвергаются гидролизу с образованием аминоадамантанов следовыми количествами воды даже при хранении в атмосфере аргона при –20 °С. Для очистки изоцианатов от продуктов гидролиза непосредственно перед осуществлением реакций соединения суспендировали в сухом гексане. При этом выпадали осадки N,N-адамантилзамещенных мочевины, образующихся в результате взаимодействия аминоадамантанов с самим изоцианатом. Использование свежеприготовленных фильтратов с последующей отгонкой растворителя позволяло в дальнейшем получать реакционные смеси, содержащие меньшее количество примесей.

Реакцией адамантилизоцианатов **1** и **2** с монотерпеновыми аминами в гексане синтезирован ряд мочевины (**3a-d** и **4a-d**) по схеме 1. Целевые соединения выделяли с помощью колоночной хроматографии, выходы соединений **3a-d** и **4a-d** составили от 20 до 51 %.

### Тестирование с использованием псевдовиральных систем

С целью выявления влияния описанных соединений на вход вирусов SARS-CoV-2 в клетку, нами было проведено тестирование соединений с использованием псевдовиральных частиц, несущих на своей поверхности гликопротеин S-вируса SARS-CoV-2, штамм “Ухань”. Для работы с псевдовиральными частицами SARS-CoV-2 применяли клеточную линию HEK293T-ACE2-TMPRSS2 [13], стабильно экспрессирующую на своей поверхности рецепторы ACE2 и TMPRSS2. Мы проанализировали активность соединений с использованием полученных лентивирусных частиц, несущих на своей поверхности спайковый белок SARS-CoV-2. Для оценки цитотоксичности соединений применяли стандартный протокол МТТ-теста. В качестве препарата сравнения использовали Арбидол. Результаты тестов представлены в табл. 1.

Анализ на цитотоксичность показал, что большинство соединений обладают низкой токсичностью в отношении клеток HEK293 (CC<sub>50</sub> >500 мкМ), соединение **3b** проявило умеренную токсичность.

Анализ данных по связи структура–активность в исследовании проникновения псевдови-

русов SARS-CoV-2 показал, что наиболее эффективные ингибиторы содержат в своей структуре ациклический монотерпеновый заместитель (**3a**, **4a**) или (-)-нопол (**3b**, **4b**). Соединения **3c**, **3d** и **4c**, **4d** с борнанным остовом и (-)-ментоном не проявляли противовирусной активности и имели достаточно высокие  $IC_{50}$  (>100 мкМ). Стоит отметить, что производные, имеющие заместители во втором положении адамантанового каркаса, показали более высокие индексы селективности SI, чем их 1-адамантановые аналоги. Для 1- и 2-адамантановых производных **3b** и **4b** значения  $IC_{50}$  близки и составляют 8 и 7 мкМ соответственно.

Для наиболее активных соединений (**3b**, **4a** и **4b**) проведено дополнительное тестирование с использованием псевдовирусных частиц SARS-CoV-2, несущих на своей поверхности гликопротеины штаммов “Ухань”, “Дельта” и “Омикрон”. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Соединения с (-)-нополным фрагментом **3b** и **4b** проявили активность в отношении всех трех штаммов псевдовируса SARS-CoV-2. Также вещество **3a** продемонстрировало эффективное ингибирование псевдовирусной системы для всех трех штаммов с  $IC_{50} = 3.5$  мкМ.

Результаты биологических испытаний показали, что новые соединения, сочетающие адамантановые и монотерпеноидные фрагменты, являются перспективными ингибиторами начальной стадии коронавируса. Дальнейшие усилия были направлены на определение активности против инфекционного вируса SARS-CoV-2.

**Противовирусная активность**

Синтезированные в данной работе соединения проверены на ингибирующую активность в отношении вирусов SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero; цитотоксичность соединений изучена в той же культуре клеток (табл. 3). Иссле-

ТАБЛИЦА 1

Ингибирующая активность в отношении псевдовирусов SARS-CoV-2

| Соединение | CC <sub>50</sub> , мкМ | SARS-CoV-2-S, “Ухань”  |     |
|------------|------------------------|------------------------|-----|
|            |                        | IC <sub>50</sub> , мкМ | SI  |
| <b>3a</b>  | >747                   | 26±8                   | >28 |
| <b>3b</b>  | 210±44                 | 8±4                    | 26  |
| <b>3c</b>  | >756                   | 148±3                  | >5  |
| <b>3d</b>  | >747                   | 150±30                 | >5  |
| <b>4a</b>  | >747                   | 11±1                   | >67 |
| <b>4b</b>  | >747                   | 7±2                    | >40 |
| <b>4c</b>  | >756                   | >302                   | -   |
| <b>4d</b>  | >751                   | 247±21                 | >3  |
| Арбидол    | 20±5                   | 7±3                    | 3   |

*Примечания.* 1. Здесь и в табл. 2, 3: CC<sub>50</sub> – концентрация соединений, вызывающая 50%-ю гибель клеток; IC<sub>50</sub> – концентрация соединений, вызывающая гибель 50 % клеток в колонии, инфицированной вирусом; SI – индекс селективности: SI = CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>. 2. Прочерк – параметр не определяли.

дование проводили с использованием следующих четырех штаммов коронавируса SARS-CoV-2: nCoV/Victoria/1/2020 (“Ухань”), hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (“Дельта”), hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (“Омикрон”) и hCoV-19/Russia/Moscow-49415/2022 (“Омикрон 5”). В качестве контрольного препарата использовали Ремдесивир.

Проведенные исследования показали, что мочевина **4a** проявляет широкий спектр противовирусной активности против четырех штаммов вирусов SARS-CoV-2 в микромолярном диапазоне IC<sub>50</sub> от 4 до 10 мкМ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведенного исследования синтезирован ряд новых мочевинок – конъюгатов адамантанов и монотерпенов. Для них исследована ингибирующая активность в отношении лентивирусных частиц, псевдотипирован-

ТАБЛИЦА 2

Ингибирующая активность соединений **3b**, **4a** и **4b** в отношении псевдовирусов SARS-CoV-2 различных генетических линий: В (“Ухань”), В.1.617.2 (“Дельта”) и В.1.1.529 (“Омикрон”)

| Соединение | CC <sub>50</sub> , мкМ | SARS-CoV-2, “Ухань”    |     | SARS-CoV-2, “Дельта”   |      | SARS-CoV-2, “Омикрон”  |      |
|------------|------------------------|------------------------|-----|------------------------|------|------------------------|------|
|            |                        | IC <sub>50</sub> , мкМ | SI  | IC <sub>50</sub> , мкМ | SI   | IC <sub>50</sub> , мкМ | SI   |
| <b>3b</b>  | 210±44                 | 8±4                    | 26  | 7±2                    | 30   | 12±2                   | 18   |
| <b>4a</b>  | >747                   | 11±1                   | >67 | 3.5±0.6                | >213 | 3.5±0.3                | >213 |
| <b>4b</b>  | >747                   | 7±2                    | >40 | 3.5±0.6                | >213 | 20±3                   | >37  |

*Примечание.* Обозн. см. табл. 1.

ТАБЛИЦА 3

Противовирусная активность в отношении штаммов вируса SARS-CoV-2, полученных на культуре клеток Vero E6

| Соединение | CC <sub>50</sub> , мкМ | “Ухань”                |     | “Дельта”               |     | “Омикрон”              |     | “Омикрон 5”            |     |
|------------|------------------------|------------------------|-----|------------------------|-----|------------------------|-----|------------------------|-----|
|            |                        | IC <sub>50</sub> , мкМ | SI  |
| <b>3a</b>  | 574±12                 | 159±6                  | 4   | 118±15                 | 5   | 110±15                 | 5   | 43±6                   | 13  |
| <b>3b</b>  | 353±11                 | н/а                    | –   | н/а                    | –   | н/а                    | –   | н/а                    | –   |
| <b>3c</b>  | 303±24                 | 136±4                  | ~2  | 106±5                  | ~3  | 53±8                   | ~6  | 102±11                 | ~3  |
| <b>3d</b>  | 219±20                 | н/а                    | –   | н/а                    | –   | н/а                    | –   | н/а                    | –   |
| <b>4a</b>  | 450±24                 | 10±1                   | 45  | 9.8±1.5                | 45  | 3.9±0.7                | 115 | 9.7±0.8                | 46  |
| <b>4b</b>  | 731±17                 | 187±20                 | 4   | 182±6                  | 4   | 312±15                 | 2   | 114±5                  | 6   |
| <b>4c</b>  | 227±9                  | 102±14                 | 2   | 115±14                 | 2   | н/а                    | –   | 116±8                  | 2   |
| <b>4d</b>  | 523±10                 | 196±9                  | 3   | 137±11                 | 4   | 112±10                 | 5   | 166±11                 | 3   |
| Ремдесивир | 711±21                 | 3.8 ±0.4               | 186 | 2.1±0.16               | 338 | 2.0 ±0.1               | 356 | 3.5±0.5                | 203 |

Примечания. 1. Н/а – не активно. 2. Прочерк – параметр невозможно определить, поскольку соединение не активно. 3. Обозн. см. табл. 1.

ных поверхностными белками вирусов SARS-CoV-2 штаммов “Омикрон”, “Ухань” и “Дельта”. Показано, что описанные агенты не являются цитотоксичными для исследуемой клеточной линии и соединения **3b**, **4a** и **4b** служат эффективными ингибиторами входа вируса. С использованием инфекционных вирусов SARS-CoV-2 четырех штаммов показано, что соединение **4a**, имеющее в качестве заместителя остаток 3,7-диметиллоктана в положении 2 адамантанового каркаса, обладает наиболее высокой активностью в отношении широкого спектра корона-вирусов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-00340, <https://rscf.ru/project/22-73-00340/>.

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН (Новосибирск) за проведение спектральных и аналитических измерений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wishnok J. S. Medicinal properties of adamantane derivatives // *J. Chem. Educ.* 1973. Vol. 50, No. 11. Art. 780.
- Lamoureux G., Artavia G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17, No. 26. P. 2967–2978.
- Спасов А. А., Хамидова Т. В., Бугаева Л. И., Морозов И. С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана (обзор) // *Хим.-фарм. журн.* 2000. Т. 34, № 1. С. 1–7.
- Pinto L. H., Holsinger L. J., Lamb R. A. Influenza virus M<sub>2</sub> protein has ion channel activity // *Cell.* 1992. Vol. 69, No. 3. P. 517–528.
- Butterworth R. F. Repurposing of adamantanes for the treatment of COVID-19: rationale and perspectives (review) // *J. Pharm. Pharmacol.* 2020. Vol. 8, No. 1. P. 4–7.
- Zhou Y., Gammeltoft K. A., Galli A., Offersgaard A., Fahnoe U., Ramirez S., Bukh J., Gottwein J. M. Efficacy of ion-channel inhibitors amantadine, memantine and rimantadine for the treatment of SARS-CoV-2 *in vitro* // *Viruses.* 2021. Vol. 13, No. 10. Art. 2082.
- Shishkova K., Stoymirska A., Chayrov R., Shishkov S., Sbirikova-Dimitrova H., Rusew R., Shivachev B., Stankova I. Amantadine and Rimantadine analogues – single-crystal analysis and anti-coronaviral activity // *Crystals.* 2023. Vol. 13, No. 9. Art. 1374.
- Halder U. C. Predicted antiviral drugs Darunavir, Amprenavir, Rimantadine and Saquinavir can potentially bind to neutralize SARS-CoV-2 conserved proteins // *J. Biol. Res. Thessaloniki.* 2021. Vol. 28. Art. 18.
- Salakhutdinov N. F., Volcho K. P., Yarovaya O. I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* 2017. Vol. 89, No. 8. P. 1105–1117.
- Zielińska-Błajet M., Feder-Kubis J. Monoterpenes and their derivatives – recent development in biological and medical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 19. Art. 7078.
- Elsebai M. F., Albalawi M. A. Essential oils and COVID-19 (review) // *Molecules.* 2022. Vol. 27, No. 22. Art. 7893.
- Zeljковић S. C., Schadich E., Džubák P., Hajdúch M., Tarkowski P. Antiviral activity of selected lamiaceae essential oils and their monoterpenes against SARS-CoV-2 // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. Art. 893634.
- Yarovaya O. I., Shcherbakov D. N., Borisevich S. S., Sokolova A. S., Gureev M. A., Khamitov E. M., Rudometova N. B., Zybikina A. V., Mordvinova E. D., Zaykovskaya A. V., Rogachev A. D., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. Borneol ester derivatives as entry inhibitors of a wide spectrum of SARS-CoV-2 viruses // *Viruses.* 2022. Vol. 14, No. 6. Art. 1295.
- Suslov E. V., Mozhaytsev E. S., Korchagina D. V., Bormotov N. I., Yarovaya O. I., Volcho K. P., Serova O. A., Agafonov A. P., Maksyutov R. A., Shishkina L. N., Salakhutdinov N. F. New chemical agents based on adamantane-monomerterpene conjugates against orthopoxvirus infections // *RSC Med. Chem.* 2020. Vol. 11, No. 10. P. 1185–1195.
- Suslov E., Zarubaev V. V., Slita A. V., Ponomarev K., Korchagina D., Ayine-Tora D. M., Reynisson J., Volcho K., Salakhutdinov N. Anti-influenza activity of diazaadamantanes combined with monoterpene moieties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27, No. 19. P. 4531–4535.
- Barton D. H. R., Morgan L. R. Photochemical transformations. Part XII. The photolysis of azides // *J. Chem. Soc.* 1962. Vol. 117. P. 622–631.
- Бурмистров В. В., Першин В. В., Бутов Г. М. Синтез и химические свойства 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана // *Изв. Волгоградского гос. техн. ун-та.* 2012. № 5 (92). С. 62–66.
- Pat. WO 2009131669 A2, 2009.