

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-185

**СИНТЕЗ ТИОСЕМИКАРБОЗОНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АКТИВНОСТЬЮ
В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ SARS-COV-2 И ВИРУСОВ ГРИППА H1N1****SYNTHESIS OF THIOSEMICARBOSONES WITH ACTIVITY
AGAINST SARS-COV-2 AND H1N1 INFLUENZA VIRUSES**

О. А. Жупкиова¹, О. И. Яровая¹, М. К. Маренина¹, Ю. В. Мешкова¹, С. В. Беленькая^{1,2},
Д. Н. Щербаков^{1,2}, А. В. Зайковская², О. В. Пьянков², М. Г. Михальский³, В. В. Зарубаев³,
В. И. Поткин⁴, И. А. Колесник⁴, А. В. Иванов⁵, Н. Ф. Салахутдинов¹, М. В. Хвостов¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

³Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

⁴Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск

⁵Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

O. A. Zhupikova¹, O. I. Yarovaya¹, M. K. Marenina¹, Y. V. Meshkova¹, S. V. Belenkaya^{1,2},
D. N. Shcherbakov^{1,2}, A. V. Zaykovskaya², O. V. Pyankov², M. G. Mikhalsky³, V. V. Zarubaev³,
V. I. Potkin⁴, I. A. Kolesnik⁴, A. V. Ivanov⁵, N. F. Salakhutdinov¹, M. V. Khvostov¹

¹Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS

²State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo

³Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg

⁴Institute of Physical Organic Chemistry NAS of Belarus, Minsk

⁵Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS

✉ o.zhupikova@yandex.ru

Аннотация

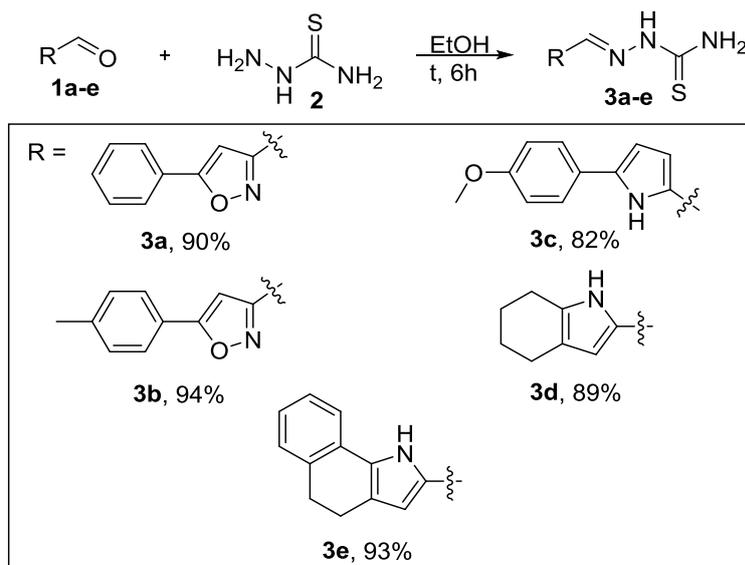
В работе был осуществлен синтез новых тиосемикарбазонов на основе соответствующих гетероциклических альдегидов и изучены их противовирусные свойства. Вещества были получены с выходами от 82 до 94 %. Показано, что 2-((5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил)метил)гидразин-1-карботиамид проявляет активность в отношении вируса SARS-CoV-2 и вирусов гриппа H1N1 в микромолярном диапазоне и не является токсичным на исследуемых клеточных линиях.

Abstract

In this work, new thiosemicarbazones were synthesized based on the corresponding heterocyclic aldehydes and their antiviral properties were studied. The substances were obtained as colored solids in yields ranging from 82 to 94 %. It has been shown that 2-((5-(*p*-tolyl)isoxazol-3-yl)methylene)hydrazine-1-carbothiamide exhibits activity against SARS-CoV-2 and H1N1 influenza viruses in the micromolar range and is not toxic on the tested cell lines.

Поиск новых агентов, обладающих активностью в отношении широкого спектра вирусов — важная задача органической и медицинской химии [1, 2]. Тиосемикарбазоны, в свою очередь, известны своими противовирусными свойствами [3]. С целью поиска новых соединений, проявляющих активность в отношении вирусов разных типов, нами были получены новые соединения **3a-e** на основе соответствующих альдегидов **1a-e** и тиосемикарбазида **2** (см. рисунок). Синтез исходных альдегидов был описан ранее [4, 5].

В первую очередь была проверена возможность ингибирования основной вирусной протеазы 3C_{pro} вируса SARS-CoV-2 полученными соединениями **3a-e** с использованием разработанной нами суррогатной тест-системы с рекомбинантным вирусным белком [6]. В качестве препаратов сравнения использовались известные ингибиторы 3C_{pro} (дисульфирам, Эбселен, GC376, Нирматрелвир). Тиосемикарбазоны проявляли активность в отношении вирусной протеазы, хоть и ниже, чем у препаратов сравнения, при этом наибольшую активность наблюдали у соединения **3d** (IC₅₀ = 6,90 ± 4,25).



Активность в отношении вируса была проверена с помощью цитопатической тест-системы с использованием инфекционного вируса SARS-CoV-2 штамм Wuhan lineages Ba на клеточной линии Vero. В качестве препарата сравнения использовался ремдесивир. Полученные соединения **3a**, **3b** и **3d** не оказывали цитотоксического действия по отношению к исследуемой клеточной линии, в отличие от **3c** и **3e**. Наибольшая активность была выявлена у тиосемикарбазонов **3b** и **3e** ($IC_{50} = 12,4 \pm 0,9$ и $IC_{50} = 12,1 \pm 2,1$ соответственно), в то же время у соединения **3b** наблюдался наибольший индекс селективности.

Чтобы проверить возможность полученных соединений выступать в роли ингибитора вирусов гриппа H1N1, было проведено тестирование тиосемикарбазонов с использованием штамма вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) на клеточной линии MDCK. В качестве препарата сравнения был использован римантадин. Токсического действия в отношении используемой клеточной линии не было выявлено для соединений **3b**, **3d** и **3e**, вещества **3a** и **3c**, напротив, относительно токсичны. Тиосемикарбазоны **3b** и **3c** проявили наибольшую активность ($IC_{50} = 7,5 \pm 0,9$ и $IC_{50} = 3,6 \pm 0,5$ соответственно).

Полученный тиосемикарбазон **3b** заслуживает особого внимания, так как он не только не проявил токсических свойств в отношении обеих клеточных линий, но продемонстрировал ингибирующие свойства в отношении вирусов SARS-CoV-2 и гриппа H1N1.

Литература

1. Pelipko V.V., Litvinov I.A., Sinegubova E. O. et al. 2-[2-(Phenylcarbamoyl) hydrazinylidene] propanoates: synthesis, structure and in vitro study of the activity against influenza virus // *Mendeleev Commun.* 2024. Vol. 34 (2). P. 259–261.
2. Novikov M. S., Paramonova M. P., Kirillov I. M. et al. New N¹-(4-aryloxybenzyl) uracils containing N³-positioned 4-(trimethyleneoxy) benzoic acid moiety, and study of their antiviral activity against SARS-CoV-2 and influenza virus // *Mendeleev Commun.* 2023. Vol. 33 (4). P. 537–538.
3. Moharana A. K., Dash R. N., Subudhi B. B. Thiosemicarbazides: updates on antivirals strategy // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20 (20). P. 2135–2152.
4. Kolesnik I.A., Petkevich S. K., Mertsalov D. F. et al. Synthesis of 5-arylisoxazole and 4,5-dichloroisothiazole amino-substituted derivatives and their biological activity // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92 (1). P. 29–39.
5. Mikhaleva A. I., Zaitsev A. B., Ivanov A. V. et al. Expedient synthesis of 1-vinylpyrrole-2-carbaldehydes // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47 (22). P. 3693–3696.
6. Belenkaya S. V., Merkuleva I. A., Yarovaya O. I. et al. The main protease 3CLpro of the SARS-CoV-2 virus: how to turn an enemy into a helper // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023. Vol. 11. P. 1187761.