

- enriched immunomodulatory fractions from *Tinospora cordifolia* (Willd) miers ax hook. f. & Thoms [J]. *Indian J Exp Biol*, 2012, 50(9): 612-617.
- [7] LI X, AO L, ZHU W P. Effects of the polysaccharides from *taxus* on immune functions of tumor-bearing mice [J]. *J Jiaying Univ*(嘉兴学院学报), 2010, 22(6): 26-28.
- [8] HAN F F, WU M B. Purification structural investigation and antitumor effect of polysaccharide from *taxus chinensis* var. *mairei* [D]. Hangzhou: Zhejiang Univ, 2006.
- [9] ZHANG G M, ZHAO Y Q. The pharmaceutical research on active polysaccharide from the Bark of *T. chinensis* [D]. Shenyang: Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2008.
- [10] FENG Y, WANG F S, ZHANG T M, et al. Research advances of polysaccharide drugs [J]. *Chin J Biochem Pharm*(中国生化药物杂志), 2008, 29(2): 129-133.
- [11] YUAN F, SONG L Y, YU R M. The purification and characterization of polysaccharides isolated from *Taxus chinensis* and their antitumor activities *in vitro* [J]. *Chin J Biochem Pharm*(中国生化药物杂志), 2011, 32(1): 41-43.
- [12] ZHU T M, LI H. The preliminary study of the impact of on left ventricular diastolic function and the degree of myocardial infarction *taxus* polysaccharide in miri model of beagle dogs [J]. *J Chin Microcirc*(中国微循环), 2009, 13(5): 370-373.
- [13] ZHU H M, LI H, ZHU T M, et al. Effects of *Taxus* polysaccharide on myocardial NADPH oxidase mRNA, and SOD, and MDA in myocardial ischemia-reperfusion injury model of beagle's dogs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2011, 42(5): 935-939.
- [14] ZHU T M, ZHU H M, LI H. Influence of *taxus* polysaccharide on cardiomyocyte apoptosis and and monocyte chemotactic protein-1 and no expression in MIRI model of beagle dog [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 41(5): 778-781.
- [15] LI H, ZHU S, ZHU H M, et al. Influence of *taxus* polysaccharide on cardiomyocyte apoptosis and *fas* mRNA and protein expression in MIRI model of beagle dog [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2011, 26(9): 2083-2086.
- [16] LI H, SHI H, ZHU T M, et al. Impact of *taxus* polysaccharide on cardiac pathological damage and ultrastructure of the myocardial ischemia-reperfusion injury model in beagle [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2012, 27(1): 219-223
- [17] WU M B, ZHENG B H. Isolation and purification of bio-active polysaccharides from leaves of *Taxus mairei* [J]. *J Zhejiang Univ*(Engineering Sci), 2007, 41(4): 696-699.
- [18] HUANG R Z, FANG X T, GUO X Q, et al. Analysis of chemical composition in the seed of *taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Chin J Appl Environ Biol*(应用与环境生物学报), 2002, 8(4): 392-394.
- [19] JIN L L. Determination of crude polysaccharide content in the *Taxus mairei* Bark [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学学报), 2010, 12(33): 271-273.
- [20] JIANG L, ZHANG C H. Separation, purification of polysaccharides from *taxus mairei* and its extraction kinetics [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2007.
- [21] WU M B, WU Y L, ZHOU J, et al. Structural characterization of a water-soluble polysaccharide with high branches from the leaves of *Taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Food Chemistry*, 2009, 113(4): 1020-1024.
- [22] LI J Y, LIU Y Z. Progress of smashing tissue extraction in research of Chinese material medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2011, 10(42): 2145-2149.
- [23] AI X L, WANG H X, ZHU S, et al. Study on the adsorption and separation of tobacco chlorogenic acid by macroporous resins [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2008, 20(1): 161-164.
- [24] FENG N, LIU Z M. Yew: The plant of gold [J]. *Shanxi J Forestry*(山西林业), 2007, (1): 32.
- [25] WANG W B, JIANG Y B. The medicinal value of *taxus* and the development and utilization of *taxol* raw materials sources [J]. *J China Forestry Industry*(中国林业产业), 2006, 3(10): 42-45.
- [26] XU Z K. Market prospect analysis of *taxol* bulk drug at home and abroad [J]. *Chin Pharm Inf* (中国制药信息), 2008, 24(4): 37.

收稿日期: 2012-12-06

## 具抗病毒活性的金刚烷胺衍生物的研究进展

辛建创, 刘丹\*, 王赓 (沈阳化工大学制药工程教研室, 沈阳 110142)

**摘要:** 目的 介绍 M2 离子通道抑制剂金刚烷胺衍生物的研究进展, 为设计新的抗流感病毒药物提供相关依据和信息。  
**方法** 对近年来关具抗流感病毒活性金刚烷胺衍生物、类似物的相关文献进行综述。**结果** 国内外课题组主要集中在金刚烷的 1 位和 2 位修饰, 合成一系列金刚烷胺衍生物或结构类似物, 并进行抗流感病毒活性测试。**结论** 部分金刚烷胺衍生物具有较好的抗流感病毒活性, 其中一些化合物的活性优于金刚烷胺和金刚乙胺, 这些结果对设计新的抗流感病毒药物具有较好的参考价值。

**关键词:** 金刚烷胺衍生物; 流感病毒; M2 离子通道抑制剂

**中图分类号:** R961      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1007-7693(2013)05-0552-07

**作者简介:** 辛建创, 男, 硕士生      Tel: (024)89383903      E-mail: xjc1333399@163.com

\*通信作者: 刘丹, 女, 博士, 副教授      Tel:

(024)89383903      E-mail: liudan20040318@163.com

## Progress of Amantadine Derivatives with Antiviral Activity

XIN Jianchuang, LIU Dan\*, WANG Zan(Faculty of Pharmaceutical Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To review the research advances in amantadine derivatives with antiviral activity and to provide ideas for research and development of new anti-influenza and anti-virus drug. **METHODS** Review related literatures about the recent research progress on amantadine derivatives and analogs. **RESULTS** Many derivatives and analogs of amantadine were synthesized and their anti-influenza and anti virus activities were evaluated. The structural modification focused on the position 1 and position 2 of adamantane. **CONCLUSION** Several active compounds are found, some of which have more potency than amantadine and rimantadine.

**KEY WORDS:** adamantine derivatives; influence avirus; M2 proton channel inhibitor

流感是一种主要通过呼吸道传播的高度传染性疾病, 长期以来一直严重威胁人类健康, 特别是近年来禽流感的爆发, 使抗流感病毒药物的研究更具现实意义和紧迫性。目前, 抗流感病毒药物主要包括盐酸阿比朵尔、金刚烷胺、金刚乙胺、扎那米韦和奥司他韦。其中金刚烷胺和金刚乙胺均属于 M2 离子通道抑制剂, 只具有抗流感 A 型病毒的活性, 而对 B 型无效<sup>[1-2]</sup>。金刚烷胺类药物对神经系统毒副作用大、易产生耐药性<sup>[3-5]</sup>, 为了提高其抗病毒活性, 降低其不良反应, 研究人员对金刚烷胺和金刚乙胺进行了大量的结构优化或改造, 本文将金刚烷胺衍生物结构类型分为 3 类, 第 I 类: 金刚烷 2 位取代的化合物; 第 II 类: 金刚烷 1 位取代的化合物; 第 III 类: 金刚烷 1, 2 位取代的化合物。

### 1 金刚烷 2 位取代的化合物

#### 1.1 3-(2-金刚烷基)吡咯烷化合物

Stamatiou 等<sup>[6]</sup>以金刚烷醇和 2-吡咯烷酮为原料合成了目标化合物 **1a~1h**, 其结构式见图 1, 其中 **1a**, **1f**, **1h** 抗病毒活性(对 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 的 MIC<sub>50</sub> 分别为 0.60, 0.38 和 1.7 μmol·L<sup>-1</sup>)比金刚烷胺(金刚烷胺对 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 的 MIC<sub>50</sub> 为 2.6 μmol·L<sup>-1</sup>)高 2~7 倍, 化合物 **1a**, **1f** 的选择指数约为 210。 **1f**, **1h** 结构中有 2 个氨基, 推测可能存在与 M2 蛋白的结合位点, 对抗病毒活性有利。将 **1a** 的 N 烷基化, 得化合物 **1b~1e**, 抗病毒活性与 **1a** 相比显著降低, 可能由于烷基空间位阻妨碍与 M2 蛋白的结合。

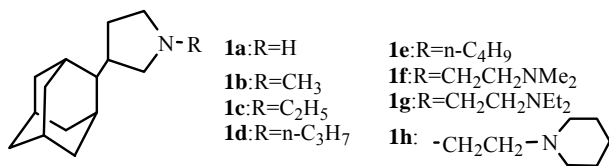


图 1 3-(2-金刚烷基)吡咯烷化合物  
Fig 1 3-(2-adamantyl) pyrrolidines

#### 1.2 螺[N 杂环-2,2'-金刚烷]化合物

Kolocouris 等合成了一系列螺[N 杂环-2,2'-金刚烷]化合物 **2.1~2.11**<sup>[7-11]</sup>, 其结构式见图 2, 发现化合物 **2.1b** 抗流感 A 型病毒的 MIC<sub>50</sub> 为 0.56 μg·mL<sup>-1</sup>, 比金刚烷胺(MIC<sub>50</sub> 为 100 μg·mL<sup>-1</sup>)高 178 倍<sup>[7]</sup>。 **2.2a** 和 **2.2b** 抗 A 型流感病毒 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 的 MIC<sub>50</sub> 分别为 0.24 μg·mL<sup>-1</sup> 和 0.58 μg·mL<sup>-1</sup>, 活性优于金刚烷胺(MIC<sub>50</sub> 为 0.8 μg·mL<sup>-1</sup>), 将 **2.2a** 和 **2.2b** 哌啶环 4 位亚甲基用 O 原子取代得 **2.3a** 和 **2.3b** 也具有抗病毒活性, 但抗 H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 活性比金刚烷胺弱(MIC<sub>50</sub> 分别为 1.7, 4.3 μg·mL<sup>-1</sup>)<sup>[8]</sup>。

将 **2.2a** 和 **2.2b** 的哌啶环 4 位亚甲基用 NH 或 NHCH<sub>3</sub> 取代得哌啶衍生物 **2.4a~2.4c**, 抗 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 活性均低于金刚烷胺, (**2.4a~2.4c** 的 EC<sub>50</sub> 分别为 8.58, 45.6 μmol·mL<sup>-1</sup> 和 >100 μmol·mL<sup>-1</sup>, 金刚烷胺的 EC<sub>50</sub> 为 3.35 μmol·mL<sup>-1</sup>。由此可见, 在 **2.2a** 的哌啶环上再引入一个 N 原子, 对抗 A 型流感病毒活性不利, N 原子甲基化降低抗 A 型流感病毒活性<sup>[9]</sup>。

为了提高抗病毒活性, Kolocouris 科研组在 **2.1a** 和 **2.1b** 的吡咯环上引入一个甲基, 结果表明吡咯环上的甲基从 C-3 到 C-5 位置上, 活性逐渐增强, 但是, 所有的吡咯烷衍生物的抗病毒活性皆低于金刚烷胺, 选择性指数也都比金刚烷胺低<sup>[10]</sup>。

以 A 型流感病毒 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 评价化合物 **2.1a** 的杂环扩环和缩环类似物 **2.8a~2.11b** 的活性, 结果表明, 将六元环、四元环用三元环代替会降低对 A 型流感病毒的活性, 其中哌啶衍生物 **2.11a**(EC<sub>50</sub> 为 0.16 μmol·mL<sup>-1</sup>)活性最强, 是金刚烷胺的 12 倍, 是金刚乙胺的 2 倍。另外 N 原子引入甲基会使抗 A 型流感病毒活性降低<sup>[11]</sup>。

遗憾的是比较以上化合物的抗流感病毒的活性具有一定的难度,因为这些化合物的合成在不同的年代,活性检测使用的A型流感病毒也不相同<sup>[12]</sup>。如1996报道了化合物**2.2a**和**2.2b**的合成,以A2/Japan, H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>亚型评价其活性<sup>[8]</sup>,2007年报道了化合物**2.11a~2.11b**的合成,以A/Hong Kong/7/87, H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>亚型检测活性<sup>[11]</sup>。另外,抗病毒活性的描述也不十分准确,如化合物**2.1b**只报道其抗A型流感病毒,并未指明亚型<sup>[7]</sup>,由于金刚烷胺对A型流感病毒不同的亚型活性不同,因此很难定量的比较所有这些化合物的抗病毒活性。

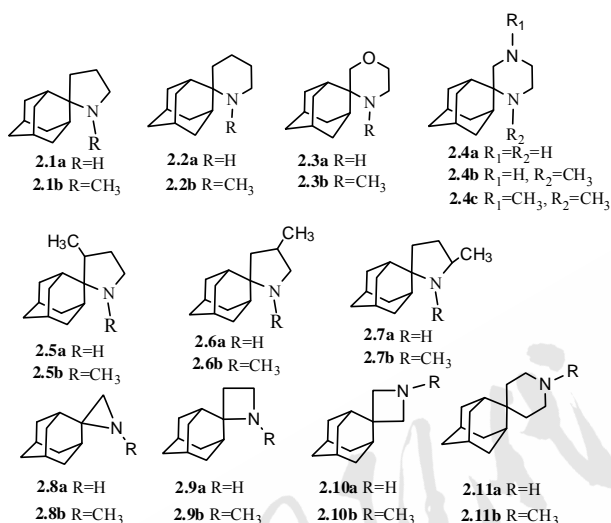


图2 螺[N杂环-2,2'-金刚烷]化合物  
Fig 2 Spiro [azacyclo-2, 2'-adamantanes]

### 1.3 2-氨基(或羟基或氟)金刚烷化合物

Kolocouris 等研究发现抗流感A型病毒活性较好的化合物**2.1b**, **2.2a**, **2.2b**(对H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的MIC<sub>50</sub>分别为0.56, 0.24, 0.58 μg·mL<sup>-1</sup>),为了评价该类化合物与M<sub>2</sub>离子通道的结合能力及抗流感病毒活性,将**2.2a**, **2.2b**结构简化,得2-氨基金刚烷**4a**和2-烷基-2-氨基金刚烷化合物**4b~4d**<sup>[13]</sup>。研究表明,氨基由金刚烷的1位转移到2位时,与M<sub>2</sub>蛋白结合能力减弱(金刚烷胺和**4a**与M<sub>2</sub>蛋白结合常数K<sub>d</sub>分别为0.3, 2.36 μmol·L<sup>-1</sup>),抗流感病毒活性逐渐降低(金刚烷胺和**4a**对H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的EC<sub>50</sub>分别为1.1, 2.8 μmol·L<sup>-1</sup>)。当2-金刚烷胺**4a**的2位连有不同的烷基时(**4b~4d**),随着可旋转的直链烷基增大,与M<sub>2</sub>离子通道结合能力逐渐减弱(与M<sub>2</sub>蛋白结合常数K<sub>d</sub>分别为3.60, 6.70,

8.71 μmol·L<sup>-1</sup>),但抗病毒活性却逐渐提高(**4b**, **4c**, **4d**的EC<sub>50</sub>分别为3.5, <1.9, <1.7 μmol·L<sup>-1</sup>)。与**4b**, **4c**, **4d**相比,2位连有刚性哌啶环的化合物**2c**与M<sub>2</sub>离子通道结合能力增强(K<sub>d</sub>为0.39 μmol·L<sup>-1</sup>),刚性哌啶环位于M<sub>2</sub>受体的亲脂口袋,比能自由旋转的烷基具有更合理的取向,其抗病毒活性(EC<sub>50</sub>为1.0 μmol·L<sup>-1</sup>)高于化合物**4b**, **4c**和**4d**,与金刚烷胺活性相当。

氨基金刚烷类化合物的氨基通过氢键作用和与M<sub>2</sub>蛋白结合,以羟基或氟原子替换**4b**的氨基得化合物**3a**和**5a**,**3a**失去与M<sub>2</sub>的结合能力,**5a**与M<sub>2</sub>的结合能力显著降低(K<sub>d</sub>>26 μmol·L<sup>-1</sup>),但**3a**的抗病毒活性(EC<sub>50</sub>为3.0 μmol·L<sup>-1</sup>)与**4b**(EC<sub>50</sub>为3.5 μmol·L<sup>-1</sup>)相当,且没有拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)的作用,作为抗流感病毒化合物值得进一步研究。研究结果也说明化合物与M<sub>2</sub>离子通道相结合能力并不与其抗病毒活性成正相关。

2-氨基(或羟基或氟)金刚烷化合物结构式见图3。

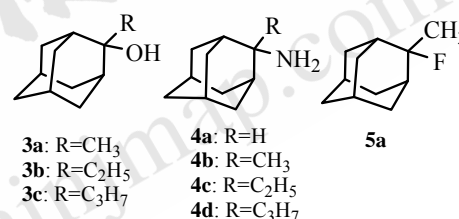


图3 2-烷基-2-氨基(或羟基或氟)金刚烷化合物  
Fig 3 2-alkyl-2-amino(or hydroxy, fluoride) adamantanes

## 2 1-金刚烷基衍生物

### 2.1 2-(1-金刚烷基)-N-杂环烷烃化合物

Stamatiou 等<sup>[14]</sup>合成2-(1-金刚烷基)吡咯烷化合物**6a**, **6b**。2-(1-金刚烷基)哌啶化合物**7a~7f**以及2-(1-金刚烷基)吡啶因化合物**8a~8c**。**6a**和**7a**对抗H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>病毒活性(EC<sub>50</sub>分别为2.1, 3.3 μmol·L<sup>-1</sup>)分别是金刚烷胺(EC<sub>50</sub>为45 μmol·L<sup>-1</sup>)的18倍和14倍,是金刚乙胺(EC<sub>50</sub>为13.9 μmol·L<sup>-1</sup>)的6倍和4倍,而化合物**8a**(EC<sub>50</sub>为189 μmol·L<sup>-1</sup>)活性较差,由此可见,金刚烷1位所连环的大小影响抗病毒活性,由五元环到七元环,活性依次降低。另外化合物**6a**和**7a**的N烷基化后活性显著降低(**6b**和**7b**的EC<sub>50</sub>分别为196, 978 μmol·L<sup>-1</sup>),只有**7a**的N,N-二甲基氨基取代物**7e**(EC<sub>50</sub>为51.3 μmol·L<sup>-1</sup>)与

金刚烷胺活性相当,可能存在 3 个药效团: 金刚烷基及 2 个氨基。结构式见图 4。

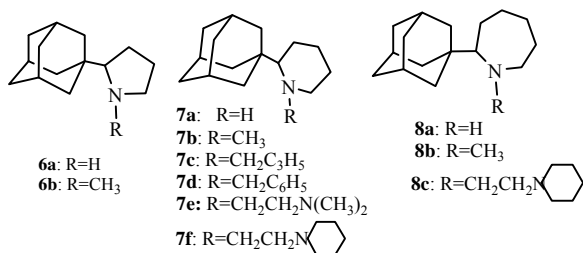


图 4 2-(1-金刚烷基)-N-杂环烷化合物

Fig 4 2-(1-adamantyl)-azacyclanes

Zoidis 等<sup>[15]</sup>合成了 2-(1-金刚烷基)-2-甲基-吡咯 9a 和 9b, 2-(1-金刚烷基)-2-甲基-氮杂环丁烷 10a 和 10b, 以及 2-(1-金刚烷基)-2-甲基-氮杂环丙烷 11a 和 11b, 其结构式见图 5。H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 病毒的活性最强(EC<sub>50</sub> 为 1.56  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 分别是金刚乙胺(EC<sub>50</sub> 为 14  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的 9 倍和金刚烷胺(EC<sub>50</sub> 为 42  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的 27 倍, 10a 的 EC<sub>50</sub> 为 1.96  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 抗病毒活性也优于金刚烷胺和金刚乙胺。将五元环和四元环用三元环代替, 降低了抗 A 型流感病毒的活性, 如 11a 的 EC<sub>50</sub> 为 >55  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。9a, 10a, 11a 的 N 甲基化产物 9b, 10b, 11b 的 EC<sub>50</sub> 分别为 >194, 4.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  和 >259  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 可见杂环 N 原子上引入甲基对抗病毒活性不利。

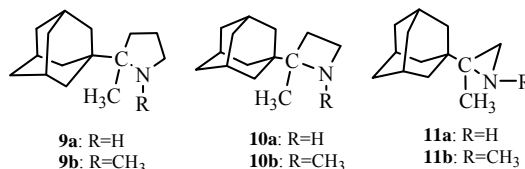


图 5 2-(1-金刚烷基)-2-甲基-N-杂环烷化合物

Fig 5 2-(1-adamantyl)-2-methyl-azacyclanes

Tataridi 等<sup>[16]</sup>报道了金刚乙胺 12 的类似物 12a~15c, 该类化合物特点是向金刚乙胺的药效团 1-氨基乙基上引入第二个氨基得 1, 2-二氨基乙基取代物。当金刚乙胺 12(EC<sub>50</sub> 为 19.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的  $\alpha$ -甲基被  $\alpha$ -氨基甲基取代得 12a(EC<sub>50</sub> 为 18.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 抗 A 型 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 病毒活性与金刚乙胺比略有提高; 化合物 7a 的哌啶环 4-CH<sub>2</sub> 被 NH 取代得 15a, 15a 活性(EC<sub>50</sub> 为 24.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 高于 7a(EC<sub>50</sub> 为 70.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。12a 和 15a 结构中均有 2 个氨基, 可能与 M2 蛋白形成 2 个氢键。13a 和 14a 分别为具有羰基的五元和六元 N-杂环衍生物, EC<sub>50</sub> 分别为 72.6 和 91.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 结构中也有 2 个氨基, 可以与 M2 蛋白形成 2 个氢键, 但其活性均低于 12a 和 15a, 可能由于羰基的存在, 使得药物分子与 M2 蛋白无法采取合适的取向, 进而无法相互契合, 发生相互作用。将 12a~15a 的 N 甲基化, 抗 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 病毒活性不同程度降低, 甚至失去活性, 如 13b, 14b, 15b, 15c 的 EC<sub>50</sub> 分别为 269, 604, 197, 351  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。这与文献[14-15]报道的结果是一致的。结构式见图 6。

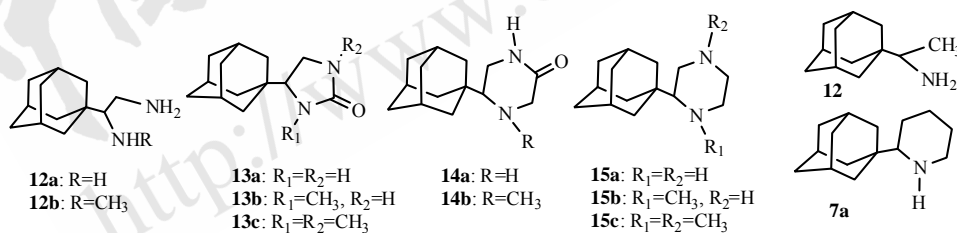


图 6 金刚乙胺类似物

Fig 6 Rimantadine analogs

## 2.2 1-金刚烷基唑类化合物

Zarubaev 等<sup>[17]</sup>合成了一系列金刚烷的唑类衍生物, 对这些化合物进行抗流感病毒活性(A 型/Puerto Rico/8/34)检测, 结果显示(1-金刚烷基)二唑和(1-金刚烷基)-1, 2, 4-三唑(16a~17b)没有表现出很高的抗病毒活性。在金刚烷基 3 位上引入一个氨基基可略微提高 1, 2, 4 三唑的抗病毒活性, 如 21c 的 EC<sub>50</sub> 为 15  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 17b 的 EC<sub>50</sub> 为

59  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。金刚烷胺四唑类衍生物中, 当金刚烷基 3 位有氨基或氨基乙基取代时, 活性相应提高, 22a 和 22b(EC<sub>50</sub> 分别为 22, 13  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 23a 和 23b (EC<sub>50</sub> 分别为 23, 8  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 而 18a 和 18b(EC<sub>50</sub> 分别为 56, 77  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。值得注意的是金刚烷基在四唑环的位置对活性影响较大, 如 18a 的活性 (EC<sub>50</sub> 56  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 相对 19a(EC<sub>50</sub> 11  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 降低 5 倍。结构式见图 7。

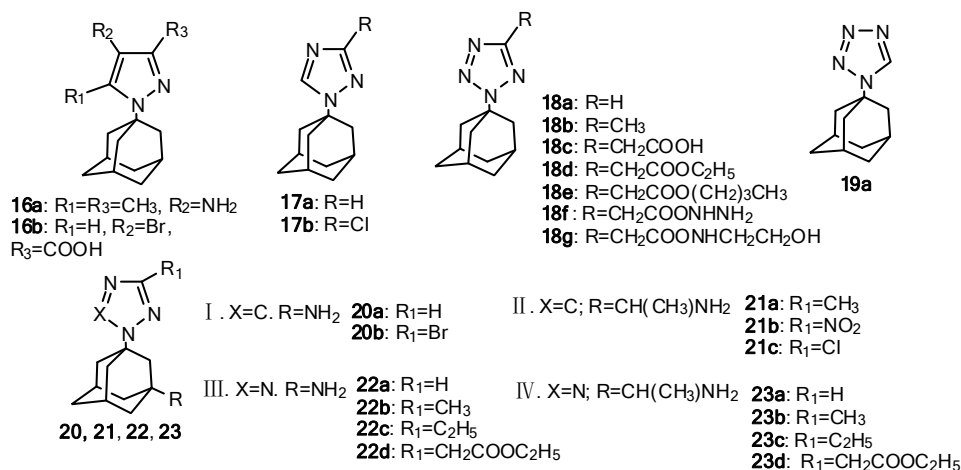


图 7 (1-金刚烷基)唑类化合物

Fig 7 (1-adamantyl)-ozoles

化合物结构中包含 2 个四唑环或者 2 个金刚烷基, 见图 8, 将失去抗病毒活性(**24a** EC<sub>50</sub>> 500 μmol·L<sup>-1</sup>, **24b** EC<sub>50</sub>为 180 μmol·L<sup>-1</sup>, **27a** EC<sub>50</sub>为 57 μmol·L<sup>-1</sup>)。

以硫代四唑环取代异硫代氰基, 抗病毒活性提高, (如 **25c** vs **25b**, EC<sub>50</sub> 分别为 8 和 150 μmol·L<sup>-1</sup>); **25a** 的金刚烷基 3 位引入羟基, 抗病毒活性提高(**25c** vs **25a**, EC<sub>50</sub> 分别为 8 和 15 μmol·L<sup>-1</sup>)。当四唑环上

连有苯基, 活性降低(**26a** vs **26b**, EC<sub>50</sub> 分别为 130 和 3 μmol·L<sup>-1</sup>)。结构式见图 9。

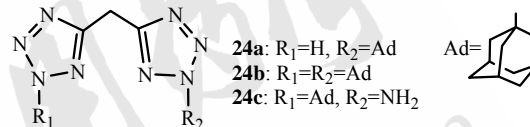


图 8 含 2 个四唑环或两个金刚烷基的化合物  
 Fig 8 Diadamantyl and ditetrazole derivatives

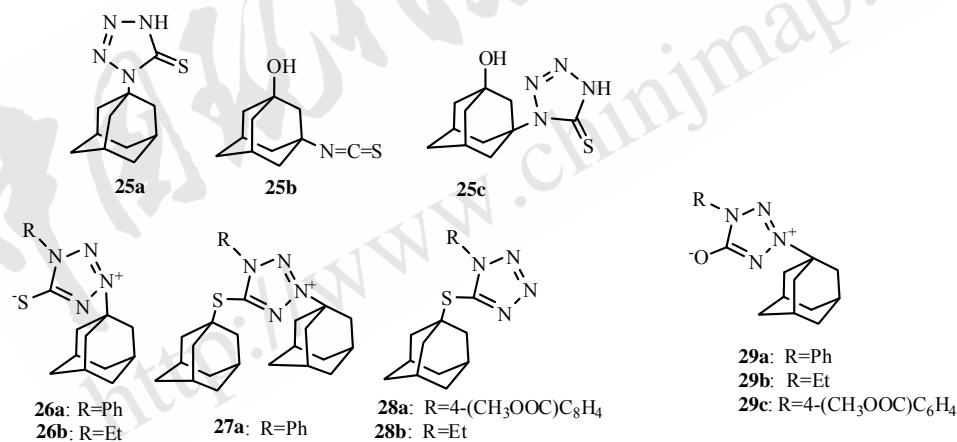


图 9 (1-金刚烷基)-硫代(或氧代)四唑类化合物

Fig 9 (1-adamantyl)-thio(or oxo) tetrazoles

### 2.3 金刚烷胺氨基酸衍生物

黎万等<sup>[18]</sup>以金刚烷甲酰氯和氨基酸甲酯盐酸盐为起始原料, 经酰化、水解、成盐等反应得到金刚烷胺衍生物(**30a~30h**, **31a~31d**), 其结构式见图 10。以金刚烷胺为阳性对照, 采用幼犬肾(MDCK)细胞系噬斑形成实验测定目标化合物的抗禽流感病毒活性。结果显示, 仅有化合物 **30d** 显示出较好的抗禽流感病毒活性, EC<sub>50</sub> 为 6.67 mg·L<sup>-1</sup>。

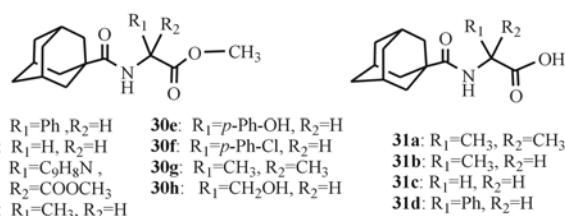


图 10 金刚烷甲酰氯和氨基酸反应得到的衍生物

Fig 10 Amantadine derivatives obtained from 1-admantane-carbonyl chloride and amino acids

### 3 1, 2-金刚烷基杂环化合物

2008年, Zoidis等<sup>[19]</sup>合成了1, 2-金刚烷基吡咯烷类似物**32a~34a**, 结构式见图11。结果发现化合物**32a**, **33a**, **34a**抗A型病毒活性显著( $EC_{50}$ 分别为2.2, 0.46, 1.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。**33a**活性最强, 是金刚烷胺( $EC_{50}$ 为2.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )的4倍, 与金刚乙胺( $EC_{50}$ 分别为0.36  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )活性相当。N烷基化后, 活性皆低于无取代基的化合物。N原子与金刚烷基1位之间的距离和抗病毒活性密切相关(**32a vs 33a**)。

2009年, Zoidis等<sup>[20]</sup>在文献[19]的基础上, 合成了1, 2-金刚烷基哌啶化合物**35a~37b**, 结构式见图12。同样哌啶环上N原子与金刚烷基1位间的距离不同会导致抗病毒活性不同, 如**35a**  $EC_{50}$ 为4.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , **37a**活性最强,  $EC_{50}$ 为0.6  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 而**36a**在最大检测浓度(500  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )时无活性。哌啶环上N烷基化后, 活性降低, 如**37a**  $EC_{50}$ 为0.6  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , **37b**在最大检测浓度(500  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )时无活性(**37a vs 37b**)。

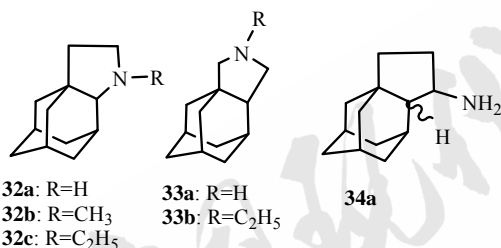


图11 1, 2-金刚烷基吡咯烷类似物

Fig 11 1, 2-annulated adamantanopyrrolidines

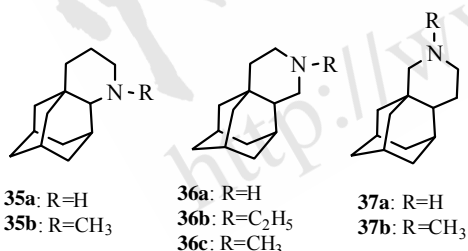


图12 1, 2-金刚烷基哌啶化合物

Fig 12 1, 2-annulated adamantane piperidines

### 4 讨论

M2离子通道蛋白抑制剂是最早上市的抗流感药物, 但其神经毒性、长期服用易产生耐药毒株和对B型流感无效等缺点阻碍了其在临床中的广泛应用。近10年里, 新的金刚烷胺类似物不断被合成出来, 这些衍生物保持了金刚烷胺、金刚乙胺的药效团, 其中一些化合物抗病毒活性甚至

优于金刚烷胺和金刚乙胺。这些衍生物对A型流感病毒显示出很强的抑制活性, 其结构的共同特点是碳环或杂环都与金刚烷的基本骨架相连。多数情况下, 杂环上N原子甲基化后会降低衍生物抗病毒活性。也有研究者用固态NMR、液相NMR、X-射线晶体衍射以及分子动力模拟计算等方法来研究M2离子通道蛋白的结构, 以阐明M2离子通道的组成、离子通道传递机制及抗药机制<sup>[21-24]</sup>。目前虽然未有新的M2离子通道抑制剂上市, 但这些研究结果对设计新型抗流感病毒药物的推动作用毋庸置疑。

### REFERENCES

- [1] YIN L, JIANG J D. Research progress of anti-influenza virus agents [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2004, 13(8): 685-687.
- [2] ZHANG Q, ZHAO R S, XIONG R S, et al. Research progress of anti-influenza virus agents [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2010, 45(3): 289-299.
- [3] O YLX, WAN X Y, BI S Y. Amantadine [J]. Prog Japan Med (日本医学介绍), 2004, 25(7): 307-309.
- [4] WEINSTOCK D M, ZUCCOTTI G. Adamantane resistance in influenza A [J]. JAMA, 2006, 295(8): 934-936.
- [5] SAITO R, LI D J, SUZUKI H. Amantadine-resistant influenza A(H3N2)virus in Japan, 2005-2006 [J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 312-313.
- [6] STAMATIOU G, KOLOCOURIS A, KOLOCOURIS N, et al. Novel 3-(2-adamantyl) pyrrolidines with potent activity against influenza A virus - identification of aminoadamantane derivatives bearing two pharmacophoric amine groups [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(16): 2137-2142.
- [7] KOLOCOURIS N, FOSCOLOS G B, KOLOCOURIS A, et al. Synthesis and antiviral activity evaluation of some aminoadamantane derivatives [J]. J Med Chem, 1994, 37(18): 2896-2902.
- [8] KOLOCOURIS N, KOLOCOURIS A, FOSCOLOS G B, et al. Synthesis and antiviral activity evaluation of some aminoadamantane derivatives. 2 [J]. J Med Chem, 1996, 39(17): 3307-3318.
- [9] FYTAS C, KOLOCOURIS A, FYTAS G, et al. Influence of an additional amino group on the potency of aminoadamantanes against influenza virus A. II-Synthesis of spiro piperazines and *in vitro* activity against influenza A H3N2 virus [J]. Bioorg Chem, 2010, 38(6): 247-251.
- [10] STYLIANAKIS I, KOLOCOURIS A, KOLOCOURIS N, et al. Spiro [pyrrolidine-2, 20-adamantanes]: synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(10): 1699-1703.
- [11] KOLOCOURIS N, ZOIDIS G, FOSCOLOS G B, et al. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(15): 4358-4362.
- [12] DUQUE M D, TORRES E, VALVERDE E, et al. Inhibitors of the M2 channel of influenza A virus [M]. Kerala: Transworld Research Network, 2011: 35-64.
- [13] KOLOCOURIS A, SPEARPOINT P, MARTIN S, et al. Comparisons of the influenza virus A M2 channel binding affinities, anti-influenza virus potencies and NMDA antagonistic activities of 2-alkyl-2-aminoadamantanes and

- analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(23): 6156-6160.
- [14] STAMATIOU G, FOSCOLOS G B, FYTAS G, et al. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(24): 5485-5492.
- [15] ZOIDIS G, FYTAS C, PAPANASTASIOU I, et al. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(10): 3341-3348.
- [16] TATARRIDIS D, FYTAS G, KOLOCOURIS A, et al. Influence of an additional 2-amino substituent of the 1-aminoethyl pharmacophore group on the potency of rimantadine against influenza virus A [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(3): 692-696.
- [17] ZARUBAEV V V, GOLOD E L, ANFIMOV P M, et al. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(2): 839-848.
- [18] LI W, LV L, QU J, et al. Designed and synthesized of amantadine derivatives and their anti-avian influenza virus activity [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2011, 21(5): 345-351.
- [19] ZOIDIS G, TSOTINIS A, KOLOCOURIS N, et al. Design and synthesis of bioactive 1, 2-annulated adamantane derivatives [J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 6(17): 3177-3185.
- [20] ZOIDIS G, KOLOCOURIS N, NAESENS L, et al. Design and synthesis of 1, 2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(4): 1534-1541.
- [21] CADY S D, WANG J, WU Y B, et al. Specific binding of adamantane drugs and direction of their polar amines in the pore of the influenza M2 transmembrane domain in lipid bilayers and dodecylphosphocholine micelles determined by NMR spectroscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(12): 4274-4284.
- [22] KOLOCOURIS A, HANSEN R K, BROADHURST R W. Interaction between an amantadine analogue and the transmembrane portion of the influenza A M2 protein in liposomes probed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the ligand [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(20): 4975-4978.
- [23] SCHELL J R, CHOU J J. Structure and mechanism of the M2 Proton channel of influenza A virus. [J]. *Nature*, 2008, 451(7178): 591-595.
- [24] STOUFFER A L, ACHARYA R, SALOM D, et al. Structural basis for the function and inhibition of an influenza virus proton channel [J]. *Nature*, 2008, 451(7178): 596-599.

收稿日期: 2012-08-11

## N-杂环卡宾催化的成环反应研究进展

倪佳婷, 董晶, 胡文君, 杜文婷\* (浙江医学高等专科学校药理学系, 杭州 310053)

**摘要:** 目的 介绍 N-杂环卡宾催化的成环反应研究进展。方法 综合国内外报道的文献, 阐述 N-杂环卡宾催化的成环反应。结果 列出了 N-杂环卡宾催化的分子内 Stetter 反应、亲核取代反应、环加成反应和串联反应等成环方法, 重点分析了 N-杂环卡宾催化的 [4+2], [3+2], [2+2] 和 [3+3] 环加成合成法。结论 N-杂环卡宾催化成环反应的发展在有机合成方法学中为高效成环提供了新的途径和策略。

**关键词:** N-杂环卡宾(NHC); 成环反应; 催化

中图分类号: R573 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)05-0558-07

### Process in N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Annulation Reactions

NI Jiating, DONG Jing, HU Wenjun, DU Wenting\* (*Department of Pharmacy, Zhejiang Medical College, Hangzhou 310053, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce the process in N-heterocyclic carbene-catalyzed annulation reactions. **METHODS** To review both domestic and international published reports regarding N-heterocyclic carbene-catalyzed annulation reactions. **RESULTS** To make a list of N-heterocyclic carbene-catalyzed annulation reactions of intramolecular Stetter reaction, nucleophilic substitution reaction, cycloaddition and tandem reaction and to analyze N-heterocyclic carbene-catalyzed [4+2], [3+2], [2+2] and [3+3] cycloaddition specially. **CONCLUSION** The development of the N-heterocyclic carbene-catalyzed annulation reactions provides us new ways and strategies for efficient annulation.

**KEY WORDS:** N-heterocyclic carbene (NHC); annulation reactions; catalyze

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(21002026); 2012 年浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划 2012R434006); 浙江医学高等专科学校博士启动基金项目(No.2011B01)

**作者简介:** 倪佳婷, 女, 学生 Tel: 13735806569 E-mail: 445728550@qq.com \*通信作者: 杜文婷, 女, 博士, 副教授 Tel: 13588062633 E-mail: ddwttt@163.com