

Р. Е. Хома<sup>1, 2\*</sup>, В. О. Гельмбольдт<sup>3</sup>, А. А. Эннан<sup>1</sup>, Т. Л. Гридина<sup>3, 1</sup>,  
А. С. Федчук<sup>4, 1</sup>, В. П. Лозицкий<sup>4</sup>, И. М. Ракипов<sup>5</sup>, А. С. Владыка<sup>3</sup>

## СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТ

<sup>1</sup> Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека МОН и НАН Украины, Одесса, Украина.

<sup>2</sup> Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина, Одесса.

<sup>3</sup> Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса.

<sup>4</sup> Научно-исследовательский центр БППП, Украина, Одесса.

<sup>5</sup> Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины, Украина, Одесса.

\* e-mail: rek@onu.edu.ua

Синтезированы аминотансульфокислота, а также ее N-метил- (II), N-(2-гидрокси)этил- (III), N-(*tert*-бутил)- (IV), N-бензил- (V) и 4-(N-фениламинометил)фенил- (VI) производные (V и VI ранее не описаны), которые охарактеризованы методами элементного анализа, ИК- и масс-спектрологии. Оценена антиоксидантная активность I – VI *in vitro*, отмечены сравнительно слабые антиоксидантные свойства аминотансульфокислот. Показано, что соединения IV и V статистически значимо подавляют репродукцию вируса гриппа штаммов А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR8/34(H1N1) на культуре ткани хорион-аллантоисных оболочек.

**Ключевые слова:** аминотансульфокислоты; антиоксидантная активность; противогриппозная активность; А/Гонконг/1/68 (H3N2), А/PR8/34(H1N1).

Аминоалкансульфокислоты (АМСК) являются важным в прикладном и медицинском отношении классом N-, S-содержащих органических соединений, интерес к которым обусловлен их специфическими физико-химическими свойствами (в частности, значения  $pK_a$  указанных кислот находятся в области физиологических значений pH 6 – 8 [1 – 6]). Проявляя антиоксидантную активность, АМСК защищают эритроциты от индуцированных диабетом изменений в ферментативных и неферментативных процессах, стабилизируют клеточные мембраны и предохраняют их от разрушения [7, 8]. Продемонстрировано повышение противовирусной активности рекомбинантного человеческого интерферона в сочетании с антиоксидантами, в том числе таурином [9]. Кроме того, многие антиоксиданты сами способны проявлять противогриппозную активность как *in vitro*, так и *in vivo* [10].

Известные примеры проявления противовирусной активности АМСК (в отношении вирусов бронхита, коревой оспы, паротита, герпеса и гриппа) ограничены единичными публикациями [11 – 13], что делает актуальным поиск эффективных противовирусных соединений с антиоксидантными свойствами среди новых соединений указанного класса. Целью настоящей работы являлись синтез и изучение как противогриппозной, так и антиоксидантной активности АМСК и ее N-алкилированных производных.

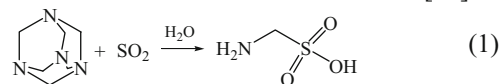
### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записывали на приборе Spectrum BX II FT-IR System (Perkin-Elmer) в диапазоне 4000 – 350  $\text{см}^{-1}$ , образцы готовили в виде таблеток с KBr. Масс-спектры EI записаны на приборе MX-1321 (прямой ввод образца в источник, энергия ионизирующих

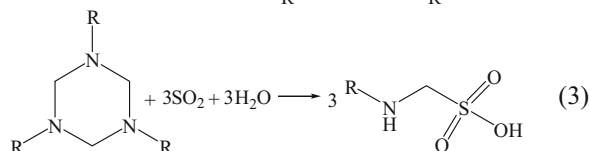
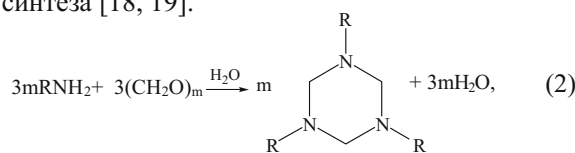
электронов 70 эВ); масс-спектры FAB — на приборе VG 7070 (десорбцию ионов из жидкой матрицы осуществляли пучком атомов аргона с энергией 8 кеВ, в качестве матрицы использовали *m*-нитробензиловый спирт). Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

Антиоксидантную активность (АОА)  $10^{-3}$  моль/л водных растворов АМСК и ее N-производных, а также типичных антиоксидантов кверцетина (Qu) и аскорбиновой кислоты (AA) [14] определяли *in vitro* потенциометрически с использованием в качестве медиаторной системы  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  [15] при 293 К. Граница определения АОА указанным методом составляла  $3,5 \times 10^{-3}$  моль/л [16].

Аминотансульфокислота (АМСК, I) получена с использованием одностадийного метода синтеза [17].



N-Производные АМСК получали по двухстадийной схеме синтеза [18, 19].



R =  $\text{CH}_3$  (II);  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$  (III);  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$  (IV);  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  (V).

**N-Метиламинотансульфокислота (II).** К 25 мл водного раствора, содержащего 0,10 моль метиламина, добавляют параформ в эквимольном соотношении при

охлаждении ( $t \leq 10^\circ\text{C}$ ) и оставляют на 24 ч; через полученный раствор осуществляют барботаж  $\text{SO}_2$  до  $\text{pH} \leq 1,0$  с последующим выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре до полного испарения воды. Выделяют 12,32 г кристаллического продукта белого цвета,  $T_{\text{пл}}$  167 – 168 °C (разл.) (выход ~ 100 %). ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3172 (NH); 3060, 3027, 2973, 2896, 2818 (NH, CH); 2574, 2511, 2447, 2389 ( $[\text{NH}_2]^+$ ); 1617, 1581 ( $[\text{NH}_2]^+$ ); 1240, 1183 ( $\text{SO}_2$ ); 1085, 1053, 1029 ( $\text{SO}_2$ ); 541 (S-O). Масс-спектр FAB  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %) (раствор (IV) в 3-нитробензиловом спирте (154 (100)):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  126(8),  $[\text{M}-\text{H}]^+$  124(5),  $[\text{M}-\text{SO}_3-2\text{H}]^+$  43(9).

**N-(Гидроксиэтил)аминометансульфокислота (III) [18] и N-(трет-бутил)аминометансульфокислота (IV) [19]** были синтезированы аналогично.

**N-Бензиламинометансульфокислота (V).** Используют бензиламин (0,05 моль), растворенный в 20 мл воды; через 24 ч после смешивания с параформом получают гетерогенную смесь (желтую маслообразную жидкость над водным раствором), через которую осуществляют барботирование  $\text{SO}_2$ . Выделяют 10,0 г (выход ~ 100 % по N и C) кристаллического продукта (V) белого цвета,  $T_{\text{пл}}$  144 – 145 °C. ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3440, 3174 (NH); 3044, 2940, 2847, 2819 (NH, CH); 2780, 2605, 2316 ( $[\text{NH}_2]^+$ ); 1555 ( $[\text{NH}_2]^+$ ); 1237, 1214 ( $\text{SO}_2$ ); 1054, 1040, 1014 ( $\text{SO}_2$ ); 589 (S-O). Масс-спектр EI  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$  91 (100),  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$  77 (15),  $[\text{SO}_2]^+$  64 (50), 48 (21).

**4-(N-Фениламинометил)фениламинометансульфокислота (VI).** Смесь анилина (0,10 моль) и 20 мл воды охлаждают до 0 °C; через 5 ч после смешивания с параформом получают гетерогенную смесь (кремового цвета твердую массу над водным раствором), через которую осуществляют барботирование  $\text{SO}_2$  при  $t \leq 5^\circ\text{C}$ . Выделено 14,5 г (выход ~ 100 % по N и C) аморфного продукта ( $n\text{-(C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{)C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ; VI) желтого цвета,  $T_{\text{пл}}$  154 – 155 °C (разл.). ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3380 (NH); 2969, 2935, 2875, 2816 (NH, CH); 1294, 1200 ( $\text{SO}_2$ ); 1085, 1046 ( $\text{SO}_2$ ); 531 (SO). Масс-спектр EI  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):  $[\text{M}-\text{SO}_3+\text{H}]^+$  213(15),  $[\text{M}-\text{SO}_3-\text{H}]^+$  211 (11),  $[\text{M}-\text{SO}_3-\text{CH}_2+\text{H}]^+$  199 (50),  $[\text{M}-\text{SO}_3-\text{CH}_2-\text{H}]^+$  197 (35),  $[\text{M}-\text{SO}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2]^+$  182 (13),  $[\text{M}-\text{SO}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4]^+$  106 (27),  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2]^+$  106 (27),  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2+\text{H}]^+$  93 (37),  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$  77 (10),  $[\text{SO}_2]^+$  64 (100), 48 (76).

## Экспериментальная биологическая часть

При выполнении вирусологических исследований использовали вирусы гриппа штаммов А/Гонконг/1/68 (H3N2), А/PR8/34(H1N1).

Для оценки эффективных противовирусных доз исследуемых препаратов в отношении вируса гриппа предварительно определяли уровень их токсичности на культуре ткани хорион-аллантаоисных оболочек (ХАО) 11 – 14-суточных куриных эмбрионов стандартным методом [20]. Минимальной токсической дозой ( $\text{MTD}_{50}$ , моль/л) была концентрация препарата, которая вызывала гибель 50 % и более фрагментов тканевой культуры ХАО.

Исследования противогриппозной активности препаратов *in vitro* проводили по методике на тканевой культуре ХАО [20, 21], которая в настоящее время официально рекомендована для изучения противовирусной активности. Эта культура считается наиболее приближенной к уровню целого организма, которым является куриный эмбрион.

Расчет  $\lg \text{ТИД}_{50}$  (дозы, вызывающей инфицирование 50 % и более фрагментов ткани ХАО) в экспериментах *in vitro* проводили по методу Б. А. Кербера в модификации И. П. Ашмарина [22]:

$$\lg \text{ТИД}_{50} = L - d(S - 0,5),$$

где  $L$  — начальное разведение в опыте;  $d$  — разница между последовательными  $\lg$  разведений;  $S$  — сумма пропорций тест-объектов, дающих позитивный результат. Расчет  $\text{ТИД}_{50}$  в экспериментах *in vitro* проводили как в опытных образцах с препаратами, так и в контрольных. Показателем противовирусной активности считали разницу между  $\text{ТИД}_{50}$  в контрольном и опытном образцах ( $\Delta \lg \text{ТИД}_{50}$ ).

Статистическую значимость противовирусной активности соединений определяли по непараметрическому критерию знаков для связанных выборок [23].

В качестве референс-препарата использовали тамифлю (осельтамивир), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 12 мг в 1 мл во флаконе по 30 мл фирмы “F. Hoffmann La-Roche” (Швейцария) в концентрации 410 мкг/мл, что соответствует  $10^{-3}$  М.

## Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1), АМСК и ее N-алкильные производные проявляли сравнительно низкую АОА по сравнению с АА и Qu ( $0,161 \cdot 10^{-3}$  и  $0,556 \cdot 10^{-3}$  моль/л, соответственно), что согласуется с отмеченными ранее [6] незначительными антиокси-

Таблица 1

АОА водных растворов АМСК\* I – VI

| АОА                              | I         | II        | III       | IV        | V         | VI        |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| АОА · 10 <sup>2</sup> , ммоль/л  | 2,5 ± 0,2 | 2,5 ± 0,3 | 3,4 ± 0,4 | 4,4 ± 0,5 | 1,6 ± 0,2 | 2,5 ± 0,3 |
| ΔАОА · 10 <sup>2</sup> , ммоль/л | 0,8 ± 0,1 | 1,6 ± 0,2 | 5,3 ± 0,6 | 1,6 ± 0,2 | 1,6 ± 0,1 | 3,9 ± 0,5 |

\*  $C = 10^{-3}$  М;  $\Delta \text{АОА} = \text{АОА}_2 - \text{АОА}_{\text{Qu}}$ ;  $\text{АОА}_2$  — антиоксидантная активность системы “АМСК — кверцетин — вода” ( $C_{\text{к-ты}} = C_{\text{Qu}} = 10^{-3}$  М).

дантными свойствами таурина. Выявленная разница была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Прибавление к водному раствору Qu эквимольного количества АМСК I–VI приводило к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) усилению АОА. При этом в случае V наблюдается статистически значимый ( $p < 0,05$ ) аддитивный эффект ( $\Delta\text{АОА} = \text{АОА}$ ); I, II и IV —  $\Delta\text{АОА} < \text{АОА}$ ; III и VI — статистически значимый ( $p < 0,05$ ) синергетический эффект ( $\Delta\text{АОА} > \text{АОА}$ ). При добавлении соединений I–VI к водному раствору АА статистически значимой разницы на величину АОА не выявлено.

Исследование токсичности АМСК и ее N-производных на тканевой культуре ХАО показало, что соединения I–V в дозе  $10^{-2}$  моль/л оказывали цитотоксическое действие на ткань ХАО. Поскольку именно на этой модели в дальнейшем должны были определять противовирусную активность, то для исследования противогриппозной активности использовали разведения препаратов на глюкозо-желатиновой поддерживающей среде в дозе  $10^{-3}$  моль/л.

Исследуемые соединения предварительно растворяли в ДМСО, конечная концентрация которого составляла 10 мг/мл, а затем готовили разведения препаратов на поддерживающей глюкозо-желатиновой среде в конечной концентрации  $10^{-3}$  моль/л.

На среде, содержащей (опыт) или не содержащей (контроль) препарат, разводили вирусосодержащую жидкость с предварительно определенным инфекционным титром. При этом содержание вируса в разведениях должно было быть не ниже 100 ТИД<sub>50</sub>. Инфицировали фрагменты ХАО, которые находились в полистироловых планшетах, десятикратными разведениями вирусосодержащего материала. После инкубирования в термостате в течение 24 ч при 37 °С контрольные и опытные образцы отдельно объединялись, и в них определяли титр инфекционного вируса. С этой целью десятикратными разведениями этих образцов инфицировали фрагменты ХАО в полистироловых планшетах. После 48 ч термостатирования при 37 °С определяли титр вируса по результатам реакции геммагглютинации (РГА) [20, 21].

Вирулицидное действие препаратов на внеклеточный вирус гриппа определяли следующим образом.

Вирусосодержащую жидкость разводили до  $10^{-4}$  на глюкозо-желатиновой среде, содержащей (опыт), или не содержащей (контроль) препарат в определенной концентрации. После этого образцы выдерживали при 4 °С в течение 20 ч, затем образцы термостатировали 2 ч при 37 °С и в них определяли инфекционный титр, как описано выше [20, 21].

Результаты экспериментов показали, что соединения I и II не подавляли в значительной степени репродукцию вируса гриппа штамма А/Гонконг/1/68 (H3N2), снижая ее только на 0,5 и 0,83 lgТИД<sub>50</sub> соответственно по сравнению с контролем (табл. 2). Соединение III не проявило противогриппозной активности и в пределах ошибки повышало репродукцию вируса в опыте по сравнению с контролем на 0,33 lgТИД<sub>50</sub>. Однако соединения IV и V статистически значимо ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, подавляли репродукцию вируса гриппа А/Гонконг/1/68 (H3N2) на 1,5 и 4,08 lgТИД<sub>50</sub> соответственно.

Следует отметить, что соединение V снижало репродукцию вируса гриппа на уровне препарата сравнения Тамифлю, причем в более низкой концентрации (201,25 мкг/мл). Референс-препарат в конечной концентрации  $10^{-3}$  моль/л статистически достоверно ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, полностью подавлял репродукцию вируса на 4,07 lgТИД<sub>50</sub>. С учетом полученных результатов соединения IV и V были отобраны для дальнейшего детального исследования на штамме вируса гриппа А/PR/8/34(H1N1).

Соединение V в большей степени подавляло репродукцию вируса гриппа А/Гонконг/1/68 (H3N2) — на 4,08 lgТИД<sub>50</sub>, но было менее активно в отношении вируса гриппа А/PR/8/34 (H1N1), подавляя его репродукцию только на 1,67 lgТИД<sub>50</sub>. Соединение IV, которое было менее активно в отношении вируса А/Гонконг/1/68 (H3N2), снижая его репродукцию на 1,50 lgТИД<sub>50</sub>, проявило более выраженную противогриппозную активность в отношении вируса гриппа А/PR/8/34 (H1N1), подавляя репродукцию последнего на 2,17 lgТИД<sub>50</sub>. При этом референс-препарат статистически значимо ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, подавлял репродукцию вирусов А/PR/8/34 (H1N1) и А/Гонконг/1/68 (H3N2) на 4,07 lgТИД<sub>50</sub>. Не

Таблица 2  
Противовирусная активность АМСК I–V в отношении вируса гриппа А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1) на тканевой культуре ХАО

| Соединение | Молярная масса, г/моль | МТД <sub>50</sub> , моль/л | Δ lgТИД <sub>50</sub> |                      |                 |
|------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|
|            |                        |                            | 1*                    | 2**                  | 3**             |
| I          | 111,12                 | $> 10^{-3}$                | $0,50 \pm 0,22$       | ...                  | $1,25 \pm 0,26$ |
| II         | 125,15                 | $> 10^{-3}$                | $0,83 \pm 0,12$       | ...                  | $0 \pm 0,25$    |
| III        | 155,17                 | $> 10^{-3}$                | $-0,33 \pm 0,3$       | ...                  | $-0,58 \pm 0,5$ |
| IV         | 167,23                 | $> 10^{-3}$                | $1,50 \pm 0,25^{\#}$  | $2,17 \pm 0,32^{\#}$ | $-0,25 \pm 0,3$ |
| V          | 201,25                 | $> 10^{-3}$                | $4,08 \pm 0,5^{\#}$   | $1,67 \pm 0,43^{\#}$ | $0,67 \pm 0,3$  |
| Тамифлю    | 410                    | $> 10^{-2}$                | $4,07 \pm 0,52^{\#}$  | $4,07 \pm 0,5^{\#}$  | $-0,17 \pm 0,3$ |

\* Δ lgТИД<sub>50</sub>(1) — средний показатель подавления вирусной репродукции штамма А/Гонконг/1/68 (H3N2); \*\* Δ lgТИД<sub>50</sub>(2) — средний показатель подавления вирусной репродукции штамма А/PR/8/34 (H1N1); \*\*\* Δ lgТИД<sub>50</sub>(3) — средний показатель влияния на внеклеточный вирус А/PR/8/34 (H1N1); <sup>#</sup> статистически достоверно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).



наблюдалась статистически значимая разница между действием исследуемых и референс-препаратов.

В табл. 2 представлены также данные изучения вирулицидного действия в отношении вируса гриппа A/PR8/34 (H1N1) соединений I–V. Следует подчеркнуть, что соединения IV и V, как и референс-препарат, не влияли на внеклеточный вирус A/PR8/34 (H1N1), разница контроля по сравнению с опытом находилась в пределах ошибки. Незначительное действие на внеклеточный вирус оказывал препарат I.

Известно [24], что инфицирование клеток вирусом гриппа может сопровождаться изменением их окислительно-восстановительного потенциала. Поэтому некоторые антиоксиданты применяют для защиты от инфекций, в частности, вызванных вирусом гриппа [10]. В этой связи не исключено, что противогриппозная активность изученных АМСК, обладающих антиоксидантными свойствами, может быть связана с восстановлением внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала, подобно [25].

Таким образом, можно констатировать, что синтезированные АМСК в условиях определения *in vitro* демонстрируют слабую антиоксидантную активность, заметно уступая типичным антиоксидантам, аскорбиновой кислоте и кверцетину. В то же время N-(2-гидрокси)этил- и 4-(N-фениламинометил)фенил-производные АМСК проявляют способность усиливать антиоксидантные свойства кверцетина на 9,6 и 7,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Для N-бензиламинометансульфоновой (V) и N-(трет-бутил)аминометансульфоновой (IV) кислот обнаружена способность статистически достоверно ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контролем, подавлять репродукцию вирусов гриппа A/Гонконг/1/68 (H3N2) и A/PR/8/34 (H1N1). Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего детального изучения как противовирусных и противомикробных свойств указанных соединений на моделях *in vivo*, так и механизмов их действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. C. M. H. Ferreira, I. S. S. Pinto, E. V. Soares, et al., *RSC Adv.*, **5**(39), 30989 – 31003 (2015); <https://doi.org/10.1039/c4ra15453c>.
2. N. E. Good, S. Izawa, *Methods Enzymol.*, **24**, 53 – 68 (1972).

3. R. D. Long, Jr. N. P. Hilliard, S. A. Chhatre, et al., *Beilstein J. Org. Chem.*, **6**(31), (2010); <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.6.31>.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва (2012).
5. T. C. Birdsall, *Alternat. Med. Rev.*, **3**(2), 128 – 136 (1998).
6. Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, **3**(4), 15 – 19 (2004).
7. D. Gossai, C. A. Lau-Cam, *Advances Experim. Med. Biol.*, **643**, 359 – 368 (2009).
8. М. А. Орай, Э. Ф. Степанова, Д. Б. Холодов, В. А. Николаевский, *Вестник Воронеж. гос. ун-та. Серия: химия, биология, фармация*, № 1, 186 – 191 (2011).
9. В. В. Зарубаев, А. В. Слита, Н. А. Калинина и др., *Рос. мед. ж.*, № 28, 1416 – 1420 (2012).
10. R. Sgarbanti, D. Amatore, I. Celestino, et al., *Cur. Top. Med. Chem.*, **14**(22), 2529 – 2541 (2014); <https://doi.org/10.2174/1568026614666141203125211>.
11. M. Green, M. A. Stahmann, *Arch. Biochem. Biophys.*, **55**(1), 63 – 70 (1955); [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(55\)90542-7](https://doi.org/10.1016/0003-9861(55)90542-7).
12. S. Akerfeld, G. Westin, T. Jansson, *J. Med. Chem.*, **14**(7), 596 – 600 (1971); <https://doi.org/10.1021/jm00289a010>.
13. Yu. V. Badeev, V. D. Korobkova, V. B. Ivanov, *Pharm. Chem. J.*, **25**(4), 272 – 274 (1991); <https://doi.org/10.1007/bf00772113>.
14. S. J. S. Flora, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2**(4), 191 – 206 (2009); <https://doi.org/10.4161/oxim.2.4.9112>.
15. Kh. Z. Brainina, A. V. Ivanova, E. N. Sharafutdinova, et al., *Talanta*, **71**(1), 13 – 18 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.03.018>.
16. Е. Н. Шарафутдинова, *Автореферат дис. канд. хим. наук*, Екатеринбург (2007).
17. Р. Е. Хома, А. А. Шестака, О. В. Шишкин и др., *Ж. общ. химии*, **81**(3), 525 – 526 (2011).
18. Р. Е. Хома, В. О. Гельмбольдт, О. В. Шишкин и др., *Ж. общ. химии*, **83**(5), 834 – 836 (2013).
19. Р. Е. Хома, В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан и др., *Ж. общ. химии*, **85**(10), 1650 – 1652 (2015).
20. Б. Мейхи, *Вирусология*, пер. с англ., Мир, Москва (1988).
21. *Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации*, А. В. Стефанов (ред.), Авиценна, Киев (2002).
22. И. П. Ашмарин, *Ж. микробиол.*, № 2, 102 – 108 (1959).
23. Е. В. Гублер, А. А. Генкин, *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*, Медицина, Ленинград (1973).
24. C. Villanueva, R. D. Kross, *Int. J. Mol. Sci.*, **13**(2), 2091 – 2109 (2012); <https://doi.org/10.3390/ijms13022091>.
25. B. M. Bizzarri, L. Botta, E. Capocchi, et al., *Nat. Prod.*, **80**(12), 3247 – 3254 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00665>.

Поступила 13.03.17

## SYNTHESIS, ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLUENZA ACTIVITY OF AMINOMETHANESULPHONIC ACIDS

R. E. Khoma<sup>1,2\*</sup>, V. O. Gelmboldt<sup>3</sup>, A. A. Ennan<sup>1</sup>, T. L. Grydina<sup>3,1</sup>, A. S. Fedchuk<sup>4,1</sup>, V. P. Lozitsky<sup>4</sup>, I. M. Rakipov<sup>5</sup>, and A. S. Vladyka<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Physico-Chemical Institute for Environment and Human Protection, MES and NAS of Ukraine, 65082 Odessa, Ukraine

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

<sup>3</sup> Odessa National Medical University, 65082 Odessa, Ukraine

<sup>4</sup> Odessa Research Center "Biomedical Testing of Food and Drugs", 65003 Odessa, Ukraine

<sup>5</sup> A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

\* e-mail: rek@onu.edu.ua

Aminomethanesulphonic acid (I), and its N-methyl (II), N-(2-hydroxy)ethyl (III), N-tert-butyl (IV), N-benzyl (V), and 4-(N-phenylaminomethyl)phenyl (VI) derivatives have been synthesized (V and VI were not previously described) and characterized by elemental analysis, IR, and mass spectroscopy. *In vitro* investigation of the antioxidant activity of I – VI showed relatively weak antioxidant properties of aminomethanesulphonic acids. It was found that IV and V exhibited statistically significant suppression of A/Hong Kong/1/68 (H3N2) and A/PR/8/34 (H1N1) strains reproduction in tissue culture of chorio-allantoic membranes.

**Keywords:** aminomethanesulphonic acid; antioxidant activity; anti-influenza activity; A/Hong Kong/1/68(H3N2), A/PR8/34 (H1N1).