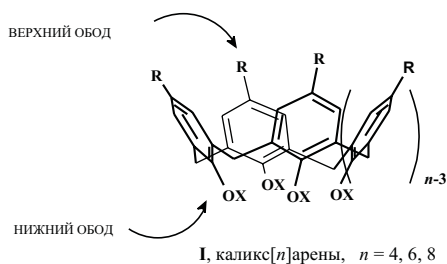


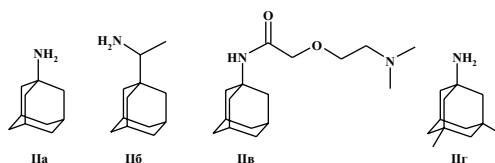
А. Е. Моторная¹, Л. М. Алимбарова², Э. А. Шокова¹, В. В. Ковалев¹**СИНТЕЗ И АНТИГЕРПЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
n-(3-АМИНО-1-АДАМАНТИЛ)КАЛИКС[4]АРЕНОВ**¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова;² ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН.

Впервые были получены *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]арены IIIa, б со свободным и алкилированным нижним ободом макроцикла и изучена их противовирусная активность в отношении вируса герпеса простого II типа. Оказалось, что аминоксадамантановое производное III a проявляет выраженное вирулицидное действие (ХТИ ~ 12,5), алкилирование нижнего обода каликсареновой платформы приводит к увеличению цитотоксичности и исчезновению противовирусной активности у соединения IIIб.

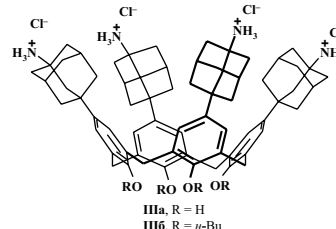
Каликс[*n*]арены (I) — циклические метациклофаны, построенные из фенольных фрагментов, связанных метиленовыми мостиками, привлекают в настоящее время внимание исследователей благодаря широким возможностям их использования в качестве рецепторов ионов металлов и нейтральных молекул, веществ-переносчиков, сенсоров, хроматографических фаз, лигандов в гомогенном катализе и др. [1].



Несмотря на то, что еще в 1955 году была обнаружена противотуберкулезная активность *n*-трет-октилкаликс[8]арена [2 – 4] (в то время рассматривался как тетрамер), модифицированного по нижнему ободу полиоксипропиленовыми заместителями [I, R = трет-октил, X = (CH₂CH₂O)_{*n*}H, *n* = 8], сведения о фармакологических свойствах производных каликсаренов немногочисленны. В 1996 году было сообщено об антимикробной активности имитаторов ванкомицина на основе каликс[4]аренов, модифицированных по верхнему ободу дипептидными мостиками [5]. Имеются патентные данные об антитромботической [6], противовирусной [7 – 9], антимикробной [10], антибактериальной [11], антигрибковой [11] и противоопухолевой [11] активности производных каликсаренов I с сульфатными, карбоксилатными, фосфорильными и сульфамидными группами на верхнем ободу. Следует отметить, что среди этих соединений (I, R = SO₃Na, (CH₂)_{*m*}CO₂H, PO₃H, X = H, *n* = 4, 6, 8; *m* = 0 – 2) была обнаружена значительная активность в отношении оболочечных вирусов: иммунодефицита человека (ВИЧ), герпеса простого (ВПГ), респираторно-синцициального (VРС). Было предположено, что эти соединения, связываясь с некоторыми компонентами вирусной оболочки, препятствуют адгезии и проникновению вирусов в инфицируемую клетку [6].



Аминопроизводные адамантана получили широкую известность во многом благодаря эффективности их применения для профилактики и лечения вирусных инфекций, и в настоящее время они составляют небольшую, но уникальную часть препаратов — трициклических противовирусных лекарств (ТАЛ). Наиболее известным препаратом, относящимся к этой группе, является амантадин (1-аминоадамантан, IIa), который был предложен для профилактики и лечения заболеваний, вызванных вирусом гриппа А [12]. Позднее было показано, что более эффективным в отношении этого вируса является ремантадин (α-метил-1-адамантилметил-амин, IIб), из-за значительно меньшего побочного действия на центральную нервную систему [13 – 15]. Несмотря на то, что было получено множество адамантановых производных, обладающих различными видами противовирусной активности [16], амантадин и ремантадин являются единственными, разрешенными к широкому применению ТАЛ. Еще только тромантадин [17], ацилированное производное амантадина, [N-(1-адамантил)-2-(2-диметиламиноэтокси)ацетамид, IIв], в ряде случаев используется при лечении герпесвирусных инфекций. Амантадин, и в последнее время ремантадин, применяются также для лечения болезни Паркинсона [18, 19], а мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан, IIг) рассматривается в качестве препарата, перспективного для лечения некоторых видов слабоумия, особенно болезни Альцгеймера [20]. Данных о биологической активности производных адамантил-каликсаренов в литературе нет.



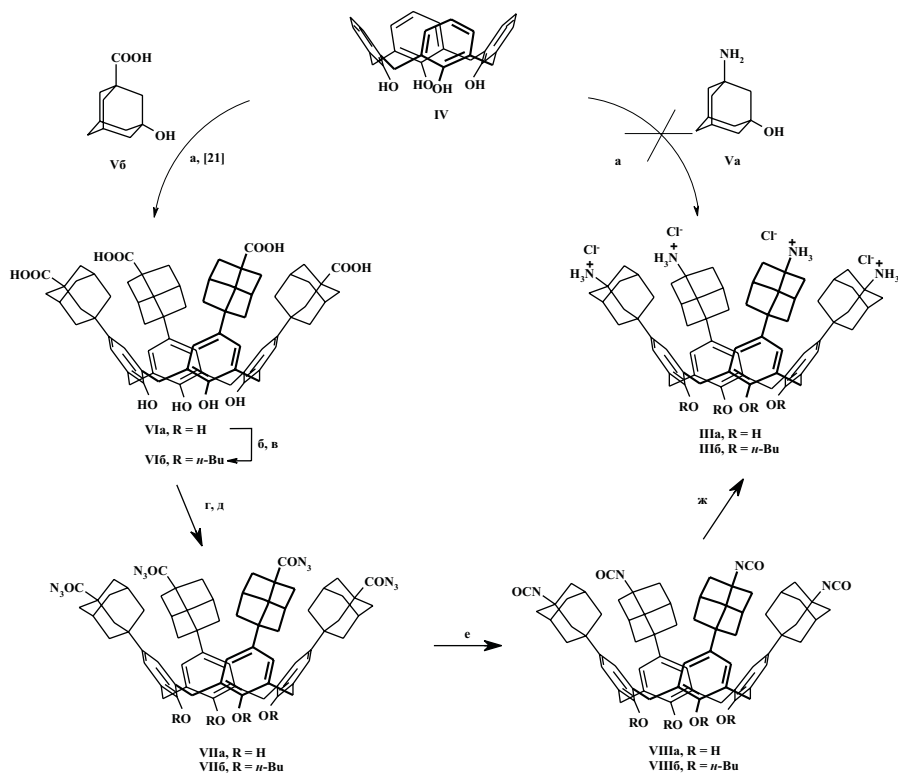


Схема. (а) $\text{CF}_3\text{COOH} - \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (1:1), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (кат.), 85 – 90 °С, 12 ч; (б) *n*-BuI, NaH, ДМФА, 24 ч; (в) KOH, EtOH–H₂O, 12 ч, кипячение; (г) SOCl_2 , 1,5 ч, кипячение; (д) NaN_3 , $\text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$, 2 ч, 0 °С; (е) C_6H_6 , 1 ч, кипячение; (ж) диоксан — H_2O , 2 М HCl, 10 ч, кипячение.

В настоящей работе были получены конъюгаты 1-аминоадамантана с каликс[4]аренами — конформационно подвижный *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]арен IIIa со свободными OH группами на нижнем ободе и его тетрабутиловый эфир IIIб, в котором макроцикл находится в конформации конус, и проведено первичное изучение антивирусных свойств синтезированных соединений.

Недавно нами был разработан простой и удобный способ введения адамантильных фрагментов на верхний обод каликсареновой платформы взаимодействием *n*-H-каликс[4]арена IV с 3-R-1-адамантанолами V (R = H, алкил, арил, COOH, CH_2COOH) в среде трифторуксусной кислоты [21 – 23]. Однако осуществить одностадийный синтез желаемого *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]арена IIIa взаимодействием *n*-H-каликс[4]арена IV с 3-амино-1-адамантанолом Va не удалось (схема 1). В условиях, предложенных для получения *n*-(3-карбоксо-1-адамантил)каликс[4]арена VIa [21], образуются лишь следы продукта адамантирования, что, вероятно, связано с существенным уменьшением электрофильности адамантильных катионов, содержащих электроакцепторную аммонийную группу, в реакциях электрофильного ароматического замещения.

Для получения целевых аминоксодержащих адамантилкаликс[4]аренов IIIa, б, был применен подход, используемый в химии адамантана для получения 1-аминоадамантана из 1-адамантанкарбоновой кислоты, основанный на перегруппировке Курциуса [24]. Было

показано, что азиды VIIa, б, полученные действием NaN_3 в смеси $\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ на соответствующие хлорангидриды кислот VIa, б в условиях реакции Курциуса при кипячении в бензоле образуют соответствующие изоцианаты VIIIa, б. Кислотный гидролиз соединений VIIIa, б (в смеси водной 2 М HCl — диоксан) позволил получить аминоксодержащие каликс[4]арены IIIa, б с выходами 94 и 86 %, соответственно. Промежуточно образующиеся соединения VII – VIII были использованы без дополнительной очистки.

Как следует из спектров ЯМР ^1H , *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]арен тетрол IIIa в растворе $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ конформационно подвижен, в то время как *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]арен III б с бутилированным нижним ободе находится в конформации конус. Это доказывается наличием уширенного синглета метиленовых протонов фрагмента ArCH_2Ar при 3,95 м.д. в спектре ЯМР ^1H производного IIIa, наличием только AX системы для рассматриваемых протонов ($\delta \approx 3,4$ and 4,2 м.д.) в спектре ЯМР ^1H соединения IIIб и единственным триплетом соответствующего углеродного атома при $\delta 32,0$ м.д. в спектре ЯМР ^{13}C [25, 26].

Строение макроциклических соединений III a, б было доказано на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и данных элементного анализа. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C для большинства углеродов верхнего адамантанового обода (δ^{AdR}), каликсареновой полости ($\delta^{\text{полости}}$) и нижнего обода (δ^{OR}) приведены в экспериментальной химической части.

Спектры ЯМР были измерены при $25 \pm 1^\circ \text{C}$ на спектрометре Varian VXR-300 (^1H NMR 300 МГц; ^{13}C NMR 75,4 МГц), внутренний стандарт — ТМС. Аналитическая ТСХ выполнялась на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck). Коммерческие реагенты использовались без дополнительной очистки. Все растворители очищались стандартными методами. Для всех новых соединений данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют брутто-формулам. Соединения *n*-H-каликс[4]арен IV [27], 3-амино-1-адамтанол Va [28], 3-карбоксо-1-адамтанол Vб [29], *n*-(3-карбоксо-1-адамтанол)каликс[4]арен VIa [21] и 25,26,27,28-тетрабутоксо-*n*-(3-карбоксо-1-адамтанол)каликс[4]арен VIб [21] были получены по известным методикам.

Общая процедура получения соединений III.

Раствор *n*-(3-карбоксо-1-адамтанол)каликс[4]арена VI (1 ммоль) в тионилхлориде (7 мл, 96 ммоль) кипятят при перемешивании в течение 1,5 ч. Избыток тионилхлорида удаляют отгонкой в вакууме с абсолютным бензолом. К раствору хлорангидрида кислоты VIa или VIб в ацетоне (30 мл) добавляют азид натрия (1,3 г, 20 ммоль) в 5 мл воды, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, после чего разбавляют водой (40 мл) и извлекают диэтиловым эфиром (для VIa) или хлористым метиленом (для VIб). Объединенные органические вытяжки высушивают над MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, азиды VIIa, б кипятят в течение 1 ч в бензоле (10 мл) (происходит интенсивное выделение азота!). После отгонки бензола в вакууме количественно получают изоцианаты VIIa, б, которые далее без очистки гидролизуют кипячением в смеси диоксана (15 мл) с 2 М HCl (20 мл) в течение 10 – 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром.

***n*-(3-Амино-1-адамтанол)каликс[4]арен, гидрохлорид IIIa:** выход 1,10 г (94 %). ПМР-спектр ($\text{CD}_3\text{OD} - \text{D}_2\text{O}$, 400 МГц), δ , м.д.: 7,23 с (8H, Ar), 3,95 уш.с (8H, Ar- CH_2 Ar), 2,33 м (8H, CH_{Ad}), 2,10 – 1,65 м (48H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$). ^{13}C ЯМР-спектр ($\text{CD}_3\text{OD} - \text{D}_2\text{O}$, 100 МГц), δ C^{AdX} , м. д.: 54,21 (C^3_{Ad}), 46,29 (C^2_{Ad}), 42,69 ($\text{C}^{8,9}_{\text{Ad}}$), 40,56 ($\text{C}^{4,10}_{\text{Ad}}$), 38,97 (C^1_{Ad}), 35,65 (C^6_{Ad}), 30,93 ($\text{C}^{5,7}_{\text{Ad}}$); δ $\text{C}^{\text{полости}}$: 148,29, 143,79, 129,74 (C_{Ar}), 126,34 (CH_{Ar}); 32,44 (Ar- CH_2 Ar).

25,26,27,28-Тетра-*n*-бутоксо-*n*-(3-амино-1-адамтанол)каликс[4]арен, гидрохлорид IIIб: выход 1,20 г (86 %), $R_f = 0,55$ (*i*-PrOH-EtOAc-NH₃_{aq}, 5:5:2). ПМР-спектр (CD_3OD , 400 МГц), δ , м.д.: 6,85 с (8H, Ar), 4,45 д (4H, J 12,3 Гц, Ar- CH_2 Ar), 3,86 т (8H, J 7,5 Гц, OCH_2), 3,18 д (d, 4H, J 12,3 Гц, Ar- CH_2 Ar), 2,25 – 1,60 м (8H, CH_{Ad} + 48H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ + 8H, OCH_2CH_2), 1,53 м (8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,05 т (12H, J 7,4 Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР-спектр (CD_3OD , 100 МГц), δ C^{AdX} , м. д.: 53,94 (C^3_{Ad}), 46,15 (C^2_{Ad}), 42,84 ($\text{C}^{8,9}_{\text{Ad}}$), 40,49 ($\text{C}^{4,10}_{\text{Ad}}$), 38,56 (C^1_{Ad}), 35,65 (C^6_{Ad}), 30,63 ($\text{C}^{5,7}_{\text{Ad}}$); δ $\text{C}^{\text{полости}}$: 155,27, 142,78, 135,26 (C_{Ar}), 125,30 (CH_{Ar}); 31,77 (Ar- CH_2 Ar); δ C^{OR} : 76,12 (OCH_2), 33,40 (OCH_2CH_2), 20,35 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 14,62 (CH_3).

Испытание цитотоксического действия и противовирусной активности соединений IIIa, б проводили по стандартным методикам [30, 31] на модели экспериментальной герпес-вирусной инфекции *in vitro*. В работе использовали перевиваемую монослойную культуру клеток VERO-B, неинфицированную и инфицированную вирусом простого герпеса (ВПГ), 2-го антигенного типа, штамм ВН. Культуру клеток VERO-B получали из лаборатории культуры тканей, вирус ВПГ-2 — из Государственной коллекции вирусов ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН.

В предварительных опытах было изучено цитотоксическое действие соединений на морфологию неинфицированной культуры клеток для определения максимально переносимой концентрации (МПК), которую определяли как половину цитотоксической дозы (TCID_{50}). Установлено, что соединения IIIa, б характеризуются разной степенью токсичности. В то время как аминоксидантилкаликсарен IIIa можно отнести к веществам со средней степенью токсичности (МПК равна 125 мкг/мл), то бутилированный каликсарен IIIб — к высокотоксичным веществам (МПК равна 25 мкг/мл).

Критериями оценки противовирусной активности соединений являлись: способность предотвращать развитие цитопатического действия вируса и ингибировать репродукцию вируса в культуре клеток (метод снижения инфекционного титра вируса).

При изучении противовирусной активности соединения IIIa, б вносили в диапазоне нетоксических концентраций в составе среды поддержки в культуру клеток через 1 ч после их инфицирования (множественность инфицирования (МИ) от 10 до 100 TCID_{50} /лунка). Подавление развития вирусиндуцированного цитопатического действия вируса в присутствии соединений IIIa, б определяли ежедневно микроскопически по степени изменения морфологии клеточного монослоя. Учет результатов проводили через 72 ч от момента инфицирования, когда в лунках с контролем вируса наблюдали отчетливое цитопатическое действие вируса (ЦПД), охватывающее 100 % клеточного монослоя. За 50 % ингибирующую дозу (ID_{50}) соединений принимали концентрацию препарата, подавляющую 50 % ЦПД в культуре клеток, инфицированных вирусом, по сравнению с зараженными клетками, не обработанными соединениями, где отмечено 100 % ЦПД.

Для исследования влияния соединений на репродукцию вируса на 3 сутки после инфицирования отбирали пробы культуральной жидкости, которые в виде 10-кратных разведений использовали для последующего титрования остаточной инфекционности вируса в культуре клеток VERO-B. Инфекционную активность вируса в присутствии соединений сравнивали с таковой в контрольных образцах без соединений. Подсчет титра вируса осуществляли по стандартной мето-

дике [32] и выражали в $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$ (50 % тканевая цитопатическая доза).

Все опыты проводили в трехкратной повторности. Статистическую обработку проводили по общепринятой методике, оценивая доверительный интервал для 95 % вероятности.

Аминоадамантилкаликсарен IIIa со свободными фенольными гидроксильными группами на нижнем ободе обладает выраженным противовирусным действием в отношении ВПГ-2 в культуре клеток. Так, внесение соединения IIIa в диапазоне концентраций от 125 до 50 мкг/мл в культуру клеток VERO-B через 1 ч после инфицирования ВПГ-2 в дозе 10 – 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$, ингибировало развитие видимого цитопатического действия вируса в течение всего периода наблюдения (72 ч). В культуре клеток, инфицированных ВПГ-2 в дозе 10 – 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$ и не обработанных препаратом, к 1-м суткам развивались цитопатические явления, охватывающие 10 – 25 % клеток монослоя соответственно, в последующие дни изменения в морфологии клеточного монослоя охватывали 100 % клеток. Соединение IIIa в концентрации 50 мкг/мл задерживало развитие ЦПД вируса на 48 ч, через 72 ч после контакта ЦПД вируса наблюдалось менее чем у 50 % клеток. Внесение соединения IIIa в концентрации 5 – 10 мкг/мл в культуру клеток VERO-B через 1 ч после инфицирования ВПГ-2 в дозе 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$ не приводило к задержке цитопатического действия вируса в течение всего периода наблюдения.

Иная картина наблюдалась при обработке соединением IIIa инфицированной культуры клеток в дозе 10 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$. Соединение IIIa в концентрации 10 мкг/мл задерживало развитие ЦПД вируса на 48 ч. Однако данный эффект был не стойким: к 3-м суткам после заражения ЦПД вируса наблюдалось у 50 % клеток монослоя, обработанного препаратом. Соединение IIIa в концентрации 5 мкг/мл и при МИ, равной 10 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$, приводило к задержке развития ЦПД вируса на 24 ч. Через 48 ч после контакта инфицированных клеток с соединением IIIa, ЦПД вируса наблюдалось у 50 % клеток, в то время как в контроле — у 100 % клеток.

При добавлении соединения IIIa к клеткам, инфицированным в дозе 10 – 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$, в концентрациях ниже 5 мкг/мл динамика развития ЦПД вируса в течение всего периода наблюдения не отличалась от контрольных культур клеток, не подвергавшихся обработке препаратом.

Данные вирусологических исследований по изучению влияния соединения IIIa на репродукцию ВПГ-2 в культуре клеток VERO-B представлены в таблице. Как следует из этих данных, соединение IIIa в диапазоне нетоксических концентраций от 125 до 5 мкг/мл эффективно снижает титр вируса, однако степень подавления инфекционности вируса (ВПГ-2) в присутствии различных концентраций препарата различна. Наибольшее подавление инфекционности вируса отмечалось при использовании соединения IIIa в диапазоне концентраций от 50 до 125 мкг/мл. Соединение IIIa в

указанном диапазоне концентраций и при множественности инфицирования, равной 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$, достоверно ингибировало репродукцию тест-вируса через 72 ч после контакта с клетками. Титр вируса в опыте составил менее 2,0 $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$, в контроле — 5,5 $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$. Инфекционность ВПГ-2 в присутствии соединения IIIa статистически достоверно уменьшалась более чем в 1000 раз ($p < 0,05$).

Соединение IIIa в концентрации 25 мкг/мл и при множественности инфицирования, равной 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$, достоверно ингибировало репродукцию тест-вируса через 72 ч после контакта с клетками. Титр вируса в опыте составил 3,5 $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$, в контроле — 5,5 $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$. Инфекционность ВПГ-2 в присутствии соединения IIIa статистически достоверно уменьшалась в 100 раз ($p < 0,05$). В диапазоне концентраций от 5 до 10 мкг/мл происходило снижение репродуктивной активности вируса в среднем в 10 – 30 раз, соответственно. При использовании соединения IIIa в концентрациях ниже 5 мкг/мл вирусингибирующий эффект выявить не удалось. На основании полученных результатов была определена минимальная ингибиторная концентрация (МИК), равная 10 мкг/мл.

Химиотерапевтический индекс препарата IIIa, определенный как отношение МПК к МИК (125 мкг/мл:10 мкг/мл), равен 12,5. В качестве эталона для сравнения был использован ацикловир, для ко-

Влияние каликс[4]аренов IIIa, б на инфекционный титр вируса простого герпеса 2-го антигенного типа в культуре клеток VERO-B через 72 ч после инфицирования*

Соединение	Доза, мкг/мл	Титр вируса**, $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$	Снижение инфекционного титра вируса, $\lg\text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$
IIIa	125	< 2,0	> 3,5
	50	< 2,0	> 3,5
	25	3,0 ± 0,15	2,0
	10	3,75 ± 0,15	1,5
	5,0	4,5 ± 0,15	1,0
	1,0	5,5 ± 0,15***	0
	0,5	5,5 ± 0,15***	0
	Контроль вируса	5,5 ± 0,15	
IIIб	25	5,5 ± 0,15***	0
	10	5,5 ± 0,15***	0
	5,0	5,5 ± 0,15***	0
	1,0	5,5 ± 0,15***	0
	0,5	5,5 ± 0,15***	0
		Контроль вируса	5,5 ± 0,15
Ацикловир	0,25	< 1,0	> 4,5

* множественность инфицирования 100 $\text{ТЦД}_{50}/\text{лунка}$.

** титр вируса в культуральной жидкости после культивирования вируса в течение 72 ч в культуре клеток VERO-B в присутствии препаратов.

*** различия между контролем и соответствующими показателями в указанных случаях статистически не достоверны, $p > 0,05$.

того МПК составил 500 мкг/мл, МИК 0,25 мкг/мл, ХТИ 2000.

Аминоадамантилкаликсарен IIIб с бутилированным нижним ободом токсичен для культуры клеток VERO в диапазоне концентраций от 1000 до 50 мкг/мл, а в диапазоне нетоксичных для клеток концентраций от 25 до 0,5 мкг/мл не приводил к ингибированию цитопатического действия тест-вируса и не снижал его инфекционность. Культивирование вируса в присутствии соединения IIIб приводило к его накоплению в культуральной жидкости в титрах, близких к контролю, что свидетельствует об отсутствии или слабом противовирусном действии препарата.

Таким образом, впервые нами был разработан подход к синтезу *n*-(3-амино-1-адамантил)каликс[4]аренов со свободным и алкилированным нижним ободом и показано, что каликс(4)арен IIIа со свободными фенольными гидроксильными группами обладает выраженной противовирусной активностью и достоверной способностью подавлять репродукцию ВПГ-2, штамм ВН (ХТИ ~ 12,5). Это первый пример антивирусной активности аминокислотных каликсаренов. Бутилирование нижнего обода макроцикла приводит к увеличению цитотоксичности и исчезновению противовирусной активности у соединения IIIб. Планируется расширить круг аминокислотных адамантилкаликсаренов и изучить их активность в отношении других оболочечных вирусов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант N 02-03-33354.

ЛИТЕРАТУРА

1. Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens (eds.), *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, Boston, London (2001).
2. J. W. Cornforth, G. A. Hart, R. J. Nicholls, et al., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **10**, 73 – 86 (1955).
3. J. W. Cornforth, E. D. Morgan, K. T. Potts, and R. J. Rees, *Tetrahedron*, **29**, 1659 – 1667 (1973);
4. P. D. Hart, J. A. Armstrong, and E. Brodaty, *Infect. Immun.*, **64**(4), 1491 – 1493 (1996).
5. A. Casnati, M. Fabbi, A. Pelizzi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**(3), 2699 – 2704 (1996).
6. Патент США 5409959; *Chem. Abstr.*, **123**, 959 (1995).

7. Патент США 5441983; *Chem. Abstr.*, **123**, 275992 (1995).
8. Международный патент WO02 / 44121, 2002; *Chem. Abstr.*, **137**, 6006 (2002).
9. Европейский патент 1367044; *Chem. Abstr.*, **140**, 16573 (2004).
10. Патент Японии 7187930; *Chem. Abstr.*, **123**, 220827 (1995).
11. Международный патент WO95 / 19974, 1995; *Chem. Abstr.*, **124**, 55584 (1996).
12. W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haffet, et al., *Sciences (Washington DC)*, **144**, 282 (1964).
13. A. Tsunoda, H. H. Maasab, K. W. Cochran, W. C. Eveland, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 553 (1966).
14. M. Tisdale, D. J. Bauer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **284**, 254 – 263 (1977).
15. R. Dolin, R. C. Reichman, H. P. Madore, et al., *N. Engl. J. Med.*, **307**, 580 – 584 (1982).
16. G. Stamatiou, A. Kolocouris, N. Kolocouris, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(16), 2137 – 2142 (2001).
17. D. Peteri, W. Sterner, *Arzneimittel-Forsch.*, **23**(4), 577 – 581 (1973).
18. W. Danysz, C. G. Parsons, J. Kornhuber, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **21**, 455 (1997).
19. V. G. H. Evidente, C. H. Adler, J. N. Caviness, and K. Gwinn-Hardy, *Clin. Neuropharmacol.*, **22**, 30 (1999).
20. K. K. Jain, *Expert Opin. Invest.*, **9**, 1397 (2000).
21. E. A. Shokova, A. E. Motornaya, A. K. Shestakova, and V. V. Kovalev, *Tetrahedron Lett.*, **45**(34), 6465 – 6469 (2004).
22. V. V. Kovalev, E. A. Shokova, A. N. Khomich, Yu. N. Luzikov, *New J. Chem.*, **20**(4), 483 – 492 (1996).
23. A. N. Khomich, E. A. Shokova, V. V. Kovalev, *Synlett*, No. 12, 1027 – 1028 (1994).
24. Ф. Н. Степанов, З. Е. Столяров, *Журн. орган. химии*, **6**(6), 1186 – 1189 (1970).
25. C. D. Gutsche and I. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6052 (1985).
26. C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, et al., *J. Org. Chem.*, **56**, 3372 (1991).
27. C. D. Gutsche and L. Lin, *Tetrahedron*, **42**(6), 1633 – 1640 (1986).
28. A. Donetti and E. Bellora, *Synth. Comm.*, **3**(2), 165 – 166 (1973).
29. В. Ф. Баклан, Ф. Н. Хильчевский, П. С. Сологуб, В. П. Кухарь, *Журн. орг. хим.*, **28**(10), 2098 – 2102 (1992).
30. E. De Clercq, J. Descamps, G. Verheist, et al., *J. Infect. Des.*, **141**, 563 (1980).
31. Э. А. Шокова, Л. М. Алимбарова, В. В. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(7), 30 – 33 (1999).
32. Б. Мейхи (ред.), *Вирусология. Методы*, Мир, Москва (1988), сс. 270 – 304.

Поступила 17.01.05

SYNTHESIS AND ANTIHERPETIC ACTIVITY OF N-(3-AMINO-1-ADAMANTYL)CALYX[4]ARENES

A. E. Motornaya¹, L. M. Alimbarova², E. A. Shokova¹ and V. V. Kovalev¹

¹ Department of Chemistry, Moscow State University; Moscow, Russia;

² Ivanovsky Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

p-(3-Amino-1-adamantyl)calix[4]arenes (IIIa, IIIb) with free and alkylated lower rim were synthesized for the first time starting from the *p*-(3-carboxy-1-adamantyl)calix[4]arenes by the Curcius rearrangement route and evaluated for activity against herpes simplex virus 2 (HSV-2). Compound IIIa is the first conjugate of the aminoadamantane pharmacophore fragment and the calixarene platform, which is reported to possess antiviral properties (SI ~ 12.5).