

О. К. Ярош, Р. В. Родік\*, В. І. Кальченко\*, О. О. Ярош

Державна установа “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, 03680 Київ  
Інститут органічної хімії НАН України, 02660 Київ

## КАЛІКС[*n*]АРЕНИ — ОСНОВА СТВОРЕННЯ НОВИХ КЛАСІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури та власних досліджень)

Огляд даних про можливість використання достатньо нових хімічних макроциклічних сполук — каліксаренів для створення лікарських препаратів для різних галузей медицини. В основі синтезу активних фармацевтичних субстанцій лежить функціоналізація верхнього чи нижнього, або обох вінців хімічної чаші, а також приєднання до середнього поясу каліксарена біоактивних радикалів (краун-ефірів, глімів, подандів, пептидів і та ін.). Існує також можливість розміщення в різну за розмірами ( $n = 4, 6, 8$  і більше) ліпофільну порожнину, утворену бензольними кільцями, активних фармацевтичних інгредієнтів (солей, іонів, амінокислот та ін.), або вже відомих фармакологічних засобів протимікробного, противірусного, антифунгального (ванкоміцину, адамантанів, амфотерицину і т.п.) та іншого спектра дії. Окремо коротко розглянуто напрям дизайну і синтезу систем, здатних розпізнавати аніони і створення на каліксареновій платформі синтетичних рецепторів з протонодонорними групами (амідними, гідроксильними, сечовинними та ін.), які можуть використовуватися для моніторингу сполук і медикаментів у крові (психотропних, антибактеріальних, протипухлинних та ін.). Ізомери аміно- та тіакалікс[4]аренів (конус, частковий конус, 1,2-альтернат, 1,3-альтернат), а також структури з різними замісниками дозволяють забезпечувати необхідну орієнтацію центрів зв'язування макроциклу і його взаємодії з певним типом біологічного субстрату або препарату, що придатне при отруєнні і виведенні їх з організму при передозуванні. Розглянуті приклади використання каліксаренів як інгібіторів ферментних систем різного профілю (лізілоксидози, хімотрипсину, холінестерази, лужної фосфатази та ін.). При зв'язуванні каліксаренів між собою можливо утворення гелів з адсорбуючими властивостями. Останнім часом з'явилися дослідження про можливість каліксаренів впливати на вуглеводний обмін і їх використання як потенційних антидіабетичних препаратів. Дослідженнями авторів виявлено, що синтезовані в ІОХ НАН України сульфуреокаліксарени проявляють досить високу гіпоглікемічну активність, яку можна порівняти з ефектами «золотого» стандарту пероральних антидіабетичних засобів — глібенкламіда.

**Ключові слова:** каліксарени, активні фармацевтичні інгредієнти.

Арсенал лікарських препаратів для кожної галузі медицини останнім часом значно розширився і поповнився, проте потреби лікарів в ефективних, безпечних і недорогих ліках вирішені в Україні далеко не повністю. Тому погляди фармацевтів і фармакологів звернені на пошук нових перспективних молекул, синтезованих хіміками, аби збіль-

шити лінійки ліків для кожної галузі. На цьому напрямі увагу дослідників привертає новий клас хімічних сполук під назвою “каліксарени”, який з'явився близько 30 років тому. Молекули каліксаренів складаються з бензольних фрагментів, з'єднаних між собою різними спейсерами ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{R})\text{H}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{O}$  та ін.). Сама їх назва була вперше введена

Інститут фармакології та токсикології НАМН України

О. К. Ярош — зав. відділу фармакокінетики, д.м.н., професор (yarosh44@mail.ru)

О. О. Ярош — асп. відділу нейрофармакології

Інститут органічної хімії НАН України

В. І. Кальченко — директор інституту, зав. відділу хімії фосфоранів, член-кор. НАН України

Р. В. Родік — зав. лабораторії біомедичних досліджень, к.х.н.

© О. К. Ярош, Р. В. Родік, В. І. Кальченко, О. О. Ярош, 2013

David Gutsche у 1982 р. за пропозицією його дружини, тому що циклічний тетрамер за своєю формою нагадував їй грецьку вазу — “каліке” (чаша, кубок), а “арен” вказував на наявність ароматичних циклів у супрамолекулярному ансамблі (рис. 1) [51, 52].

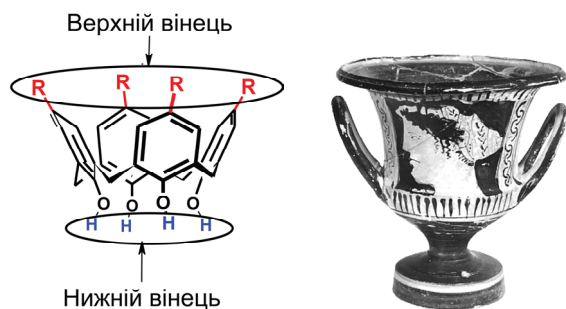


Рис. 1. Форма циклічного тетрамера у вигляді грецької вази і місця можливого приєднання радикалів при створенні нових лікарських препаратів.

Каліксарени приєднують до верхнього чи нижнього вінця “гостей” у вигляді радикалів та мають тривимірні молекулярні порожнини істотних розмірів, а також гідроксильні групи, здатні до утворення внутрішньомолекулярних і міжмолекулярних водневих зв’язків. Такі особливості структури каліксаренів, їх здатність до самоорганізації та молекулярного розпізнавання визначили їх як перспективний об’єкт супрамолекулярної хімії [12, 29, 52].

Як відомо, піонером хімії каліксаренів можна вважати Адольфа Байєра (*Adolf von Baeyer*, 1835-1917), хоча він не зміг визначити структуру і реалізувати весь їх потенціал. У 1872 р. при змішуванні бензальдегіда з пірогалолом і сильною кислотою він отримав червоно-коричневу смолу високої в’язкості. Через 22 роки (1894 р.) *L. Lederer* та *O. Manasse* відкрили процес гідроксилування як інструмент синтезу гідроксиметилфенолів, які зробили ще один крок на шляху до синтезу каліксаренів. У 1902 р. *L. Baekeland* зумів синтезувати фенолформальдегідну смолу під торговою назвою “Бакеліт”, яка мала величезний комерційний успіх і дала поштовх до більш широкого дослідження подібних сполук. У цій смолі фенол та формальдегід повністю конденсувалися один з одним з утворенням міцно зшитого полімеру, особливо здатного до зміцнення під впливом високої температури. Циклічні тетрамери, що утворюються в результаті реакції конденсації алкілфенолів і формальдегіду, були описані *A. Zinke* в 1941 р. [97], але тільки через 30 років, тобто з 1970 року почалося інтенсивне вивчення структури і властивостей циклічних олігомерів, іменованих сьогодні каліксаренами.

Для дизайну лікарських препаратів на основі молекули калікс[и]арену використовують внутрішні ліпофільні (гідрофобні) порожнини, утворені ароматичними фрагментами і гідроксильними групами. Унікальною особливістю структури каліксаренів є їх здатність до самоорганізації та молекулярного розпізнавання, що, безумовно, визначило їх як дуже важливий об’єкт як для супрамолекулярної хімії, так і для біології та медицини [12, 29, 52]. Тому *V. Bohmer* зазначав, що “каліксарени — є макроцикли з майже необмеженими можливостями” [29]. Це забезпечується, в першу чергу їх здатністю зв’язувати іони і молекули в стійкі комплекси, розпізнавати і розділяти близькі за властивостями катіони і аніони, а також нейтральні речовини. При цьому сама їх чашеподібна форма дозволяє включати в свою порожнину і утримувати в ній широке коло активних фармацевтичних інгредієнтів, а верхній і нижній вінця, а також середній пояс можуть бути піддані селективній хімічній функціоналізації, що дозволяє створювати дивовижні за своїми властивостями комплекси, в тому числі і медичні препарати [12, 29, 31, 52, 93].

На даному етапі розвитку хімії каліксаренів визначальним є використання гідроксильних груп на нижньому ободі, які дозволяють з високим ступенем селективності зв’язувати “гостей” у вигляді фармацевтичних субстанцій і служити в якості платформи для дизайну високоселективних комплексуювачів у вигляді нових ліків. Не меншу привабливість представляють структури, отримані приєднанням радикалів до верхнього вінця каліксаренів. Утворені в першому і другому випадку комплекси можуть виступати як самостійні хімічні структури, що мають широкі біомедичні можливості. Поряд з цим каліксарени як “господарі” здатні приєднувати до себе різних “гостей” екзогенного або ендогенного походження, тим самим змінюючи властивості як “господаря”, так і “гостя”, і здобувати нові властивості як цілої супрамолекули. Такі макроциклічні структури можуть зв’язувати токсини або надактивні екзогенні сполуки, зменшувати їх токсичність, служити “транспортними сміттєвозами” у процесах видалення токсичних метаболітів з організму, або бути “дивовижними ракетноносцями” для адресної доставки активних фармацевтичних інгредієнтів, існуючих лікарських речовин або майбутніх (наприклад ДНК або коротких РНК) до потрібних цільових тканин і органів [5-7, 15, 25-27, 42, 77].

Одним з перспективних напрямів є створення нейтральних і заряджених іонофорів — ліпофільних молекул або іонів, здатних до селективного зв’язування тих чи інших аналітів, які послужили основою для створення декількох класів хімічних

сенсорів. В Україні протягом багатьох років вони активно розробляються в Інституті органічної хімії НАН України [63, 80, 93]. Молекулярний дизайн, синтез і вивчення супрамолекулярних взаємодій макроциклічних сполук (краунетерів, каліксаренів, тіакаліксаренів і каліксрезорцінаренів) дозволив створити оригінальні фосфоровмісні сполуки, які за ефективністю і селективністю екстракції актинідів, лантанідів, металів платинової групи і технецію як основних компонентів відпрацьованого ядерного палива у кілька разів перевищують відомі сьогодні промислові екстрагенти. На основі фосфорильованих краунетерів розроблена і успішно випробувана на НВО "Маяк" (Челябінськ, Росія) екстракційна технологія добування радіоактивного цезію з відпрацьованого ядерного палива [16]. Звичайно, перспектива вилучення з організму людини і, взагалі живого, таких небезпечних радіоактивних сполук дуже приваблива, однак поки що цього зробити не вдалося, хоча дослідження у цьому напрямі активно проводяться.

У відділі хімії фосфоранових з'єднань для біомедичних цілей створені каліксарени, які з рекордною ефективністю і (стерео) селективністю інгібують лужні фосфатази і впливають на транспортування кальцію в гладких м'язах, що відкриває шляхи створення нових типів протипухлинних та серцево-судинних лікарських препаратів [36, 93].

Для збільшення селективності процесів екстракції робилися модифікації каліксаренової платформи угрупованнями, здатними до нековалентної взаємодії, в першу чергу водневими зв'язками, з молекулами "гостями" [8, 10, 13]. Інтерес дослідників до таких аналітичних сенсорних систем для медичного застосування триває протягом кількох десятиліть, оскільки вони є перспективними для діагностики (вміст глюкози, ліпідів та багато інших), а також кількісного моніторингу ліків у крові.

На ранній стадії розвитку іонометрії нерідко вдавалося досягти успіху, застосовуючи вже відомі екстрагенти, у тому числі природні сполуки, що виконують функцію селективних переносників іонів. Пізніше був розроблений великий набір іоноселективних матеріалів: подандів, краун- і біскраун-етерів, каліксаренів та ін. (рис. 2).

Селективність іонофорів цих типів значною мірою визначається їх геометрією, зокрема відповідністю розмірів іона і порожнини, сформованої полярними групами іонофорів, або двох молекул іонофорів у разі подандів, які зазвичай утворюють комплекси типу  $IL_2$  ( $I$  — іон,  $L$  — іонофор). Для підвищення селективності використовують також металопорфірини, чутливі до тих чи інших аніонів, що визначається значною мірою спорідненістю аніону до атома металу в металопорфіринах.

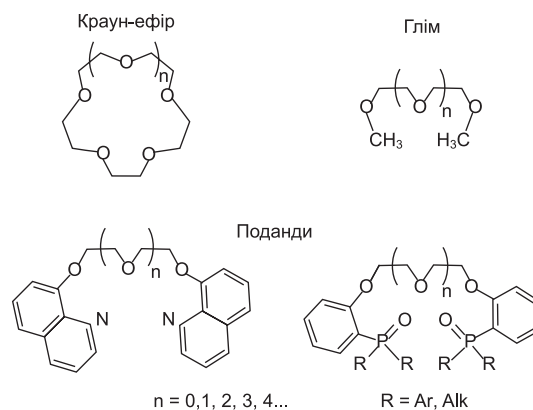


Рис. 2. Структури іоноселективних сполук, що найчастіше використовуються для функціоналізації каліксаренів.

Останнім часом дослідники все частіше спостерігають у супрамолекулярних сполук появу можливості проявляти властивості, характерні для високоорганізованих біомолекул, такі як молекулярне розпізнавання, каталіз, активний і селективний транспорт. Саме вони привели до бурхливого розвитку хімії синтетичних рецепторів різними, іноді зовсім непередбачуваними шляхами. На цій основі почалися цікаві та перспективні дослідження з метою використати каліксарени в якості платформи для створення штучних рецепторів [9, 36, 63, 80].

У теперішній час усе ширше розгортаються роботи зі створення молекулярних рецепторів, здатних з високою селективністю та ефективністю зв'язуватися із нейтральними і зарядженими субстратами та імітувати існуючі в природі. На початку цього шляху в основному були дослідження зі створення монотопних катіонних і аніонних рецепторів [70, 79, 90]. Проте в роботах останнього десятиліття переважним став дизайн і синтез політопних рецепторних систем, здатних до селективного (синхронного або ступінчастого) розпізнавання кількох однакових або з різними зарядами іонів [14, 62, 90, 93].

Політопні системи особливо привабливі тим, що у них можуть проявлятися кооперативні та алостеричні ефекти: конформаційні зміни і перерозподіл зарядів у молекулі рецептора при зв'язуванні субстрату на одному з сайтів. Це може підсилювати або послаблювати активність і змінювати селективність інших рецепторних центрів, що дозволяє використовувати політопні рецептори для солюбілізації і мембранного переносу солей, в якості молекулярних перемикачів, елементів логічних пристроїв, сенсорів і каталізаторів, у тому числі імітуючих дію біологічних систем. Саме таким

вимогам відповідають калікс[4]арени, здатні бути молекулярною платформою для створення політопних синтетичних рецепторів.

Крім того, перевагою рецепторів на основі каліксаренової платформи є не лише передорганізація лігандних груп і виникаючого при цьому ефекту синергізму, але і змога реалізації додаткових катіон-π і СН-π взаємодій з гідрофобною порожниною [23, 90]. Пряма взаємодія катіона з гідрофобною порожниною спостерігається тільки для м'яких кислот Льюїса (таких, як іони срібла) і нехарактерна для жорстких кислот Льюїса — іонів лужних металів і лантанідів. Однак встановлено, що організовані на каліксареновій основі лігандні групи є джерелом кооперативних іон-дипольних зв'язків і забезпечує афективну координацію катіона металу. Передорганізація на каліксареновій платформі кількох біоафінних груп є необхідною умовою для утворення супрамолекулярних комплексів з біологічно важливими іонами, молекулами і біополімерами. Показано, що завдяки комплексоутворенню як з катіонами металів у металоферментах, так і координації з амінокислотними залишками протеїну, каліксаренфосфонові кислоти здатні не тільки взаємодіяти, а й модулювати їх активність, зокрема інгібувати широкий ряд фосфатаз (у тому числі і людську *PTP B1* [36, 90]).

Сьогодні каліксарени і тіакаліксарени широко використовуються в якості будівельних блоків для дизайну "молекул-господарів", оскільки мають унікальну тривимірну структуру, а також можливість різноманітної функціоналізації макроциклічної платформи. Дизайн і синтез систем, здатних розпізнавати аніони, продовжує залишатися однією з актуальних проблем органічної хімії. Як правило, синтетичні рецептори аніонів містять протондонорні групи: амідні, гідроксильні, сечовинні. Різноманіття конформаційних ізомерів тіакалікс[4]арена (конус, частковий конус, 1,2-альтернат, 1,3-альтернат), а також можливість варіювання числа і природи замісників дозволяє забезпечувати необхідну орієнтацію центрів зв'язування макроциклу в просторі для взаємодії з біологічним субстратом певного типу.

На цей час практично розроблені доступні і досить ефективні методи конформаційної передорганізації і функціоналізації верхнього та/або нижнього вінця макроциклів [4, 14].

Регіоселективна функціоналізація нижнього вінця макроциклу у разі тіоаналога калікс[4]арену різко ускладнюється, оскільки потребує більш складного підбору умов проведення реакції (співвідношення реагентів, температури, часу синтезу і т.п.). У зв'язку з цим задача отримання різно заміщених по нижньому ободу *n*-трет-бутилтіакалікс[4]аренів представляється комплексною, більш

складною, ніж синтез макроциклів, заміщених однаковими фрагментами [23].

Не менш важливі властивості каліксаренів для їх використання в якості самостійних біомедичних препаратів або формування носіїв уже відомих активних фармацевтичних інгредієнтів. Так, В. В. Сякаєв і співавт. [18] провели дослідження методами ЯМР і показали вплив неорганічних солей, розчинників і молекул-гостей метилвіологена ( $MV^{2+}$ ) і холіну ( $Ch^+$ ) на агрегаційні властивості водорозчинних тетраметилсульфонатних калікс[4]резорцинаренів з метильними, пентильними і гептильними замісниками на нижньому вінці. Ними показано, що у водних розчинах в інтервалі концентрацій 1-10 мМ тетраметилсульфонатний калікс[4]резорцинарен може існувати у вигляді мономеру і дифільного агрегату зі зростаючим числом агрегації — від 1 до 20. Гідрофобні сполуки розчиняється тільки в слаболужних водних розчинах з утворенням великих агрегатів міцелярного типу. Для схильних до агрегації макроциклів розміри агрегатів залежать від концентрації, рН та іонної сили розчинів, а також присутності органічних розчинників. Макроцикл зв'язує молекул-гостей  $Ch^+$  і  $MV^{2+}$  за типом комплексів включення.

У присутності агрегатів зв'язування молекул-гостей більш ефективно і спостерігається їх інкапсулювання між вінцем однієї і хвостовою частиною іншої молекули. Присутність молекул-гостей веде до збільшення агрегації. У разі використання молекули-гостя холіна у вигляді розчину вона локалізуються переважно у гідрофобному оточенні алкільних замісників "господаря" [18].

Не менш цікавими і перспективними є дослідження, присвячені використанню платформи каліксаренів для приєднання в якості гостей піридинкарбонічних кислот. Ці кислоти та їх похідні присутні в рослинній сировині, проявляють високу фізіологічну активність, широко застосовуються у фармакології в якості лікарських засобів. Наприклад, піколінова кислота є хорошим природним хелатоутворювачем життєво важливих елементів — хрому, цинку, марганцю, міді, заліза і молібдену, які в організмі людини існують в основному в якості простетичної частини ферментів [30, 49]. Елементи, хелатовані піколіновою кислотою, легко проникають через поляризовані клітинні мембрани, що сприяє їх розподілу та зв'язуванню з рецепторами в різних тканинах організму. Інше піридинове похідне — хінолінова кислота — є метаболітом триптофану [80], агоністом *NMDA*-рецепторів і має потужну нейротропну дію, впливаючи на дегенеративні процеси в клітинах головного мозку і беручи участь у розвитку інших захворювань ЦНС [48, 86].

Тому дизайн і розробка синтезу нових комплексів з 5,17-біс (N-толлілімінометил)-25,27-дипропоксикалікс[4]арену, який містить дві основні іміногрупи на верхньому ободі макроциклу і включенням піридинкарбонових кислот, які характеризуються константами зв'язування у межах  $584\text{--}1914\text{ M}^{-1}$  у розчині ацетонітрил-вода, відкриває широкі перспективи їх біомедичного застосування. Вони можуть бути використані для створення високочутливих датчиків сенсорних приладів для аналізу таких кислот та їх похідних у біологічних об'єктах і навколишньому середовищі, а також у якості модуляторів біохімічних процесів у живих організмах при їх порушенні в процесі перебігу хвороби.

Однією з можливостей використання каліксаренів у якості майбутніх ліків є їх здатність зв'язування з "гостями", а також між собою, утворюючи при цьому нові супрамолекули. Макроциклічні з'єднання, в яких два калікс[4]аренових фрагменти за допомогою чотирьох етиленових лінкерів утворюють молекулярні трубки або біс-каліксарени, відрізняються здатністю ефективно і селективно зв'язувати іони (наприклад, калію), а також вони можуть набувати і незвичайних конформаційних властивостей [79]. Каліксаренові фрагменти, що утворюють трубку, контролюють входження катіонів всередину криптоподібної порожнини рецептора, введення на верхні ободи каліксаренових макроциклів функціональних груп та їх подальші модифікації. Вони відкривають великі можливості отримання нових молекулярних рецепторів, у тому числі ди- і політопних, що володіють унікальними властивостями впливу на лужні розчини білків і швидкість та інтенсивність процесів згортання крові [14, 16, 78, 79].

Усе ширше розгортаються синтетичні процеси створення структур за участю каліксаренів, здатних зв'язуватися і впливати на вірусні частки, в тому числі герпесу та імунодефіциту людини (ВІЛ) [36, 73]. Для цього останнім часом використовують водорозчинні краун-ефіри, гліми або поданди, а також каліксарени, синтезовані з використанням бітіазололових сполук, здатних впливати навіть на ВІЛ [33, 73]. Вони є тими іон-селективними штучними рецепторними утвореннями, які з різною вибірковістю зв'язуються з певними сайтами на вірусних частинках й тим самим при контакті з ними можуть передавати на їх поверхню активні фармацевтичні інгредієнти, що пригнічують експресію, вхід та вихід з клітин, або впливати на інші стадії життя вірусних частинок.

Великі перспективи для практичних цілей С. Gaeta і співавт. прогнозують використанню галодованих форм каліксаренів [47]. Автори показали, що каліксарени, що містять 4-tert-бутил-4-

бromo-2,5-циклогексадієнон, мають цікаві властивості коротко званіми "бромодієноновим шляхом". В його основі лежить приєднання O-нуклеофілів (спиртів, фенолів, карбоксилатів) або C-нуклеофілів у вигляді активованих ароматичних кілець. Це приводить до синтезу відповідних *p*-заміщених похідних або незвичайних *m*-заміщених каліксаренів із додатковою хімічною функціоналізацією та приєднання до каліксаренів ряду алкіл-, карбокси-, пептидо- і гліко-замісників, що дозволяє значно розширити кількість їх похідних. Природно, можна очікувати, що кілька додаткових S-, N- і P-нуклеофілів можуть також бути використані для розширення лінійки біологічно активних каліксаренів завдяки використанню "p-бромдієнонового шляху".

Удосконалюється створення і вивчення нових типів молекулярних рецепторів, яке стало по суті однією з концептуальних завдань як органічної, так і супрамолекулярної хімії на шляху створення нових медикаментозних засобів [3, 21]. Калікс[n]арени нового, третього покоління "молекул-господарів", хімія яких інтенсивно розвивається в останні два десятиліття, займають одне з провідних місць у науці про молекулярне (рецепторне) впізнавання. Наявність в молекулах цих сполук дещо більшої гідрофобної порожнини, можливість їх модифікації і конформаційної передорганізації в результаті відповідної регіо- і стереоселективної функціоналізації є визначальним чинником для медицини. Наприклад, основною відмінністю калікс[6]-від калікс[4]аренів є збільшений розмір гідрофобної порожнини: відстані між дистальними гідроксильними групами в *n*-трет-бутилкалікс[4 і 6]аренах становлять 0,8 Å і 2,0-2,9 Å, відповідно [3]. Це дозволяє розглядати калікс[6]арени як перспективні сполуки при створенні рецепторів великих катіонів, аніонів або нейтральних молекул (макролідні антибіотики, алкілюючі протипухлинні, адсорбенти і та ін.). Проте висока конформаційна рухливість калікс[6]аренів потребує розвитку методів додання жорсткості таких сполук, особливо в умовах проникнення, наприклад, у захищені ГЕБ пухлинні клітини мозку.

Сьогодні вже добре відомі противірусні, протигрипозні властивості похідних адамантанів, які користуються широкою популярністю у лікарів і пацієнтів. У лабораторії проф. В. В. Ковальова (РФ) вони були вперше поєднані з калікс[4, 6, 8]аренами [3, 25]. Із синтезованих таким чином 107 сполук у багатьох з них уже виявлені похідні адамантилкалікс[4,6,8]арени, здатні ефективно впливати на віруси імунодефіциту та герпесу.

Досить великі перспективи використання сполук, які є наслідком з'єднання двох протилежних

класів хімічних структур: великих супрамолекул каліксаренів та малих наноструктур — гліконано-частинки [67]. Вкриті цукром гліконано-частинки золота поєднані з провідником наночастинок утворювали гліокластери з особливими хіміко-фізичними властивостями та здатністю проникнення через гістогематичні бар'єри.

Різноманіттям можливостей самих каліксаренів як молекул-господарів, а також необмеженою кількістю їх зв'язків з різними "гостями" обумовлений інтерес багатьох дослідників цих сполук з біомедициною точки зору. Серед особливостей каліксаренів як основи для створення нових медичних засобів сьогодні можна розглядати такі 4 основні напрями формування шляхів створення ліків з новою фармакодинамікою [45, 90, 94]:

- використання молекул каліксаренів з різною кількістю фенольних кілець і різною ємністю порожнин;
- створення каліксаренів-лігандів зі змінною конформацією під визначені рецепторні утворення;
- використання каліксаренів, функціоналізованих новими спейсерами по верхньому чи нижньому вінцю або середньому кільцю;
- функціоналізація порожнини, вінців чи середнього кільця відомими активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) апробованими тривалим безпечним застосуванням у клінічних умовах.

Поряд зі змінами фармакодинаміки існує багато перспектив використання каліксаренів у якості речовин, що здатні модулювати фармакокінетику відомих АФІ і ліків, що вже застосовуються:

- використання каліксаренів для покращення фармакокінетичних властивостей відомих АФІ, зокрема модуляції всмоктування, транспорту, перетину гісто-гематичних бар'єрів, шляхів і швидкості виведення з організму, тощо;
- маскування небезпечних та небажаних властивостей відомих АФІ шляхом розміщення в порожнині чи утворення комплексів з каліксаренами;
- в якості молекулярної порожнини під відомі активні фармацевтичні інгредієнти або для іонів і невеликих молекул;
- створення за допомогою каліксаренів нових комплексних сполук, які б володіли достатньою розчинністю для утворення солюбілізованих комплексів і приготування відомих або нових розчинів, раніше нерозчинних препаратів у вигляді парентеральних форм.

Уже сьогодні можна розглядати низку шляхів використання калікс[*n*]аренів як самостійних молекул, так і як платформи для дизайну і синтезу інших супрамолекул для використання у різних галузях медицини.

**Противірусна активність.** Про те, що для медичного застосування каліксарени є дійсно дуже перспективними супрамолекулами свідчать пошуки серед них противірусних засобів, які були першими на шляху використання цих макроциклів. Тільки в цьому сегменті можливого використання каліксаренів як потенційних препаратів з антивірусною активністю існує кілька патентів у Європі і США [40, 41, 53, 54, 59, 65].

Матеріали цих патентів свідчать, що калікс[*n*]арени різної будови проявляють досить високий противірусний потенціал, який досліджується ретельніше в різних країнах світу. Зокрема, зовсім недавно у червні 2013 року *L. Zaigang* та співав. зробили невеликий огляд успіхів цього напрямку [94]. Виявилось, що в світі пошуки дослідників сконцентровані в основному на виявленні сполук, у яких активність проти коронавірусів та вірусів імунodefіциту вища, а побічні явища та ускладнення менші, ніж у існуючих сьогодні інгібіторів ревертази. Огляд присвячений результатам досліджень пошуку хімічних комплексів або супрамолекул, що містять нові сполуки з похідних каліксаренів, циклодекстринів і фулеренів.

Другий напрям — це залучення хімічних речовин, які спроможні підвищити активність сьогоденних препаратів проти ВІЛ або модифікувати, зменшуючи токсичність існуючих інгібіторів ревертаз та інших препаратів. Аналогічні проблеми намагаються вирішити і вітчизняні вчені, які своїми дослідженнями доводять перспективність розробки нових, у тому числі і противірусних препаратів, використовуючи, з одного боку, супрамолекули каліксаренів, а з іншого — найменші частинки у вигляді наноструктур та їх поєднання [15, 19, 80].

Як свідчать публікації, у Російській Федерації успішно поєднали каліксарени з похідними адамантану, властивості яких уже давно добре відомі і використовуються як противірусні протягом багатьох років, як у країнах бувшого СРСР, так і з 1976 р. в США [1, 11, 71, 79]. Дослідження показали, що аміноадамантан-каліксарени у концентрації від 50 до 125 мкг/мл зменшують кількість інфікованих клітин нирок мавп (*Vero-B*) вірусом простого герпесу 2 (ВПГ-2) у 1000 разів активніше, ніж коли застосовувався для цієї мети найсильніший амфотерицин *B*. Мінімальна інгібуєча концентрація (МІК) протягом 1 год була визначена як 10 мкг/мл, а максимальна переносима концентрація (МПК), виявлена як половина цитотоксичної концентрації по відношенню до клітин *Vero-B*, становила 125 мкг/мл. При цьому хіміотерапевтична безпека за індексом *CI* для сполук визначалася на рівні 2,5 (визначена як відношення МПК/МІК)

[71]. Проаналізована також залежність між структурою і активністю таких макромолекул і показано, що інше похідне аміноадамантилаліксарену в якого відсутні гідроксильні групи не виявило інгібуючої і цитотоксичної дії по відношенню до вірусу простого герпесу 2 (*HSV-2*), а також не зменшувало його інфекційні властивості у ниркових клітинах *Vero-B*. Ці результати довели, що гідроксильні групи у похідних аміноадамантилаліксаренів відіграють важливу роль в механізмі антивірусних ефектів проти вірусу герпесу типу 2.

**Антибактеріальна активність.** Про антибактеріальну активність поліоксietiленових ефірів, пізніше названих каліксаренами, було вперше заявлено ще у 1955 р. В дослідженнях повідомлялося про застосування похідних каліксаренів при туберкульозі та при інших ураженнях патогенними мікроорганізмами [38]. Наступними експериментами було доведено, що в механізмі дії макроциклів основним є вплив на метаболізм ліпідів у мікобактерій. При тому антимікобактеріальна дія головним чином корелювала з інгібуванням активності ліпази і фосфоліпази A2 [55, 60]. Поряд з цим, дослідники передбачували, що в механізмі дії макроциклу на мікобактерії туберкульозу може бути задіяна індукційна синтаза оксиду азоту, яка впливає на метаболізм *L*-аргініну і процеси експресії мікобактерій [37].

Інша група калікс[4]аренів на основі похідних відомого антибіотика ванкоміцину була також досліджена на наявність у них антибактеріальної активності проти золотистого стафілокока як одного з головних і найнебезпечніших збудників госпітальних інфекцій [32]. А. С. *Casnati* та співав. у 1996 р. вивчали антибактеріальну активність пептидокалікс[4]аренів на рiст і розмноження штамів епідермального золотистого стафілокока, стійких до пеніциліну та метициліну. Ефективність пептидокалікс[4]аренів порівнювалася з антибіотиком ванкоміцином. Ці сполуки продемонстрували активність проти грампозитивних мікроорганізмів від помірної до хорошої, хоча трохи й поступалися ванкоміцину і не виказали ніякої активності відносно грамнегативних бактерій [32]. Енантіомери пептидокалікс[4]аренів та збільшення пептидного мосту в пептид-калікс[4]арені призводило до значного зниження антибактеріальної активності сполук. Автори також визначали МІК тетра-парагуанідин-калікс[4]арену для бактеріальних штамів *E. coli* (ATCC25922), золотистого стафілокока (ATCC25923 і ATCC29213), фекальних ентерококів (ATCC29212), синьогнійної палички (ATCC27853) і клінічних ізолятів кишкової палички (*Ecr1*), що продукують пеніциліназу та метицилін-стійкі штамів золотистого стафілокока [32]. Виявити істотні

переваги в дії цих похідних каліксаренів перед уже відомими антибіотиками авторам не вдалося, але вони та інші дослідники наполегливо шукають активні сполуки в ряду каліксаренів [50, 73]. При цьому виявилось, що сполуки із наявністю SO-групи в основній формі каліксарена були в 10 разів активніші, ніж сполуки без неї.

При тестуванні похідних тетра-парагуанідин-тил-калікс[4]аренів МІК *in vitro* проти клінічних ізолятів антибіотикорезистентних грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів коливалася у межах від 2 до 64 мг/мл [50]. При порівнянні представників тетра-парагуанідин-калікс[4]арена та його мономірного еквівалента не було виявлено явного цитотоксичного ефекту незалежно від періоду інкубації клітин людських кератиноцитів (*HaCat*) і людських ембріональних фібробластів легенів (*MRC-5*) та їх дія не перевищувала активності відомого антибіотика гексамідина [50].

**Протигрибкова активність.** Після початку застосування антибіотиків особливо широкого спектру у світі зростає небезпека швидкого поширення грибової інфекції, тому все актуальнішими стають пошуки антифунгальних лікарських засобів. Не обійшли увагою цю проблему винахідники і розробники каліксареного ряду сполук і можливості використання з цієї метою їх похідних. Так, V. *Paquet* та співав. [74] у 1996 р. описали елегантні підходи для проектування і розробки нових протигрибкових засобів на основі синтезу гібридів калікс[4]аренів з одним з найпотужніших, але дуже токсичних, препаратів амфотерицином *B*. Такі гібриди були випробувані проти *Saccharomyces cerevisiae* (BY4741). Виявилось, що протигрибкова активність комплексу каліксаренів з амфотерицином *B* була такою ж або вищою, ніж активність лише одного амфотерицину *B*, (МІК — 0,10 і 0,25 М, відповідно). Проте такі комплекси були у 10 разів менш токсичними, ніж гемотоксичність самого амфотерицину *B* [74]. Дослідники стверджують, що вказані гібриди зберігають основний механізм дії амфотерицину, зокрема здатність викликати витік іонів  $K^+$  з везикул, сприяючи формуванню ефективного каналу в мембрані клітини грибка [56, 69]. Крім того, гібриди викликають значне зниження  $K^+$  за рахунок відтоку його з холестеринових бульбашок, що свідчить про вищу селективність гібриду порівняно з амфотерицином по відношенню до рослинного ергостерину в мембранах дріжджових клітин і холестерину в ліпідному бiшарі клітин ссавців. Саме цим пояснюється менша токсичність гібридів порівняно з амфотерицином *B* [69]. Однак даних про можливість використання подібних сполук з антиліпідною ефек-

тивністю при атеросклеротичних ураженнях серцево-судинної системи ми, на жаль, не знайшли. Цей шлях пропонується використовувати для розробки нових гібридів каліксаренів з іншими протигрибковими агентами, які економічно є більш доступними, ніж відносно дорогий амфотерицин В. Зараз у світі в лабораторіях знаходиться більше десяти потенційних антифунгальних засобів на різних фазах клінічних випробувань.

**Каліксарени як платформа для створення штучних рецепторів.** Пошуки каліксаренів, здатних вибірково зв'язуватися з окремими функціональними групами та навіть металами почалися у першу чергу в промисловій хімії для видобутку металів або їх сполук з метою підвищення селективності існуючих засобів вилучення окремих сполук з корисних копалин. У той же час, у країнах з досить широким використанням атомної енергетики існує проблема видалення з відпрацьованого палива дорогих похідних. Поряд з тим, існує необхідність розробляти системи пошуку та виведення з живих систем радіонуклідів у тих державах, де відбувалися техногенні катастрофи і військові конфлікти із застосуванням атомної зброї.

У цьому напрямку вітчизняними та російськими вченими було виявлено, що у деяких каліксаренів та їх похідних існує досить висока вибірковість до окремих ізотопів (наприклад, європію, америцію, технецію, паладію т. ін.) і тому для подібних хімічних елементів розроблялися штучні високоселективні рецептори [17, 22, 89]. Ці дані викликають величезний інтерес до пошуку каліксаренів, здатних вилучати подібні та інші елементи не лише з рудних порід і технічних вод, але також з організму. Ця проблема стає особливою важливою для населення країн, що постраждали від ядерних катастроф (Японія — Хіросіма, Нагасакі, Фукусіма; Україна, Білорусь і РФ — Чорнобиль та ін.). Однак поки що такі каліксаренові структури з рецепторними властивостями мають надто високу власну токсичність і недостатню селективність для вилучення з організму подібних сполук, але наукові розробки в цьому напрямку вкрай перспективні, особливо в медицині катастроф та променевої терапії.

**Протипухлинна та антиангіогенна активність.** Тромбоцитарний фактор росту (*PDGF* — *Platelet-Derived Growth Factor*) є потужним індуктором росту і рухової активності кількох типів клітин, таких, як фібробласти, ендотелій і гладенькі м'язи судин та інших органів. Фактор відіграє ключову роль у клітинній проліферації, ангіогенезі, загоєнні ран, хемотаксисі, інгібуванні апоптозу та ін. [61, 66]. Поряд з тим, *PDGF* також стимулює

проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, що веде до утворення нових кровоносних судин, необхідних для росту пухлин [82]. У багатьох карциномах відбувається надлишкова експресія рецептора *PDGF* (*PDGF-R*) [95]. *PDGF* зв'язує кіназу рецептора *PDGFR* тирозинкінази (*RTK*) внаслідок чого відбувається димеризація рецептора і наступне аутофосфорилування. Це викликає формування серії сигнальних білків і активацію відповідних сигнальних шляхів трансдукції [96].

Дизайн та синтез таких нових молекул, які здатні руйнувати взаємодію *PDGF* з рецептором, має одне з вирішальних значень при розробці нових препаратів для терапії пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Кілька каліксаренів були описані як потенційні прямі протипухлинні і опосередковані, антиангіогенні сполуки [28, 39, 44, 96]. Один із калікс[4]аренів виявив високу селективність до *PDGF-R* ( $IC_{50} = 250$  нМ), яка була кращою у порівнянні з іншими рецепторами тирозинових кіназ. Як відомо, субодиниці *A*, *B*, *C* і *D* *PDGF-R* є важливими факторами, що регулюють клітинну проліферацію, диференціювання клітин, клітинний ріст і розвиток багатьох захворювань (у т. ч. раку) [83, 91]. Наприклад, коли людську гліобластому (*U87MG*) імплантували "голим" мишам і щоденно вводили їм каліксаренові сполуки з розрахунку 50, 100 та 200 мг/кг це приводило до пригнічення росту пухлини на 56, 81 і 88 %, відповідно, внаслідок порушення процесу фосфорилування тирозинкінази [44, 97]. Аналогічні результати були отримані на "голих" мишах, яким імплантували аденокарциному легень людини (*A-549*) або гліому щура (*C6*). Щоденні ін'єкції каліксаренових інгібіторів *PDGF-R* не викликало будь-яких ознак токсичності у тварин навіть після введення протягом одного місяця. Деякі обмеження застосування подібних калікс[4]аренів залежать від труднощів хімічного синтезу таких агрегантів та їх обмежену розчинність у воді.

В існуючих інгібіторів *PDGF-R*, які вже застосовуються в клініці, виявлено низку недоліків, що стало стимулом до пошуків і синтезу другого покоління антагоністів *PDGF-R*, де калікс[4]арен був функціоналізований ациклічним ізофталатом і виявився найбільш активним [28]. Вивчення механізму дії з'ясувало, що він блокує фосфорилування *PDGF-R* вже при  $IC_{50}$  190 нМ і може бути перспективним для більш ретельного дослідження.

Інші приклади протипухлинної та антиангіогенної дії наведені у дослідженнях *G. M. L. Consoli* та співав. [39]. Вони із 23 синтезованих каліксаренів відібрали 2 лідери, що виявили найвищу активність у інгібуванні проліферації ендотеліальних клітин проти росту пухлин яєчників людини



(МА148) і меланоми мишей (В16). При цьому зменшення об'єму пухлин яєчників спостерігалось в середньому на 58,5 %, а меланоми мишей — на 62 % після обробки розчинами з каліксаренами протягом 28 днів у дозах, еквівалентних 2,4 мг/кг першої сполуки і 19,2 мг/кг другої.

**Інгібуюча дія каліксаренів на ферменти.** Порушення каскаду ферментативних реакцій згортання крові сьогодні уявляється як причина багатьох серцево-судинних захворювань. Ланцюг послідовних досить обмежених протеолітичних реакцій в кінцевому випадку закінчується процесом утворення згустку (тромбу) із залученням різних факторів самої крові та тканин [57]. Процес коагуляції контролюється прямими (тромбомодуліном, гепарин сульфатом, іншими протеогліканами) та непрямими (неодикумарин, синкумар, фенілін, фепромарон, омефін та ін.) інгібіторами цього процесу [85].

У досліджах *in vitro* було показано антикоагулянтну активність каліксаренів, де основним був вплив на активність тромбопластину, що зменшувало час організації тромбу [44]. Всі випробувані каліксарени активують антитромбін у концентраціях, які виявилися в 10-50 разів нижчими, ніж у гепарину. Каліксарени набувають антикоагулянтних властивостей при додаванні бокової групи, що містить у своїй структурі карбоксилат. Розмір такої супрамолекули також має істотний вплив на час коагуляції, про що свідчить порівняльна активність каліксаренів з різною будовою. Усі механізми антикоагулянтної дії каліксаренів пов'язують з їх впливом на серинові протеази, оскільки вони інгібують активність деяких з них [85].

Не меншу біомедичну значимість має вплив каліксаренів на регуляцію активності ферментів, що регулюють холінергічну медіацію. Найбільш частим є включення холінотропних структур, особливо інгібіторів холінестераз, в якості функціональних груп при модифікації каліксаренів. Зокрема С. В. Беяковою [2] було показано інгібування холінестераз 1,3-заміщеними каліксаренами і запропоновано механізм інгібування як кооперативну взаємодію комплексу типу “хазяїн — гість” між каліксареном та активним центром ферменту без утворення ковалентних зв'язків або електростатичної взаємодії. При цьому була кількісно охарактеризована залежність антихолінестеразної дії і різної функціоналізації каліксаренів фосфорильованими похідними оксіндолу, ізатином, семичленними ацетальми похідних вітаміну В<sub>6</sub> і дильдрину. Автором розроблені і запропоновані способи біохімічної реєстрації різних ферментативних процесів в організмі тварин і людей на основі утворених

комплексів типу “хазяїн — гість” за участі 1,3-заміщених каліксаренів або їх тіоаналогів і активним центром ферменту холінестерази. Дослідженнями також визначені і обґрунтовані механізми впливу каліксарен-комплексоутворювачів на активність нативної холінестерази, а також запропоновані методики фотометричного і потенціометричного визначення органічних сполук, що беруть участь у формуванні таких комплексів.

Використання каліксаренів у якості платформи для формування нових штучних рецепторів похідних калікс[4]аренів, які з рекордною ефективністю і (стерео) селективністю інгібують лужні фосфатази і впливають на транспорт кальцію в гладеньких м'язах, відкриває шляхи створення нових типів протипухлинних і серцево-судинних лікарських засобів [34-36, 63, 64, 80, 92, 93]. У багатьох лабораторіях було доведено, що каліксарени та їх різні похідні здатні в субмікромолярних концентраціях інгібувати лізілоксидози [58], хімо-трипсин [75, 76], холінестеразу [87], лужну фосфатазу [36, 90], триптазу [68], трансглутаміназу [46] та ін.

Не менші перспективні дослідження впливу каліксаренів на ферменти вуглеводного обміну [20]. Результати експериментів показали, що каліксарени С-91, С-107 та С-160 можуть стимулювати навіть неензиматичний гідроліз АТФ. На прикладі каліксарена С-107 вивчалися кінетичні і каталітичні властивості, які показали, що реакція каліксарензалежного гідролізу АТФ характеризується складною кінетикою, що не підлягає закономірностям реакцій низьких порядків. Реакція сповільнювалася з виходом рівня продукту реакції Р<sub>і</sub> на плато, що при постійній концентрації АТФ лімітується концентрацією каліксарена С-107, але при постійній концентрації каліксарена С-107 зменшується концентрація АТФ, що може свідчити про здатність каліксарену активувати її неензиматичний гідроліз. Двохвалентні катіони знижують швидкість реакції каліксарензалежного гідролізу АТФ згідно наступної послідовності:  $\text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ni}^{2+} = \text{Zn}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Co}^{2+}$ . Одновалентні катіони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ , холін<sup>+</sup>), а також  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$  не впливають на неї. Величина енергії активації неензиматичного гідролізу АТФ, що стимулюється каліксареном С-107, становить  $(50,7 \pm 8,9)$  кДж/моль.

Новим етапом у дизайні каліксаренів став пошук макроциклів, здатних впливати на процеси, що пов'язані з розвитком гіперглікемії при цукровому діабеті, особливо другого типу, який стає, за визначенням ВООЗ, “неінфекційною пандемією” XXI століття. На цьому шляху також знайдені перспективні каліксаренові структури, які не поступаються за ефективністю відомим “золотим” стандартам [24]. Виявилось, що ефективність впли-

ву на вуглеводний обмін каліксаренів № 122 і № 124, функціоналізовані сульфосечовиною, порівняльна з відомим “золотим стандартом” протидіабетичних препаратів — глібенкламідом. За показником гострої токсичності ці сполуки відносяться до малотоксичних речовин (IV клас), оскільки їх  $LD_{50}$  знаходиться в межах 1000-5000 мг/кг при пероральному введенні.

Отже, діапазон можливостей використання нового класу хімічних супрамолекул калікс[*n*]аренів надзвичайно широкий незважаючи на їх “короткий вік” вивчення. В одному огляді неможливо обійняти усі їх можливості. Проте перспективи

досліджень без сумніву будуть з часом розширюватися у кожному сегменті медицини, а перспективи використання поступово можуть звужуватися при досягненні на основі пошуків можливості зупинитися на молекулах-лідерах у своєму сегменті і перейти в площину доклінічного вивчення та подальшої клінічної апробації і безпосереднього використання у медичній практиці. На сьогодні калікс[*n*]арени — це потужний пласт хімічних макроциклів, що здатні істотно поповнити арсенал ефективних і безпечних лікарських засобів для хворих на багатьох напрямках фармакологічного корегування існуючої людської патології.

### Список використаної літератури

1. Багрий Е. И. Адамantanы: получение, свойства, применение. — М.: Наука, 1989. — 264 с.
2. Белякова С. В. Холинэстеразные тесты в экологическом контроле биологически активных соединений: Автореф. дис. ... к.б.н. — Казань, 2002. — 21 с.
3. Вацуро И. М. Синтез, конформационные и рецепторные свойства адамантилированных каліксаренов: Автореф. дис. ... к.х.н. — М., 2005. — 26 с.
4. Кальченко О. І., Черенок С. О., Соловійов А. В., Кальченко В. І. Дослідження комплексоутворення 5,17-біс(N-толіл-імінометил)-25,27дипропокси-калікс[4]арену з піридин-карбоновими кислотами методом ОФ ВЕРХ // Мат.-лы. докл. XIII научно-практ. семинара “Научные основы создания лекарственных средств” (Гурзуф, 27-29 мая 2013 г.). — С. 3-8.
5. Каратаева Ф. Х. Стереодинамика и таутомерия органических производных четырехкоординированного фосфора: Автореф. дис. ... д.х.н. — Казань, 2000. — 29 с.
6. Каратаева Ф. Х., Ключков В. В. Структура и внутримолекулярная подвижность (тио)фосфорил(тио)амидов. V. Исследование динамических свойств краунсодержащих (тио)фосфорил(тио)амидов методом ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>JС и Р // Журн. орг. химии. — 1999. — 69, вып. 7. — С. 1175-1182.
7. Ковалев И. А., Цизин Г. И., Формановский А. А. и др. Сорбция иридия и рутения аминным полимером // Журн. неорган. химии. — 1995. — 40, № 1. — С. 55-60.
8. Койфман О. И. Синтетические рецепторы на основе порфиринов и их конъюгатов с калікс(4)аренами. — М.: Наука, 2006. — 246 с.
9. Комисаренко С. В., Вовк А. И., Кухар В. П. и др. A15,11,17,23-tetrakis[bis (dihydroxyphosphoryl) methyl]calix [4]arene or the salt thereof as fibrin polymerization inhibitors. — Патент WO 2011129796. — Опубл. 20 октября 2011 г.
10. Кузнецова Е. В., Ярош А. К., Бухтиарова Т. А. Фармакодинамика и особенности фармакокинетики производных адамантана // Журн. НАМН України. — 2013. — 19, № 1. — С. 12-22.
11. Кузнецова Л. С., Мустафина А. Р., Подъячев С. Н. и др. Синергетическая экстракция лантана смесями 1,10-фенантролина с калікс[4]резорцинареном // Координац. хим. — 1998. — 24, № 8. — С. 623-626.
12. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. — Новосибирск: Наука, 1998. — 334 с.
13. Мустафина А. Р., Амиров Р. Р., Елистратова Ю. Г. и др. Растворимость, кислотно-основные и комплексообразующие свойства калікс4резорцинарена в водных растворах неионогенных ПАВ // Коллоидн. журн. — 2002. — 63, № 6. — С. 811-816.
14. Немилова М. Ю., Шведене Н. В., Пучнин К. В. и др. Ионоселективные электроды на основе адамантилкаликс[4]аренов для определения катионов щелочных металлов // Вест. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. — 2011. — № 52. — С. 48-52.
15. Родик Р. В. Застосування каліксаренів для трансфекції ДНК у клітини // Укр. біохім. журн. — 2012. — 84, № 5. — С. 5-15.
16. Смирнов И. В., Бабаин В. А., Караван М. Д., Кальченко В. И. Способ выделения металлов из растворов (варианты). — Патент РФ № 2343164. — Опубл. 10.01.2009.
17. Смирнов И. В., Караван М. Д., Ефремова Т. И. и др. Экстракция америция, европия, технеция и палладия из азотнокислых сред // Радиохимия. — 2007. — 49, № 5. — С. 423-431.
18. Сякаев В. В., Шалаева Я. В., Казакова Э. Х. и др. Агрегация и комплексообразование в ряду тетраметилсульфонатных калікс[4]резорцинаренов // Коллоидн. журн. — 2012. — 74, № 3. — С. 371-380.
19. Чекман І. С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.
20. Шкрабак А. А. Влияние каліксаренов на АТФ-гидролазные системы плазматической мембраны миомеритрии и на неэнзиматический гидролиз АТФ: Автореф. дис. ... к.б.н. — Киев, 2010. — 21 с.
21. Шокова Э. А., Хомич Е. В., Ахметов Н. Н. и др. Синтез и конформационные свойства адамантилированных калікс[5]- и [6]аренов // Журн. орг. химии. — 2003. — 39. — № 3. — С. 400-414.
22. Якишин В. В., Прибылова Г. А., Атамась Л. И. и др. Селективное связывание ионов урана, трансурановых и редкоземельных элементов функционализированными краун-эфирами // Радиохимия. — 2006. — 48, № 5. — С. 421-425.
23. Янтмирова А. А. Синтез и комплексообразующие свойства замещенных по нижнему ободу п-трет-бу-

- тилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные, сложн-эфирные и гидроксильные группы: Автореф. дис. ... к.х.н. — Казань, 2011. — 23 с.
24. Ярош А. К., Денисенко О. Н., Родик П. В., Кальченко В. И. Влияние производных каликс[4]аренов на уровень глюкозы крови в экспериментальных условиях. // Мат-лы докл. XIII научно-практ. семинара "Научные основы создания лекарственных средств" (Гурзуф, 27-29 мая 2013 г.). — С. 15-20.
  25. Adams H., Davis F., Stirling C. J. M. Selective adsorption in Gold-Thiol Monolayers of calix-4-resorcinolarenes // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1994. — 21. — P. 2527-2529.
  26. Aoyama Y., Nonaka S., Motomura T. et al. Binding of amino acids with a bifunctional metalloporphyrin via concurrent metal coordination and electrostatic interactions // Chem. Lett. — 1989. — 18, № 10. — P. 1877-1880.
  27. Aoyama Y., Zawa T., Saita K. et al. Molecular recognition in the ternary systems of a trifunctional chiral metalloporphyrin, amino esters, and HPLC adsorbent // Tetrahedron Lett. — 1988. — 29. — P. 5271-5274.
  28. Blaskovic M. A., Lin Q., Delarue F. L. et al. Design of GFB-11 a platelet derived growth factor binding molecule with antiangiogenic and anticancer activity against human tumors in mice // Nat. Biotechnol. — 2000. — 18, № 10. — P. 1065-1078.
  29. Bohmer V. Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities. — Angewandte Chemie International Edition in English. — 1995. — V. 34. — P. 713-745.
  30. Cai S., Sato K., Shimizu T. et al. Antimicrobial activity of picolinic acid against extracellular and intracellular mycobacterium avium complex and its combined activity with clarithromycin, rifampicin and fluoroquinolones // J. Antimicrob. Chemother. — 2006. — 57, № 1. — P. 85-93.
  31. Calixarenes for Separations / Eds: G. J. Lumetta, R. D. Rogers, A. S. Gopalan. — Washington: Amer. Chem. Soc., 2000. — 366 p.
  32. Casnati A. C., Fabbi M., Pelizzi N. et al. Synthesis, antimicrobial activity and binding properties of calix[4]arene based vancomycin mimics // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1996. — 6, № 22. — P. 2699-2714.
  33. Chabre Y. M., Roy R. Multivalent glycoconjugate syntheses and applications using aromatic scaffolds // Chem. Soc. Rev. — 2013. — 7. — P. 4657-4708.
  34. Cherenok S., Dutasta J.-P., Kalchenko V. Phosphorus-containing chiral macrocycles // Current Org. Chem. — 2006. — 10. — P. 2307-2331.
  35. Cherenok S., Kalchenko V. Phosphorus-containing calixarenes // Topics Heterocyclic Chem. — 2009. — 20. — P. 229-273.
  36. Cherenok S., Vovk A., Muravyova I. et al. Calix[4]arene  $\alpha$ -aminophosphonic acids: asymmetric synthesis and enantioselective inhibition of an alkaline phosphatases // Org. Lett. — 2006. — 8, № 4. — P. 549-556.
  37. Colston M. J., Hailes H. C., Stavropoulos E. et al., Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanism in murine macrophages and induce control of *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // Infect. Immun. — 2004. — 72, № 11. — P. 6318-6332.
  38. Conforth J. W., Hart P. D., Nicholls G. A. et al. Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers // Br. J. Pharmacol. Chemother. — 1955. — 10, № 1. — P. 73-92.
  39. Consoli G. M. L., Galante E., Daquino C. et al. Hydroxycinnamic acid clustered by a calixarene platform: radical scavenging and antioxidant activity. // Tetrahedron Lett. — 2006. — 47, № 37. — P. 6611-6623.
  40. Coveney D., Costello B. Calixarene-derivatives having antiviral activity. — European Patent EP1367044 (2003).
  41. Coveney D., Costello B. Preparation of alkylated pyrogallol calixarene type compounds as anti-viral compounds. — US Patent US2005113454 (2005).
  42. Cram D. J. The design of molecular hosts, guests, and their complexes (Nobel Lecture). — Angewandte Chemie International Edition in English. — 1988. — Vol. 27. — P. 1009-1020.
  43. Da Silva E., Ficheux D., Coleman A. W. Anti-thrombotic activity of water-soluble calixarenes // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. — 2005. — 52, № 3. — P. 201-219.
  44. Dings R. P. M., Chen X., Hellebrekers D. M. E. I. et al. Design of nonpeptide topomimetics of antiangiogenic proteins with antitumor activities // J. Natl. Cancer Inst. — 2006. — 98, № 13. — P. 932-947.
  45. Fatima A., Fernandes S. A., Sabino A. A. Calixarenes as new platforms for drug design // Current Drug Discovery Technologies. — 2009. — 6, № 3. — P. 2-23.
  46. Francese S., Cozzolino A., Caputo I. et al. Transglutaminase surface recognition by peptidocalix[4]arene diversomers // Tetrahedron Lett. — 2005. — 46, № 10. — P. 1611-1633.
  47. Gaeta C., Talotta C., Neri P. The calixarene p-bromodienone route: from a chemical curiosity to an useful synthetic tool // J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. — 2013. — 6. — P. 1388-3127.
  48. Gilles G., Hung S. T., Reichmann H., Rausch W. D. Cellular models to investigate biochemical pathways in Parkinson's disease // FEBS J. — 2012. — 279. — P. 34-43.
  49. Grant R. S., Coggan S. E., Smythe G. A. The physiological action of picolinic acid in the human brain // Intern. J. Tryptophan Res. — 2009. — 2. — P. 71-79.
  50. Grare M., Mowrer M., Fontanay S. et al. *In vitro* activity of tetra-paraguanidinoethyl-calix[4]arene against susceptible and antibiotic resistance Gram-negative and Gram-positive bacteria // J. Antimicrob. Chemother. — 2007. — 60. — P. 575-591.
  51. Gutsche C. D. Calixarenes // Acc. Chem. Res. — 1983. — 16. — P. 161-170.
  52. Gutsche C. D. Calixarenes (Monographs in supramolecular chemistry). — Cambridge: Royal Soc. Chem., 1989. — 223 p.
  53. Harris S. J. Anti-viral compounds. — US Patent WO2002044121 A1 (2002).
  54. Harris S. J. Calixarene-based compounds having antibacterial, antifungal, anticancer-hiv activity. — US Patent WO1995019974 A2 (1995).
  55. Hart P. D., Armstrong J. A., Brodaty E. Calixarenes with host-mediated potency in experimental tuberculosis: further evidence that macrophage lipids are involved in their mechanism of action // Infect. Immun. — 1996. — 64, № 4. — P. 1491-1514.
  56. Hartsel S. C., Hatch C., Ayenew W. How does amphotericin B work? Studies on model membrane systems // J. Liposome Res. — 1993. — 3, № 3. — P. 377-391.
  57. Hockin M. F., Jones K. C., Everse S. J., Mann K. G. A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation // J. Biol. Chem. — 2002. — 277, № 21. — P. 18322-18331.
  58. Hulmes D., Coleman A., Aubert-Foucher E. Use of calyx(n) arenes for treating fibrotic diseases. — US Patent WO2000007585 (2000).

59. Hwang K. M., Qi Y. M., Liu S. Y. et al. Inhibition and treatment of infection by enveloped virus with calyx[n]arene compounds. — US Patent WO9403164 (1994).
60. Jain M. K., Jahagirdar D. V. Effect of antituberculous calixarenes on phospholipase A2, susceptibility and on fusion of phospholipids bilayers // *Biochem. J.* — 1985. — **227**, № 3. — P. 789-792.
61. Jones S. M., Kazlauskas A. Growth factor-dependent signaling and cell cycle progression // *FEBS Lett.* — 2001. — **490**, № 3. — P. 110-121.
62. Kalchenko O. I., Perret F., Morel-Desrosiers N., Coleman A. W. A comparative study of the determination of the stability constants of inclusion complexes of p-sulfonatocalix[4]arene with amino acids by RP-HPLC and <sup>1</sup>H NMR // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* — 2001. — **2**. — P. 258-269.
63. Kalchenko V. Calixarene receptors of environmentally hazardous and biorelevant molecules and ions // *IUPAC.* — 2008. — **80**. — P. 1449-1458.
64. Kasyan O., Kalchenko V., Bolte V., Bohmer V. Hydrogen-bonded dimmers of at thiacalixarene substituted by carbamoylmethylphosphineoxide groups at the wide rim // *Chem Commun (Camb).* — 2006. — **18**. — P. 1932-1934.
65. Kral V., Cigler P., Konvalinka J. et al. Novel hiv protease inhibitors. — US Patent WO2005073240 (2005).
66. Kumar R., Yoneda J., Bucana C. D., Fidler I. J. Regulation of distinct steps of angiogenesis by different angiogenic molecules // *Int. J. Oncol.* — 1998. — **12**, № 4. — P. 749-760.
67. Marradi M., Chiodo F., García I., Penadés S. Glyconanoparticles as multifunctional and multimodal carbohydrate systems // *Chem. Soc. Rev.* — 2013. — **7**. — P. 4728-4745.
68. Mecca T., Consoli G. M. L., Geraci C., Cunsolo F. Designed calix[8]arene-based ligands for selective tryptase surface recognition // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — **12**, № 19. — P. 5057-5064.
69. Milhaud J., Ponsinet V., Takashi, M., Michels B. Interactions of the drug amphotericin B with phospholipids membranes containing or not ergosterol: new insight into the role of ergosterol // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — **1558**, № 2. — P. 95-118.
70. Morphy R., Ray C., Rancovich Z. From magic bullets to designed multiple ligands // *Drug Discovery Today.* — 2004. — **9**. — P. 641-651.
71. Motornaya A. E., Alimbarova L. M., Shokova E. A., Kovalev V. V. Synthesis and antihyperpetic activity of N-(3-amino-1adamantyl)calix[4]arenes // *Pharm. Chem. J.* — 2006. — **40**, № 2. — P. 68-79.
72. Mourer M., Duval R. E., Finance C., Regnouf-de-Vains J. B. Functional organization and gain of activity: the case of the antibacterial tetra-para-guanidinoethyl-calix[4]arene // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — **16**, № 11. — P. 2960-2976.
73. Mourer M., Psychogios N., Laumond G. et al. Synthesis and anti-HIV evaluation of water-soluble calixarene-based bithiazolyl podand // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — **18**, № 1. — P. 36-45.
74. Paquet V., Zumbuehl A., Carreira E. M. Biologically active amphotericin B-calix[4]arene conjugates // *Bioconjugate Chem.* — 2006. — **17**, № 6. — P. 1460-1473.
75. Park H. S., Lin Q., Hamilton A. D. Modulation of protein-protein interactions by synthetic receptors: design of molecules that disrupt serine protease-proteneous inhibitors interaction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — **99**, № 8. — P. 5105-5122.
76. Park H. S., Lin Q., Hamilton A. D. Protein surface recognition by synthetic receptors: a route to novel submicromolar inhibitors for chymotrypsin // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — **121**, № 1. — P. 8-21.
77. Perret F., Tauran Y., Suwinska K., Kim B. et al. Molecular recognition and transport of active pharmaceutical ingredients on anionic calix[4]arene-capped silver nanoparticles // *J. Chem.* — 2013. — **9**. — P. 18-27.
78. Puchnin K., Cheshkov D., Zaikin P. et al. Tuning conformations of calix[4]tubes by weak intramolecular interactions // *New J. Chem.* — 2013. — **37**. — P. 416-424.
79. Puchnin K., Zaikin P., Cheshkov D. et al. Calix[4]tubes: An Approach to Functionalization // *Chem. Eur. J.* — 2012. — **18**. — P. 10954-10968.
80. Rodik R. V., Boyko V. I., Kalchenko V. I. Calixarenes in biomedical researches // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — **16**, № 1. — P. 1630-1655.
81. Sanni L. A., Thomas S. R., Tattam B. N. et al. Dramatic changes in oxidative tryptophan metabolism along the kynurenine pathway in experimental cerebral and noncerebral malaria // *Am. J. Pathol.* — 1998. — **152**. — P. 611-619.
82. Sebti S. M., Hamilton A. D. Design of growth factor antagonist with antiangiogenic and antitumor properties // *Oncogene.* — 2000. — **19**, № 56. — P. 6566-6572.
83. Shima A. H. R., Liua H., Fociaa P. J. et al. Structures of a platelet-derived growth factor/propeptide complex and a platelet-derived growth factor/receptor complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — **107**, № 25. — P. 11307-11312.
84. Shimizu N., Tanaka A., Oue A. et al. Broad usage spectrum of G protein-coupled receptors as coreceptors by primary isolates of HIV // *AIDS.* — 2009. — **27**. — P. 761-769.
85. Shriver Z., Liu D., Sasisekharan R. Emerging views of heparin sulfate glycosaminoglycan structure/activity relationships modulating dynamic biological functions // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2002. — **12**, № 2. — P. 71-84.
86. Smith D. G., Guillemin G. J., Pemberton L. et al. Quinolinic acid is produced by macrophages stimulated by platelet activating factor Nef and Tat // *J. Neurovirol.* — 2001. — **7**, № 1. — P. 56-60.
87. Stoikova E. E., Evtugyn G. A., Belyakova S. V. et al. 1,3Disubstituted p-tert-butylcalix[4]arenes as cholinesterase inhibitors // *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* — 2001. — **39**, № 3-4. — P. 339-349.
88. Tallquist M., Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2004. — **15**, № 4. — P. 205-221.
89. Torgov V., Kostin G., Korda T. et al. Upper rim thioether derivatives of calix[4,6]arenes // *J. Solvent Extraction and Ion Exchange.* — 2005. — **23**. — P. 781-801.
90. Vovk A. I., Kalchenko V. I., Cherenok S. A. et al. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as calf intestine alkaline phosphatases inhibitors // *Org. Biomol. Chem.* — 2004. — **2**. — P. 3162-3173.
91. Williams L. T. Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor // *Science.* — 1989. — **243**, № 4898. — P. 1564-1570.
92. Yakovenko A. V., Boyko V. I., Danylyuk O. et al. Diastereoselective lower rim (1S)-camphorsulfonylation as the shortest way to the inherently chiral calix[4]arene // *Org. Lett.* — 2007. — **9**, № 7. — P. 1183-1185.
93. Yakovenko A. V., Boyko V. I., Kalchenko V. I. et al. N-Linked peptidocalix[4]arene bisureas as enantioselective

- receptors for amino acid derivatives // *J. Org. Chem.* — 2007. — **72**, № 9. — P. 3223-3231.
94. *Zaigang L., Xuemei Xu., Xiaomei Z., Liming H.* Development of calixarenes, cyclodextrins and fullerenes as new platforms for anti-HIV drug design: An overview // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* — 2013. — **13**, № 8. — P. 1160-1166.
95. *Zhou H., Viola S., Consoli G. M. L. et al.* Inhibition of rat glioma cell migration and proliferation by a calyx[8]arene scaffold exposing multiple GlcNAc and ureido functionalities // *J. Neurochem.* — 2008. — **107**, № 4. — P. 1047-1055.
96. *Zhou H., Wang D., Baldini L. et al.* Structure-activity studies on a library of potent calix[4]arene-based PDGF antagonists that inhibit PDGF-stimulated PDGFR tyrosine phosphorylation // *Org. Biomol. Chem.* — 2006. — **4**, № 12. — P. 2376-2392.
97. *Zinke A., Hanus F.* Zur Kenntnis des Hartungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, IV. Mitteilung. (Mitbearbeitet von Heinz Prennschiitz-Schutzenau und Herbert Troger) // *Ber.* — 1941. — **74B**. — P.205-214.

Одержано 14.08.2013

## КАЛИКС[*n*]АРЕНЫ — ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ КЛАССОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (обзор литературы и собственных исследований)

А. К. Ярош, Р. В. Родик\*, В. И. Кальченко\*, О. А. Ярош

Государственное учреждение "Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины",  
03680 Киев

\*Институт органической химии НАН Украины, 02660 Киев

Обзор данных о возможностях использования достаточно новых химических макроциклических соединений — каликсаренов для создания лекарственных препаратов для разных областей медицины. В основе синтеза активных фармацевтических субстанций лежит функционализация верхнего или нижнего, или обеих венцов химической чаши, а также присоединение к среднему поясу каликсарена биоактивных радикалов (краун-эфиров, глімів, подандів, пептидів и др.). Существует также возможность размещения в разную по размерам ( $n = 4, 6, 8$  и больше) липофильную полость, образованную бензольными кольцами, активных фармацевтических ингредиентов (солей, ионов, аминокислот и др.), или уже известных фармакологических средств антимикробного, противовирусного, антифунгального (ванкомицина, адамантанов, амфотерицина и т.п.) и другого спектра действия. Отдельно коротко рассмотрено направление дизайна и синтеза систем, способных распознавать анионы, и создание на каликсареновой платформе синтетических рецепторов с протондонорными группами (амидными, гидроксильными, мочевиновыми и др.), которые могут использоваться для мониторинга соединений и медикаментов в крови (психотропных, антибактериальных, противоопухолевых и др.). Изомеры амино- и тиакаликс[4]аренов (конус, частичный конус, 1, 2-альтернат, 1, 3-альтернат), а также структуры с разными заместителями дают возможность обеспечить необходимую ориентацию центров связывания макроцикла и его взаимодействие с определенным типом биологического субстрата или препарата, что обосновывает их использование при отравлениях и выведении их из организма при передозировке. Рассмотрены примеры использования каликсаренов как ингибиторов ферментных систем разного профиля (лизилоксидазы, химотрипсин, холинэстеразы, щелочная фосфатаза и др.). При связывании каликсаренов между собой возможно образование гелей с адсорбирующими свойствами. В последнее время появились исследования возможности каликсаренов влиять на углеводный обмен и их использования как потенциальных антидиабетических препаратов. Исследованиями авторов показано, что синтезированные в ИОХ НАН Украины сульфоуреокаликсарены проявляют достаточно высокую гипогликемическую активность, которую можно сравнить с эффектами "золотого" стандарта пероральных антидиабетических препаратов — глибенкламида.

## CALIX[n]ARENES — A BASIS FOR DEVELOPING NEW CLASSES OF DRUGS (review of literature and own data)

A. K. Yarosh, R. V. Rodik\*, V. I. Kalchenko\*, O. A. Yarosh

State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine", 03680 Kyiv  
\*Institute of Organic Chemistry NAS Ukraine, 02660 Kyiv

Reviewed were the data about possible use of chemical macrocyclic compounds — calixarenes in the development of new classes of drugs for different fields of medicine. The functionalization of active pharmaceutical ingredients of the upper or/and lower rim, or both, as well as coupling to the middle belt of the calixarene active radicals (crown-ethers, glimes, podands, peptides etc.) underlie the synthesis of active pharmaceutical substances. Also there is a possibility of placing active pharmaceutical ingredients (salts, ions, amino acids etc.) or already known pharmacological substances of antimicrobial, antibiral, antifungal (vancomycin, adamantans, amfoterycin etc.) and other spectra of action to the lipophylic cavity of varying size ( $n = 4, 6, 8$  and more), formed by benzene rings. Considered separately was a direction of design and synthesis of systems capable of identify anions, as well as creation on calixarene platform of synthetic receptors with proton donor groups (amide, hydroxyl, ureal etc.), which can be used for monitoring compounds and drugs in the blood (psychotropic, antibacterial, antitumor etc.). Isomers of amino- and thiacalix[4]arenes (cone, partial cone, 1,2-alternate, 1,3-alternate), as well as structures with varying substituents provide for proper orientation of centers of macrocycle coupling and its interaction with certain type of biological substrate or a preparation, which can be used in poisoning or their removal from the organism in case of overdose. Presented are examples of using calixarenes as inhibitors of enzyme systems of varying profile (lisyl oxidase, chymotrypsin, cholinesterase, alkaline phosphatase etc.). Binding of calixarenes may result in the formation of gels having adsorbing properties. Recent studies suggest a possible effect of calixarenes on carbohydrate metabolism and their use as potential antidiabetic drugs. The results of authors' studies showed that sulphocalixarenes synthesized in the Institute of organic chemistry NAS Ukraine have high hypoglycemic activity, which can be compared with the effects of glibenclamide — a "gold" standard of oral antidiabetic agents.