

В. П. Литвинов

**ГЕТЕРИЛАДАМАНТАНЫ:
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ,
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И
ДРУГИЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ***

(ОБЗОР)

Систематизированы литературные данные последних 5 лет по методам синтеза адамантилзамещенных гетероциклов. Впервые суммированы и проанализированы сведения о биологической активности и других направлениях практической полезности гетериладамантанов.

Ключевые слова: гетериладамантаны, биологическая активность.

Химия адамантана и его производных является сравнительно молодым разделом органической химии (со времени обнаружения адамантана в нефтях прошло около 70 лет [1]). В то же время, наблюдается постоянный рост числа исследований в этой области, особенно начиная с 70-х гг. XX столетия. Это обусловлено не только своеобразием строения молекулы адамантана, следствием чего является ряд уникальных особенностей в его физических и химических свойствах, но и перспективностью практического использования его производных – от термостойких полимеров, смазочных материалов, пластификаторов, реактивных топлив и взрывчатых веществ до компонентов искусственной крови (перфторированный адамантан) и лекарственных средств широкого спектра действия (в настоящее время производится около 20 эффективных лекарственных препаратов – производных адамантана). Введение адамантильного фрагмента в органические соединения модифицирует их биологическую активность, изменяя и зачастую усиливая ее, что связано с изменением пространственного строения, гидрофобности и липофильности соединений, более благоприятными условиями их транспорта через биологические мембраны. Особое внимание исследователей привлекают гетериладамантаны, о чем свидетельствуют, в частности, обзоры [2–13], в которых нашли отражение работы по методам их синтеза, изучению строения и реакционной способности. Хотя в некоторых из этих обзоров и приведены разрозненные данные по биологической активности отдельных производных гетериладамантанов, анализ современного состояния данной проблемы проведен не был. В настоящем обзоре приведены данные последних 5 лет по методам синтеза гетериладамантанов (насыщенных и ароматических) и впервые систематизированы и проанализированы сведения

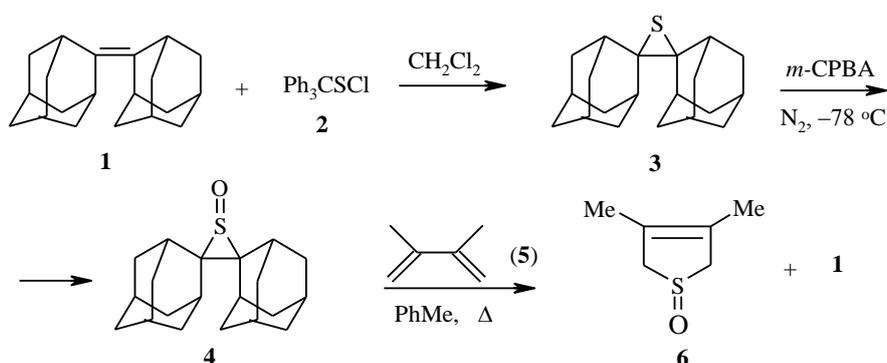
* Посвящается 80-летию со дня рождения академика М. Г. Воронкова.

о биологической активности этого перспек-тивного класса органических соединений. За основу систематизации методов синтеза взят размер гетероциклического фрагмента, а биоло-гической активности – ее тип.

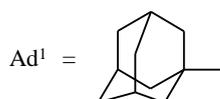
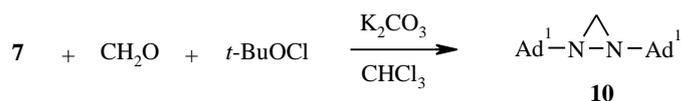
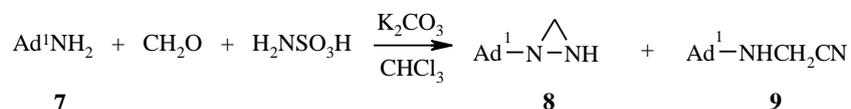
МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРИЛАДАМАНТАНОВ

Трехчленные гетериладамантаны

За последние 5 лет опубликовано несколько сообщений по адамантил-замещенным тиранам и диазиридинам. Так, при взаимодействии биадамантилидена (**1**) с трифенилметансульфенилхлоридом (**2**) в атмосфере азота получен биадамантилидентиран (**3**) с выходом 93%. Обработка последнего *m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-CPBA) в дихлорметане при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ под азотом приводит к биадамантилидентиран-1-оксиду (**4**) с выходом 99%. Соединение **4** при нагревании разлагается [14], а с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном (**5**) (кипячение в толуоле, 12 ч) дает смесь биадамантилидена **1** и 2,5-дигидро-3,4-диметилтиофен-1-оксида (**6**) [15].



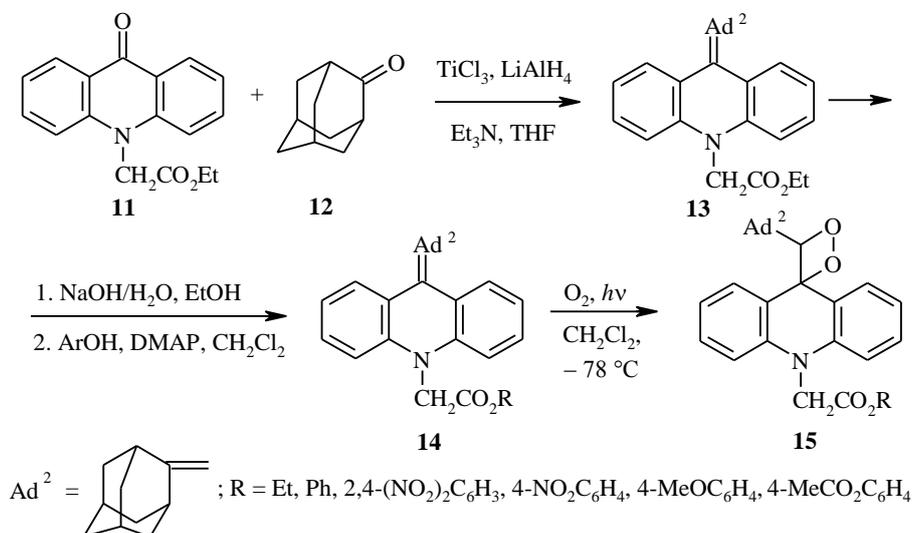
Описан синтез моно- и диадамантилзамещенных диазиридинов. Так, реакцией 1-аминадамантана (**7**) с CH_2O и $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ в присутствии K_2CO_3 в условиях межфазного катализа получен не известный ранее 1-(1-адамантил)диазиридин (**8**) (4%) и (1-адамантил)аминоацетонитрил (**9**) (13%) [16]. Ранее аналогичным взаимодействием амина **7** с CH_2O и *t*-BuOCl получен 1,2-ди(1-адамантил)диазиридин (**10**) с выходом 9.8% [17].



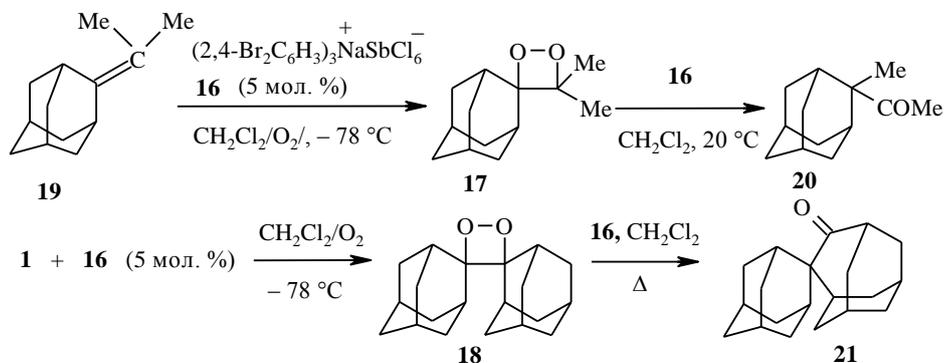
В результате фотооблучения (2-адамантил)-2,3'-[3Н]диазиридина в изооктане при комнатной температуре в качестве первичных фотопродуктов получены 2-диазоадамантан и биадамантилиден **1** [18].

Четырехчленные гетериладамантаны

С целью поиска новых хемилюминисцентных агентов для иммунологических испытаний осуществлен синтез разнообразных адамантилзамещенных 1,2-диоксетанов [19–26]. Так, например, взаимодействием этилакридон-10-ацетата (**11**) с 2-адамантаном (**12**) в условиях реакции Мак-Мурри получен адамантилиденакридин **13**, щелочной гидролиз которого с последующей этерификацией фенолами приводит к эфирам **14**; фотоокислением эфиров **13**, **14** осуществлен синтез диоксетанов **15** с выходами 60–84% [27].

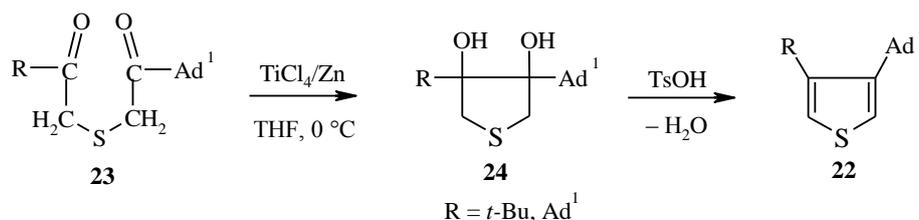


Изучено действие гексахлорантимоната трис(2,4-дибромфенил)аммония (**16**) на 4,4-диметилспиро(адамантан-2,3'-[1,2]-диоксетан) (**17**) и биадамантилиден-1,2-диоксетан (**18**), полученных из изопропилиденаадамантана **19** и биадамантилидена **1** соответственно; в первом случае получен 2-метиладамантилметилкетон (**20**) (80–85%), во втором – спиро(адамантан-2,4'-гомоадамантан-5'-он) (**21**) с примесью других продуктов [28].

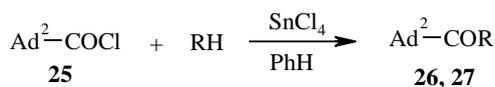


Пяти- и шестичленные гетериладамантаны

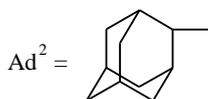
Значительно большее внимание в последнее пятилетие привлекли пятичленные адамантилзамещенные гетероциклы. Следует отметить работу, в которой стерически перегруженные тиофены – 3,4-ди(1-адамантил)- и 3-(1-адамантил)-4-*трет*-бутилтиофены (**22**) – получены с удовлетворительными выходами восстановительным сочетанием 3-тиапентан-1,5-дионов (**23**) с последующей кислотнo-катализируемой дегидратацией промежуточно образующихся тиолан-3,4-диолов (**24**) [29].



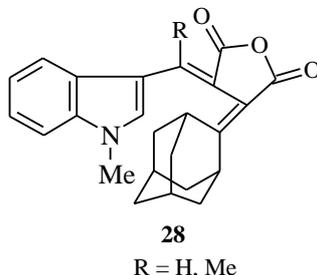
Осуществлен также синтез не известных ранее адамантилтиенилкетонoв: из 2-адамантаноилхлорида (**25**) и тиофена или 2,2'-бифиофена в бензоле в присутствии SnCl₄ получены 2-адамантил-2-тиенилкетон (**26**) (выход 53%) и 2-адамантил-2,2'-бифиофен-5-илкетона (**27**) (выход 85%) [30].



26 R = 2-тиенил; **27** R = 2,2'-бифиофен-5-ил

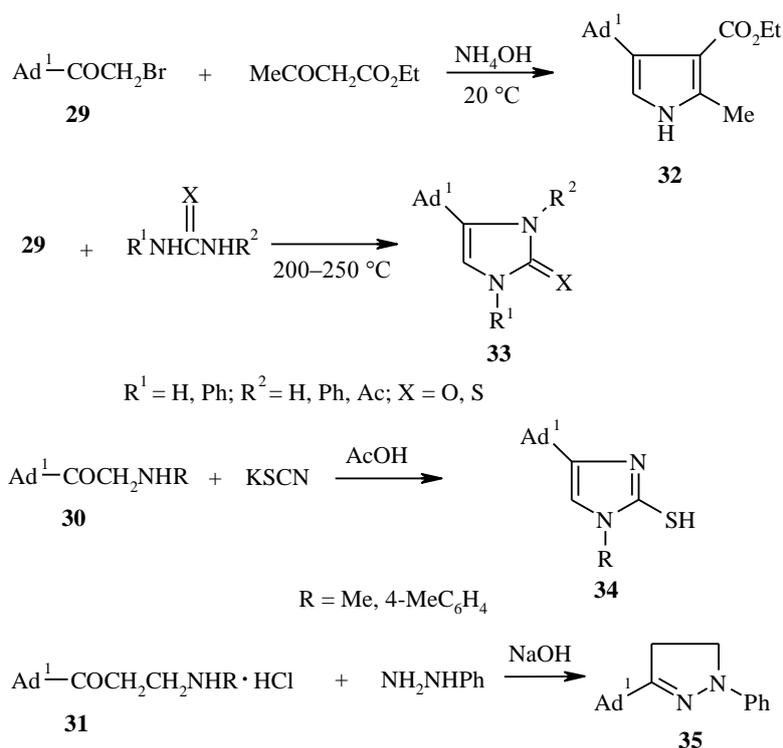


Синтезированы новые фульгиды индольного ряда с адамантилиденовым фрагментом: конденсацией 1-метил-3-формил- и 3-ацетил-1-метилиндола с диэтиладамант-2-илиденсукцинатом в присутствии NaNH с последующими гидролизом эфиров и обработкой образующихся дикислот ацетилхлоридом получены 3-(адамант-2-илиден)-2-[1'-(3'-индолилэтилиден)]янтарный ангидрид и 3-(адамант-2-илиден)-2-(3'-индолилметилен)янтарный ангидрид (**28**) и изучены их фотохимические свойства [31].

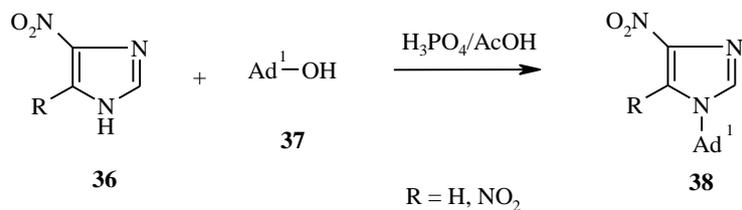


В качестве исходных соединений в синтезе пятичленных адамантилзамещенных гетероциклов довольно широко использованы бромметил-(1-адамантил)кетон (**29**) и полученные на его основе взаимодействием

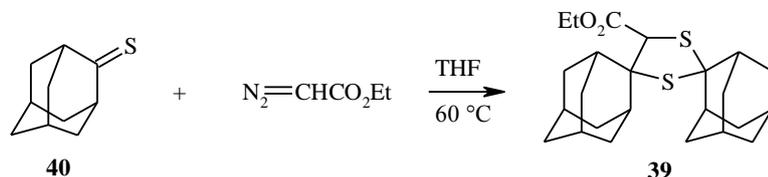
с аминами аминокетоны **30**, **31** [32–35]. Так, например, из бромкетона **29** и ацетоуксусного эфира в воде в присутствии аммиака при 20 °С с небольшим выходом (7%) получен этиловый эфир 4-(1-адамантил)-2-метилпиррол-3-карбоновой кислоты **32** [33], а реакция того же кетона с мочевиными или тиомочевинами в этиленгликоле при 200–250 °С привела к 4-(1-адамантил)имидазолин-2-онам(тионам) (**33**) с приемлемыми выходами [32]. Взаимодействием аминокетонов **30** с роданидом калия в AcOH получены 4-(1-адамантил)-2-меркаптоимидазолы **34** с выходами до 36% [33]. Кроме того, показано, что из гидрохлоридов аминокетонов **31** с фенолгидразином образуется 3-(1-адамантил)-1-фенилпиразолин (**35**) [34].



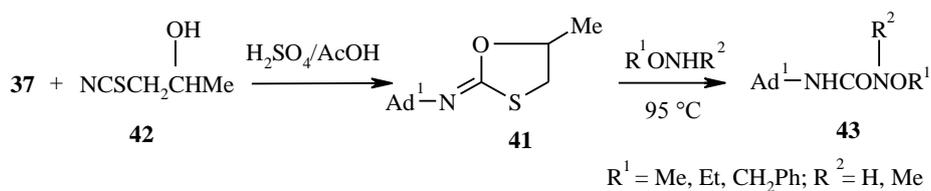
Реакциями нитрозамещенных имидазолов **36** с 1-адамантанолом (**37**) в среде серной кислоты или смеси фосфорной и уксусной кислот получены 1-(1-адамантил)-4-нитро- и -4,5-динитроимидазолы **38** [36].



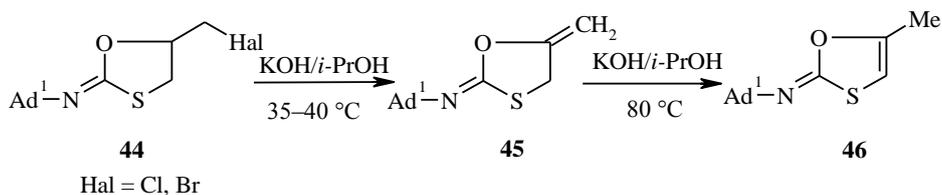
Осуществлен также синтез спироадамантилзамещенного эфира 1,3-дитиолан-4-карбоновой кислоты **39** из этилдиазоацетата и 2-адамантиона (**40**) в ТГФ при 60 °С [37].



Реакцией 2-(1-адамантилимино)-5-метил-1,3-оксатиолана (**41**), полученного [38] взаимодействием 1-адамтананола **37** с 1-тиоцианопропан-2-олом (**42**) в $H_2SO_4/AcOH$, с *O*-замещенными гидроксилamina и *N*-метилгидроксилamina при 95 °С, сопровождаемой раскрытием оксатиоланового кольца, получены не известные ранее адамантилоксимочевины **43** с выходами от 17 до 93% [39].



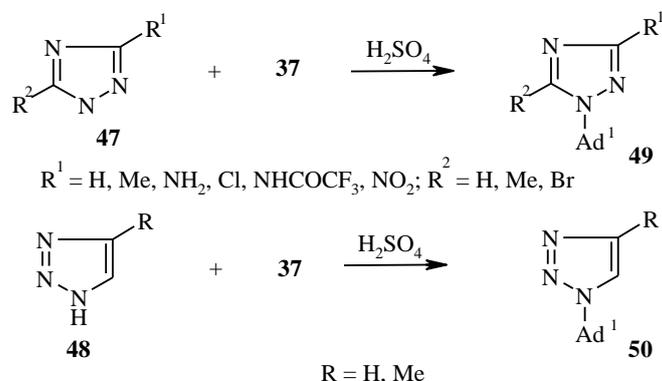
Осуществлено дегидрогалогенирование 2-(1-адамантилимино)-5-галоген-метил-1,3-оксатиоланов **44** под действием KOH в *i*-PrOH при 35–45 °С и показано, что первичным продуктом является 2-(1-адамантилимино)-5-метил-1,3-оксатиолан (**45**), который при 80 °С в условиях реакции изомеризуется в 2-(1-адамантилимино)-5-метил-1,3-оксатиол (**46**) [40].



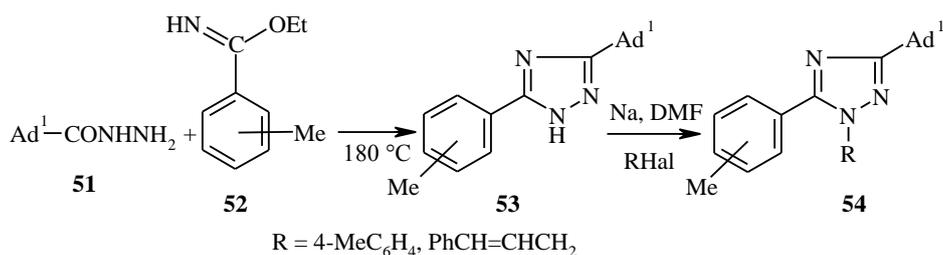
Изучено взаимодействие 2-(1-адамантилимино)-5-метил-1,3-оксатиолана с нуклеофильными реагентами, протекающее с разрывом связи C–S гетероцикла [41].

С целью получения новых биологически активных соединений осуществлен синтез ряда адамантилзамещенных пиразолов [42–44], имидазолдин-4-онов [45] и бензимидазолов [46]. Изучен также вакуумный флеш-пиролиз (1-адамантил)пиразолов [47].

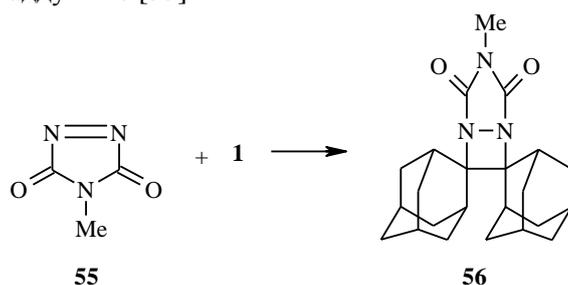
N-Алкилирование 1,2,4-триазолов **47** и тетразолов **48** 1-адамантолом **37** в серной кислоте привело к соответствующим N-(1-адамантил)триазиолам **49** и тетразолам **50** [48–51].



Реакцией 1-адамантанкарбогидрида (**51**) с иминоэфиром **52** при 180 °С получены с выходами около 80% новые адамантилзамещенные 1,2,4-триазолы **53**, превращенные в соединения **54** (выходы 70–85%), потенциально обладающие антивирусной, антибактериальной и антифунгальной активностью [52].



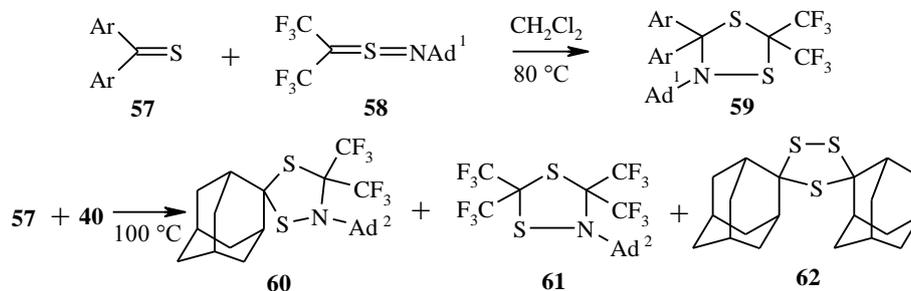
Взаимодействием N-метилтриазолиндиона (**55**) с биадамантилиденом **1** получен [2+2]-аддукт **56** [53].



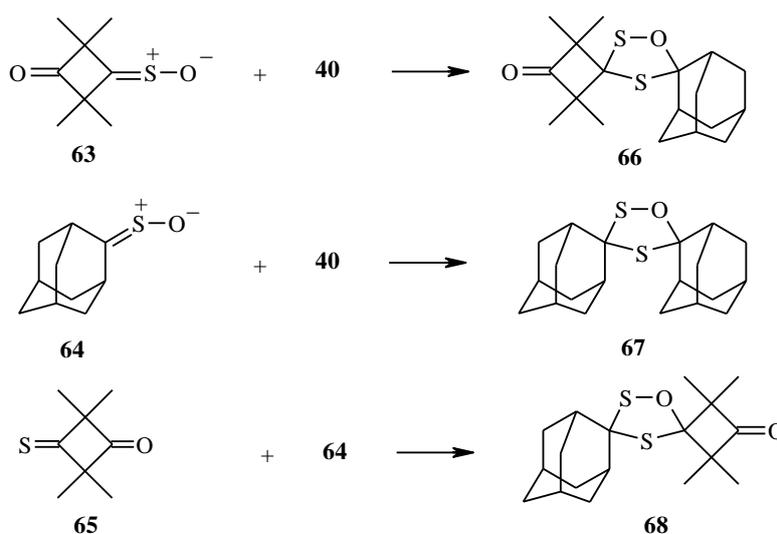
Изучен термолит 2-адамантилзамещенных 2,5-дигидро-1,3,4-триазолов [54].

Реакцией ароматических тионов **57** с N-(1-адамантил)гексафтортиоацетон-S-имидом (**58**) в дихлорметане при комнатной температуре с выходами 49–78% получены продукты [3+2]-диполярного циклоприсоединения – 1,4,2-дифтазолидины **59** [55]. Обнаружено также, что аналогичная

реакция **58** с 2-адамантантионом **40** не идет при комнатной температуре, хотя при нагревании (100 °C) в запаянной трубке образуется не известный ранее спироадамантилзамещенный 1,2,4-дитиазолидин **60** (53%) в смеси с соединениями **61** и **62** [55].



Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение алициклических тион-S-оксидов с алициклическими тионами. Показано, что нагревание тион-S-оксидов **63** и **64** с 2-адамантантионом **40** или тион-S-оксида **64** с 2,2,4,4-тетраметил-3-тиоксоциклобутаном (**65**) при 80–100 °C в хлороформе в запаянной ампуле сопровождается образованием спиро-1,2,4-оксидитиоланов **66–68** с выходами 77–85% [56].

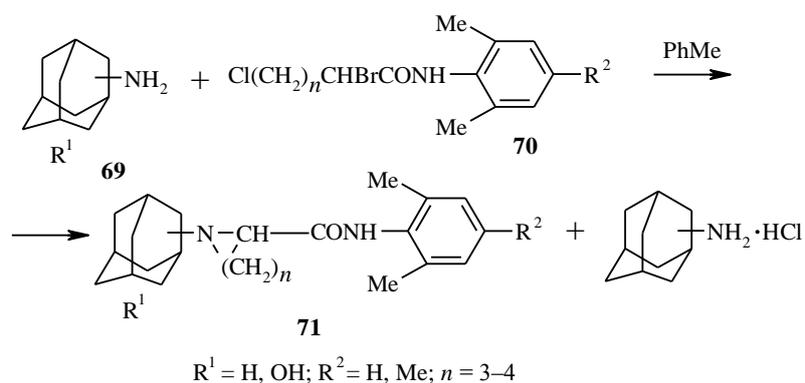


Описано получение производных 4-(1-адамантил)-3,5-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолов, обладающих противоопухолевой активностью [57]. Кроме того, с целью выявления влияния заместителей на энантиоселективность удерживания 5-арил-1,2,4-оксадиазолинов, проявляющих анти-ВИЧ активность, на хиральной стационарной фазе R,R-DACH-DNB осуществлено разделение рацематов 4-(1-адамантил)-5-арил-3-фенил-1,2,4-оксадиазолинов [58].

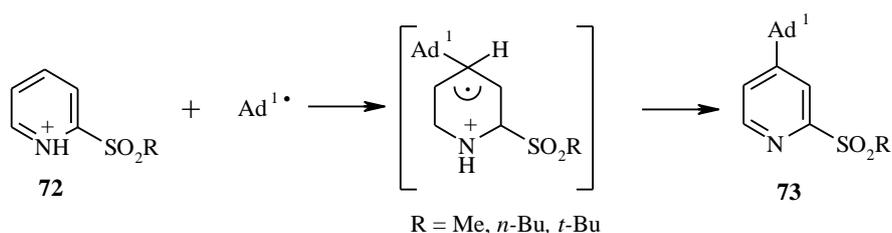
Карбонильные производные адамантана – бромметил(1-адамантил)-кетон, 3-(1-адамантил)-1-бромпропанон-2, N-замещенные 2-(1-адамантил)-1-аминоэтаноны-2 и 3-(1-адамантил)-1-аминопропаноны-3, а также

промежуточные продукты в синтезе β -аминовинилкетонов – натриевые соли 3-(1-адамантил)-1-гидроксипропен-1-она-3 и 4-(1-адамантил)-1-гидроксипропен-1-она-3 применены при получении различных адамантилсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклов (пирролов, пиразолов, пиразолинов, изоксазолинов, имидазолов, тиазолов, индолизинов, пиридинов, пиримидинов) [35, 59].

Реакция 1- или 2-аминоадамантанов **69** с мезидидом или ксилидидом α -бром- ω -хлорвалериановой или α -бром- ω -хлорпропановой кислот **70** при кипячении в толуоле (20–40 ч) использована для синтеза N-адамантилпроизводных ариламидов пирролидин- и пиперидин-2-карбоновых кислот **71** [60].



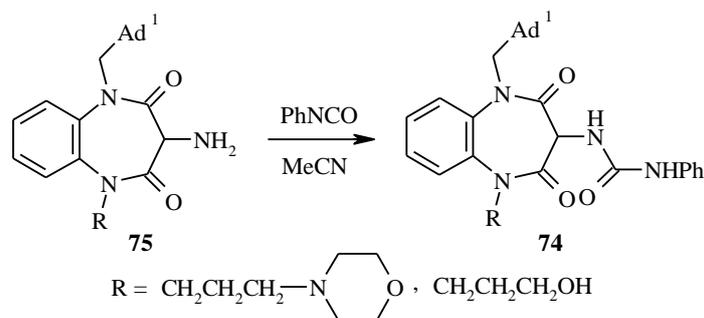
Изучено гомолитическое адамантирование протонированных 2-алкилсульфонилпиридинов **72** и показано, что реакция с 1-адамантильным радикалом, образующимся в результате катализируемого ионами серебра окислительного декарбоксилирования адамантан-1-карбоновой кислоты, протекает региоселективно с образованием 4-(1-адамантил)-2-сульфонилпиридинов **73** [61].



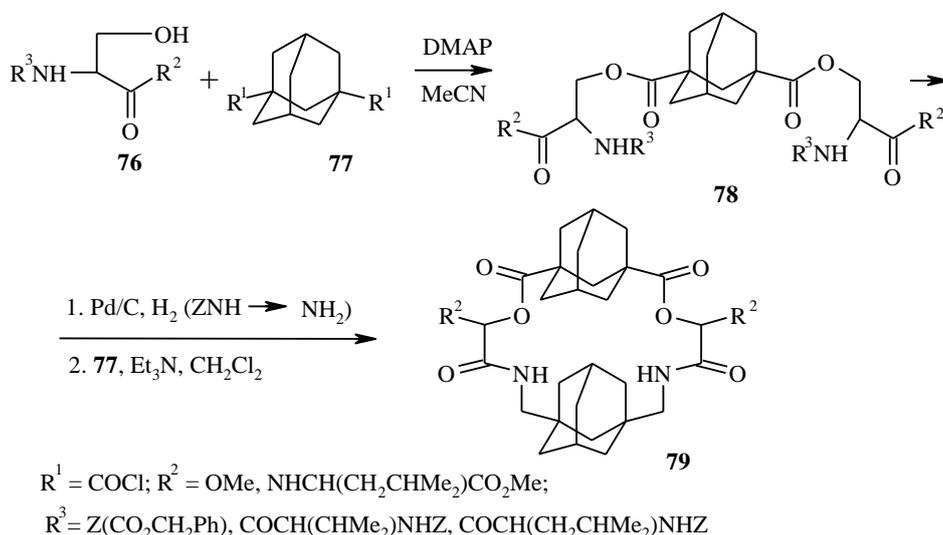
Реакцией 5-нитро-2-хлорпиридина с 1-аминоадамантаном (**7**) или 2-амино-5-нитропиридина с 1-хлорадамантаном получен 2-(1-адамантил-амино)-5-нитропиридин как компонент новых органических нелинейных оптических материалов [62]. Взаимодействие амина **7** с 2-хлорметилпиридином использовано в синтезе N-(1-адамантил)-N,N-бис(2-пиридилметил)-амина – нового тридентатного лиганда [63].

Другие гетериладамантаны

Среди других гетероциклических систем с адамантильным фрагментом описан синтез энантиомерно чистых N-[1-(1-адамантилметил)-2,4-диоксо-5-R-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]-N-фенилмочевин **74** как потенциальных антагонистов холецистокинина В взаимодействием рацемических аминов **75** с фенилизоцианатом в сухом ацетонитриле [64].

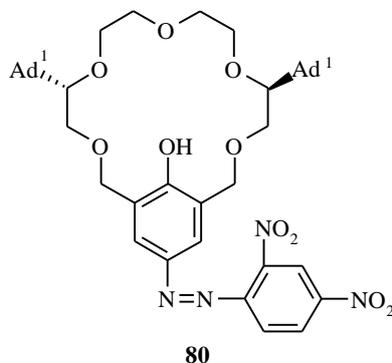


Осуществлен синтез и нового класса макроциклических депсипептидов с адамантильными фрагментами, способных транспортировать ионы Na, Ca и Mg через мембраны. Так, например, простым двухстадийным синтезом, включающим конденсацию N,C-защищенных оксиаминокислот или пептидов **76** с 1,3-адамантандикарбонилдихлоридом **77** получены производные **78**, которые после снятия N-защиты и повторного взаимодействия с **77** превращены в циклодепсипептиды **79** [65].



С целью изучения зависимости инверсии энантиомерной селективности от температуры в сложных оптически активных азофенольных краун-эфирах реакцией (*S*)-1-(1'-адамантил)этан-1,2-диола с 1,3-бис(бромметил)-2,5-диметоксibenзолом в сухом ТГФ в присутствии NaH

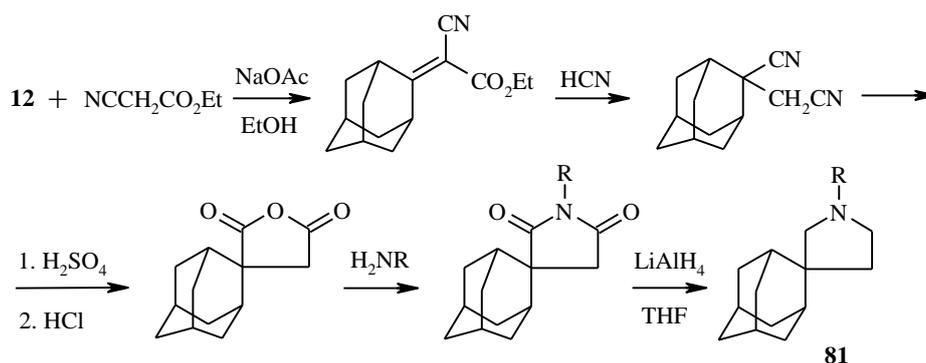
синтезирован в энантимерно чистой форме [(5*S*,13*S*)-5,13-ди-(1'-адамантил)-19-(2',4'-динитрофенилазо)-3,6,9,12,15-пентаоксибицикло[15.3.1]-геныкозан-1(21),17,19-триен-21-ол (**80**) с выходом 66% [66].



НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕТЕРИЛАДАМАНТАНОВ

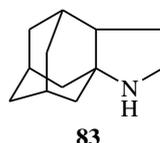
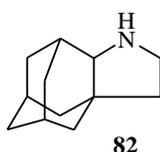
Как отмечено во введении, диапазон возможного практического применения адамантана и его производных необычайно широк. В этой связи особо следует подчеркнуть, что введением адамантильного радикала модифицировано большое количество препаратов, обладающих гипогликемическим, противоопухолевым, иммунодепрессивным, антибактериальным и фунгистатическим, гормональным, анальгетическим и жаропонижающим, противовоспалительным, желчегонным, антиаритмическим, седативным, противомаларийным, антихолинэстеразным, стимулирующим центральную нервную систему и другими свойствами, причем в ряде случаев это привело к значительному повышению их активности [67].

Открытие в 1964 г. противовирусной активности гидрохлоридов 1-аминоадамантана (фирменные названия – мидантан, амантадин, симметрел) [68, 69] и 1-(1-адамантил)этиламина (ремантадин), обладающего более широким спектром противовирусного действия, меньшей токсичностью, более выраженным терапевтическим эффектом и применяемого до настоящего времени [70–72], резко ускорило развитие прикладных исследований в области химии адамантана, о чем свидетельствует появление за 10 лет более 400 патентов по противовирусной активности его производных. Это же стимулировало широкий поиск биологически активных, в первую очередь противовирусных, соединений в ряду гетерил-адамантанов [8, 73–129]. Среди различных типов гетериладамантанов наиболее перспективными в этом плане являются спиросочлененные. Так, (2-адамантил)спиропирролидины **81** с различными алкильными, арилальными и другими заместителями, синтезированные по нижеследующей схеме, проявили высокую активность в отношении парагриппа Сендай, вирусов гриппа А и риновирусов [73, 74].



Наиболее перспективным среди них является N-метилзамещенный пирролидин **81** (R = Me), в 3 раза более активный, чем амантадин по отношению к вирусам гриппа А (Япония, Гонконг), а также проявляющий высокую активность против риновирусов (HGR), Коксаки А21 и вирусов парагриппа Сендай, в отношении которых амантадин неэффективен [74–76]. Показано также, что увеличение размера гетероцикла до шести- и семичленного, т. е. переход от адамантилспиропирролидинов к адамантилспиропиперидину или -азепану, хотя и несколько снижает, но не приводит к потере активности по отношению к вирусам гриппа [77–79].

Пирролидины с аннелированным адамантановым ядром также обладают высокой антивирусной активностью. Так, адамантано[2,1-*b*]пирролидин (**82**), адамантано[1,2-*b*]пирролидин (**83**) и их производные не только показали высокую активность по отношению к вирусам гриппа А, но подавляли репликацию печеночного вируса МНV и вируса гепатита [80–85].



Антивирусная активность обнаружена у ряда производных других гидрированных гетероциклов, содержащих адамантильный радикал – производных пиперидина, пиперазина, азиридина [86, 87], изоксазолина [88], гексагидропиримидина, причем последние активны против вируса гриппа типа N2N₂A/Сингапур [89].

Антивирусной активностью обладают также многие гетероароматические соединения с адамантильным заместителем. Так, ряд патентов посвящен производным адамантил-1,2,3- и -1,3,4-тиадиазола [90–95] (см. также [96–98]), тиазола [94, 99–101], бензотиазола [102], триазола [103], пиразола [104], пиримидина [104–108], хинолина [109,110] и хиноксалина [111], обладающих активностью против различных типов вирусов. Высокую активность по отношению к арбовирусам, но слабую против вирусов осповакцины проявили адамантиловый и адамантилметилловый эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот и их N-окиси [112, 113]. Отмечена также антивирусная активность адамантилзамещенных

N-метилимидазола [114], 3-амино-1-метил-1H-пиразоло[3,4:4',5']тиено-[2,3-*b*]пиридина [115], пурина [116], а также других гетероциклических систем, упомянутых, в частности, в патентах [117–120] и работах [121–126].

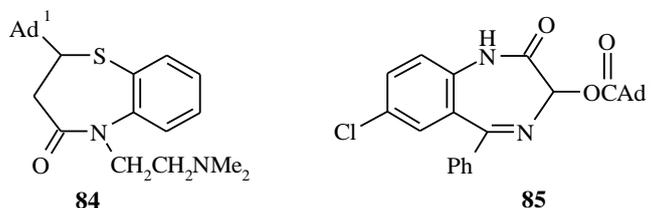
Привлекают внимание полимерные соединения, в том числе водорастворимые, включающие гетериладамантильные фрагменты и проявляющие антивирусную активность [127–129].

Достаточно интенсивно проводятся исследования по поиску психотропных гетериладамантанов в двух направлениях введением адамантильного радикала в известные нейротропные препараты или путем поиска новых высокоактивных соединений среди различных N-гетероциклов с адамантильным заместителем.

Первое направление на основе имеющихся данных представляется менее перспективным, чем второе. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что замена в молекуле проциклидена циклогексильного фрагмента на адамантильный не только не привела к усилению активности, но и вызвала потерю антихолинэргического эффекта [130], а продукт взаимодействия изатина и (1-адамантил)метилкетона имел меньшую противосудорожную активность по сравнению с продуктом из изатина и ацетона [131]. Не обнаружено заметной активности у производных адамантилкарбоновой кислоты [132] и ее эфира с 3-метил-1-фенил-1-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина [133], хотя у адамантильного аналога меперидина анальгетический эффект выражен ярче и его действие продолжительнее [134].

Более перспективным представляется синтез разнообразных адамантилзамещенных какой-либо одной гетероциклической системы. Так, например, осуществлен синтез замещенных бензотиазепинонов, в которых адамантильный фрагмент либо находится в боковой цепи, связанной с атомом азота [135], либо спиросочленен в положении 2 гетероциклической системы [136, 137] или же введен вместо фенильного фрагмента в структуру известного антидепрессанта – тиазесима, причем получен в 1.5 раза более селективный препарат **84** [138, 139].

Отметим в этой связи и работы по синтезу амидов и сложных эфиров адамантан-1-карбоновой и адамантан-1-уксусной кислот с целью создания психотропных средств пролонгированного действия [67, 140]. Среди них эфир 1,4-бензодиазепинона-2 (**85**) обладает рядом преимуществ по сравнению с известным препаратом этого класса – оксазепамом [140–142].

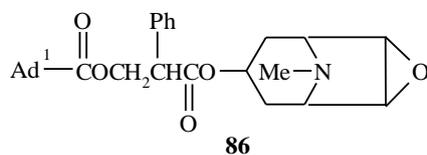


С целью поиска новых антидепрессантов был осуществлен синтез и изучены свойства адамантано[2,1-*b*][1,5]бензодиазепина [143] и производных фенотиазина, феноксазина и дибензоксазепина [144–151], а также азабициклогексанов [152, 153], содержащих адамантильный заместитель.

Характерные для амантадина противопаркинсоническая активность и угнетающее действие на ЦНС обнаружены и у ряда производных гетериладамантанов, 1,2-диметиладамантано[2,1-*b*]пирролидина [154], адамантано[2,1-*b*]пирролидин-5-она [155], адамантано[2,1-*b*]дигидропиридазин-6-онов [156, 157], 2-бром-1-метилпиперидинометиладамантана [158]. Высокой противопаркинсонической активностью, позволяющей рекомендовать его к применению, обладает ω -N-пиперидинилпропилиденадамантиан, причем его глюкоуронид в 15 раз менее токсичен, чем амантадин [159]. Отмечена более высокая, чем у фенилбутазона, противосудорожная активность адамантиламиноалкил(ацил)пиперидиниевых солей при инъекциях, хотя при приеме *per os* результат противоположный [160].

Действием на ЦНС обладают также 1-(1-адамантил)азиридин [161], гидрохлориды N-[2-(1-адамантил)этил]- и N-[3-(1-адамантил)пропил]пирролидина, N-[2-(1-адамантил)этил]пиперидина [162] и N-(1-адамантил)капролактама [163], 4,4-диарил-1-(1-адамантил)пиперидины [164] и многие другие производные гетериладамантанов (см., например, [165–170]). Специфическую активность в отношении ЦНС проявляют замещенные N-(1-адамантил)- и N-(1-адамантилметил)пиперазины [171, 172], которые, в частности, предотвращают катаlepsию, вызванную нейролептиками [173]. Кроме того, соединения этого ряда, имеющие при втором атоме N фенилаллильную группировку, рекомендованы к применению в случае церебральных травм [174, 175].

Психостимулирующей активностью обладают (1-адамантил)-4-(3-нитрофенил)пиримидин-2-он [176] и N-адамантиламиды никотиновой и изоникотиновой кислот [177, 178]. N-Адамантиламиды 1-алкил-2-иминобензимидазолин-3-уксусной кислоты, обладая небольшой токсичностью, также проявляют психостимулирующую активность, что выражается в повышении физической работоспособности и усилении спонтанной двигательной активности [179]. O-(1-Адамантилкарбонил)скополамин (**86**) наряду со стимулированием ЦНС проявляет высокую антихолинэргическую и другие виды активности [180, 181]. Антихолинэргической активностью обладают и некоторые производные (2-адамантил)спиро-2'-(5'-амино-1',3'-диоксана) [182]. Производные пиперазина, содержащие адамантильный заместитель, обладают свойствами транквилизаторов [183, 184].



Многие гетероциклы с адамантильным фрагментом: производные имидазола [185], бензимидазола [186], пиразола [187], изоксазола [106], изоксазолина [188], тиазолидин-4-она [189], изотиазолин-3-она [190], 1,2,4-триазола [191], 1,2,3-тиадиазола [94], пиперазина [192], пиридина и хинолина [165] имеют выраженные антибактериальные свойства.

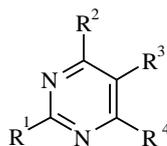
Антибактериальные свойства отмечены также у ряда адамантоильных производных нуклеозидов [193]. Однако следует отметить, что отсутствие количественных оценок активности в отдельных патентах и сообщениях не позволяет сделать заключение об их преимуществах по сравнению с известными антибактериальными препаратами, а для 1- и 2-адамантиламидов 2-оксо-4-фенилпирролидин-1-уксусной кислоты [194] и адамантилзамещенных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5,7-дионов [195] отмечено, что введение адамантоильного заместителя вместо алкильного снижает активность. В то же время, при сохранении высокой активности по отношению к стафилококкам на уровне 1 мкг/мл у производных адамантилглицина [196], 0.78 мкг/мл у адамантоилированных или адамантилацетилованных цефалоспоринов [197] и 0.1 мкг/мл у адамантилоксиацетилованных пеницилинов [198] эти соединения приобретают повышенную стойкость к пенициллазе [199–201]. 1Н-Тетразол-5-тиолы запатентованы как промежуточные продукты в синтезе цефалоспоринов и пенициллинов [202].

Ряд патентов и сообщений посвящен анальгетическим, гипотензивным и противовоспалительным свойствам гетериладамантанов, среди которых представлены производные адамантилзамещенных 1,2,4-триазинов [203, 204], 2,4,6-триазинов [205], имидазолинов [163], морфолинов [206], 1,4-дигидрохиназол-2-онов [207], капролактама [163], пиридоиндолов [208], азабицикло[3,1,1]гексанов [209], азабицикло[3,2,1]октанов [210], а также диоксаазабициклов [211].

Антигипертензивная активность обнаружена у адамантилсодержащих производных хиназолина [212–214], пиридазина [215, 216], бензимидазола [217] и пиразина [218].

Известно применение гетериладамантанов в качестве иммуномодуляторов. Так, адамантоилирование цитарабина увеличивает длительность иммунодепрессивного эффекта до 20 дней после инъекции, хотя и снижает его в 5 раз [219]. Сообщено также, что бис[N-(1-адамантил)- или -(2-адамантил)]пиперазиды алифатических дикарбоновых кислот в дозах 1/100 LD снижают выработку антител в 3 раза [166, 220]. С другой стороны, N-адамантилзамещенные производные пирролидона [221], как и 2-арил-4-адамантоилкарбамоил-5-гидроксиимидазолы [222] проявляют иммуностимулирующую активность.

Интенсивно развиваются исследования противоопухолевой активности среди различных производных гетериладамантанов. Так, довольно высокой активностью обладают 2,6-диамино-8-(1-адамантил)- и -(1-адамантилметил)пурины [223], хотя они и не выделялись среди других алкилзамещенных аминопуринов [224]. Проведено изучение противоопухолевой активности производных адамантилпиримидинов [225–238] и обнаружено, в частности, что производные пиримидина **87** ($R^1 = R^2 = OH$, $R^3 = Ad^1$, $R^4 = H$) ингибируют печеночную фолатредуктазу и проявляют цитостатический эффект на опухолевые клетки [227], а соединения **87** ($R^1 = R^2 = NH_2$, $R^3 = Ad^1$, $R^4 = Alk$) рекомендованы в качестве противоопухолевых препаратов [229, 233], причем в случае $R^4 = Et$ активность в 30 раз превышает активность метотрексата [229]. Замена в этом соединении 1-адамантила на алкильные заместители значительно уменьшает противоопухолевую активность [230].

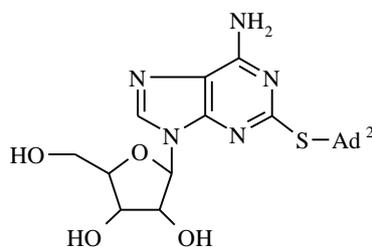


87

$R^1, R^2 = \text{OH}, \text{NH}_2; R^3 = \text{Ad}^1, \text{NHAd}^1; R^4 = \text{Alk}, \text{H}, \text{OH}$

Проведенные среди других гетериладамантанов испытания показали, что в отношении внутрицеребральной лейкемии L-1210 P,P-бис(1-азиридинил-1)-N-(1-адамантил)фосфорамид по сравнению с триэтиленфосфорамидом быстрее выводится из мозга [239, 240], а 4-(1-адамантоилокси)-5-карбамоилимидазол замедляет рост карциномы Эрлиха и других злокачественных опухолей [241]. Обнаружено также, что среди эфиров 3-гидроксипиридинов в отношении *Leucemia limfocitica* P-388 активны производные пропионовой и бензойной кислот, в то время как соответствующий адамантоат неактивен [242]. Адамантиламидное производное метотрексата в отношении лейкемии L-1210 в 2–4 раза менее активно, чем сам метотрексат [243]. Активность против лейкемии P-388 проявили также 2-адамантилзамещенные тиазола [244].

Перспективным направлением при поиске новых противоопухолевых препаратов является модификация фармакологически активных нуклеозидов, при которой возможно введение липофильного заместителя либо в азотистый гетероцикл, либо в углеводный фрагмент. Первый путь реализован только на примере взаимодействия 2-тиоаденозина с 2-бромадамантаном в присутствии натрия в среде ДМФА, в результате которого образуется S-(2-адамантил)-2-тиоаденозин (**88**) – ингибитор агрегации тромбоцитов [245].

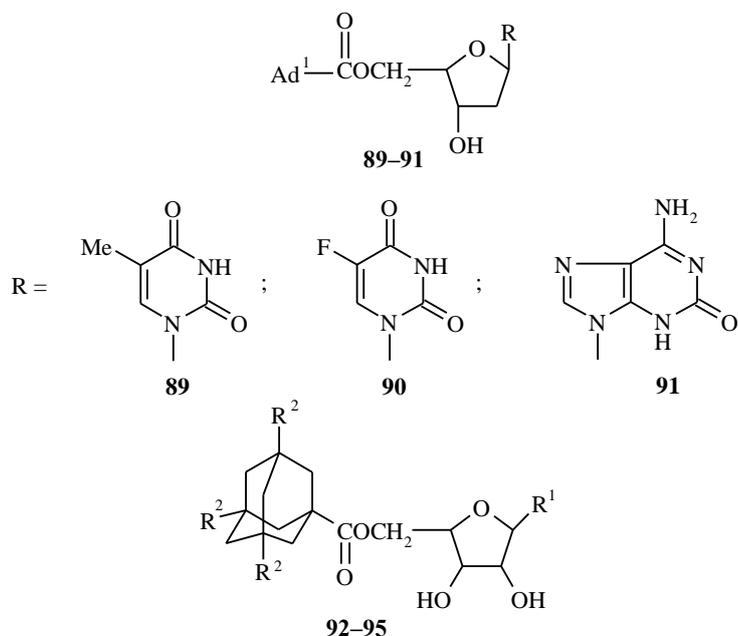


88

Осуществлен синтез модифицированных изотиоцианатами аналогов нуклеозидов, содержащих адамантильный фрагмент, однако данных о биологической активности полученных соединений в работе приведено не было [246].

Второй путь оказался более перспективным при поиске новых противоопухолевых препаратов. Так, из нуклеозидов и хлорангидрида адамантан-1-карбоновой кислоты были синтезированы 5'-O-адамантоильные производные дезоксирибонуклеозидов (тимидина **89**, 5-фтор-2'-дезоксиридина **90**, 2'-дезоксаденозина **91**) и рибонуклеозидов (аденозина **92**,

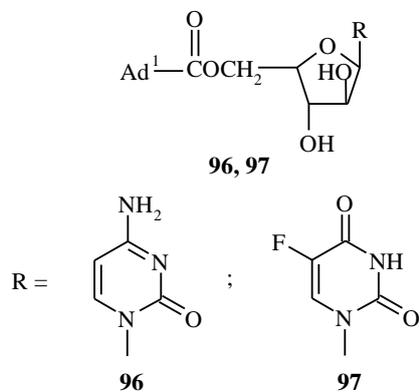
инозина **93**, 6-тиоинозина **94** и 6-азауридина **95**) [247, 248]. Установлено, что адамантоильные производные **90**, **94** и **95** обладают, как и исходные нуклеозиды, противоопухолевой и противовирусной активностью, причем соединение **94**, в отличие от исходного 6-тиоинозина и его триацетата, ингибирует образование антител и проявляет повышенную иммунодепрессивную активность [247].



R^1 = аденин (**92**), гипоксантин (**93**), 6-меркаптопурин (**94**), азауридин (**95**); R^2 = H, Me

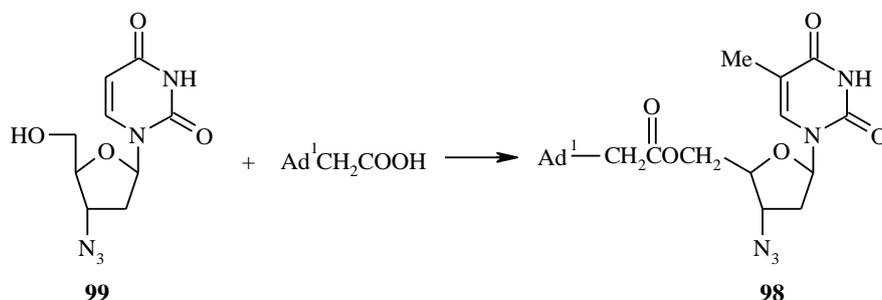
Адамантоильный фрагмент введен и в известный антилейкемический препарат – 1- β -D-арабинофуранозилцитозин [249–252]. Полученный при этом 5'-O-адамантоиларабинофуранозилцитозин (**96**) является перспективным терапевтическим препаратом [250].

Цитостатический эффект обнаружен у 5'-O-(1-адамантоил)- β -D-ксилофуранозил-5-фторурацила (**97**) [253].

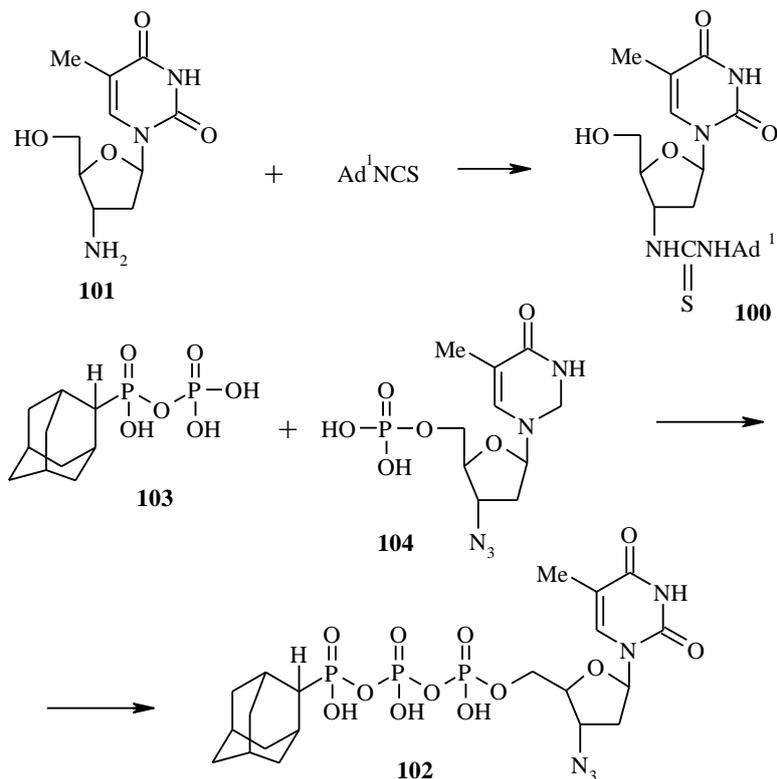


С целью поиска новых противоопухолевых препаратов (1-адамантил)-дихлорфосфонат вводился в реакции с тимидином [254], уридином, 5-бромуридином, 5'-фтор-5'-дезоксиринидином [255–257], 6-азауридином [257], аденозином и 9-β-D-рибофуранозил-6-метилмеркаптопурином [258]. В большинстве случаев при этом наблюдалось образование сложных смесей циклических и ациклических адамантилфосфонатов. Аналогично протекает реакция и с пириимидиновыми нуклеозидами [256]. Противоопухолевая активность среди адамантилзамещенных фосфорилированных нуклеозидов найдена у 5'-О-(1-адамантилалкил)фосфорилпроизводных 1-β-D-арабинофуранозилцитозина [259]. Осуществлена также трехкомпонентная конденсация инозиндальдегида, пропандиенфосфонистой кислоты и 1-аминометиладамантана или 2,2'-бис(аминометиладамантана), приведшая к образованию 9-[(1',4'-морфолил)-3'-окси-N'-(1-адамантилалкил)-5'-пропандиенфосфинат-6'-оксиметил-2']гипоксантинов, обладающих противовирусной активностью в отношении РНК- и ДНК-содержащих инфекционных и онкогенных вирусов [260].

Японские исследователи разработали метод синтеза производных 3'-азидо-3'-дезокситимидина (АЗТ), содержащих фрагмент адамантиана в положении 5' нуклеозида [261]. Изучение биологического действия сложного эфира **98**, полученного из азидотимидина **99** и (1-адамантил)-уксусной кислоты, показало, что его концентрация в паренхиматозной ткани головного мозга в 18 раз превышает величину, полученную в сравнительном эксперименте с АЗТ. Следовательно, введение фрагмента адамантиана в АЗТ облегчает транспорт этого лекарственного средства в ткани головного мозга, куда проникает вирус СПИДа и поражает ЦНС [262].



С целью поиска новых антиспидовых препаратов осуществлен синтез 3'-(1-адамантил)тиоуреидопроизводного тимидина (**100**) взаимодействием 3'-амино-2'-дезокситимидина (**101**) с (1-адамантил)изотиоцианатом [263] и 5'-γ-(2-адамантилфосфонил)-α,β-дифосфата азидотимидина (**102**) конденсацией (2-адамантилфосфонил)фосфата (**103**) с монофосфатом азидотимидина **104** [264].



Среди других биологических свойств гетериладамантанов отметим туберкулостатическую активность адамантилзамещенных изоксазолинов [89, 188], антиаритмическую – адамантилтетразолов [265], антималярийную – (1-адамантиламино)хинолинов [266], седативную – производных фуротриазинов [267]. Сложные эфиры N-оксидов пиридинкарбоновых кислот, содержащих адамантильный радикал, перспективны для лечения гиперлипидемии [268]. Биологическая активность адамантилзамещенных гетероциклов отмечена в ряде других работ (см., например, [269–277]).

В меньшей степени изучен потенциал гетериладамантанов для использования в сельском хозяйстве. В этом направлении запатентованы 4-(1,2,4-оксадиазолил-3)фенилизотиоцианаты, в том числе содержащие адамантильный радикал, как антигельминтные средства для животных [278, 279]. В качестве фунгицидов могут быть использованы производные имидазола [185], триазина [280], тиазола [189], изотиазола [192] и бензотиазолина [281], содержащие адамантильный фрагмент. Запатентованы адамантилзамещенные 5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазины, которые в дозе 12,5–400 г/га обладают до- и послевсходовой гербицидной активностью [282]. Проведенные испытания рострегулирующей способности адамантиламинопроизводных 2,4,6-триамино-5-нитропиримидинов показали, что в большинстве случаев введение адамантильного радикала усиливает стимулирующие свойства либо ослабляет фитотоксичность препаратов [283].

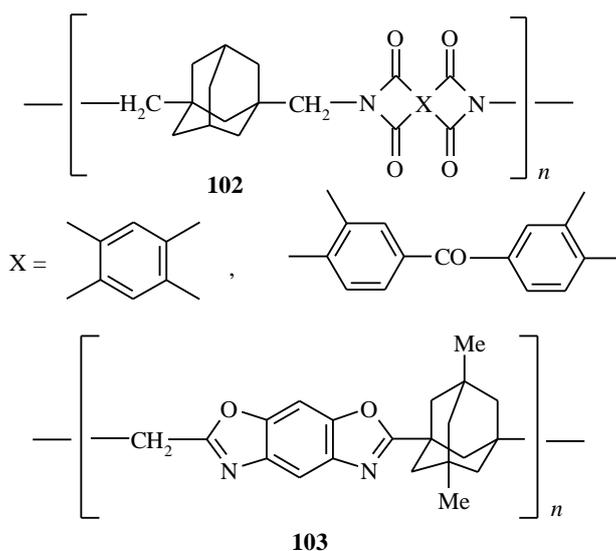
В заключение рассмотрения практической полезности гетериладамантанов отметим способность производных адамантилиденянтарного ангидрида и адамантилиденсукцинимиды изменять окраску под действием УФ облучения, что делает их перспективными для голографии [284].

Значительным практическим потенциалом обладают мономеры с гетериладамантильными фрагментами для приготовления гетероцепных полимеров [285–305]. Так, например, гомо- и сополимеризация 5-(1-адамантил-окси)-2Н-пирролона-2 с различными виниловыми мономерами приводит к полимерам, в которых при УФ облучении происходят фотохимические превращения [295].

Полимеризацией адамантилсодержащих эпоксидов в присутствии триизо-бутилалюминия и триацетилацетоната алюминия получены полиэпоксиды, предложенные в качестве присадок к смазочным маслам и адгезионным компонентам [296, 297]. По термостойкости полиэпоксиды на основе адамантана и 1,1-диадамантила превосходят полиэпоксиды с изопропилиденовыми группами, температура размягчения адамантановых эпоксидов 250 и 220 °С соответственно, а изопропилиденового – 180 °С, начало потери массы у первых 390 °С, а у последнего 340 °С [295–300].

Не меньший практический интерес представляют полиимиды **102** – циклоцепные полимеры с адамантиленовыми группировками, получаемые из диангидридов ароматических тетракарбоновых кислот и диаминов адамантанового ряда [301, 302]. Они обладают той же термической стабильностью, что и ароматические полиимиды, но, в отличие от последних, не окрашены. К их достоинствам относится также устойчивость к гидролизу, органическим растворителям, активным химическим реагентам, нагреванию, размягчение при нагревании и возможность переработки прессованием или поливом из раствора.

Не менее ценными свойствами обладают адамантилсодержащие полибензоксазолы **103**, получаемые низкотемпературной поликонденсацией хлорангидрида 5,7-диметиладамантан-1,3-дикарбоновой кислоты и 3,3'-дигидроксбензидина [303]. Полимер **103** бесцветен, растворим в воде и при нагревании до 500 °С теряет только 10 вес.%. Недавно сообщено о получении новых растворимых адамантилсодержащих полиимидов и сополиимидов, отличающихся повышенной гидролитической устойчивостью [304, 305].



Интенсивное развитие химии гетериладамантанов, обусловленное как теоретическим, так и особенно практическим интересом к гетероциклам, содержащим адамантильный фрагмент, является гарантией дальнейшего прогресса в этой области органической химии. В настоящее время библиография, посвященная синтезу и изучению свойств гетериладамантанов, насчитывает свыше 700 наименований. Поэтому исследователи, работающие в области химии гетероциклических соединений и интересующиеся направленным синтезом биологически активных веществ, включающих адамантановый фрагмент, испытывают определенные трудности, обусловленные отсутствием работ, обобщающих данные по методам синтеза, реакционной способности и практическим свойствам таких соединений. Надеемся, что опубликованные нами ранее обзоры [11–13] и данная работа сумеют восполнить этот пробел и будут полезны широкому кругу химиков-органиков.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Landa, V. Machacek, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **5**, 1 (1933).
2. A. Grozier, *Rev. Inst. fr. petrole.*, **11**, 1232 (1956).
3. H. Stetter, *Angew. Chem.*, **66**, 217 (1954).
4. H. Stetter, *Angew. Chem.*, **74**, 361 (1962).
5. S. H. Padeya, *Indian J. Pharm.*, **33**, 1 (1971).
6. В. В. Севостьянова, М. М. Краюшкин, А. Г. Юрченко, *Успехи химии*, **39**, 1721 (1970).
7. R. S. Rigan, P. R. Schleyer, *Fortshr. Chem. Forsh.*, **18**, 3 (1971).
8. С. Д. Исаев, А. Г. Юрченко, С. С. Исаева, *Физиол. актив. вещества*, **15**, 3 (1983).
9. М.-Г. А. Швехгеймер, *Успехи химии*, **65**, 603 (1996).
10. М.-Г. А. Швехгеймер, *ХТС*, 435 (1997).
11. В. П. Литвинов, М.-Г. А. Швехгеймер, *ЖОрХ*, **33**, 1447 (1997).
12. М.-Г. А. Швехгеймер, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **35**, 183 (1999).
13. В. П. Литвинов, М.-Г. А. Швехгеймер, *ЖОрХ*, **36**, 329 (2000).
14. I. A. Abu-Yousef, D. N. Harpp, *J. Org. Chem.*, **62**, 8366 (1997).
15. I. A. Abu-Yousef, D. N. Harpp, *Sulfur Rep.*, **20**, 1 (1997).
16. В. В. Кузнецов, Н. Н. Махова, И. И. Червин, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН. Сер. хим.*, 861 (1997).
17. Н. Н. Махова, В. В. Кузнецов, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1870 (1996).
18. R. Bonneau, V. Hellrung, M. F. Liu, *J. Photochem. Photobiol. A*, **116**, 9 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 181944 (1998).
19. Пат. США 5721370; *Chem. Abstr.*, **128**, 192641 (1998).
20. Пат. США 5763681; *Chem. Abstr.*, **129**, 54136 (1998).
21. Пат. США 5869699; *Chem. Abstr.*, **130**, 168358 (1999).
22. Пат. Япония 1087651; *Chem. Abstr.*, **128**, 294773 (1998).
23. H. Akhavan-Tafti, Z. Eickholt, R. S. Handley, M. P. Pekins, K. S. Rashid, P. Schaap, in *Proc. 9th Int. Symp. Biolum. Chemilumin.*, 1996, 497; *Chem. Abstr.*, **128**, 75031 (1998).
24. W. Adam, D. Reinhardt, *Lieb. Ann.*, 1359 (1997).
25. W. Adam, D. Reinhardt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1453 (1997).
26. T. Imanishi, Y. Ueda, M. Minagawa, N. Hoshino, K. Miyashita, *Tetrah. Lett.*, **38**, 3967 (1997).
27. T. Imanishi, Y. Ueda, R. Tainaka, K. Miyashita, N. Hoshino, *Tetrah. Lett.*, **38**, 841 (1997).

28. L. Lopez, G. M. Farinola, A. Nacci, S. Sportrilli, *Tetrahedron*, **54**, 6939 (1998).
29. J. Nakayama, R. Hasemi, K. Yoshimura, Y. Sugihara, S. Yamaoka, N. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **63**, 4912 (1998).
30. И. Н. Ягушкина, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ЖОрХ*, **30**, 1072 (1994).
31. С. М. Алдошин, А. Н. Утенышев, А. В. Метелица, М. И. Княжанский, О. Т. Ляшик, Е. А. Медянцев, В. И. Минкин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2301 (1996).
32. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХТС*, 249 (1994).
33. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХТС*, 621 (1994).
34. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХТС*, 1038 (1994).
35. Н. В. Макарова, Автореф. дис. канд. хим. наук, Самара, 1996.
36. А. С. Гаврилов, Е. Л. Голод, *ЖОрХ*, **35**, 1260 (1999).
37. M. Kagi, G. Mloston, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.*, **72**, 678 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 16088 (1998).
38. А. К. Ширяев, И. К. Моисеев, В. А. Попов, *ЖОрХ*, **28**, 418 (1992).
39. A. Shirayev, Paul Kong Thoo Lin, I. K. Moiseev, *Synthesis*, 38 (1997).
40. А. К. Ширяев, И. Ю. Крыслов, И. К. Моисеев, *ЖОрХ*, **36**, 458 (2000).
41. А. К. Ширяев, в кн. *Органический синтез и комбинаторная химия*. Тез. докл. Международн. конф., Звенигород, 1999, П-168.
42. PCT Int. Appl. WO 9632382; *Chem. Abstr.*, **126**, 18871 (1997).
43. PCT Int. Appl. WO 9841519; *Chem. Abstr.*, **129**, 275913 (1998).
44. Y. Okado, J. Wang, T. Yamamoto, T. Yakoi, Yu Mu, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 452 (1997).
45. PCT Int. Appl. WO 9749700; *Chem. Abstr.*, **128**, 102089 (1998).
46. Д. С. Зурабишвили, В. О. Ломидзе, Ш. А. Самсония, *ХТС*, 1646 (1997).
47. G. I. Yaganzo, J. D. Perez, M. A. Ferraris, R. M. Claramunt, P. Gabildo, D. Sanz, J. Elguero, *An. Quim. Int. Ed.*, **92**, 3 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 167136 (1996).
48. И. В. Брюханков, М. С. Певзнер, Е. Л. Голод, *ЖОрХ*, **28**, 1545 (1992).
49. В. В. Сараев, Т. П. Конакина, М. С. Певзнер, Е. Л. Голод, Б. И. Уграк, В. В. Качала, *ХТС*, 1078 (1996).
50. В. В. Сараев, Е. Л. Голод, *ЖОрХ*, **33**, 629 (1997).
51. В. В. Сараев, А. С. Гаврилов, Е. Л. Голод, *ЖОрХ*, **35**, 1093 (1999).
52. S. Papakonstantinou-Garoufalias, E. Flippatos, O. Todoulau, A. Tsantili-Kakoulidou, E. De Clarco, A. Lada-Chytiroglou, *Farmaco*, **52**, 707 (1997).
53. S. F. Nelsen, S. J. Klein, *J. Phys. Org. Chem.*, **10**, 456 (1997).
54. G. Mloston, T. Gendek, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.*, **72**, 66 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 230266 (1998).
55. G. Mloston, M. Celeda, H. Roesky, E. Parisini, J. T. Ahlemann, *Eur. J. Org. Chem.*, 459 (1998).
56. R. Huisgen, G. Mloston, K. Polborn, R. Sustmann, W. Sicking, *Lieb. Ann. Chem.*, 179 (1997).
57. A. Chimirri, S. Grasso, A.-M. Montforte, A. Rao, M. Zappala, *Farmaco*, **51**, 125 (1996).
58. C. Altomare, S. Gellamare, A. Carotti, M. L. Barreca, A. Chimirri, A.-M. Monforte, F. Gasparrini, C. Villani, M. Cirrili, F. Mazza, *Chirality*, **8**, 556 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 185766 (1997).
59. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, в кн. *Органический синтез и комбинаторная химия*. Тез. докл. Международн. конф., Звенигород, 1999, П-112.
60. Н. И. Авдюнина, Н. В. Климова, А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, В. М. Пятин, А. П. Сколдинов, И. В. Чернякова, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 2, 34 (1995).
61. И. А. Рыбакова, Е. Н. Прилежаева, В. П. Литвинов, в кн. *Химия и технология органических соединений серы*. Тез. докл. XX Всероссийской конф., Казань, 1999, 18.
62. Пат. Япония 10195053; *Chem. Abstr.*, **129**, 195575 (1998).
63. S. Dick, A. Weiss, *Z. Naturforsch.*, **B52**, 188 (1997).
64. G. Curotto, D. Donati, G. Finiza, A. Ursini, *Tetrahedron*, **53**, 7347 (1997).
65. D. Ranganathan, V. Haridas, K. Madhusudanan, R. Roy, R. Nagaraj, G. B. John, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11578 (1997).
66. K. Hirose, J. Fuji, K. Kamada, Y. Tobe, K. Noemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1649 (1997).
67. И. Е. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 3, 19 (1977).

68. J. S. Oxford, G. C. Schild, *Brit. J. Exp. Pathol.*, **48**, 235 (1967).
69. W. L. Davies, R. R. Gruner, R. T. Haff, J. M. McCachen, E. M. Neumayer, M. Paukshook, J. C. Watts, T. R. Wood, *Science*, No. 144, 862 (1964).
70. A. T. Dawkins, L. R. Gallager, Y. Togo, *J. Am. Med. Assoc.*, **203**, 1095 (1968).
71. M. Indulena, I. Kanele, G. M. Ryazantseva, D. Dzeguze, V. Kalnina, J. Polis., *Latv. PSR Zināt. Akad. Vēstis.*, No. 9, 98 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 92989 (1973).
72. Д. М. Злыдников, Ю. А. Романов, в кн. *Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа*, под ред. А. А. Смородинцева, Д. М. Злыдникова, ВНИИ гриппа, Ленинград, 1972, 71.
73. Пат. Нидерланды 6804904; *Chem. Abstr.*, **72**, 78545 (1970).
74. K. Lundhal, J. Schut, J. Schlatmann, O. Paerels, *J. Med. Chem.*, **15**, 129 (1972).
75. Asha Mathur, A. S. Beare, S. E. Reed, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **4**, 421 (1973).
76. J. L. Schlatman, in *Proc. 6th Intern. Congr. Chemoter.*, 1969, No. 2, 71.
77. Пат. ФРГ 1965481; *Chem. Abstr.*, **73**, 55986 (1970).
78. Пат. Великобритания 1264500; *Изобрет. за рубежом*, № 5, 20 (1972).
79. Пат. Франция 2034451; *Оф. Бюлл. Франции*, **1**, № 1/4, 75 (1971).
80. Пат. Франция 2013619; *Оф. Бюлл. Франции*, **5**, № 19/22, 110 (1970).
81. Пат. ФРГ 2043380; *Chem. Abstr.*, **75**, 20180 (1971).
82. Пат. Великобритания 1282581; *Изобрет. за рубежом*, № 15, 42 (1972).
83. Пат. Великобритания 1328696; *Изобрет. за рубежом*, № 6, 22 (1974).
84. Пат. ФРГ 1933869; *Chem. Abstr.*, **72**, 90276 (1970).
85. Пат. ФРГ 2064905; *Chem. Abstr.*, **76**, 140064 (1972).
86. Пат. США 3391142; *Chem. Abstr.*, **69**, 59281 (1968).
87. E. R. Talaty, A. E. Dupuy, *J. Med. Chem.*, **12**, 195 (1969).
88. О. А. Сафонова, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 1975.
89. Пат. Европа 358152; *Chem. Abstr.*, **113**, 78421 (1990).
90. Пат. Великобритания 1283745; *РЖХим.*, 8Н287 (1973).
91. Пат. США 3483204; *Chem. Abstr.*, **72**, 55462 (1970).
92. Пат. ФРГ 1950349; *Chem. Abstr.*, **75**, 36047 (1971).
93. Заявка Японии 448115; *Изобрет. за рубежом*, № 15, 171 (1973).
94. Пат. Япония 7027573; *Chem. Abstr.*, **74**, 3629 (1971).
95. Пат. Швейцария 512508; *РЖХим.*, 7Н323П (1972).
96. Д. Р. Дzeguze, М. К. Индулен, *Изв. АН ЛатвССР*, № 3, 39 (1973).
97. В. И. Бубович, в кн. *Вирусные ингибиторы и механизм их действия*, Зинатне, Рига, 1977, 19–23.
98. Д. Р. Дzeguze, М. К. Индулен, И. А. Конель, Г. М. Рязанцева, в кн. *Ингибиторы вирусов*, Зинатне, Рига, 1969, 130.
99. Пат. Япония 7138499; *РЖХим.*, 14Н508 (1972).
100. А. с. СССР 225198; *Б. И.*, № 27, 19 (1968).
101. Пат. Япония 7424265; *Chem. Abstr.*, **81**, 151650 (1974).
102. Пат. ГДР 133799; *Chem. Abstr.*, **92**, 6521 (1979).
103. Пат. США 3471491; *Chem. Abstr.*, **72**, 12772 (1970).
104. Пат. Япония 7207790; *Chem. Abstr.*, **77**, 5493 (1972).
105. Пат. ЧССР 142695; *Chem. Abstr.*, **77**, 88532 (1972).
106. Пат. ЧССР 142696; *Chem. Abstr.*, **77**, 114428 (1972).
107. Пат. Япония 75148366; *Chem. Abstr.*, **85**, 94396 (1976).
108. Пат. ФРГ 2511828; *Chem. Abstr.*, **84**, 44603 (1976).
109. Пат. Великобритания 1329447; *Изобрет. за рубежом*, № 16, 23 (1974).
110. Пат. Франция 2070165; *Оф. Бюлл. Франции*, **9**, № 39/42, 122 (1971).
111. Пат. Япония 7129147; *Chem. Abstr.*, **75**, 140893 (1971).
112. Г. И. Даниленко, В. И. Вотяков, И. А. Мохорт, О. Т. Андреева, М. Н. Шашихина, М. М. Тимофеева, Е. И. Боренко, Л. В. Денисова, И. В. Брускова, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 6, 70 (1977).
113. А. с. СССР 654614; *Б. И.*, № 12, 104 (1979).
114. R. Pellicciari, M. C. Floretti, P. Cogolli, M. Tiecco, *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 2103 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 156821 (1981).
115. Пат. США 4220776; *РЖХим.*, 8О120П (1981).
116. Пат. Европа 85424; *Chem. Abstr.*, **100**, 7067 (1984).
117. Пат. США 3573312; *Chem. Abstr.*, **74**, 141867 (1971).

118. Пат. США 3985803; *РЖХим.*, 14Н128П (1977).
119. Заявка Японии 5390505; *РЖХим.*, 23О85П (1980).
120. Заявка Японии 58135577; *РЖХим.*, 24О67П (1985).
121. A. Kreuzberger, H.-H. Schröderds, *Arch. Pharm.*, **308**, 161 (1975).
122. A. Kreuzberger, H.-H. Schröderds, *Arch. Pharm.*, **309**, 330 (1976).
123. Н. И. Митин, Н. А. Логуткин, В. Н. Старовойтова, Ф. А. Бодаев, Г. И. Даниленко, А. М. Александров, Е. И. Диколенко, Л. И. Еременко, А. С. Солодушенко, в кн. *Физиологически активные вещества*. Респ. межвуз. сб., Вып. 9, Наукова думка, Киев, 1977, 31.
124. З. В. Власова, Р. С. Беленькая, А. Е. Липкин, И. К. Моисеев, М. М. Тимофеева, Е. И. Бореко, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 7, 40 (1982).
125. V. Cody, W. J. Welsh, S. Opitz, S. P. Sakrewski, *QSAR Des. Bioact. Comp.* 241 (1984); *Chem. Abstr.*, **103**, 122604 (1985).
126. M. E. Gonzales, B. Alarcon, P. Cabildo, R. M. Claramunt, D. Sanz, J. Elguero, *Eur. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **20**, 359 (1985); *Chem. Abstr.*, **105**, 60566 (1986).
127. H. Ringsdorf, H. Ritter, H. Rolly, *Makromol. Chem.*, **177**, 741 (1976).
128. А. с. СССР 507592; *Б. И.*, № 11, 77 (1976).
129. И. М. Могилевич, Л. В. Глобова, В. М. Чуднов, *Изв. вузов, Химия и хим. технол.*, **23**, № 3, 84 (1986).
130. C. H. Cashin, T. M. Hoffen, S. S. Sainai, *J. Med. Chem.*, **15**, 853 (1972).
131. F. D. Pop, R. Parson, B. E. Donegan, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 235 (1980).
132. Пат. ФРГ 2803583; *Chem. Abstr.*, **92**, 164149 (1980).
133. Пат. США 4349472; *Chem. Abstr.*, **98**, 53716 (1983).
134. A. N. Voldeng, C. A. Bradley, R. D. Kee, T. L. King, F. L. Melder, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1053 (1968).
135. Пат. Великобритания 1198853; *Chem. Abstr.*, **73**, 77295 (1970).
136. Пат. ФРГ 2011364; *Chem. Abstr.*, **73**, 120696 (1970).
137. Пат. США 3639666; *Изобрет. за рубежом.*, № 4, 220 (1972).
138. Пат. ФРГ 1950092; *Chem. Abstr.*, **72**, 132812 (1970).
139. V. L. Narayanan, *J. Med. Chem.*, **15**, 682 (1972).
140. А. В. Богатский, С. А. Андронати, З. И. Жилина, С. Д. Исаев, А. Г. Юрченко, в кн. *Химия и перспективы применения углеводов ряда адамантана и родственных соединений*. Тез. Украинской респуб. конф., Киев, 1974, 20.
141. А. В. Богатский, С. А. Андронати, З. С. Жилина, С. Д. Исаев, А. Г. Юрченко, *ХГС*, 848 (1977).
142. А. В. Богатский, З. И. Жилина, С. А. Андронати, С. Д. Исаев, А. Г. Юрченко, Ю. И. Вихляев, Е. А. Клыгуль, Н. Я. Головенко, С. С. Исаева, в кн. *Физиол. актив. вещества*. Респуб. межвуз. сб., Вып. 11, Наукова думка, 55 (1979).
143. J. K. Chakrabati, T. M. Notten, D. E. Tupper, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 705 (1978).
144. Н. В. Климова, Л. Н. Лаврова, Г. В. Пушкарь, М. И. Шмарьян, А. П. Арендарук, А. П. Сколдинов, *Хим.-фарм. журн.*, **9**, № 11, 8 (1975).
145. Пат. США 3320248; *Chem. Abstr.*, **68**, 59612 (1968).
146. Пат. США 3320249; *Chem. Abstr.*, **68**, 59566 (1968).
147. Пат. Великобритания 1198852; *Chem. Abstr.*, **73**, 77294 (1970).
148. Пат. США 3928332; *Chem. Abstr.*, **74**, 105651 (1976).
149. В. Т. Но, L. F. Englert, M. L. McKenna, *J. Med. Chem.*, **19**, 850 (1976).
150. H. L. Yale, *J. Med. Chem.*, **20**, 302 (1977).
151. И. Ф. Спаская, И. П. Лапин, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 4, 24 (1976).
152. Пат. Бельгия 893707; *Chem. Abstr.*, **99**, 22310 (1983).
153. Пат. США 4435419; *Chem. Abstr.*, **101**, 38344 (1984).
154. Пат. Франция М 7474; *Chem. Abstr.*, **75**, 76269 (1971).
155. Пат. США 3654301; *Изобрет. за рубежом.*, № 19, 175 (1972).
156. Пат. США 3627764; *Chem. Abstr.*, **76**, 85831 (1972).
157. Пат. США 3746761; *РЖХим.*, 10Н238П (1974).
158. Пат. Великобритания 1507672; *Chem. Abstr.*, **89**, 179839 (1978).
159. Пат. США 3876766; *Chem. Abstr.*, **83**, 183400 (1975).
160. G. Tsatsos, F. Costakis, S. Casadio, B. Lumachi, E. Marazzi-Uberti, *Ann. pharm. franc.*, **27**, 363 (1969).
161. Пат. Бельгия 646581; *РЖХим.*, 1Н299П (1969).

162. Пат. Австрия 305973; *РЖХим.*, 7Н280П (1974).
163. Пат. ГДР 200619; *Chem. Abstr.*, **99**, 175767 (1983).
164. Пат. ФРГ 2822360; *Chem. Abstr.*, **90**, 121436 (1979).
165. Н. С. Козлов, Г. П. Коротышева, в кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений*. Тез. Всесоюз. конф., Волгоград, 1992, 158.
166. Л. И. Дуракова, Н. В. Климова, И. Е. Ковалев, Л. Н. Лаврова, А. П. Сколдинов, Д. А. Харкевич, М. И. Шмарьян, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 5, 26 (1980).
167. Заявка Японии 77144680; *Chem. Abstr.*, **88**, 136676 (1978).
168. Н. И. Авдюнина, И. М. Зиновьева, В. А. Анисимова, Б. М. Петин, Н. В. Климова, Р. Ф. Большакова, С. И. Морозов, в кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений*. Тез. Всесоюз. конф., Волгоград, 1992, 155.
169. Пат. США 3766262; *Chem. Abstr.*, **80**, 3845 (1974).
170. Пат. США 4183931; *РЖХим.*, 18О93П (1980).
171. С. К. Германе, Я. Ю. Полис, Л. Я. Кариня, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 3, 66 (1977).
172. С. К. Германе, Л. Я. Кариня, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 6, 95 (1978).
173. Ю. И. Вихляев, О. В. Ульянова, Т. А. Воронина, Н. В. Климова, Н. Л. Лаврова, М. И. Шмарьян, А. П. Сколдинов, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 3, 59 (1980).
174. Пат. ФРГ 2600668; *Chem. Abstr.*, **85**, 108674 (1976).
175. Пат. США 4001223; *Chem. Abstr.*, **85**, 108675 (1976).
176. Пат. ФРГ 2142385; *Chem. Abstr.*, **77**, 5510 (1972).
177. Г. И. Даниленко, Н. А. Мохорт, Ф. П. Тринус, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 8, 51 (1976).
178. Н. М. Зайцева, Н. В. Климова, Н. И. Авдюнина, Л. Д. Смирнов, И. С. Морозов, Н. П. Быков, Б. М. Пятин, А. А. Хранилов, Н. А. Милитарова, в кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности*. Тез. Всесоюз. конф., Киев, 1986, 149.
179. Н. И. Авдюнина, Р. Ф. Большакова, С. И. Морозов, Н. П. Быков, Н. В. Климова, Б. М. Пятин, А. А. Хранилов, Н. А. Милитарова, в кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности*. Тез. Всесоюз. конф., Киев, 1986, 150.
180. R. V. Moffet, *J. Med. Chem.*, **12**, 715 (1969).
181. Пат. США 3560509; *Chem. Abstr.*, **75**, 6165 (1971).
182. J. Wolinski, B. Kordonowska, *Acta pol. pharm.* **38**, 283 (1981); *Chem. Abstr.*, **97**, 23706 (1982).
183. Пат. ФРГ 2423897; *Chem. Abstr.*, **84**, 59225 (1976).
184. Пат. Европа 138720; *Chem. Abstr.*, **103**, 71053 (1985).
185. Пат. США 4036975; *Chem. Abstr.*, **87**, 168032 (1977).
186. W. Kuzmiekiewicz, F. Saczowski, H. Foks, R. Kalizan, B. Damasiewicz, A. Nazal, A. Radwanska, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **319**, 830 (1986); *Chem. Abstr.*, **106**, 18441 (1987).
187. Пат. Испания 2008341; *Chem. Abstr.*, **114**, 164218 (1991).
188. Г. Н. Нецадин, В. С. Климова, Т. А. Зинченко, А. Д. Ковешников, Г. А. Швехгеймер, Э. А. Рудзит, в кн. *Химия полиэдренов*. Тез. Всесоюз. конф., Волгоград, 1976, 123.
189. G. Fenech, R. Minforte, S. Grasso, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 347 (1979).
190. Пат. Европа 342105; *Chem. Abstr.*, **112**, 178954 (1990).
191. Пат. Швейцария 13218175; *РЖХим.*, 23О86П (1981).
192. B. Leszczynska, K. Niewiadomski, *Acta pol. pharm.*, **38**, 539 (1981); *Chem. Abstr.*, **97**, 72327 (1982).
193. Пат. США 3998807; *РЖХим.*, 19О202П (1977).
194. О. М. Глозман, И. С. Морозов, Л. А. Жмуренко, В. А. Загоревский, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 11, 43 (1980).
195. R. A. Coburn, R. A. Clennon, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1785 (1973).
196. Пат. ФРГ 2551730; *Изобрет. за рубежом*, № 12, 196 (1976).
197. Пат. Европа 75451; *Chem. Abstr.*, **99**, 70464 (1983).
198. Пат. Франция 1393618; *Chem. Abstr.*, **63**, 4302 (1965).
199. Пат. США 3284445; *Chem. Abstr.*, **66**, 28760 (1967).
200. Пат. США 3474089; *Оф. Газета США*, **867**, № 42, 53 (1969).

201. Пат. США 3325478; *Chem. Abstr.*, **67**, 90798 (1967).
202. Пат. США 4526978; *РЖХим.*, 7071П (1986).
203. Пат. США 4251527; *РЖХим.*, 210109П (1981).
204. Пат. США 4310551; *РЖХим.*, 40112П (1983).
205. Пат. США 4486430; *Chem. Abstr.*, **102**, 84436 (1985).
206. D. Kontonessios, C. Sandris, G. Tsatsas, *J. Med. Chem.*, **12**, 170 (1969).
207. W. E. Coyne, J. M. Cusic, *J. Med. Chem.*, **11**, 1208 (1968).
208. Пат. ФРГ 2457305; *Chem. Abstr.*, **83**, 143363 (1975).
209. Пат. США 4088652; *Chem. Abstr.*, **89**, 129383 (1978).
210. Пат. США 3856783; *Chem. Abstr.*, **82**, 98010 (1975).
211. Заявка Франции 2524469; *РЖХим.*, 170119П (1984).
212. Заявка Японии 54128581; *РЖХим.*, 190148П (1980).
213. Пат. Европа 4389; *Chem. Abstr.*, **92**, 111059 (1980).
214. Пат. США 4230706; *РЖХим.*, 130118П (1981).
215. Пат. США 4478837; *Chem. Abstr.*, **103**, 37488 (1985).
216. Пат. Швейцария 560717; *Chem. Abstr.*, **83**, 114451 (1975).
217. Пат. США 4420487; *Chem. Abstr.*, **100**, 174831 (1984).
218. R. Kaliszan, H. Foks, B. Damasiewicz, A. Nasal, D. Pancechjwska-Ksepko, W. Rudnicka, K. Wisterowicz, *Pol. J. Pharmacol and Pharm.*, **37**, 79 (1985); *Chem. Abstr.*, **104**, 28371 (1986).
219. G. D. Gray, M. N. Mickelson, *Immunology*, **19**, 417 (1970).
220. Н. Г. Арцимович, *Проблемы гематол. переливания крови*, **26**, 28 (1981).
221. А. Н. Лаврова, Ю. А. Шальманова, Н. В. Климова, Н. Г. Арцимович, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, 1197 (1982).
222. Заявка Японии 54122272; *РЖХим.*, 19089П (1980).
223. J. Kavai, L. H. Mead, I. Drobniak, S. F. Zakrzewski, *J. Med. Chem.*, **18**, 272 (1975).
224. C. I. Hong, N. C. De, G. L. Tritsch, G. B. Chheda, *J. Med. Chem.*, **19**, 555 (1976).
225. J. P. Jonak, S. F. Zakrzewski, L. H. Mead, *J. Med. Chem.*, **15**, 662 (1972).
226. J. P. Jonak, S. F. Zakrzewski, L. H. Mead, *J. Med. Chem.*, **14**, 408 (1971).
227. J. Soucek, V. Slavikova, M. Kuchar, in *Proc. 7th Congr. Chemother. Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother.*, Baltimore, 1971, **2**, 71; *Chem. Abstr.*, **79**, 100460 (1973).
228. J. P. Jonak, S. F. Zakrzewski, L. H. Mead, M. T. Hakala, *J. Med. Chem.*, **13**, 1170 (1970).
229. J. Soucek, V. Slavikova, M. Kuchar, E. Kotnukova, *Biochem. Pharm.*, **21**, 1907 (1972).
230. J. P. Jonak, L. H. Mead, Y. K. Ho, S. F. Zakrzewski, *J. Med. Chem.*, **16**, 724 (1973).
231. S. F. Zakrzewski, Ch. Dave, F. Rosen, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **60**, 1029 (1978).
232. S. F. Zakrzewski, Ch. Dave, L. H. Mead, D. S. Deluomo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **205**, 19 (1978).
233. S. F. Zakrzewski, Z. Pavelic, W. R. Greco, G. Bullard, P. J. Creaven, E. Minich, *Cancer. Res.*, **42**, 2177 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 16786 (1982).
234. M. Chmurzyanska, Z. M. Zie'linska, W. Rode, J. Saska, *Acta Biochim. Pol.*, **21**, 445 (1974).
235. Пат. Бельгия 893162; *Chem. Abstr.*, **98**, 71826 (1983).
236. Заявка Японии 6028961; *РЖХим.*, 24067П (1985).
237. S. L. Hopkins, *Drugs in Future*, **8**, 310 (1983).
238. W. J. Welsh, V. Cody, in *Proc. 8th Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv. Chem. Biol. Clin. Aspects*, 1986, 799; *Chem. Abstr.*, **107**, 38818 (1987).
239. L. A. Gates, M. B. Cramer, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 439 (1976).
240. L. A. Gates, M. B. Cramer, L. Williams, *J. Med. Chem.*, **21**, 143 (1978).
241. N. Yoshida, K. Kiyohara, M. Fukui, T. Atsumi, Sh. Ogino, M. Inabe, Sh. Tsukagoshi, J. Sacurai, *Cancer Res.*, **40**, 3810 (1980); *Chem. Abstr.*, **93**, 230776 (1980).
242. D. R. Hung, J. S. Driscoll, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 816 (1979).
243. A. Rosowsky, Ch.-S. Yu, H. Lazarus, M. Wick, *J. Med. Chem.*, **24**, 559 (1981).
244. P. Monforte, S. Grasso, A. Chimirri, G. Fenech, *Farmaco*, **36**, 109 (1981).
245. K. Kikugawa, K. Suehiro, A. Aoki, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2624 (1977).
246. H. Ogura, H. Takahashi, *Heterocycles*, **8**, 125 (1977).
247. K. Gerzon, D. Kau, *J. Med. Chem.*, **10**, 189 (1967).
248. Заявка Японии 5724369; *Chem. Abstr.*, **96**, 162738 (1982).

249. G. Gray, M. Mickelson, *J. Crim., Biochem. Pharm.*, **18**, 2163 (1969).
250. G. Neil, P. Wiley, R. Manak, T. Moxley, *Cancer. Res.*, **30**, 1047 (1970).
251. G. Neil, H. Buskrik, T. Moxley, R. Manak, *Biochem. Pharm.*, **20**, 3295 (1971).
252. M. Aoshima, S. Tsukayashi, J. Sakura, J. Jh-ishi, T. Ishida, H. Kobayashi, *Cancer. Res.*, **36**, 2726 (1976).
253. Э. М. Казьмина, И. М. Федоров, Я. Э. Безчинский, Н. В. Киселева, Н. А. Новиков, Г. А. Галегов, А. П. Арзамасцев, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1217 (1989).
254. С. Я. Мельник, И. Д. Шингарова, И. В. Ярцева, М. Н. Преображенская, *Биоорганич. химия*, **3**, 1034 (1977).
255. M. N. Preobrazhenskaya, S. Ya. Melnik, D. M. Oleinik, T. P. Nedorezova, K. F. Turchin, E. S. Shepeleva, P. I. Sanin, *J. Carb. Nucleosides Nucleotides*, **2**, 413 (1975).
256. М. Н. Преображенская, С. Я. Мельник, Д. М. Олейник, Е. С. Шепелев, К. Ф. Турчин, П. И. Санин, *Биоорганич. химия*, **2**, 627 (1976).
257. M. N. Preobrazhenskaya, S. Ya. Melnik, T. R. Nedorezova, I. D. Shingarova, D. M. Oleinik, in *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides*, Ed. R. Harmon, Acad. Press, New York, 1978, 329.
258. Т. П. Недорезова, С. Я. Мельник, И. В. Ярцева, М. Н. Преображенская, *Биоорганич. химия*, **4**, 1058 (1978).
259. Ch. Hong, A. J. Kiritis, A. Nechaev, D. J. Buchheit, Ch. R. West, *J. Med. Chem.*, **28**, 171 (1985).
260. В. И. Юделевич, М. А. Шнейдер, В. В. Белахов, Е. А. Комаров, Б. И. Ионин, Т. И. Антонова, А. К. Брель, В. Б. Лебедев, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 1340 (1985).
261. N. Tsuzuki, T. Nama, M. Kawada, A. Nasui, R. Konishi, S. Shiwa, Y. Ochi, Sh. Futaki, K. Kitagawa, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 481 (1994).
262. Дж. Вебер, Р. Вейс, *В мире науки*, № 12, 927 (1988).
263. M. Motawia, E. Pedersen, C. Nielsen, *Arch. Pharm.*, **323**, 971 (1990).
264. Е. В. Ерохина, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 1996.
265. Пат. США 4017491; *Chem. Abstr.*, **87**, 39493 (1977).
266. Пат. США 3730956; *Chem. Abstr.*, **79**, 18597 (1973).
267. G. B. Bennet, R. G. Babington, M. A. Deacon, P. L. Eden, S. P. Kerestan, G. H. Leslie, E. A. Ryan, R. B. Nason, H. E. Ninor, *J. Med. Chem.*, **24**, 490 (1981).
268. Заявка ФРГ 3315877; *РЖХим.*, 150124П (1985).
269. Н. Т. Nagasawa, J. A. Elbering, F. N. Shirota, *J. Med. Chem.*, **16**, 823 (1973).
270. Д. А. Харкевич, А. П. Сколдинов, *Ж. Всес. хим. о-ва*, **21**, № 2, 124 (1976).
271. Р. О. Витольни, А. А. Кименис, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 9, 20 (1978).
272. G. Matolcsy, P. Barto, *Acta Phytopath. Acad. Sci.*, **13**, 223 (1978).
273. W. Adam, C. Vabatsikos, G. Cilento, *Z. Naturforsch.*, **B39**, 679 (1984).
274. G. E. Stokker, W. F. Hoffman, A. W. Alberts, E. J. Cragoe, A. A. Deana, J. L. Gilfillan, J. W. Huff, F. C. Novello, J. D. Prugh, R. L. Smith, A. K. Willard, *J. Med. Chem.*, **28**, 347 (1985).
275. V. Cody, P. A. Sutton, W. J. Welsh, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **29**, 151 (1986); *Chem. Abstr.*, **106**, 12315 (1987).
276. Пат. СССР 145615; *Chem. Abstr.*, **78**, 59456 (1973).
277. Заявка Японии 5441874; *РЖХим.*, 6067П (1980).
278. Пат. США 3910942; *Chem. Abstr.*, **84**, 17372 (1976).
279. Пат. ФРГ 2415978; *Chem. Abstr.*, **82**, 16848 (1975).
280. Пат. ФРГ 2009020; *РЖХим.*, 190287П (1980).
281. Пат. США 3706758; *Chem. Abstr.*, **78**, 72125 (1973).
282. Пат. США 4451283; *РЖХим.*, 40441П (1985).
283. Г. С. Третьякова, В. М. Черкасов, Н. Н. Неделкина, Т. К. Виноградова, *Физиол. активн. вещества*, № 12, 63 (1980).
284. Заявка Великобритании 2002752; *РЖХим.*, 12Н219П (1980).
285. А. П. Хардин, С. С. Радченко, *Высокомолекулярные соединения на основе полиэдранных углеводов*, Политехн. ин-т, Волгоград, 1981.
286. Е. И. Багрий, *Адамантаны. Получение, свойства, применение*, Наука, Москва, 1989.
287. Пат. США 3536732; *Chem. Abstr.*, **74**, 4282 (1971).
288. А. с. СССР 724532; *Б. И.* № 12, 90 (1980).
289. Пат. Франция 2399412; *Chem. Abstr.*, **91**, 193017 (1979).

290. Пат. Франция 2399454; *Chem. Abstr.*, **91**, 124216 (1979).
291. А. с. СССР 615099; *Б. И.*, № 26, 81 (1987).
292. А. с. СССР 615100; *Б. И.*, № 26, 81 (1987).
293. Moon Sing, A. L. Schwartz, *Polym. Chem.*, **8**, 3665 (1970).
294. В. Е. Дербишер, Л. М. Бутенко, А. П. Хардин, *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **25**, 1140 (1982).
295. J. C. Wilson, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **14**, 2927 (1976).
296. Пат. США 3676375; *РЖХим.*, 8С375П (1973).
297. Пат. США 3795658; *РЖХим.*, 6С462П (1975).
298. А. П. Хардин, С. С. Радченко, *Успехи химии*, **51**, 480 (1982).
299. G. F. Pezdritz, V. Gnidotti, *J. Appl. Polym. Sci.: Appl. Polym. Symp.*, 101 (1973).
300. B. J. Burreson, H. H. Levine, *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.*, **11**, 215 (1973).
301. Пат. США 3814735; *Chem. Abstr.*, **81**, 153090 (1974).
302. Пат. США 3847872; *РЖХим.*, 16С296П (1975).
303. Пат. ФРГ 2330542; *Chem. Abstr.*, **81**, 26216 (1974).
304. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, в кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений*. Тез. VII Научно-практ. конф. стран СНГ, Волгоград, 1995, 52.
305. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, в кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений*. Тез. VII Научно-практ. конф. стран СНГ, Волгоград, 1995, 176.

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 119991, Россия
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru.*

Поступило в редакцию 25.09.2000