

А. С. Бабушкин¹, М. Б. Навроцкий¹, И. А. Новаков¹, Б. С. Орлинсон¹,
М. Д. Робиневич¹, Д. С. Шейкин¹, С. Н. Волобоев²

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АДАПТОГЕНЫ. II. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ, КОНФОРМАЦИОННО ПОДВИЖНЫХ АНАЛОГОВ БРОМАНТАНА — N-[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-4-БРОМАНИЛИНОВ

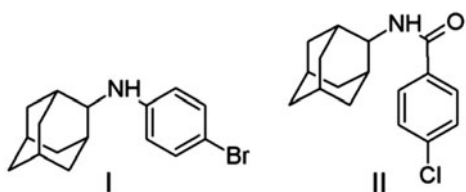
¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет, Россия, 400005, Волгоград, пр. имени Ленина, 28; e-mail: kholstaedt@yandex.ru

² ООО “ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка”, Россия, 400029, Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ, 55.

Осуществлен синтез и оценка профиля физиологической активности *in vivo* новых структурных аналогов бромантана, обладающих большей конформационной подвижностью, по сравнению с прототипом. Установлено, что изученные аналоги могут быть получены в значительно более мягких условиях, чем бромантан, а профиль их биологической активности сильно зависит от характера замещения адамантанового каркаса.

Ключевые слова: синтетические адаптогены; бромантан; N-[(адамantan-1-ил)метил]-4-броманилины.

В продолжение начатых нами ранее исследований по изучению взаимосвязи химической структуры и биологической активности в ряду функциональных производных аминов ряда адамантана [1–5] были синтезированы и изучены новые, конформационно подвижные структурные аналоги синтетического адаптогена бромантана (I). Последнее вещество уже нашло применение в клинике и выпускается под торговым названием “Ладастен” фармацевтической фирмой “Лекко” (МНН: адамантилбромфениламин) [6]. Основным предназначением I является повышение резистентности организма человека к экстремальным воздействиям. В настоящее время известен также еще один синтетический адаптоген, родственной по химической структуре I, — это хлодантан (II) [7].



Как I, так и II являются привлекательными объектами для структурной оптимизации. Это связано с тем, что структура обоих соединений отличается известной конформационной жесткостью, что предполагает их предпочтительное взаимодействие с биологической мишенью в рамках модели “ключ-замок”. В то же время синтез субстанции I восстановительным аминированием адамантан-2-она (III) 4-броманилином (IV) в условиях реакции Лейкарта — Валлаха проводится в очень жестких условиях (10 ч, 160 °С) [8] или с использованием металлокомплексного катализа [9].

Таким образом, целью настоящей работы являлось получение и сравнительная оценка биологической активности новых структурных аналогов I, обладающих большей конформационной подвижностью, по сравнению с веществом-прототипом (для расширения возможности взаимодействия с биологической мишенью в рамках модели индуцированного соответствия). Кроме этого, было весьма желательно получить соединения, синтез которых вы-

полняется в более мягких условиях, чем синтез субстанции I.

В этой связи по реакции восстановительного аминирования адамантан-1-карбальдегида и его функциональных производных (Va — д) с использованием IV по Лейкарту — Валлаху получены новые производные N-[(адамantan-1-ил)метил]-4-броманилина (VIa — д).

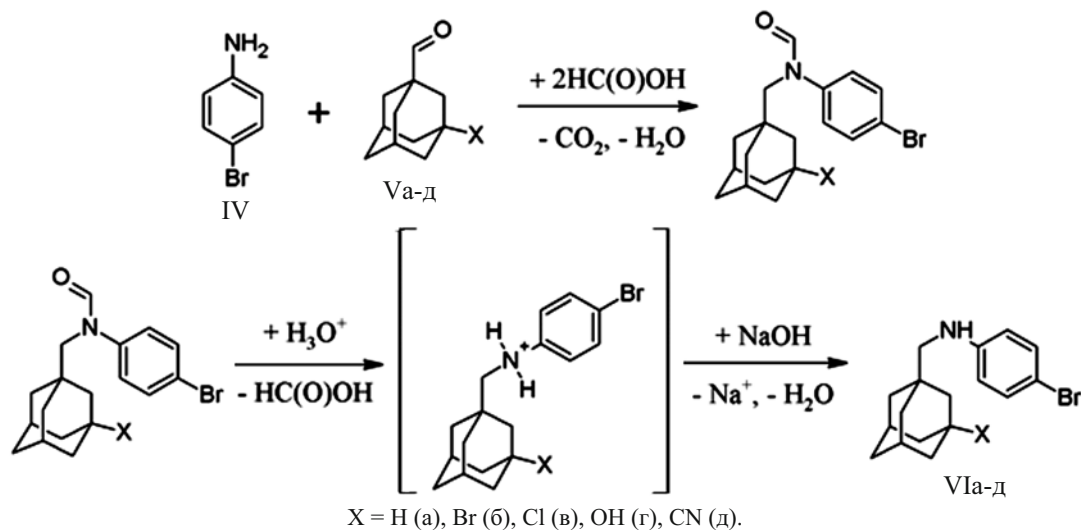
Исходные Va — г [10], Vд [11] получены по реакции Стефена из соответствующих нитрилов адамантан-1-карбонновых кислот.

Следует отметить, что соединения Va — д вступают в реакцию Лейкарта — Валлаха с IV в значительно более мягких условиях, чем III. Для завершения процесса требуется около 10 мин при 60–70 °С. Кроме этого, нет необходимости в применении двукратного избытка IV.

4-Бромфенильный радикал выбран для введения в состав молекулы целевых соединений по причине того, что именно он сообщал максимальную фармакологическую активность желаемого профиля в случае исследования структурных аналогов I [8]. В то же время введение связки CH₂NH, взамен NH между адамантановым и ароматическим ядрами, сообщало молекулам целевых соединений увеличенную конформационную подвижность, по сравнению с I. Единственным спорным элементом структуры стало использование адамантан-1-ила, вместо адамантан-2-ила, имеющегося в молекуле I. С одной стороны, такая замена оправдана технологическими соображениями (большая синтетическая доступность 1-замещенных производных адамантана, по сравнению с их 2-замещенными аналогами), а с другой — существовал риск получения неактивных соединений ввиду того, что N-(адамantan-1-ил)анилины, в отличие от N-(адамantan-2-ил)анилинов, лишены фармакологических свойств, присущих I [8].

Экспериментальная химическая часть

Температуры плавления полученных соединений определены на приборе Buchi M-565 при скорости нагрева 1 °С/мин (приведены скорректированные значения). ПМР-спектры регистрировали на приборе Varian Mercury



300 ВВ при рабочей частоте 300 МГц [внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан (ГМДС)]. ИК-спектры записаны на приборе Spekord M-82 в вазелиновом масле (для твердых образцов). ГЖХ-МС анализ выполняли на приборе Varian Saturn-2100 в условиях ионизации электронным ударом интенсивностью 70 эВ. Анализ методом ВЭЖХ выполняли с использованием хроматографической системы, состоящей из насосного блока “Jasco PU-980”, УФ/ВИД-детектора “Jasco UV-975” и системы ввода “Rheodyne” в следующих условиях: колонка “Reprosil C18 AQ” 150 · 4,6 мм, 3 мкм, скорость потока элюента 0,75 мл · мин⁻¹, λ = 220 нм, t = 30 °С, подвижная фаза: H₂O — MeCN — 85 % H₃PO₄ (200:200:1). Масс-спектры полученных соединений в режиме прямого ввода регистрировали на приборе Varian Mat 111 при интенсивности электронного удара 70 эВ и эмиссии катода 240 мкА. Элементный анализ выполнен на приборе Vario EL Cube.

Концентрирование растворов после реакций и экстракций выполняли с использованием ротационного испарителя Heidolph Hei-VAP Precision.

В синтезах использован 4-броманилин производства компании TCI Europe (чистота ≥ 99 %); растворители производства компании “Компонент-Реактив”: муравьиная кислота (квалификации ч.д.а.), метил-трет-бутиловый эфир (технический, высший сорт), петролейный эфир 30/50 (высший сорт), толуол (х.ч.), ЧХУ (х.ч.), гексан (х.ч.). Для ВЭЖХ-исследований использовался ацетонитрил производства компании Panreac.

Дополнительную осушку и очистку растворителей проводили в соответствии со стандартными методами [12].

N-(Адамантан-2-ил)-4-броманилин (I) получен в соответствии с методикой, описанной ранее [8], с незначительными модификациями, выход 68 %. Т. пл. 106,5 – 107,5 °С (C₆H₁₄) (лит. 120 – 121 °С [8]). Содержание основного вещества 99,95 % (ГЖХ-МС). Данные спектров ПМР и ¹³С ЯМР соответствуют данным литературы [9].

N-[(3-X-Адамантан-1-ил)метил]-4-броманилины (VIa – в, д).

Смесь 0,1 моль Va – в или Vд, 20,6 г (0,12 моль) IV и 15 мл (18,4 г, 0,4 моль) абсолютной HC(O)OH перемешивают и нагревают до 60 – 70 °С в течение 20 мин. После прекращения выделения CO₂ реакционную массу обрабатывают 40 мл 6 М водной HCl, кипятят 30 мин с обратным холодильником, охлаждают до 10 – 15 °С. Осадок гидрохлорида целевого продукта отфильтровывают и перемешивают с 50 мл 5 % водного NaOH в течение 15 мин при 40 – 50 °С. Свободное основание извлекают *t*-BuOMe (3 × 200 мл), органическую фазу сушат безводным K₂CO₃, фильтруют и упаривают на водяной бане при нормальном, а затем — при пониженном давлении. Кубовой остаток очищают перекристаллизацией.

Соединение **VIa**: выход 29,76 г (93 %); бесцветные кристаллы; т. пл. 104 – 106 °С (петролейный эфир 30/50). Содержание основного вещества 98,4 % (ГЖХ-МС). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3428 (NH), 1596 (Ar), 1332, 1100, 976 (Ad), 808 (C-Br). ПМР-спектр (CCl₄), δ, м.д.: 1,53 (м, 6H, 3CH₂ (Ad)), 1,67 (м, 6H, 3CH₂ (Ad)), 1,94 (м, 3H, 3CH (Ad)), 2,71 (с, CH₂), 3,45 (с, NH), 6,28 (д, 2H, C₆H₄), 7,03 (д, 2H, C₆H₄). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}): 319/321 [M]⁺(73,0/71,3), 184/186 (100/98,0), 155/157 (5,2/5,1), 135 (71,0), 107 (29,3), 93 (29,1), 81 (34,0), 79 (21,3), 67 (17,3), 57 (11,3), 55 (5,3), 43 (20,0), 41 (8,0), 30 (1,3).

Соединение **VIб**: выход 39,10 г (98 %); бесцветные кристаллы; т. пл. 107 – 109° (петролейный эфир 30/50). Содержание основного вещества 99,0 % (ГЖХ-МС). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3380 (NH), 1596 (Ar), 1340, 1096, 980 (1,3-Ad), 816, 680 (C-Br). ПМР-спектр (CCl₄), δ, м.д.: 1,46 (д, 2H, H-8,9 (Ad)), 1,58 (с, H-2 (Ad)), 2,04 (м, 2H, H-7,5 (Ad)), 2,17 (м, 3H, H-4,6,10 (Ad)), 2,71 (с, CH₂), 3,47 (с, NH), 6,27 (д, 2H, C₆H₄), 7,03 (д, 2H, C₆H₄). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}): 397/399/401 [M]⁺(42,3/80,6/39,3), 318/320 (13,4/13,1), 213/215 (2,5/2,4), 184/186 (100/97,8), 170/172 (4,2/4,1), 155/157 (5,9/5,7), 135 (13,4), 107 (20,8), 93 (14,1), 81 (9,0), 79 (8,6), 67 (1,9), 65 (2,2), 57 (1,7), 55 (1,5), 53 (1,2), 43 (2,3), 41 (1,4), 30 (1,0).

Соединение **VIв**: выход 34,08 г (96 %); бесцветные кристаллы; т. пл. 84 – 86 °С (петролейный эфир 30/50). Содержание основного вещества 98,2 % (ГЖХ-МС). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3380 (NH), 1596 (Ar), 1340, 1096, 980 (1,3-Ad), 816 (C-Br), 788 (C-Cl). ПМР-спектр (CCl₄),

δ , м.д.: 1,48 (д, 2Н, Н-8,9 (Ad)), 1,58 (с, Н-2 (Ad)), 2,04 (м, 2Н, Н-7,5 (Ad)), 2,17 (м, 3Н, Н-4,6,10 (Ad)), 2,71 (с, CH₂), 3,48 (с, NH), 6,27 (д, 2Н, C₆H₄), 7,03 (д, 2Н, C₆H₄). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$): 357/355/353 [M]⁺(9,0/36,9/28,4), 320/318 (3,3/3,4), 186/184 (97,7/100), 171/169 (2,8/8,6), 135 (15,9), 107 (17,4), 106 (4,9), 93 (24,8), 81 (28,4), 79 (22,0), 79 (8,7), 67 (2,4), 65 (2,3), 57 (1,8), 55 (1,7), 53 (1,9), 43 (4,1), 41 (1,8), 37 (5,2), 35 (16,1).

Соединение VIд: выход 33,47 г (97 %); бесцветные кристаллы; т. пл. 134 – 136 °С (CCl₄). Содержание основного вещества 98,5 % (ГЖХ-МС). ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3380 (NH), 2236 (CN), 1340, 1096, 978 (1,3-Ad), 816 (C-Br). ПМР-спектр (CCl₄), δ , м.д.: 1,47 (д, 2Н, Н-8,9 (Ad)), 1,58 (м, Н-6 (Ad)), 1,75 (с, Н-2 (Ad)), 1,88 (д, 2Н, Н-10,4 (Ad)), 2,02 (м, 2Н, Н-5,7 (Ad)), 2,74 (с, CH₂), 3,49 (NH), 6,23 – 7,08 (м, C₆H₄). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$): 346/344 [M]⁺(37,2/38,1), 186/184 (97,7/100), 160 (6,3), 157/155 (8,0/8,2), 135 (3,1), 106 (2,3), 93 (6,1), 92 (2,7), 81 (6,3), 79 (9,1), 67 (3,0), 65 (2,3), 56 (2,1), 53 (1,6), 43 (3,2), 42 (2,8), 41 (2,6).

N-[(3-Гидроксиадамantan-1-ил)метил]-4-броманилин (VIг). Смесь 18,0 г (0,1 моль) VIг, 20,6 г (0,12 моль) IV и 15 мл (18,4 г, 0,4 моль) абсолютной HС(O)OH перемешивают и нагревают до 60 °С в течение 30 мин. После прекращения выделения CO₂ реакционную массу обрабатывают 50 мл 20 % раствора H₂SO₄ и перемешивают при нагревании до 80 °С в течение 30 мин, охлаждают до 20 °С. Осадок сульфата целевого продукта отфильтровывают

и перемешивают с 5 % водным NaOH. Амин фильтруют, сушат, очищают перекристаллизацией.

Выход 32,93 г (98 %); бесцветные кристаллы; т. пл. 166 – 168 °С (PhMe). Содержание основного вещества 98,8 % (ВЭЖХ). ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3384 (NH), 3332 (OH), 1600 (Ar), 1338, 1096, 976, 746 (1,3-Ad), 816 (C-Br). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$): 337/335 [M]⁺(21,7/22,2), 318/320 (13,4/13,1), 213/215 (2,5/2,4), 184/186 (100/97,8), 170/172 (4,2/4,1), 186/184 (97,7/100), 157/155 (4,4/4,5), 151 (5,7), 106 (2,6), 94 (17,2), 93 (38,1), 92 (7,8), 81 (9,8), 67 (6,7), 65 (7,1), 56 (2,3), 53 (4,8), 45 (8,0), 44 (5,6), 43 (4,3), 41 (10,1).

Экспериментальная биологическая часть

Все исследования биологической активности полученных веществ выполнены в соответствии с рекомендациями [13].

Задачей настоящего исследования являлась оценка влияния целенаправленной модификации липофильности адамантанового фрагмента на спектр физиологической активности новых конформационно-подвижных аналогов I. В качестве объектов исследования выбраны соединения, содержащие незамещенный фрагмент адамантана (VIа), его 3-бромпроизводное (VIб) и 3-гидроксипроизводное (VIг). Эксперименты выполнялись на 90 белых лабораторных крысах массой 200 – 240 г. Крысы содержались в виварии НИИ Фармакологии при ВолгГМУ в стандартных пластиковых клетках с мягким настелом по 5 особей. Температурный режим воздуха виварии

Таблица 1

Влияние препарата I и соединений VIа, б, г на функционально-поведенческий статус крыс

Функционное изменение	Нор. шк	Соединение, мг/кг									
		I			VIа			VIб		VIг	
		30	60	150	30	60	150	30	30	60	150
Поведенческие реакции											
Настороженность	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Пассивность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стереотипия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Беспокойство	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Агрессия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Грумминг	4	5	5	6	5	6	4	5	4	5	4
Спонтанная двигательная активность	4	5	5	6	5	3	3	5	4	5	4
Нервно-мышечная возбудимость											
Реакция на прикосновения	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Реакция на боль	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Реакция на стук	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Тремор	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Подергивание	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Судороги	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Расстройство походки	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тонус конечностей	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Вегетативные эффекты											
Размер зрачка	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Вокализация	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Саливация	4	4	4	5	4	4	4	4	4	4	4
Уринация	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дефекация	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Температура	4	4	4	3,5	4	4	2	2	4	4	4
Цвет кожи	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	4

— 20–24 °С, освещение совмещенное (естественное с люминесцентным). Животные обеспечивались полноценными кормами, имели круглосуточный свободный доступ к автопоилкам и кормушкам с едой. Исследуемые соединения вводили крысам на крахмальном клейстере внутривентрикулярно металлическим зондом за 1 ч до начала тестирования. Группа контрольных животных была интактной. Соединение VIг, VIа и препарат I тестировали на животных в дозах 30, 60 и 150 мг/кг.

Изучение соединений в условиях острого эксперимента *in vivo* включало исследование:

общего действия веществ по методу С. Ирвина; поведенческой активности, тест “Открытое поле” по Я. Буреш и О. Бурешовой;

влияния на температуру тела с помощью электротермометра ТПЭМ-I и частоту дыханий;

влияния соединений на способность подопытных животных к обучению и запоминанию, тест “УРПИ” — условная реакция пассивного избегания по Я. Буреш и О. Бурешовой;

моноаминергического действия исследуемых веществ в серии их взаимодействия с психостимулятором фенамином по Шелкунову Е. И.

Статистическую обработку проводили на НР Pavilion g series. О достоверности результатов судили по *t*-критерию Стьюдента.

По методу С. Ирвина исследовали влияние соединений на общее состояние животных с параллельной оценкой их психоневрологического профиля действия. Изучаемые вещества вводили животным в дозах 30, 60 и 150 мг/кг. Оценивали влияние тестируемых веществ на поведенческие параметры, нервно-мышечную возбудимость и функциональное состояние вегетативной нервной системы.

При исследовании поведенческих параметров учитывали эмоциональность (настороженность, пассивность, беспокойство, груминг, агрессия, страх), двигательную активность (локомоции, стереотипия, общая реактивность). Возбудимость крыс оценивали по уровню двигательной активности, агрессивности. О реактивности животных судили по характеру реакции животных на изменение в окружающей обстановке. Настороженность

определяли по ориентировочным рефлексам, обонятельной реакции (раздражитель — “хлопок руками”).

Нервно-мышечную возбудимость оценивали по наличию судорог, парезов, тремора, подергиваний, реакций на внешние раздражители (на стук, звук, прикосновения, уколы, щипки), наличие синдрома Штраубе, тонус конечностей — по ригидности мышц конечностей (несгибание, разгибание и одергивание передних конечностей) и состоянию брюшных мышц.

О состоянии вегетативной нервной системы судили по размерам и реакции зрачка, птоза верхнего века, уринаций, дефекаций, саливаций, частоты дыхания, ректальной термометрии, цвету кожи.

Исследование поведенческой активности животных в тесте “открытое поле” проводили на крысах через 1 ч после введения вещества. Экспериментальная установка представляла собой изолированную от внешней среды площадку 80 × 80 см с высотой стенок 50 см. Пол белого цвета разделен на 25 квадратов и имеет 16 отверстий диаметром 3 см. Освещение поля — лампой 150 Вт с высоты 95 см. Для исследований животных помещали в центральный квадрат установки, наблюдение вели в течение 3 мин. Учитывали количество пересеченных квадратов — горизонтальная активность (ГДА); вертикальных стоек — вертикальная активность (ВДА); заглядываний в отверстие — исследовательская активность (ИА); актов груминга (Гр); актов дефекаций по числу болосов (ЭА). По актам груминга и дефекаций судили об эмоциональности животных.

Изучение влияния веществ на процессы памяти и обучения проводилось по модели выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Установка состояла из 2 сложных отсеков, один (60 × 40 × 40 см) — открытый и освещенный (90 Лк), другой (15 × 15 × 15 см) — затемненный и закрытый. Эксперимент проводили в 2 этапа: обучение навыку и его воспроизведение. В период обучения (3 мин наблюдений) крысу помещали на середину площадки открытого отсека и регистрировали латентный период захода в темный отсек, в котором животному наносилось электроболевое раздражение (40 В, 3 импульса по 1 с с интервалом 0,5 с). Крыса считалась обученной, если в течение 30 с после процедуры обучения и выхода из темного отсека она не возвращалась в

Таблица 2

Влияние препарата I и соединений VIа, б и г на поведенческую активность крыс (тест “открытое поле”), $M \pm m$

Соединение	Вид двигательной активности					Заходы в центральную зону
	ГДА	ВДА	ИА	Груминг	Болос	
Контроль	15,16 ± 1,54	4,7 ± 0,99	1,91 ± 0,47	6,54 ± 0,88	4,6 ± 0,40	0,13 ± 0,1
I (30 мг/кг)	24,2 ± 2,0*	10,5 ± 3,5	6,0 ± 2,0	16,5 ± 4,5	4,0 ± 2,00	1,02 ± 0,4
I (150 мг/кг)	11,5 ± 3,50	1,0 ± 0,0	0,5 ± 0,25	0,0 ± 0,0*	1,0 ± 0,5	0,0 ± 0,0
VIа (30 мг/кг)	22,6 ± 2,97	7,9 ± 2,56	3,43 ± 1,41	15,4 ± 1,8*	3,14 ± 0,7	2,57 ± 0,4
VIа (60 мг/кг)	9,0 ± 1,0	3,52 ± 0,5	0,0 ± 0,0*	25,0 ± 2,0*	3,00 ± 1,5	0,0 ± 0,0
VIа (150 мг/кг)	3,5 ± 0,5	0,0 ± 0,0*	0,55 ± 0,12	4,0 ± 2,20	1,0 ± 0,5*	0,0 ± 0,0
VIб (30 мг/кг)	16,0 ± 4,0	8,5 ± 0,5*	3,0 ± 0,8	24,0 ± 4,2*	0,5 ± 0,2*	1,5 ± 0,75
VIг (30 мг/кг)	34,38 ± 3,5*	6,63 ± 1,4	4,63 ± 1,39	6,26 ± 1,46	2,0 ± 0,66	3,0 ± 0,67
VIг (60 мг/кг)	8,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*	18,0 ± 3,0*	1,1 ± 0,52	0,0 ± 0,0
VIг (150 мг/кг)	25,0 ± 0,5*	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0*	6,0 ± 1,50	1,0 ± 0,2*	0,0 ± 0,0

* Достоверно относительно контроля при $p < 0,05$.

него. Воспроизведение навыка УРПИ производили на 2 сут после обучения. Процедура воспроизведения и регистрируемые показатели соответствовали таковым при обучении с той лишь разницей, что не производилась электроболевая стимуляция животного. Увеличение латентного периода первого захода животного в темный отсек при воспроизведении, а также уменьшение количества заходов в этот отсек и общего времени пребывания в нем расценивалось как положительное влияние на прочность сохранения выработанной реакции.

О влиянии VIa, б, г на моноаминергические процессы судили по воспроизведению “фенаминовой стереотипии” у крыс. При этом фенамин вводили животным внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг (доза, в которой фенамин вызывает появление типичных явлений “фенаминовой стереотипии” — мелких движений передних конечностей и головы, напоминающих монотонное воспроизведение одного из простых рефлекторных актов: принохивания, вылизывания, разгрызания). Подопытной группе животных за 1 ч до введения фенамина вводили перорально исследуемые вещества в дозе 30 мг/кг. Контрольной группе животных перорально вводили крахмальный клейстер. У каждого животного регистрировали латентный период, период двигательного возбуждения и длительность стереотипии.

Данные о влиянии соединений VIa, VIб и VIг на общее состояние и функционально-поведенческий статус животных представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что после введения данных соединений, а также препарата I в дозе 30 мг/кг у крыс примерно одинаково возрастает спонтанная двигательная активность. При этом, в сравнении с I, повышение этого вида активности у крыс оказалось более существенным под действием VIг. Наряду с активацией двигательной активности, соединения VIa и VIб способствовали повышению у животных актов груминга. Остальные же параметры функциональной и поведенческой активности крыс под действием соединений в дозе 30 мг/кг были на уровне контрольных.

У животных, которым соединения VIa и VIб вводили в дозе 60 мг/кг, прослеживалось угнетение спонтанной двигательной активности. При этом депримирующее действие соединений было дозозависимым. По мере увеличения дозы соединений (150 мг/кг) прослеживалось нарастание эффектов угнетения ЦНС. Наряду с угнетением спонтанной активности, у животных, которым обозначенные соединения вводили в дозе 60 мг/кг, наблюдалось увеличение актов груминга. Указанный эффект у VIa и VIб был сопоставим с таковым у I, введенного крысам в аналогичных дозах. Другие исследуемые параметры (размер зрачка, цвет кожных покровов, частота дыхания, акты уриаций и дефекаций) оказались сопоставимыми группе животных с I.

В серии экспериментов по изучению влияния VIa, VIб и VIг в сравнении с I на поведенческую активность (тест “открытое поле”) установлено наличие отчетливого психостимулирующего действия у всех исследуемых веществ, вводимых крысам в дозе 30 мг/кг.

Из результатов экспериментов, представленных в табл. 2, видно, что у животных под действием I возросли ВДА (в 2,5 раза), ГДА (в среднем на 50 %), ИА (в 3,2 раза), акты груминга (2,5 раза), увеличивалось число за-

ходов в центральную зону. Приблизительно одинаково, по отношению к I, у крыс под действием соединений VIa, VIб и VIг активизировались ВДА и ИА. Вместе с тем ГДА у крыс под действием VIa, VIб относительно контрольной группы изменялась незначительно. Прослеживалась лишь некоторая тенденция ее увеличения, тогда как на фоне соединения VIг, в сравнении с I, данный параметр изменялся более существенно. При анализе сдвигов других показателей поведенческой активности крыс установлено повышение актов груминга под действием соединений VIб и VIa, тогда как под действием VIг данный параметр относительно контрольной группы практически не изменялся. При этом у исследуемых соединений прослеживалось отчетливое антифобическое действие, которое сказывалось в угнетении актов болосов и увеличении количества заходов крыс в центральную зону. Вместе с тем обозначенное действие у исследуемых соединений, возможно, обусловлено и наличием транквилизирующего эффекта, о котором можно судить по времени выхода подопытного животного из центральной зоны. У VIг, а и в большей степени VIб данный эффект был достоверен относительно контрольной группы соответственно на 62,5, 79,4 и 150 %. Подобное действие у I наблюдалось лишь в дозе 150 мг/кг. По мере увеличения вводимых доз соединений группы BC время выхода крыс из центральной зоны (по отношению к дозе 30 мг/кг) изменялось незначительно в сторону увеличения, однако при этом у подопытных животных фиксировали общее депривационное действие.

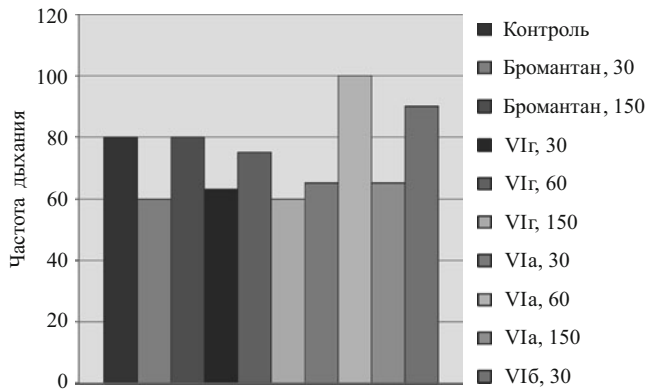
Так у крыс, получавших исследуемые вещества в дозе 60 мг/кг, отчетливо снижались горизонтальная и вертикальная активность. При этом указанное снижение под действием VIг оказалось более существенным, нежели у I. Изменения поведения животных, получавших соединения VIa в дозе 60 мг/кг, оказались не столь значимыми по сравнению с препаратом I. При этом акты груминга у животных с VIa возрастали в большей степени. У крыс под действием VIa и I в дозах 150 мг/кг практически в равной степени снизились ВДА, ИА, акты болосов и количество заходов в центральную зону.

Ректальная температура крыс под действием препарата I в дозе 30 мг/кг несколько (в пределах 1 °С) снизилась. Введение же I крысам в дозах 60 и 150 мг/кг практически не влияло на температуру их тела в течение 3 ч наблюдения.

Таблица 3
Влияние препарата I и соединений VIa, VIб и VIг (30 мг/кг) на эффекты фенамина (изменения в минутах) $M \pm m$

Соединение	Латентный период двигательного возбуждения	Длительность двигательного возбуждения	Длительность фенаминовой стереотипии
Контроль 1	5,68 ± 0,6	21,36 ± 1,3	193,89 ± 4,6
I	4,0 ± 0,2*	25,10 ± 0,9*	266,40 ± 4,1*
Контроль 2	11,33 ± 1,25	16,55 ± 1,09	354,17 ± 4,47
VIa	6,83 ± 0,52*	26,33 ± 0,96*	324,67 ± 15,65
VIб	9,67 ± 0,61	15,67 ± 0,87	421,67 ± 16,4*
VIг	5,83 ± 0,33*	12,17 ± 0,82	384,67 ± 10,14

* Достоверно относительно контроля при $p < 0,05$.



Изменение частоты дыхания у крыс через 45 мин после введения исследуемых соединений.

Практически не изменялась ректальная температура крыс, которым вводили VIg в дозах 30, 60 и 150 мг/кг и VIa в дозах 30 и 50 мг/кг. Вместе с тем у животных на фоне соединений VIa в дозе 150 мг/кг и VIb в дозе 30 мг/кг ректальная температура существенно снижалась в среднем на 8 – 10 °С.

Частота дыхания у крыс под действием VIg, VIa и I в дозе 30 мг/кг урежалась практически одинаково в среднем на 25 %. Частота дыхания крыс, получивших I в дозе 150 мг/кг и VIg в дозе 60 мг/кг, соответствовала контрольным значениям.

Исследования, проведенные для соединения VIb, были несколько другими. Частота дыхания у крыс, получивших данное соединение в дозе 30 мг/кг, несколько возрастала (в среднем на 12,5 %). Обращает на себя внимание динамика изменения частоты дыхания у крыс, получивших VIa. При введении данного соединения в дозе 60 мг/кг у крыс фиксировалось отчетливое увеличение частоты дыхания, а в дозе 160 мг/кг его урежение.

Суммируя эффекты дозозависимого влияния VIa на частоту дыхания, ректальную температуру, в сумме с изменением поведенческой активности животных (особенно сдвиги актов груминга), можно предположить наличие у этого соединения преимущественного центрального холинергического действия. В то же время поведенческие и вегетативные эффекты VIg и VIa могут, в какой-то степени, говорить о вмешательстве в моноаминергические процессы.

Проведенные исследования по взаимодействию соединений VIa, VIb и VIg с фенамином до известной степени подтверждают эти выводы.

Влияние препарата I и соединений VIa, VIb и VIg (30 мг/кг) на эффекты фенамина представлены в табл. 3.

Из результатов экспериментов, приведенных в табл. 3, следует, что соединения VIg и VIb (30 мг/кг) являются синергистами фенамина. Введение фенамина (10 мг/кг) на фоне данных соединений способствует укорочению латентного периода и увеличивает продолжительность фенаминовой стереотипии. При этом у крыс, которым вводили соединения VIg и VIb, период двигательной активности лишь незначительно сокращается по отношению к контрольной группе животных и достоверно увеличивается длительность фенаминовых локомоций (в большей степени под действием VIb). Данный эффект может свидетельствовать о наличии у VIb дофаминопозитивного действия. Эффекты фенамина на фоне соединения VIa оказались несколько иными. Под действием VIa у крыс также сокращался латентный период фенаминовой стереотипии, увеличивался период двигательной активности и практически не изменялся (относительно контрольной группы животных) период фенаминовых локомоций.

Таким образом, полученные результаты по взаимодействию соединений VIb и VIg (в дозах 30 мг/кг) с фенамином могут свидетельствовать о наличии у них дофаминопозитивного действия. Вместе с тем по результатам взаимодействия VIa (30 мг/кг) с фенамином можно только лишь предполагать наличие моноаминергического (по-видимому, норадренергического) действия.

Результаты исследований по изучению влияния соединений VIa, VIb и VIg на процессы краткосрочной памяти отражены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что на фоне исследуемых соединений у животных практически не изменяется латентный период захода в темную камеру, тогда как на фоне препарата бромантан он несколько увеличивается. Данное действие соединений можно также связать с наличием антифобического (возможно, транквилизирующего) действия. В последующем на 2 сут при воспроизведении навыка прослеживается наличие памятного следа у крыс, получивших соединения VIg и VIa. На фоне данных соединений у крыс сохранился памятный след эффекта обучения амнезии в темной камере. Эти животные при воспроизведении соответствующего навыка в темную камеру не заходили. На фоне соединения VIg памятный

Таблица 4

Влияние препарата I и соединений VIa, VIb и VIg (30 мг/кг) на поведение крыс в течении УРПИ ($M \pm m$)

Параметр УРПИ	Вариант опыта				
	контроль	I	VIa	VIb	BC-68
	Обучение				
Латентный период захода, с	12,4 ± 3,70	29,29 ± 13,2	15,0 ± 0,50	17,0 ± 2,0	32,59 ± 7,28
	Воспроизведение				
Латентный период захода, с	112,5 ± 26,6	85,14 ± 26,3	180,0 ± 0,0*	90,8 ± 30,1	180,0 ± 0,0*
Время пребывания в камере, с	56,14 ± 22,7	92,00 ± 25,2	0,0 ± 0,0*	58,0 ± 28,2	0,0 ± 0,0*
Число заходов в камеру	0,86 ± 0,30	0,86 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,71 ± 0,36	0,0 ± 0,0*

* Достоверно относительно контроля при $p < 0,05$.

след у крыс не сохранился. Более того, при воспроизведении навыка у подопытных животных с соединением VIб сократился (по отношению к контрольной группе) латентный период захода в темную камеру. При этом необходимо отметить, что подобный эффект наблюдался и у крыс под действием препарата I.

По результатам проведенных исследований можно заключить, что соединения VIa, VIб и VIг, введенные крысам внутривенно в дозе 30 мг/кг, повышают спонтанную двигательную активность, сопоставимую с таковой у I. По характеру влияния этих соединений (в дозе 30 мг/кг) на поведенческую активность крыс в тесте “открытое поле” установлено отчетливое психостимулирующее и антифобическое действие. При этом по выраженности влияния на двигательную активность исследуемые соединения можно расположить в следующий ряд: VIг > VIa > VIб. По антифобическому эффекту, исследуемые соединения в дозе 30 мг/кг превосходили действие I. Вероятно, обозначенный эффект исследуемых соединений может обуславливаться и наличием транквилизирующего действия. При этом по выраженности данного эффекта соединения можно расположить следующим образом: VIб > VIa > VIг.

По результатам изучения влияния соединений на процессы краткосрочной памяти и обучения эффекты соединений VIa и VIб оказались положительными, в отличие от отрицательного влияния соединений VIг и I.

По результатам взаимодействия этих соединений с фенамином выявлено наличие дофаминопозитивного действия у VIб и VIг (в дозах 30 мг/кг), тогда как по эффектам взаимодействия VIa (30 мг/кг) с фенамином можно судить о преимущественно норадренергическом влиянии.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-13-00100 “Структурные аналоги бромантана и хлодантана с измененной конформационной подвижностью – потенциальные адаптогены: синтез и биологическая активность” с использованием оборудования ЦКП ФХМИ ФГБОУ ВО ВолгГТУ и инжинирингового центра на базе ФГБОУ ВО ВолгГТУ.

Авторы выражают признательность д.б.н., с.н.с. Бугаевой Л. И. за организацию фармакологических исследований на базе НИИ фармакологии при ГБОУ ВО ВолгГМУ.

Адамтан-2-он был любезно предоставлен профессором, докт. хим. наук Г. М. Бутовым (ВПИ (филиал) ФГБОУ ВО “ВолГТУ”).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Т. Валуев-Эллистон, Е. Н. Савельев, А. В. Иванов и др., *Изв. АН. Сер. хим.*, **62**(11), 2544 – 2546 (2013).
2. В. Т. Валуев-Эллистон, А. В. Иванов, Б. С. Орлинсон и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(7), 11 – 14 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(7), 397 – 401 (2013).
3. И. А. Новаков, В. И. Петров, Б. С. Орлинсон и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(2), 22 – 24 (1996); *Pharm. Chem. J.*, **30**(2), 92 – 94 (1996).
4. А. И. Стеценко, Г. М. Алексеева, А. Л. Коновалова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(7), 808 – 810 (1988); *Pharm. Chem. J.*, **22**(7), 532 – 534 (1988).
5. И. А. Новаков, И. А. Кулев, С. С. Радченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **21**(4), 454 – 458 (1987); *Pharm. Chem. J.*, **21**(4), 287 – 291 (1987).
6. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41643.htm.
7. И. С. Морозов, И. А. Иванова, Т. А. Лукичева, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(5), 3 – 6 (2001); *Pharm. Chem. J.*, **35**(5), 235 – 238 (2001).
8. И. С. Морозов, Н. В. Климова, Л. Н. Лаврова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(1), 3 – 6 (1998); *Pharm. Chem. J.*, **32**(1), 1 – 4 (1998).
9. А. Д. Аверин, М. А. Улановская, В. В. Ковалев и др., *Ж. орган. химии*, **46**(1), 64 – 72 (2010).
10. С. Н. Волобоев, Л. Н. Бутенко, И. А. Новаков, *Ж. общ. химии*, **71**(7), 1121 – 1125 (2001).
11. С. Н. Волобоев, Л. Н. Бутенко, И. А. Новаков, *Ж. орган. химии*, **36**(10), 1547 (2000).
12. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, Мир, Москва (1999).
13. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Миронов А. Н. (ред.), Гриф и К, Москва (2012).

Поступила 25.03.16

POTENTIAL SYNTHETIC ADAPTOGENS. II. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW CONFORMATION LABILE BROMANTAN ANALOGS: N-[ADAMANTAN-1-YL]METHYL-4-BROMOANILINES

A. S. Babushkin¹, M. B. Navrotskii¹, I. A. Novakov¹, B. S. Orinson¹, M. D. Robinovich¹, D. S. Sheikin¹, S. N. Voloboev²

New structural analogs of bromantan, possessing high conformation lability as compared to the prototype, have been synthesized and their physiological activity profile has been studied. It is established that the obtained analogs can be synthesized under much softer conditions than bromantan, and their biological activity profile strongly depends on the character of adamantane framework substitution.

Keywords: synthetic adaptogens; N-[adamantan-1-yl]methyl-4-bromoanilines.