

© Коллектив авторов, 2018

Е. В. Курза, Н. И. Авдюнина, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников,  
А. И. Турилова, Б. М. Пятин, Л. Н. Грушевская, Н. М. Зайцева,  
Р. Ф. Большакова, Г. И. Ковалёв, Е. В. Васильева, Р. С. Мирзоян

## СИНТЕЗ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИАДАМАНТАН-2-ОНА

ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

Проведен синтез и фармакологическое изучение новых производных 5-гидроксиадаманта-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами (никотиновой, янтарной, *пара*-хлорфеноксиуксусной, 3,4,5-триметоксибензойной и анисовой) с целью поиска соединений, обладающих цереброваскулярной противоишемической активностью и не оказывающих гипотензивного действия. Наиболее выраженное влияние на мозговое кровообращение в условиях ишемии мозга оказывают эфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадаманта-2-она (диэфир — Ia и моноэфир — Ib по 100 мг/кг внутривенно). Они не понижают уровень артериального давления, а моноэфир менее токсичен, LD<sub>50</sub> 740,0 (676,0 – 804,0) мг/кг. Анализ цереброваскулярного эффекта эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадаманта-2-она с помощью бикикуллина выявил участие ГАМК-ергического механизма сосудов мозга в его реализации. Однако методом радиолигандного анализа *in vitro* с использованием специфического лиганда [<sup>3</sup>H]-SR 95531 взаимодействие этих эфиров с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами мембран мозга крыс показано не было. Таким образом, моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадаманта-2-она обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью и не оказывает гипотензивного эффекта. Последнее его выгодно отличает от используемых в неврологии препаратов (пикамилона, мексидола, нимодипина, циннаризина и кавинтона).

**Ключевые слова:** производные 5-гидроксиадаманта-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами; мозговое кровообращение; ишемия мозга; никотиновая кислота; янтарная кислота; бикикуллин; ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы.

Ранее мы установили, что 5-гидроксиадаманта-2-он обладает выраженными цереброваскулярными противоишемическими свойствами [1, 2]. Соединение, наряду с увеличением мозгового кровотока, понижает уровень артериального давления, т.е. перфузионное давление. Последнее является нежелательным компонентом для препарата, который назначается больным с нарушениями мозгового кровообращения, так как понижение перфузионного давления существенно ослабляет лечебный эффект препарата и, тем самым, ограничивает его применение.

Поэтому создание нового избирательного цереброваскулярного препарата, не понижающего уровень артериального давления, является актуальной задачей современной фармакологии.

С этой целью были синтезированы эфиры 5-гидроксиадаманта-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами (никотиновая, янтарная, *пара*-хлорфеноксиуксусная, 3,4,5-триметоксибензойная и анисовая). Выбор никотиновой и янтарной кислот обусловлен, с одной стороны, их биологической активностью, а с другой — тем обстоятельством, что эти кислоты входят в состав известных препаратов, обладающих цереброваскулярной и противоишемической активностью. К ним относятся раз-

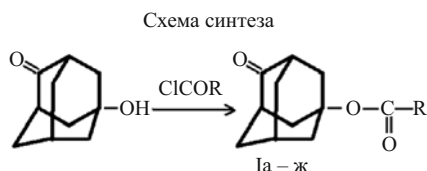
работанные в нашем институте препарат пикамилон (N-никотиноил-гамма-аминомасляная кислота, натриевая соль), который получил широкое применение при лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями [3] и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат), который, наряду с антиоксидантными, антигипоксическими и мембраностабилизирующими свойствами, обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью [4].

Цель настоящего исследования состояла в проведении синтеза и сравнительном изучении цереброваскулярной противоишемической и гипотензивной активности новых производных 5-гидроксиадаманта-2-она с различными кислотами, а также в анализе механизма действия наиболее перспективных соединений.

Синтез искомым соединений заключается во взаимодействии 5-гидроксиадаманта-2-она [5, 6] с хлорангидридами или, в случае Ib, с ангидридом соответствующих кислот при нагревании в толуоле. Реакцию ацилирования ангидридом янтарной кислоты проводили в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты. При использовании в реакции основных катализаторов (триэтиламина, пиридина) происходило сильное осмоление реакционной

массы. В качестве побочного продукта из реакционной массы выделено до 10 – 15 % соединения Ia.

Соединения Ia – ж представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества, малорастворимые (Iб) или не растворимые в воде, растворимые во многих органических растворителях.



Ia-ж: R = CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-CO-O-Ad-2-он (а), CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-COOH (б), CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (в), 3-пиридин (г), 5-бромпиридин-3 (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (е), C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>-3,4,5 (ж).

Строение синтезированных соединений доказано ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H спектрами и результатами элементного анализа. В ИК-спектрах полученных веществ, снятых в таблетках калий бромид, присутствуют полосы поглощения эфирной и карбонильной групп в области 1761 – 1685 см<sup>-1</sup>, валентные колебания C-H адамантана наблюдаются при 2931 – 2836 см<sup>-1</sup>, валентные колебания C=C и C=N связей в ароматических и пиридиновых фрагментах молекулы при 1608, 1594, 1480 – 1460 см<sup>-1</sup>. Полоса в области 1455 см<sup>-1</sup> соответствует O-CH<sub>3</sub>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H для соединения Iб наблюдается синглетный сигнал при 15,0 м.д., соответствующий протону гидроксила свободной кислотной группы.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты на приборе BrukerAC-250 с использованием стандартного Брукерского пакета микропрограмм в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 580 (Швеция) в таблетках бромида калия. ТСХ-анализ проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (“Merck”, Германия) в системе растворителей гексан — этилацетат — этанол — концентрированный раствор аммиака (5:3:1:1 или 5:3:2:0,5), проявление — пары йода или УФ-свет. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-М.

**Сукцинат 5-гидроксиадамтан-2-она (Iа).** Смесь 10 г (0,06 моль) 5-гидроксиадамтан-2-она, 5,2 г (3,7 мл, 0,033 моль) дихлорангидрида янтарной кислоты в 50 мл сухого толуола кипятят в течение 10,5 ч. По окончании реакции толуол отгоняют, к остатку прибавляют 30 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 80 – 85 °С. Выход 11,4 г (91,6 %). Белый кристаллический порошок с *T*<sub>пл</sub> 154 – 156 °С (из этилацетата). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1727, 1712, 1680 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,76 – 2,03 (м, 8H, H-Ad); 2,18 – 2,37 (м, 14H, 10H-Ad и 4H (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2,38 – 2,54 (м, 8H, H-Ad).

**Моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамтан-2-она (Iб).** Кипятят смесь 4,15 г (0,025 моль) 5-гидроксиадамтан-2-она, 3,03 г (0,03 моль) ангид-

рида янтарной кислоты и 0,15 мл концентрированной серной кислоты в 40 мл сухого толуола в течение 10 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл сухого толуола. К полученному фильтрату добавляют 25 мл гексана и оставляют при периодическом перемешивании при 0 ... + 5 °С на 10 – 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 × 15 мл гексана. Получают 4,5 г (68 %) Iб, белый кристаллический порошок с *T*<sub>пл</sub> 113 – 115 °С (этилацетат). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1729, 1715, 1685 (C=O); 3431 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,75 – 2,02 (м, 4H, H-Ad); 2,17 – 2,55 (м, 13H, 9H-Ad и 4H-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 15 (с, 1H, OH).

**5-(*n*-Хлорфенокси)ацетоксиадамтан-2-он (Iв).** К раствору 1,66 г (0,01 моль) 5-гидроксиадамтан-2-она в 30 мл сухого толуола прибавляют 2,26 г (0,011 моль) хлорангидрида *n*-хлорфеноксиуксусной кислоты и кипятят полученную смесь 10 – 12 ч. По окончании реакции охлажденную реакционную смесь промывают водой, 5 % раствором бикарбоната натрия и снова водой. Растворитель отгоняют, а к остатку при перемешивании прибавляют 20 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают 2 × 20 мл водой, сушат при 70 – 75 °С. Выход 3,5 г (96 %). Белый кристаллический порошок с *T*<sub>пл</sub> 97 – 98 °С (этанол). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1761, 1722 (C=O), 825 (C-Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,75 – 2,50 (м, 13H, H-Ad); 4,70 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,93 и 7,32 (два м, 4H, Ar-H).

**5-Никотиноилоксиадамтан-2-она гидрохлорид (Iг).** 5-Никотиноилоксиадамтан-2-он получен по [5], *T*<sub>пл</sub> 90 – 91 °С. К раствору 2,5 г основания в 50 мл сухого эфира прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до pH 2 – 3. Осадок Iг отфильтровывают. Выход 2,35 (89 %). Белый порошок с *T*<sub>пл</sub> 210 – 213 °С (этанол, разл.). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1720, 1680 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,75 – 2,57 (м, 13H, H-Ad); 7,75 – 7,80 (дд, 1H, 4-Пу-Н); 8,47 – 8,50 (дд, 1H, 5-Пу-Н); 8,90 – 8,92 (дд, 1H, 3-Пу-Н); 9,13 (с, 1H, 6-Пу-Н).

**5-(5-Бромникотиноил)оксиадамтан-2-он (Iд).** Кипятят смесь 4,1 г (0,018 моль) хлорангидрида 5-бромникотиновой кислоты и 2,51 г (0,015 моль) 5-гидроксиадамтан-2-она в 25 мл сухого толуола 8 ч. Охлажденную реакционную смесь промывают водой, затем 5 % раствором бикарбоната натрия и снова водой. Толуол упаривают досуха. Получают 3,79 г Iд (75 %). Белый кристаллический порошок с *T*<sub>пл</sub> 104 – 106 °С (из водного этанола).

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1718, 1680 (C=O); 690 (C-Br). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,70 – 2,62 (м, 13H, Ad-H); 8,38 (д, 1H, 4-Пу-Н); 8,93 – 9,0 (м, 2H, 2 и 6 Пу-Н).

**5-(*n*-Метоксибензоил)оксиадамтан-2-он (Iе).** Смесь 5,0 г (0,03 моль) 5-гидроксиадамтан-2-она и 5,64 г (0,033 моль) хлорангидрида *n*-метоксибензойной кислоты в 50 мл сухого толуола кипятят 18 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ. Охлажденную реакционную массу промывают водой, раствором бикарбоната натрия и водой. Толуольный раствор сушат безводным сульфатом натрия с добавлением активиро-

ванного угля. Осушитель и отработанный уголь отфильтровывают, толуол упаривают досуха. К полученному маслянистому остатку приливают 50 мл гексана, перемешивают. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают гексаном. Выход Ie — 7,4 г (82 %). Белый кристаллический порошок,  $T_{пл}$  106–107 °С (водный этанол). ИК-спектр,  $см^{-1}$ : 1721, 1711 (C=O); 1455 (O-CH<sub>3</sub>); 1224 (C-O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $δ$ , м.д.: 1,80–2,10 (м, 4H, Ad-H); 2,25–2,60 (м, 9H, Ad-H); 3,82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,02 и 7,86 (два м, 4H, Ar-H).

**5-(3,4,5-Триметоксибензоил)оксидамантан-2-он (Iж).** Получен аналогично Ie из хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и 5-гидроксиадамantan-2-она. Выход 98 %. Белый кристаллический порошок с  $T_{пл}$  128–129 °С (водный этанол). ИК-спектр,  $см^{-1}$ : 1721, 1711 (C=O); 1450 (O-CH<sub>3</sub>); 1226 (C-O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $δ$ , м.д.: 1,80–2,10 (м, 4H, Ad-H); 2,25–2,60 (м, 9H, H-Ad); 3,72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,82 (с, 6H, OCH<sub>3</sub> и OCH<sub>3</sub>); 7,18 (с, 2H, Ar-H).

#### Экспериментальная биологическая часть

Опыты выполнены на 110 наркотизированных (хлоралгидрат 350–400 мг/кг внутривенно) и 15 нелетальных крысах-самцах массой 250–300 г.

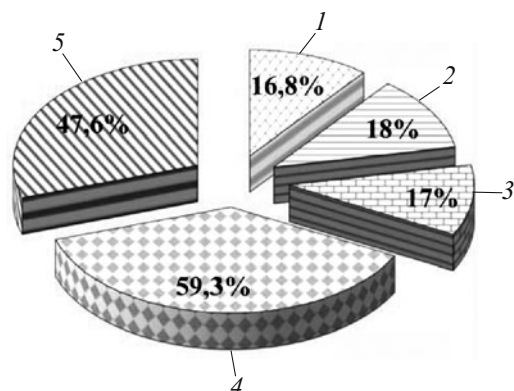
Состояние мозгового кровообращения оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии в теменной области коры головного мозга крыс с использованием флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic-System Inc.” (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы “БИОРАК” (США), соединенным с персональным компьютером [7].

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания и последующей реинфузией [7].

Приготовление мембранных препаратов, содержащих ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы фронтальной коры мозга крыс, и радиорецепторный анализ влияния веществ на специфическое связывание [<sup>3</sup>H]-SR 95531 (габазина) проводили по модифицированным методам [8, 9], опубликованным ранее [10]. Радиоактивность проб измеряли на сцинтилляционном счётчике Tri-Carb 2900 TR (PerkinElmer) с эффективностью счёта 42–45 %. Результаты обрабатывали с помощью программы GraphPad 5.0 Prism.

Исследуемые вещества — производные 5-гидроксиадамantan-2-она с различными кислотами, синтезированные в опытно-технологическом отделе ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, бикукуллин “Sigma” — вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 8.0 (Statistika



**Рис. 1.** Влияние соединений 1а, б, в, а также никотиновой и янтарной кислот на изменения локального кровотока в теменной области коры большого мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии в %: 1 – никотиновая кислота; 2 – янтарная кислота; 3 – соединение Ib; 4 – соединение Ib6; 5 – соединение Ia.

Inc., США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический двухвыборочный знаково-ранговый критерий Вилкоксона. Средние данные в тексте представлены в виде медианы. Результаты рассматривали как значимые при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

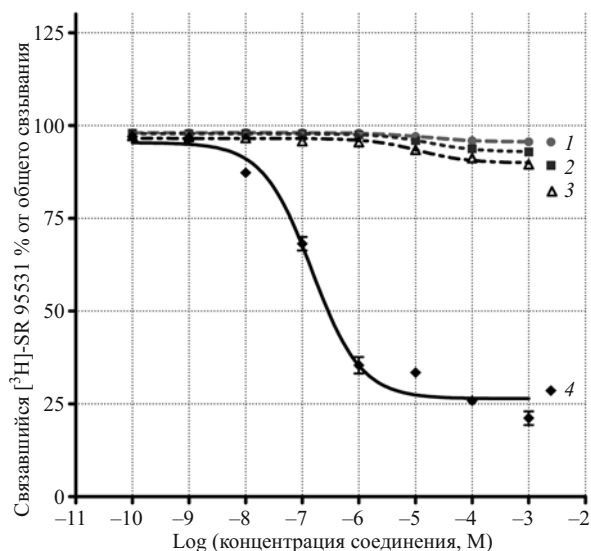
##### Влияние производных 5-гидроксиадамantan-2-она с никотиновой, анисовой и пара-хлорфеноксиуксусной кислотами на мозговое кровообращение крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию

Исследование было начато с изучения цереброваскулярной активности никотиновой кислоты. Оказалось, что никотиновая кислота (100 мг/кг внутривенно) вызывает медленно нарастающее увеличение локального кровотока в коре большого мозга, составляющее к 70 мин 16,8 % (рис. 1). В течение первых 20 мин артериальное давление повышается на 10,6 %, затем снижается.

Далее изучали производные 5-гидроксиадамantan-2-она, содержащие фрагменты никотиновой (Id, Ig) и анисовой (Ie) кислот. Данные соединения не оказывают влияние на кровоснабжение ишемизированного мозга. Производное 5-гидроксиадамantan-2-она с пара-хлорфеноксиуксусной кислотой (Iв) в дозе 150 мг/кг вызывает небольшое (17 %) кратковременное увеличение локального мозгового кровотока в коре большого мозга.

Следовательно, изученные производные 5-гидроксиадамantan-2-она не оказывают существенного влияния на кровоснабжение мозга, а соединения (Id, Ig), в отличие от исходных продуктов синтеза этих соединений 5-гидроксиадамantan-2-она и никотиновой кислоты, не обладают цереброваскулярными свойствами.





**Рис. 2.** Влияние соединений Ia, Ib и 5-гидроксиадамantan-2-она на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы мозга крыс в условиях *in vitro*: 1 – соединений Ib; 2 – соединений Ia; 3 – гидроксиадамantan-2-он; 4 – SR 95531. IC<sub>50</sub> = 150 нМ. По оси ординат — степень специфического связывания лиганда [<sup>3</sup>H]-SR 95531 в % от общего связывания, по оси абсцисс — концентрация веществ, моль/л.

### Влияние производных 5-гидроксиадамantan-2-она с янтарной кислотой на мозговое кровообращение крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию

Изучение влияния янтарной кислоты (100 мг/кг внутривенно) на кровоток в коре головного мозга крыс показало, что сразу же после ее введения наблюдается кратковременное (10 мин) увеличение кровотока в среднем на 18 % (рис. 1), затем кровоток постепенно снижается. На первых минутах после введения янтарной кислоты имеет место повышение уровня артериального давления в среднем на 11 %, к 10 минуте после введения препарата отмечается восстановление артериального давления, затем наблюдается дальнейшее его понижение.

В последующих сериях опытов исследовалось влияние на мозговой кровоток новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она с янтарной кислотой: моноэфира (Iб) и диэфира (Iа).

Моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (Iб) в дозе 100 мг/кг у наркотизированных крыс в условиях глобальной преходящей ишемии моз-

га через 10 мин после введения вызывает увеличение локального кровотока в коре в среднем на 25 %. Сосудорасширяющий эффект этого производного усиливается со временем и к 80 минуте достигает максимума, составляя 59,3 %. Уровень артериального давления под влиянием Iб в этих опытах сразу после введения статистически значимо повышается в среднем на 16,5 %, через 10 мин — на 10,6 % и через 30 мин — на 5,3 %, затем понижается до исходного уровня и сохраняется до конца эксперимента. Следует отметить, что длительное и постепенно развивающееся увеличение мозгового кровотока не обусловлено гипертензивной реакцией на введение производного адамантана.

Изучение острой токсичности Iб на крысах при внутривенном введении показало, что LD<sub>50</sub> соединения составляет 740,0 (676,0 – 804,0) мг/кг.

Соединение Ia в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении наркотизированным крысам в условиях глобальной преходящей ишемии мозга также вызывает медленно нарастающее увеличение мозгового кровотока, которое к 70 минуте составляет 47,6 %. Уровень артериального давления под влиянием Ia в этих опытах значимо не изменялся. Таким образом, соединение Ia, так же как и соединение Ib, оказывает избирательное сосудорасширяющее влияние на тонус сосудов ишемизированного мозга. LD<sub>50</sub> соединения Ia составляет 210,0 (165,9 – 254,1) мг/кг.

### Механизм цереброваскулярного эффекта эфиров янтарной кислоты с 5-гидроксиадамantan-2-оном

Далее в работе был проведен анализ цереброваскулярного механизма наиболее активных соединений — производных 5-гидроксиадамantan-2-она с янтарной кислотой. Поскольку ГАМК-ергические механизмы играют важную роль в реализации цереброваскулярного противоишемического действия 5-гидроксиадамantan-2-она [11, 12], можно было допустить, что эти механизмы также принимают участие в обнаруженных эффектах Iб и Ia.

Изучено влияние соединения Iб (100 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток крыс после глобальной преходящей ишемии и на фоне действия блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина (0,5 мг/кг внутривенно). Опыты показали, что в этих условиях соединение Iб вызывает незначительное и непродолжительное (3,7 % на 30 мин) увеличение кровотока в коре мозга крыс, тогда как в контрольных опытах оно вызывает длительное увеличение кровотока в среднем на 53,9 %.

Изучение влияния соединения Ia на локальный кровоток в коре головного мозга крыс после глобальной преходящей ишемии и бикикуллина показало, что в этих условиях Ia, в отличие от контрольных опытов, не вызывает увеличения мозгового кровотока, т.е. цереброваскулярный эффект соединения на фоне действия бикикуллина полностью блокируется. Полученные данные указывают на участие ГАМК-ергического механизма в реализации цереброваскулярного эффекта указанных производных 5-гидроксиадамantan-2-она.

### Характеристики синтезированных эфиров 5-гидроксиадамantan-2-она

Соединение	Брутто-формула
Iа	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub>
Iб	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>
Iв	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>4</sub>
Iг	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>
Iд	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrNO <sub>3</sub>
Iе	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>
Iж	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>

С целью дальнейшего изучения роли ГАМК-ергических механизмов в реализации цереброваскулярно-го эффекта производных янтарной кислоты с 5-гидроксиадамantan-2-оном методом радиолигандного анализа *in vitro* изучено влияние соединений Ia и Ib на взаимодействие с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами мембран мозга крыс с использованием специфического связывания лиганда [<sup>3</sup>H]-SR 95531. В аналогичных условиях исследован также и 5-гидроксиадамantan-2-он (рис. 2).

Проведенные опыты показали, что соединения Ia и Ib, а также 5-гидроксиадамantan-2-он не вступают во взаимодействие с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами коры большого мозга. Однако, не располагая данными об идентичности ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, расположенных в нервной ткани и сосудах мозга, мы не можем утверждать, что цереброваскулярный противоишемический эффект исследованных веществ, выявленный в опытах *in vivo*, не обусловлен непосредственным или опосредованным воздействием на одноименные рецепторы церебральных сосудов. Можно также допустить, что обнаруженный эффект в опытах *in vivo* опосредуется либо через другие рецепторные системы, либо обусловлен непосредственным влиянием веществ на мембраны клеток. Для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, соединение Ib обладает наиболее выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью и превосходит изученные нами новые производные адамантана. Вместе с тем соединение Ib, в отличие от 5-гидроксиадамantan-2-она и известных цереброваскулярных препаратов (пикамилона, мексидола, нимодипина, циннаризина и кавинтона), не

понижает церебральное перфузионное давление, что является существенным преимуществом изученного соединения перед вышеперечисленными препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(6), 27 – 30 (2012).
2. R. S. Mirzoyan, T. S. Gan'shina, D. V. Maslennikov, et al., *Bio-Med. Res.*, **2014**, Article ID 586501, 8 pages, doi.org / 10.1155 / 2014 / 586501 (2014).
3. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, *Фармакол. и токсикол.*, **52**(1), 23 – 26 (1989).
4. Т. А. Воронина, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **1**, 2 – 13 (2001).
5. Н. В. Климова, Н. М. Зайцева, Н. И. Авдюнина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(1) 26 – 29 (1990); *Pharm. Chem. J.*, **24**(1), 31 – 35 (1990).
6. Н. И. Авдюнина, А. В. Толкачева, Л. Н. Грушевская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(1), 39 – 41 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(1), 44 – 46 (2016).
7. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотноков, Т. С. Ганьшина и др., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 480 – 487.
8. Y. Ito, T. Koshiba, M. Doi, et al., *Synapse*, **10**(4), 326 – 333 (1998).
9. J. Hawkinson, M. Acosta-Burrue, C. Kimbrough, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **304**(1 – 3), 141 – 146 (1996).
10. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, А. В. Гнездилова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(1), 16 – 20 (2015).
11. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
12. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(10), 1 – 13 (2010).

Поступила 10.05.17

## SYNTHESIS AND CEREBROVASCULAR ANTI-ISCHEMIC ACTIVITY OF NEW 5-HYDROXYADAMANTAN-2-ONE DERIVATIVES

E. V. Kurza, N. I. Avdyunina, T. S. Gan'shina, D. V. Maslennikov, A. I. Turilova, B. M. Pyatin, L. N. Grushevskaya, N. M. Zaitseva, R. F. Bol'shakova, G. I. Kovalev, E. V. Vasil'eva, and R. S. Mirzoyan

V. V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

We have synthesized a series of new 5-hydroxyadamantan-2-one derivatives with heteroaromatic, aromatic, and aliphatic acids (nicotinic, succinic, para-chlorophenoxyacetic, 3,4,5-trimethoxybenzoic and anisic) and studied their pharmacological properties in order to find compounds exhibiting cerebrovascular anti-ischemic activity but not producing a hypotensive effect. The most pronounced action on cerebral circulation under conditions of brain ischemia was observed for succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one (diester Ia and mono ether Ib at 100 mg/kg i.v.). They did not lower the blood pressure level, and the monoether was less toxic with LD<sub>50</sub> = 740.0 (676.0 – 804.0) mg/kg. Investigation of the cerebrovascular effect of succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one with bicuculline revealed the involvement of the GABA-ergic mechanism of action upon cerebral vessels. However, *in vitro* radioligand analysis in rat brain membranes using the specific GABA<sub>A</sub> receptor ligand [<sup>3</sup>H]-SR 95531 did not show a competition of these esters for these binding sites. Thus, succinic acid mono ester of 5-hydroxyadamantan-2-one has pronounced cerebrovascular anti-ischemic activity and does not produce a hypotensive effect. The latter circumstance distinguishes it from the well-known drugs currently used in neurology (picamylon, mexidol, nimodipine, cinnarizine and caviton).

**Keywords:** derivatives of 5-hydroxyadamantan-2-one; heteroaromatic acids; aromatic acids; aliphatic acids; cerebral circulation; brain ischemia; nicotinic acid; succinic acid; bicuculline; GABA<sub>A</sub> receptors.