

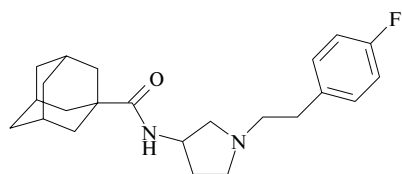
В. А. Ермохин, Н. А. Кленова, П. П. Пурыгин

**СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ
1-АДАМАНТОИЛАМИНОПИРИДИНОВ**

Самарский государственный университет

Синтез адамантоилированных аминопиридинов проводили с помощью реакции 1-адамантоилхлорида с соответствующими аминопиридинами. Обнаружено уменьшение серотонин-индуцированной агрегации тромбоцитов в присутствии N-(1-адамантоил)-3-аминопиридина и N-(1-адамантоил)-2-аминопиридина.

Объемный адамантильный заместитель необходим для увеличения сродства производных 3-аминопирролидина, в частности (S)-N-{1-[2-(4-фторфенил)этил]-пирролидин-3-ил}-адамантанкарбоксамида к 5-HT₂-рецепторам тромбоцитов [1]. Целью настоящего исследования стало изучение механизмов антиагрегационной активности N-(1-адамантоил)аминопиридинов.

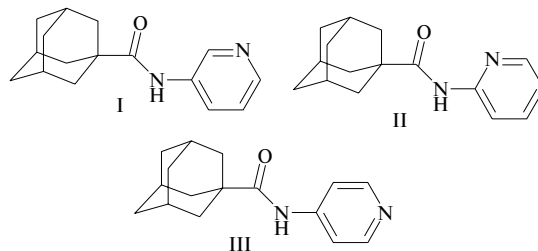
**Экспериментальная биологическая часть**

Богатую тромбоцитами плазму получали из человеческой крови здоровых доноров, взятой из локтевой вены натощак. Пробы крови стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом Борна [2], основанном на определении оптической плотности плазмы, обогащенной тромбоцитами. В качестве агрегирующего агента использовали АДФ и серотонина креатининсульфат фирмы “Merck” в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М.

Изучали АДФ- и серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов в присутствии следующих синтезированных производных адамантана.

Об интенсивности процесса агрегации судили по убыванию оптической плотности при $\lambda = 600$ нм, толщина кюветы 1 см, спектрофотометр СФ-46. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием цитратной крови при 300g в течение 10 мин. Плазму

разбавляли 0,154 М раствором хлористого натрия (рН 7,2) в отношении 1:1 и предварительно инкубировали в водяном термостате при 37 °С в течение 10 мин. Затем разливали в кюветы по 2,0 мл. Изучаемые соединения растворяли в 100 % ДМСО. Аденозиндифосфат и серотонина креатининсульфат разводили в 0,154 М хлористом натрии. Конечные концентрации соединений составили 0,099 мг/мл; АДФ и серотонина креатининсульфата — $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Время измерения падения оптической плотности — 25 мин. Интенсивность агрегации выражали в условных единицах: $A = \Delta ОП \cdot 100$ (у. е.).



Установлено, что соединения I–III не оказывают существенного влияния на агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ (табл. 1), но достоверно тормозят аналогичный эффект серотонина (табл. 2).

Экспериментальная химическая часть

Синтез соединений I–III. К бензольному раствору соответствующего аминопиридина и триэтиламина, полученного при растворении 3 ммоль аминопиридина и 3 ммоль триэтиламина в 40 мл бензола, добавляли по каплям раствор 0,595 г (3 ммоль) 1-адамантоилхлорида в 20 мл бензола при перемешивании. Реакцион-

Влияние N-(1-адамантоил)аминопиридинов на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro* Таблица 1

Соединение	Интенсивность агрегации, А (у. е.)		
	5 мин	10 мин	25 мин
I (N-(1-адамантоил)-3-аминопиридин)	4,63 ± 0,75	8,00 ± 0,78	14,46 ± 0,94
Контроль	4,88 ± 0,69	9,29 ± 0,57	16,46 ± 0,80
II (N-(1-адамантоил)-2-аминопиридин)	4,14 ± 0,73	6,71 ± 0,75	12,38 ± 0,87
Контроль	4,43 ± 0,81	8,14 ± 0,90	13,64 ± 0,86
III (N-(1-адамантоил)-4-аминопиридин)	6,29 ± 0,87	10,20 ± 0,93	17,72 ± 0,79
Контроль	5,21 ± 0,74	8,57 ± 0,78	17,94 ± 0,81

Влияние N-(1-адамантоил)аминопиридинов на серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*

Соединение	Интенсивность агрегации, А (у. е.)					
	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
Контроль	2,00 ± 0,02	3,75 ± 0,26	5,00 ± 0,93	6,25 ± 0,94	9,25 ± 0,87	13,75 ± 1,56
I	0*	2,75 ± 0,27*	3,25 ± 0,87	4,00 ± 0,58*	6,25 ± 0,91*	8,00 ± 1,62*
II	0,75 ± 0,02**	1,00 ± 0,35**	2,25 ± 0,33*	4,50 ± 0,59	6,25 ± 0,78*	8,75 ± 0,98*
III	0,75 ± 0,03**	2,00 ± 0,27*	4,50 ± 0,45	6,50 ± 0,49	9,25 ± 0,76	11,25 ± 0,88

** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ную смесь перемешивали при нагревании в течение 8 ч, охлаждали до 2 °С, фильтровали от гидрохлорида триэтиламина. Осадок промывали бензолом. Фильтрат упаривали, очищали флаш хроматографией на сухой колонке. Элюент — этилацетат. Выходы составляли от 74 до 87 %.

ИК-спектры синтезированных соединений снимали на спектрофотометре ИКС-29 в таблетках из КВг. Спектры ЯМР получены на приборе Bruker WP-200 SY (рабочая частота 200,13 МГц). В качестве раство-

рителя применяли ДМСО- d_6 и CD_3CN . Отсчет химических сдвигов проводили относительно сигнала ТМС. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV₂₅₄.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Fujio, T. Kuroita, Y. Sakai, et al., *J. Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2457–2461 (2000).
2. G. V. Born, *Nature*, **194**, 927–929 (1962).

Поступила 29.06.06

SYNTHESIS AND ANTIAGGREGANT ACTIVITY OF 1-ADAMANTOYLAMINOPYRIDINES

V. A. Ermokhin, N. A. Klenova, and P. P. Purygin

Samara State University, Samara, Russia

A series of 1-adamantoylaminopyridines have been synthesized using reactions between 1-adamantoyl chloride with the corresponding aminopyridines. It is established that N-(1-adamantoyl)-3-aminopyridine and N-(1-adamantoyl)-2-aminopyridine decrease serotonin-induced thrombocyte aggregation.