

УДК 54.057; 615.074



## Психотропная активность *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина

Н.С. Болохов<sup>1</sup>, А.А. Похлебин<sup>1</sup>, Е.Н. Савельев<sup>2</sup>, Е.А. Алыкова<sup>2</sup>, А.В. Мурашкина<sup>3</sup>,  
А.Д. Аверин<sup>3</sup>, И.Н. Тюренков<sup>1,4</sup>, И.А. Новаков<sup>2</sup>, И.П. Белецкая<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет»,

Россия, 400005, г. Волгоград, пр-кт Ленина, д. 28

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ГСП-1

<sup>4</sup> Научный центр инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Получена 15.12.2025

После рецензирования 15.04.2026

Принята к печати 05.06.2026

**Цель.** Исследовать психотропную активность ряда *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина и выделить соединение с анксиолитическим и антифобическим действием, лишённого миорелаксирующего действия, не нарушающего когнитивную функцию.

**Материалы и методы.** Для синтеза целевых соединений использовали (адамантан-1-ил)метиламин, арилбромиды, комплексы нульвалентного палладия, выделение продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Эксперименты выполнены на мышах и взрослых крысах-самцах Wistar (возраст 12 месяцев). Психотропный профиль соединений оценивали по результатам батареи тестов: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта» и «Тест экстраполяционного избавления». Анксиолитическую активность дополнительно изучали в тесте конфликтной ситуации по Vogel. Оценку возможного миорелаксирующего действия и влияния на координацию движений проводили с помощью тестов «Ротарод» и «Удержание на горизонтальном канатике».

**Результаты.** Синтезирован ряд *N*-арилзамещённых (адамантан-1-ил)метиламинов в условиях аминирования по Бухвальду–Хартвигу. В ходе оптимизации параметров реакции выявлено, что стандартная каталитическая система Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP в присутствии 1-бром-4-фторбензола характеризуется низкой эффективностью (выход <45%). Установлено, что применение донорного фосфинового лиганда DavePhos способствует преодолению стерических и электронных затруднений и обеспечивает выход продукта на уровне 74%. В экспериментах на мышах соединение XF (3 мг/кг) проявляло значимую анксиолитическую и антифобическую активность в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». По влиянию на декларативную память соединение XF, наряду с XCl и XCN, продемонстрировало ноотропный эффект, сопоставимый с препаратом сравнения фенотропилом. Во второй серии экспериментов на взрослых крысах линии Wistar (12 месяцев) анксиолитическое действие XF подтверждено в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и конфликтной ситуации по Vogel. Установлено,

**Для цитирования:** Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, Е.Н. Савельев, Е.А. Алыкова, А.В. Мурашкина, А.Д. Аверин, И.Н. Тюренков, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Психотропная активность *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):307-322. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-307-322

© Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, Е.Н. Савельев, Е.А. Алыкова, А.В. Мурашкина, А.Д. Аверин,  
И.Н. Тюренков, И.А. Новаков, И.П. Белецкая, 2026

**For citation:** N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, E.N. Savel'ev, E.A. Alykova, A.V. Murashkina, A.D. Averin, I.N. Tyurenkov, I.A. Novakov, I.P. Beletskaia. Psychotropic activity of *N*-Aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):307-322. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-307-322

что, в отличие от диазепама, соединение XF не вызывает миорелаксирующего эффекта и не нарушает координацию движений (тесты «Ротарод» и «горизонтальный канатик»), при этом сохраняя когнитивные функции.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать перспективным поиск в ряду *N*-арилпроизводных (адамantan-1-ил)метиламина веществ для углубленного исследования психотропных свойств. Введение атома фтора в арильный фрагмент рассматривается как стратегический инструмент для расширения спектра фармакологического действия потенциальных нейропротекторов.

**Ключевые слова:** *N*-арил-(адамantan-1-ил)метиламин; палладий; катализ; психотропное действие; анксиолитическое действие; антифобическое действие; когнитивные функции; координация движений

**Список сокращений:** ОП — тест «Открытое поле», ПКЛ — тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», РНО — тест «Распознавание нового объекта», ТЭИ — тест экстраполяционного избавления, ДМСО — диметилсульфоксид, ДМФА — *N,N*-диметилформамид.

## Psychotropic activity of *N*-Aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine

N.S. Bolokhov<sup>1</sup>, A.A. Pokhlebin<sup>1</sup>, E.N. Savel'ev<sup>2</sup>, E.A. Alykova<sup>2</sup>, A.V. Murashkina<sup>3</sup>,  
A.D. Averin<sup>3</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>1,4</sup>, I.A. Novakov<sup>2</sup>, I.P. Beletskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

<sup>2</sup> Volgograd State Technical University,  
28 Lenin Ave., Volgograd, Russia, 400005

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskie Gory, Bldg. 3, GSP-1, Moscow, Russia, 119991

<sup>4</sup> Scientific Center for Innovative Drug (Volgograd State Technical University),  
39 Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Received 15 Dec 2025

After peer review 15 April 2026

Accepted 05 June 2026

**The aim.** To investigate the psychotropic activity of a series of *N*-aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine and to identify a compound with anxiolytic and anti-phobic effects, devoid of myorelaxant action and not impairing cognitive function.

**Materials and methods.** For the synthesis of target compounds, (adamantan-1-yl)methylamine, aryl bromides, and zero-valent palladium complexes were used. Product isolation was carried out using column chromatography on silica gel. Experiments were conducted on mice and adult male Wistar rats (12 months old). The psychotropic activity was assessed based on the results of a number of tests: "Open Field," "Elevated Plus Maze," "Novel Object Recognition", and "Extrapolation Escape Task". Anxiolytic activity was further studied in the Vogel conflict test. The assessment of possible myorelaxant effects and impact on motor coordination was performed using the "Rotarod" and "Horizontal-Bar" tests.

**Results.** A series of *N*-aryl-substituted (adamantan-1-yl)methylamines were synthesized under Buchwald–Hartwig amination conditions. During the optimization of reaction parameters, it was found that the standard catalytic system Pd(dba)<sub>2</sub> / BINAP in the presence of 1-bromo-4-fluorobenzene exhibited low efficiency (yield < 45 %). It was established that the use of the phosphine ligand DavePhos facilitates overcoming steric and electronic hindrances and provides a product yield of 74 %. In experiments on mice, compound XF (3 mg/kg) demonstrated significant anxiolytic and anti-phobic activity in the "Open Field" and "Elevated Plus Maze" tests. Regarding the effect on declarative memory, compound XF, along with XCl and XCN, showed a nootropic effect comparable to the reference drug phenotropil. In a second series of experiments on adult Wistar rats (12 months old), the anxiolytic effect of XF was confirmed in the "Open Field", "Elevated Plus Maze", and Vogel conflict tests. It was found that, unlike diazepam, compound XF does not cause a myorelaxant effect and does not impair motor coordination (Rotarod and Horizontal-Bar tests), while preserving cognitive functions.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate that searching within the series of *N*-aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine for substances for in-depth investigation of psychotropic properties is promising. The introduction of a fluorine atom into the aryl fragment is considered a strategic tool for expanding the spectrum of pharmacological action of potential neuroprotectors.

**Keywords:** *N*-aryl-(adamantan-1-yl)methylamine; palladium; catalysis; psychotropic effect; anxiolytic effect; anti-phobic effect; cognitive functions; motor coordination

**Abbreviations:** OF — Open Field test; EPM — Elevated Plus Maze test; NOR — Novel Object Recognition test; EET — Extrapolation Escape Task; DMSO — dimethyl sulfoxide; DMF — *N,N*-dimethylformamide.

## ВВЕДЕНИЕ

Тревожные и депрессивные расстройства представляют собой одну из наиболее острых проблем современного здравоохранения. Согласно глобальным эпидемиологическим данным, тревожные расстройства занимают первое место среди всех психических заболеваний по распространённости в популяции [1–3]. Депрессивные расстройства, в свою очередь, диагностируются у 280 млн человек и являются ведущей причиной инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста [4]. Рост их распространённости, усугублённый последствиями пандемии COVID-19 и социально-экономической нестабильностью, требует постоянного расширения арсенала эффективных и безопасных фармакологических средств для коррекции тревожно-депрессивных состояний. [2, 5]. Ключевым недостатком многих классических анксиолитиков (например, производных 1,4-бензодиазепина) является их негативное влияние на когнитивные функции, включая ухудшение памяти, внимания и скорости психомоторных реакций, а также высокий риск лекарственной зависимости [6, 7]. Поэтому поиск новых химических соединений, обладающих выраженной анксиолитической и/или антидепрессивной активностью и лишённых побочного действия на когнитивные функции, является актуальной задачей.

Соединения, содержащие структурный фрагмент адамантана, получили широкое распространение, в первую очередь, за счет их разнообразной биологической активности, связанной с уникальными липофильными свойствами адамантанового каркаса и практически безграничными возможностями его модификации [8]. Среди многочисленных соединений адамантана, проявляющих активность, важнейшее место занимают его аминокислотные производные. Достаточно отметить, что из семи лекарственных препаратов, в настоящее время зарегистрированных на рынке и включающих в свой состав фрагмент адамантана, четыре представляют собой производные адамантан-1-амина, а два — (1-адамантил) метиламина:  $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламин, обладающий противогриппозной активностью и саксаглиптин, характеризующийся высокой гипогликемической активностью. Вещества, в которых в том или ином виде присутствует структурная единица (1-адамантил)метиламина, в зависимости от их строения и наличия других функциональных групп и фармакофорных фрагментов, могут обладать разнообразной биологической активностью. В рамках разработки более эффективных препаратов против вируса гриппа создано несколько структур, объединяющих данный структурный мотив с алициклами различного размера — от циклопропана до

циклопентана [9] или с пирролидиновым фрагментом [10]. Так, например, 2-(1-адамантил) пиперидины действуют против вируса ВИЧ-1 [11, 12], адамантанзамещённые тиазилидиноны работают как ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ [13, 14], а модифицированный адамантаном дез-(*N*-метил-*D*-Leu)аглюкон эремомицина улучшает действие анти-ВИЧ-препаратов [15].

Отмечается [16], что 7-хлорхинолиновое производное (1-адамантил)метиламина, аналог хлорохина, эффективно против малярии [16]. Имеются также данные по влиянию производных адамантана на нервную систему. Например, в работе [17] продемонстрирована эффективность в блокаде рекомбинантных АМПА рецепторов, вырабатываемых в ооцитах *Xenopus laevis*. Разработан адамантановый аналог габапентина [18, 19] — препарата для лечения неврологических расстройств, получены антагонисты P2X<sub>7</sub> рецептора на основе данного структурного мотива [20–23]. Фрагмент (1-адамантил)метиламина показал перспективность и при введении его в природные антибиотики. Так, адамантилированный аналог грамицидина С перспективен как антибиотик: он проникает в бактериальные клетки, но не повреждает клетки млекопитающих [24]. Таким образом, синтез новых производных (1-адамантил) метиламина и исследование их фармакологической активности является актуальной задачей.

**ЦЕЛЬ.** Исследовать психотропную активность ряда *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил) метиламина и выделить соединение с анксиолитическим и антифобическим действием, лишённое миорелаксирующего действия и не нарушающее когнитивную функцию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Животные

Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах возрастом 13 мес. и массой 350–400 г., полученных из вивария Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии и профпатологии (Россия, Волгоградская область, г. Волгоград).

Условия содержания лабораторных животных соответствовали всем требованиям лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации.

После 2-недельного карантина лабораторные животные содержались в условиях вивария НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России при свободном доступе к пище. Животные содержались в пластиковых клетках (545×395×200 мм, Тип: Т/4В, ООО «МЭСТ», г. Москва). В качестве подстилки использовались мягкие древесные стружки. Световой режим составлял 12 часов света и 12 часов темноты (автоматическое отключение

света всегда в 20:00 и включение в 08:00). Режим воздухообмена обеспечивал смену воздуха 14–15 объемов помещения в час. В качестве приемлемых границ параметров микроклимата в комнатах содержания животных использовались границы, определенные руководством The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington D.C., 2010). Температура 20–22°C, влажность 40–60%.

### Дизайн исследования

#### Выполнено 2 серии экспериментов:

1. В *серии 1* проведено скрининговое исследование спектра психотропного действия на мышах с использованием набора психотропных тестов: поиск активности в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта» и «Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике».

2. В *серии 2* выполнено расширенное исследование на крысах наиболее активных соединений (по данным серий 1) психотропной активности в тесте «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта», «Тест экстраполяционного избавления», «Наказуемое взятие воды по Vogel», «Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике», «Ротарод». В группах контроля, диазепам и фенотропила по 6 животных, а в группах, которым вводили исследуемые соединения по 3 животных. Это соответствует принципу сокращения (Reduction) в биоэтике (3R): для скрининга новых соединений достаточно 3 животных на группу, а для контроля и эталонных препаратов — 6 для надёжной статистики.

Тест «Открытое поле» (ОП) позволяет оценить выраженность отдельных поведенческих элементов, отражающих психоэмоциональное состояние, двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность.

После помещения тестируемого животного в центр установки в течение 3 минут регистрируются следующие параметры:

- количество пересечённых квадратов трактуется как спонтанная двигательная активность;
- количество пересечённых секторов по центру (большее число соответствует меньшей тревожности);
- суммарное количество стоек и обследованных отверстий-норок — трактуется как ориентировочно-исследовательское поведение;
- число дефекаций и уринаций (большее число трактуется как вегетативные корреляты тревожности).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) используется для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности

(при свободном выборе комфортных условий), позволяет оценить уровень тревожности и страха животного и используется для скрининговой оценки анксиолитической и антифобической активности исследуемых соединений.

Тестируемое животное помещается на центральную площадку ПКЛ головой к открытому рукаву и в течение 3 минут с использованием двух секундомеров и шаблона для записи регистрируются следующие параметры:

- латентный период выхода с центральной площадки в какой-либо рукав;
- количество заходов и время пребывания в открытых рукавах (ОР) — потенциально стрессогенную зону установки;
- частота заходов и время пребывания животных в закрытых рукавах (ЗР), потенциально комфортной зоне установки;
- число пересечений центральной зоны установки (при заходе в открытый и закрытый рукав), трактуется как показатель двигательной активности;
- время выхода с центральной площадки как показатель скорости принятия решения, помимо этого центральная зона ПКЛ также является освещённым открытым пространством, и время нахождения в ней может суммироваться со временем пребывания в открытых рукавах.

Поведенческие акты в тесте ПКЛ регистрировали в течение 180 сек.

Тест «Распознавание нового объекта» позволяет оценить кратковременную декларативную память. Состоит из двух сессий: ознакомление с объектами и воспроизведение. В сессии обучения в домашнюю клетку без верхней сетки помещают два одинаковых предмета на расстоянии в 10 см друг от друга и 10 см от каждой из стенок ящика, и животное исследует ящик и предметы, в нем находящиеся, в течение 3 мин. При этом регистрируется время, проведенное на исследование каждого предмета. После изучения представленных объектов животные помещаются в ту же домашнюю клетку. В сессии воспроизведения через 60 мин после обучения животных помещают в тот же ящик, но один из предметов заменяется новым. Предметы отличаются формой и цветом, но примерно одного размера. Затем животное свободно исследует предметы и ящик в течение 3 минут, регистрируется время, проведенное на исследование каждого предмета в отдельности. Для измерения когнитивной функции используется индекс дискриминации, рассчитываемый по формуле: (время исследования нового объекта — время исследования «старого» объекта)/(время исследования нового объекта+время исследования «старого» объекта)×100. После каждого теста ящик обрабатывается 70% спиртом.

**«Тест Экстраполяционного избавления» (ТЭИ)** позволяет получить данные о скорости решения экстраполяционного избавления. На этапе «обучения» животное помещается хвостом вниз во внутренний цилиндр и в течение 3 минут оно должно решить задачу: поднырнуть под край цилиндра, после чего оно извлекается из установки. При первом воспроизведении исключаются животные, которые не смогли в течение 3 мин решить «экстраполяционную задачу». Воспроизведение № 2» проводится через 24 ч после первоначально выполненного теста (после обучения). В тесте ТЭИ фиксируются показатель времени решения задачи — время, через которое животное подныривает под край цилиндра, (тем самым решая экстраполяционную задачу). Более короткое время, затраченное на решение задачи ТЭИ животных одной группы, получавших исследуемое вещество, по сравнению с животными контрольной группы, расценивается, как лучшее запоминание и выполнение стратегии избавления от аверсивной среды. Повышение времени подныривания (решения задачи), трактуется как амнезия (забывание) животным навыка активного избавления от аверсивной среды.

В тесте **«Наказуемое взятие воды по Vogel»** животные подвергались водной депривации на 48 ч без ограничений в корме. В экспериментальный день к поилке подключали электрод, крысу помещали в клетку на 3 мин и каждое взятие воды наказывалось подачей тока к поилке (1 мА). Фиксировали общее количество подходов животных к поилке за период наблюдения.

В тесте **«Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике»** оценивается способность животного удерживаться на горизонтальном веревочном канате передними лапами, что отражает его мышечную силу. Для проведения теста нейлоновый веревочный канат диаметром 0,5 см располагается горизонтально на высоте 100 см от поддона клетки, заполненной на 5 см слоем стружки. Передние лапы животного помещают на канат и отпускают тело вниз. Фиксируется время удержания крысы на веревочном канате. Для каждой крысы проводят 3 повторные посадки, которые суммируют. Больше время удержания на канатике расценивается как повышение силы и работоспособности, отсутствие миорелаксирующего действия.

Тест **«Ротарод»** используется для оценки координации движения животных. В день обучения животные помещались на вращающийся стержень со скоростью 15 об/мин. На следующий день фиксировалось время нахождения животных на вращающемся стержне за 3 попытки с той же скоростью вращения.

Исследуемые вещества вводились внутривенно в эквивалентных дозах 1/100 и 1/30 от молекулярной

массы, что составляло дозу у большинства 3 и 9 мг/кг (табл. 1). Препараты сравнения фенотропил и диазепам вводились в дозировке 30 и 1 мг/кг соответственно. Ранее выполненные исследования психотропной активности соединений близких по структуре к соединениям, включенных в данную работу, показали некоторые психотропные свойства при применении доз 1/10 1/30 от молекулярной массы. В низкой дозе 1/100 эффективность практически не проявлялась.

### Синтез

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали при 298 К на спектрометре «Bruker Avance-400» (рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт  $\text{Me}_4\text{Si}$ ). Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200 и ПЭГ-300 в качестве внутренних стандартов. Препаративную колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля марки «Merck» (40/60). Исходные коммерчески доступные соединения: 1-бром-4-хлорбензол, 1-бром-4-фторбензол, *p*-бромбензонитрил, *p*-броманизол, *p*-иоданизол, 4-иодбензотрифторид, *рац*-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP), 2-(дициклогексилфосфино)-2'-диметиламинобифенил (DavePhos), *рац*-1,1'-би(2-нафтол) (БИНОЛ), *трет*-бутилат натрия, карбонат цезия производства фирм SigmaAldrich и ABCR использовали без специальной очистки. Амин **1** получен по способу, описанному в [28].  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  синтезировали по методу, описанному в работе Т. Ukaі и соавт. [29]. ДМСО и ДМФА марки «хч» использовали без дополнительной очистки, диоксан абсолютировали перегонкой над натрием, дихлорметан и петролейный эфир для хроматографии использовали свежеперегнанными.

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-хлоранилин (1).** Метод (а). В двугорлую колбу объемом 10 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали 1-бром-4-хлорбензол (1,1 ммоль, 211 мг),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (1 мол%, 5,7 мг), BINAP (1,25 мол%, 7,8 мг), добавляли диоксан (5 мл), амин **1** (1 ммоль, 165 мг), *трет*-бутилат натрия (1,5 ммоль, 144 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Метод (б). Проводили аналогично методу (а) с использованием  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (2 мол%, 11,5 мг), BINAP (2,5 мол%, 15,5 мг). Метод (в). Проводили аналогично методу (а) в колбе объемом 25 мл с использованием 1-бром-

4-хлорбензола (2,2 ммоль, 421 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 23 мг), BINAP (2,5 мол%, 31 мг), амина **1** (2 ммоль, 330 мг), *трет*-бутилата натрия (3 ммоль, 288 мг), в 10 мл диоксана. Реакцию по методу (в) проводили 2 раза. Объединенные остатки из методов (а), (б) и (в) хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир – дихлорметан (9:1–1:1). Целевое соединение **2** выделили с элюентом петролейный эфир – дихлорметан 9:1. Выход 906 мг (55%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,55–1,57 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,63–1,75 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,99 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,75 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,96 уш. с (1H, NH), 6,56 уш. д (2H, <sup>3</sup>J<sub>набл</sub>=8,1 Гц, H2,2'(Ar)), 7,06–7,10 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 28,3 (3 CH(Ad)), 33,9 (C(Ad)), 37,0 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 40,6 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 56,3 (CH<sub>2</sub>N), 113,5 (C2,2'(Ar)), 120,9 (C4(Ar)), 128,8 (C3,3'(Ar)), 147,1 (C1(Ar)). Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z*, найдено 276,1565 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN. Вычислено: M+H 276,1519.

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-фторанилин (2).** В двугорлую колбу объемом 25 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали 1-бром-4-фторбензол (2,2 ммоль, 385 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (4 мол%, 46 мг), DavePhos (4,5 мол%, 35 мг), добавляли диоксан (10 мл), амин **1** (2 ммоль, 330 мг), *трет*-бутилата натрия (3 ммоль, 288 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Провели синтез три раза, объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (9:1–1:1). Целевое соединение **3** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (1,5:1–1:1). Выход 970 мг (62%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,57–1,59 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,66–1,77 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,02 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,75 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,54 уш. с (1H, NH), 6,56 д. м (2H, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=4,4 Гц, H2,2'(Ar)), 6,86–6,90 д. м (2H, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=8,7 Гц, H3,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

**4-((Адамантан-1-илметил)амино)бензонитрил (3).** Метод (а). В двугорлую колбу объемом 10 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали *п*-бромбензонитрил (1,1 ммоль, 200 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 11,5 мг), BINAP (2,5 мол%, 15,5 мг), добавляли диоксан (5 мл), амин **1** (1 ммоль, 165 мг), *трет*-бутилата натрия (1,5 ммоль, 144 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали,

отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Метод (б). Проводили аналогично методу (а) в колбе объемом 25 мл с использованием *п*-бромбензонитрила (3,3 ммоль, 601 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 34 мг), BINAP (2,5 мол%, 46 мг), добавляли диоксан (15 мл), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), *трет*-бутилата натрия (4,5 ммоль, 432 мг). Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (9:1–1:1), дихлорметан. Целевое соединение **4** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (2:1–1:1). Выход 940 мг (88%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,52–1,54 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,60–1,72 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,97 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,80 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 4,42 уш. с (1H, NH), 6,54–6,56 м (2H, H2,2'(Ar)), 7,33–7,35 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 28,0 (3 CH(Ad)), 34,0 (C(Ad)), 37,0 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 40,3 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 55,0 (CH<sub>2</sub>N), 97,2 (C4(Ar)), 111,8 (C2,2'(Ar)), 120,7 (CN), 133,4 (C3,3'(Ar)), 152,2 (C1(Ar)). Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z*, найдено 267,1830 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 267,1861.

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-метоксианилин (4).** В герметично завинчивающуюся виалу объемом 8 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили *п*-иоданизол (3,75 ммоль, 878 мг), CuI (10 мол%, 57 мг), *рац*-БИНОЛ (20 мол%, 172 мг), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), карбонат цезия (3,75 ммоль, 1,22 г), 6 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали с нагреванием при 140°C в течение 24 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали два раза по 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Синтез проводили два раза. Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (5:1–1:1), дихлорметан. Целевое соединение **5** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (2:1–1:1). Выход 920 мг (57%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,57–1,59 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,65–1,76 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,74 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,39 уш. с (1H, NH), 3,74 с (1H, Ome), 6,57–6,60 м (2H, H2,2'(Ar)), 6,76–6,78 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-(трифторметил)анилин (5).** В герметично завинчивающуюся виалу объемом 8 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили *п*-иодбензотрифторид (3,75 ммоль, 1,02 г), CuI (10 мол%, 57 мг), *рац*-БИНОЛ

(20 мол%, 172 мг), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), карбонат цезия (3,75 ммоль, 1,22 г), 6 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали с нагреванием при 140°C в течение 24 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали два раза по 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Синтез проводили два раза. Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента петролейного эфира. Выход 650 мг (35%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,55–1,57 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,63–1,75 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,82 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 4,01 уш. с (1H, NH), 6,58–6,60 м (2H, H<sub>2</sub>,2'(Ar)), 7,35–7,37 м (2H, H<sub>3</sub>,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

#### Этические принципы

Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 2022/116 от 04.03.2022 г. (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 [ONHRP]).

В исследованиях применялись следующие меры по ограничению боли и страданий экспериментальных животных:

В эксперименте использовалось минимально возможное число экспериментальных животных.

- Высокая квалификация персонала, осуществляющего уход и выполнение всех манипуляций с животными, которые выполнялись в соответствии с разработанными в лаборатории стандартными операционными процедурами (СОП).
- Для исключения возможного негативного влияния на результаты исследования циркадных биоритмов все экспериментальные исследования проводились через одинаковые интервалы времени и при одинаковых климатических условиях (все продолжительные исследования планировались таким образом, чтобы сроки их выполнения укладывались в одно и тоже время года, за исключением этапов «отсидки» без манипуляций). Проведение хэндлинга перед экспериментальными сессиями позволяло исключить негативное влияние недостаточной адаптации животных к человеческому фактору. Также это давало возможность оценить состояние здоровья лабораторных животных на предмет внешних повреждений (состояние шерстяного покрова, слизистых оболочек,

поведения). Эвтаназия по завершению экспериментальных исследований проводилась согласно правилам Руководства<sup>1</sup>.

#### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., США). Соответствие данных закону нормального распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения статистической значимости различий между группами при нормальном распределении использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим post-hoc тестом Даннета (для сравнения опытных групп с контролем). При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим тестом Данна. Результаты представляли в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего (M±SEM). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

##### Синтез *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина

Для проведения биологических исследований синтезировано несколько *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина (**1**), содержащих в пара-положении фенильного кольца различные электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Реакции между амином **1** и соответствующими бромаренами проводили в условиях палладий-катализируемого аминирования первоначально в присутствии каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (dba=дибензилиденацетон, BINAP=*рац*-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин), которая успешно зарекомендовала себя в качестве весьма универсальной, в том числе, и для осуществления *N*-арилирования различных адамантансодержащих аминов [25, 26]. Реакции проводили с использованием 10 мол% избытка бромаренов, в присутствии основания *трет*-бутилата натрия, при кипячении в диоксане (концентрация амина 0,2 М) в течение 6 ч (Рис. 1).

При осуществлении Pd-катализируемого арилирования первичных аминов следует использовать минимально возможные загрузки катализатора для подавления побочного *N,N*-диарилирования первичной аминогруппы [25, 26]. При использовании 2 мол% катализатора взаимодействие амина **1** с 1-бром-4-хлорбензолом прошло с 61% выходом целевого соединения **2**

<sup>1</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. EDN: SDEWMP

в реакционной смеси, при снижении загрузки катализатора до 1 мол% выход не изменяется (60%), а при большем количестве катализатора возрастает доля продукта *N,N*-диарилрования, поэтому масштабирование синтеза проводили при загрузке Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP 2/2,5 мол%. После хроматографической очистки на силикагеле выделили целевой продукт **2** с выходом 55%.

В случае 1-бром-4-фторбензола реакции в присутствии 2 и 4 мол% каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP оказались недостаточно эффективными, выход продукта аминирования **3** не превысил 45% в реакционной смеси. Замена лиганда BINAP на DavePhos (2-(дициклогексилфосфино)-2'-диметиламинобифенил) позволила увеличить выход продукта до 74% в реакционной смеси, в результате соединение **3** выделено хроматографически с выходом 62%. При введении в реакцию *p*-бромбензонитрила реакция прошла отлично в присутствии 2 мол% Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (выход 93% в реакционной смеси), а целевой продукт **4** получен с препаративным выходом 88%. Однако палладий-катализируемая реакция с донорным *p*-броманизолом оказалась совершенно неэффективной — целевое соединение **5** образовалось с незначительным 13% выходом, при этом в более существенной степени прошло C-C сочетание с образованием 4,4'-дибромбифенила (**5a**) (около 50%). В связи с этим предпринято альтернативное медь-катализируемое арилирование амина **1** с использованием *p*-иоданизола (Рис. 2).

Ранее нами установлено, что реакции медь-катализируемого *N*-арилрования адамантансодержащих аминов успешно протекали при катализе CuI в ДМСО при 110°C и в ДМФА при 140°C [20]. Также при проведении реакций в ДМСО можно использовать наночастицы меди. Во всех случаях оптимальным лигандом является рац-БИНОЛ (1,1'-би(2-нафтол)), реакции проводят в присутствии основания карбоната цезия при концентрации амина 0,5 М в течение 24 ч и при небольшом избытке (25 мол%) арилирующего агента. Взаимодействие амина **1** с *p*-иоданизолом прошло одинаково успешно в ДМСО и ДМФА, выход целевого продукта **5** составил более 80% (в реакционной смеси) в обоих случаях. Для более простого выделения при масштабировании (упаривание растворителя без необходимости экстракции) выбрана реакция в ДМФА, после хроматографического выделения соединение **5** получено с препаративным выходом 57%. В аналогичных условиях проведена реакция и с электроноакцепторным *p*-иодбензотрифторидом, при этом выход соединения **6** в реакционной смеси составил 72%, а после хроматографической очистки — 35%. Таким образом, получена серия из пяти *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)

метиламина высокой чистоты в количествах 0,6–1 г, пригодных для проведения биологических испытаний.

### Биологические исследования

#### Результаты исследований серии 1

Исследования серии 1 влияния ряда производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> в положении 4 показали, что они оказывают активирующее действие и, исходя из этого, в качестве препарата сравнения выбран фенотропил, оказывающий активирующее и ноотропное действие. В тесте (ОП) у мышей, получивших соединения XF, XCF<sub>3</sub> и препарат сравнения фенотропил, отмечалась более высокая спонтанная двигательная активность (82±2, 93,7±6,8, 80,7±13,3 соответственно), а у соединения XF и более высокая исследовательская активность (19,5±9,5). Животные, получавшие соединения XF, совершали больше переходов в центральной зоне освещенной арены (37±4), а в дозе 3 мг/кг только у отдельных животных отмечалось меньшее количество болюсов, которые рассматриваются как маркеры вегетативной окраски тревожного поведения (Рис. 3).

В тесте ПКЛ животные, которым за 60 мин до тестирования вводились соединения XF в дозе 3 мг/кг, быстрее покидали центральную площадку, больше делали переходов между рукавами, большее время находились в открытых рукавах установки, в которых осуществляли свешивания (Рис. 4).

Представленные результаты поведения животных в ОП и ПКЛ позволяют заключить, что соединение XF проявляет анксиолитическое и антифобическое действие. Учитывая такие свойства у вещества XF, которые характерны для веществ бензодиазепинового ряда, нежелательным действием которых является миорелаксирующий эффект, мы спланировали тест «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике». По времени удержания (более 30 с) животных на канатике, получавших исследуемые вещества, в сравнении с группой контроля, делался вывод о наличии миорелаксирующего действия. Если животные удерживались меньше время в сравнении с контрольной группой, делался вывод о наличии миорелаксирующего действия, а если удерживались на канатике равно или больше животных контрольной группы, то об отсутствии миорелаксирующего действия (возможно и о повышении силы хвата, силы сокращения мышц передних лап животного). В нашем эксперименте исследуемые вещества не оказывали миорелаксирующего действия, а животные, получавшие соединения XF в дозе 9 мг/кг, дольше других удерживались на горизонтальном канатике. (Рис. 5).

Таблица 1 — Исследуемые соединения

№	Название	Структурная формула	Молекулярная масса, г/моль	Кратность к Мг	Доза вещества, мг/кг	Условное обозначение
1	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-фторанилин		259,36	1/100	3	F_100
				1/30	9	F_30
2	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-хлоранилин		275,82	1/100	3	Cl_100
				1/30	9	Cl_30
3	4-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)амино)бензонитрил		266,38	1/100	3	CN_100
				1/30	9	CN_30
4	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-метоксианилин		271,40	1/100	3	OMe_100
				1/30	9	OMe_30
5	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-(трифторметил)анилин		309,37	1/100	3	CF3_100
				1/30	10	CF3_30

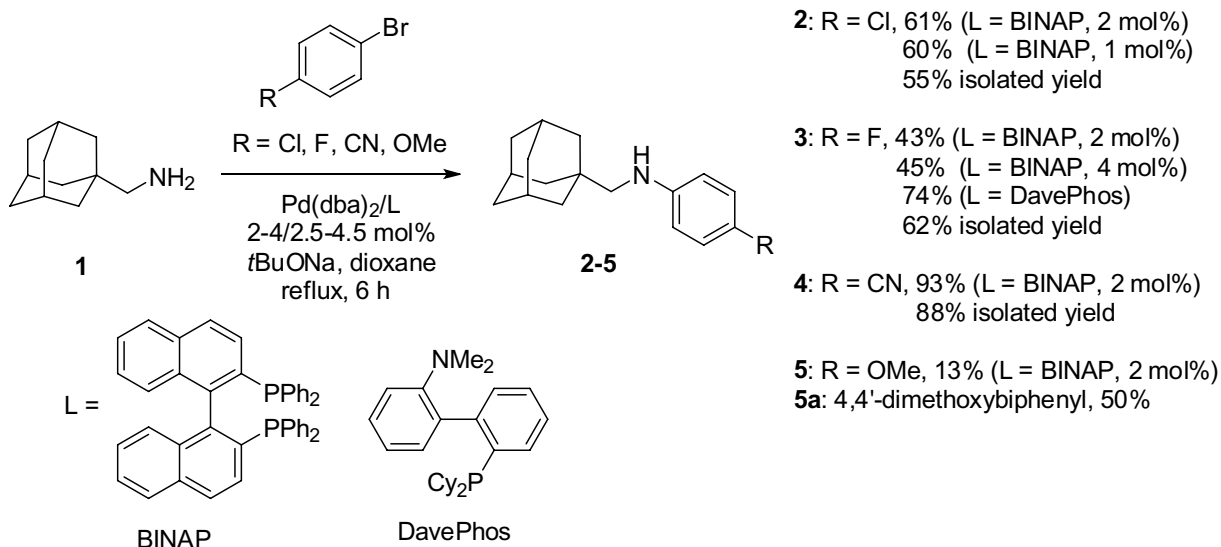


Рисунок 1 — Синтез *N*-арилпроизводных адамантанаминов в условиях палладий-катализируемого аминирования.

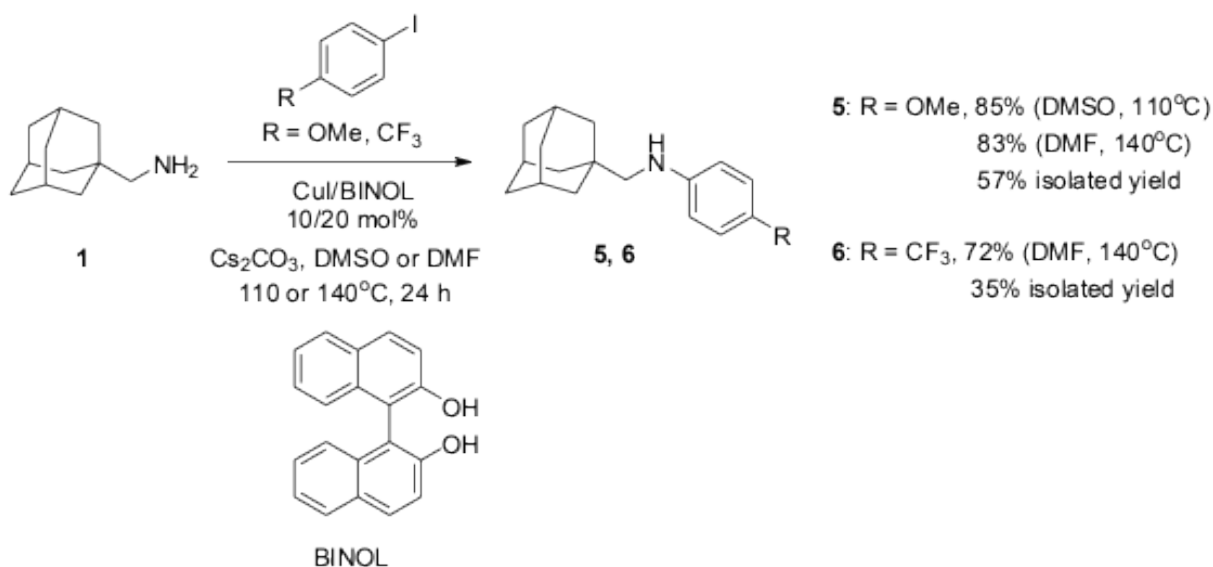
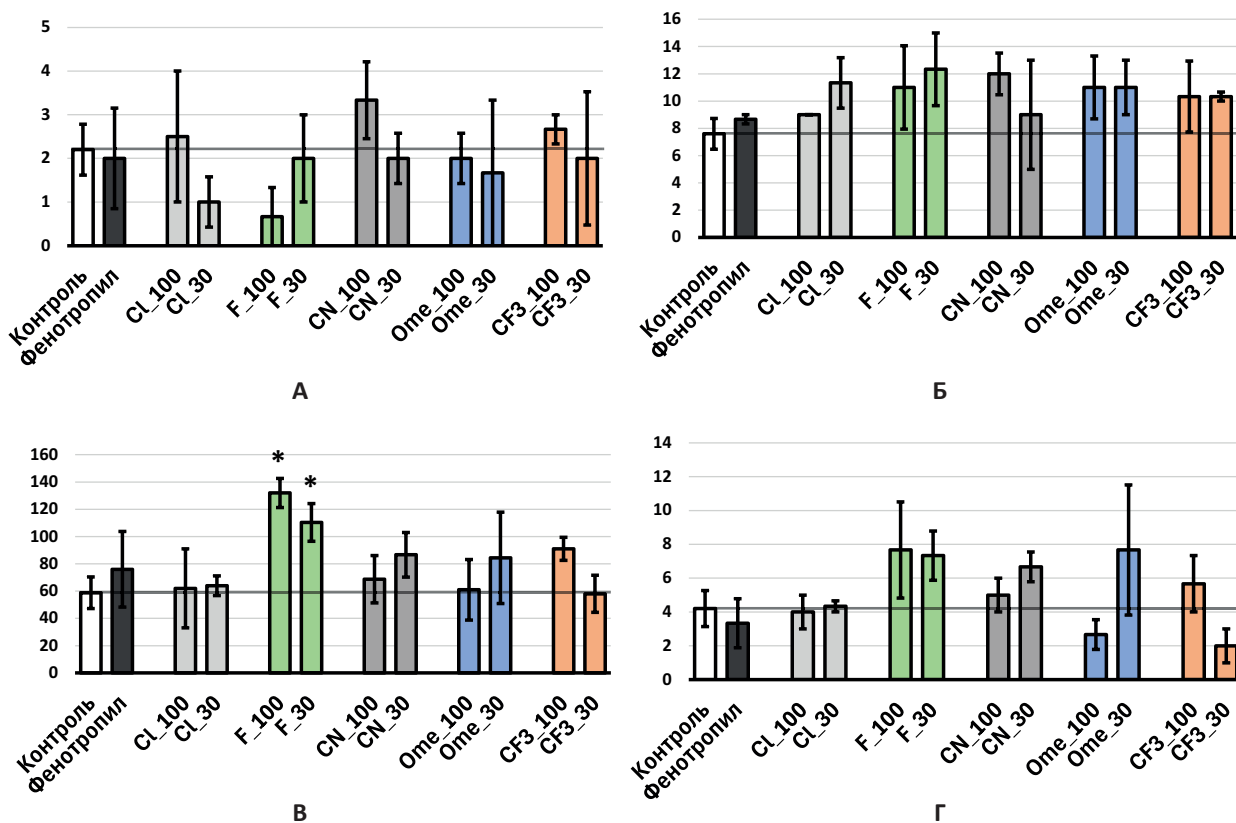
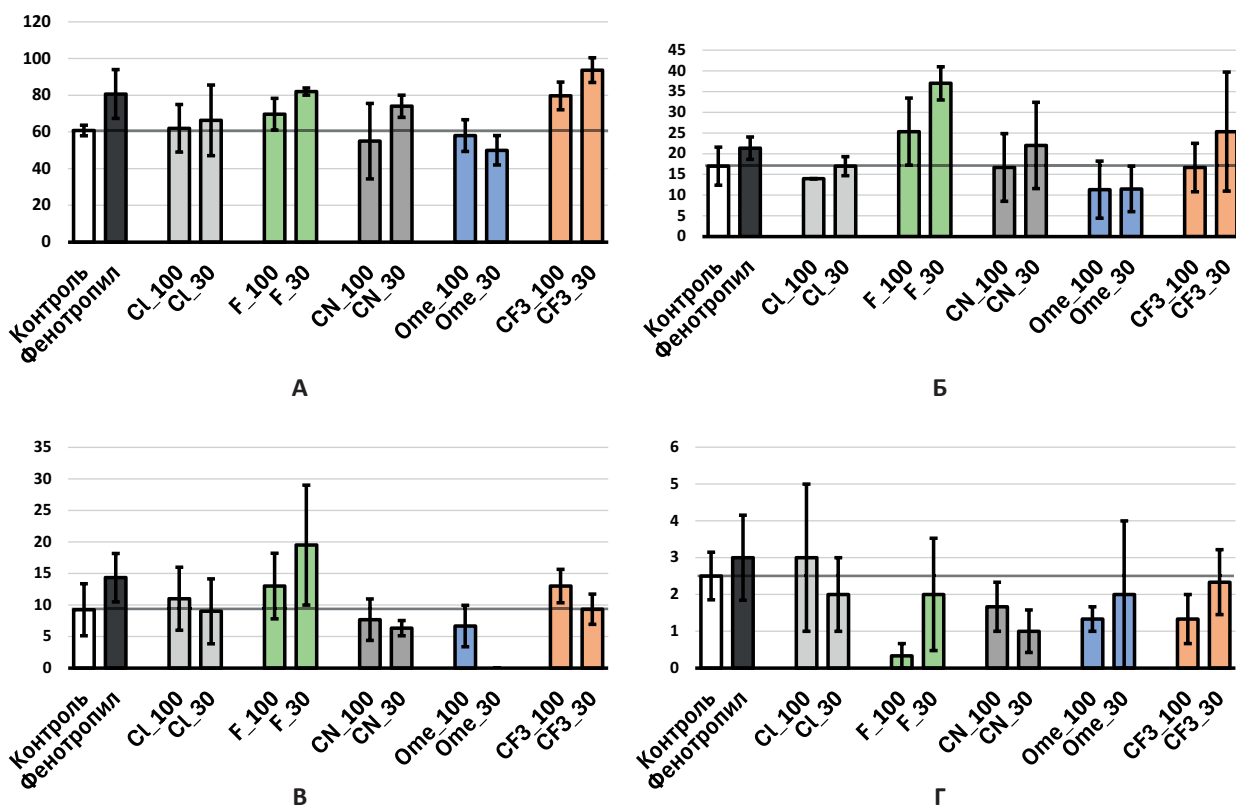


Рисунок 2 — Синтез *N*-арилпроизводных в условиях катализа соединениями меди.



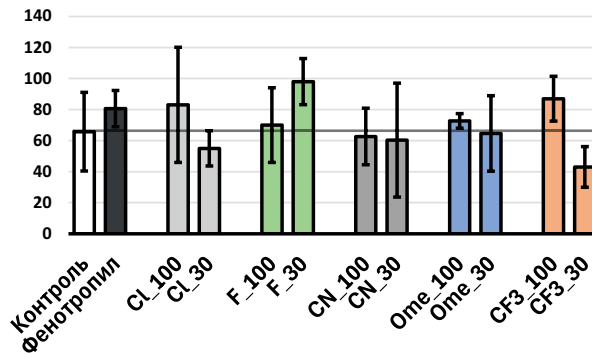


Рисунок 5 — Показатели поведения мышей в тесте «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике».

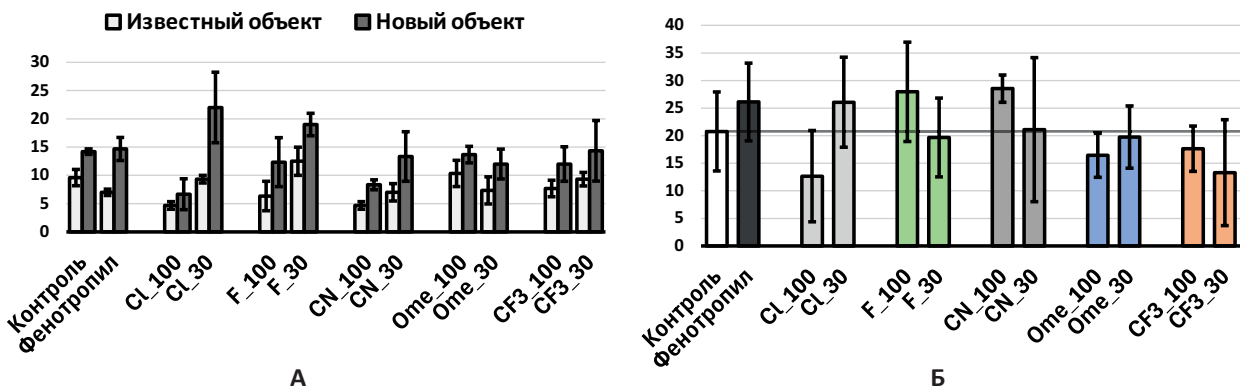


Рисунок 6 – Показатели поведения мышей в тесте «Распознавание нового объекта».

Примечание: А — время (с) исследования объектов; Б — коэффициент дискриминации.

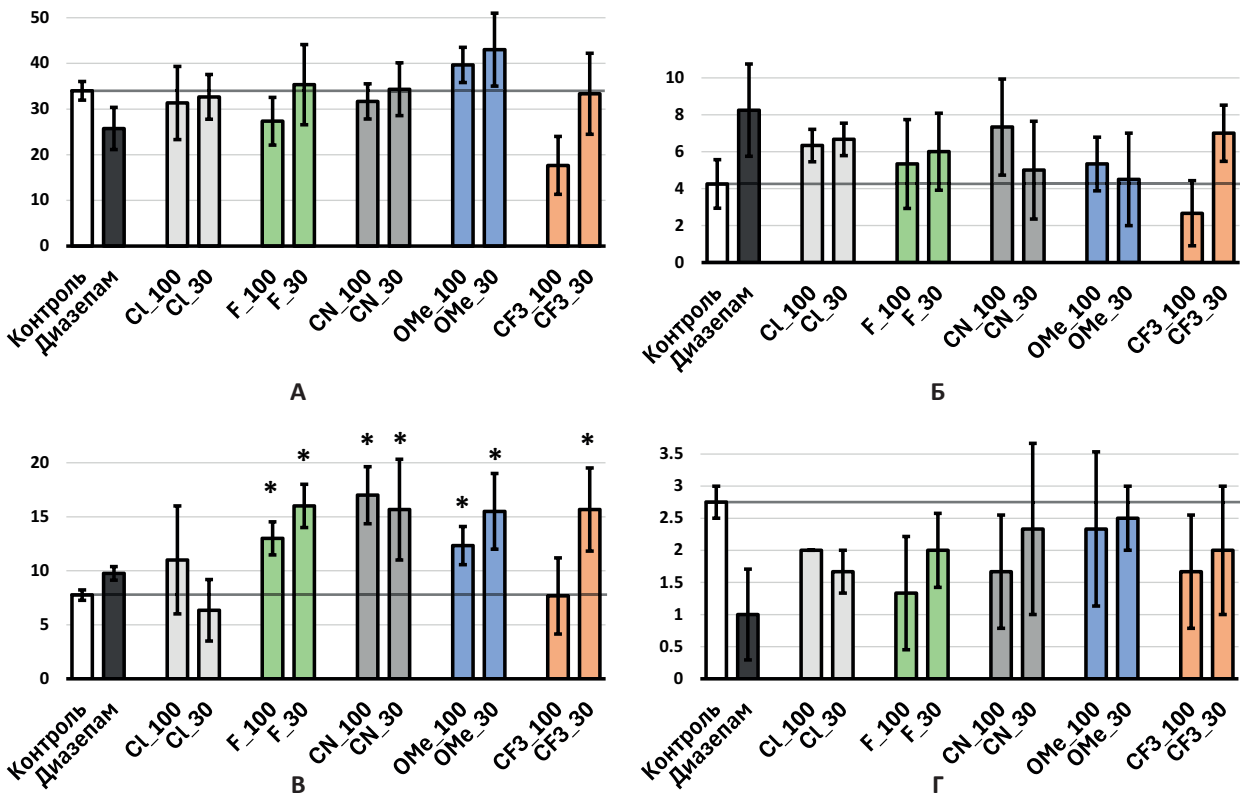
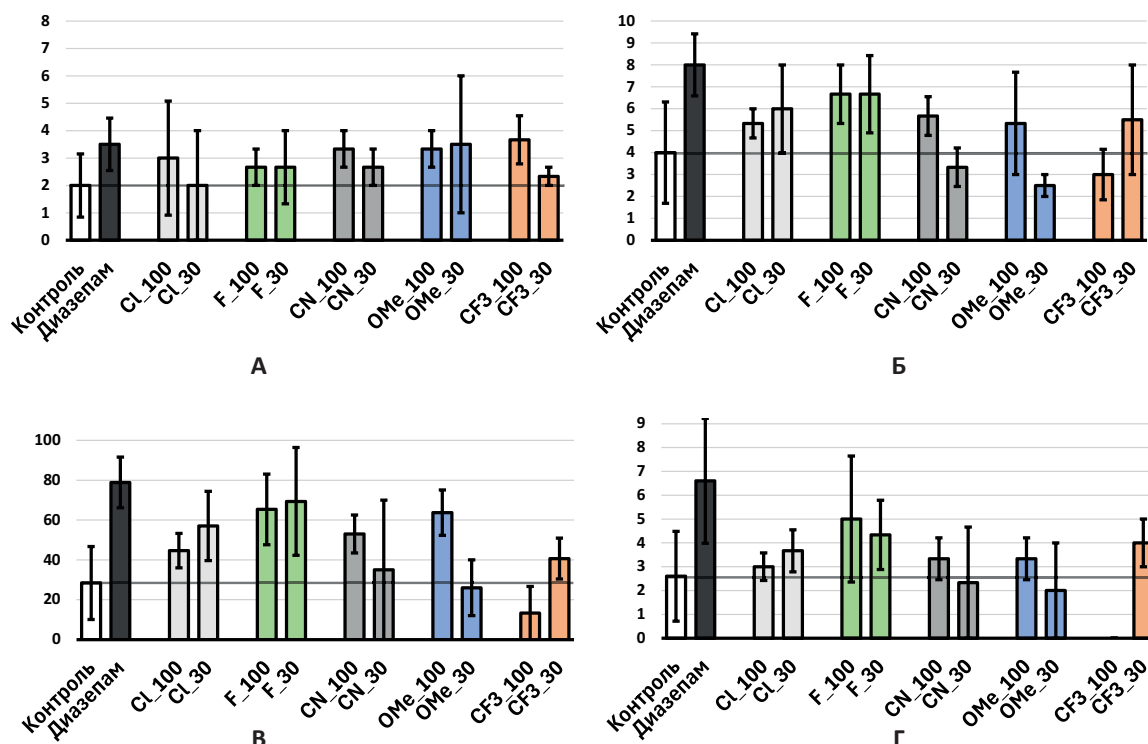


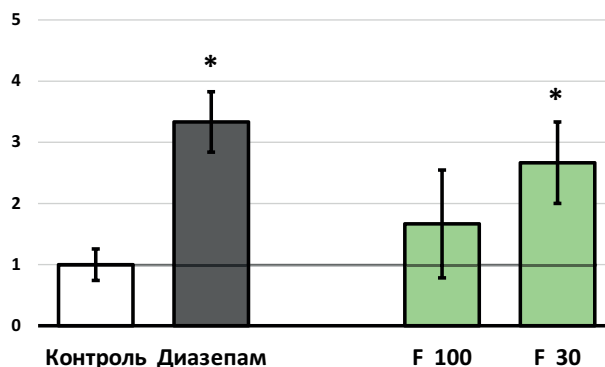
Рисунок 7 — Показатели поведения крыс в тесте «Открытое поле».

Примечание: А — количество пересечённых квадратов; Б — количество пересечённых квадратов в центральной зоне; В — общая исследовательская активность; Г — количество боюсов; \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль ( $p < 0,05$ ), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна.



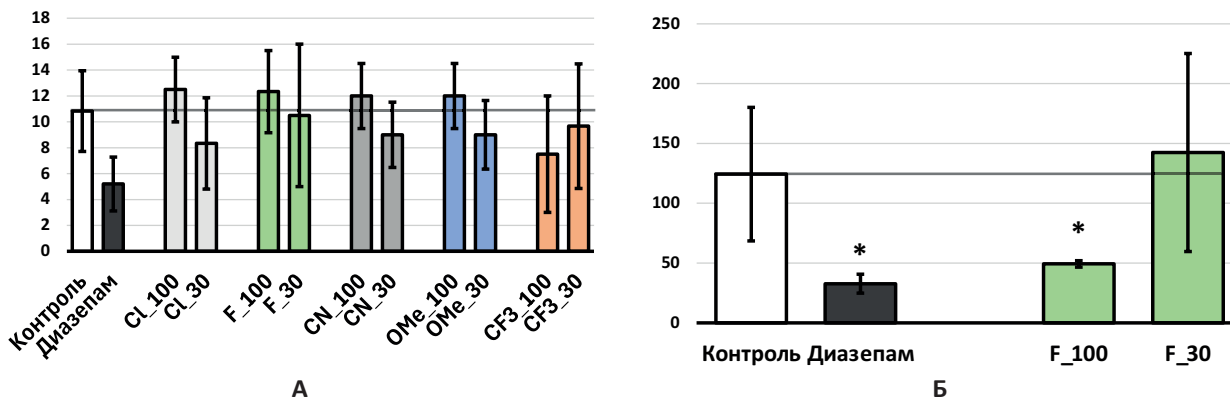
**Рисунок 8 — Показатели поведения крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».**

Примечание: А — латентный период (с) выхода из центра; Б — количество переходов между рукавами; В — время (с) в открытом рукаве установки; Г — количество свешиваний с открытого рукава.



**Рисунок 9 — Показатели поведения крыс в тесте «Наказуемое взятие воды по Vogel».**

Примечание: \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль (p < 0,05), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом



**Рисунок 10 — Показатели поведения крыс в тестах «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике» и «Ротарод».**

Примечание: А — время (с) удерживания на канатике; Б — время удержания в тесте Ротарод; \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль (p < 0,05), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна.

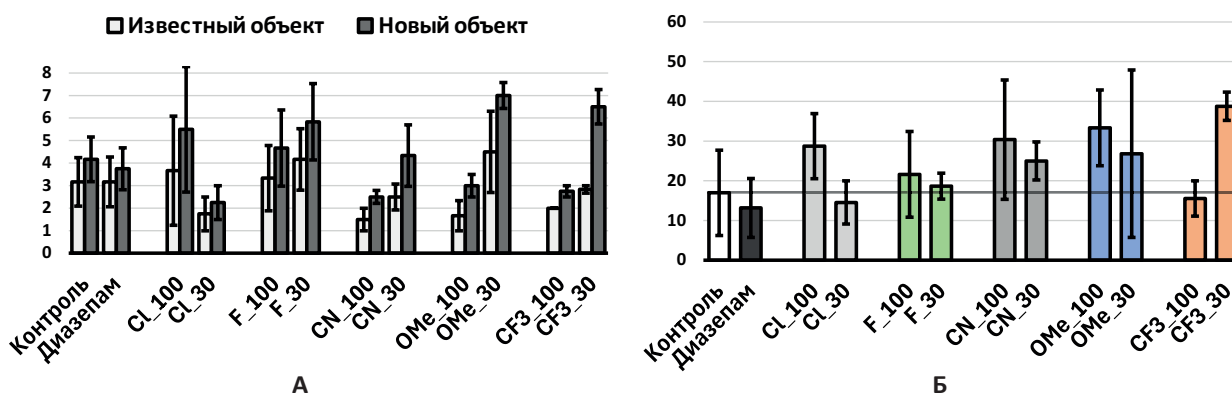


Рисунок 11 — Показатели поведения крыс в тесте «Распознавание нового объекта».

Примечание: А — время (с) исследования объектов; Б — коэффициент дискриминации.

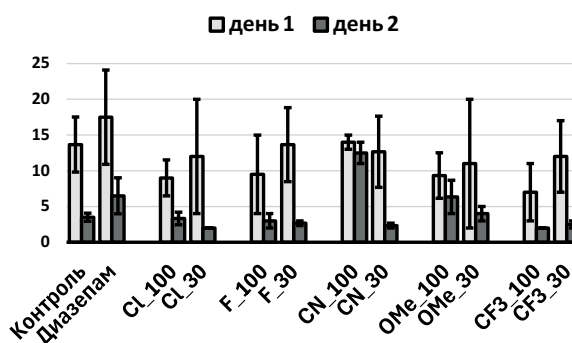


Рисунок 12 — Показатели поведения крыс в тесте экстраполяционного изгнания.

В тесте РНО на мышах отмечено, что все животные, получавшие фенотропил, как препарат сравнения, а также получавшие соединения XCl в дозе 9 мг/кг, XF и XCN значительно дольше изучали новый предмет, чем известный, после предварительной сессии знакомства с предметами. Представленные данные позволяют считать, что соединения XCl, XF и XCN, подобно и сопоставимо с фенотропилом, улучшают декларативную память (Рис. 6).

Представленные данные о спектре и выраженности психотропного действия производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> в положении 4 показали, что наиболее выраженное анксиолитическое и антифобическое действие соединения XF побудило нас повторно исследовать эти эффекты в эксперименте на крысах с препаратом сравнения диазепамом.

### Результаты исследований серии 2

Далее представлены данные серии 2 экспериментов, выполненных на взрослых крысах-самцах в возрасте 12 месяцев.

В тесте ОП животные практически всех групп пересекали равное количество квадратов, но животным, которым вводился диазепам, и в меньшей мере XCl, XF, XCN, пересекали больше квадратов в центральной зоне, чем животные контрольной группы. Общая исследовательская

активность статистически значимо больше в группах, которым вводили вещества XF, XCN, XOMe и XCF<sub>3</sub>, чем у животных контрольной группы. У всех животных, получавших исследуемые вещества меньше болюсов, в сравнении с контрольными животными (Рис. 7).

В тесте переменной стрессогенности «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) животные после посадки покидали её центральную площадку в течение первых 3–4 секунд, но большее количество переходов между рукавами отмечалось только у животных, получавших диазепам. Однако больше время пребывания в открытом рукаве и количество свешиваний отмечались только у животных, получавших препарат сравнения диазепам и соединение XF (Рис. 8).

Таким образом на основании данных, полученных в тестах ОП и ПКЛ, отмечено некоторое анксиолитическое и антифобическое действие у животных, получавших препарат сравнения диазепам и, в меньшей мере, соединение XF, что согласуется с данными, полученными на мышах.

Для подтверждения анксиогенного действия проведено тестирование животных в тесте Vogel (наказуемого взятия воды). После 48 ч депривации воды животным, которым вводилось соединение XF в дозе 9 мг/кг, статистически значимо больше подходили к поилке, чем животные контрольной группы, но меньше, чем животные, получавшие диазепам (Рис. 9).

В тестах удержание тела на горизонтальном веревочном канатике и Ротарод время удержания на канатике и вращающемся стержне не отличалось от показателей контрольной группы, которым вводилась очищенная вода. Животные, получавшие диазепам, меньше удерживались на канатике и на вращающемся стержне, чем животные контрольной группы, что объясняется присутствием практически всем анксиолитикам бензодиазепинового ряда миорелаксирующим действием. Остальные животные, получавшие исследуемые вещества, удерживались на канатике равно животным контрольной группы. Данные свидетельствуют о том, что исследуемые соединения не оказывают миорелаксирующего действия. В тесте Ротарод животные, получавшие диазепам и соединение XF в дозе 3 мг/кг, меньше удерживались на вращающемся стержне (Рис. 10).

В тесте РНО на крысах отмечено, что у всех животных, получавших исследуемые вещества, не происходит нарушения внимания и декларативной памяти (Рис. 11).

В тесте экстраполяционного извлечения не выявлено ни улучшения, ни ухудшения формирования памятного следа и декларативной памяти при получении всех исследованных препаратов (Рис. 12).

### Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относится неравномерность и малый объем выборки: экспериментальные группы включали по 3 животных, тогда как контрольные — по 6, что могло отразиться на статистической мощности при оценке поведенческих реакций. Кроме того, психотропный профиль синтезированных соединений оценивался исключительно в условиях их однократного внутрижелудочного введения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение спектра психотропного действия производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> фторанилин, проявляющее выраженное анксиолитическое и антифобическое действие, не оказывающее миорелаксирующего действия, не нарушающее координацию движений и когнитивную функцию. На основании представленных данных можно считать целесообразным дальнейшее изучение психотропных и нейротропных свойств соединения XF, включая и получения его улучшенных структур, возможно, с большей активностью и другим спектром психотропного действия.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №25-13-00228 на основании соглашения № 25-13-00228 от 28.05.2025).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Болохов Н.С., Похлебин А.А. — проведение исследования, валидация, написание черновика рукописи; Тюренков И.Н. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Савельев Е.Н., Алыкова Е.А. — проведение исследования; Новаков И.А. — определение концепции; Мурашкина А.В., Аверин А.Д. — проведение исследования; Белецкая И.П. — администрирование, определение концепции.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Javadi S.F., Hashim I.J., Hashim M.J., Emmanuel Stip, Samad M.A., Al Ahbabi A. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations // Middle East Curr Psychiatry. – 2023. – Vol. 30. – P. 44. DOI: 10.1186/s43045-023-00315-3
2. GBD 2023 Mental Disorder Collaborators. Updated trends in the global prevalence and burden of mental disorders, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 // Lancet. – 2026. – Vol. 407. – P. 2040–2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00519-2
3. Bie F., Yan X., Xing J., Wang L., Xu Y., Wang G., Wang Q., Guo J., Qiao J., Rao Z. Rising global burden of anxiety disorders among adolescents and young adults: trends, risk factors, and the impact of socioeconomic disparities and COVID-19 from 1990 to 2021 // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – P. 1489427. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1489427
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet Psychiatry. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
5. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10312. – P. 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7

6. Edinoff A.N., Nix C.A., Hollier J., Sagera C.E., Delacroix B.M., Abubakar T., Cornett E.M., Kaye A.M., Kaye A.D. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations // *Neurol Int.* – 2021. – Vol. 13, No. 4 – P. 594–607. DOI: 10.3390/neurolint13040059
7. Fernandes H., Novais C., Sousa-Pinto B., Soares-da-Silva P., Azevedo L.F. Comparative Efficacy and Safety of Benzodiazepines in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Psychother Psychosom.* – 2025. – Vol. 94, No. 5. – P. 373–388. DOI: 10.1159/000546269
8. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives // *Chem Rev.* – 2013. – Vol. 113, No. 5. – P. 3516–3604. DOI: 10.1021/cr100264t
9. Zoidis G., Fytas C., Papanastasiou I., Foscolos G.B., Fytas G., Padalko E., De Clercq E., Naesens L., Neyts J., Kolocouris N. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg Med Chem.* – 2006. – Vol. 14, No. 10. – P. 3341–3348. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.12.056
10. Kolocouris N., Kolocouris A., Foscolos G.B., Fytas G., Neyts J., Padalko E., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. 2 // *J Med Chem.* – 1996. – Vol. 39, No. 17. – P. 3307–3318. DOI: 10.1021/jm950891z
11. Fytas G., Stamatiou G., Foscolos G. B., Kolocouris A., Kolocouris N., Witvrouw M., Pannecouque C., De Clercq E. Synthesis and anti-HIV activity of some new aminoadamantane heterocycles // *Bioorg Med Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7, Issue 14. – P. 1887. DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00320-X
12. Stamatiou G., Foscolos G.B., Fytas G., Kolocouris A., Kolocouris N., Pannecouque C., Witvrouw M., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg Med Chem.* – 2003. – Vol. 11, No. 24. – P. 5485–5492. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.09.024
13. Balzarini J., Orzeszko-Krzesińska B., Maurin J.K., Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones // *Eur J Med Chem.* – 2009. – Vol. 44, No. 1. – P. 303–311. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.02.039
14. Balzarini J., Orzeszko-Krzesińska B., Maurin J.K., Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones // *Eur J Med Chem.* – 2009. – Vol. 44, No. 1. – P. 303–311. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.02.039
15. Printsevskaya S.S., Solovieva S.E., Olsufyeva E.N., Mirchink E.P., Isakova E.B., De Clercq E., Balzarini J., Preobrazhenskaya M.N. Structure-activity relationship studies of a series of antiviral and antibacterial aglycon derivatives of the glycopeptide antibiotics vancomycin, eremomycin, and dechloroeremomycin // *J Med Chem.* – 2005. – Vol. 48, No. 11. – P. 3885–3890. DOI: 10.1021/jm0500774
16. Šolaja B.A., Opsenica D., Smith K.S., Milhous W.K., Terzic N., Opsenica I., Burnett J.C., Nuss J., Gussio R., Bavari S. Novel 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-Resistant and Sensitive *P. falciparum* Strains that also Inhibit Botulinum Serotype A // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4388–4391. DOI: 10.1021/jm800737y
17. Magazanik L.G., Buldakova S.L., Samoilova M.V., Gmiro V.E., Mellor I.R., Usherwood P.N. Block of open channels of recombinant AMPA receptors and native AMPA/kainate receptors by adamantane derivatives // *J Physiol.* – 1997. – Vol. 505 (Pt 3). – P. 655–663. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1997.655ba.x
18. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I., Sandoval A., Dos Santos R.G., Papadopoulou-Daifoti Z., Vamvakides A., Kolocouris N., Felix R. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 2791–2798. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.02.030
19. Bryans J.S., Davies N., Gee N.S., Dissanayake V.U., Ratcliffe G.S., Horwell D.C., Kneen C.O., Morrell A.I., Oles R.J., O'Toole J.C., Perkins G.M., Singh L., Suman-Chauhan N., O'Neill J.A. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents // *J Med Chem.* – 1998. – Vol. 41, No. 11. – P. 1838–1845. DOI: 10.1021/jm970649n
20. Baxter A., Bent J., Bowers K., Braddock M., Brough S., Fagura M., Lawson M., McInally T., Mortimore M., Robertson M., Weaver R., Webborn P. Hit-to-Lead studies: the discovery of potent adamantane amide P2X7 receptor antagonists // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 4047–4050. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.08.034
21. Baraldi P.G., Di Virgilio F., Romagnoli R. Agonists and antagonists acting at P2X7 receptor // *Curr Top Med Chem.* – 2004. – Vol. 4, No. 16. – P. 1707–1717. DOI: 10.2174/1568026043387223
22. Romagnoli R., Baraldi P.G., Tabrizi M.A., Bermejo J., Estévez F., Borgatti M., Gambari R. Design, synthesis, and biological evaluation of hybrid molecules containing alpha-methylene-gamma-butyrolactones and alpha-bromoacryloyl moieties // *J Med Chem.* – 2005. – Vol. 48, No. 24. – P. 7906–7910. DOI: 10.1021/jm058012o
23. Nelson D.W., Gregg R.J., Kort M.E., Perez-Medrano A., Voight E.A., Wang Y., Grayson G., Namovic M.T., Donnelly-Roberts D.L., Niforatos W., Honore P., Jarvis MF, Faltynek C.R., Carroll W.A. Structure-activity relationship studies on a series of novel, substituted 1-benzyl-5-phenyltetrazole P2X7 antagonists // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, No. 12. – P. 3659–3666. DOI: 10.1021/jm051202e
24. Kapoerchan V.V., Knijnenburg A.D., Niamat M., Spalburg E., de Neeling A.J., Nibbering P.H., Mars-Groenendijk R.H., Noort D., Otero J.M., Llamas-Saiz A.L., van Raaij M.J., van der Marel G.A., Overkleeft H.S., Overhand M. An adamantyl amino acid containing gramicidin S analogue with broad spectrum antibacterial activity and reduced hemolytic activity // *Chemistry.* – 2010. – Vol. 16, No. 40. – P. 12174–12181. doi: 10.1002/chem.201001686
25. Аверин А.Д., Улановская М.А., Ковалев В.В., Буряк А.К., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Палладий-катализируемое аминирование адамантан-1-и -2-аминами изомерных дигалогенбензолов // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 64–72. EDN: QYXF DN
26. Аверин А.Д., Улановская М.А., Буряк А.К., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Арирование адамантанаминнов. II. Исследование палладий-катализируемого аминирования дигалогенбензолов адамантилалкиламидами // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46, № 12. – С. 1779–1802. EDN: QYWABL
27. Murashkina A.V., Averin A.D., Panchenko S.P., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. Comparison

- of the Catalytic Activities of Copper(I) Iodide and Copper Nanoparticles in the N-Arylation of Adamantane-Containing Amines // *Russ J Org Chem.* – 2022. – Vol. 58. – P. 15–24.
28. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Алыкова Е.А., Савельев Е.Н., Небыков Д.Н., Пичугин А.М., Кравцова М.Н., Куликов А.Ю., Турко И.П., Фархутдинова Е.И. Изучение процесса восстановления моно- и динитрилов ряда адамантана никель-алюминиевым сплавом // *Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов.* – 2023. – Т. 5, № 276. – С. 55–60. DOI: 10.35211/1990-5297-2023-5-276-55-60
29. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. Chemistry of dibenzylideneacetone-palladium(0) complexes: I. Novel tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (solvent) complexes and their reactions with quinones // *J Organomet. Chem.* – 1974. – Vol. 65, Issue 2. – P. 253–266. DOI: 10.1016/S0022-328X(74)80010-8
30. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. Arylation of Adamantanamines: VIII. Optimization of the Catalytic System for Copper-Catalyzed Arylation of Adamantane-Containing Amines // *Russ J Org Chem.* – 2017. – Vol. 53, No. 10. – P. 1497–1504. DOI: 10.1134/S1070428017100025

## АВТОРЫ

**Болохов Никита Сергеевич** — аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-2458-5731. E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

**Похлебин Александр Андреевич** — аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-0474-5005. E-mail: aleksandr.pokhlebin@volgmed.ru

**Савельев Евгений Николаевич** — ведущий инженер Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования», ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0002-1937-768X. E-mail: new-chem@yandex.ru

**Алыкова Елена Александровна** — кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической, физической химии и физико-химии полимеров, ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0003-1459-8720. E-mail: potaoynkova@vstu.ru

**Мурашкина Арина Валерьевна** — кандидат химических наук, младший научный сотрудник НИЛ элементоорганических соединений, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0002-4288-8912. E-mail: alexaveron@yandex.ru

**Аверин Алексей Дмитриевич** — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0001-6757-8868. E-mail: alexaveron@yandex.ru

**Тюренок Иван Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923. E-mail: fibfuv@mail.ru

**Новаков Иван Александрович** — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической химии и физико-химии полимеров ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0002-0980-6591. E-mail: phanchem@vstu.ru

**Белецкая Ирина Петровна** — доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; академик РАН. ORCID ID: 0000-0001-9705-1434. E-mail: beletska@org.chem.msu.ru