

# Синтез и физиологическая активность 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолов

А.В.Иващенко, О.Д.Митькин, М.Г.Кадиева, С.Е.Ткаченко

Исследовательский институт химического разнообразия

141401 Химки Московской обл., ул. Рабочая, 2а/1, факс (495) 626–9780

Компания «ChemDiv»

92121 Сан-Диего, штат Калифорния, ул. Нэнси Ридж, 6605, США, факс 1(858) 794–4931

Обобщены данные по методам синтеза 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолов. Продemonстрирована синтетическая доступность разнообразных производных этих гетероциклов. Показано, что такие соединения обладают широким спектром фармакологического действия и представляют интерес для медицинской химии.

Библиография — 146 ссылок.

## Оглавление

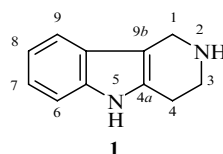
|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Введение                                                                                  | 325 |
| II. Методы синтеза 2,3,4,5-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[4,3- <i>b</i> ]индолов              | 326 |
| III. Физиологическая активность 2,3,4,5-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиридо[4,3- <i>b</i> ]индолов | 339 |
| IV. Заключение                                                                               | 345 |

## I. Введение

Успехи современной лекарственной терапии связаны в первую очередь с созданием оригинальных и эффективных фармацевтических препаратов. Наиболее востребованными являются лекарственные средства, действующие на новые, недавно обнаруженные мишени. Это обстоятельство стимулировало, в частности, детальное изучение механизмов действия уже известных физиологически активных молекул, а также их метаболитов,<sup>1</sup> хиральных<sup>2</sup> и модифицированных аналогов.<sup>3</sup> Очевидно, что такие исследования могут привести

к созданию новых оригинальных лекарственных средств, а также к новому применению известных препаратов.<sup>4</sup> В этой связи усовершенствование методов получения известных классов физиологически активных соединений, синтез новых производных, а также детальное исследование их фармакологического профиля является актуальной и перспективной задачей.

Гетероциклические соединения, включающие 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индольный (или тетрагидро-γ-карболиновый) остов (**1**), на протяжении многих лет остаются в центре внимания исследователей, специализирующихся в областях органической и медицинской химии.



В наиболее информативной базе органических соединений «SciFinder» (<https://scifinder.cas.org>) содержатся данные о 9373 структурах 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолов (ТГПИ), которые были описаны в 2150 научных публикациях и в 493 патентах. В ряду производных ТГПИ обнаружены соединения, характеризующиеся разнообразной, а часто уникальной, физиологической активностью. Однако единственный обзор по методам синтеза обсуждаемых гетероциклов был опубликован Костом с соавт.<sup>5</sup> еще в 1973 г.

За время, прошедшее с момента публикации обзора<sup>5</sup>, появились многочисленные данные по синтезу неизвестных ранее ТГПИ, содержащих заместители различной природы

**А.В.Иващенко.** Доктор химических наук, профессор, главный научный консультант ИИХР и компании «ChemDiv».

Телефон: (495)995–4941, e-mail: av@chemdiv.com

**О.Д.Митькин.** Кандидат химических наук, заведующий лабораторией ИИХР. Телефон: (495)995–4941, e-mail: mod@chemdiv.com

Область научных интересов авторов: органическая химия, химия гетероциклических соединений, медицинская химия.

**М.Г.Кадиева.** Кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник того же института. Телефон: (495)995–4941, доб. 629, e-mail: kadiyeva@ihr.ru

Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклов, физиологически активные вещества.

**С.Е.Ткаченко.** Кандидат химических наук, старший директор по медицинской химии компании «ChemDiv».

Телефон: 1(858)436–15037, e-mail: set@chemdiv.com

Область научных интересов: медицинская химия, органический синтез, химия гетероциклических и природных соединений.

Дата поступления 11 ноября 2009 г.

либо аннелированных с другими гетероциклами. Кроме того, существенно расширились наши представления о физиологической активности таких соединений, в частности, на их основе были разработаны эффективные препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). По этой причине нам представлялось целесообразным в настоящем обзоре обобщить сведения не только по методам синтеза ТГПИ, но и уделить внимание их биологическим свойствам.

## II. Методы синтеза 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолов

Методы синтеза данного класса соединений развиваются, начиная с 1954 г. Их можно разделить на несколько логических частей: методы формирования пиррольного цикла, превращения замещенных индолов с образованием тетрагидропиридинового цикла, восстановление пиридинового цикла в  $\gamma$ -карболинах, введение боковых заместителей в индольный фрагмент и их модифицирование.

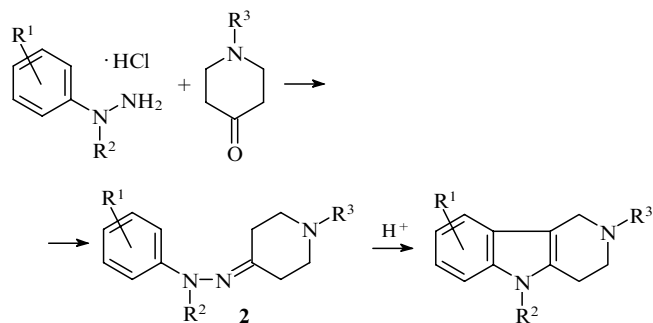
### 1. Перегруппировка Фишера, реакции Хека и Неницеску

Обсуждаемые ниже методы заключаются в конденсации пиперидин-4-она и его производных с ариламинами, основанной на перегруппировке Фишера. В данном разделе представляется логичным также рассмотреть синтезы ТГПИ из анилинов по реакциям Хека и Неницеску.

#### а. Синтез на основе фенилгидразонов (перегруппировка Фишера)

Реакция Фишера с участием фенилгидразонов пиперидин-4-онов **2** в кислых средах нашла широкое применение при получении ТГПИ. Ключевой стадией этого процесса является кислотно-катализируемая перегруппировка енгидразинной формы арилгидразона, реализующаяся по механизму 3,3-сигматропного сдвига (так называемая 3,4-диазаперегруппировка Коупа), с последующими ароматизацией шестичленного и формированием пиррольного циклов.

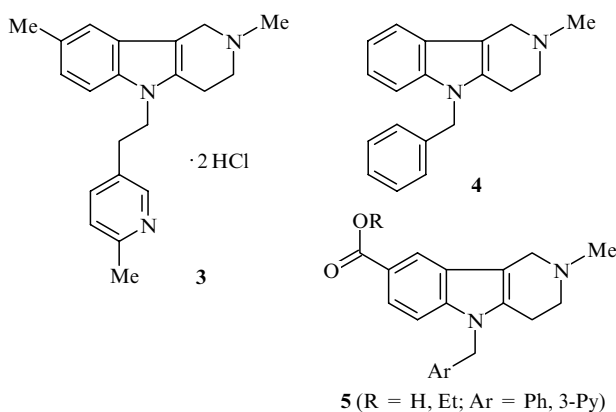
В ряде случаев ТГПИ образуются уже при нагревании гидрохлорида замещенного фенилгидразина с пиперидин-4-оном в спирте<sup>6–8</sup> или пиридине.<sup>9</sup> Обычно реакцию проводят в кислых средах, используя HCl<sup>10</sup> либо ее раствор в AcOH,<sup>11</sup> растворы CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H в спирте<sup>12</sup> или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в диоксане.<sup>13</sup> Универсальным реагентом считается спиртовой раствор HCl.<sup>6, 14–18</sup> Иногда лучшие выходы достигаются при использовании готового гидразона **2**.<sup>6, 10</sup>



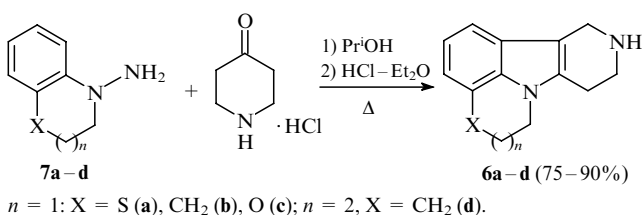
R<sup>1</sup> = H, Alk, AlkO, Hal, AlkO<sub>2</sub>C, MeSO<sub>2</sub> и др.;  
R<sup>2</sup> = H, Alk, Ar; R<sup>3</sup> = H, Alk, AlkC(O), AlkO<sub>2</sub>C.

Выбор кислотности среды, как правило, зависит от структурных особенностей гидразина. Так, конденсация протекает достаточно легко, если в *para*-положении бензольного кольца фенилгидразина находится электронодонорный заместитель. При наличии же электроноакцепторных групп процесс часто останавливается на стадии образования гидразона и для его продолжения требуются более жесткие условия. Например, при использовании раствора HCl в уксусной кислоте 8-нитрозамещенные ТГПИ удается получить с выходом не более 20%.<sup>6</sup> В обсуждаемые превращения вовлекаются все фенилгидразины, причем из *N*-замещенных арилгидразинов также можно получать ТГПИ с необходимыми заместителями при индольном атоме азота.<sup>7, 19–21</sup> При выборе карбонильной компоненты реакции Фишера ограничения незначительны — в обсуждаемую реакцию успешно вступают как сам пиперидин-4-он, так и его *N*-алкильные и *N*-ацильные производные.

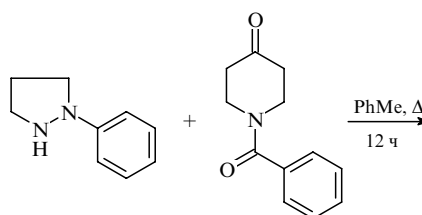
Именно данным способом были впервые синтезированы такие известные лекарственные препараты, как Димебон (**3**)<sup>22</sup> и Диазолин (**4**),<sup>21</sup> а также их аналоги **5**.<sup>17</sup>

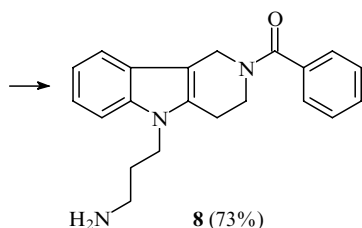


Возможность получения тетрациклических соединений **6a–d** с высокими выходами была продемонстрирована<sup>23</sup> на примере реакции бициклических *N,N*-дизамещенных гидразинов **7a–d** с гидрохлоридом пиперидин-4-она в кипящем изопропиловом спирте.

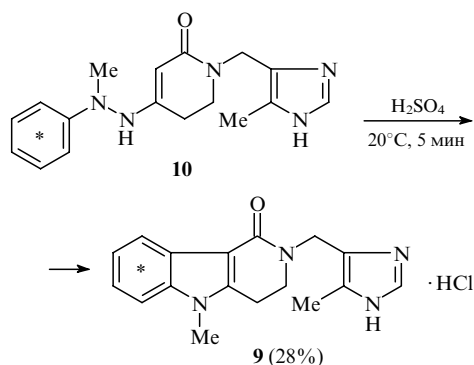


Кипячение 1-фенилпиразолидина с *N*-бензоилпиперидин-4-оном в толуоле с отгонкой воды приводит к 5-(3-аминопропил)-2-бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолу (**8**),<sup>24</sup> выделенному в виде соли с малеиновой кислотой.

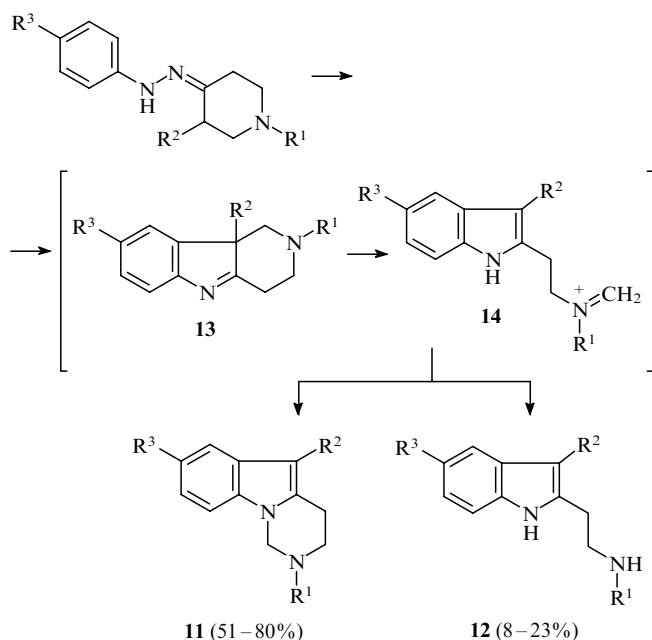




В реакцию Фишера можно вводить гидразоны, существующие в энгидразинной форме. В качестве примера приведем синтез меченного изотопом  $^{14}\text{C}$  алосетрона (**9**)<sup>25</sup> из соответствующего гидразина **10** с радиохимическим выходом 28%.



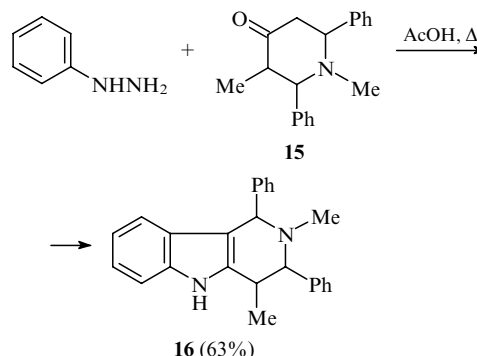
Следует отметить, что циклизация по Фишеру фенолгидразонов 1,3-дизамещенных пиперидин-4-онов приводит не к ожидаемым продуктам — 2,4-дизамещенным 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолам, — а к смеси тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индолов **11** и замещенных 2-(1*H*-индол-2-ил)-*N*-этиламин **12**.<sup>26, 27</sup> Согласно предложенному авторами механизму реакции, интермедиат **13** претерпевает ретро-реакцию Манниха с образованием иминиевого катиона **14**, дальнейшие превращения которого и приводят к смеси продуктов **11** и **12**.



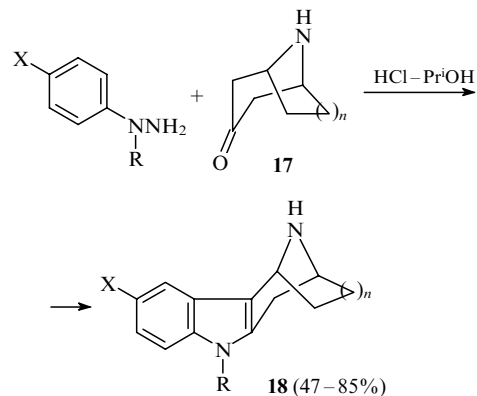
$\text{R}^1 = \text{Me, Bn}; \text{R}^2 = \text{Me, Ph}; \text{R}^3 = \text{H, Cl}.$

Однако если исходить из 1,3-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она (**15**), то приведенный выше маршрут не реализуется. Так, авторами работы<sup>28</sup> в реакции соединения **15** с

фенилгидразином был получен единственный продукт — 2,4-диметил-1,3-дифенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**16**).

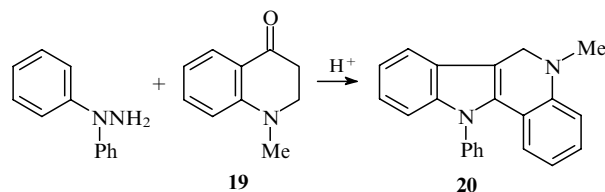


Мостиковые пиперидоны **17**, например тропинон и нор-тропинон, гладко и с приемлемыми выходами превращаются в труднодоступные другими путями ТГПИ **18**.<sup>29, 30</sup>



$\text{R} = \text{H, Me, Ph}; \text{X} = \text{H, F}; n = 1, 2.$

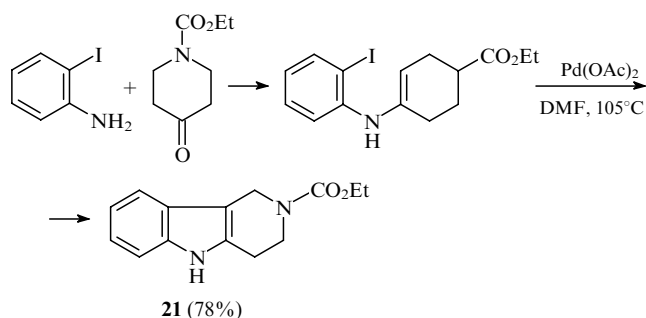
Из тетрагидрохинолинона **19** получен замещенный 6,11-дигидро-5*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин **20**.<sup>31</sup>



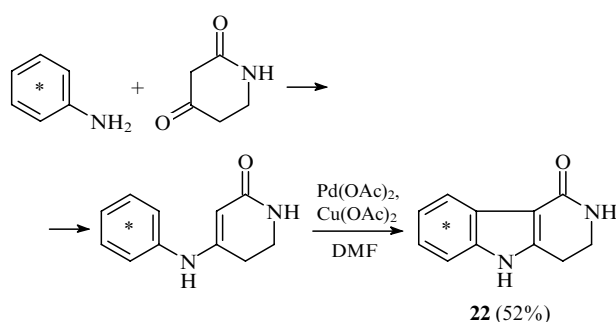
В заключение данного подраздела отметим, что благодаря доступности исходных соединений и мягким условиям процесса перегруппировка Фишера используется в промышленных технологиях получения многих лекарственных средств, содержащих фрагмент ТГПИ.

## 6. Синтез на основе реакции Хека

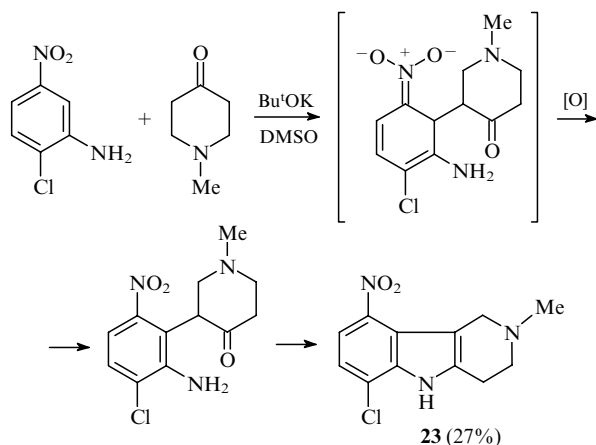
Катализируемое палладием сочетание алкенов с арилгалогенидами, известное как реакция Хека, позволяет получать ТГПИ по механизму внутримолекулярной циклизации. Реакция проходит через образование енамина, и выбор амина является определяющим фактором для эффективного протекания процесса. Так, синтез 2-этоксикарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (**21**)<sup>32</sup> из 2-иоданилина и *N*-этоксикарбонилпиперидин-4-она с помощью реакции Хека служит успешной альтернативой перегруппировке Фишера.



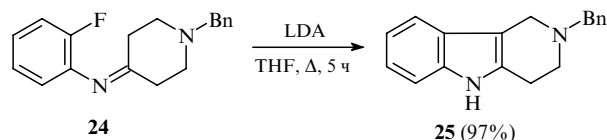
Описан<sup>25</sup> синтез изотопно меченного 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола-1-она (**22**) окислительной модификацией реакции Хека. В условиях реакции происходит прямое электрофильное палладирование бензольного кольца, после чего катализатор регенерируется под действием окислителя — ацетата меди.<sup>33</sup>



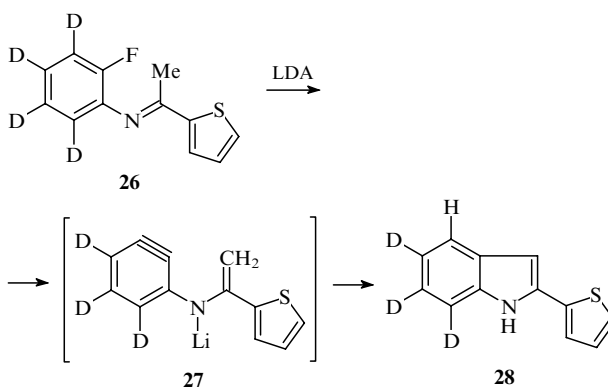
Окислительное нуклеофильное присоединение *N*-метилпиперидин-4-она к 3-нитро-6-хлоранилину позволяет, хотя и с низким выходом, получать труднодоступный другими путями 2-метил-9-нитро-6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**23**).<sup>34</sup>



Циклизация 2-фторфенилимина **24**, легко протекающая под действием 2.5 эквивалентов диизопропиламида лития (LDA) в кипящем ТГФ, приводит к 2-бензилзамещенному ТГПИ **25** с выходом, близким к количественному.<sup>35</sup>



Изучив в аналогичных условиях превращение тетрадейтеро-2-фторфенилимина **26**, авторы работы<sup>35</sup> установили, что механизм реакции включает образование интермедиата **27** дегидробензольной структуры. Действительно, полученный индол **28** в положении 4 содержит атом водорода, что исключает альтернативный механизм — прямое нуклеофильное замещение атома фтора в молекуле **26**.

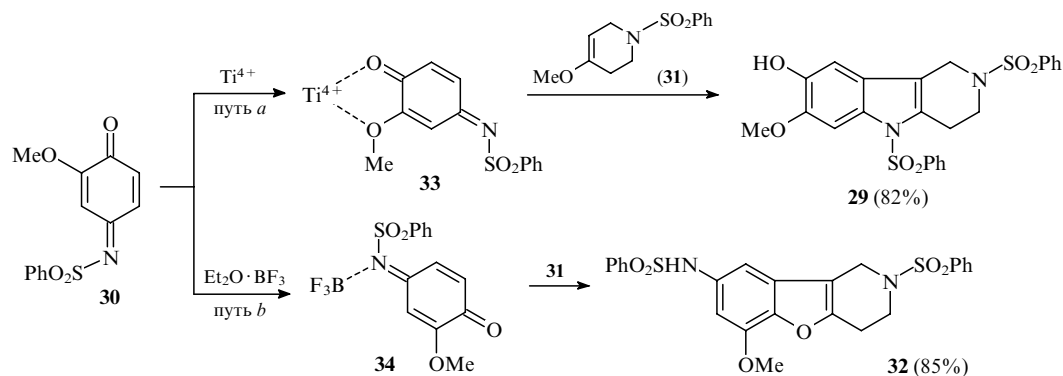


## в. Реакция Неницеску

Известен только один пример синтеза ТГПИ с помощью реакции Неницеску,<sup>36,37</sup> заключающейся в циклоконденсации енольных эфиров пиперидин-4-она с производными хинонимина в присутствии кислот Льюиса, а именно, синтез 2,5,7,8-тетразамещенного ТГПИ **29** взаимодействием 2-метокси-4-(*N*-фенилсульфонил)-1,4-хинонимина (**30**) с метиловым эфиром енола *N*-фенилсульфонилпиперидин-4-она (**31**) в присутствии солей  $Ti^{4+}$  (путь *a*, схема 1).

Следует отметить, что при катализе данной реакции эфиром трифторида бора механизм кардинально меняется (путь *b* на схеме 1). В этом случае с выходом 85% образуется единственный продукт — 2,6,8-тризамещенный 1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиридин **32**. Разные механизмы объясняются неодинаковой координацией кислот Льюиса к хинонимину **30**. Так, бидентатный катион  $Ti^{4+}$  координируется с карбонильным и метоксильным атомами кислорода (структура **33**), активируя атом C(5) соединения **30** для

Схема 1



нуклеофильной атаки, в то время как монодентантный бор связывается с более основным иминным атомом азота (структура **34**), что приводит к активации атома C(6).

На наш взгляд, этот пример представляет несомненный интерес, хотя и не отражает потенциал данного метода. Заметим, что рассмотренные в разделах II.1.а,б методы сфокусированы на получении индольного цикла, а их возможности в направленном синтезе ТГПИ детально не исследованы.

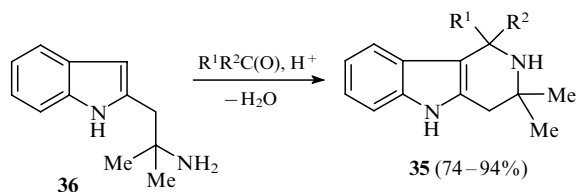
## 2. Синтезы на основе замещенных индолов с формированием тетрагидропиридинового цикла

Известные методы построения тетрагидро-1*H*-пиридо-[4,3-*b*]индольной системы на основе индолов отличаются гораздо большим разнообразием по сравнению с превращениями гидразинов и анилинов, поскольку предоставляют синтетикам различные варианты формирования связей C—C и C—N. Описаны методы замыкания связей C(1)—C(9*b*), C(3)—C(4), C(4)—C(4*a*), а также синхронного образования связей C(1)—N(2) и C(1)—C(9*b*) либо связей N(2)—C(3) и C(4)—C(4*a*).

### а. Реакции электрофильного замещения в пиррольном цикле

Высокая реакционная способность пиррола и его производных в реакциях электрофильного замещения обуславливает широкое применение этих гетероциклов в синтезе ТГПИ. В этом плане наибольший интерес представляют реакции Пикте—Шпенглера и Фриделя—Крафкса, поскольку эти реакции позволяют осуществлять гетероциклизацию в два различных положения (2 и 3) молекулы индола.

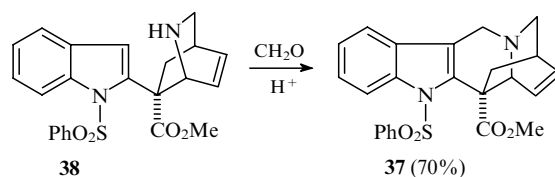
Конденсацию альдегидов с 2-арилэтиламинами (в качестве которых в данном случае выступают замещенные пирролы) в кислой среде по Пикте—Шпенглеру<sup>38–41</sup> можно отнести к классическим методам. Как правило, реакция протекает в мягких условиях с хорошими либо высокими выходами и позволяет получать достаточно экзотические гетероциклы. Например, ценные синтоны со свободными положениями 2 и 5 — 1,1,3,3-тетразамещенные пиридо-[3,4-*b*]индолы **35** — были получены из 2-(1*H*-индол-2-ил)-1,1-диметилэтиламина (**36**) и карбонильных соединений.<sup>40</sup>



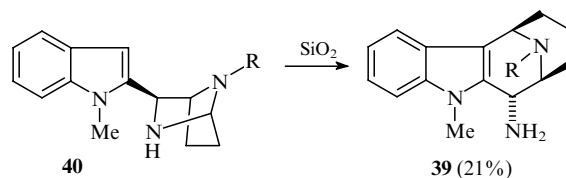
$R^1 = \text{H, Me, Et; } R^2 = \text{H, Me, Et, Ph, PhCH=CH, 4-HOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4.$

Реакция одинаково легко проходит в ацетатном буфере (pH 4.7) при комнатной температуре и при кипячении растворов гидрохлоридов индолов **36** с альдегидами и кетонами в смеси PhH—EtOH—H<sub>2</sub>O.<sup>40</sup>

Представляет интерес применение<sup>42</sup> реакции Пикте—Шпенглера для синтеза ТГПИ **37** — структурного аналога индольных алкалоидов, содержащихся в корне африканского растения ибобы (*Tabernanthe iboga* Baill). В качестве исходного соединения использовали производное азабицикло-[2.2.2]октена **38**.

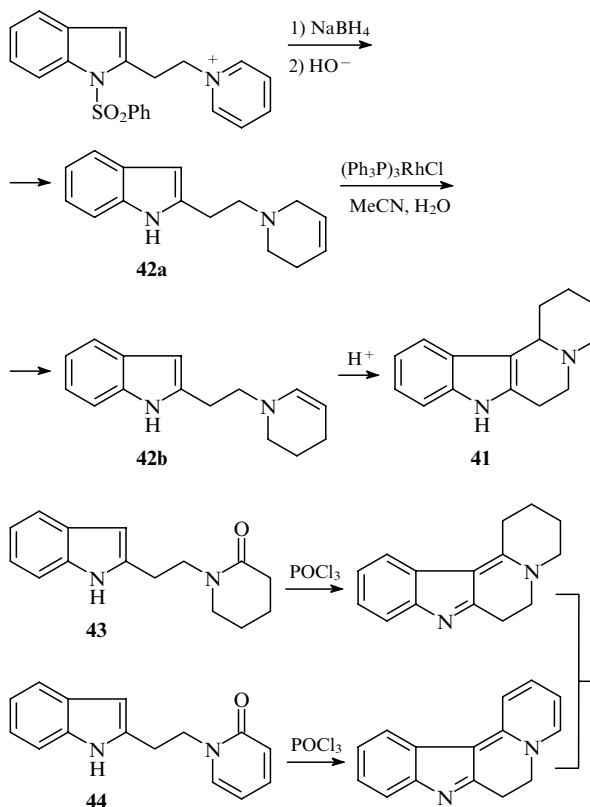


К обсуждаемому типу реакций относятся и структурные перегруппировки индолзамещенных аминалей в кислой среде. Так, «мостиковый» ТГПИ **39** с небольшим выходом образуется из аминаля **40** уже при нанесении на силикагель.<sup>43</sup> Оптически активная группа R, используемая для диастереоселективного синтеза аминаля **40**, может быть удалена гидрированием.



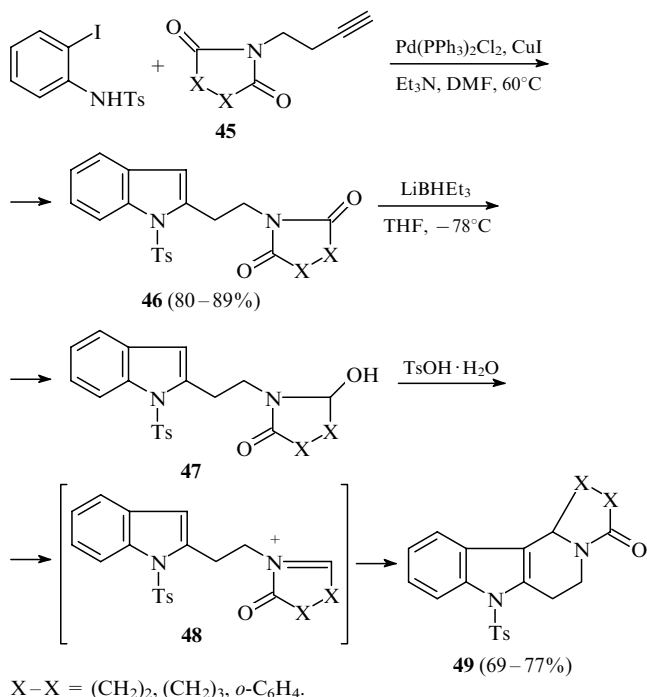
$R = (R)\text{-CH(Ph)CH}_2\text{OTBDMS}$  (TBDMS — *трет*-бутилдиметил-силлил).

Предложен<sup>44</sup> способ синтеза тетрациклического соединения, 1,2,3,4,6,7,8,12*c*-октагидроиндоло[3,2-*a*]хинолизина (**41**), из енамина **42b**, который получен изомеризацией циклического аллильного амина **42a** на родиевом катализаторе. Соединение **41** может быть также получено обработкой амида **43** и пиридона **44** оксихлоридом фосфора с последующим восстановлением образующихся 3-аминоалкилиден-3*H*-индолов боргидридом натрия.



По данным работы<sup>45</sup>, синтез ТГПИ может протекать через образование ацильных катионов. Так, реакцией Соно-

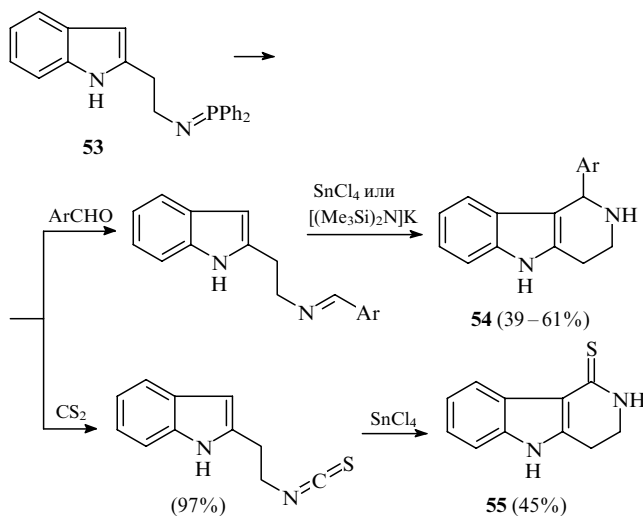
гаширы из 2-иод-*N*-(*n*-толилсульфонил)анилина и *N*-(бут-3-инил)сукцинимидов, -глутаримидов и -фталимидов **45** получены индолы **46**. Для частичного восстановления последних используют триэтилборгидрид лития (LiBHEt<sub>3</sub>), известный как «супергидрид». Нагревание полученных гидросилактамов **47** с TsOH·H<sub>2</sub>O приводит к иминиевым интермедиатам **48**, которые с хорошими выходами превращаются в тетрациклические индолы **49**.



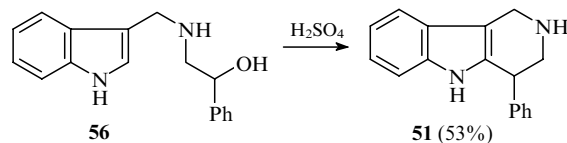
Восстановлением 2-(2-нитроэтил)индола **50** в системе Zn/H<sup>+</sup> получен 4-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**51**) (схема 2).<sup>46</sup> Как следует из схемы реакции, атом С(1) молекулы ТГПИ **51** первоначально входил в состав ацетальной (диэтоксиметильной) защитной группы при атоме азота в исходном индоле **50**. Превращения соединения **50**, проведенные в мягких условиях, позволили выделить промежуточно образующийся тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индол **52**, который при обработке AcOH претерпевает перегруппировку по реакции Пикте–Шпенглера в ТГПИ **51**.

В работе<sup>47</sup> описана реакция иминофосфорана **53** с альдегидами, приводящая к альдимидам, которые далее в кислой или основной среде по механизму реакции Пикте–Шпенглера циклизуются в 1-арил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо-

[4,3-*b*]индолы **54**. С сероуглеродом индол **53** образует соответствующий изотиоцианат, циклизующийся по Фриделю–Крафтсу в 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-1-тион **55**. В обоих случаях выходы продуктов средние.



Вовлечение в циклизацию Фриделя–Крафтса легкодоступного (по реакции Манниха) индол-3-илметиламиноэтанол **56** позволяет<sup>48</sup> получать 4-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**51**) с умеренным выходом.



Циклизация производного эфедрина **57** в продукт **58** протекает с сохранением конфигурации атома углерода, связанного с фенильным заместителем,<sup>49</sup> хотя, на первый взгляд, конфигурация этого атома должна претерпевать изменения независимо от того, по какому механизму (S<sub>N</sub>1 или S<sub>N</sub>2) протекает реакция.

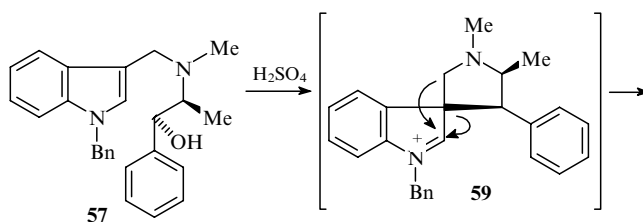
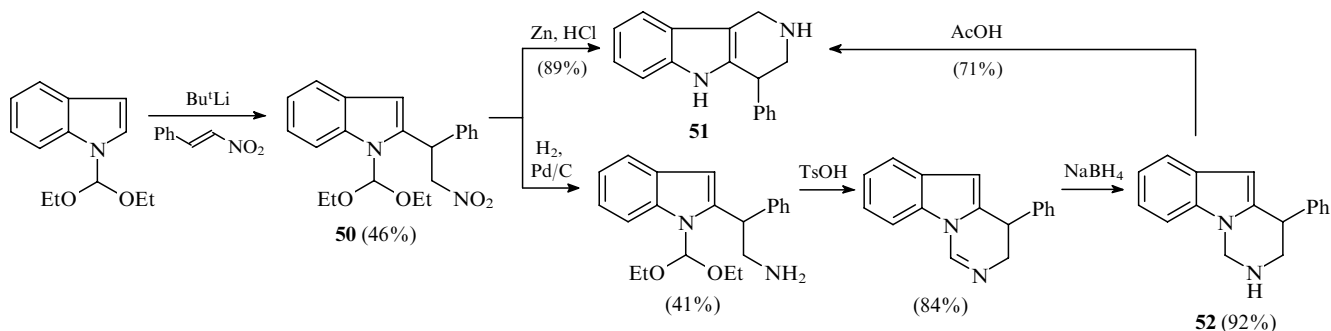
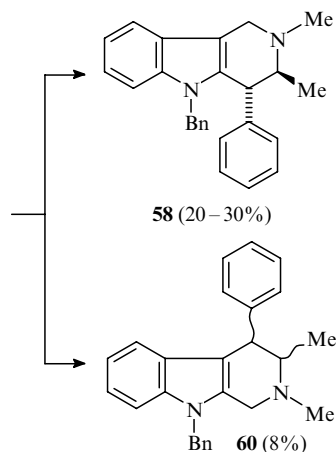


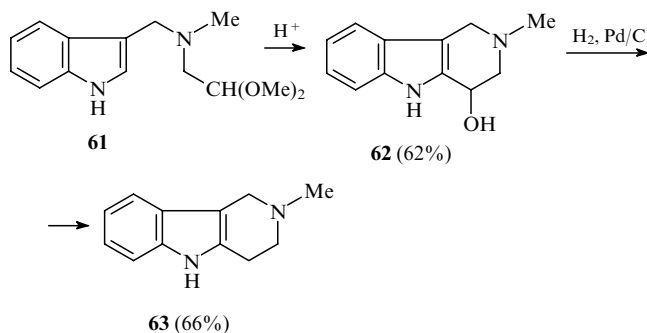
Схема 2



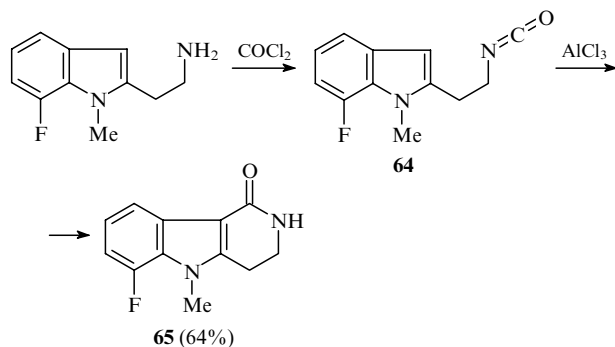


Авторы предполагают, что реакция идет через стадию образования спироциклического переходного состояния **59** с двумя инверсиями: более нуклеофильный атом С в положении 3 индола **57** реагирует первым, далее протекает стереоселективная реакция по положению 2. Как видно из приведенной схемы, раскрытие спироциклического интермедиата **59** может происходить не только по фрагменту С–Ph, но и по фрагменту С–N. В последнем случае образуется β-карболин **60**. Выделение и идентификация этого побочного продукта послужили доказательством предложенного механизма реакции.<sup>49</sup> Отметим, что выходы основного и побочного продуктов небольшие (8–30%), что, по всей видимости, оставляет место и для других гипотез относительно механизма реакции.

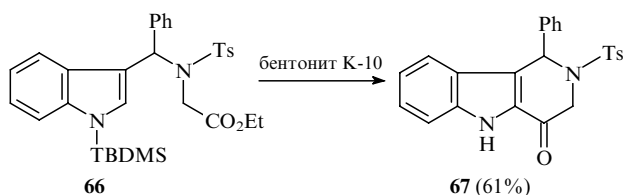
Основание Манниха **61**, полученное из ацеталь-амино-ацетальдегида, легко циклизуется в разбавленной HCl в 4-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол (**62**), который далее восстанавливали в 2-метилпроизводное **63**.<sup>50</sup>



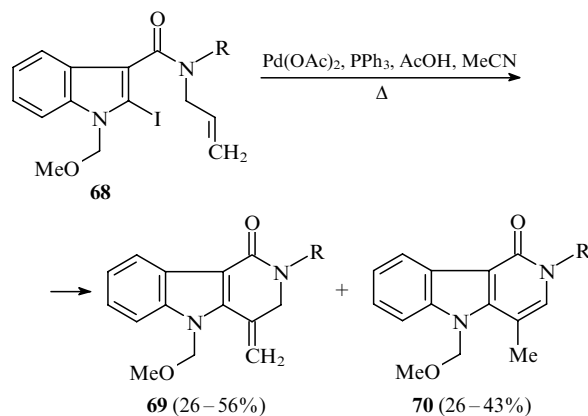
Для построения гетероциклического остова ТГПИ можно использовать также изоцианат **64**, циклизующийся под действием  $\text{AlCl}_3$  в 5-метил-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-1-он (**65**).<sup>25</sup>



Соединение **66**, защищенное по положению 1 *трет*-бутилдиметилсилильной группой, циклизуется на бентонитовой глине в 1-фенил-2-толуолсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-4-он (**67**).<sup>51</sup>

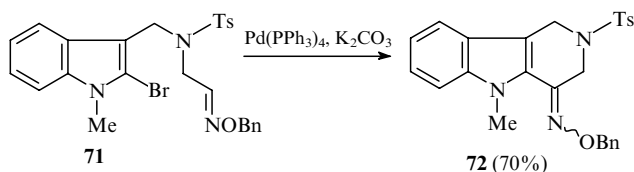


Широкое использование гомогенных катализаторов, содержащих металлы VIII группы Периодической системы, в синтезе различных гетероциклических соединений не могло обойти и производные ТГПИ. Например, циклизация по реакции Хека аллиламинов **68** представляется перспективным подходом к синтезу ТГПИ, несмотря на то что целевые продукты **69** в данных условиях частично изомеризуются в более устойчивые пиридоны **70**.<sup>52</sup>

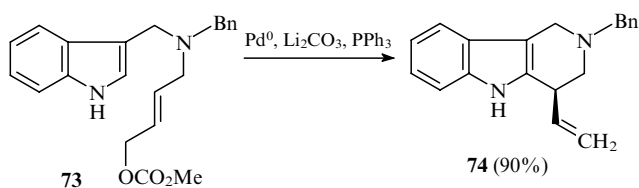


R = H, Me, All, Ph.

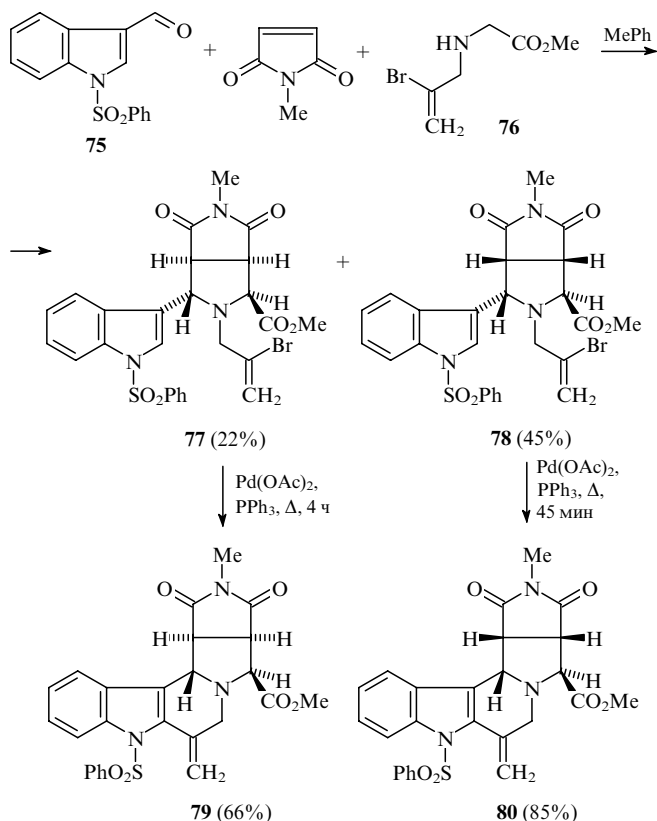
В работе<sup>53</sup> сообщается, что замена аллиламинов **68** на эфиры оксимов типа **71** позволяет предотвратить описанную выше побочную изомеризацию. Так, при длительном (48 ч) кипячении соединения **71** в диоксане получен пиридоиндол **72** (соотношение *E*- и *Z*-изомеров 30 : 70).



Одно из преимуществ металлокомплексного катализа заключается в возможности стереоселективного протекания реакции, что имеет особое значение при получении аналогов природных алкалоидов. Такой подход оказался успешным<sup>54</sup> при внутримолекулярной циклизации индола **73** в хиральный 2-бензил-4-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол (**74**) с высоким выходом и энантиомерной чистотой 93%.



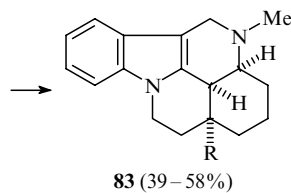
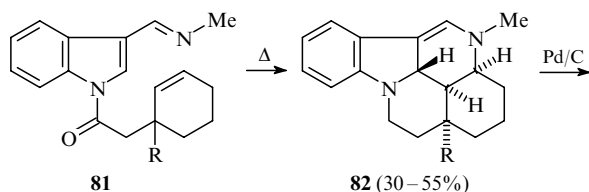
Описан<sup>55</sup> пример построения пиперидинового цикла путем внутримолекулярной циклизации винилгалогенидов в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Процесс можно осуществить в «one-pot»-варианте, вслед за 1,3-диполярным циклоприсоединением. Так, 1-фенилсульфонил-1*H*-индол-3-карбальдегид (**75**) реагирует с *N*-замещенным эфиром глицина **76** и *N*-метилмалеимидом в кипящем толуоле (15 ч) с образованием смеси изомеров **77** и **78** (соотношение 1:2), которые разделяли с помощью хроматографии. При нагревании в MeCN в присутствии  $\text{Pd}^{2+}$  соединения **77** и **78** превращаются в ТГПИ **79** и **80** соответственно.



#### б. Формирование пиридо[4,3-*b*]индольной системы в результате реакций циклоприсоединения

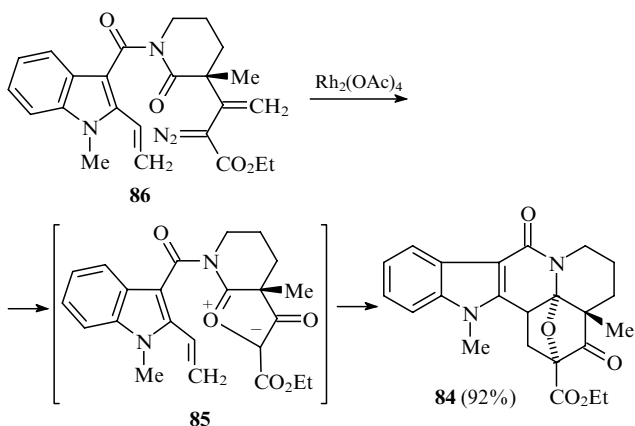
Методы синтеза некоторых полициклических соединений, содержащих ядро ТГПИ, включают реакции циклоприсоединения.

Внутримолекулярная реакция Дильса – Альдера 3-формимидоиндолов **81** позволяет получить с умеренными выходами соединения **82**.<sup>56</sup> Последние изомеризуются с потерей одного из хиральных центров в пентациклические ТГПИ **83**.



R = Me, Et.

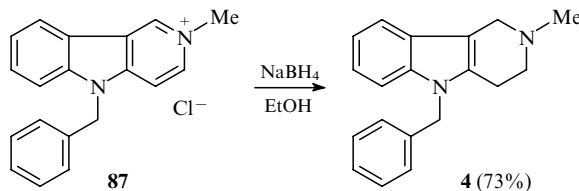
Помимо реакций [4+2]-циклоприсоединения описан<sup>57</sup> синтез ТГПИ **84** по реакции [3+2]-биполярного присоединения. Цвиттер-ион **85** получается из диазоэфира **86** через образование комплекса с родием и циклизуется в пентацикл **84**. Реакцию проводят в бензоле при комнатной температуре в течение 72 ч, продукт **84** после хроматографической очистки получен с высоким выходом.



Несомненно, обсуждаемые в данном разделе способы в целом гораздо более сложны и трудоемки по сравнению со «сборкой» тетрагидропиридо[4,3-*b*]индольного ядра из индолов. По этой причине предпочтение обычно отдается синтезам ТГПИ по Фишеру, а реакции циклоприсоединения применяют, если перегруппировка протекает с низкими выходами.

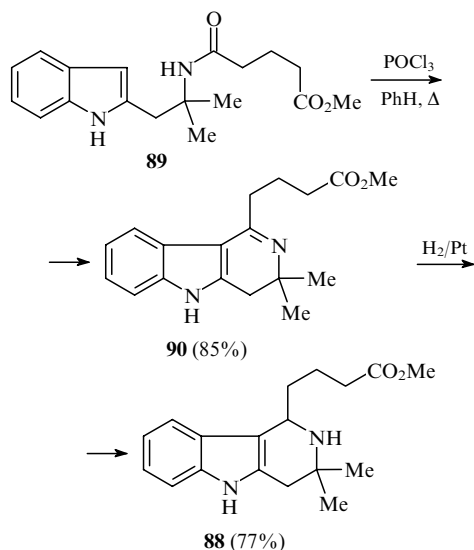
### 3. Восстановление пиридинового ядра в пиридо[4,3-*b*]индолах

Восстановление пиридинового ядра в молекуле соответствующего  $\gamma$ -карболина — удобный способ получения разнообразных ТГПИ из их ароматических аналогов. Особенно легко и с хорошими выходами восстанавливаются соли 2-алкилкарболиния **87**.<sup>58</sup> Этот подход был успешно реализован при синтезе препарата Диазолин (**4**).<sup>59</sup>

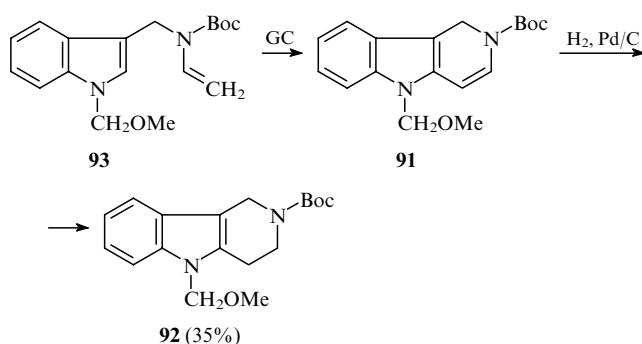


Восстановление дигидрокарболинов часто является заключительной стадией синтеза ТГПИ. Например, соединения **88** получают циклогидратацией по Бишлеру – Напиральскому индола **89** с последующим гидрированием образовавшегося дигидро- $\gamma$ -карболина **90**.<sup>60</sup>





Аналогично осуществлено восстановление 2,5-дигидропиридоиндола **91** в 2-*трет*-бутоксикарбонил-5-метоксиметил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол **92**.<sup>61</sup> Соединение **91** синтезируют из индола **93** по реакции метатезиса в присутствии рутениевых катализаторов Граббса (GC), проявляющих в этих условиях высокую толерантность к разнообразным функциональным группам.

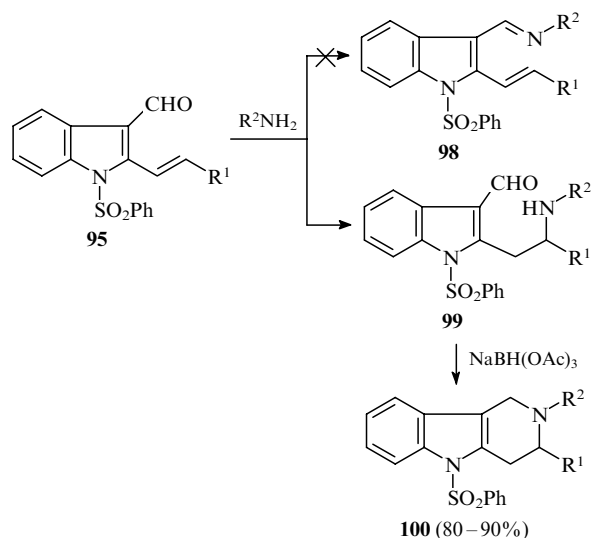


Вос — *трет*-бутилоксикарбонил.

Описан<sup>62</sup> синтез ТГПИ **94** — неожиданного продукта восстановительного аминирования 2-пропенилиндол-3-карбальдегида **95**. В классическом варианте восстановительное аминирование *N*-метоксиметил-2-пропенилиндол-3-карбальдегида **96** аллиламином после дальнейших превращений приводит к продукту реакции метатезиса — 1,2,5,6-тетра-

гидроазепино[4,3-*b*]индолу **97**. Однако при замене *N*-метоксиметильной защитной группы на *N*-фенилсульфонильную с высоким выходом образуется 2-аллил-3-метил-5-фенилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол (**94**) (схема 3).

Изучение механизма обсуждаемой реакции, проведенное в работе<sup>62</sup>, позволило исключить первоначальную гипотезу о промежуточном образовании азометина типа **98**. Поскольку в индолах **95** *N*-фенилсульфонильная группа понижает электронную плотность на соседней винильной группе, то доминирующей становится конкурентная реакция Михаэля. Последняя приводит исключительно к индолам **99**, которые, в свою очередь, циклизуются по механизму внутримолекулярного восстановительного аминирования в ТГПИ **100**.



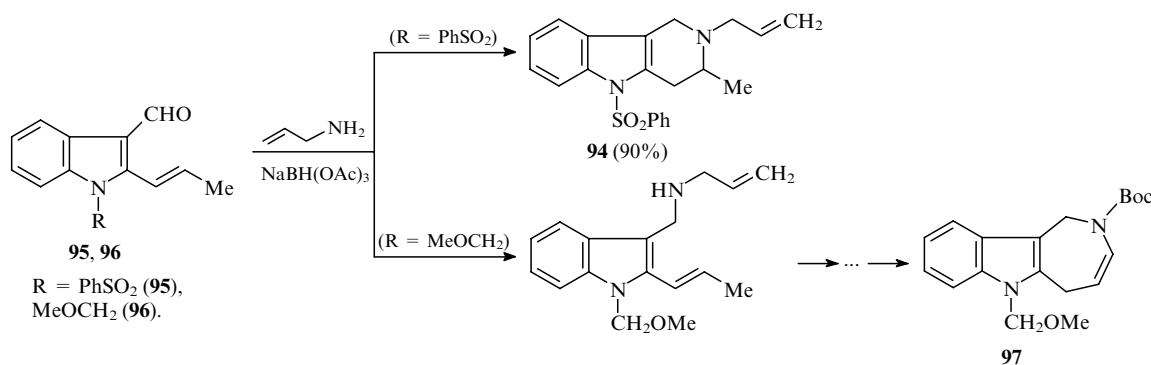
R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = All, Bn.

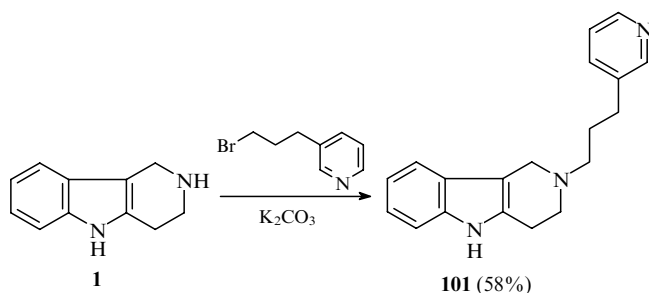
#### 4. Реакции по атомам азота в 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолах

##### а. Реакции по атому N(2)

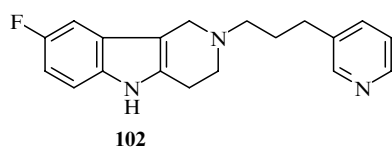
В молекуле 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола атом азота в положении 2 легко вступает в превращения, характерные для вторичных аминов, в том числе алкилируется разнообразными алкилгалогенидами.<sup>63</sup> Так, алкилированием 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (**1**) 3-(3-бромпропил)пиридином получен<sup>48</sup> 2-[3-(пиридин-3-ил)пропил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**101**).

Схема 3

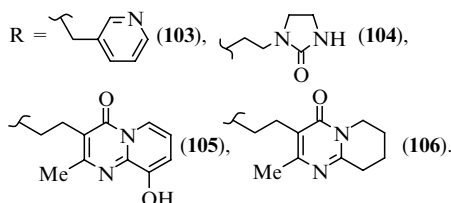
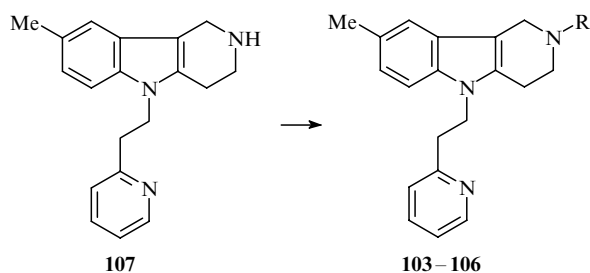




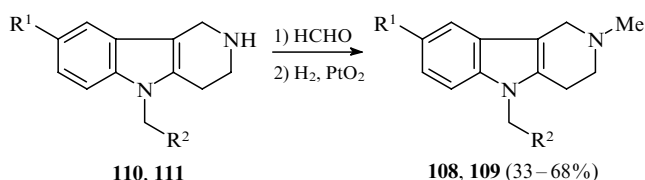
Соединение **101** — близкий аналог антипсихотического препарата Гевотролин (**102**), содержащего в положении 8 атом фтора.



Другими примерами продуктов алкилирования могут служить ТГПИ **103–106**. Реакция исходного ТГПИ **107** с соответствующими алкилгалогенидами в ДМФА под действием  $\text{K}_2\text{CO}_3$  протекает с хорошими выходами.<sup>64</sup>



Алкилирование в положение 2 ТГПИ легко достигается восстановительным аминированием алифатических и ароматических альдегидов и кетонов. Например, 2-метилзамещенные ТГПИ **108**, **109** со средними и хорошими суммарными выходами получены при действии формальдегида на соответствующие ТГПИ **110**, **111** с последующим каталитическим восстановлением *in situ* промежуточных 2-гидроксиметильных производных.<sup>11, 18</sup>

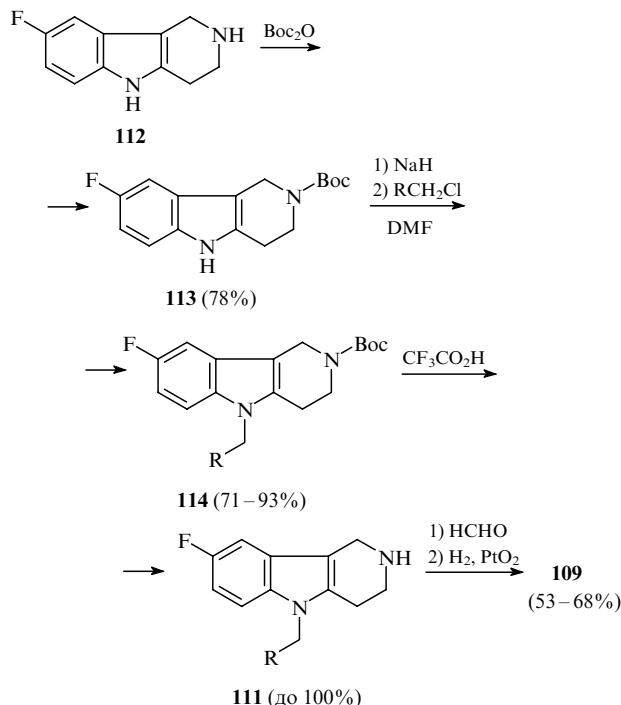


$\text{R}^1 = \text{H}$  (**108**, **110**);  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , 2-Py, 3-Py, 4-Py;

$\text{R}^1 = \text{F}$  (**109**, **111**);  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ , 2-Py, 3-Py, 4-Py,  $\text{EtO}_2\text{C}$ , 4- $\text{EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$ .

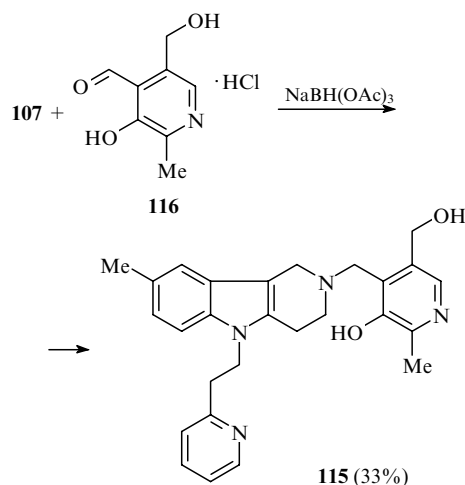
2,3,4,5-Тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы легко ацилируются по атому N(2),<sup>8, 65</sup> в том числе легко образуют Вос-производные.<sup>11, 18</sup> Эта реакция очень удобна для последующего введения заместителей в положения 2 и 5 гетероцикла.

Например, при получении 2-метил-8-фторпиридоиндолов **109** исходный 8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**113**) превращают в Вос-производное **114**, которое затем алкилируют алкилгалогенидами в присутствии NaH. После снятия Вос-защитной группы в уретанах **111** метилируют вторичную аминогруппу.<sup>11, 18</sup>

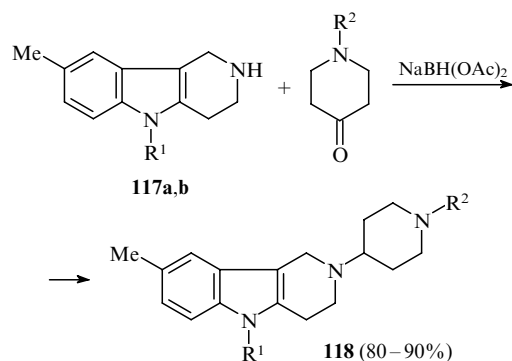


$\text{R} = \text{Ph}$ , 2-Py, 3-Py, 4-Py,  $\text{EtO}_2\text{C}$ , 4- $\text{EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$ .

Восстановительное аминирование ароматических альдегидов также осуществимо по «one-pot»-методике. Так, синтез ТГПИ **115** включает несколько превращений. Первоначально 5-пиридилэтилированный тетрагидропиридоиндол **107** вводят в реакцию с гидрохлоридом 3-гидрокси-5-гидроксиметил-2-метилпиридин-4-карбальдегида (**116**), после чего образующийся интермедиат восстанавливают *in situ* до продукта **115**.<sup>64</sup>

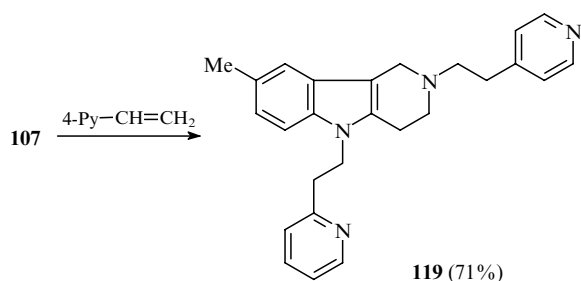


«One-pot»-взаимодействие соединений **117a, b** и *N*-замещенных пиперидин-4-онов приводит к 2,5,8-тризамещенным ТГПИ **118** с высокими суммарными выходами.<sup>64, 66–69</sup>

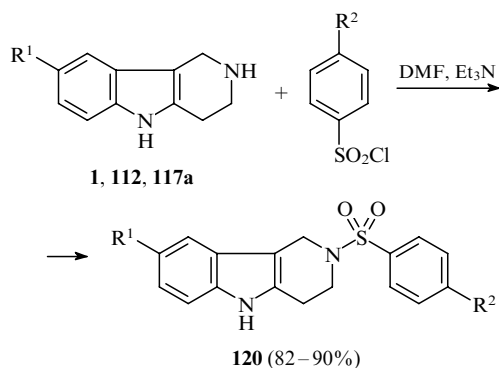


$R^1 = \text{H}$  (**117a**), Ts (**117b**);  $R^2 = \text{Me}$ , Boc.

Защищенный по положению 5 пиридоиндол **107** можно ввести в реакцию 2-пиридилэтилирования.<sup>64</sup> При длительном кипячении соединения **107** с 4-винилпиридином в смеси AcOH и EtOH образуется 8-метил-[2-(4-пиридил)этил]-5-[2-(пиридил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**119**).



Тетрагидропиридоиндолы **1** ( $R^1 = \text{H}$ ), **112** ( $R^1 = \text{F}$ ) и **117a** ( $R^1 = \text{Me}$ ) при комнатной температуре быстро (за 30 мин) реагируют с сульфонилхлоридами, давая с высокими выходами ТГПИ **120**.<sup>67</sup>

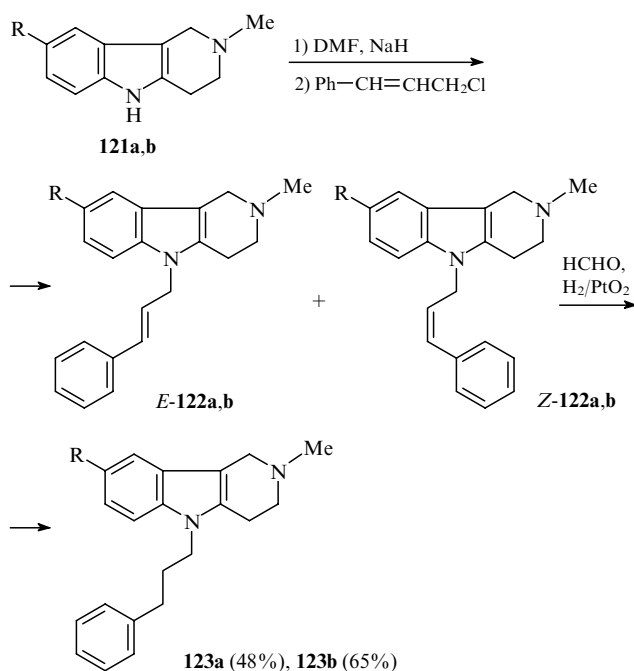


$R^1, R^2 = \text{H, Me, F}$ .

## 6. Реакции по атому N(5)

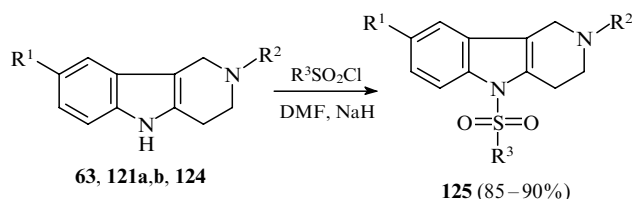
Алкилирование индольного атома азота в ТГПИ гладко протекает под действием NaH при комнатной температуре. Продукты алкилирования, как правило, образуются с хорошими выходами.<sup>69</sup>

Длительным алкилированием индолил-анионов, образующихся при действии NaH на соединения **121a,b** в ДМФА, циннамилхлоридом получены *E*- и *Z*-изомеры 2-метил-5-(3-фенилаллил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолов **122a,b**. Гидрирование последних приводит к 2-метил-5-(3-фенилпропил)производным **123a,b**.<sup>70</sup>



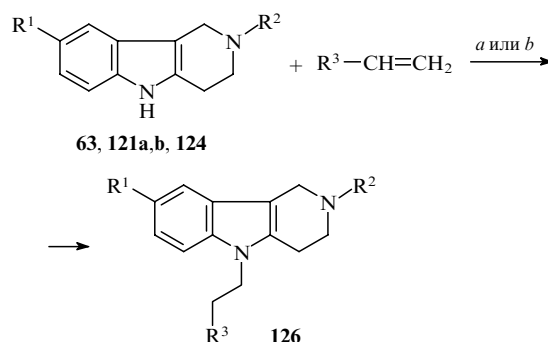
$R = \text{Me}$  (**a**),  $\text{F}$  (**b**).

Сульфонилхлориды уже при 20°C быстро и с высокими выходами замещают <sup>66</sup> атом водорода в положении 5 соединений **63** ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ), **121a,b** ( $R^2 = \text{Me}$ ;  $R^1 = \text{Me}$  (**a**),  $\text{F}$  (**b**)) и **124**, давая 5-сульфонил-ТГПИ **125**.



$R^1 = \text{H, Me, F, Br, PhSO}_2$ ;  $R^2 = \text{Me, Boc, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-Бос-пиперидин-4-ил}$ ;  $R^3 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4$ .

Пиридилэтилирование ТГПИ по индольному атому азота протекает достаточно гладко, если положение 2 молекулы защищено. Разнообразные производные 5-(2-пиридил-этил)тетрагидропиридоиндолов **126** получены реакцией



*a* — Na, EtONa или NaH, DMSO (выходы 10–55%);

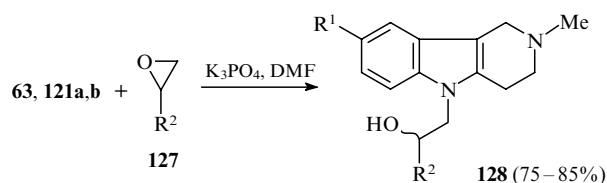
*b* — KOH, DMSO, H<sub>2</sub>O, (Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (выходы 62–85%);

$R^1 = \text{H, Me, F, Br, F}_3\text{C, HO}_2\text{C, MeO}$ ;  $R^2 = \text{Me, Boc, 1-пиперидин-4-ил, 4-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ;  $R^3 = 2\text{-Py, 3-Py, 4-Py, 6-метилпиперидин-3-ил, пиазин-2-ил}$ .

винилпиридинов с соединениями **63** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ), **121a,b** ( $R^2 = Me$ ;  $R^1 = Me$  (**a**),  $F$  (**b**)) и **124**, катализируемой металлическим Na или NaH (5–15 ч, выходы 10–55%). Особенно легко и с высокими (62–85%) выходами продуктов процесс осуществляется в двухфазной системе ДМСО–60%-ный водный КОН в присутствии тетрабутиламмоний-сульфата (ТБАС) как катализатора межфазного переноса.<sup>64, 67, 68, 71</sup>

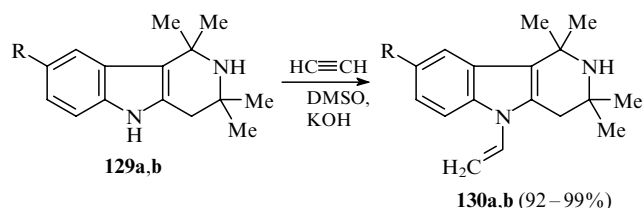
Аналогичная реакция пиридоиндолов **63** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ), **124** с этилакрилатом приводит к ТГПИ **126** ( $R^3 = CO_2Et$ ).<sup>18, 67</sup>

При действии оксида пропилена или оксида стирола (**127**) соединения **63** ( $R^1 = H$ ) и **121a,b** ( $R^1 = Me$ ,  $F$ ) легко превращаются в соответствующие 5-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы **128**.<sup>70</sup>



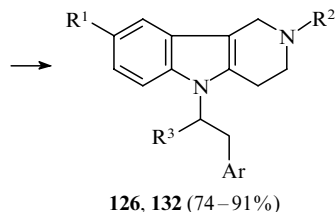
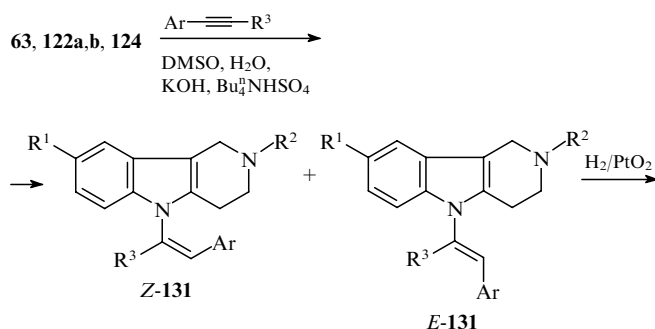
$R^1 = H$  (**63**),  $Me$  (**121a**),  $F$  (**121b**);  $R^2 = Ph$ ,  $Me$ .

Сообщается также о присоединении пиридо[3,4-*b*]индолов **129a,b** к ацетилену в суперосновной среде с образованием 5-винилпроизводных ТГПИ **130a,b** с высокими выходами.<sup>72</sup> Не содержащий заместителя атом N(2) не участвует в реакции, очевидно, из-за стерических затруднений.



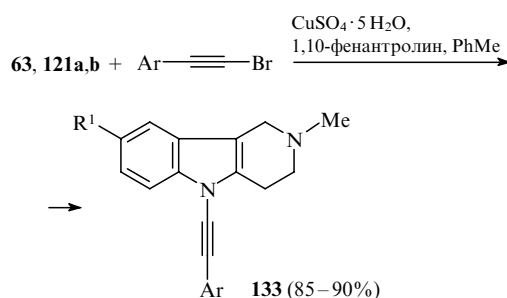
$R = H$  (**a**),  $Me$  (**b**).

Смеси *E*- и *Z*-изомеров 5-винилпроизводных **131** с умеренными или высокими выходами получены при взаимодействии соединений **63** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ), **121a,b** ( $R^2 = Me$ ;  $R^1 = Me$  (**a**),  $F$  (**b**)) и **124** с арил- и гетарилацетиленами в системе ДМСО–60%-ный КОН в присутствии ТБАС как катализатора (общий выход 65–80%). Дальнейшее гидрирование приводит к 5-(2-арилэтил)тетрагидропиридоиндолам **126** ( $R^3 = H$ ) и **132** ( $R^3 = Me$ ).<sup>67, 73, 74</sup>



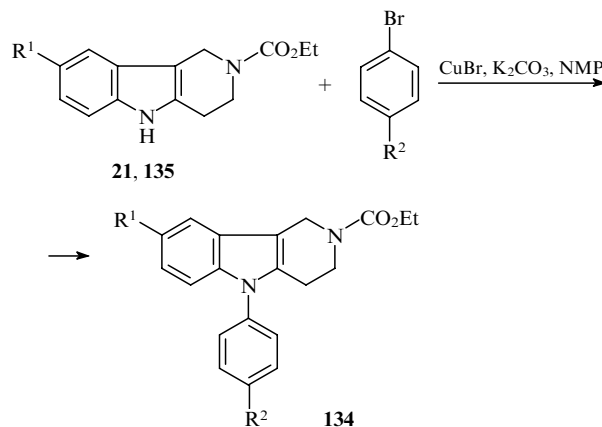
$R^1 = H$ ,  $Me$ ,  $MeO$ ,  $F$ ,  $F_3C$ ;  $R^2 = Me$ , 4- $MeC_6H_4SO_2$ ;  $R^3 = H$ ,  $Me$ ;  
 $Ar = Ph$ , 4- $MeC_6H_4$ , 4- $MeOC_6H_4$ , 4- $FC_6H_4$ , 4- $F_3CC_6H_4$ , 2-Py, 3-Py, 4-Py.

Недавно описано получение 5-этилпиридоиндолов **133** реакцией соединений **63** ( $R = H$ ) и **121a,b** ( $R = Me$ ,  $F$ ) с бромэтинилбензолом<sup>70</sup> и 3-(бромэтинил)пиридином<sup>74</sup> в PhMe, протекающей в присутствии  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  и 1,10-фенантролина.



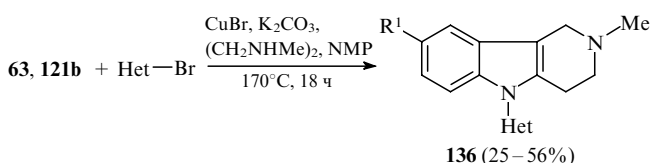
$R = H$ ,  $Me$ ,  $F$ ;  $Ar = Ph$ , 3-Py.

Реакция Ульмана<sup>20, 65, 75</sup> оказалась удобным методом синтеза ТГПИ **134**. Взаимодействие соединений **21** ( $R^1 = H$ ) и **135** ( $R^1 = F$ ) с бромбензолом и его 4-фторпроизводным проводят в *N*-метилпирролидоне (NMP) при 200°C в присутствии  $CuBr$  и  $K_2CO_3$  — в условиях, типичных для этой реакции.



$R^1 = H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $Me$ ,  $MeO$ ;  $R^2 = H$ ,  $F$ .

Аналогичным способом из пиридоиндолов **63**, **121b** и бромразинов с низкими либо средними выходами получены соединения **136**.<sup>74</sup>



$R^1 = H$  (**63**),  $F$  (**121b**); Het = 2-Py, 3-Py, 4-Py, пиримидин-5-ил.

## 5. Модификация заместителей и реакции замещения в 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолах

Модификация заместителей в молекуле ТГПИ является одним из наиболее распространенных методов синтеза различных производных. В большинстве случаев такие реакции протекают легко и с хорошими выходами. Этим путем были получены многие труднодоступные соединения.

Наглядным примером эффективного модифицирования сложноэфирной группы в ТГПИ являются превращения этиловых эфиров 8-замещенных 3-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-5-ил)пропионатов **137** в соответствующие кислоты (**138**), бензильные эфиры (**139**) и амиды (**140–142**) (схема 4).<sup>18</sup>

Первоначально из этиловых эфиров **137** получали с высокими выходами кислоты **138**, которые затем превращали в бензильные эфиры **139**, используя *N*-гидроксibenзотриазол-карбодиимидный метод активации карбоксильной группы. Амид **140** ( $R^1 = F$ ) был получен аминлизом соответствующего эфира **137** метиламином, а амиды **141** — конденсацией кислот **138** с аминами в присутствии конденсирующего агента, от природы которого существенно зависел выход продуктов. Кислота **142** образуется при щелочном гидролизе соответствующего амида. За отдельными исключениями выходы целевых тетрагидропиридо[3,4-*b*]индолов средние или высокие, несмотря на относительную (12–24 ч) продолжительность большинства обсуждаемых процессов.

В работе<sup>76</sup> показана возможность модифицирования сульфогруппы в ТГПИ **143** со свободным положением 2

(схема 5). Авторами были синтезированы соответствующие сульфонилхлориды (**144**), сульфоновая кислота (**145**), сульфамиды (**146**) и сульфоны (**147**).

Сульфокислоты **143** реагируют с  $POCl_3$  в сульфолане с образованием целевых сульфонилхлоридов **144** с высокими выходами. Соединения **144** были выделены и использованы в дальнейших превращениях в виде гидросульфатов. Их взаимодействие со вторичными аминами при комнатной температуре быстро приводит к сульфамидам **146**. При восстановлении сульфонилхлорида **144** ( $R = Me$ )  $Na_2SO_3$  в присутствии  $NaHCO_3$  как относительно слабого основания получена 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-8-сульфиновая кислота **145**. При использовании сильного основания (например,  $NaOH$ ) доминирующей реакцией становится гидролиз сульфонилхлоридов **144** до сульфокислот **143**.

Неочищенная сульфоновая кислота **145** (чистота 80–85%, примеси — исключительно неорганические соли) послужила исходным соединением в катализируемом  $CuI$  сочетании с арил- и гетарилиодидами, в результате которого с небольшими выходами образуются сульфоны **147**.

8-Сульфонилпроизводные ТГПИ могут быть получены не только по реакции Фишера, но и путем нуклеофильного замещения атома брома в ароматическом кольце, катализируемого солями  $Cu(I)$ . Таким способом 8-бром-ТГПИ **148** под действием соли сульфоновой кислоты превращается в 8-метилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол **149** (схема 6).<sup>6</sup>

Схема 4

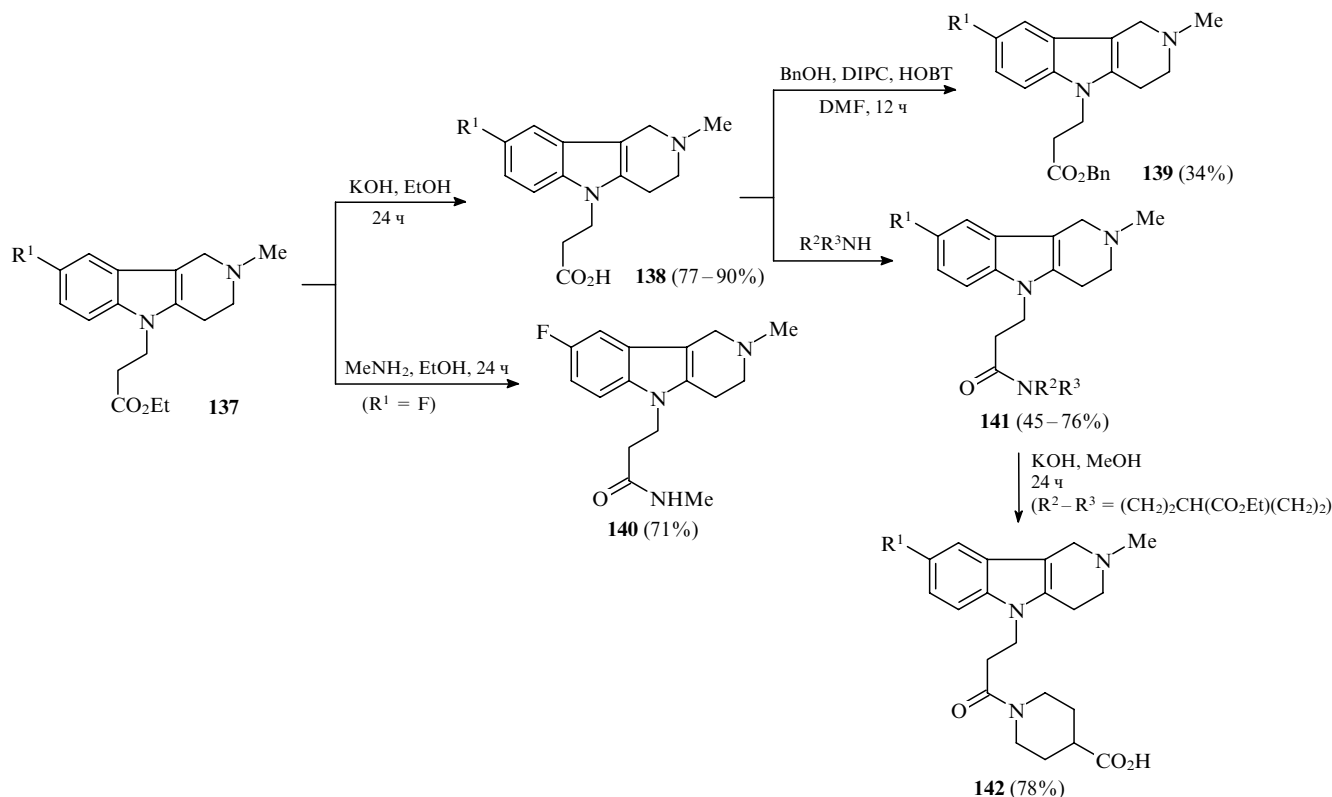
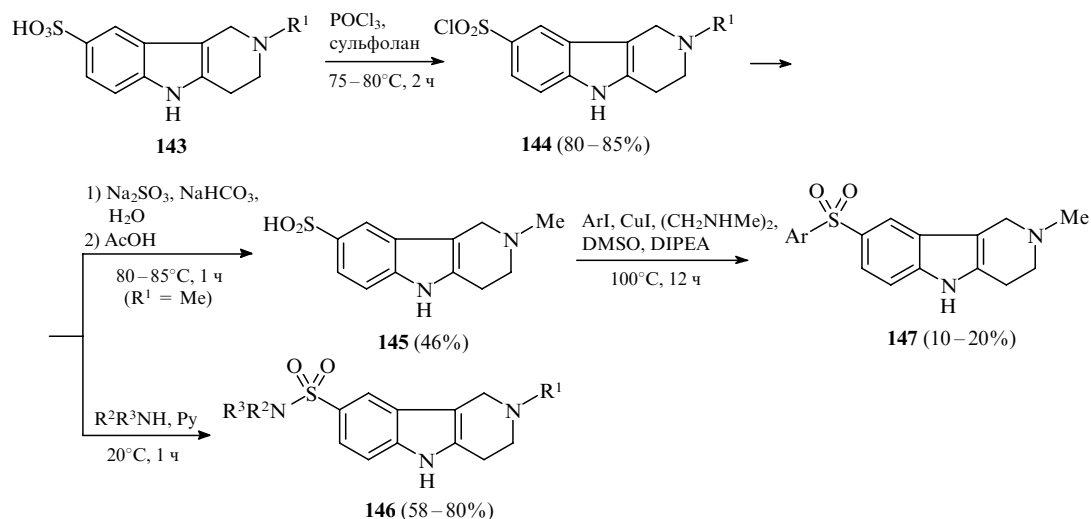
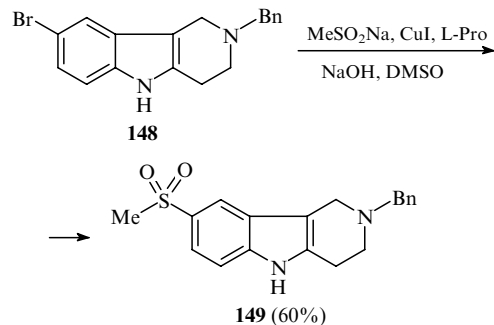


Схема 5



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bn}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}, 3\text{-FC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}$ ;  $\text{R}^1\text{--R}^2 = (\text{CH}_2)\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2$ ;  $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-Py}, 4\text{-Py}$ ;  $\text{DIPEA}$  — диизопропилэтиламин.

Схема 6



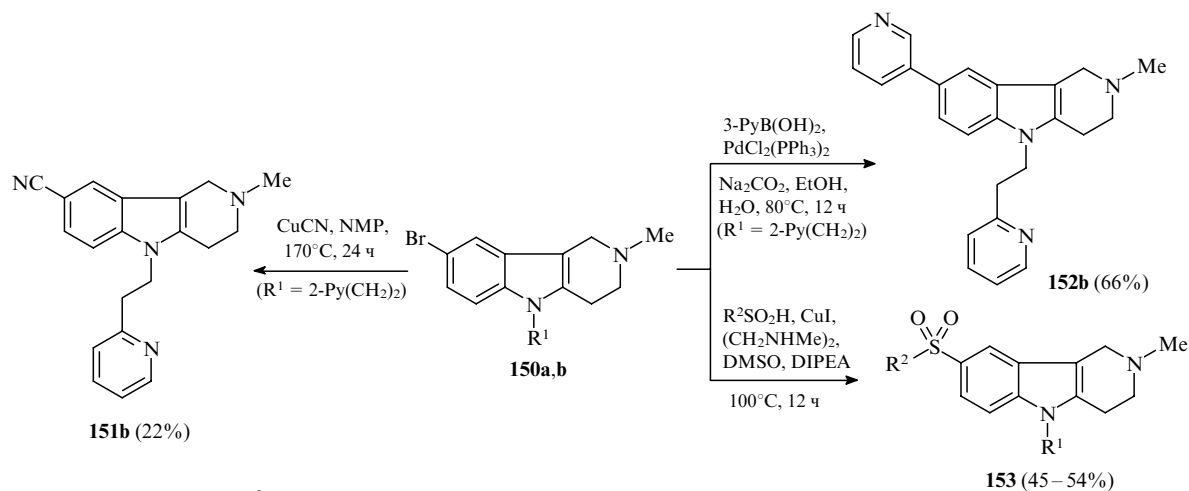
Замещением атома  $\text{Br}$  в положении 8 соединений **150a,b** были получены 8-циано- (**151b**), 8-пиридин-3-ил- (**152b**) и 8-сульфонилметил(арил)производные (**153a,b**) (схема 7).<sup>68</sup>

Нитрил **151b** синтезировали действием на бромид **150b** цианида меди в  $\text{NMP}$  при  $170^\circ\text{C}$ . Реакция ТГПИ **150b** с 3-дигидроксисоранилпиридином в присутствии палладие-

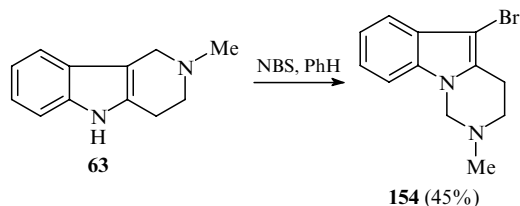
вого катализатора в щелочной водно-спиртовой среде приводит к ТГПИ **152b**. В условиях, аналогичных описанным выше (см. схему 1), реакция бромидов **150a,b** с 4-замещенными сульфоновыми кислотами приводит к 8-замещенным диарилсульфонам **153a,b**. Авторы работы<sup>68</sup> существенно расширили ряд доступных по реакции Фишера 8-бром-ТГПИ, используемых для синтеза различных 8-функциональных производных.

Это особенно важно, поскольку предыдущие попытки осуществить ароматическое электрофильное замещение в ТГПИ (в противоположность остальным индолам) приводили исключительно к продуктам деструкции тетрагидропиридинового фрагмента. До сих пор неизвестны примеры успешного нитрования таких соединений, а при бромировании 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (**63**) *N*-бромсукцинимидом ( $\text{NBS}$ ) атака происходит исключительно в положение 9*b* и после рециклизации приводит к 5-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индолу (**154**).<sup>77</sup>

Схема 7



$\text{R}^1 = \text{Me}$  (**a**),  $2\text{-Py}(\text{CH}_2)_2$  (**b**);  $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}$ .



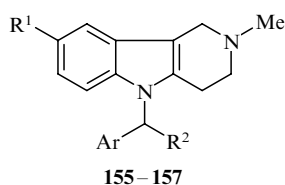
### III. Физиологическая активность 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолы уже более 60 лет находятся в поле зрения специалистов в области медицинской и фармацевтической химии, в первую очередь в связи с их антигистаминным,<sup>21, 78–84</sup> антидофаминовым<sup>75, 81</sup> и антисеротониновым<sup>18, 48, 82</sup> действием. На основе этих соединений были разработаны противоаллергические препараты,<sup>21, 78, 79</sup> нейролептики,<sup>12, 75, 81</sup> препараты для лечения болезней Альцгеймера<sup>83, 84</sup> и Хантингтона.<sup>85</sup> Среди производных ТГПИ найдены ингибиторы ангиогенеза, что может быть полезно при лечении злокачественных опухолей, диабетической ретинопатии и т.д.<sup>86, 87</sup> Кроме того, эти соединения обладают анальгетическим,<sup>15</sup> противовоспалительным,<sup>88</sup> местноанестезирующим,<sup>89</sup> антидепрессантным,<sup>90</sup> антибактериальным действием<sup>65</sup> и др.

#### 1. Противоаллергические свойства

Поиск новых противоаллергических препаратов в середине 50-х годов прошлого века привел исследователей фирмы Bayer AG к 5-замещенным 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолам. Оказалось, что такие соединения являются высокоэффективными антагонистами гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов.<sup>21, 78, 79</sup> Например, Диазолин (синонимы Diazolin, Diazolinum, Incidal, Mebhydrolin, Mebhydrolini Napadisylas, Omeril, Bexidal, Fabahistin и др.), представляющий собой нафталин-1,5-дисульфат 5-бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индола, и в настоящее время находит применение в медицинской практике для лечения широкого круга аллергических заболеваний.<sup>91</sup>

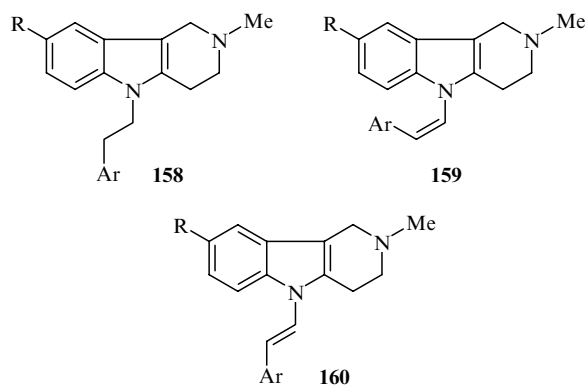
В результате более детальных исследований было обнаружено,<sup>7, 76, 88, 89</sup> что в ряду соединений **155–157** максимальными антигистаминными свойствами обладают 5-бензильные производные с R<sup>1</sup> = H, Me, F, Cl, причем гидрохлорид 5-бензил-2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индола **157** (R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph) не уступает по активности Диазолину (константы ингибирования (IC<sub>50</sub>) составляют 22 и 27 нмоль · л<sup>-1</sup> соответственно<sup>11, 92–94</sup>).



**155:** R<sup>1</sup> = H, Cl, Br; R<sup>2</sup> = H; Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Py, Bn;  
**156:** R<sup>1</sup> = H, Me, Cl, Br; R<sup>2</sup> = H, Me; Ar = 2-Py, 3-Py, 6-Me-3-Py, 4-Py;  
**157:** R<sup>1</sup> = F, F<sub>3</sub>C; R<sup>2</sup> = H; Ar = Ph, 2-Py, 3-Py, 4-Py.

Исследования показали, что для проявления антигистаминной активности соединения ряда ТГПИ должны иметь объемный заместитель при индольном атоме азота. Дейст-

вительно, высокоэффективными антагонистами H<sub>1</sub>-рецепторов (H<sub>1</sub>-R) оказались 5-(2-арилэтил)- (**158**)<sup>68, 73, 74, 95, 96</sup> и 5-(2-арилвинил)тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолы (**159**, **160**),<sup>73, 75</sup> среди которых следует выделить соединение **158** (R<sup>1</sup> = Cl, Ar — 6-метилпиридин-3-ил) и дигидрохлорид 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индола (**3**) — известные фармацевтические препараты Дорастин и Димебон. Последний является наиболее активным соединением в ряду индолов типа **158**. Это уникальный лекарственный препарат, применяющийся сегодня в качестве блокатора H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов.<sup>65</sup>



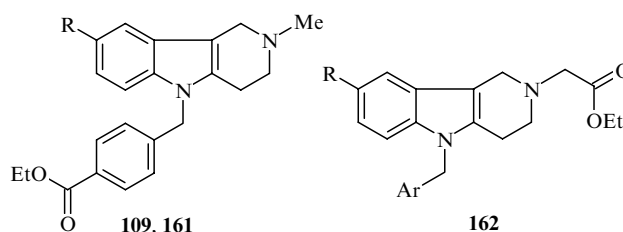
R = H, Cl, F, F<sub>3</sub>C, Me, MeO, Ar, Het.

В соответствии с описанием Машковского,<sup>91</sup> Димебон оказывает антисеротониновое, холиноблокирующее, местноанестезирующее и седативное действие, предупреждает развитие анафилактического шока, уменьшает зуд и выраженность местных экссудативных проявлений, уменьшает проницаемость сосудов. Препарат применяют при лечении острых аллергических реакций, поллинозов, крапивницы, сенной лихорадки, пищевой, косметической и лекарственной аллергии, отека Квинке и др.

Примечательно, что среди ТГПИ, содержащих арилалкильный заместитель при индольном атоме азота, наибольшим антигистаминным действием обладают соединения с метиленовым мостиком между индольным атомом азота и арильным заместителем (**155–157**),<sup>11, 80, 92, 93</sup> а среди ТГПИ с пиридинальким заместителем — соединения со звеном (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**158**).<sup>68, 73, 74</sup>

Следует отметить, что в случае ненасыщенных аналогов лишь *Z*-изомеры **159** проявляют выраженное антигистаминное действие, в то время как *E*-изомеры **160** не обладают заметной активностью.<sup>73</sup> Неактивными оказались также ТГПИ, в которых арильный фрагмент связан с индольным атомом азота непосредственно или через ацетиленовое звено.<sup>75</sup>

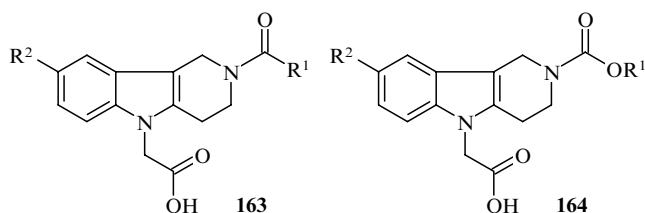
Высокой антигистаминной активностью обладают и ТГПИ **109** (R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = 4-EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **137**, **161** и **162**, содержащие сложэфирные группы.<sup>97, 98</sup>



R = H, F, F<sub>3</sub>C, Me, MeO.

Исследования взаимосвязи «структура – антигистаминное действие» в ряду ТГПИ позволили определить влияние заместителей в положениях 2, 5 и 8 гетероцикла на  $H_1$ -антагонистическую активность.<sup>11,68</sup> Установлено, что максимальный эффект вызывают следующие заместители: метильная группа в положении 2, Вп- и  $XCH_2CH_2$ -группы в положении 5 и атомы Н, F, Cl или метильная группа в положении 8.

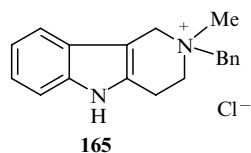
Антиаллергический эффект 2-ацил- (**163**) и 2-алкоксикарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-5-илуксусных кислот (**164**) обусловлен другим механизмом: являясь антагонистами  $CRTH_2$ -рецепторов, эти соединения подавляют аллергическое воспаление, вызываемое простагландином D2.<sup>99</sup>



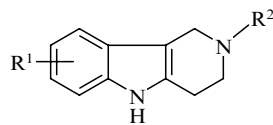
$R^1 = H, Alk, Alkenyl, cyclo-Alk, Ar$ ;  
 $R^2 = H, Alk, AlkO, Hal, N\equiv C, O_2N, HC(O)$ .

## 2. Действие на центральную и периферическую нервную систему

Действие ТГПИ на нервную систему впервые было обнаружено еще 60 лет назад,<sup>100</sup> при исследовании свойств хлорида 2-бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ия (**165**), проявившего на лягушках довольно высокую курареподобную активность.

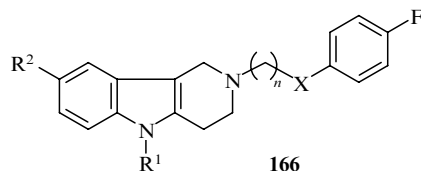


Позже высокая антисеротониновая активность в экспериментах *in vitro* была найдена у дизамещенных ТГПИ общей формулы<sup>14</sup>

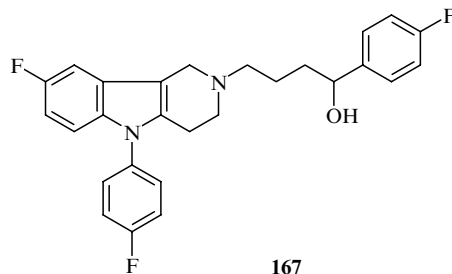


$R^1 = H, Alk, AlkO, HO, Cl, Br, F_3C$ ;  $R^2 = H, Alk$ .

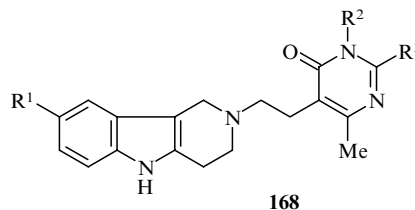
Дальнейшие исследования показали, что ТГПИ **166** взаимодействуют с дофаминовыми рецепторами (D-R), что делает их перспективными антипсихотиками.<sup>8,75,81</sup> Изучение связи «структура – активность» в обсуждаемом ряду соединений выявило среди них максимально активное по отношению к D-R. Им оказался 2-[4-гидрокси-4-(4-фторфенил)бутил]-8-фтор-5-(4-фторфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (**167**) (препарат Флутролин, см.<sup>8,75</sup>), показавший и наиболее высокое нейрорептическое действие в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.



$n = 2-4$ ;  $R^1 = H, Me, Ph, 4-FC_6H_4$ ;  $R^2 = H, Me, MeO, Cl, F$ ;  
 $X = CH_2, CH(OH), CH(CO_2R^3)$  ( $R^3 = C_mH_{2m+1}$  ( $m = 1-6$ ),  $C(O)$ ).

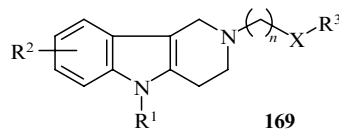


Клинические испытания подтвердили высокую эффективность Флутролина (**167**) как антипсихотического препарата для лечения шизофрении.<sup>101</sup> Тем не менее этот препарат не нашел клинического применения из-за побочных экстрапирамидных эффектов (см. <http://www.psychotropics.dk>). В ряду 2-( $\omega$ -ароилалкил)тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолов выявлены производные **166a,b** ( $R^1 = R^2 = H$ ,  $X = C(O)$ ;  $n = 3$  (**a**), 5 (**b**)), фармакологический профиль которых включает дофаминовые ( $D_2$ -R) и адренергические рецепторы ( $\alpha_{2A}$ -R), причем активность соединения **166a** по отношению к  $\alpha_{2A}$ -R в 10 раз выше, чем к  $D_2$ -R, а соединения **166b** — в 100 раз.<sup>102</sup> Тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы **168** продемонстрировали активность по отношению к 5- $HT_2$ -R и  $\alpha_{2A}$ -R.<sup>90</sup>



$R^1 = H, Me, F, Cl$ ;  $R^2-R^3 = (CH=CH)_2, (CH_2)_nS$  ( $n = 2-4$ ),  
 $C(Me)=CHS, CH=CHS$ .

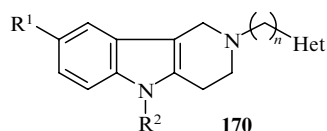
Позднее было обнаружено, что ряд ТГПИ **166** проявляет высокую активность по отношению к серотониновым 5- $HT_{2A}$ - и 5- $HT_{5A}$ -рецепторам,<sup>63,103</sup> а их аналоги **169** являются лигандами рецепторов 5- $HT_{2A}$ , 5- $HT_{2C}$  и 5- $HT_{5A}$ .<sup>104</sup>



$n = 1, 2$ ;  $R^1 = H, Me, Et, Bn$ ;  $R^2 = H, 6-MeO, 8-MeO, 6-Cl, 8-Cl$ ;  
 $R^3 = Ph, 4-FC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-H_2NC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, HO$ ,  
 1-нафтил, 2-нафтил;  $X = C(O), CH_2, (CH_2)_2, CH(OH), O$ .

2-( $\omega$ -Гетарилалкил)тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы **170**, являющиеся структурными аналогами соединений **166**, не обладают селективностью и проявляют высокое сродство к серотониновым 5- $HT_2$ -рецепторам.<sup>48</sup>





$n = 1, 2$ ;  $R^1 = H, Cl, F$ ;  $R^2 = H, 4-FC_6H_4$ ; Het = 2-Py, 3-Py, 4-Py, пиразин-2-ил, 5-диметиламинопиперазин-1-ил, пиримидин-2-ил, пиперазин-1-ил.

Исследование взаимосвязи «структура – активность» в ряду ТГПИ **170** обнаружило ярко выраженную зависимость их биологических свойств от природы заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла. Например, удаление заместителя из положения 5 в соединениях **170** существенно снижает их активность по отношению к  $D_2$ - и  $5-HT_2$ -рецепторам (ср. активности соединений **170a** и **170b,c**,<sup>48</sup> содержащих свободный индольный атом азота) (табл. 1).

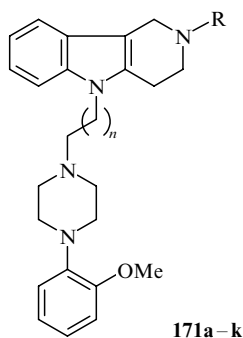
**Таблица 1.** Антагонистическая активность тетрагидропиридоиндолов **170a–c** по отношению к  $D_2$ - и  $5-HT_2$ -рецепторам.

| Соединение  | $n$ | $R^1$ | $R^2$       | Het  | $K_i$ , нмоль $\cdot$ л $^{-1}$ (см. <sup>а</sup> ) |          |
|-------------|-----|-------|-------------|------|-----------------------------------------------------|----------|
|             |     |       |             |      | $D_2$                                               | $5-HT_2$ |
| <b>170a</b> | 2   | F     | $4-FC_6H_4$ | 2-Py | 7                                                   | 3.6      |
| <b>170b</b> | 2   | F     | H           | 2-Py | 26                                                  | 73       |
| <b>170c</b> | 3   | F     | H           | 3-Py | 104                                                 | 136      |

<sup>а</sup> Константа ингибирования.

Детальное исследование фармакологического профиля ТГПИ **170c** показало широкий спектр активности, включающий адреноцепторы  $\alpha_1$  ( $IC_{50} = 420$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) и  $\alpha$  ( $K_i = 8500$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ), дофаминовые  $D_2$  ( $IC_{50} = 150$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ), мускариновые ( $IC_{50} = 31900$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ), серотониновые  $5-HT_2$  ( $IC_{50} = 355$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) и сигма-рецепторы ( $IC_{50} = 80$  нмоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ).<sup>105</sup>

2-Замещенные 5-{ $\omega$ -[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-алкил}-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы **171a–k** демонстрируют высокую активность по отношению к серотониновым  $5-HT_{1A}$ - и  $5-HT_{2A}$ -рецепторам (табл. 2).<sup>106</sup> Установлено, что наиболее активны 2-ацилзамещенные ( $R = Ac$  (**171c,f,j**),  $Bz$  (**171k**)) соединения. Переход в ряду ТГПИ **171** от 2-ацилзамещенных к незамещенным в положении 2 ( $R = H$ ) или к 2-алкилпроизводным ( $R = Me, Bn$ ) сопровождается снижением серотониновой активности, в особенности к рецептору  $5-HT_{2A}$  (см. табл. 2). Отметим, что соединения **171j,k** демонстрируют достаточно высокую активность по отношению к  $5-HT_{1A}$ - и  $5-HT_{2A}$ -рецепторам.

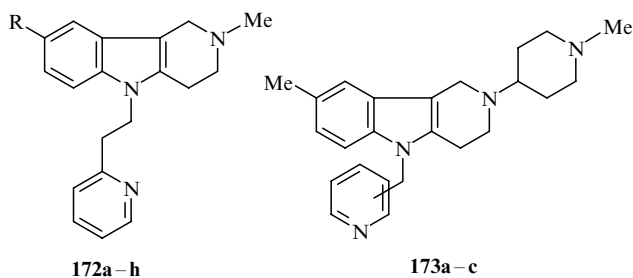


Недавно было установлено,<sup>107</sup> что ТГПИ взаимодействуют с серотониновыми  $5-HT_6$ -рецепторами. Изучение

**Таблица 2.** Антагонистическая активность тетрагидропиридоиндолов **171a–k** по отношению к  $5-HT_{1A}$ - и  $5-HT_{2A}$ -рецепторам.

| Соединение  | $n$ | R  | $K_i$ , нмоль $\cdot$ л $^{-1}$ |             |
|-------------|-----|----|---------------------------------|-------------|
|             |     |    | $5-HT_{1A}$                     | $5-HT_{2A}$ |
| <b>171a</b> | 2   | H  | 105                             | 4082        |
| <b>171b</b> | 2   | Bn | 134                             | 739         |
| <b>171c</b> | 2   | Ac | 33                              | 272         |
| <b>171d</b> | 3   | H  | 42                              | 1672        |
| <b>171e</b> | 3   | Bn | 64                              | 1429        |
| <b>171f</b> | 3   | Ac | 8.7                             | 99          |
| <b>171g</b> | 4   | H  | 112                             | 1378        |
| <b>171h</b> | 4   | Me | 22                              | 260         |
| <b>171i</b> | 4   | Bn | 75                              | 1624        |
| <b>171j</b> | 4   | Ac | 40                              | 20          |
| <b>171k</b> | 4   | Bz | 34                              | 43          |

связи «структура – активность» показало<sup>64, 66–68, 70, 76</sup> определяющую роль заместителя в положении 8 соединений **172a–h** в проявлении обсуждаемых свойств (табл. 3). Так, при определении функциональной антагонистической активности соединений **172a–h** в культуре клеток НЕК-293 с экспрессированными  $5-HT_6$ -рецепторами их активность ( $IC_{50}$ ) снижалась от 0.86 (для  $R = Me$ , **172b**) до 15.75 (для  $R = H$ , **172a**)<sup>1</sup> и 43.2 мкмоль  $\cdot$  л $^{-1}$  (для  $R = 3-Py$ , **172h**).<sup>64</sup> Отметим, что соединения **173a–c** оказались совсем неактивными.



Изомеры: 2-Пу (а), 3-Пу (b), 4-Пу (с).

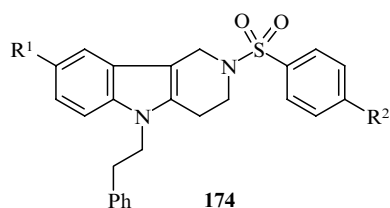
На примере рецепторов  $5-HT_6$  изучена связь «структура – активность» в ряду ТГПИ, содержащих различные сульффонильные фрагменты в положениях 2, 5 и 8 гетероцикла. Установлено, что 2-арилсульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы **120** ( $R^1 = Me, F$ ;  $R^2 = H, Me$ ) и **174** при определении функционального антагонизма неактивны,<sup>66</sup> а влияние 5-арилсульфонилпроизводных **125** ( $R^1 = H, Me, F, Br$ ;  $R^2 = Me$ ;  $R^3 = Ph, 4-MeC_6H_4$ ) можно оценить как слабое:

**Таблица 3.** Антагонистическая активность тетрагидропиридоиндолов **172a–h** по отношению к  $5-HT_6$ -рецепторам.

| ТГПИ        | R      | $IC_{50}$ , мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$ (см. <sup>а</sup> ) |
|-------------|--------|----------------------------------------------------------|
| <b>172a</b> | H      | 15.75                                                    |
| <b>172b</b> | Me     | 0.86                                                     |
| <b>172c</b> | MeO    | 8.36                                                     |
| <b>172d</b> | F      | 2.98                                                     |
| <b>172e</b> | Br     | 1.04                                                     |
| <b>172f</b> | $F_3C$ | 1.59                                                     |
| <b>172g</b> | NC     | 7.47                                                     |
| <b>172h</b> | 3-Py   | 43.20                                                    |

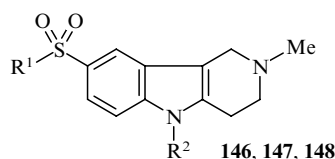
<sup>а</sup> В данном случае  $IC_{50}$  означает концентрацию вещества, при которой на 50% уменьшается активность аденилилциклазы, связанной с  $5-HT_6$ -рецепторами.

$IC_{50} = 4.9 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$  для соединения **125** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Ph}$ ).<sup>70</sup>



$R^1 = \text{Me, F; } R^2 = \text{H, Me.}$

Перемещение сульфамидной либо сульфонильной группы из положения 2 в положение 8 гетероцикла резко меняет обсуждаемые свойства. Некоторые 8-сульфопр-изводные проявляют свойства высокоактивных антагонистов 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов (табл. 4).<sup>66</sup>



### 3. Действие на множество биомшеней (фармакологический профиль соединений).

**Таблица 4.** Антагонистическая активность сульфосодержащих тетрагидропиридоиндолов по отношению к серотониновым 5-HT<sub>6</sub>-рецепторам.

| Соединение | $R^1$                               | $R^2$                               | $IC_{50}$ ,<br>мкмоль $\cdot$ л <sup>-1</sup> |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>146</b> | 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH | H                                   | 0.015                                         |
| <b>147</b> | Ph                                  | H                                   | 0.078                                         |
|            | 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>    | H                                   | 0.085                                         |
| <b>153</b> | Ph                                  | 2-Py(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 0.615                                         |

### Концепция «магического дробовика»

Последние исследования<sup>108–111</sup> показали, что некоторые ТГПИ эффективно воздействуют не на одну, а на множество биомшеней, т.е. имеют весьма широкий спектр фармакологической активности.

Так, например, Диазолин (**4**), первоначально рассматривавшийся фармакологами исключительно как антигистаминный препарат, обладает широким фармакологическим профилем. Он действует на различные рецепторы: адренергические ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_2$ ), дофаминовые (D<sub>1</sub>, D<sub>2L</sub>, D<sub>2S</sub>, D<sub>3</sub>), серотониновые (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>), сигма-рецепторы ( $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ ), на кальциевые и натриевые каналы, норэпинефриновый (NET) и дофаминовый (DAT) транспортеры.<sup>112</sup> Этим, по-видимому, обусловлено воздействие препарата на ЦНС, которое может вызвать возбуждение, головокружение, сонливость, заторможенность двигательной и психической реакции. Наличие данных симптомов, рассматривавшихся ранее лишь как побочные эффекты, предполагает возможность использования Диазолина для лечения заболеваний ЦНС.<sup>113</sup>

Похожий фармакологический профиль был обнаружен<sup>64</sup> и для Димебона (**3**) (рис. 1). Установлено, что Димебон является блокатором кальциевых каналов L-типа ( $IC_{50} = 57 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ),<sup>114</sup> антагонистом NMDA-рецепторов *in vivo* ( $ED_{50} = 42 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ),<sup>115</sup> слабым ингибитором

холинэстераз AChE ( $IC_{50} = 45 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) и BuChE ( $IC_{50} = 7.9 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ),<sup>116</sup> а также ингибитором переходных пор проницаемости митохондрий.<sup>117</sup> Препарат предотвращает нейротоксическое действие  $\beta$ -амилоида на культуру нейронов ( $ED_{50} = 25 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ),<sup>112</sup> демонстрирует митохондриальную<sup>118</sup> и другие виды активности.<sup>119, 120</sup>

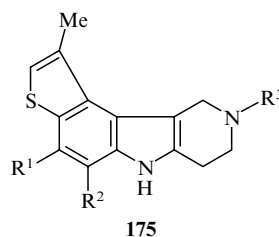
По указанным признакам Диазолин, Димебон и многие другие ТГПИ, как разрешенные к использованию в качестве фармацевтических препаратов, так и лекарства-кандидаты, соответствуют так называемой концепции «магического дробовика» («the magic shotgun concept»),<sup>121</sup> а механизм их биологического действия связан с суперпозицией разнообразных видов фармакологической (рецепторной, ион-канальной, ферментативной и т.п.) активности.<sup>108</sup> Согласно этой концепции, для лечения депрессии, шизофрении и других расстройств нервной системы комплексной этиологии наиболее удачными являются именно неселективные препараты, взаимодействующие сразу с несколькими молекулярными мишенями.

Для современной медицины Димебон представляет интерес в качестве геронтопротектора,<sup>122</sup> средства для лечения тревожных расстройств<sup>123</sup> и шизофрении.<sup>124</sup> Следует упомянуть и об антиаритмических свойствах этого уникального препарата, обусловленных, как предполагается, блокированием натриевых и, особенно, кальциевых каналов. Обнаружено, что Димебон удлиняет рефрактерный период и оказывает отрицательный дромотропный эффект,<sup>125, 126</sup> проявляет умеренное коронарорасширяющее действие.<sup>127</sup>

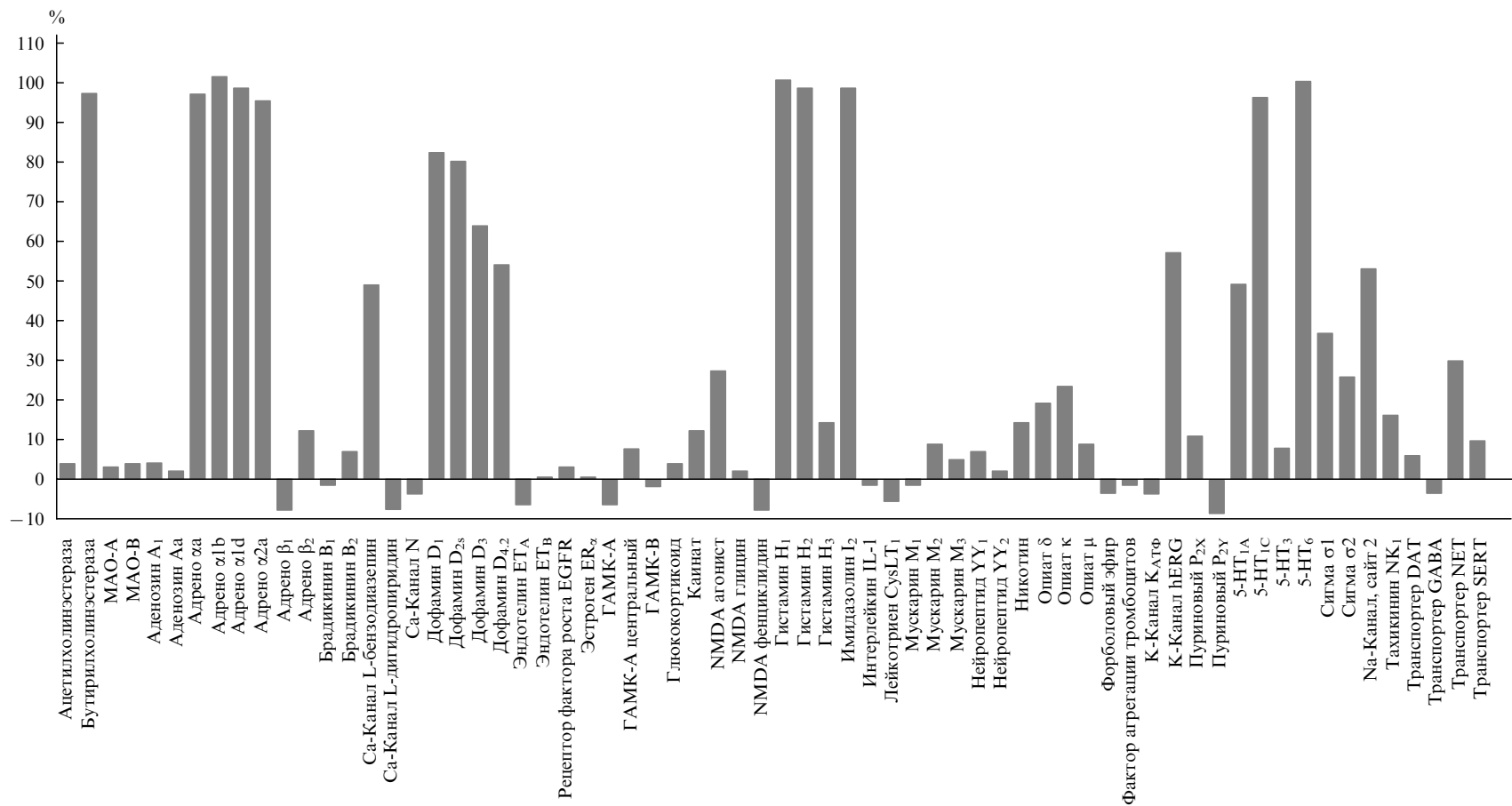
В настоящее время Димебон показал превосходные результаты в фазе II клинических испытаний в терапии болезнью Альцгеймера<sup>84</sup> и Хантингтона.<sup>128</sup> Однако первые результаты фазы III шестимесячных клинических испытаний Димебона для лечения болезни Альцгеймера оказались отрицательными (<http://www.news-medical.net/news/20100303/Pfizer-Medivation-announce-results-of-two-dimebon-Phase-3-trials-in-AD-patients.aspx>). В этих испытаниях участвовало 598 пациентов в возрасте 74.4 года в среднем. К сожалению, исследователи не обнаружили достоверных различий между состоянием больных, получавших препарат, и пациентов, получавших плацебо. Очевидно, требуется тщательный анализ всех данных для дальнейшего продвижения Димебона в клинику.

### 4. Другие виды фармакологической активности

Соединения **175**<sup>129, 130</sup> характеризуются антидепрессантными свойствами. Наиболее изученными соединениями этого ряда являются Трифлукарбин<sup>131</sup> (**175**;  $R^1 = \text{F}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ) и Тиенокарбин<sup>132</sup> (**175**;  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ). Механизм их антидепрессантного действия включает взаимодействие с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами.<sup>131</sup> Показано,<sup>133</sup> что Трифлукарбин является также эффективным антагонистом кальмодулина.



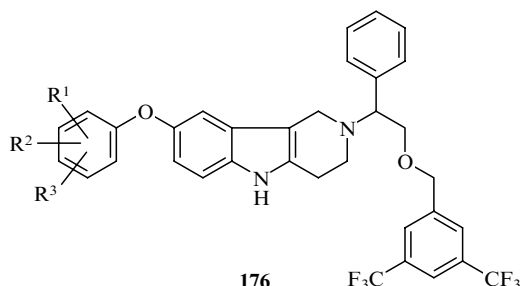
$R^1, R^2 = \text{H, Hal; } R^3 = \text{H, Alk.}$



**Рис. 1.** Спектр фармакологической активности Димебона.

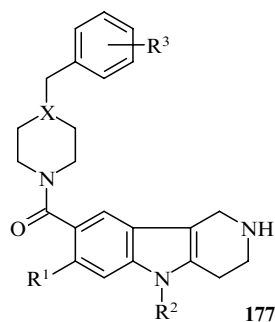
На оси абсцисс перечислены терапевтические мишени (ферменты, рецепторы, ионные каналы, транспортеры), на которых изучалось конкурентное вытеснение специфических радиолигандов Димебоном; на оси ординат приведено количество вытесненного радиолиганда из комплекса с мишенью при концентрации Димебона  $10 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Соединения **176** перспективны при некоторых воспалительных (например, ревматическом полиартрите) и васкулярных заболеваниях (венозной недостаточности), при этом они не являются антагонистами рецепторов 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub>.<sup>134, 135</sup>



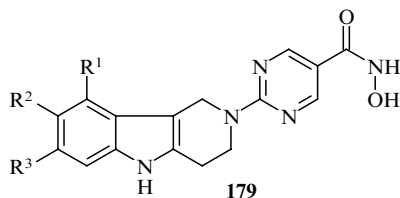
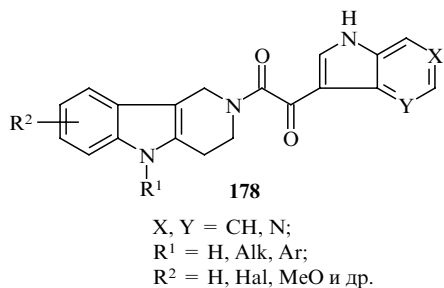
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Hal, F<sub>3</sub>C, NC, HO<sub>2</sub>C, Me и др.

Тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолы **177** запатентованы как ингибиторы р38α-киназы — фермента, участвующего в развитии многих хронических воспалительных процессов.<sup>136</sup>

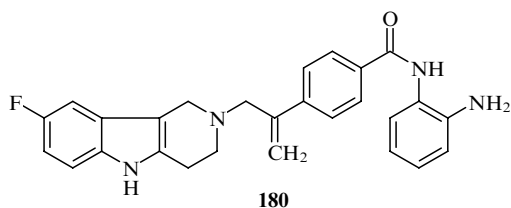


X = CH, N; R<sup>1</sup> = H, Hal, MeO и др.; R<sup>2</sup> = H, Alk и др.; R<sup>3</sup> = H, Alk и др.

Соединения **178** подавляют вход вирусов иммунодефицита HIV-1 в клетки, блокируя специфический белок gp120.<sup>137</sup>

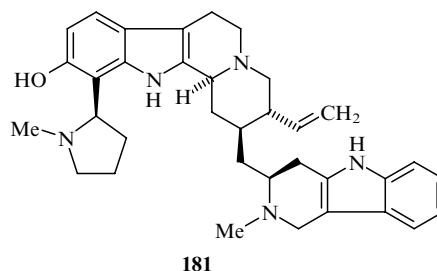


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Alk, Hal, MeO и др.

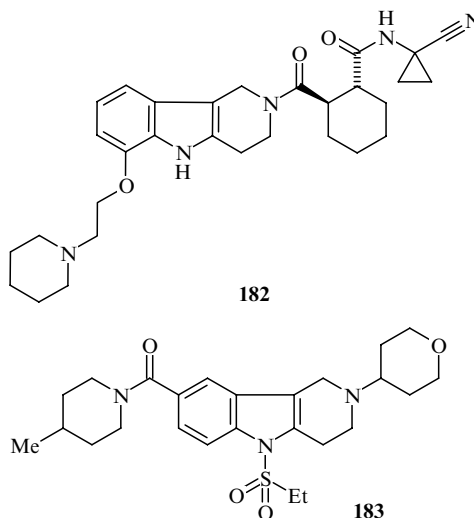


Тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолы **179**, **180** как ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) препятствуют пролиферации клеток и могут быть использованы для эффективной терапии онкологических заболеваний.<sup>138, 139</sup>

Некоторые производные ТГПИ обладают выраженными противоопухолевыми свойствами. В частности, алкалоид стрихнопентамин (**181**), выделенный из танзанийского кустарника *Strychnos usambarensis*, является эффективным индуктором апоптоза, антимиотическим агентом и рассматривается как перспективный онколитический агент.<sup>140</sup> Отметим, что этот алкалоид сочетает в своей структуре γ- и β-тетрагидрокарболиновые фрагменты.

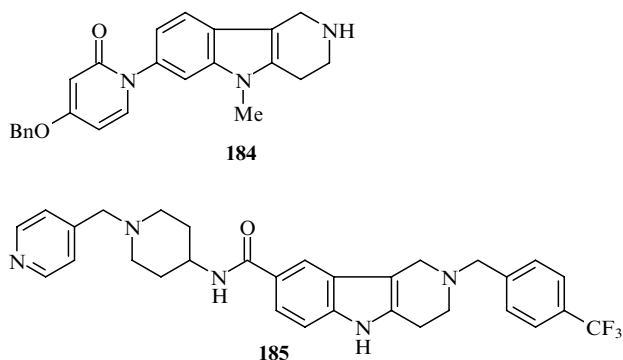


Соединение **182** и серия его аналогов запатентованы как ингибиторы цистеиновой протеазы катепсина К ( $K_i = 325 \text{ пмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ). Они рассматриваются как потенциальные средства для лечения остеопороза, артрита, нейропатической боли и т.п.<sup>141</sup> Селективный агонист каннабиноидных рецепторов CB1 (**183**) (AZ-599)<sup>142</sup> и его аналоги<sup>143</sup> предлагаются в качестве принципиально новых анальгетических средств.



Новым перспективным подходом для лечения ожирения и связанными с ним заболеваниями, в частности диабета, является использование в качестве лекарственных средств антагонистов рецепторов меланин-концентрирующего гормона MCHN. Примером такого антагониста является ТГПИ **184**.<sup>144</sup>

Многообещающим методом лечения метаболических болезней, например атеросклероза и диабета типа II, представляется стимулирование сигнального пути адипонектина, в частности, с помощью активаторов 5'-АТФ-активируемой протеинкиназы AMPK. Одним из AMPK-активаторов является тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол **185**.<sup>145</sup>



#### IV. Заключение

Благодаря уникальному разнообразию и сочетанию биологических свойств ТГПИ представляют большой интерес для медицинских химиков и фармакологов в плане поиска лекарственных средств нового поколения для лечения самых разнообразных заболеваний. Дополнительным аргументом для выбора остова соединения **1** для конструирования новых молекул является тот факт, что при очевидно широком спектре физиологической активности ТГПИ обладают весьма низкой токсичностью.

Необходимо отметить, что ТГПИ относятся к одному из хорошо изученных за последние 60 лет классов азотистых гетероциклов. Как следует из рис. 2, количество научных публикаций, посвященных химии и физиологической активности ТГПИ, остается практически постоянным на протяжении последних 9 лет. Это свидетельствует о неослабевающем внимании к этим соединениям, а также о том, что ТГПИ следует рассматривать как типичные «привилегированные структуры».<sup>146</sup>

Достижения в области синтеза таких систем были обусловлены высокой физиологической активностью многих производных. На их основе были созданы высокоэффективные фармацевтические препараты и разработаны новые лекарства-кандидаты, проходящие в настоящее время клинические испытания.

Существенный прогресс в синтезе ТГПИ начался, когда было показано, что исходными соединениями для этого

класса гетероциклов могут быть легкодоступные объекты. Были разработаны перспективные, достаточно простые методы получения таких производных (перегруппировки и изомеризации в кислых средах, гидрирование при атмосферном давлении, восстановление и др.). Продemonстрирована принципиальная возможность дальнейших трех-четырёхстадийных превращений некоторых функциональных групп, уже введенных в гетероцикл, что создало основу для применения принципов комбинаторной химии и получения обширных химических библиотек для скрининга новых соединений.

К настоящему времени осуществлен молекулярный дизайн большого числа ТГПИ. Во многих случаях для этих соединений проведены также исследования «структура – биологическая активность».

Можно обоснованно предположить, что опубликованные в патентной и научно-технической литературе сведения не отражают в полной мере потенциал ТГПИ как исходных молекул для дальнейшей модификации и как перспективных физиологически активных объектов. Необходимы дальнейшие синтетические исследования с целью выхода к неизвестным ранее производным. Кроме того, остается актуальной проблема молекулярного дизайна ТГПИ с использованием методов QSAR (или QSPR) для выявления новых высокоактивных соединений.

Таким образом, дальнейшее изучение путей синтеза и возможностей использования ТГПИ как основы для создания лекарственных средств нового поколения является перспективной областью химии гетероциклических соединений.

#### Литература

1. A.-E.F.Nassar, R.E.Talaat. *Drug Discov. Today*, **9**, 317 (2004)
2. I.Agranat, H.Caner, J.Caldwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 753 (2002)
3. L.Hu. *IDrugs*, **7**, 736 (2004)
4. A.Burns, R.Jacoby. *Lancet*, **372**, 179 (2008)
5. А.Н.Кост, М.А.Юровская, Ф.А.Трофимов. *Химия гетероцикл. соединений*, 291 (1973)
6. A.Bridoux, L.Goossens, R.Houssin, J.-P.Héanichart. *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 571 (2006)
7. Н.Г.Цышкова, Ф.А.Трофимов. *Хим.-фарм. журн.*, **5** (9), 14 (1971)
8. C.A.Harbert, J.J.Plattner, W.M.Welch, A.Weissman, B.K.Кое. *J. Med. Chem.*, **23**, 635 (1980)
9. W.M.Welch. *Synthesis*, 645 (1977)
10. Л.А.Аксанова, И.Н.Пидевич, Л.М.Шаркова, Н.Ф.Кучерова. *Хим.-фарм. журн.*, **2** (7), 3 (1968)
11. А.В.Ивашенко, О.Д.Митькин, М.Г.Кадиева, Е.С.Дубровская, И.М.Окунь, С.Е.Ткаченко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 31 (2009)
12. L.Zhang, W.Meier, E.Wats, T.D.Costello, P.Ma, C.L.Ensinger, J.M.Rodgers, I.C.Jacobson, P.Rajagopalan. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8387 (1995)
13. M.E.Lizarzaburu, S.J.Shuttleworth. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4781 (2004)
14. C.J.Cattanach, A.Cohen, B.Heath-Brown. *J. Chem. Soc., C*, 1235 (1968)
15. R.G.W.Spickett. *J. Med. Chem.*, **9**, 436 (1966)
16. Н.Ф.Кучерова, Н.К.Кочетков. *Журн. общ. химии*, **26**, 3149 (1956)
17. WO 2008112280; *Chem. Abstr.*, **149**, 378917 (2008)
18. А.В.Ивашенко, О.Д.Митькин, И.В.Кузнецова, М.Г.Кадиева, А.Н.Ивченко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 38 (2009)

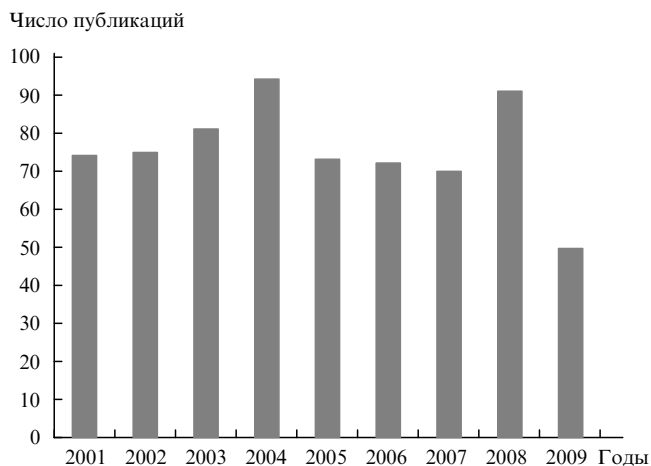


Рис. 2. Диаграмма количества публикаций, посвященных ТГПИ, за последнее десятилетие.

19. А.Н.Кост, Е.В.Виноградова, Ф.А.Трофимов, Т.И.Миханова, В.И.Ноздрич, К.С.Шадурский. *Хим.-фарм. журн.*, **1** (7), 25 (1967)
20. В.А.Загоревский, Н.Ф.Кучерова, Н.М.Шаркова, Т.И.Иванова, С.М.Клюев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1353 (1975)
21. U.Hörlein. *Chem. Ber.*, **87**, 463 (1954)
22. А.Н.Кост, Е.В.Виноградова, Х.Даут, А.П.Терентьев. *Журн. общ. химии*, **32**, 2050 (1962)
23. T.Lee, A.J. Robichaud, K.E.Boyle, Y.Lu, D.W.Robertson, K.J.Miller, L.W.Fitzgerald, J.F.McElroyb, B.L.Largent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 767 (2003)
24. M.K.Eberle, G.G.Kahle, S.M.Talati. *Tetrahedron*, **29**, 4045 (1973)
25. S.R.Prakash, K.M.Cable, I.D.Correa, I.Fellows, S.Montgomery, J.J.Newman, I.Waterhouse, G.N.Wells, D.R.Sutherland. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **36**, 993 (1995)
26. C.J.Cattanach, A.Cohen, B.Heath-Brown. *J. Chem. Soc.*, **C**, 359 (1971)
27. A.Ebnöther, P.Niklaus, R.Süess. *Helv. Chim. Acta*, **52**, 629 (1969)
28. V.Padmavathi, T.V.R.Reddy, K.A.Reddy, A.Padmaja, D.B.Reddy. *Indian J. Chem., Sect. B*, **44**, 2527 (2005)
29. R.E.Mewshaw, R.G.Sherrill, R.M.Mathew, C.Kaiser, M.A.Bailey, E.W.Karbon. *J. Med. Chem.*, **36**, 343 (1993)
30. R.E.Mewshaw, L.S.Silverman, R.M.Mathew, C.Kaiser, R.G.Sherrill, M.Cheng, C.W.Tiffany, E.W.Karbon, M.A.Bailey, S.A.Borosky, J.W.Ferkany, M.E.Abreu. *J. Med. Chem.*, **36**, 1488 (1993)
31. J.T.Braunholtz, F.G.Mann. *J. Chem. Soc.*, 381 (1955)
32. C.-y.Chen, D.R.Lieberman, R.D.Larsen, T.R.Verhoeven, P.J.Reider. *J. Org. Chem.*, **62**, 2676 (1997)
33. H.Iida, Y.Yuasa, C.Kibayashi. *J. Org. Chem.*, **45**, 2938 (1980)
34. N.Moskalev, M.Barbasiewicz, M.Makosza. *Tetrahedron*, **60**, 347 (2004)
35. L.V.Kudzman. *Synthesis*, 1661 (2003)
36. T.A.Engler, J.Wanner. *J. Org. Chem.*, **65**, 2444 (2000)
37. T.A.Engler, J.Wanner. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6135 (1997)
38. N.Valls, V.M.Segarra, X.López, J.Bosch. *Heterocycles*, **29**, 231 (1989)
39. Ф.А.Трофимов, В.И.Гарнова, А.Н.Гринев, Н.Г.Цышкова. *Химия гетероцикл. соединений*, 72 (1979)
40. Н.Н.Комзолова, Н.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский. *Химия гетероцикл. соединений*, 668 (1968)
41. K.Bhandari, V.A.Murti, P.C.Jain, N.Anand. *Indian J. Chem., Sect. B*, **17**, 246 (1979)
42. R.J.Sundberg, J.D.Bloom. *J. Org. Chem.*, **46**, 4836 (1981)
43. S.Cutri, A.Diez, M.Bonin, L.Micouin, H.-P.Husson. *Org. Lett.*, **7**, 1911 (2005)
44. M.Salas, I.K.Al-Khawaja, M.J.Thomas, J.A.Joule. *J. Chem. Res. (S)*, **7**, 218 (1988)
45. R.Grigg, V.Sridharan, D.A.Sykes. *Tetrahedron*, **64**, 8952 (2008)
46. J.Kraxner, P.Gmeiner. *Synthesis*, 1081 (2000)
47. P.Molina, J.Alcantara, C.Lopez-Leonardo. *Tetrahedron*, **52**, 5833 (1996)
48. M.Abou-Gharbia, U.R.Patel, M.B.Webb, J.A.Moyer, T.H.Andree, E.A.Muth. *J. Med. Chem.*, **30**, 1818 (1987)
49. M.Decker, R.Faust, M.Wedig, M.Nieger, U.Holzgrabe, J.Lehmann. *Heterocycles*, **55**, 1455 (2001)
50. J.M.Bobbitt, C.L.Kulkarni, C.P.Dutta, H.Kofod, K.N.Chiong. *J. Org. Chem.*, **43**, 3541 (1978)
51. J.H.Wynne, W.M.Stalick. *J. Org. Chem.*, **68**, 4845 (2003)
52. E.M.Beccalli, G.Broggini, A.Marchesini, E.Rossi. *Tetrahedron*, **58**, 6673 (2002)
53. H.Ohno, A.Aso, Y.Kadoh, N.Fujii, T.Tanaka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 6325 (2007)
54. M.Bandini, A.Melloni, F.Piccinelli, R.Sinisi, S.Tommasi, A.Umani-Ronchi. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1424 (2006)
55. R.Grigg, T.Coulter. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1359 (1991)
56. Y.Shimoji, T.Hashimoto, H.Yanagisawa. *Heterocycles*, **36**, 123 (1993)
57. A.Padwa, S.M.Lynch, J.M.Mejia-Oneto, H.Zhang. *J. Org. Chem.*, **70**, 2206 (2005)
58. Н.Н.Смоляр, А.С.Волчков, Ю.М.Ютилов. *Хим.-фарм. журн.*, **35** (9), 514 (2001)
59. Ю.М.Ютилов, Н.Н.Смоляр, А.С.Волчков. *Хим.-фарм. журн.*, **34** (12), 33 (2000)
60. Н.Н.Новикова, И.Д.Силенко, Н.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1630 (1976)
61. M.L.Bennasar, T.Roca, M.Monerris, D.García-Díaz. *J. Org. Chem.*, **71**, 7028 (2006)
62. M.L.Bennasar, E.Zulaica, S.Alonso. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7881 (2005)
63. N.Khorana, A.Purohit, K.Herrick-Davis, M.Teitler, R.A.Glennon. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 717 (2003)
64. А.В.Ивашенко, О.Д.Митькин, В.М.Кисиль, С.Е.Ткаченко. В кн. *XLV Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии. (Тез. докл. секции химии)*. Москва, 2009. С. 95
65. M.A.Seefeld, W.H.Miller, K.A.Newlander, W.J.Burgess, D.J.Payne, S.F.Rittenhouse, T.D.Moore, W.E.DeWolf, P.M.Keller, X.Qiu, C.A.Janson, K.Vaidya, A.P.Fosberry, M.G.Smyth, D.D.Jaworski, C.Slater-Radosti, W.F.Huffman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2241 (2001)
66. А.В.Ивашенко, О.Д.Митькин, В.М.Кисиль, Е.Б.Фролов, С.Е.Ткаченко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 79 (2009)
67. А.В.Ивашенко, О.Д.Митькин, В.М.Кисиль, Е.Б.Фролов, С.Е.Ткаченко. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 84 (2009)
68. A.V.Ivachtchenko, E.B.Frolov, O.D.Mitkin, V.M.Kysil, A.V.Khvat, I.M.Okun, S.E.Tkachenko. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 3183 (2009)
69. Ф.А.Трофимов, А.Н.Кост, Н.Г.Цышкова, К.С.Шадурский, Е.В.Виноградова. *Хим.-фарм. журн.*, **1** (3), 22 (1967)
70. А.В.Ивашенко, Е.Б.Фролов, О.Д.Митькин, С.Е.Ткаченко, А.В.Хват. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **52** (10), 55 (2009)
71. А.Н.Кост, М.А.Юровская, Т.В.Мельникова, О.И.Потанина. *Химия гетероцикл. соединений*, 207 (1973)
72. Б.А.Трофимов, Р.Н.Нестеренко, А.И.Михалева, А.Б.Шапиро, И.А.Алиев, И.В.Яковлева, Г.А.Калабин. *Химия гетероцикл. соединений*, 481 (1986)
73. A.V.Ivachtchenko, E.B.Frolov, O.D.Mitkin, S.E.Tkachenko, I.M.Okun, A.V.Khvat. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 78 (2010)
74. A.V.Ivachtchenko, E.B.Frolov, O.D.Mitkin, V.M.Kysil, A.V.Khvat, S.E.Tkachenko. *Arch. Pharm.*, **342**, 740 (2009)
75. C.A.Harbert, J.J.Plattner, W.M.Welch, A.Weissman, B.K.Koe. *Mol. Pharmacol.*, **17**, 38 (1979)
76. A.V.Ivachtchenko, O.D.Mitkin, S.E.Tkachenko, I.M.Okun, V.M.Kysil. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 782 (2010)
77. K.S.Bhandari, V.Snieckus. *Synthesis*, 327 (1971)
78. Пат. 733123 Англия; *Chem. Abstr.*, **50**, 57189 (1956)
79. Пат. 930444 Германия; *Chem. Abstr.*, **52**, 113832 (1958)
80. Пат. 3522262 США; *Chem. Abstr.*, **73**, 120600 (1970)
81. В.К.Кое, А.Вейсман, Дж.Платтнер, С.А.Харберт, У.И.М.Велч. *Pharmacologist*, **21**, 180 (1979)
82. Ю.Г.Верховский, Л.П.Кокина. *Фармакол. токсикол.*, 209 (1968)
83. Пат. 2106864 РФ; *Бюл. изобрет.*, (8), 323 (1998)
84. R.S.Doody, S.I.Gavrilova, M.Sano, R.G.Thomas, P.S.Aisen, S.O.Bachurin, L.Seely, D.Hung. *Lancet*, **372**, 207 (2008)
85. WO 2007041697; *Chem. Abstr.*, **146**, 395317 (2007)
86. WO 2006058088; *Chem. Abstr.*, **145**, 27846 (2006)
87. WO 2005089764; *Chem. Abstr.*, **143**, 347332 (2005)
88. Пат. 3535326 США; *Chem. Abstr.*, **74**, 125428 (1971)
89. Д.А.Харкевич. *Фармакол. токсикол.*, 6 (1967)
90. WO 1999012926; *Chem. Abstr.*, **130**, 237551 (1999)

91. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства. Т. 1.* Торсинг, Харьков, 1998
92. Пат. 2339637 РФ; *Бюл. изобрет.*, (33), 818 (2008)
93. WO 2008123800; *Chem. Abstr.*, **149**, 448357 (2008)
94. WO 9715225; *Chem. Abstr.*, **126**, 338861 (1997)
95. А.с. 1138164 СССР; *Chem. Abstr.*, **102**, 198010 (1985)
96. WO 2009055828; *Chem. Abstr.*, **150**, 494843 (2009)
97. Пат. 2338745 РФ; *Бюл. изобрет.*, (32), 799 (2008)
98. WO 2008115098; *Chem. Abstr.*, **149**, 378711 (2008)
99. WO 2005095397; *Chem. Abstr.*, **143**, 367289 (2005)
100. V.Boekelheide, C.Ainsworth. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2132 (1950)
101. A.A.Kurland, A.Nagaraju, T.E.Hanlon. *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 441 (1982)
102. WO 2000037466; *Chem. Abstr.*, **133**, 74013 (2000)
103. A.M.Ismail, M.Dukat, D.L.Nelson, V.L.Lucaites, R.A.Glennon. *Med. Chem. Res.*, **6**, 197 (1996)
104. N.Khorana, C.Smith, K.Herrick-Davis, A.Purohit, M.Teitler, B.Grella, M.Dukat, R.A.Glennon. *J. Med. Chem.*, **46**, 3930 (2003)
105. S.H.Snyder, B.L.Largent. *J. Neuropsychiatry*, **1**, 7 (1989)
106. J.Boksa, S.Charakchieva-Minol, B.Duszyńska, R.Bugno, A.Klodzińska, E.Tatarczyńska, E.Chojnacka-Wójcik, A.J.Bojarski. *Pol. J. Pharmacol.*, **55**, 1013 (2003)
107. Пат. 2329044 РФ; *Бюл. изобрет.*, (20), 793 (2008)
108. WO 2009082268; *Chem. Abstr.*, **151**, 123969 (2009)
109. S.E.Tkachenko, A.I.Ivachtchenko, A.V.Khvat, Y.V.Lavrovsky, I.M.Okun. In *Proceedings of the 1st International Conference on Drug Design and Discovery*. Dubai, 2008. P. 187
110. S.E.Tkachenko, A.I.Ivachtchenko, A.V.Khvat, Y.V.Lavrovsky, I.M.Okun. In *Proceedings of the 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Chicago, 2008. P2-478
111. S.E.Tkachenko, A.V.Khvat, Y.V.Lavrovsky, I.M.Okun, A.I.Ivachtchenko. In *Proceedings of the XXth International Symposium on Medicinal Chemistry*. Vienna, 2008. P021
112. Пат. 2374245 РФ; *Бюл. изобрет.*, (33), 618 (2009)
113. Пат. 2227028 РФ; *Бюл. изобрет.*, (11), 459 (2004)
114. Н.Н.Лермонтова, А.Е.Редкозубов, Е.Ф.Шевцова, Т.П.Серкова, Е.Г.Киреева, С.О.Бачурин. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **132**, 545 (2001)
115. В.В.Григорьев, О.А.Драный, С.О.Бачурин. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **136**, 535 (2003)
116. Н.Н.Лермонтова, Н.В.Лукоянов, Т.П.Серкова, Е.А.Лукоянова, С.О.Бачурин. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **129**, 640 (2000)
117. S.O.Bachurin, E.P.Shevtsova, E.G.Kireeva, G.F.Oxenkrug, S.O.Sablin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **993**, 334 (2003)
118. D.Hung. In *Proceedings of the 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Chicago, 2008. S4-04-05.
119. I.Okun, S.E.Tkachenko, A.Khvat, O.Mitkin, V.Kazey, A.V.Ivachtchenko. *Curr. Alzheimer Res.*, **7**, 97 (2010)
120. M.Yamashita, T.Nonaka, T.Ara, F.Kametani, V.L.Buchman, N.Ninkina, S.O.Bachurin, H.Akiyama, M.Goedert, M.Hasegawa. *FEBS Lett.*, **583**, 2419 (2009)
121. B.L.Roth, D.J.Sheffler, W.K.Kroeze. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 353 (2004)
122. Пат. 2283108 РФ; *Бюл. изобрет.*, (25), 441 (2006)
123. Пат. 2338533 РФ; *Бюл. изобрет.*, (22), 694 (2008)
124. Пат. заявка 2006101999 РФ; *Бюл. изобрет.*, (22), 26 (2007)
125. П.А.Галенко-Ярошевский, О.А.Чеканова, В.В.Скибитский, В.В.Барташевич, А.И.Ханкеева, Т.И.Поляшова. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **119**, 375 (1995)
126. П.А.Галенко-Ярошевский, И.Л.Чередник, В.В.Барташевич, Ю.Р.Шейх-Заде, А.И.Ханклева. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **124**, 691 (1997)
127. П.А.Галенко-Ярошевский, Ю.Р.Шейх-Заде, О.А.Чеканова, Е.Р.Мелкумова, В.В.Барташевич, А.И.Ханкеева. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **121**, 506 (1996)
128. K.Kiebertz, M.McDermott, T.S.Voss, J.Corey-Bloom, L.M.Deuel, E.R.Dorsey, S.Factor, M.D.Geschwind, K.Hodgeman, E.Kayson, S.Noonberg, M.Pourfar, K.Rabinowitz, B.Ravina, J.Sanchez-Ramos, L.Seely, F.Walker, A.Feigin. *Arch. Neurol.*, **67**, 154 (2010)
129. Пат. 3718657 США; *Chem. Abstr.*, **79**, 5320 (1973)
130. Пат. 3311342 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **102**, 62210 (1985)
131. R.A.Glennon, J.De Vry, D.G.Spencer, T.Glaser. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **37**, 769 (1990)
132. J.Castaner, H.Koch. *Drugs Fut.*, **8**, 516 (1983)
133. L.Hegemann, R.Fruchtmann, B.Bonnekoh, B.H.Schmidt, J.Trabler, G.Mahrle, R.Muller-Peddinghaus, L.A.van Rooijen. *Arch. Dermatol. Res.*, **283**, 456 (1991)
134. WO 2005095396; *Chem. Abstr.*, **143**, 367440 (2005)
135. WO 2007009485; *Chem. Abstr.*, **146**, 163297 (2007)
136. Пат. 6448257 США; *Chem. Abstr.*, **137**, 216937 (2002)
137. WO 2005117868; *Chem. Abstr.*, **144**, 22907 (2005)
138. WO 2006088949; *Chem. Abstr.*, **145**, 271746 (2006)
139. WO 2005121073; *Chem. Abstr.*, **144**, 69625 (2005)
140. J.Quetin-Leclercq, B.Bouzahzah, A.Pons, R.Greimers, L.Angenot, R.Bassleer, H.Barbason. *Planta Med.*, **59**, 59 (1993)
141. WO 2009001129; *Chem. Abstr.*, **150**, 98296 (2009)
142. Y.-X.Cheng, X.Luo, M.Pourashraf, M.Tomaszewski. *Drugs Fut.*, **33** (Suppl. A), P031 (2008)
143. WO 2006101434; *Chem. Abstr.*, **145**, 377318 (2006)
144. WO 2009089482; *Chem. Abstr.*, **151**, 173472 (2009)
145. WO 2009076631; *Chem. Abstr.*, **151**, 56830 (2009)
146. A.Patchett, R.Nargund. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **35**, 289 (2000)

## SYNTHESIS AND PHYSIOLOGICAL ACTIVITIES OF 2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-PYRIDO[4,3-b]INDOLES

A.V.Ivachtchenko, O.D.Mitkin, M.G.Kadieva, S.E.Tkachenko

Chemical Diversity Research Institute

2a/1, Rabochaya ul., 141401 Khimki, Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(495)626-9780

ChemDiv, Inc.

6605, Nancy Ridge Drive, 92121 San Diego, CA, USA, Fax +1(858)794-4931

Data on the methods of synthesis of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles are considered. The synthetic availability of diverse derivatives of these heterocycles is demonstrated. These compounds possess a broad spectrum of pharmacological action and are of interest for medical chemistry.

Bibliography — 146 references.

Received 11th November 2009