УДК 542.91

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛОВ ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ АКРИЛАМИДАМИ

Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Бачурин С.О.

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Изучено катализируемое фторид-ионом (фторид цезия) алкилирование по Михаэля тетрагидрокарбазолов фторсодержащими акриламидами. В отличие от общепринятой методики высокотемпературного алкилирования в диметилсульфоксиде производных индола винил-содержащими реагентами в присутствии эквимольных количеств метилата или гидрида натрия нами предложен эффективный препаративный метод каталитического алкилирования. Это позволило ввести в рассматриваемые превращения монофтор- и трифторметоксисодержащие производные акриловой кислоты, претерпевающие при использовании традиционных основных катализаторов деградацию фтор-углеродной связи. Синтезированные с высокими выходами ранее неизвестные фторсодержащие N-замещенные 3-(1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-пропионамиды представляют интерес в качестве потенциальных нейропротекторов, а предложенный нами синтетический алгоритм позволит значительно расширить многообразие фторсодержащих производных индола.

Ключевые слова: тетрагидрокарбазолы, фторсодержащие акриламиды, фторид цезия, реакция Михаэля, N-замещенные 3-(1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)пропионамиды

CATALYTIC ALKYLATION OF TETRAHYDROCARBAZOLES BY FLUORINE-CONTAINING ACRYLAMIDES

Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Epishina T.A., Goreva T.V., Bachurin S.O.

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Michael's alkylation of tetrahydrocarbazoles with fluorine-containing acrylamide catalyzed by fluoride-ion (cesium fluoride) was studied. We proposed an efficient preparative method for the catalytic alkylation of indole derivatives with vinyl reagents in contrast to conventional method of high-temperature alkylation in dimethyl sulfoxide in the presence of equimolar quantities of sodium methylate or hydride. This allowed using in these conversations monolfuoro- and trofluoromethoxy derivatives of acrylic acid which undergoes the degradation of fluorine-carbon bond under action of traditional basic catalysts. Synthesized with high yields previously unknown fluorine-containing N-substituted 3-(1,2.3,4-tetrahydrocarbazol-9-yl)propionamides are of interest as potential neuroprotective agents, and synthetic algorithm proposed by us will greatly expand the variety of fluorinated derivatives of indole.

Keywords: tetrahydrocarbazoles, fluorincontaining acrylamides, cesium fluoride, Michael's reaction, N-substituted 3-(1,2.3,4-tetrahydrocarbazol-9-yl)propionamides

Одной из основных задач медицинской химии является создание эффективных лекарственных средств для лечения и предупреждения широкого спектра нейродегенеративных расстройств [1, 4]. Комплексные исследования, проведенные ранее авторами по направленному синтезу и изучению биологической активности конденсированных замещенных индолов, в частности производных гамма-карболинов [3, 5–7, 12, 13, 15], показали несомненную привлекательность этих соединений в качестве перспективных нейропротекторов. Следует отметить, что в последнее время, в том числе и нами, широко изучаются аналоги этих соединений, также имеющие 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-b] индольный остов – тетрагидрокарбазолы, которые являются, например, антагонистами 5-HT_6 подтипа серотониновых рецепторов [8, 9], ингибиторами перекисного окисления липидов [11]. В связи с этим разработка методов синтеза различных замещенных производных индолов является весьма актуальной и несомненно позволит значительно расширить многообразие этих биологически активных веществ. Цель настоящего исследования заключалась в изучении закономерностей модификации тетрагидрокарбазолов посредством их каталитического алкилирования по индольному атому азота фторсодержащими амидами акриловой кислоты и получения ранее неизвестных фторсодержащих N-замещенных 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазолов **3a-m**, которые можно рассматривать в качестве структурных аналогов лекарственного препарата «димебон», его фторсодержащего производного «DF-302» [3, 13] и модифицированных пропиламидным фрагментом гамма-карболинов **4**, обладающих митопротекторной активностью [2].

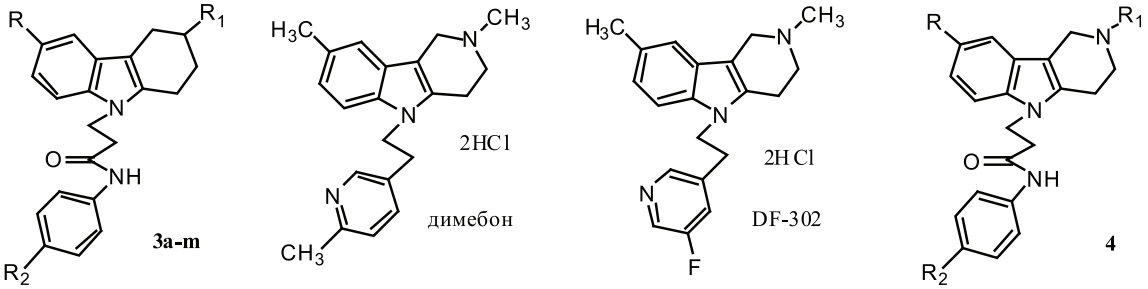


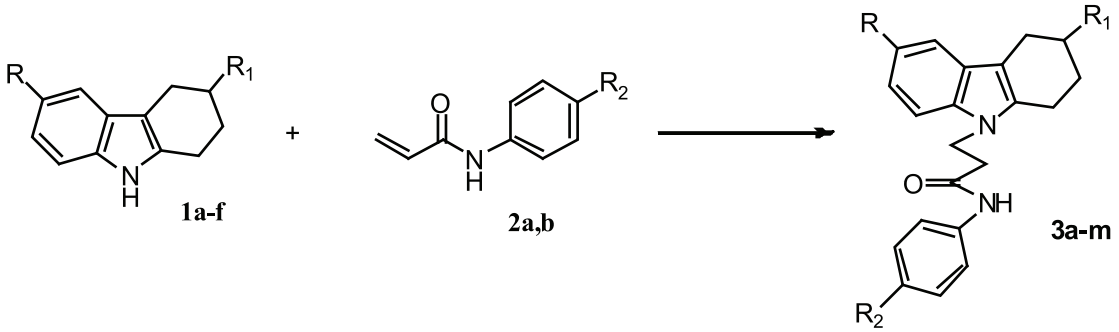
Рис. 1

Результаты исследования и их обсуждение

Основные известные к настоящему времени методы алкилирования замещенных индолов винилсодержащими производными по Михаэлю, как правило, основаны на использовании в качестве промоторов эквимольных количеств сильных оснований, например, метилата и гидрида натрия в ДМСО или метилата натрия в двухфазной системе ДМСО – 60 % водный КОН [5].

В случае декларированных к исследованию фторсодержащих акриламидов N-(4-фторфенил)акриламида и N-(4-трифторметоксифенил)акриламида использование указанных промоторов неприемлемо, так как в условиях реакции (120 °С, ДМСО) заметно происходит нуклеофильное замещение атома фтора в ароматическом ядре или деградация С-F-связи в трифторметоксильной группе. Ввиду этого нами изучена возможность использования в рассматриваемой реакции алкилирования тетрагидрокарбазолов фторсодержащими акриламидами в качестве катализатора фторида цезия.

Показано, что при нагревании в ДМСО при 100°С эквимольных количеств 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазолов **1a-f** и фторсодержащих акриламидов **2a,b** в присутствии каталитических количеств CsF образуются N-замещенные 3-(1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)пропионамиды **3a-m**.



1: R = H, R_1 = H (**a**); CH_3 (**b**); F (**c**); R = CH_3, R_1 = H (**d**); CH_3 (**e**); F (**f**);

2: R_2 = F (**a**);OCF_3 (**b**);

3: R = H, R_1 = H, R_2 = F (**a**); R = CH_3, R_1 = H, R_2 = F (**b**); R = H, R_1 = CH_3, R_2 = F (**c**); R = CH_3, R_1 = CH_3, R_2 = F (**d**); R = F, R_1 = H, R_2 = F (**e**); R = F, R_1 = CH_3, R_2 = F (**f**); R = H, R_1 = H, R_2 = OCF_3 (**g**); R = CH_3, R_1 = H, R_2 = OCF_3 (**h**); R = H, R_1 = CH_3, R_2 = OCF_3 (**i**); R = CH_3, R_1 = CH_3, R_2 = OCF_3 (**k**); R = F, R_1 = H, R_2 = OCF_3 (**l**); R = F, R_1 = CH_3, R_2 = OCF_3 (**m**);

Рис. 2

Синтезированные с выходом 69–81 % N-замещенные 3-(1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)пропионамиды **3a-m** – бесцветные кристаллические вещества, состав и строение которых доказаны элементным анализом и данными спектров ЯМР ^{1}H и ^{19}F. В спектрах ЯМР ^{1}H характерны триплетные сигналы метиленовых протонов этиленового спейсера в области 2,3–2,6 и 4,0–4,4 м.д. В спектрах ЯМР ^{19}F характерны мультиплетные сигналы атома фтора для соединений **3a-f** в области –42...–39 м.д.

и синглетные сигналы трифторметоксигруппы для соединений **3g-m** в области 17–19 м.д. Следует отметить, что стабильно высокие выходы целевых продуктов и достаточно простая методика их выделения позволяет рассматривать изученные нами превращения как удобный препаративный метод введения в молекулы замещенных индолов разнообразных пропионамидных фрагментов.

Таким образом, нами предложена оригинальная методика катализирумого фторид-ионом алкилирования тетрагидрокарбазолов фторсодержащими акриламидами, что позволяет с успехом получать потенциальные нейропротекторы в ряду тетрагидрокарбазолов.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на приборе «Bruker DPX 200» при частоте 200,13 MHz относительно тетраметилсилана (внутренний эталон). Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре. Исходные 1,2.3,4-тетрагидрокарбазолы **1a-f** и *N*-замещенные акриламиды **2a,b** синтезировали по методикам [10, 14], диметилформамид и фторид цезия («Aldrich») использовали без предварительной очистки.

3-(1,2.3,4-Тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)пропионамид (3a). 1 Ммоля тетрагидрокарбазола **1a**, 1 ммоля N-замещенного акриламида **2a**, 200 мг CsF, и 5 мг гидрохинона в 1,5 мл ДМФА нагревали при перемешивании при 100 °C в течение 2 ч. Реакционную массу охладили, вылили в 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из 50 %-го EtOH. Получен аналогично **3a**. Выход 78 %, $T_{пл}$ 131–132 °C. Найдено (%): C, 63,11; H, 5,06; N, 6,81, $C_{21}H_{21}FN_2O$. Вычислено (%): C, 74,98; H, 6,29; N, 8,33, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,53–1,83 м (4H, CH_2); 2,37–2,64 м + т (6H, CH_2 + CH_2 $J_т$ = 5,9); 4,21 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8); 6,22 с (1H, NH); 6,58 т (2H, CH_{Ar}, $J_т$ = 7,8 Гц); 6,70–6,97 м (5H, CH_{Ar}); 7,09–7,17 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –39,92 м.

3-(3-Метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)пропионамид (3b) Получен аналогично **3a**. Выход 73 %, $T_{пл}$ 75–77 °C. Найдено (%): C, 45,19; H, 6,81; N, 8,15, $C_{22}H_{23}FN_2O$. Вычислено (%): C, 75,40; H, 6,62; N, 7,99, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,01 д (3H, Me, *J* = 6,0 Гц); 1,17–1,41 м (1H, CH_2): 1,56–1,84 м (2H, CH_2): 1,99–2,18 м (1H, CH_2): 2,36–2,69 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,3): 4,09 т (2H, CH_2 $J_т$ = 6,3): 6,53 т (2H, CH_{Ar}, $J_т$ = 8,3 Гц,); 6,55–6,92 м (6H, CH_{Ar} + NH); 7,03–7,13 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –39,72 м.

3-(6-Метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)-пропионамид (3c). Получен аналогично **3a**. Выход 77 %, $T_{пл}$ 66–67 °C. Найдено (%): C, 75,56; H, 6,40; N, 7,81, $C_{22}H_{23}FN_2O$. Вычислено (%): C, 75,40; H, 6,62; N, 7,99, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,53–1,77 м (4H, CH_2); 2,34 с (3H, Me); 2,42–2,64 м (4H, CH_2); 2,59 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8); 4,20 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8); 6,15 с (1H, NH); 6,54–6,68 м (3H, CH_{Ar}); 6,75–6,88 м (3H, CH_{Ar}); 6,93 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –41,82 м.

3-(3,6-Диметил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)-пропионамид (3d). Получен аналогично **3a**. Выход 81 %, $T_{пл}$ 137–139 °C. Найдено (%): C, 75,58; H, 6,63; N, 6,81, $C_{23}H_{25}FN_2O$. Вычислено (%): C, 75,80; H, 6,91; N, 7,51, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,01 д (3H, Me, *J* = 5,7 Гц); 1,21–1,40 м (1H, CH_2): 1,48–1,86 м (2H, CH_2): 1,99–2,18 м (1H, CH_2): 2,34 с (3H, Me); 2,46–2,68 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0): 3,99 т (2H, CH_2 $J_т$ = 6,1): 6,26 с (1H, NH); 6,54–6,69 м (3H, CH_{Ar}); 6,75–6,80 м (3H, CH_{Ar}); 6,92с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –40,02 м.

3-(3-Фтор-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)пропионамид (3e). Получен аналогично **3a**. Выход 75 %, $T_{пл}$ 172–174 °C. Найдено (%): C, 71,38; H, 5,46; N, 7,70, $C_{21}H_{20}F_2N_2O$. Вычислено (%): C, 71,17; H, 5,69; N, 7,90, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,44–1,73 м (4H, CH_2); 2,23–2,48 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0); 3,97 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,9); 6,00 с (1H, NH); 6,14–6,31 м (3H, CH_{Ar}); 6,37–6,52 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –41,45 м (1F), –49,20 тд (1F, *J*т = 9,4 Гц, *J*д = 4,3 Гц).

3-(6-Фтор-3-метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-фторфенил)-пропионамид (3f). Получен аналогично **3a**. Выход 78 %, $T_{пл}$ 155–156 °C. Найдено (%): C, 71,54; H, 6,23; N, 7,38, $C_{22}H_{22}F_2N_2O$. Вычислено (%): C, 71,72; H, 6,02; N, 7,60, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0,96 д (3H, Me, *J* = 6,2Гц); 1,19–1,37 м (1H, CH_2): 1,50–1,82 м (2H, CH_2): 1,88–2,06 м (1H, CH_2): 2,32–2,58 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0): 4,01 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8): 6,02 с (1H, NH); 6,16–6,34 м (3H, CH_{Ar}); 6,41–6,61 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): –41,48 м (1F), –49,22 тд (1F, *J*т = 9,4 Гц, *J*д = 4,2 Гц).

3-(1,2.3,4-Тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)пропионамид (3g). Получен аналогично **3a**. Выход 75 %, $T_{пл}$ 165–167 °C. Найдено (%): C, 66,42; H, 5,49; N, 6,61 $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$, Вычислено

(%): C, 65,66; H, 5,26; N, 6,96, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,45–1,75 м (4H, CH_2): 1,42– 2,25–2,53 м + т (6H, CH_2 + CH_2 $J_т$ = 5,6): 3,97 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,5): 6,05 с (1H, NH): 6,33–6,64 м (7H, CH_{Ar}): 6,77 д (1H, CH_{Ar}, $J_д$ = 6,2). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 17,84 с.

3-(3-Метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)-пропионамид (3h). Получен аналогично **3a**. Выход 71%, $T_{пл}$ 135–137°C. Найдено (%): C, 66,57; H, 5,28; N, 6,94, $C_{23}H_{23}F_3N_2O$. Вычислено (%): C, 66,34; H, 5,57; N, 6,73, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0,95 д (3H, Me, *J* = 6,2 Гц); 1,12–1,31 м (1H, CH_2): 1,42–1,60 м (1H, CH_2): 1,64–1,76 м (1H, CH_2): 1,90–2,06 м (1H, CH_2): 2,29–2,56 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0): 3,98 т (2H, CH_2 $J_т$ = 6,1): 6,03 с (1H, NH): 6,32–6,59 м (7H, CH_{Ar}): 6,69–6,80 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 17,75 с.

3-(6-Метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)-пропионамид (3i). Получен аналогично **3a**. Выход 73%, $T_{пл}$ 151–153°C. Найдено (%): C, 66,52; H, 5,26; N, 6,91, $C_{23}H_{23}F_3N_2O_2$. Вычислено (%): C, 66,34; H, 5,57; N, 6,73, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,51–1,76 м (4H, CH_2): 2,33 с (3H. Me); 2,38– 2,48 м (4H, CH_2); 2,61 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,9); 4,16 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8); 6,26 с (1H, NH); 6,56–6,76 м (3H, CH_{Ar}); 6,78–6,88 м (3H, CH_{Ar}); 6,92 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 19,40 с.

3-(3,6-Диметил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)-пропионамид (3k). Получен аналогично **3a**. Выход 69%, $T_{пл}$ 153–155°C. Найдено (%): C, 66,64; H, 5,66; N, 6,72, $C_{24}H_{25}F_3N_2O_2$. Вычислено (%): C, 66,97; H, 5,85; N, 6,51, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0,98 д (3H, Me, *J* = 5,8 Гц); 1,27–1,42 м (1H, CH_2): 1,51–1,88 м (2H, CH_2): 2,06–2,19 м (1H, CH_2): 2,33 с (3H, Me); 2,48–2,71 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0): 4,02 т (2H, CH_2 $J_т$ = 6,1): 6,18 с (1H, NH); 6,54 д (1H, CH_{Ar}, *J* = 6,0); 6,68 д (2H, CH_{Ar}, *J* = 6,9); 6,73–6,79 м (3H, CH_{Ar}); 6,89 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 19,56 с.

3-(6-Фтор-1,2.3,4–тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)-пропионамид (3l). Получен аналогично **3a**. Выход 76%, $T_{пл}$ 162–164°C. Найдено (%): C, 63,11; H, 5,06; N, 6,81, $C_{22}H_{20}F_4N_2O_2$. Вычислено (%): C, 62,85; H, 4,80; N6,66, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,55–1,79 м (4H, CH_2); 1,42– 2,38–2,65 м + т (6H, CH_2 + CH_2 $J_т$ = 6,3); 4,19 т (2H, CH_2 $J_т$ = 6,3); 6,35 с (1H, NH); 6,55 тд (1H, CH_{Ar}, $J_т$ = 8,6 Гц, $J_д$ = 2,7 Гц); 6,69–6,97 м (6H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 17,80 с (3F), –49,14 тд (1F, $J_т$ = 9,4 Гц, $J_д$ = 4,3 Гц).

3-(6-Фтор-метил-1,2.3,4-тетрагидрокарбазол-9-ил)-N-(4-трифторметоксифенил)пропионамид (3m). Получен аналогично **3a**. Выход 74%, $T_{пл}$ 160–162°C. Найдено (%): C, 63,11; H, 5,06; N, 6,81, $C_{23}H_{22}F_4N_2O_2$. Вычислено (%): C, 63,59; H, 5,10; N, 6,45, Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 0,94 д (3H, Me, *J* = 6,2 Гц); 1,19–1,41 м (1H, CH_2): 1,51–1,70 м (1H, CH_2): 1,73–1,86 м (1H, CH_2): 1,50–2,13 м (1H, CH_2): 2,41–2,67 м + т (5H, CH_2 + CH_2 + CH, $J_т$ = 6,0): 4,18 т (2H, CH_2 $J_т$ = 5,8): 6,34 с (1H, NH): 6,54 т д (1H, CH_{Ar}, $J_т$ = 8,7 Гц, $J_д$ = 2,6 Гц); 6,70–6,95 м (6H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ_F, м.д., *J*/Гц): 19,37 с, –47,33 т д (*J*т = 9,2 Гц, *J*д = 4,6 Гц).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-23-00160).

Список литературы

1. Бачурин С.О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 155–197.

2. Бачурин С.О., Виноградова Д.В., Шевцова Е.Ф., Горева Т.В., Епишина Т.А., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. Модификация гамма-карболинов N-замещенными пропионамидами – новый подход к созданию митопротекторных препаратов // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 3 – С. 815–818.

3. Бачурин С.О., Устюгов А.А., Нинкина Н.Н., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Шелковникова Т.А., Болкунов А.В. // Патент РФ 2490268.

4. Григорьев В.В., Прошин А.Н., Кинзирский А.С., Бачурин С.О. Современные подходы // Успехи химии. – 2009. – Т. 78, № 5. – С. 524–538.

5. Иващенко А.В., Митькин О.Д., Кадиева М.Г., Ткаченко С.Е. Синтез и физиологическая активность 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолов // Успехи химии. – 2010. – Т. 79, № 4. – С. 325–347.

6. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Григорьев В.В., Бачурин С.О. Модификация биологически активных амидов и аминов фторсодержащими гетероциклами. Сообщение 8. γ-Карболины, модифицированные 2-(2-трифторметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)этильным фрагментом // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 1 – С. 200–202.

7. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Григорьев В.В., Замойский В.Л., Габрельян А.В., Бачурин С.О. Модификация биологически активных амидов и аминов фторсодержащими гетероциклами. Сообщение 9. гамма-Карболины, модифицированные 2-трифторметилимидазо- [1,2-a]пиридин-6-ильным фрагментом // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 2 – С. 566–569.

8. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Николаева Н.С., Григорьев В.В., Кинзирский А.С., Бачурин С.О. Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – 1137 с.

9. Chang-Fong J., Rangisetty J. B., Dukat M., Setola V., Raffay T., Roth B., Glennon R. F. 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazoles as 5-HT6 serotonin receptor ligands // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, No. 8. – P. 1961–1964.

10. Cuevas C.E.; Takaaki H.; Masayuki T. One-pot-one-step, microwave-assisted Fischer indole synthesis // J. Heterocyclic Chem. – 2011. – Vol. 48, № 5. – P. 1095–1102.

11. Czerwonka R., Reddy K.R., Knolker E.B. First enantioselective total synthesis of neocarazostatin B, determination of its absolute configuration and transformation into carquinostatin A // Chem. Commun. – 2006. – P. 711–713.

12. Doody R.S, Gavrilova S.I., Sano M., Thomas R.G., Aisen P.S., Bachurin S.O., Seely L., Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Lancet. – 2008. – Vol. 372. № 9634. – P. 207–215.

13. Peters O.M., Connor-Robson N., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Kukharsky M.S., Bachurin S.O., Ninkina N.N., Buchman V.L. Chronic Administration of Dimebon Ameliorates Pathology in TauP301S Transgenic Mice // J. Alzheimer's Dis. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 1041–1049.

14. Qun-Li L., Lina L., Yu L., Jian-Ping N., Wenhui N., Qun H. An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine // Eur. J. Org. Chem. 2011. – Vol. 2011, № 34, – P. 6916–6922.

15. Sablin S., Bachurin S., Beznosko B., Sokolov V., Aksinenko A. Fluorine-containing substituted 5-[2-(pyrid-3-yl)-ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1h-pyrido[4,3-b]indole hydrochlorides as agents decreasing uncontrolled protein aggregation in nervous system, based pharmaceutical preparation and method of using it. // U.S. Patent, WO 2009/038764 A1.

References

1. Bachurin S.O. Medicinal chemisrty approaches for focused search of agents for Alzheimer's disease treatment and prevention, *Voprosy meditsinskoi khimii*, 2001, Vol. 47, no. 2, pp. 155–197.

2. Bachurin S.O., Vinogradova D.V., Shevtsova E.F., Goreva T.V., Epishina T.A., Aksinenko A. Yu., Sokolov V. B., Modification of gamma-carbolines with N-substituted propionamides as a new approach to mitoprotective agents *Russ. Chem. Bull.*, 2013, Vol. 62, no. 3, pp. 816–819.

3. Bachurin S.O., Ustyugov A.A., Ninkina N.N., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Shelkovnikova T.A., Bolkunov A.V. Patent RF 2490268. (http://www.google.com/patents/WO2013070117A2?cl = ru).

4. Grigoriev V.V., Proshin A.N., Kinzirsky A.S., Bachurin S.O. Modern approaches to the design of memory and cognitive enhancers based on AMPA receptor ligands. *Russ. Chem. Rev.,* 2009, Vol. 78, no. 5, pp. 485–494.

5. Ivachtchenko A.V., Mitkin O.D., Kadieva M.G., Tkachenko S.E. The synthesis and physiological activity of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles, *Russ. Chem. Rev*., 2010, Vol. 79, no. 4, pp. 285–306.

6. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Grigoriev V.V., Bachurin S.O. Modification of biologically active amides and amines with fluorine-containing heterocycles 8. gamma-Carbolines modified with the 2-(2-trifluoromethylimidazo[1,2-a] pyridin-6-yl)ethyl fragment *Russ. Chem. Bull.*, 2013, Vol. 62, no. 1, pp. 199–202.

7. Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Epishina T.A., Goreva T.V., Grigoriev V.V., Zamoiskii V.L., Gabrel'yan A.V., Bachurin S.O., Modification of biologically active amides and amines with the fluorine-containing heterocycles 9. γ-Carbolines modified by the 2-trifluoromethylimidazo-[1,2-a] pyridin-6-yl fragment, *Russ. Chem. Bull.*, 2013, Vol. 62, no. 2, pp. 568–571.

8. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nikolaeva N.S., Grigoriev V.V., Kinzirsky A.S., Bachurin S.O., *Russ. Chem. Bull.*, 2014, Vol. 63, no. 3, pp. 1137–1140.

9. Chang-Fong J., Rangisetty J.B., Dukat M., Setola V., Raffay T., Roth B., Glennon R.F. 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazoles as 5-HT6 serotonin receptor ligands, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 2004, Vol. 14**,** no. 8, pp. 1961–1964.

10. Cuevas C.E.; Takaaki H.; Masayuki T. One-pot-one-step, microwave-assisted Fischer indole synthesis, *J. Heterocyclic Chem.*, 2011, Vol. 48, no. 5, pp. 1095–1102.

11. Czerwonka R., Reddy K.R., Knolker E.B. First enantioselective total synthesis of neocarazostatin B, determination of its absolute configuration and transformation into carquinostatin A, *Chem. Commun*., 2006, pp. 711–713.

12. Doody R.S, Gavrilova S.I., Sano M., Thomas R.G., Aisen P.S., Bachurin S.O., Seely L., Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Lancet,* 2008, Vol. 372, no. 9634, pp. 207–215.

13. Peters O.M., Connor-Robson N., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Kukharsky M.S., Bachurin S.O., Ninkina N.N., Buchman V.L. Chronic Administration of Dimebon Ameliorates Pathology in TauP301S Transgenic Mice, *J. Alzheimer's Dis.,* 2013, Vol. 33, no. 3, pp. 1041–1049.

14. Qun-Li L., Lina L., Yu L., Jian-Ping N., Wenhui N., Qun H. An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 2011, no. 34. pp. 6916–6922.

15. Sablin S., Bachurin S., Beznosko B., Sokolov V., Aksinenko A. Fluorine-containing substituted 5-[2-(pyrid-3-yl)-ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1h-pyrido[4,3-b]indole hydrochlorides as agents decreasing uncontrolled protein aggregation in nervous system, based pharmaceutical preparation and method of using it. // U.S. Patent, WO 2009/038764 A1.

Рецензенты:

Серков И.В., д.х.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, Федеральное агентство научных организаций, г. Черноголовка;

Баулин В.Е., д.х.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, Федеральное агентство научных организаций, г. Черноголовка.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.