

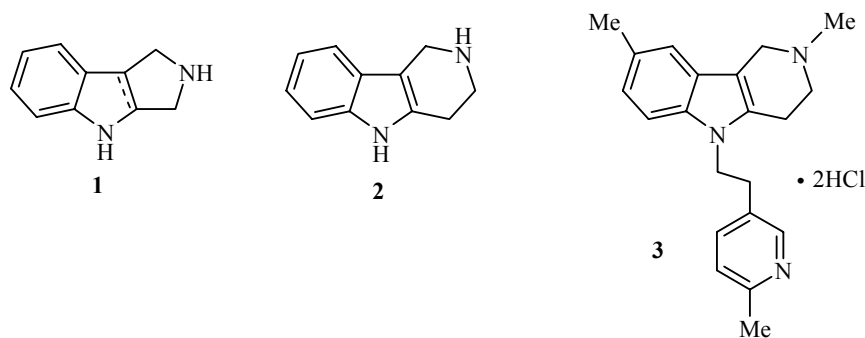
А. В. Иващенко<sup>а,б</sup>, Е. Б. Фролов<sup>б</sup>, О. Д. Митькин<sup>б\*</sup>, С. Е. Ткаченко<sup>б</sup>,  
А. В. Хват<sup>б</sup>

СИНТЕЗ ГИДРИРОВАННЫХ  
2,7-ДИМЕТИЛПИРРОЛО[3,4-*b*]ИНДОЛОВ – АНАЛОГОВ ДИМЕБОНА

Предложены схемы синтеза и получены новые 4-замещенные 2,7-диметил-3,4-дигидро-1Н- и неизвестные ранее 2,7-диметил-*cis*-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,4-*b*]индолы. На примере 2,7-диметил-4-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]индола – структурного аналога Димебона, показан широкий спектр фармакологической активности гидрированных пирролоиндолов, пригодный для разработки лекарств с использованием концепции "магического дробовика". Показана сильная зависимость антагонистической активности синтезированных соединений по отношению к гистаминовым Н<sub>1</sub> и серотониновым 5-НТ<sub>6</sub> рецепторам от природы заместителя в положении 4 и степени гидрирования пирроло[3,4-*b*]индолов.

**Ключевые слова:** антигистаминные средства, Димебон, пирроло[3,4-*b*]индолы.

Гетероциклические соединения, содержащие гидрированный пирроло[3,4-*b*]индольный фрагмент **1**, можно рассматривать, как структурные аналоги 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов **2**, которые из-за исключительно широкого спектра фармакологической активности являются привилегированными объектами в медицинско-фармацевтическом понимании этого термина. Прекрасным примером этого ряда соединений может служить Димебон – дигидрохлорид 2,8-диметил-5-[2-(2-метилпиридин-5-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (**3**). Димебон, впервые синтезированный в 1961 г. [1, 2], с 1983 г. использовался в России как антигистаминный препарат [3, 4], а с недавнего времени рассматривается как эффективное средство в терапии нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера и болезни Гантингтона [5, 6].

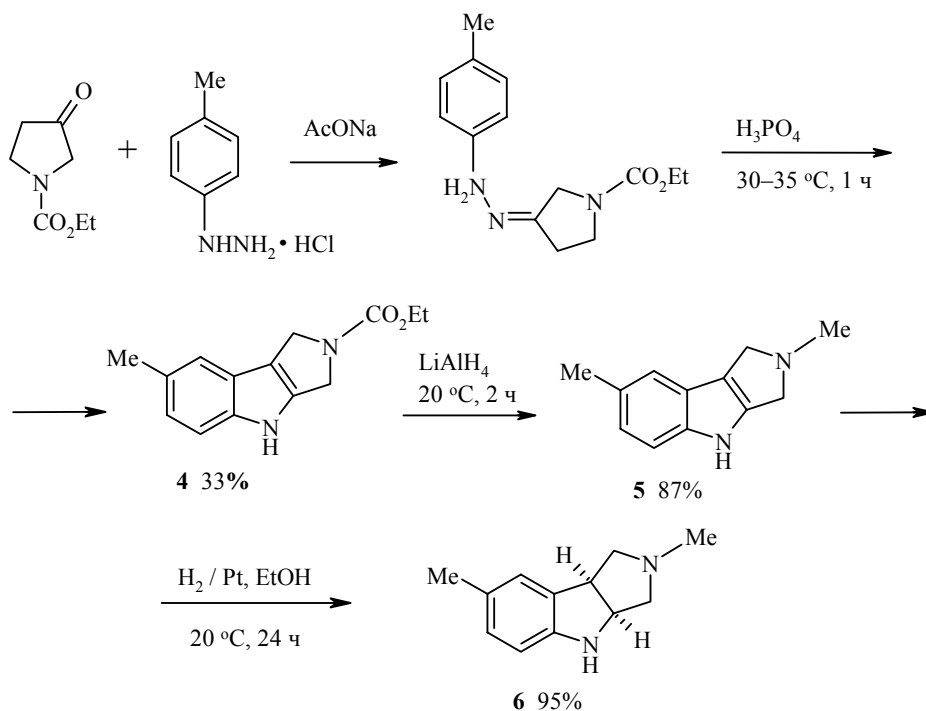


Изложенное выше позволяет обоснованно утверждать, что синтез и исследование свойств новых структурных аналогов Димебона в ряду малоизученных пирроло[3,4-*b*]индолов представляют несомненный интерес в плане поиска новых фармакологически активных молекул.

Первые пирроло[3,4-*b*]индолы были получены циклизацией замещенных 3-(фенилгидразоно)пирролидин-2-онов в условиях реакции Фишера и последующим восстановлением  $\text{LiAlH}_4$  образующихся 1,4-дигидро-2Н-пирроло[3,4-*b*]индол-3-онов [7, 8]. Позднее был предложен одностадийный синтез, заключающийся в циклизации по Фишеру 2-карбэтокси-3-(фенилгидразоно)пирролидинов [9–13]. Еще один путь синтеза 2,4-дизамещенных тетрагидропирроло[3,4-*b*]индолов заключается во взаимодействии 2,3-ди-(бромметил)-1-фенилсульфониндола с первичными аминами [14, 15].

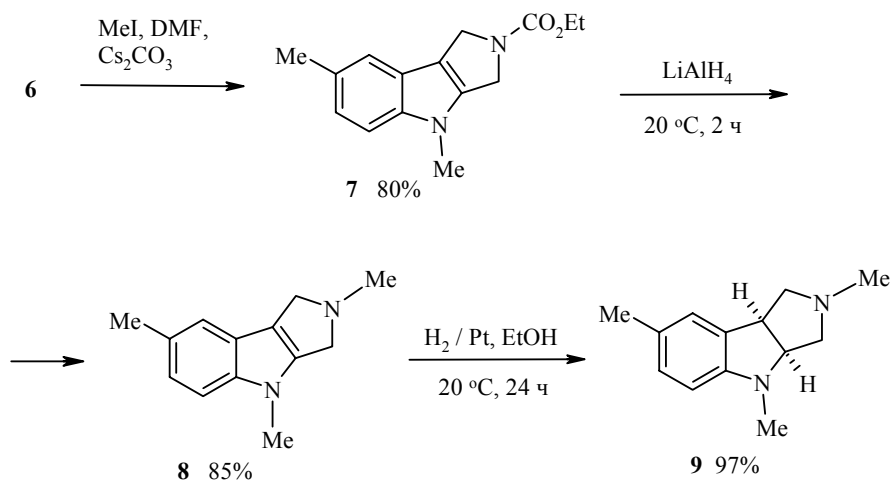
В продолжение наших работ [16–18] по синтезу и исследованию биологической активности структурных аналогов Димебона **3**, представлялось целесообразным синтезировать некоторые гидрированные 2,7-диметилпирроло[3,4-*b*]индолы и изучить их фармакологические свойства. Для получения необходимых пирроло[3,4-*b*]индолов мы использовали хорошо известные реакции. Наша задача состояла лишь в выборе необходимых структур и оптимальных схем их синтеза.

Исходя из 1-этоксикарбонилпирролидин-3-она и *n*-толилгидразина, мы получили 7-метил-2-этоксикарбонил-3,4-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]индол (**4**), его восстановлением  $\text{LiAlH}_4$  – 2,7-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]индол (**5**), гидрированием на платине практически количественно превращенный в 2,7-диметил-*cis*-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (**6**) – первый представитель новой гетероциклической системы.



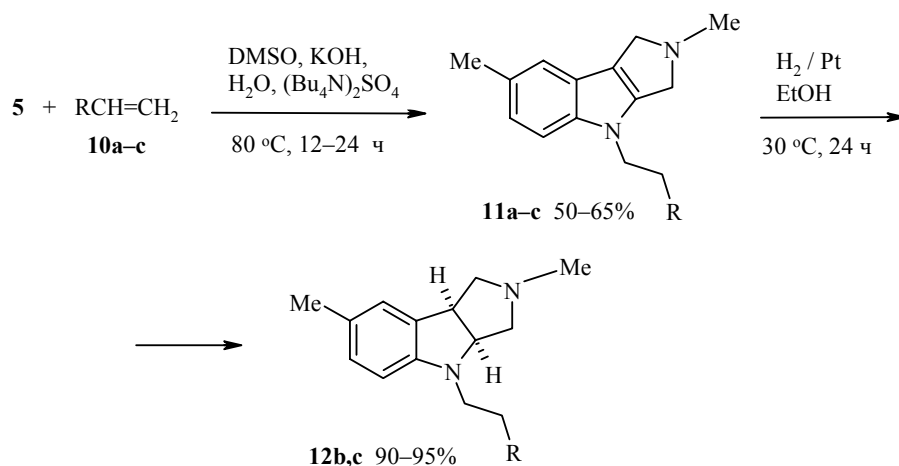
2,4,7-Триметил-3,4-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]индол (**8**) и его гидриро-

ванный аналог **9** были получены последовательным метилированием соединения **6**, восстановлением образующегося 4,7-диметил-2-этоксикарбонилпроизводного **7**  $\text{LiAlH}_4$  до триметилпроизводного **8** и гидрированием последнего водородом на платине.



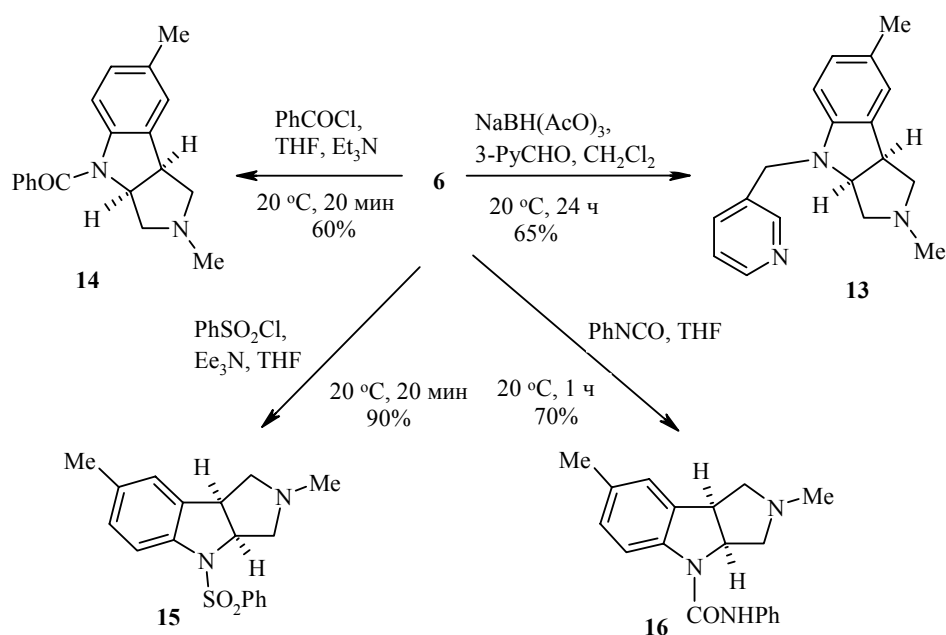
Известно, что не замещенные в положениях 5 и 8 2-алкил- $\gamma$ -карболины в присутствии металлического натрия легко вступают в реакцию Михаэля и присоединяют 2- и 4-винилпиридины с образованием 5-(пиридинилэтил)- $\gamma$ -карболинов [19]. Позже было показано, что использование в этой реакции в качестве растворителя ДМСО приводит к сильной активации анионов, образующихся под действием натрия или гидрида натрия на 2-алкил- $\gamma$ -карболины, в результате чего становится возможной их реакция с 3-винилпиридинами, в которых винильная связь поляризована относительно слабо, кстати, именно в этих условиях был получен и Димебон **3** [20].

Мы использовали эту реакцию для получения 2,7-диметил-4-(пиридинилэтил)-3,4-дигидро-1H-пирроло[3,4-*b*]индолов **11a–c**. Реакция пирроло[3,4-*b*]индола **5** с винилазинами **10a–c** протекает более гладко с образованием меньшего количества побочных и смолообразных веществ, если ее проводить в двухфазной системе – ДМСО и 60% КОН в присутствии  $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{SO}_4$  в качестве катализатора межфазного переноса. Следует отметить, что в этих условиях реакция с 4-винилпиридином (**10c**) протекает легче (4–8 ч,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ), чем реакции с 2-винилпиридином (**10a**) и особенно с 3-винил-6-метилпиридином (**10b**), для завершения которых требуется более высокая температура ( $80\text{ }^\circ\text{C}$ ) и более длительное время (12–24 ч). Полученные 4-пиридинилэтильные производные **11b** и **11c** гидрированием на платине с выходом 90–95% мы превратили в гексагидропроизводные **12b,c**.



10, 11 a R = 2-Py; 10-12 b R = 6-Me-3-Py, c R = 4-Py

Исходя из 2,7-диметил-*cis*-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,4-*b*]индола (6) и используя стандартные реакции, мы получили соответствующие 4-пиридин-3-илметил-, 4-бензоил-, 4-бензолсульфонил- и 4-фениламинокарбонилпроизводные 13–16 соответственно.



Свободные основания были очищены кристаллизацией, колоночной хроматографией либо ВЭЖХ. Большинство синтезированных в настоящей работе гидрированных пирроло[3,4-*b*]индолов нестабильны в виде оснований или содержащих влагу гидрохлоридов, вследствие чего быстро осмоляются при хранении. Напротив, безводные гидрохлориды представляют собой кристаллические порошки белого либо кремового цвета, устойчивые длительное время при хранении в обычных условиях.

Строение полученных пирроло[3,4-*b*]индолов подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и ЖХ-МС, определенные в этих условиях значения молекулярных ионов продуктов соответствуют их молекулярной массе, а значения химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  однозначно характеризуют структуру продуктов и идентичны литературным данным и представлениям авторов (табл. 1 и 2). Данные элементного анализа (табл. 1) также соответствуют этому.

Мы исследовали способность синтезированных гидрированных пирроло[3,4-*b*]индолов **8**, **9**, **11a-c**, **12b,c** блокировать кальциевые потоки, индуцированные гистаминовым рецептором  $\text{H}_1$  в клетках SK-N-SH, а также способность этих соединений концентрационнозависимо блокировать функциональный ответ на серотониновую стимуляцию клеток (НЕК293), стабильно экспрессирующих рекомбинантный человеческий 5-НТ<sub>6</sub> рецептор (табл. 3).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики и масс-спектры соединений 4–9, 11–16

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			ЖХ-МС, <i>m/z</i> (M + H)
		C	H	N	
<b>4</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>68.63</u>	<u>6.42</u>	<u>11.57</u>	246
		68.83	6.60	11.47	
<b>5</b> •HCl	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{•HCl}$	<u>64.55</u>	<u>6.58</u>	<u>12.36</u>	187
		64.72	6.79	12.58	
<b>6</b> •2HCl	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{•2HCl}$	<u>55.37</u>	<u>6.75</u>	<u>10.93</u>	189
		55.18	6.95	10.73	
<b>7</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>69.27</u>	<u>7.22</u>	<u>10.96</u>	259
		69.47	7.38	10.80	
<b>8</b> •HCl	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{•HCl}$	<u>65.68</u>	<u>7.08</u>	<u>11.72</u>	201
		65.95	7.24	11.83	
<b>9</b> •2HCl	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{•2HCl}$	<u>56.48</u>	<u>7.17</u>	<u>10.42</u>	203
		56.73	7.32	10.18	
<b>11a</b> •2HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{•2HCl}$	<u>62.44</u>	<u>6.27</u>	<u>11.66</u>	292
		62.64	6.36	11.53	
<b>11b</b> •2HCl	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{•2HCl}$	<u>63.27</u>	<u>6.28</u>	<u>18.77</u>	306
		63.49	6.66	18.74	
<b>11c</b> •2HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{•2HCl}$	<u>62.42</u>	<u>6.18</u>	<u>11.39</u>	292
		62.64	6.36	11.53	
<b>12b</b> •3HCl	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{•3HCl}$	<u>57.37</u>	<u>6.56</u>	<u>10.27</u>	308
		57.63	6.77	10.08	
<b>12c</b> •3HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{•3HCl}$	<u>56.72</u>	<u>6.65</u>	<u>10.28</u>	294
		56.66	6.51	10.43	
<b>13</b> •2HCl	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{•HCl}$	<u>61.09</u>	<u>6.37</u>	<u>12.07</u>	280
		61.37	6.58	11.93	
<b>14</b> •HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O•HCl}$	<u>69.19</u>	<u>6.68</u>	<u>8.73</u>	293
		69.40	6.44	8.52	
<b>15</b> •HCl	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S•HCl}$	<u>59.45</u>	<u>5.99</u>	<u>7.73</u>	329
		59.25	5.80	7.68	
<b>16</b> •HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O•HCl}$	<u>66.58</u>	<u>6.23</u>	<u>12.47</u>	308
		66.37	6.45	12.22	

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H пирроло[3,4-*b*]индолов

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)
4	
5•HCl	2.35 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.57 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.82–3.86 (3H, м, 1-CH <sub>2</sub> , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.90 (1H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 6.89 (1H, м, H-6); 7.10 (1H, с, H-8); 7.26 (1H, м, H-5); 10.87 (1H, уш. с, 4-NH)
6•2HCl	2.14 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.16 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.30 (1H, м, H-3); 2.46 (1H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 2.67 (2H, м, H-1); 3.71 (1H, м, H-8 <i>b</i> ); 4.21 (1H, м, H-3 <i>a</i> ); 5.42 (1H, уш. с, 4-NH); 6.25 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-5); 6.68 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-6); 6.75 (1H, с, H-8)
7	
8•HCl	2.40 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.63 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.67 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 3.90 (2H, уш. с, 3-CH <sub>2</sub> ); 3.96 (2H, уш. с, 1-CH <sub>2</sub> ); 6.93–6.97 (1H, м, H-6); 7.16 (1H, с, H-8); 7.28–7.31 (1H, м, H-5)
11 <i>a</i> •2HCl	2.30 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.45 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.07 (2H, м, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.58 (2H, уш. с, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.74 (2H, уш. с, 3-CH <sub>2</sub> ); 4.36 (2H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 6.82 (1H, м, H-6); 7.01 (1H, с, H-8); 7.05 (1H, м, H-5 Py); 7.18 (1H, м, H-5); 7.22 (1H, м, H-3 Py); 7.57 (1H, м, H-4 Py); 8.48 (1H, м, H-6 Py)
11 <i>b</i> •2HCl	2.40 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.44 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2.51 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.98 (2H, м, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.59 (2H, м, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.81 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 4.28 (2H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 6.93 (1H, м, H-6); 7.15 (2H, м, H-5,8); 7.37 (2H, м, H-4 Py, H-5 Py); 8.16 (1H, м, H-2 Py)
11 <i>c</i> •2HCl	2.39 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.54 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.04 (2H, м, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.67 (2H, уш. с, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.84 (2H, уш. с, 3-CH <sub>2</sub> ); 4.35 (2H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 6.93 (1H, м, H-6); 7.15 (3H, м, H-8, H-3 Py, H-5 Py); 7.38 (1H, м, H-5); 8.45 (2H, м, H-2 Py, H-6 Py)
12 <i>b</i> •3HCl	2.14 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.17 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> Py); 2.28 (1H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 2.42 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.64–2.80 (4H, м, PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.32–3.21 (3H, м, 1-CH <sub>2</sub> , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.74 (1H, м, 8 <i>b</i> -CH); 4.14 (1H, м, 3 <i>a</i> -CH); 6.24 (1H, м, H-6); 6.74 (2H, м, H-5, H-5 Py); 7.16 (1H, с, 8-H); 7.58 (1H, м, H-4 Py); 8.33 (1H, м, H-2 Py)
13•2HCl	2.13 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.17 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.45 (2H, м, 1-CH <sub>2</sub> ); 2.72 (2H, м, 3-CH <sub>2</sub> ); 3.77 (1H, м, 8 <i>b</i> -CH); 4.17 (1H, м, 3 <i>a</i> -CH); 4.40 (2H, м, PyCH <sub>2</sub> ); 6.18 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-5); 6.71 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-6); 6.79 (1H, с, H-8); 7.33 (1H, м, H-5 Py); 7.67 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-4 Py); 8.45 (1H, д, <i>J</i> = 4.1, H-6 Py); 8.51 (1H, с, H-2 Py)
14•HCl	2.25 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.76 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.25–3.51 (3H, уш. м, 1-CH <sub>2</sub> , 3-CH <sub>2</sub> , 8 <i>b</i> -CH); 3.77 (1H, уш. с, 1-CH <sub>2</sub> ); 4.25 (1H, уш. с, 3-CH <sub>2</sub> ); 5.19 (1H, уш. с, 3 <i>a</i> -CH); 6.94 (1H, уш. м, H-6); 7.20 (1H, с, H-8); 7.54 (6H, уш. м, H-5, Ph); 10.05 (1H, уш. с, NH)
15•HCl	2.24 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.82 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.45 (4H, уш. м, 1-CH <sub>2</sub> , 3-CH <sub>2</sub> ); 4.07 (1H, уш. с, 8 <i>b</i> -CH); 4.97 (1H, уш. с, 3 <i>a</i> -CH); 7.04 (1H, с, H-8); 7.07 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, H-6); 7.36 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, H-5); 7.58 (2H, т, <i>J</i> = 7.9, H-3 Ph, H-5 Ph); 7.70 (1H, т, <i>J</i> = 7.5, H-4 Ph); 7.84 (2H, д, <i>J</i> = 7.9, H-2 Ph, H-6 Ph); 10.15 (1H, уш. с, NH)
16•HCl	2.19 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.24 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.58 (2H, м, 1-CH <sub>2</sub> , 3-CH <sub>2</sub> ); 2.82 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, 3-CH <sub>2</sub> ); 2.91 (1H, д, <i>J</i> = 10.0, 1-CH <sub>2</sub> ); 3.93 (1H, м, 8 <i>b</i> -CH); 5.07 (1H, м, 3 <i>a</i> -CH); 6.92 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-6); 6.99 (1H, с, H-8); 7.01 (1H, м, H-4 Ph); 7.28 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52 (2H, м, H-2 Ph, H-6 Ph); 7.70 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-5); 8.38 (1H, с, CONH)

Чтобы оценить эффект синтезированных производных  $\gamma$ -карболинов на

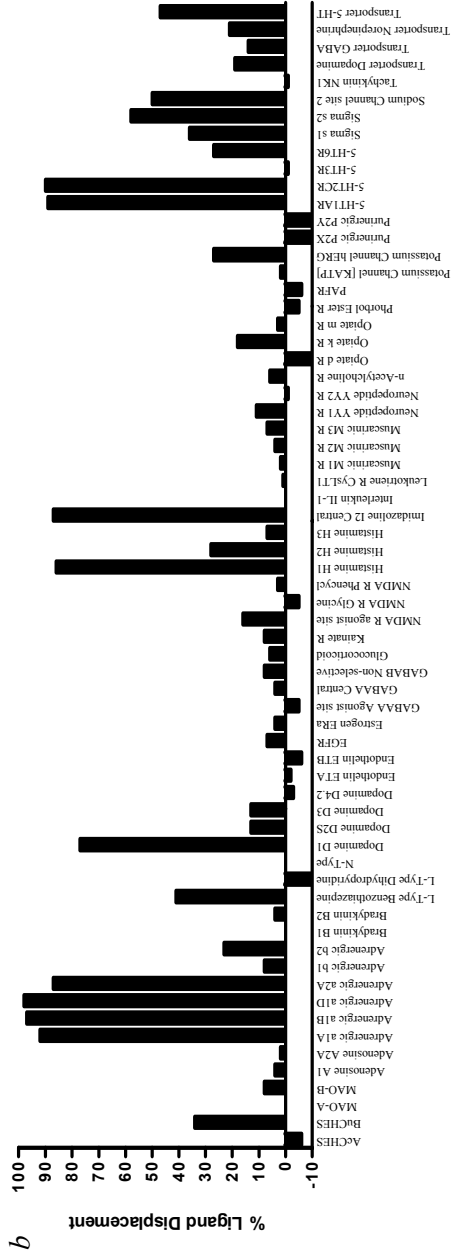
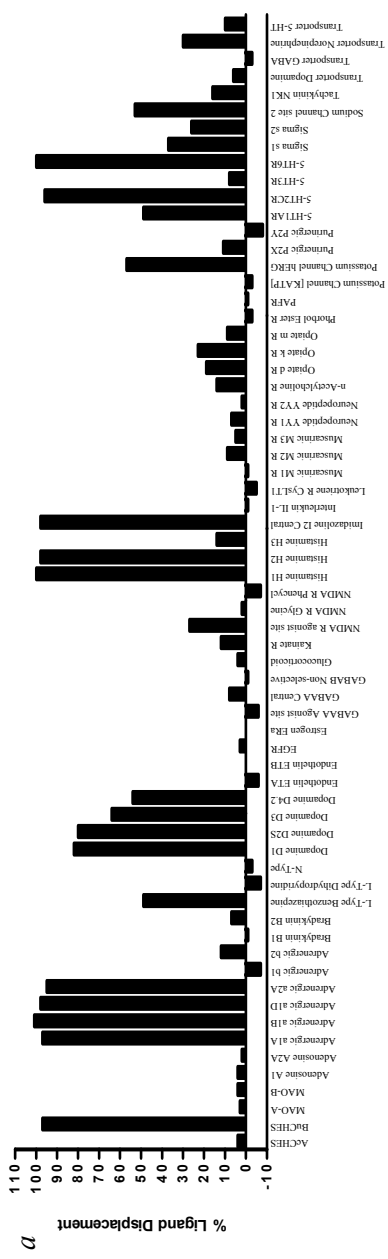
вызванные гистаминовыми рецепторами  $H_1$  кальциевые потоки, эксперименты проводили в двух вариантах: а) испытуемые соединения прибавляли к смеси перед добавкой гистамина и измеряли интенсивность фазы 1; б) соединения вводили после добавки гистамина, и измеряли скорость снижения цитозольного кальция в фазе 2. Данные по активности соединений, выраженные как концентрация полумаксимального эффекта ( $IC_{50}$ ), суммированы в табл. 3.

Как видно из таблицы природа заместителей в положении 4 гетероцикла и степень его гидрирования сильно влияют на их способность блокировать индуцированные гистаминовыми рецепторами кальциевые потоки на фазе 1. Так 4-метилпроизводные **8**·HCl, **9**·2HCl в 30–50 раз менее активны, чем Димебон. В ряду 2,7-диметил-4-(2-пиридинилэтил)-3,4-дигидро-1H-пирроло[3,4-*b*]индолы **11a–c** переход от 4-[2-(пиридин-2-ил)этил]производного **11a** к 4-[6-метил-2-(пиридин-3-ил)этил]- и к 4-[2-(пиридин-4-ил)этил]производным **11b** и **11c**, соответственно, сопровождается повышением активности с  $IC_{50} = 0.32$  соединения **11a** до  $IC_{50} = 0.20$  для **11b** и до  $IC_{50} = 0.08$  мкмоль/л для **11c**, причем активность последнего в 2 раза выше активности Димебона, для которого  $IC_{50} = 0.16$  мкмоль/л. Переход от тетрагидропроизводных **11b,c** к соответствующим гексагидропирроло[3,4-*b*]индолам **12b,c** сопровождается 10–25-кратным снижением противогистаминной активности. Но и в этом случае 4-[2-(пиридин-4-ил)этил]производное **12c** в 7 раз более активно, чем 4-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]производное **12b**. Следует также отметить, что переход от фазы 1 к фазе 2 для пирроло[3,4-*b*]индолы **11a–c** и **12c** сопровождается как и в случае Димебона 2–10-кратным снижением значения  $IC_{50}$ , а соединений **8**, **9** и **12b** – 1.5–3-кратным увеличением активности.

Т а б л и ц а 3

Способность Димебона и гидрированных пирроло[3,4-*b*]индолы блокировать гистаминовые  $H_1$  и серотониновые 5-HT<sub>6</sub> рецепторы в условиях клеточных функциональных экспериментов

Соединение	$IC_{50}$ , мкмоль/л		
	$H_1$		5-HT <sub>6</sub>
	Фаза 1	Фаза 2	
Димебон	0.16	1.58	2.14
<b>8</b> ·HCl	3.16	1.26	>50
<b>9</b> ·2HCl	5.01	3.16	>50
<b>11a</b> ·2HCl	0.32	1.00	12.7
<b>11b</b> ·2HCl	0.20	0.63	26.1
<b>11c</b> ·2HCl	0.08	0.79	16.1
<b>12b</b> ·3HCl	5.01	3.16	>50
<b>12c</b> ·3HCl	0.79	1.58	>50
<b>15</b> ·HCl			7.0



Профиль взаимодействия соединений **3** (a) и **11b** (b) с различными рецепторами и ионными каналами. Взаимодействие оценивалось по вытеснению радиомеченных лигандов из их комплекса с соответствующими рецепторами Дамебоном **3** и пирролом[3,4-*b*]индолом **11b** при концентрации 10 мкМ



Как отмечалось выше, Димебон **3** эффективно связывается с 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами, которые являются потенциальной мишенью для разработки средств против заболеваний, связанных с нарушениями памяти. В этой связи, мы исследовали способность гидрированных пирроло[3,4-*b*]-индолов **8**, **9**, **11a–c**, **12b,c**, **15** взаимодействовать с серотониновыми 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами (табл. 3). Изучалась способность этих соединений в зависимости от концентрации блокировать функциональный ответ на серотониновую стимуляцию клеток (НЕК293), стабильно экспрессирующих рекомбинантный человеческий 5-НТ<sub>6</sub> рецептор. При стимуляции этих клеток серотином наблюдается увеличение синтеза внутриклеточного ЦАМФ, которое оценивалось с помощью LANCE технологии [21].

Исследования показали, что в отличие от Димебона, синтезированные пирроло[3,4-*b*]индолы либо слабо блокируют 5-НТ<sub>6</sub> рецепторы **11a–c** ( $IC_{50}$  от 12.7 до 26.1 мкмоль/л), либо вообще не активны ( $IC_{50} > 50$  мкмоль/л для **8**, **9**, **12b,c**), что согласуется с данными по вытеснению радиомеченных лигандов из их комплекса с 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами пирроло[3,4-*b*]индолом **11b** (рисунок). Исключение составил 2,7-диметил-4-фенилсульфонил-*cis*-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (**15**) с заметной антагонистической активностью по отношению к 5-НТ<sub>6</sub> рецепторам ( $IC_{50} = 7.0$  мкмоль/л), что вообще характерно для гетероциклических соединений, содержащих фенилсульфонильный заместитель [22–24].

Исследования фармакологической активности синтезированных соединений продолжаются и их результаты будут опубликованы в специальном сообщении.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Varian-400 (400 МГц, 27 °С) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры получены с помощью жидкостного хроматографа Shimadzu HPLC, оборудованного колонкой Waters XBridge C<sub>18</sub> 3.5 мкм (4.6 × 150 мм), масс-детектором PE SCIEX API 150 (химическая ионизация) и спектрофотометрическим детектором Shimadzu ( $\lambda_{\max}$  220 и 254 нм). По данным хромато-масс-спектрометрии, чистота всех синтезированных соединений превышала 98.0%. При препаративной ВЭЖХ использовали систему Shimadzu LC-8A на хроматографической колонке Dr Masch Reprosil-Pur C<sub>18</sub>-AQ 10 мкм (20 × 250 мм), при скорости потока 25 мл/мин, в градиентном режиме, с элюентом MeCN–вода + 0.05 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Использованы реактивы фирм Acros, Sigma-Aldrich, Lancaster либо ChemDiv, растворители импортного и отечественного производства, квалификации "х. ч." и "ч". Все использованные реагенты непосредственно перед употреблением очищают кристаллизацией из подходящего растворителя или фракционной перегонкой. Растворители очищают и высушивают известными методами.

Во всех случаях, контроль за ходом реакции и конверсией субстрата осуществляют с помощью хромато-масс-спектрометрии. При выделении продуктов реакции концентрирование растворов и сушку твердых веществ кроме оговоренных случаев проводят только в вакууме.

**Этиловый эфир 7-метилпирроло[3,4-*b*]индол-2(1H,3H,4H)карбоновой кислоты (4).** К раствору 5.56 г (35 ммоль) гидрохлорида *n*-толилгидразина и 2.87 г (35 ммоль) AcONa в 200 мл воды, при эффективном перемешивании добавляют

раствор 5.50 г (35 ммоль) 1-карбэтоксипирролидин-3-она и перемешивают еще 15–30 мин. Осадок образовавшегося гидразона отфильтровывают, трижды промывают водой, сушат, измельчают, промывают эфиром (2 × 100 мл) и сушат на воз-духе. Полученный гидразон (11.3 г) смешивают с 40 мл 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, перемешивают 1 ч при 25–30 °С до полной гомогенизации и застывания. Добавляют 350 мл смеси льда с водой, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 промывных вод, отжимают, сушат и кристаллизуют из смеси ацето-нитрил–вода, 1:1. Получают 3.3 г (33%) пирроло[3,4-*b*]индола **4**.

**2,7-Диметил-3,4-дигидро-1H-пирроло[3,4-*b*]индол (5).** Перемешивают 2.44 г (10 ммоль) соединения **4** в течение 2 ч при 20 °С с 50 мг (13 ммоль) LiAlH<sub>4</sub> в 15 мл сухого эфира в атмосфере аргона, добавляют 50 мкл 10% водного раствора NaOH, перемешивают до прекращения выделения водорода. Реакционную массу отфильтровывают, органический слой отделяют, сушат K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и упаривают досуха, получают 1.64 г (87%) пирроло[3,4-*b*]индола **5**.

**2,7-Диметил-*cis*-1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (6).** Смесь 0.5 г (2.7 ммоль) пирроло[3,4-*b*]индола **5** и 150 мг PtO<sub>2</sub> в 20 мл этанола и перемешивают 24 ч (20 °С) в атмосфере водорода. Реакционную массу отфильтровывают, упаривают и хроматографируют на силикагеле, импрегнированном Et<sub>3</sub>N, элюент гексан–CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>3</sub>N, 4:2:1. Выход соединения **6** 0.48 г (95%).

**Этиловый эфир 4,7-диметилпирроло[3,4-*b*]индол-2(1H,3H,4H)карбоновой кислоты (7).** Смесь 0.37 г (2.0 ммоль) индола **4**, 0.36 г (2.5 ммоль) MeI и 750 мг Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 10 мл N-метилпирролидона перемешивают 6 ч при 50 °С. Реакционную массу разбавляют водой, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органический слой сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют через тонкий слой силикагеля и упаривают досуха. Получают 0.41 г (80%) пирроло[3,4-*b*]индола **7**.

**2,4,7-Триметил-3,4-дигидро-1H-пирроло[3,4-*b*]индол (8)** получают по методике, приведенной выше для соединения **5**, с выходом 85%.

**2,4,7-Триметил-*cis*-1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (9)** получают аналогично соединению **6** с выходом 97%.

**2,7-Диметил-4-(2-пиридинилэтил)-3,4-дигидро-1H-пирроло[3,4-*b*]индолы 11a–с (общая методика).** К раствору 0.372 г (2.0 ммоль) пирроло[3,4-*b*]индола **5** в 2 мл ДМСО добавляют 100 мкл 50% водного раствора (Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3–4 ммоль винилпиридина **10a–с** и 8–12 мл 60% водного раствора KOH. Реакционную смесь продувают аргоном и перемешивают 12–24 ч при 80 °С, затем обрабатывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой, органический слой сушат K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Растворитель упаривают досуха, остаток хроматографируют на силикагеле, импрегнированном Et<sub>3</sub>N, элюент гексан–CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>3</sub>N, 5 : 4 : 1.

**2,7-Диметил-4-(2-пиридинилэтил)-*cis*-1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]индолы 12b,с** получают с выходом 90–95% по методике для соединения **6**.

**2,7-Диметил-4-(пиридин-3-илметил)-*cis*-1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (13).** Смешивают раствор 98 мг (0.52 ммоль) индола **6** в 2 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60 мкл (0.60 ммоль) пиридин-3-карбальдегида и 120 мг (0.60 ммоль) NaBH(AcO)<sub>3</sub>, перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Упаривают досуха, остаток выделяют колоночной хроматографией, как описано для соединений **10a–с**, используя элюент гексан–CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>3</sub>N, 5 : 3 : 2. Получают 94 мг (65%) пирроло[3,4-*b*]индола **13**.

**4-Бензоил-2,7-диметил-*cis*-1,2,3,3a,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]индол (14).** К раствору 30 мг (0.16 ммоль) индола **6** и 20 мг (0.20 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 3 мл ТГФ добавляют при перемешивании 28 мг (0.20 ммоль) бензоилхлорида, перемешивают еще 20 мин при 20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают 10 мл ТГФ, растворитель упаривают, соединение выделяют колоночной хроматографией, как описано для соединений **10a–с**. Получают 28 мг (60%) пирроло[3,4-*b*]индола **14**.

**4-Бензолсульфонил-2,7-диметил-*cis*-1,2,3,3а,4,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*]-индол (15).** К раствору 30 мг (0.16 ммоль) индола **6** и 20 мг (0.20 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 3 мл ТГФ добавляют при перемешивании 35 мг (0.20 ммоль) бензолсульфохлаорида, перемешивают 20 мин при 20 °С. Выделяют по методике для соединения **14** 59 мг (90%) пирроло[3,4-*b*]индола **15**.

**2,7-Диметил-N-фенил-1,2,3,3а-тетрагидропирроло[3,4-*b*]индол-4(8bH)-карб-оксамид (16).** К раствору 30 мг (0.16 ммоль) индола **6** в 3 мл ТГФ при перемешивании добавляют 24 мг (0.20 ммоль) фенилизоцианата, перемешивают 4 ч при 20 °С. Выделяют по методике для соединения **14** 43 мг (70%) пирроло[3,4-*b*]индола **16**.

**Гидрохлориды пирроло[3,4-*b*]индолов 5, 6, 8, 9, 11а-с, 12b,с, 13-16.** Пробирку с раствором 2 ммоль соединения **5, 6, 8, 9, 11а-с, 12b,с, 13-16** в 20 мл смеси сухих Et<sub>2</sub>O–ТГФ, 9 : 1, центрифугируют, осторожно сливают раствор индола, к нему до-бавляют 6–8 ммоль безводной HCl в сухом Et<sub>2</sub>O. Пробирку выдерживают 10 мин (20 °С) в ультразвуковой бане, центрифугируют, эфирный слой декантируют. К оставшемуся белому осадку соли добавляют 20 мл сухого пентана, выдерживают 10 мин (20 °С) в ультразвуковой бане, центрифугируют, сливают растворитель, процедуру повторяют. Осадок высушивают в вакууме, получают гидрохлорид пирроло[3,4-*b*]индола (кристаллы белого или кремового цвета) с выходом 93–97%. Результаты анализов представлены в табл. 1.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Кост, Е. В. Виноградова, К. Даут, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **32**, 2050 (1962).
2. K. S. Shadurskiy, I. K. Danusevich, A. N. Kost, E. V. Vinogradova, SU Pat. 1138164; *Chem. Abstr.*, **102**, 198010 (1985).
3. И. А. Матвеева, *Фармакол. токсикол.*, **46**, № 4, 27 (1983).
4. Е. В. Виноградова, А. М. Гринев, И. К. Данусевич, М. Ф. Дзык, Б. В. Дубовик, А. С. Захаревский, Т. Ю. Ильиченок, А. Н. Кост, Г. И. Мартинович, А. В. Миклевич, Л. Ф. Пильтиенко, И. В. Рачковская, Н. А. Реут, В. И. Талапин, Н. З. Тамарина, А. П. Терентьев, К. С. Шадурский, *Вест. АМН СССР*, **18**, 69 (1963).
5. *DailyDrugNews.com (Daily Essentials)*, June 11, 2008; <http://integrity.prous.com>.
6. S. Bachurin, T. Bukatina, N. Lermontova, S. Tkachenko, A. Afanasiev, V. Grigoriev, I. Grigorieva, Y. Ivanov, S. Sablin, N. Zefirov, *Ann. NY Acad. Sci.*, **939**, 425 (2001).
7. P. L. Southwick, R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **25**, 1133 (1960).
8. P. L. Southwick, B. McCrew, R. R. Engel, G. E. Villiman, R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **28**, 3058 (1963).
9. W. G. Lobeck Jr, R. F. Feldkamp, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 762 (1962).
10. Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, В. А. Загоревский, *ХТС*, 81 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 66 (1969)].
11. W. M. Welch, US Pat. 4014890; *Chem. Abstr.*, **87**, 53078 (1977).
12. W. M. Welch, *Synthesis*, 645 (1977).
13. W. M. Welch, C. A. Harbert, A. Weissman, *J. Med. Chem.*, **23**, 704 (1980).
14. T. L. S. Kishbaugh, G. W. Gribble, *Synth. Commun.*, **32**, 2003 (2002).
15. D. Page, H. Yang, W. Brown, C. Walpole, M. Fleurent, M. Fyfe, F. Gaudreault, S. St-Onge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6183 (2007).
16. S. Tkachenko, A. Ivachtchenko, A. Khvat, Y. Lavrovsky, I. Okun, in: *Abstracts of 1st International Conference on Drug Design and Discovery*, Dubai, UAE, 2008, p. 187.

17. S. Tkachenko, A. Ivachtchenko, A. Khvat, Y. Lavrovsky, I. Okun, in: *Abstracts of 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD)*, Chicago, USA, 2008, p. 478.
18. S. Tkachenko, A. Khvat, Y. Lavrovsky, I. Okun, A. Ivachtchenko, in: *Abstracts of XX International Symposium on Medicinal Chemistry*, Vienna, Austria, 2008, p. 21.
19. Ф. А. Трофимов, А. Н. Кост, И. Г. Жукова, К. С. Шадурский, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 22 (1967).
20. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Т. В. Мельникова, О. И. Потанина, *ХТС*, 207 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 191 (1973)].
21. P. Kasila, H. Harney,  
[http://las.perkinelmer.com/Content/RelatedMaterials/Posters/PST\\_LANCEcAMPG asGaiCoupledReceptors.pdf](http://las.perkinelmer.com/Content/RelatedMaterials/Posters/PST_LANCEcAMPG asGaiCoupledReceptors.pdf)
22. J. Holenz, P. J. Pauwels, J. L. Diaz, R. Merce, X. Codony, H. Buschmann, *Drug Discovery Today*, 11, 283 (2006).
23. D. J. Heal, S. L. Smith, A. Fisas, X. Codony, H. Buschmann, *Pharmacology & Therapeutics*, **117**, 207 (2008).
24. W. J. Geldenhuys, C. J. Van der Schyf, *Curr. Top. Med. Chem.*, 1035 (2008).

<sup>a</sup>Chemical Diversity Inc.,  
San Diego, CA 92121, USA  
e-mail: av@chemdiv.com

Поступило 28.02.2009

<sup>b</sup>Исследовательский институт  
химического разнообразия,  
Химки 141400, Московской обл., Россия  
e-mail: yai@chemdiv.com