

Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская*

γ-КАРБОЛИНЫ И ИХ ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

3.** ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ γ-КАРБОЛИНОВ: ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по химическим превращениям и биологическим свойствам дигидро-, тетрагидро- и гексагидро-γ-карболинов.

Ключевые слова: 1,2- и 3,4-дигидро-, 1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2,3,4,4a,9b-гекса-гидро-γ-карболины, Димебон, алкилирование, нуклеофильное замещение, транс-формации тетрагидропиридинового цикла, биологическая активность.

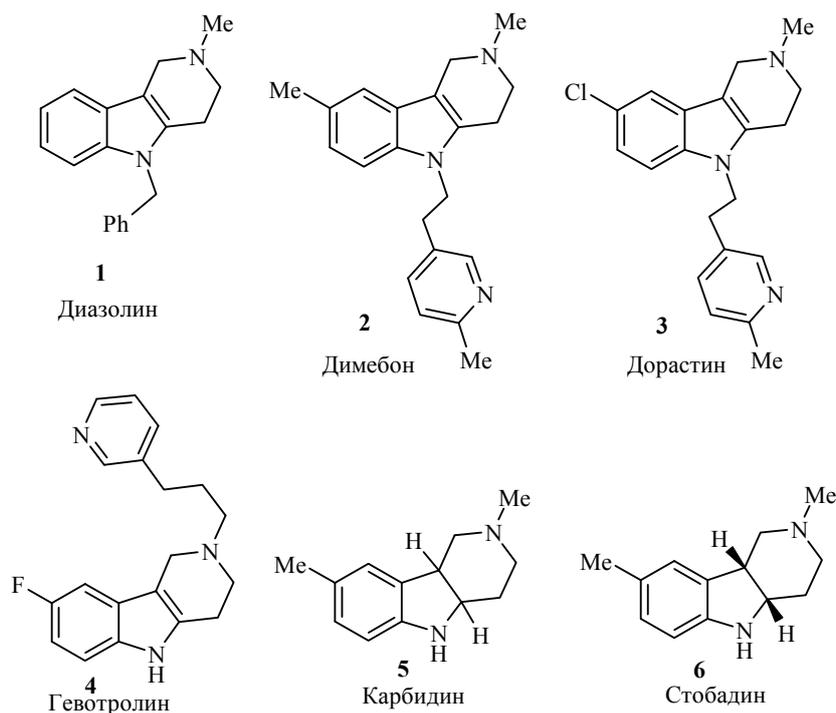
В последнее время гидрированные производные γ-карболина вызывают неослабевающий интерес как в органической и медицинской химии, так и в фармакологии в связи с широким спектром проявляемой ими биологической активности, о чем свидетельствует рост числа публикаций по данной тематике. В частности, в 2010 г. в печати появился обзор [2], посвященный методам синтеза и физиологической активности 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолов (1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболинов) и частично пересекающийся с тематикой серии наших обзоров, посвященных γ-карболинам как классу соединений в целом.

В настоящее время в медицинскую практику прочно вошел ряд лекарственных препаратов, содержащих γ-карболиновый скелет: Диазолин **1** [3], Димебон **2** [4], Дорастин **3** [5] (противоаллергические препараты) и Гевотролин **4** (антипсихотик) [6] – производные тетрагидро-γ-карболина; Карбидин **5** (нейролептик и антипсихотик) [7] и Стобадин **6** (антиаритмик) [8] – производные гексагидро-γ-карболина. Особого внимания заслуживает нейропротекторное действие оригинального отечественного препарата Димебон **2**, для которого недавно была обнаружена высокая эффективность при лечении болезни Альцгеймера [9], в связи с чем он был назван "*Молекулой месяца*" за август 2007 г. по версии издательства Prous Science [10].

Наше предыдущее сообщение [1] было посвящено методам синтеза гидрированных производных γ-карболинов и отражает всё многообразие синтетически доступных структур данного класса соединений. Однако гидрированные γ-карболины могут являться не только потенциальными лекарственными препаратами, но и выступать в качестве синтетических

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

** Сообщение 2 см. [1].



предшественников физиологически активных соединений индольного ряда [11]. Именно поэтому основным предметом рассмотрения в настоящем обзоре являются многообразная и, порой, весьма необычная химия соединений данного класса и их биологические свойства.

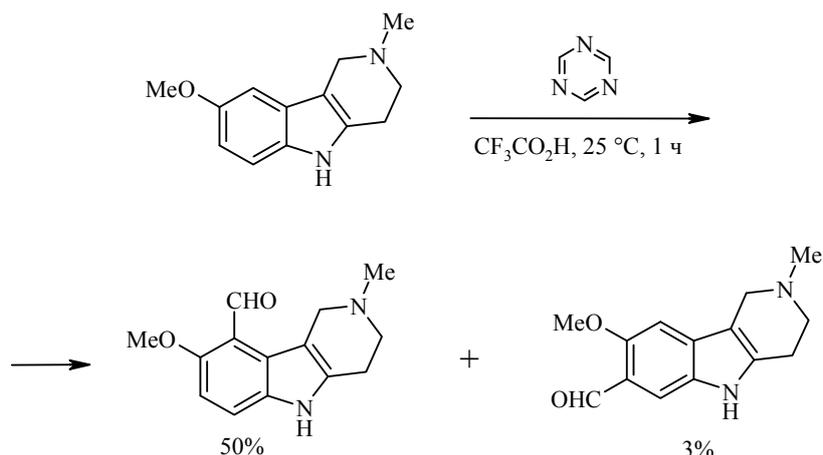
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРИРОВАННЫХ γ -КАРБОЛИНОВ

1,2- и 3,4-Дигидро- γ -карболины обладают свойствами, характерными для 2,3-дизамещенных индолов. Как правило, дигидро- γ -карболины используются в качестве исходных соединений для получения ароматических γ -карболинов (примеры в обзоре [12]) и тетрагидро- γ -карболинов (примеры в обзоре [1]).

Аналогично гексагидро- γ -карболины не проявляют специфических химических свойств, поскольку представляют собой структуры, содержащие конденсированные индолиновый и пиперидиновый фрагменты, что обуславливает их анилиновый характер в химических превращениях: гексагидро- γ -карболины являются сильными и стабильными основаниями (пиперидиновый фрагмент) и способны вступать в реакции электрофильного ароматического замещения по бензольному ядру преимущественно в *para*-положение по отношению к анилиновому атому азота [13]. 5-Незамещенные гексагидро- γ -карболины, как и обычные анилины, подвергаются алкилированию и ацилированию по атому N(5) [13, 14], а также пиридилэтилированию в условиях кислотного катализа [15]. Попытки окисления гексагидро- γ -карболинов, содержащих заместители в положениях 5 или 8, до соответствующих тетрагидропроизводных с помощью хлоранила или палладиевой черни оказались неудачными [13].

Гораздо больший интерес вызывают тетрагидро- γ -карболины, которые

можно рассматривать в качестве циклических структурных аналогов граминов, что и обеспечивает их весьма разнообразную химию. Реакции электрофильного замещения по бензольному фрагменту, характерные для всех производных индола, в случае тетрагидро- γ -карболинов нами особо рассматриваться не будут ввиду отсутствия специфического влияния на этот процесс тетрагидропиридинового цикла. Однако стоит отметить, что, например, при формилировании 2-метил-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболина по Гаттерману в условиях модификации Адамса образуются соответствующие 9- и 7-формилпроизводные в соотношении 17 : 1 [16].



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕТРАГИДРО- γ -КАРБОЛИНОВ

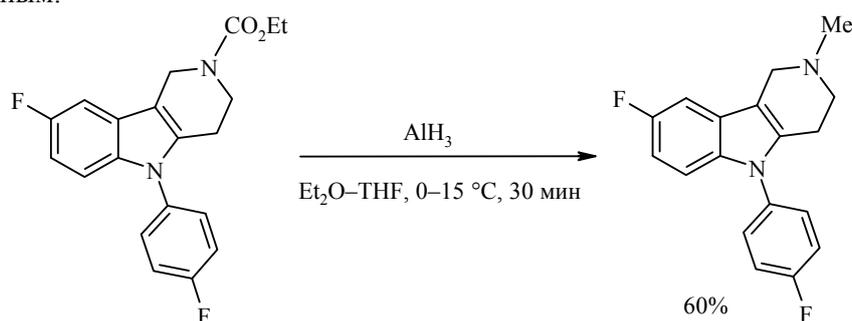
Тетрагидро- γ -карболины являются π -электронодонорными ароматическим системами, что позволяет им образовывать комплексы с переносом заряда с электронодефицитными молекулами, например с 3,5-динитробензонитрилом [17]. Кроме того, производные γ -карболинов, содержащие электронодефицитные заместители в боковой цепи, могут образовывать внутримолекулярные комплексы с переносом заряда за счет взаимодействия электроноизбыточной индольной и электронодефицитной (особенно в протонированной форме) пиридиновой систем, как например 5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]замещенные тетрагидро- γ -карболины в трифторуксусной кислоте [18].

1,2,3,4-Тетрагидро- γ -карболины и их протонированные по атому N(2) соли обладают флуоресцентными свойствами в ближней УФ области (λ_{max} 348 нм при pH 5.0 и 357 нм при pH 10.5): период релаксации для карболина (pH 10.5) составляет 4.6 нс, для соли (pH 5.0) – 5.5 нс; квантовые выходы – 0.41 для соли и 0.33 для основания соответственно [19]. Более подробно УФ, ИК, ЯМР ^1H и масс-спектральные характеристики для некоторых тетрагидро- γ -карболинов рассмотрены в работе [20].

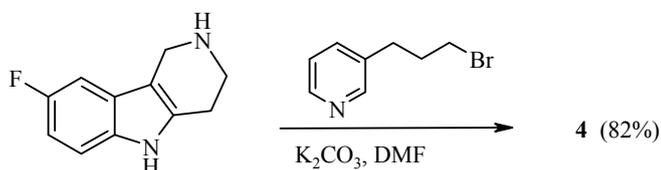
РЕАКЦИИ ПО ПИПЕРИДИНОВОМУ АТОМУ N(2)

Тетрагидро- γ -карболины – сильные основания и нуклеофилы, образующие хорошо кристаллизующиеся протонные соли с протонными кислотами и иодметилаты [21].

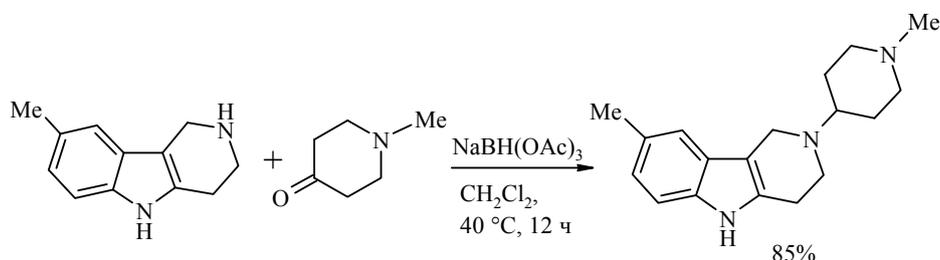
Для основного пиперидинового атома азота реакции ацилирования и алкилирования, характерные для вторичных аминов, протекают весьма легко в присутствии слабых оснований, выступающих в роли акцептора образующегося галогеноводорода. Так, ацилирование по пиперидиновому атому азота осуществляется под действием хлорангидридов различных карбоновых кислот в диоксане в присутствии поташа [22], пиперидина [23] или триэтиламина [24]. Восстановление соответствующих 2-ацильных производных приводит к 2-алкилтетрагидро- γ -карболиновым производным.



Алкилирование по атому N(2) может быть осуществлено под действием самых разнообразных алкилгалогенидов в присутствии поташа и каталитических количеств NaI в ацетонитриле [25], а также поташа [6, 26, 27] или триэтиламина в ДМФА [6].



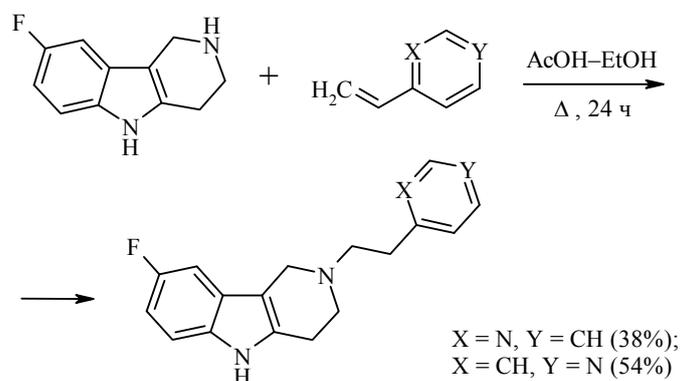
2-Алкил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболиновые производные могут быть получены восстановительным аминированием соответствующих альдегидов и кетонов. Например, 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины, содержащие при атоме N(2) пиперидиновый заместитель, образуются при восстановительном аминировании пиперидона-4 [28].



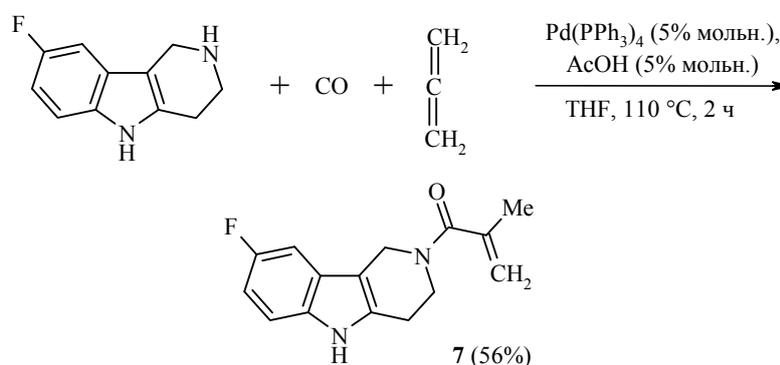
Взаимодействие с алкилгалогенидами в случае N(2)-замещенных тетрагидро- γ -карболинов в отсутствие оснований приводит к образованию ква-

тернизованных тетраалкиламмонийных производных, среди которых известен пример карболиновой структуры, кватернизованной алкилбромидом, содержащим фрагмент D-глюкозы [29].

Обладая нуклеофильными свойствами, N(2)-незамещенные тетрагидро- γ -карболины присоединяются по кратной активированной связи, например к 2- и 4-винилпиридинам с образованием соответствующих пиридилэтильных производных [6].



N(2)-Незамещенные 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины вступают в необычное Pd-катализируемое превращение с алленами и оксидом углерода(II) с образованием γ -карболинового амида метакриловой кислоты **7** [30].

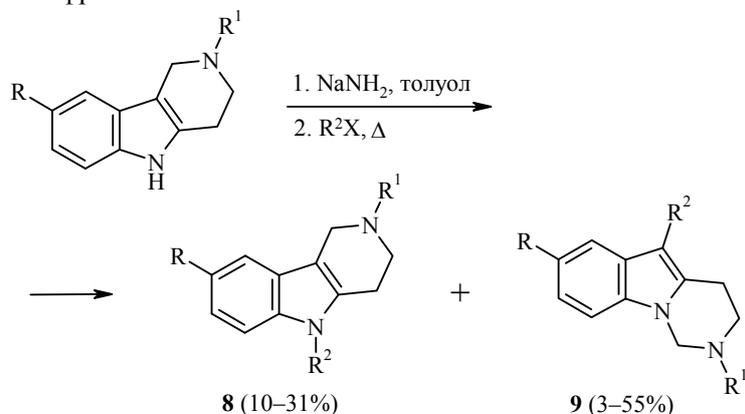


РЕАКЦИИ ПО ИНДОЛЬНОМУ АТОМУ N(5)

Ацилирование и алкилирование NH-кислотного индольного атома азота в тетрагидро- γ -карболинах происходит через образование аниона, что требует присутствия сильных оснований (EtONa, Na, NaNH, NaNH₂) и полярных апротонных растворителей (DMF, DMSO) [20, 31–33].

Попытки алкилирования тетрагидро- γ -карболинов по индольному атому азота с использованием амида натрия в неполярных растворителях (толуол, ксилол и т. п.) приводят к образованию N-алкильных производ-

ных **8** (10–31%) и тетрагидропиримидо[3,4-*a*]индолов **9** (3–55%) [34]. Причины, приводящие к подобному протеканию данного превращения, более подробно будут рассмотрены в разделе, посвященном рециклизации пиперидинового фрагмента.



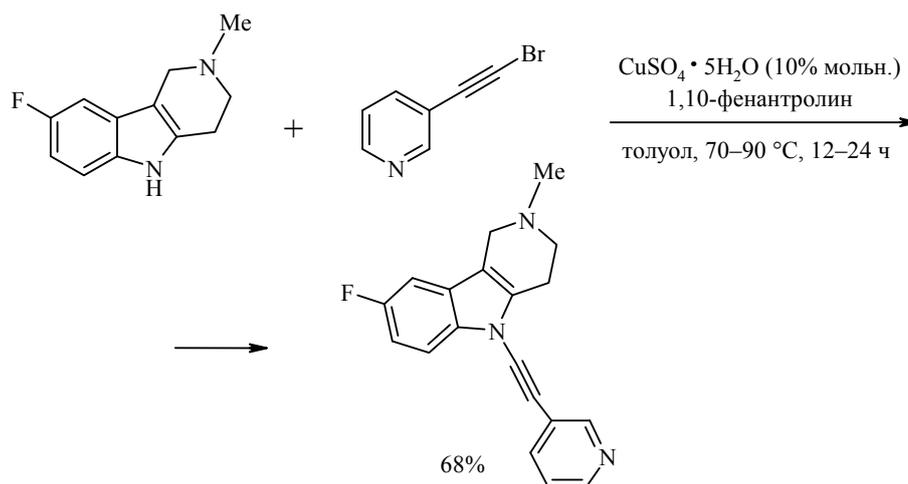
$\text{R} = \text{H, Cl, Me}; \text{R}^1 = \text{Me, Bn}; \text{R}^2 = \text{Bn, Pr, Bu, All}; \text{X} = \text{Cl, Br}$

Интересно отметить, что алкилирование 2-бензилтетрагидро- γ -карболина 3-(диметиламино)пропилхлоридом в толуоле в присутствии NaNH_2 осуществляется по атому N(5) с выходом 71% [35].

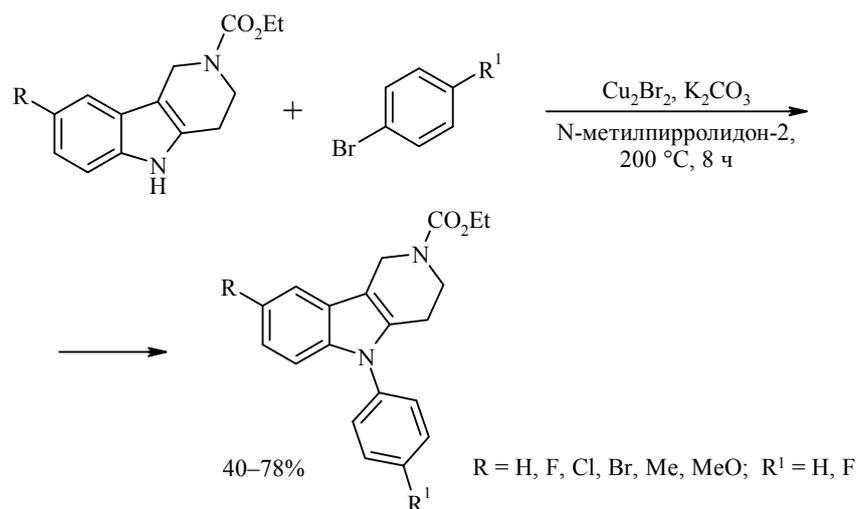
В качестве алкилирующих агентов также могут выступать оксираны, взаимодействие с которыми в присутствии K_3PO_4 в ДМФА приводит к соответствующим 5-(2-гидрокси)этилпроизводным тетрагидро- γ -карболинов [2].

Алкилирование по индольному атому азота также может осуществляться в условиях межфазового катализа [36].

Известен пример этинилирования тетрагидро- γ -карболинового производного по атому N(5) 3-(бромэтинил)пиридином в присутствии медного купороса [37]. Имеются сведения о протекании подобных превращений для бромэтинилбензола [2].

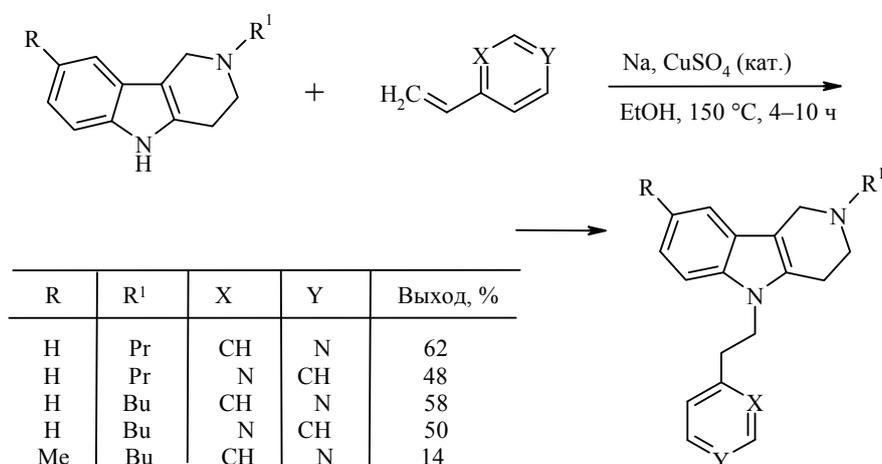


Арилирование 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов может быть осуществлено в условиях реакции Ульмана [24, 38, 39].



В аналогичных условиях в присутствии N,N'-диметилэтилендиамина при использовании бромазинов с выходами 25–56% удалось получить соответствующие производные, содержащие азиновый фрагмент в положении 5 γ -карболинового скелета [37].

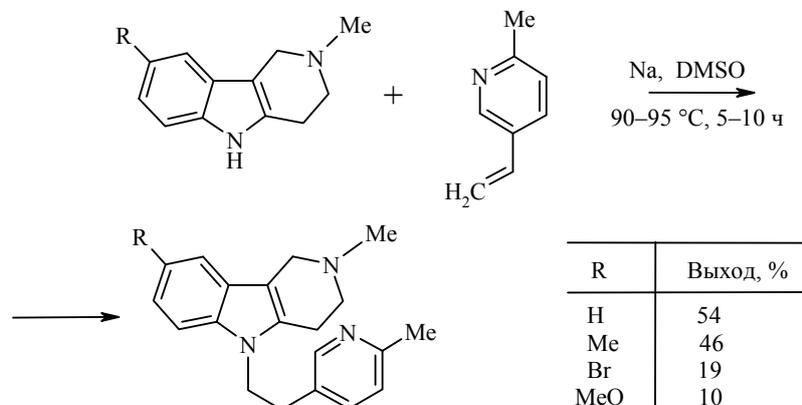
Помимо алкилирования алкилгалогенидами, N(5)-алкилтетрагидро- γ -карболины могут быть получены присоединением γ -карболинового фрагмента по активированной кратной связи. 2-Алкилтетрагидро- γ -карболины легко присоединяются к 2- и 4-винилпиридинам под действием металлического натрия в спирте [15].



Для 2- и 4-винилпиридинов процесс может быть осуществлен с более высокими выходами целевых соединений в двухфазной системе ДМСО – 60% водн. КОН с использованием сульфата тетрабутиламмония в качестве межфазового катализатора [28].

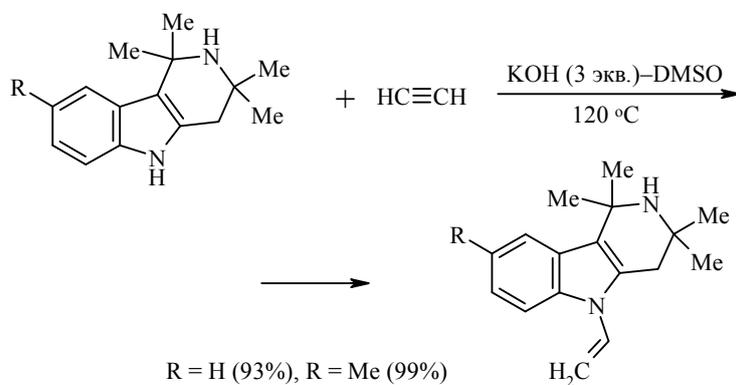
Если же винильная группа связана с положением 3 пиридинового ядра, то ее поляризация значительно снижена и прямое пиридилэтилирование индольных структур осуществить не удастся. Однако при использовании

оснований (Na, EtONa или NaNH) в апротонных полярных растворителях (суперосновная среда) прямое введение пиридилэтильного заместителя в положение 5 тетрагидро- γ -карболиновой системы становится возможным [40].

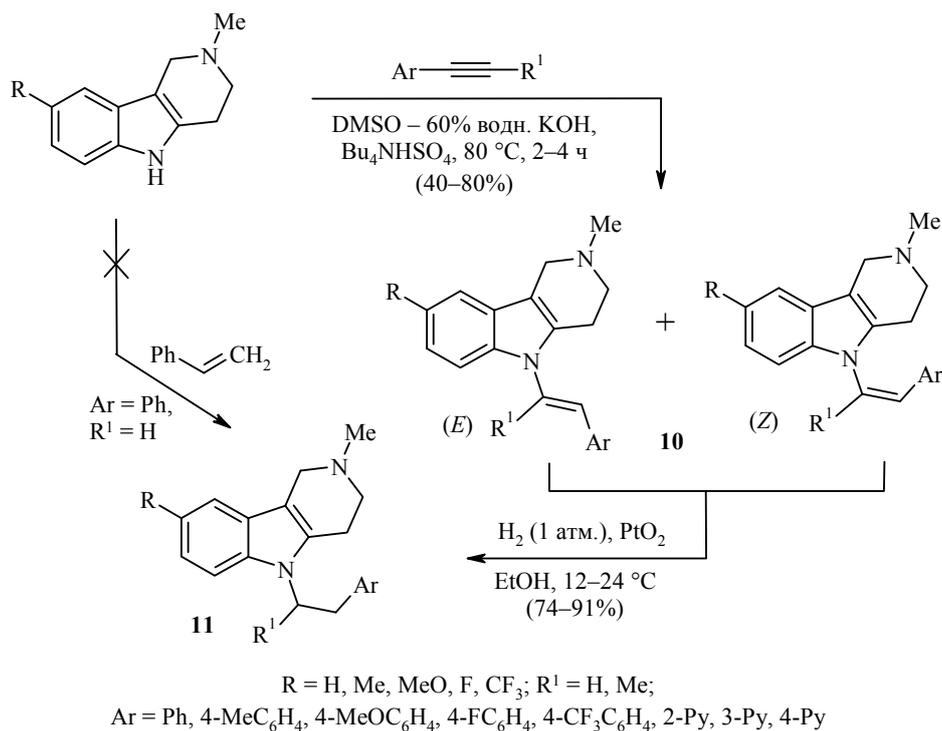


Тетрагидро- γ -карболины присоединяются атомом N(5) и к другим соединениям, содержащим активированную двойную связь, например к этилакрилату или акрилонитрилу в присутствии тритона Б (катализатора Родионова) [41].

Суперосновная каталитическая система KOH–DMCO позволяет осуществлять N-винилирование 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов под действием ацетилена при 100–120 °C и атмосферном давлении [42].



Тетрагидро- γ -карболины присоединяются с высокими выходами к арил- и пиридилалкинам в условиях межфазного катализа с образованием смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров 5-винилпроизводных **10**; они могут быть восстановлены до соответствующих 5-(2-арилэтил)тетрагидро- γ -карболинов **11**, которые не удается получить присоединением к стиrolам [37, 43].



Сульфонилогалогениды легко взаимодействуют с N(5)-незамещенными γ -карболинами в присутствии NaH в ДМФА с образованием соответствующих N-сульфонильных производных [2, 44].

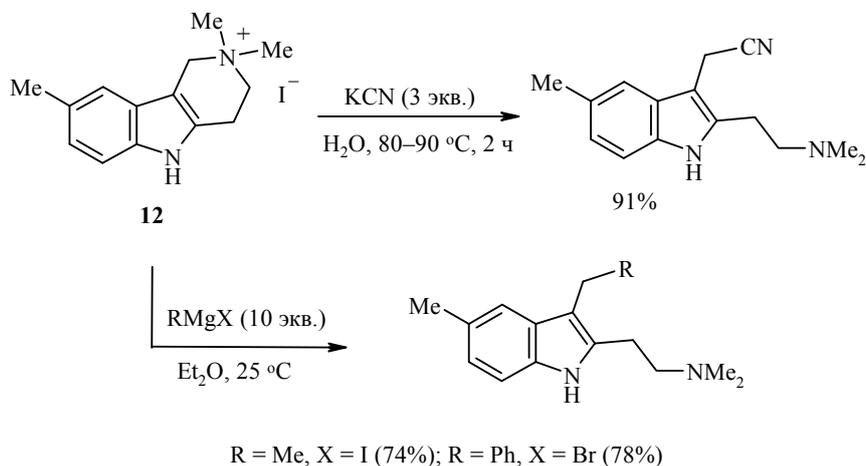
ПРЕВРАЩЕНИЯ С УЧАСТИЕМ ПИПЕРИДЕИНОВОГО ЦИКЛА

Особенностью 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов является возможность химических превращений с участием пиперидеинового цикла, сопровождающихся его размыканием, рециклизацией или расширением. В этом разделе мы последовательно рассмотрим все эти типы трансформаций γ -карболинового скелета.

Превращения, сопровождающиеся размыканием пиперидеинового цикла

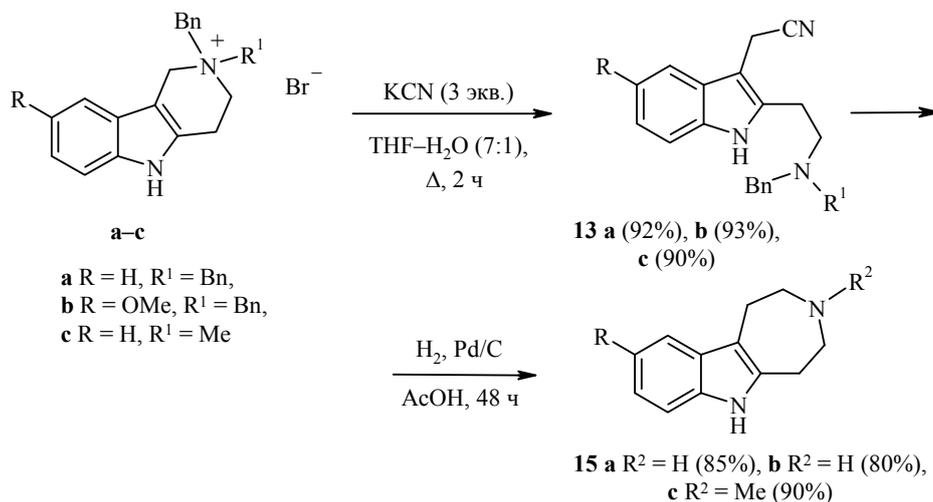
Тетрагидро- γ -карболины являются циклическими аналогами граминов, поэтому взаимодействие их кватернизованных производных с нуклеофильными агентами должно сопровождаться раскрытием пиперидеинового цикла с разрывом связи C(1)–N(2), приводящим к образованию труднодоступных другими методами производных изотриптаминов [45]. Реакционная способность γ -карболиновых структур гораздо ниже, чем у граминов, поэтому для нуклеофильного раскрытия данных соединений обязательно используют их кватернизованные производные.

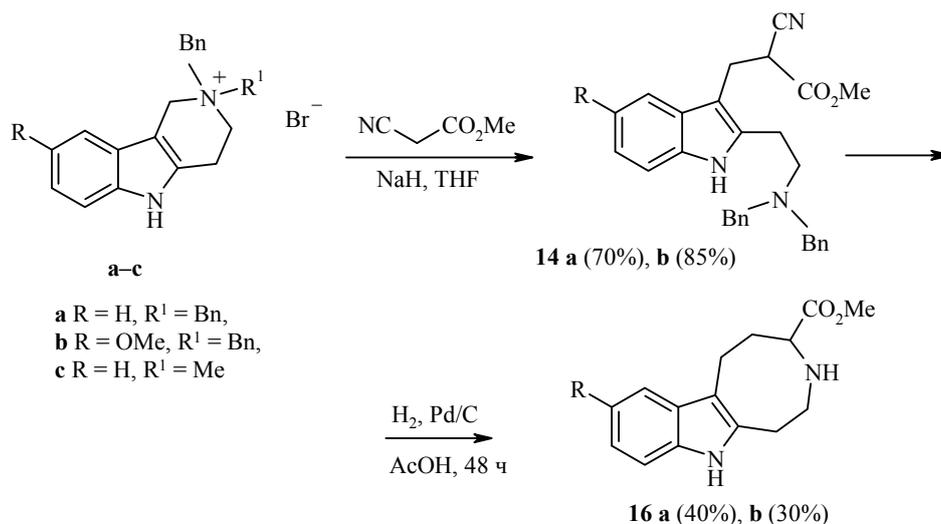
Из литературных данных известно лишь незначительное число примеров, иллюстрирующих успешное проведение раскрытия под действием С- [45–48], S- [49–51], N- и О-нуклеофилов [45]. Так, взаимодействие иодметилата **12** с такими С-нуклеофилами, как MeMgI, PhMgBr и цианид-ион гладко и с хорошими выходами приводит к расщеплению пиперидинового фрагмента с образованием соответствующих производных.



Подобные N,N-диалкилизотриптаминовые производные могут быть использованы для получения соответствующих 2-винилиндолов с помощью элиминирования по Гофману [46].

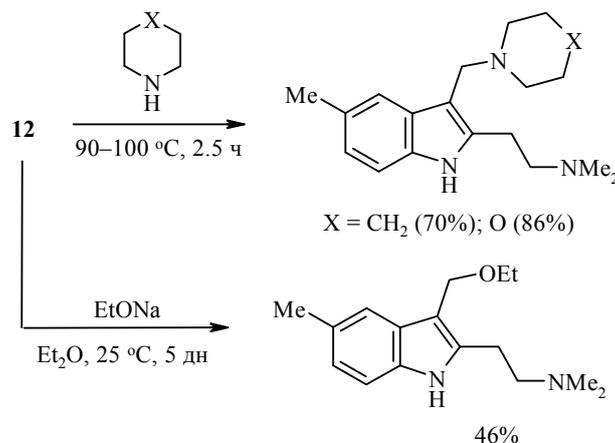
Индольные производные **13** и **14**, получаемые при раскрытии кватернизованных тетрагидро- γ -карболинов С-нуклеофилами, могут быть использованы для синтеза соответствующих 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-*b*]-**15** и 2,3,4,5,6,11-гексагидроазоцино[4,5-*b*]индолов **16** [48].



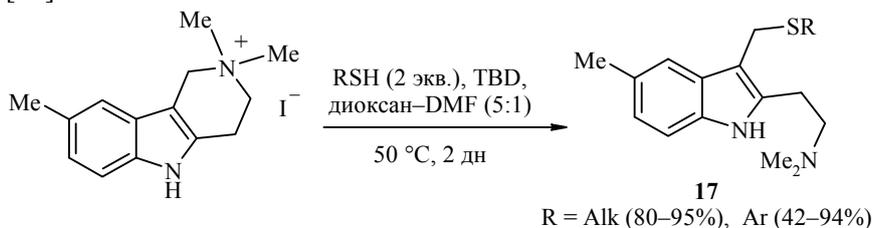


Раскрытие кватернизованного производного **12** с использованием в качестве нуклеофила EtONa лучше всего происходит в эфире (46%), при этом образуется ряд побочных продуктов основного характера (в основном 2-винилиндолы – продукты элиминирования по Гофману) [45].

С менее основными N-нуклеофилами (пиперидин, морфолин) реакция соединения **12** протекает со значительно более высокими выходами (70–86%) при кипячении в пиперидине или нагревании в морфолине [45].

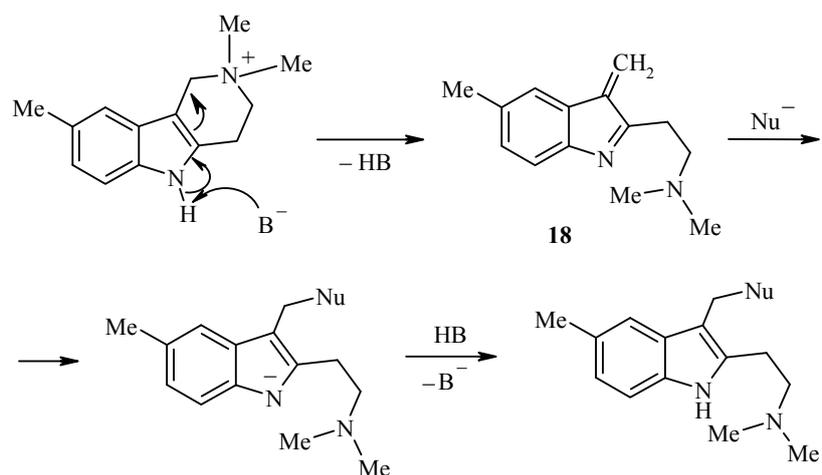


С более нуклеофильными и менее основными S-нуклеофилами раскрытие кватернизованного пиперидеинового цикла протекает весьма легко и приводит к конечным изотриптамину **17** с очень высокими выходами [51].

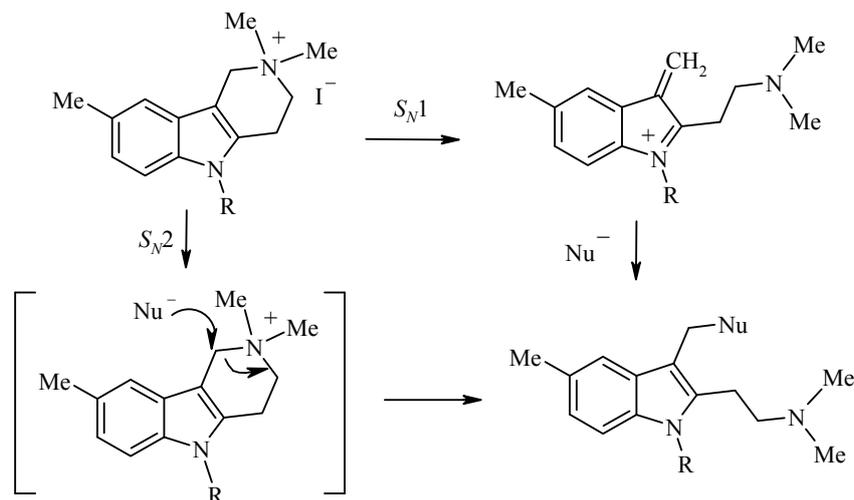


TBD = 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]децен-5

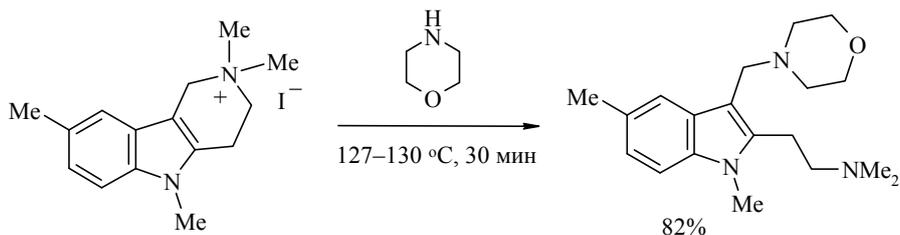
Известно, что иодметилаты тетрагидро- γ -карболина и его алкилированных по индольному атому азота производных проявляют различную активность по отношению к нуклеофильным агентам, обусловленную различиями в механизмах реакций [45]. Поведение иодметилатов N-незамещенных γ -карболинов и по реакционной способности, и по характеру взаимодействия подобно поведению производных грамина: для них раскрытие протекает по механизму отщепления–присоединения [52] с образованием интермедиата 3-метилен[3H]индольного типа **18**.



Для иодметилатов N(5)-алкилзамещенных тетрагидро- γ -карболинов, проявляющих существенно меньшую активность при взаимодействии с нуклеофильными реагентами по сравнению с N-незамещенными производными, видимо, характерно прямое замещение по механизмам S_N1 или S_N2 аналогично 1-метилграмину [53].



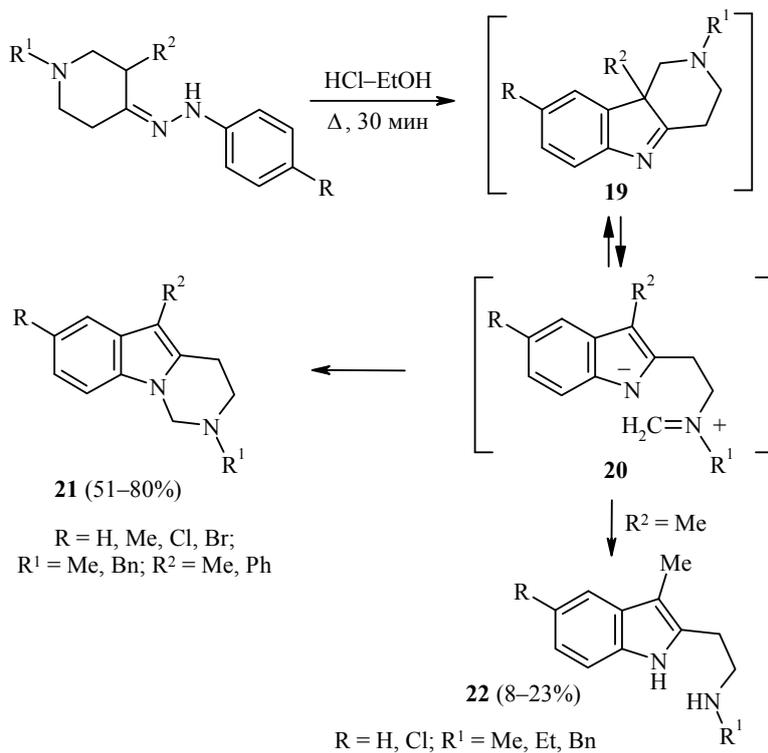
Так, иодид 2,2,5,8-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболиния вступает в реакцию с морфолином только при кипячении ($\sim 127^\circ\text{C}$), тогда как при $90\text{--}100^\circ\text{C}$ независимо от времени нагревания вообще не наблюдается образования продукта замещения [45].



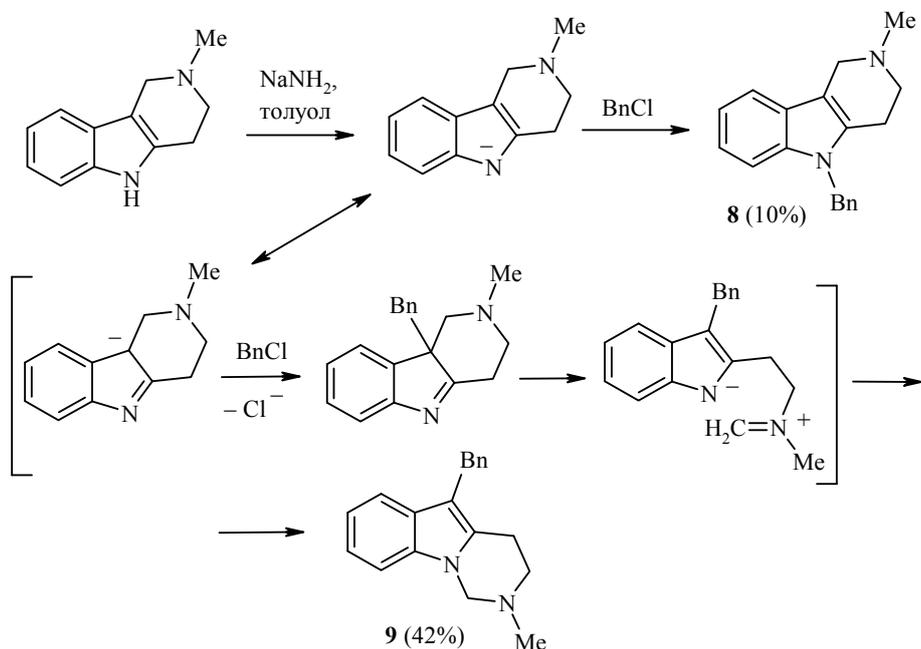
Рециклизации с участием пиперидеинового цикла

В данном разделе будут обсуждаться немногочисленные примеры трансформаций пиперидеинового цикла, сопровождающихся его последовательным размыканием по связи C(1)–C(9b) и циклизацией по другому положению индольного фрагмента.

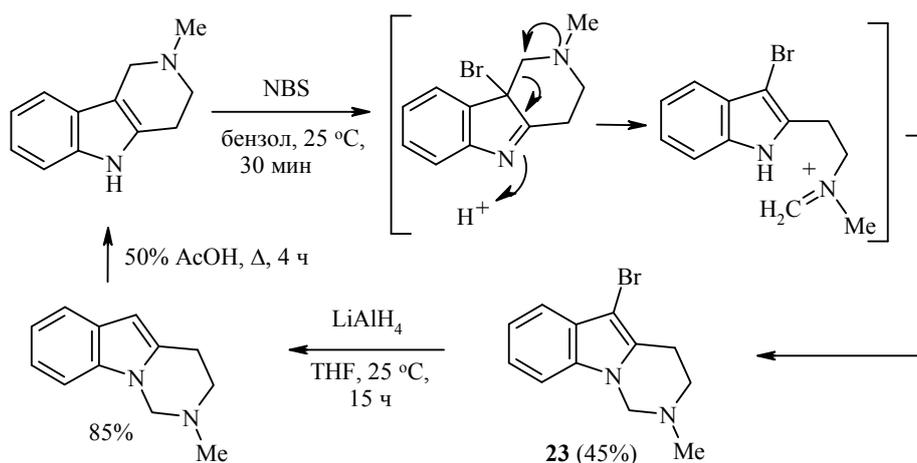
Подобные превращения уже частично были рассмотрены нами в части, посвященной получению тетрагидро- γ -карболинов по Фишеру из 1,3-дизамещенных пиперидинов-4, обзора [1]. В этом случае циклизация протекает с образованием индолининов **19**, превращающихся в интермедиаты **20** с разрывом связи C(1)–C(9b) по типу ретрореакции Манниха, которые последовательно перегруппировываются в пиримидо[1,6-*a*]индолы **21** [54]. В ряде случаев, кроме пиримидо[1,6-*a*]индолов **21**, образуются 3-замещенные изотриптамины **22** [55].



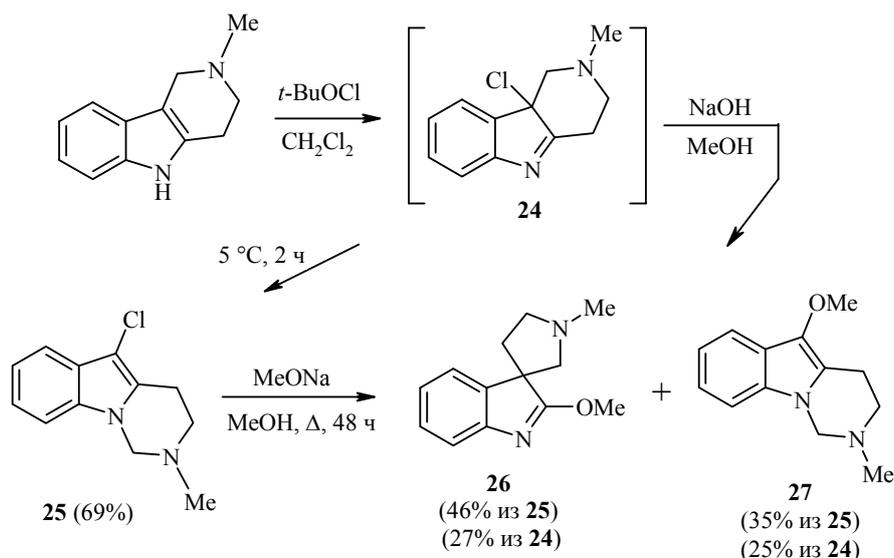
Сходная схема может быть предложена для объяснения образования пиримидо[1,6-*a*]индолов **9** наряду с γ -карболинами **8** при алкировании N(5)-незамещенных 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов в неполярных растворителях с использованием NaNH₂ в качестве основания [34].



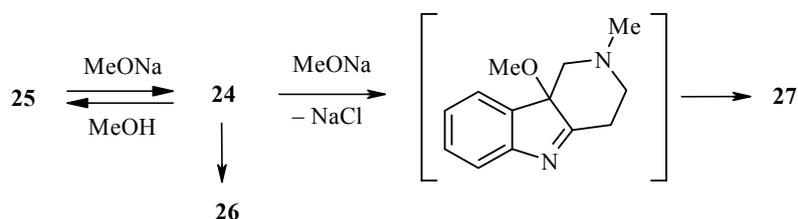
Интерmediаты типа **19** не были ни выделены, ни обнаружены в свободном виде, однако оказалось, что тетрагидро- γ -карболины под действием N-бромсукцинимиды подвергаются перегруппировке в пиримидоиндолы **23** через аналогичную последовательность стадий [56]. Также удалось осуществить и обратный переход от пиримидоиндолов **23** к тетрагидро- γ -карболинам с помощью восстановительного дебромирования и последующей рециклизации в кислой среде.



При взаимодействии тетрагидро- γ -карболинов с t -BuOCl первоначально образуются не поддающиеся выделению 9b-хлориндолиновые производные **24**, превращающиеся по аналогичной схеме (по типу ретрореакции Манниха) в 5-хлортетрагидропиримидо[1,6- a]индолы **25**, которые действием MeONa в кипящем метаноле могут быть трансформированы в имидоэфир **26** и 5-метоксипроизводное **27** [57]. Интересно, что при обработке индоленина **24** раствором щелочи в метаноле происходит образование тех же соединений **26** и **27**.

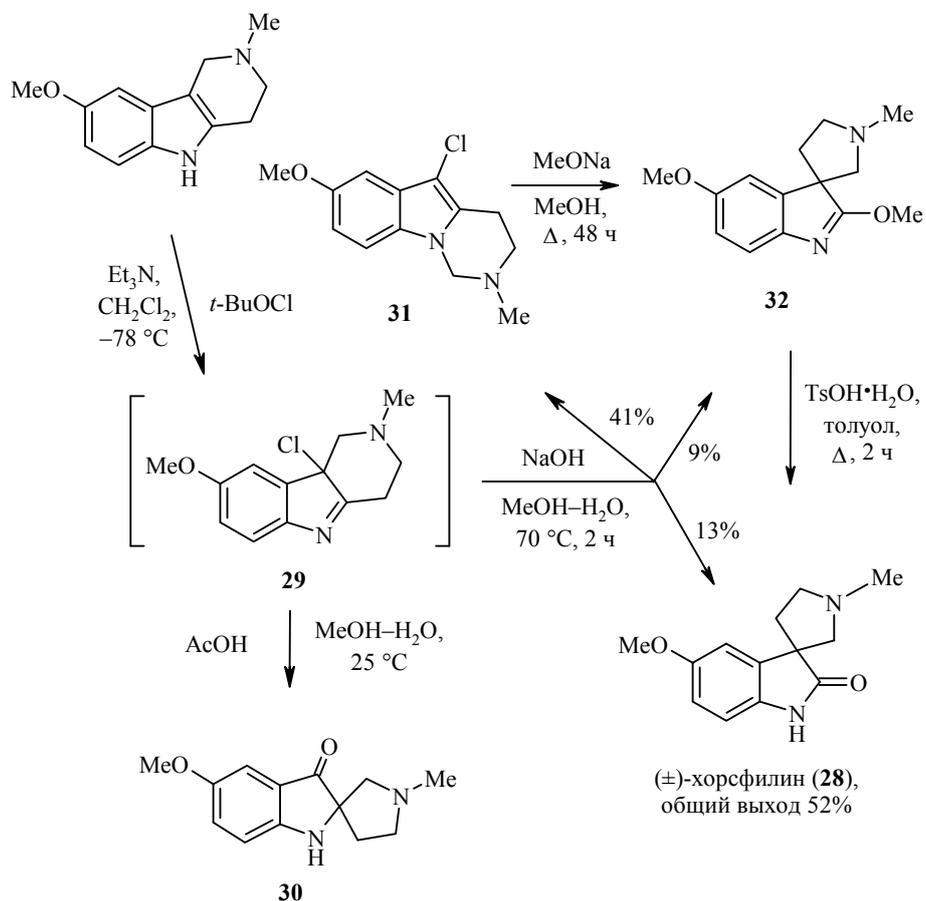


Для объяснения протекания наблюдаемых трансформаций, сопровождающихся скелетными перегруппировками и нуклеофильным замещением атома хлора в пиримидоиндоле **25**, была предложена следующая схема протекания реакции [57]:

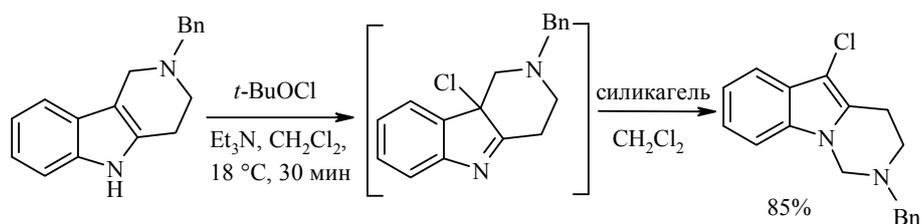


Описанная выше схема превращений была реализована для получения рацемической формы оксиндольного алкалоида хорсфилина **28**, выделенного из растения *Horsfieldia superba* и обладающего анальгетическим действием [58]. Особо обращает на себя внимание то, что в кислой среде

индолининовое производное **29** перегруппировывается в индоксил **30**, тогда как в щелочной среде происходят процессы с образованием хлорпиримидо[1,6-*a*]индола **31**, имидоэфира **32** и оксиндола **28**, к образованию которого приводит также обработка индола **31** метилатом натрия (образование имидоэфира **32**) с последующим кислотным гидролизом.

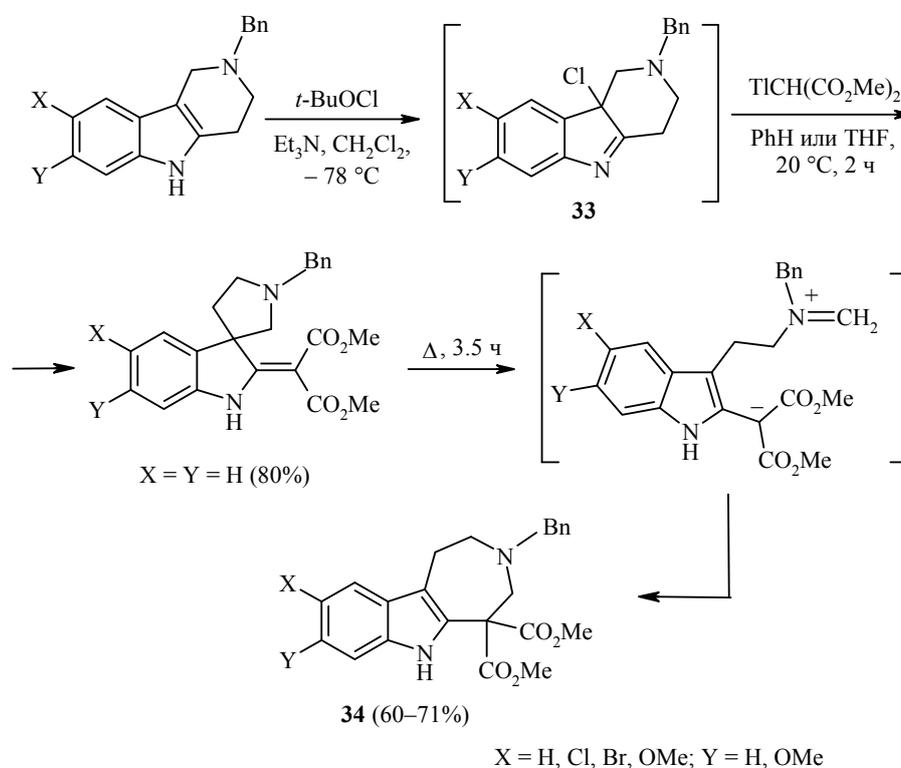


Стоит заметить, что при попытке хроматографической очистки на силикагеле N(2)-бензил-9b-хлориндолина типа **24** происходит его рециклизация в соответствующий 2-бензил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индол [59].



Трансформации, сопровождающиеся расширением пиперидеинового цикла

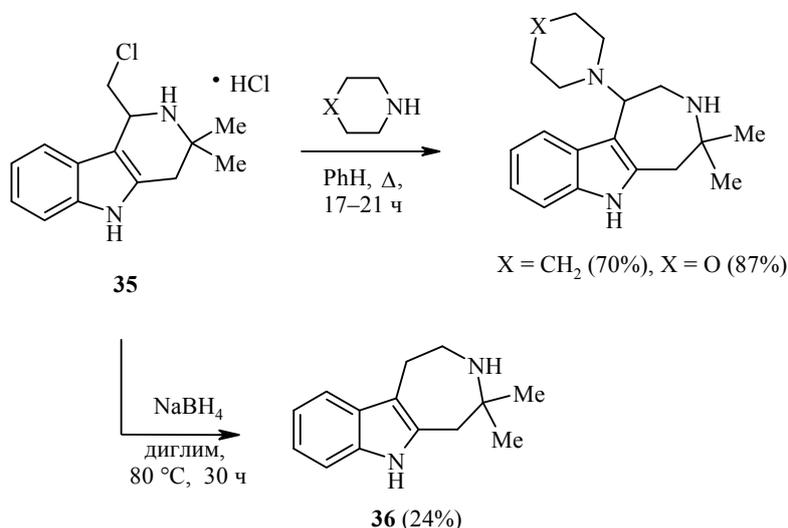
В предыдущем разделе было показано, что 9*b*-галогениндолиновые системы типа **24** или **29** нестабильны и легко подвергаются разнообразным перегруппировкам под действием различных нуклеофильных частиц. Выше были рассмотрены примеры превращений с участием О-нуклеофилов, сопровождающиеся рециклизациями, однако в случае С-нуклеофилов возникает возможность их встраивания в углеродный скелет исходного тетрагидро- γ -карболина, что приводит к расширению пиперидеинового цикла. Например, при обработке хлориндолинов **33** диметилмалонатом таллия(I) происходит перегруппировка, приводящая к образованию 3-бензил-5,5-бис(метоксикарбонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-*b*]индолов **34** [60].



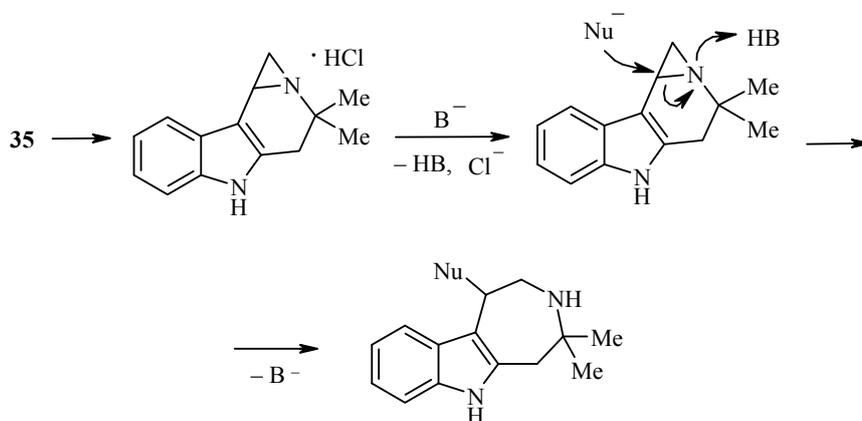
Аналогичное превращение для тетрагидро- γ -карболинов, содержащих хиральный заместитель при атоме N(2), приводит с хорошими выходами (~80%) к соответствующим азепино[4,5-*b*]индолам с хиральной группой в положении 3 [61].

Производные 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-*b*]индола могут быть получены на основе N(2)-незамещенного 3,3-диметил-1-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболина (**35**) при действии различных нуклеофильных

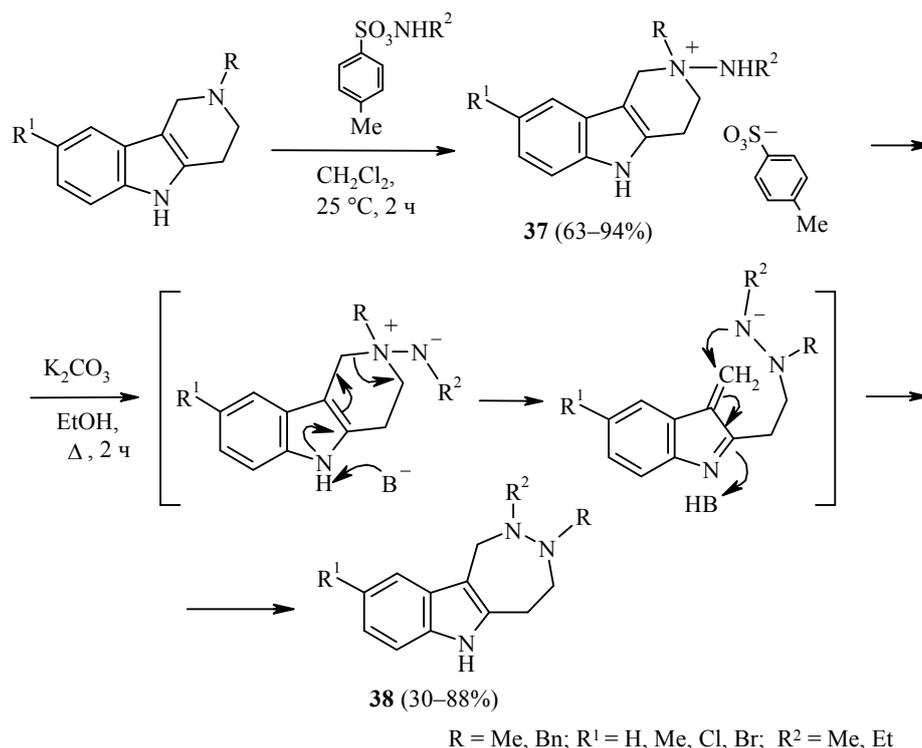
агентов. При использовании NaBH_4 образуется 1-незамещенный азепиноиндол **36**, тогда как в случае аминов образуются 1-амино-4,4-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-*b*]индолы [62]. Стоит отметить, что азепиноиндол **36** также образуется при восстановлении 3,3-диметил-1-хлорметил-3,4-дигидро- γ -карболина в аналогичных условиях с выходом 39%.



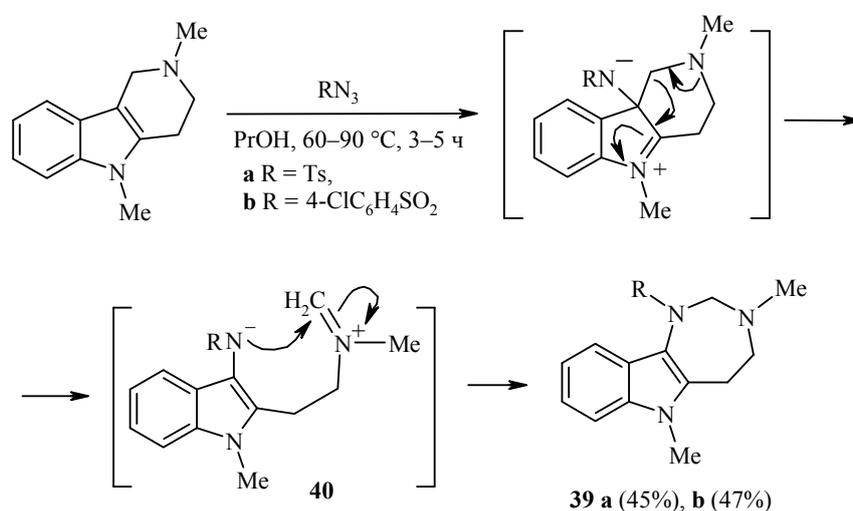
Для объяснения протекания наблюдаемых трансформаций пиперидеинового фрагмента γ -карболина под действием нуклеофильных агентов была предложена следующая схема:



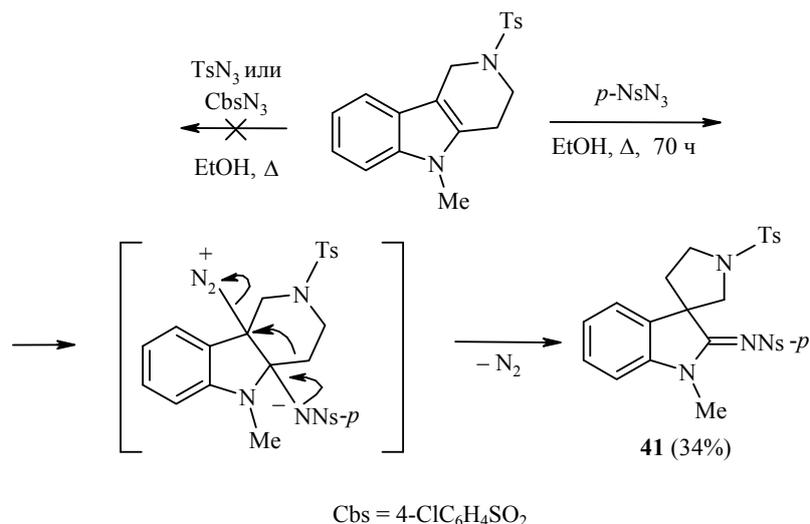
Тетрагидро- γ -карболины вступают в реакции, сопровождающиеся расширением пиперидеинового цикла до diazepинового. Так, 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины взаимодействуют с $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{NHR}^2$ с образованием солеобразных интермедиатов **37**, которые при обработке основаниями перегруппировываются с расширением цикла в гексагидро-2,3-дiazепино[5,4-*b*]индолы **38** с выходами 30–88% [63, 64].



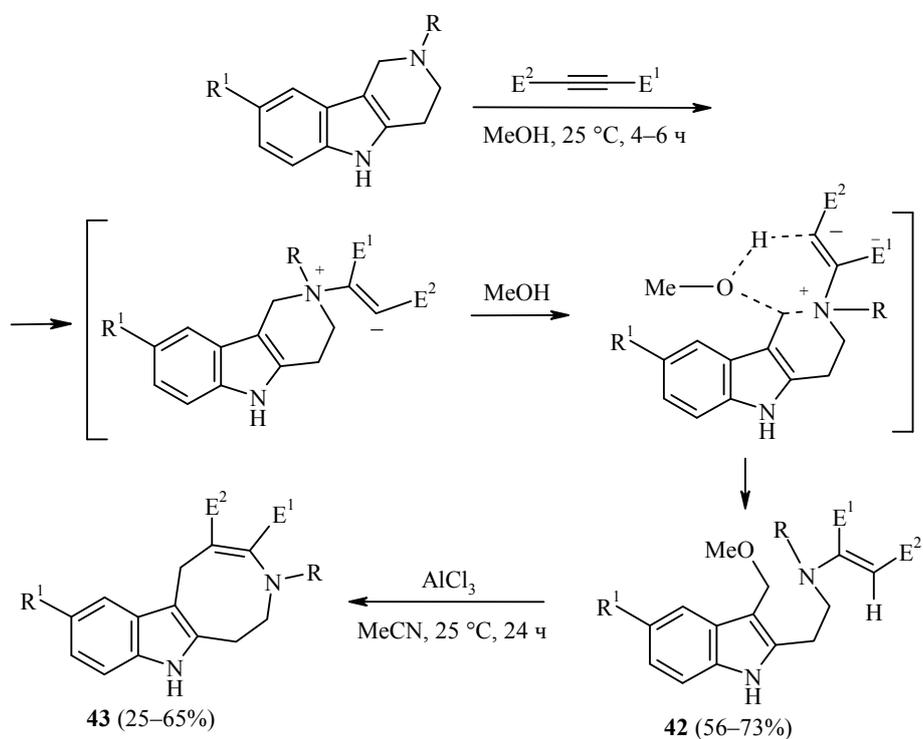
N(5)-Замещенные 2-алкилтетрагидро- γ -карболины реагируют с аренсульфониламидами с образованием 1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,3-диазепино[5,4-*b*]-индольных производных **39** [65], при этом атака азида осуществляется по атому C(9b) с последующим разрывом связи C(1)–C(9b) и образованием интермедиата **40**, рециклизирующегося с формированием семичленного цикла.



В случае менее реакционноспособных 2-сульфонилзамещенных тетрагидро- γ -карболинов реакция протекает только с *p*-нитрофенилсульфонилазидом (*p*-NsN₃), причем вместо расширения пиперидинового цикла до 1,3-диазепинового происходит рециклизация с образованием спироциклического индольного производного **41** [66].



Взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов с активированными ацетиленами (ацетилендикарбоновый эфир, этиловый эфир пропиоловой кислоты) в протонных растворителях приводит к расщеплению тетрагидропиридинового цикла с образованием индолов **42** с высокими выходами [67, 68], которые под действием AlCl₃ в MeCN превращаются в соответствующие азонино[4,5-*b*]индолы **43** по следующей схеме:



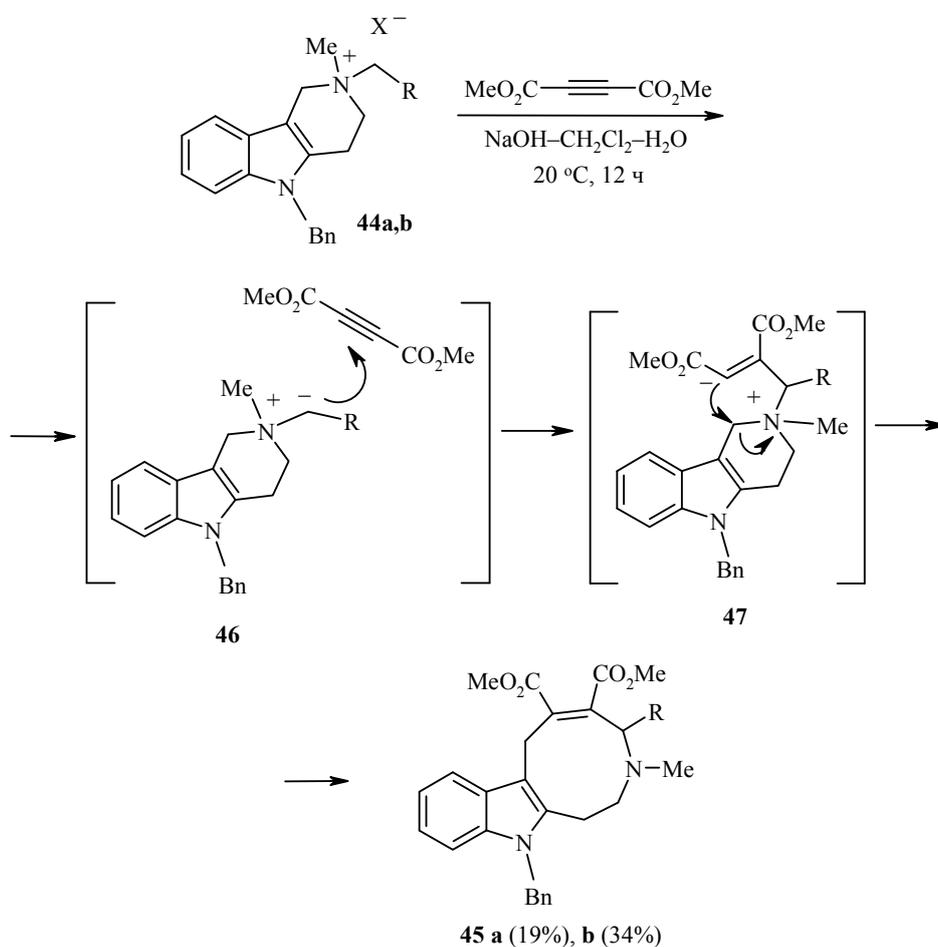
R = Et, *i*-Pr; E¹ = E² = CO₂Me, R¹ = F, H, OMe, E¹ = H, E² = CO₂Et, R¹ = F, H

При сравнении эффективности различных кислот Льюиса было пока-

1466

зано, что использование триметилсилилтрифлата ($\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$) в ТГФ для циклизации индолов **42** позволяет существенно увеличить выходы азониноиндолов **43** [69].

Кватернизованные тетрагидро- γ -карболиновые производные **44**, содержащие активированную метиленовую группу при атоме N(2), взаимодействуют с ацетилендикарбонным эфиром в присутствии щелочи в условиях межфазового катализа с образованием гексагидроазонино[4,5-*b*]-индолов **45** с умеренными выходами [70]. Реакция, по-видимому, протекает через образование N-илидов **46**, карбанионный центр которых атакует активированную связь с образованием 1,4-цвиттер-иона **47**, претерпевающего [1,4]-сигматропный сдвиг с формированием скелета азонино[4,5-*b*]-индолов **45** [71].

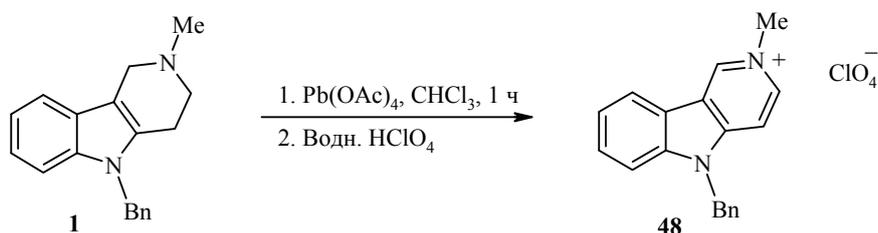


a R = CO_2Et , X = Br, **b** R = CN, X = Cl

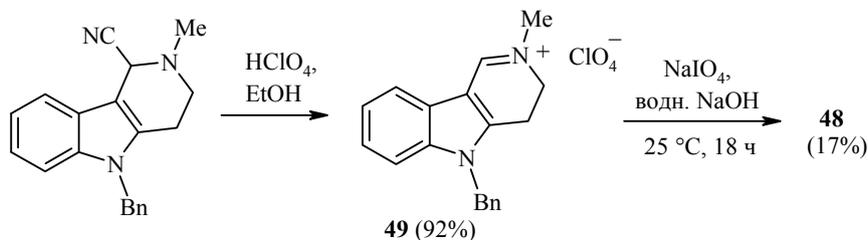
ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1,2,3,4-Тетрагидро- γ -карболины восстанавливаются до соответствующих 1,2,3,4,4a,9b-гексагидро- γ -карболинов под действием различных реагентов, при этом полиалкилированные структуры при восстановлении металлами в соляной кислоте наряду с гексагидропроизводным дают продукты восстановительной деструкции. Все эти вопросы достаточно подробно рассмотрены в части, посвященной методам получения гексагидро- γ -карболинов, обзора [1] и литературе, цитируемой в нём.

Окисление тетрагидро- γ -карболинов (как и окисление их 3,4-дигидропроизводных [72]) приводит, как правило, к ароматическим γ -карболинам, например при использовании тетраацетата свинца Диазолин **1** окисляется до ароматического кватернизованного γ -карболина **48** [73].



К соединению **48** приводит также использование периодата натрия в щелочной среде для окисления образующегося на промежуточной стадии 3,4-дигидро- γ -карболинового производного **49**, однако выход продукта окисления **48** невелик [73].



При окислении тетрагидро- γ -карболинов периодатом натрия образуется сложная смесь продуктов, состав которой различается в зависимости от времени протекания реакции и характера заместителя при атоме N(5). Среди образующихся в ходе окисления тетрагидро- γ -карболинов соединений были выделены дилактамы **50**, аминоксиды **51**, иминиевые производные **52** и **53**, спироиндоксилы **54** и их N-оксиды **55**. В случае N(5)-незамещенного тетрагидро- γ -карболина образуется только аминокислота **56** [74].

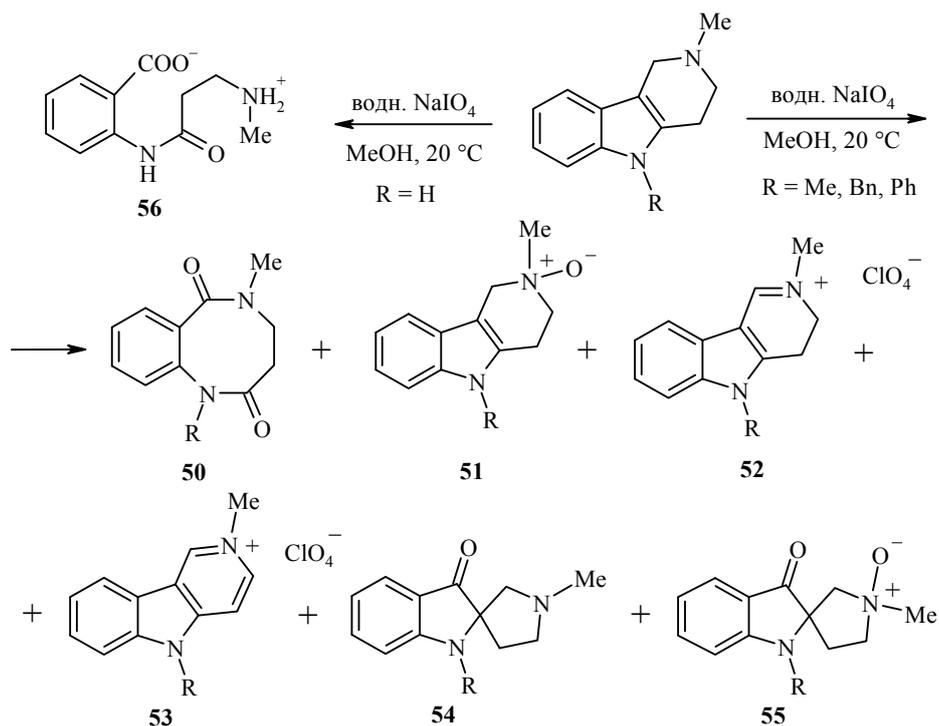
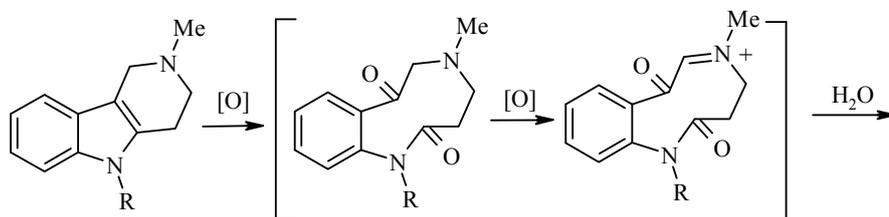


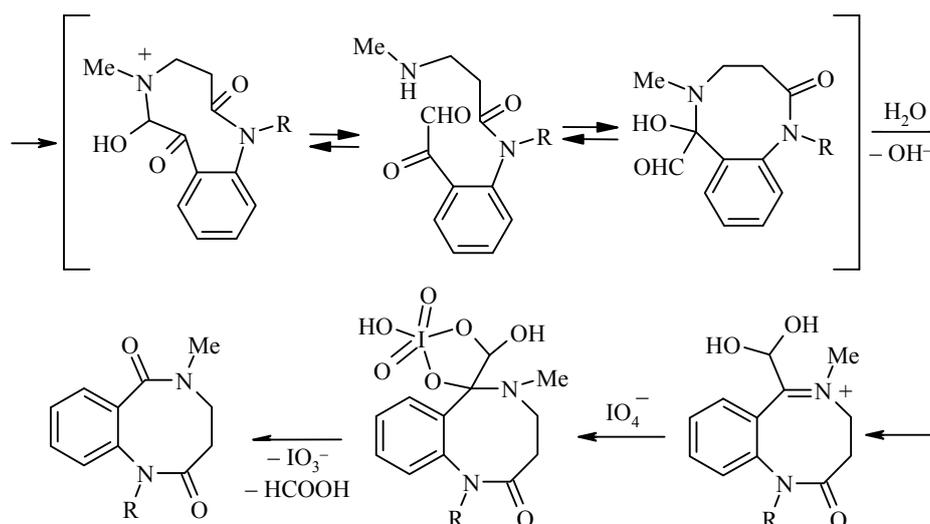
Таблица 1

Продукты окисления N(5)-замещенных тетрагидро- γ -карболинов с помощью NaIO_4

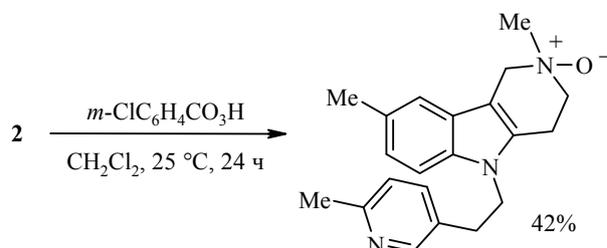
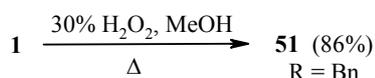
R	Время реакции, ч	Выход, %				
		50	51	53	54	55
Me	24	–	–	–	42	–
	120	15	–	<1	–	60
Bn	24	18	10	10	12	23
	168	18	–	–	–	24

Для объяснения образования дилактама **50** был предложен и частично подтвержден следующий механизм:

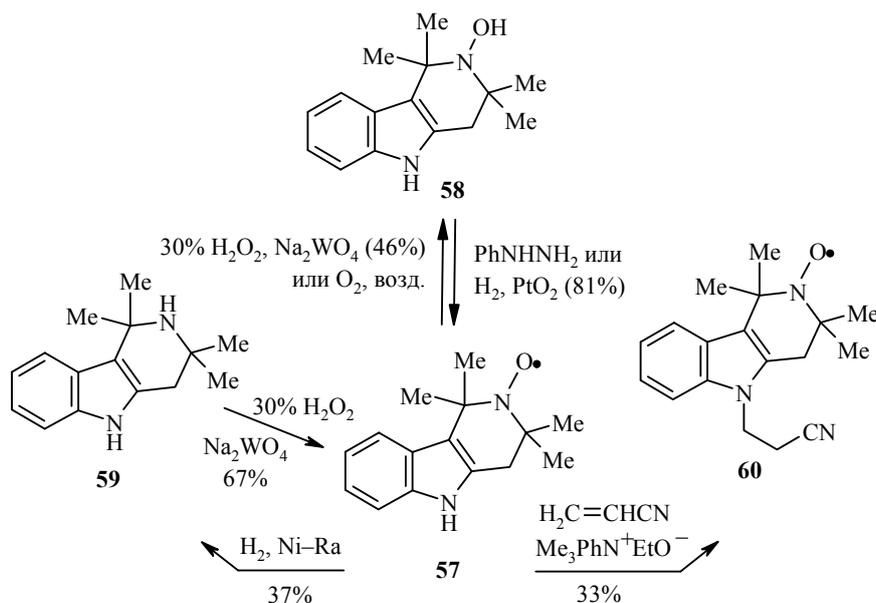




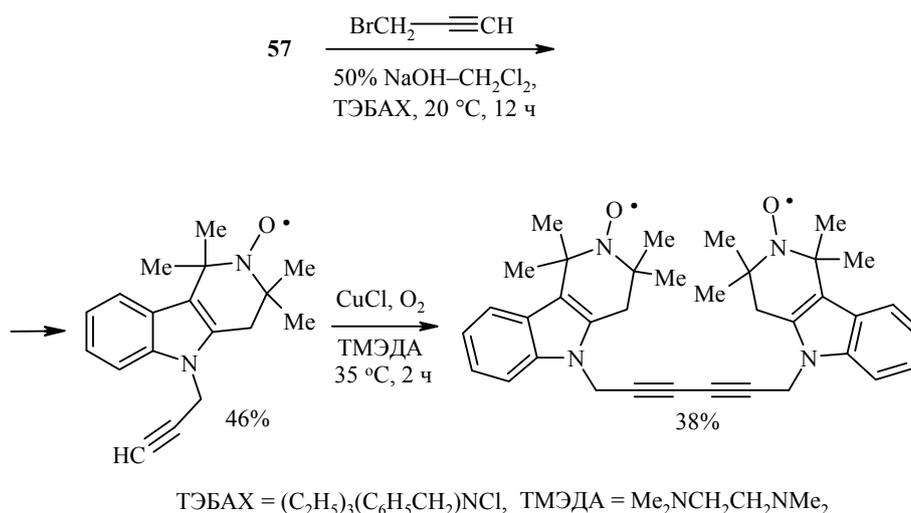
N-Окисды тетрагидро- γ -карболинов **51** могут быть получены действием 30% H₂O₂ при нагревании с высокими выходами [73, 75]. Использование *m*-хлорпербензойной кислоты также позволяет получать N-окисды γ -карболиновых производных, при этом удается селективно провести окисление по атому N(2) при наличии пиридиновых фрагментов в боковой цепи, например, как в случае Димебона **2** [76].



При каталитическом окислении 1,1,3,3-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболина пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия образуется долгоживущий свободный радикал 1,1,3,3-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболин-2-оксил (**57**), для которого характерно наличие интенсивного пика молекулярного иона в масс-спектре [77]. Анализ спектров ЭПР показал, что это вещество является индивидуальным свободным радикалом. Спектр ЭПР кристаллического радикала **57** представляет кривую синглетного типа, которая при растворении образца в бензоле превращается в триплет с расщеплением между компонентами 15.8 э [78].



Восстановление этого радикала фенилгидразином или водородом над катализатором Адамса приводит к 2-гидрокси-1,1,3,3-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболину (**58**), который окисляется пероксидом водорода в присутствии Na₂WO₄ или кислородом воздуха в радикал **57**, гидрирование которого над никелем Ренея приводит к исходному тетрагидро- γ -карболину **59**. Цианэтирование соединения **57** протекает без затрагивания радикального центра с образованием соединения **60** [79]. Кроме того, радикал **57** можно проалкилировать по атому N(5) в условиях межфазного катализа эпибромгидрином (выход 59%) [80] или пропаргилбромидом [81]. Полученное производное терминального алкина вступает в реакцию Гляйзера–Эглинтон с образованием 1,3-диена, при этом не происходит затрагивания радикального центра.



Тетрагидро- γ -карболиновые нитроксильные радикалы, как и любые

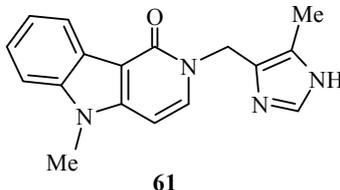
стабильные радикалы, способны выступать в качестве как одноэлектронных восстановителей (взаимодействие с тетранитрометаном), так и окислителей (гидразобензол) [82].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРИРОВАННЫХ γ -КАРБОЛИНОВ

Как уже было сказано ранее, повышенный интерес к гидрированным производным γ -карболинов во многом обусловлен разнообразием проявляемых ими биологических свойств, которые заслуживают более детального рассмотрения.

Дигидро- γ -карболины

Ряд 1,2-дигидро-1-оксо- γ -карболиновых производных проявляет свойства антагонистов серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ₃ [83–86], что делает возможным использование данных соединений в качестве антиэметических средств (например соединение **61**), для предупреждения тошноты и рвоты, в частности при проведении противораковой химио- и радиотерапии. Кроме того, производное γ -карболинов **61** и родственные соединения предложены для лечения желудочной непроходимости и таких симптомов гастроэнтеральной дисфункции, как диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагиальный рефлюкс, метеоризм и синдром раздраженной толстой кишки [86, 87].



Антагонисты серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ₃ также могут использоваться для лечения ряда расстройств ЦНС, таких как маниакальный синдром в рамках биполярного аффективного расстройства [86], шизофрения и тревожные состояния [88].

Среди производных 1,2-дигидро- γ -карболинов известны и соединения, являющиеся селективными лигандами каннабиноидных СВ₂-рецепторов [89], обнаруженных на поверхности клеток периферической нервной системы [90] и иммунных клеток (включая лимфатические) [91], что позволяет использовать данный класс веществ в качестве противовоспалительных средств для лечения респираторных и нереспираторных заболеваний, связанных с активизацией лейкоцитов [90].

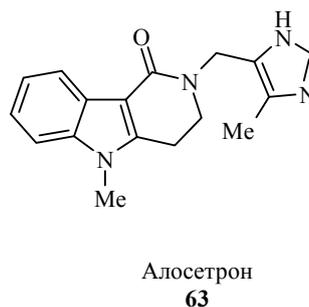
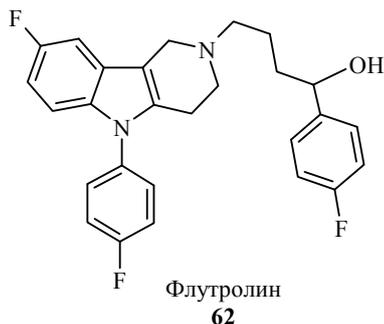
Тетрагидро- γ -карболины

1,2,3,4-Тетрагидро- γ -карболины и их производные обладают широким спектром физиологического действия. Довольно основательно качественные и количественные аспекты связи "структура–активность" для тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолов рассмотрены в обзоре [2], поэтому мы не будем подробно останавливаться на этом вопросе, ограничившись лишь перечислением биологических мишеней, на которые оказывают воздействие тетрагидро- γ -карболиновые производные, и перечислим те заболевания и функциональные нарушения, для лечения и компенсации которых могут быть использованы препараты на основе γ -карболинов.

Например, 5-(пиридилалкил)тетрагидро- γ -карболины (в том числе Димебон **2** и Дорастин **3** – лекарственные препараты, вошедшие в медицинскую практику) и некоторые другие γ -карболиновые производные (например Диазолин **1**) обладают антигистаминными [92–97] и проанафилактическими [20] свойствами. Помимо всего прочего, среди 5-(пиридилэтил)тетрагидро- γ -карболинов известны примеры анальгетиков, например 4-пиридилэтил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины [98]. Ряд 5-пиридилэтилзамещённых γ -карболинов способен потенцировать действие никотина и снижать тонус гладкой мускулатуры [99]. Тетрагидро- γ -карболины могут выступать как агонисты κ -опиоидных рецепторов, оказывая обезболивающее действие, при этом они лишены таких побочных эффектов, как нарушение дыхания, физическая зависимость и снижение гастроэнтеральной моторики, столь характерных для агонистов опиоидных рецепторов μ -типа (морфин, фентанил) [100, 101].

Имеются примеры тетрагидро- γ -карболиновых соединений, обладающих седативным (нейролептики, анксиолитики и транквилизаторы) и антидепрессивным (тимолептики) действием [23, 102, 103]. Так, например, было обнаружено, что производные 2-(3-гидроксипропил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-5Н-пиридо[4,3-*b*]индолов являются мощными антидепрессантами [104, 105], тогда как 8-фтор-2-[3-(4-фторфениланилинопропил)]-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины – перспективные транквилизаторы [106]. Анксиолитическими свойствами также обладают 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины, являющиеся селективными агонистами дофаминовых рецепторов D_1 -подтипа [107]. Тетрагидро- γ -карболиновые производные, содержащие 3-(3-пиридинил)пропильные заместители при атоме N(2), и их N-оксиды обладают высокой аффинностью к D_2 -дофаминовым рецепторам, проявляя антипсихотическое действие без возникновения экстрапирамидальных побочных эффектов [6, 108].

Антипсихотическую и нейролептическую активность проявляют и 5-арилзамещённые 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины [24, 39, 109], среди которых особо выделяется Флутролин (**62**), продемонстрировавший в ходе клинических испытаний высокую эффективность при лечении шизофрении [110, 111]. Будучи транквилизаторами, они проявляют также гипотензивное и анальгетическое действие [112, 113].



Среди тетрагидро- γ -карболинов обнаружены также селективные ингибиторы α_{2C} -адренорецепторов, принимающих участие в развитии депрессии. Подобные соединения могут быть полезны для ее предотвращения и эффективного лечения [114]. Кроме того, 2-(4-фенил-4-цианобутил)-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины проявляют свойства ингибиторов адреналина и апоморфина, оказывая нейролептическое, седативное и транквилизирующее действие [115].

8-Фенокси-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины являются агонистами серотониновых рецепторов подтипов 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1F} и ингибируют высвобождение нейропептидов, стимулирующих развитие воспалительных процессов нейрогенной этиологии, что может быть использовано для лечения некоторых острых воспалительных (например ревматоидный полиартрит) или васкулярных заболеваний (например венозная недостаточность), а также поражений кожи (например псориаз) [116–118]. Ряд производных тетрагидро- γ -карболина – антагонисты рецепторов данных подтипов, чем обуславливается их слабый антидепрессантный эффект [119].

С ингибированием 5-НТ₂-рецепторов связываются значительные успехи в лечении шизофрении, и среди производных тетрагидро- γ -карболина было обнаружено немало блокаторов серотониновых рецепторов данного подтипа [120], кроме того, парные антагонисты 5-НТ_{2A}/D₂-рецепторов могут рассматриваться как потенциальные нетипичные антипсихотики [121]. Антагонисты 5-НТ_{2B}- и 5-НТ₇-рецепторов, обнаруженные в ряду тетрагидро- γ -карболинов, могут быть использованы для лечения синдрома повышенной раздражимости толстой кишки и мигрени [122]. В целом, с лигандами (агонистами и антагонистами) серотониновых 5-НТ₂-рецепторов связаны определенные успехи в лечении целого ряда нарушений в работе ЦНС, в том числе привыкание к наркотическим средствам и нарушения сна и поведения [123–125].

Лечение ряда нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера и неправильное пищевое поведение, связывают с 5-НТ_{5A}-подтипом серотониновых рецепторов, для которых существует ряд специфически связывающихся лигандов на основе 5-метил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболина [25, 126]. Фрагменты 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов входят в состав селективных агонистов и антагонистов серотониновых 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2A}-рецепторов [127].

Среди тетрагидро- γ -карболиновых производных были обнаружены также антагонисты серотониновых 5-НТ₆-рецепторов, ответственных за

когнитивную функцию, поскольку они сосредоточены в ЦНС и участвуют в восприятии информации, обучении и запоминании [128], кроме того, 5-НТ₆-рецепторы принимают участие в регуляции таких нейротрансмиттерных систем, как холин-, глутамат-, дофамин- и норадренэргическая системы [129], что позволяет рассматривать данные соединения как потенциальные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний. К таким соединениям относятся например 5-(2-гетарилэтил)- [28], 5-(2-пиридилвинил)- [37] и 8-сульфонилзамещенные тетрагидро-γ-карболины [44]. В качестве антагониста 5-НТ₆ серотониновых рецепторов рассматривается и лекарственное средство Димебон **2** [28, 130], о котором более подробно будет сказано ниже.

Среди тетрагидро-γ-карболиновых производных известен такой препарат, как Алосетрон **63**, являющийся эффективным антагонистом 5-НТ₃ серотониновых рецепторов, сосредоточенных в желудочно-кишечном тракте, который оказывает антиэметический (противорвотный) эффект [131]. Данное лекарственное средство применяется при синдроме раздраженного толстого кишечника, способствуя устранению болевых ощущений и нормализации дефекации. Аналогичным действием обладает 6-фторпроизводное Алосетрона [132].

Серотониновые 5-НТ₃-рецепторы также встречаются и в ЦНС, где они играют важную роль в регуляции настроения, аппетита, психомоторики и памяти, поэтому антагонисты данного типа серотониновых рецепторов могут быть использованы для лечения психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство), тревожных и беспокойных состояний [133], когнитивных нарушений, дефицита внимания и памяти [134, 135], аутизма и иных нарушений, связанных с задержкой умственного развития [136], а также для устранения физической зависимости и привыкания, обусловленных опиатами, бензодиазепинами, алкоголем или никотином [137].

Лечение неврологических и нейропсихических расстройств, в том числе шизофрении, также связано с активацией глутаматных рецепторов NMDA-подтипа путем селективного ингибирования переносчика глицина I типа с помощью соответствующих тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолов [138]. Использование соединений данного класса позволяет модулировать работу Н₃-гистаминовых рецепторов, что также может быть полезным в терапии различных нарушений ЦНС [139].

Производные тетрагидро-γ-карболинов также являются лигандами канабиноидных СВ₁-рецепторов, локализованных в ЦНС, и поэтому могут быть использованы в качестве болеутоляющих средств [140–142]. Известны примеры тетрагидро-γ-карболинов, являющихся агонистами канабиноидных рецепторов СВ₂-подтипа и проявляющих противовоспалительные свойства [89]. Модуляторы канабиноидных СВ₂-рецепторов применяются для лечения респираторных и нереспираторных расстройств, обусловленных лейкоцитарной активностью [90].

Некоторые 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболины проявляют свойства антагонистов CRTH2-рецепторов и поэтому могут применяться для лечения ряда хронических и острых заболеваний, связанных с физиологической активностью простагландина, таких как астма, ринит, аллергический синдром дыхательных путей, аллергический ринобронхит, воспалительные кишечные расстройства, ревматоидный артрит, различные кожные

заболевания (дерматит, крапивница, экзема), систематические нарушения тучных клеток, а также различных расстройств, связанных с увеличением содержания эозинофилов и базофилов в плазме крови [143, 144]. Потенциальными средствами для лечения ревматоидного артрита и нейропатической боли могут быть соединения ряда 2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]-индола – обратимые ингибиторы цистеинпротеазы катепсина К [145].

Среди тетрагидро- γ -карборлинов обнаружены соединения, снижающие секрецию и ингибирующие действие паратгормона (осуществляет регуляцию уровня Ca^{2+} -ионов в плазме крови) и, таким образом, являющиеся потенциальными средствами для лечения остеопороза или гиперпаратиреоза [146].

Ряд тетрагидро- γ -карборлинов проявляет свойства ингибиторов фосфодиэстеразы PDE4, что способствует их использованию для лечения воспалительных и аллергических заболеваний, обусловленных действием этого фермента, в частности астмы и хронической обструктивной болезни легких [147]. Кроме того, известны тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолы, являющиеся селективными ингибиторами p38 α -киназы – фермента, задействованного в патогенезе многих хронических воспалительных заболеваний [148]. Аналогичное применение в медицинской практике могут найти и запатентованные потенциальные антагонисты брадикининовых рецепторов [149].

Следует отметить, что некоторые тетрагидро- γ -карборлины способны ингибировать гистондеацетилазу (HDAC), играющую важнейшую роль в пролиферации и дифференциации клеток, и могут эффективно применяться в терапии онкологических заболеваний [150, 151], а также для лечения сердечной недостаточности и гипертрофии сердечной мышцы [152].

Ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), обнаруженные среди пиридо[4,3-*b*]индолов, подавляют aberrантный ангиогенез, что также успешно применяется в лечении злокачественных новообразований [153].

Известны примеры ингибиторов связывающих жирные кислоты белков IV типа (FABP-4), которые могут быть весьма эффективны в терапии и профилактике сахарного диабета II типа, отличающегося резистентностью к инсулину, ожирения и всего комплекса сопутствующих нарушений обмена веществ [154]. Еще одним подходом к лечению ожирения и связанных с ним заболеваний является использование селективных антагонистов рецепторов меланин-концентрирующего гормона (MCH₁) человека, примеры которых имеются среди рассматриваемого класса соединений [155]. Кроме того, метаболические нарушения могут поддаваться лечению при применении тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолов, проявляющих свойства активаторов 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [156].

Ряд 2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индолов может быть использован в терапии таких нейродегенеративных заболеваний, как хорея Хантингтона [157] и болезнь Альцгеймера [9, 76, 158], в том числе среди них имеются ингибиторы γ -секретазы, принимающей участие в развитии заболевания [159].

Некоторые соединения тетрагидро- γ -карборлинового ряда обладают антипротозойной активностью, в частности по отношению к *Trypanosoma cruzi*, что делает их перспективными средствами для лечения болезни Шагаса (американского трипаносомоза) [160, 161].

Совсем недавно среди производных 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов были обнаружены соединения, предотвращающие проникновение ВИЧ-1 внутрь клетки благодаря связыванию с белком gp120 на поверхности вириона и, возможно, из-за взаимодействия с рецептором CD4 на поверхности клетки, что позволяет использовать их для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа [162, 163].

Для 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов также известны примеры проявления антибрадикининного, холинолитического, местноанестезирующего действия; они способны уменьшать проницаемость капилляров кожи [20] и выступать в качестве антикоагулянтов [164].

Особо стоит отметить, что многие соединения тетрагидро- γ -карболинового ряда обладают широким фармакологическим профилем, т. е. оказывают одновременное действие на несколько биологических мишеней (примеры в работе [43]). Не является исключением и оригинальный отечественный препарат Димебон **2**, который в настоящее время используется в медицинской практике как блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов [165, 166]. Однако установлено, что Димебон проявляет также кардиопротекторные (оказывает умеренное действие на коронарное кровообращение и незначительно влияет на сократимость миокарда) [167] и антиаритмические свойства [168]. Препарат **2** оказывает влияние на процесс передачи нервного импульса, поскольку ингибирует фермент моноаминоксидазу В (МАО-В), участвующую в дезаминировании дофамина, и снижает его метаболизм в подкорковых узлах головного мозга, повышает уровень норадреналина и подавляет дезаминирование дофамина в гипоталамусе, участвуя таким образом в метаболизме катехоламинов в структурах мозга [169]. Для данного лекарственного средства также отмечено антиэметическое и защитное действие при экспериментальном лучевом поражении кожи [20]. Димебон предохраняет нейроны от нейротоксического действия β -амилоида ($EC_{50} = 25$ мкМ), проявляет свойства блокатора кальциевых каналов ($IC_{50} = 57$ мкМ) и ингибирующую активность по отношению к холинэстеразам ($IC_{50} = 7.9$ и 42 мкМ для бутирил- и ацетилхолинэстеразы соответственно) [170], демонстрируя улучшение памяти и познавательной способности, а также является блокатором глутаматных рецепторов NMDA-подтипа ($ED_{50} = 42$ мг/кг), активируя при низких концентрациях АМРА-подтип [171], и оказывает действие на некоторые другие биологические мишени (подробнее выше и в обзоре [2]).

В настоящий момент Димебон запатентован как лекарственное средство, предназначенное для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [9, 158] и хореи Хантингтона [157], и прошёл клинические испытания двойным слепым методом с использованием плацебо, длившиеся в течение 52 недель, проявив свои нейропротекторные свойства: у пациентов отмечено улучшение памяти, пространственной ориентации, практической деятельности и речевых способностей [172]. Однако недавно фармацевтический гигант Pfizer опубликовал

информацию, согласно которой в ходе III фазы клинических испытаний эффективность Димебона как препарата для лечения болезни Альцгеймера по сравнению с плацебо поставлена под сомнение [173, 174].

Гексагидро-γ-карболины

Известно, что производные гексагидро-γ-карболина в целом оказывают угнетающее влияние на ЦНС, что выражается подавлением агрессивных реакций, угнетением двигательной активности и понижением порога болевой чувствительности [175, 176]. Всё это находит применение в терапии аутизма, абулии (безволия), а также шизофрении [177]. Кроме того, эти соединения обладают характерным для нейролептических препаратов свойством – гипотермическим действием – и увеличивают продолжительность действия наркоза, вызываемого тиопенталнатрием [178], и усиливают действие метамфетамина [177].

цис-Производные в основном проявляют психотропное, нейролептическое и антидепрессивное действие [179,180], тогда как *транс*-гексагидро-γ-карболины, помимо нейролептической активности (антагонисты дофаминовых рецепторов) [181, 182], оказывают анальгетическое и седативное действие, обладают анксиолитическими, антипсихотическими, миорелаксантами и гипотензивными свойствами [183, 184], а также могут выступать в качестве транквилизаторов [185]. При этом физиологическое действие, оказываемое производными *транс*-строения, выражено более ярко по сравнению с *цис*-изомерами [182].

На основе гексагидро-γ-карболинов был создан ряд лекарственных препаратов, нашедших применение в медицинской практике. Например, *цис*-2,8-диметил-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро-γ-карболин (Карбидин) эффективен при лечении шизофрении, алкогольных психозов и абстинентных синдромов [186]. Аналогичным действием обладает *цис*-2-[3-(*n*-фторбензоил)пропил]-8-метил-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро-γ-карболин [187].

Лекарственное средство Стобадин – *цис*(–)-2,8-диметил-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро-γ-карболин – проявляет антиаритмические и кардиопротекторные свойства, оказывая антигипоксическое действие на миокард [188], а, кроме того, обладает антиоксидантной активностью [189] (детальное изучение метаболизма Стобадина приведено в работах [190, 191]). Антиоксидантными свойствами обладают также и некоторые другие производные гексагидро-γ-карболина [192]. Стоит отметить, что некоторые производные Стобадина способны ингибировать фермент альдозоредуктазу, что может быть использовано для лечения сахарного диабета [193].

Ряд 1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро-γ-карболинов являются лигандами 5-НТ рецепторов [194], в том числе известен агонист серотониновых рецепторов 5-НТ_{2C}-подтипа, отвечающий за чувство насыщения, который может эффективно применяться для лечения ожирения [195].

Таким образом, необычайно широкий спектр биологической активности гидрированных производных γ-карболинов свидетельствует о большом интересе, проявляемом к соединениям этого класса со стороны органиков-синтетиков, фармакологов и биохимиков, и стимулирует изучение их химических свойств с целью расширения ассортимента новых лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, ХТС, 963 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 777 (2010)].
2. А. В. Ивашенко, О. Д. Митькин, М. Г. Кадиева, С. Е. Ткаченко, *Успехи химии*,

- 79, 325 (2010).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 9-е изд., Медицина, Москва, 1984, т. 1, с. 315.
 4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 12-е изд., Медицина, Москва, 1993, т. 1, с. 383.
 5. *USAN and USP Dictionary of Drugs Names (United States Adopted Names, 1961–1988, current US Pharmacopeia and National Formula for Drugs, and Other Nonproprietary Drug Names)*, 26th Ed., 1989, p. 196.
 6. M. Abou-Gharbi, U. R. Patel, M. B. Webb, J. A. Moyer, T. H. Andree, E. A. Muth, *J. Med. Chem.*, **30**, 1818 (1987).
 7. Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков, *Синтетические лекарственные средства*, под ред. А. Г. Натрадзе, Медицина, Москва, 1983, с. 234.
 8. M. Kitlova, P. Gibela, J. Drimal, *Bratisl. Lek. Listy*, **84**, 542 (1985).
 9. Н. С. Зефирова, А. З. Афанасьев, С. В. Афанасьева, С. О. Бачурин, С. Е. Ткаченко, В. В. Григорьев, М. А. Юровская, В. П. Четвериков, Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, Пат. РФ 2106864; www.espacenet.com
 10. <http://www.prous.com/molecules/default.asp?ID=162>
 11. H. Zinnes, M. L. Schwartz, UK Pat. 1469200; www.espacenet.com
 12. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1123 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 889 (2009)].
 13. Н. К. Кочетков, Н. Ф. Кучерова, И. Г. Жукова, *ЖОХ*, **31**, 924 (1961).
 14. Н. Ф. Кучерова, И. Г. Жукова, Н. Н. Камзолова, М. И. Петрученко, Н. М. Шаркова, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **31**, 930 (1961).
 15. Ф. А. Трофимов, А. Н. Кост, Н. Г. Цышкова, К. С. Шадурский, Е. В. Виноградова, *Хим.-фарм. журн.*, **1**, № 3, 22 (1967).
 16. J. W. Epstein, L. Goldman, US Pat. 3776992; www.espacenet.com
 17. A. Rassat, P. Terech, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **2**, 468 (1981).
 18. А. Н. Кост, М. А. Юровская, А. Б. Беликов, П. Б. Терентьев, *ХГС*, 1050 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 974 (1973)].
 19. M. R. Eftink, Y. Jia, D. Hu, C. A. Ghiron, *J. Phys. Chem.*, **99**, 5713 (1995).
 20. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Ф. А. Трофимов, *ХГС*, 291 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 267 (1973)].
 21. V. Boekelheide, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2132 (1950).
 22. R. R. Burtner, US Pat. 2690441; www.espacenet.com
 23. R. P. Johnson, J. P. Oswald, US Pat. 3419568; www.espacenet.com
 24. C. A. Harbert, J. J. Plattner, W. M. Welch, A. Weissman, B. K. Koe, *J. Med. Chem.*, **23**, 635 (1980).
 25. N. Khorana, A. Purohit, K. Herrick-Davis, M. Teitler, R. A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 717 (2003).
 26. R. P. Johnson, J. P. Oswald, US Pat. 3419568; www.espacenet.com
 27. R. P. Johnson, J. P. Oswald, US Pat. 3448114; www.espacenet.com
 28. 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).
 29. Л. М. Лихошерстов, О. С. Новикова, А. О. Желтова, В. Н. Шибяев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1256 (2005).
 30. R. Grigg, M. Monteith, V. Sridharan, C. Terrier, *Tetrahedron*, **54**, 3885 (1998).
 31. Л. А. Аксанова, Н. М. Шаркова, М. А. Баранова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОрХ*, **2**, 163 (1966).
 32. R. G. W. Spickett, UK Pat. 1058193; www.espacenet.com
 33. Б. З. Аскинази, Л. И. Векшина, Н. А. Коган, Н. Я. Козаринская, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 10, 70 (1981).
 34. Y. Nagai, A. Irie, H. Uno, S. Minami, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1922 (1979).
 35. W. Schliemann, A. Büge, *Pharmazie*, **35**, 203 (1980).
 36. A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, P. G. Baraldi, *Synthesis*, 124 (1976).

37. A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, V. M. Kysil, A. V. Khvat, S. E. Tkachenko, *Arch. Pharm.*, **342**, 740 (2009).
38. J. J. Plattner, C. A. Harbert, J. R. Tretter, US Pat. 4001263; www.espacenet.com
39. C. A. Harbert, J. J. Plattner, W. M. Welch, A. Weissman, B. K. Koe, *Mol. Chem.*, **17**, 38 (1980).
40. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Т. В. Мельникова, О. И. Потанина, *ХГС*, 207 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 191 (1973)].
41. Н. Н. Комзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **34**, 2383 (1964).
42. Б. А. Трофимов, Р. Н. Нестеренко, А. И. Михалева, А. Б. Шапиро, И. А. Алиев, И. В. Яковлева, Г. А. Калабин, *ХГС*, 481 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 393 (1986)].
43. 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).
44. A. V. Ivachtchenko, O. D. Mitkin, S. E. Tkachenko, I. M. Okun, V. M. Kysil, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 782 (2010).
45. М. А. Юровская, И. Л. Родионов, *ХГС*, 1072 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 794 (1981)].
46. J. Sapi, Y. Gréville, J.-Y. Laronze, J. Lévy, *Synthesis*, 383 (1992).
47. H. Zinnes, M. L. Schwartz, US Pat. 3931230; www.espacenet.com
48. K. Diker, M. D. Maindreville, J. Lévy, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3511 (1995).
49. H. Zinnes, M. L. Schwartz, UK Pat. 1469200; www.espacenet.com
50. Warner-Lambert Co., Fr. Pat. 2334351; www.espacenet.com
51. M. E. Lizarzaburu, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4781 (2004).
52. H. R. Snyder, E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1703 (1948).
53. E. Baciocchi, A. Schioli, *J. Chem. Soc., B*, 401 (1968).
54. E. Ebnöther, P. Niklaus, R. Süess, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 629 (1969).
55. C. J. Cattanach, A. Cohen, B. Heath-Brown, *J. Chem. Soc., C*, 359 (1971).
56. K. S. Bhandari, V. Snieckus, *Synthesis*, 327 (1971).
57. F. M. Hershenson, L. Swenton, K. A. Prodan, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2617 (1980).
58. S.-I. Bascop, J. Sapi, J.-Y. Laronze, J. Lévy, *Heterocycles*, **38**, 725 (1994).
59. M. E. Kuehne, J. C. Bohnert, W. G. Bornmann, C. L. Kirkemo, S. E. Kuehne, P. J. Seaton, T. C. Zebovitz, *J. Org. Chem.*, **50**, 919 (1985).
60. M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, C. L. Kirkemo, *J. Org. Chem.*, **44**, 1063 (1979).
61. M. E. Kuehne, P. A. Matson, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.*, **56**, 513 (1991).
62. В. А. Загоревский, Н. Н. Новикова, Н. Ф. Кучерова, И. Д. Силенко, Г. Н. Артемен-ко, С. Г. Розерберг, *ХГС*, 1387 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 1054 (1980)].
63. Y. Tamura, I. Morita, H. Tsubouchi, H. Ikeda, M. Ikeda, *Heterocycles*, **17**, 163 (1982).
64. Y. Tamura, H. Tsubouchi, I. Morita, H. Ikeda, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1937 (1983).
65. A. S. Bailey, A. G. Holton, J. F. Seager, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1003 (1972).
66. A. S. Baley, C. M. Birch, D. Illingworth, J. C. Willmott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1471 (1978).
67. Т. Н. Борисова, Л. Г. Voskresensky, Т. А. Soklakova, Л. Н. Kulikova, А. В. Varlamov, *Mol. Diver.*, **6**, 207 (2003).
68. L. G. Voskresensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.*, 3128 (2004).
69. L. G. Voskresensky, T. N. Borisova, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 18 (2005).
70. Г. С. Гимранова, С. А. Солдагова, Е. Г. Прокудина, А. Т. Солдатенков, К. Б. Полянский, *ЖОрХ*, **44**, 1416 (2008).
71. А. Т. Солдатенков, С. А. Солдагова, Г. С. Гимранова, в кн. *Тезисы Между-*

народной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", Кисловодск, 2009, с. 159.

72. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 123 (1985).
73. H. Möhrle, W. Nestle, G. Westle, *Pharmazie*, **53**, 445 (1998).
74. H. Möhrle, C. Rohn, G. Westle, *Pharmazie*, **61**, 391 (2006).
75. H. Möhrle, W. Nestle, G. Westle, *Pharmazie*, **53**, 741 (1998).
76. D. T. Hung, A. A. Protter, R. P. Jain, S. Dugar, S. Chakravarty, S. O. Bachurin, A. K. Ustinov, B. K. Beznosko, E. F. Shevtsova, V. V. Grigoriev, *Int. Pat. WO2009/055828*; www.espacenet.com
77. А. Б. Шапиро, Б. В. Розынов, Э. Г. Розанцев, Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Н. Н. Новикова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 864 (1971).
78. Э. Г. Розанцев, А. Б. Шапиро, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1123 (1964).
79. Э. Г. Розанцев, А. Б. Шапиро, Н. Н. Комзолова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1100 (1965).
80. А. Б. Шапиро, В. И. Сускина, В. Н. Хрусталева, С. В. Линдемман, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 920 (1996).
81. О. Л. Лазарева, В. И. Сускина, А. Б. Шапиро, А. Н. Щеголихин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 226 (1991).
82. А. Д. Малиевский, С. В. Коротеев, Л. Б. Володарский, А. Б. Шапиро, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2575 (1990).
83. R. D. Clark, A. B. Miller, J. Berger, D. B. Repke, K. K. Weinhardt, B. A. Kowalczyk, R. M. Eglon, D. W. Bonhaus, C.-H. Lee, A. D. Michel, W. L. Smith, E. H. F. Wong, *J. Med. Chem.*, **36**, 2645 (1993).
84. J. Berger, R. D. Clark, *US Pat. 5189041*; www.espacenet.com
85. T. Okegawa, M. Kawamura, *Eur. Pat. 0392663*; www.espacenet.com
86. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. G. North, *US Pat. 5008272*; www.espacenet.com
87. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. C. North, B. J. Price, *US Pat. 5183820*; www.espacenet.com
88. B. Jones, *Drug News Perspect*, **3**, 106 (1990).
89. S. T. Wroblewski, P. Chen, J. Hynes, Jr., S. Lin, D. J. Norris, C. R. Pandit, S. Spergel, H. Wu, J. S. Tokarski, X. Chen, K. M. Gillooly, P. A. Kiener, K. W. McIntyre, V. Patil-koota, D. J. Shuster, L. A. Turk, G. Yang, K. Leftheris, *J. Med. Chem.*, **46**, 2110 (2003).
90. K. Leftheris, R. Zhao, B.-C. Chen, P. Kiener, H. Wu, C. R. Pandit, S. Wroblewski, P. Chen, J. Hynes, M. Longphre, D. J. Norris, S. Spengler, *US Pat. 2002/0119972*; www.espacenet.com
91. R. G. Pertwee, *Pharmacol. Ther.*, **74**, 129 (1997).
92. U. Hörlein, *Chem. Ber.*, **87**, 463 (1954).
93. Н. Ф. Кучерова, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **26**, 3149 (1956).
94. L. Berger, A. J. Corraz, *US Pat. 3409628*; www.espacenet.com
95. L. Berger, A. J. Corraz, *US Pat. 3522262*; www.espacenet.com
96. L. Berger, A. J. Corraz, *US Pat. 3654290*; www.espacenet.com
97. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 12, 33 (2000).
98. L. Berger, A. J. Corraz, *US Pat. 3502688*; www.espacenet.com
99. А. Н. Кост, Е. В. Виноградова, Х. Даут, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **32**, 2050 (1962).
100. V. Vecchiotti, G. D. Clarke, R. Colle, G. Giardina, G. Petrone, M. Sbacchi, *J. Med. Chem.*, **34**, 2624 (1991).
101. V. Vecchiotti, G. Giardina, *US Pat. 4999359*; www.espacenet.com
102. M. A. Abou-Gharbia, *US Pat. 4636563*; www.spacenet.com
103. M. A. Abou-Ghariba, U. R. Patel, R. P. Stein, *US Pat. 4672117*; www.espacenet.com
104. E. Bernstein, D. L. Garmaise, N. P. Plotnikoff, *US Pat. 3687960*; www.espacenet.com
105. D. L. Garmaise, G. Y. Paris, N. P. Plotnikoff, *US Pat. 3705902*; www.espacenet.com
106. E. Bernstein, D. L. Garmaise, N. P. Plotnikoff, *US Pat. 3687961*; www.espacenet.com

107. J. Kraxner, P. Gmeiner, *Synthesis*, 1081 (2000).
108. M. A. Abou-Gharbia, J. P. Yardley, C. O. Tio, Int. Pat. WO8906652; www.espacenet.com
109. W. M. Welch, US Pat. 4044137; www.espacenet.com
110. A. A. Kurland, A. Nagaraju, T. E. Hanlon, *J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 441 (1982).
111. S. S. Massett, H. A. Watson, US Pat. 4467090; www.espacenet.com
112. R. P. Johnson, J. P. Oswald, US Pat. 3466293; www.espacenet.com
113. J. J. Plattner, C. A. Harbert, J. A. Tretter, Ger. Pat. 2514084; www.espacenet.com
114. T. Kumagai, T. Nakamura, Y. Amada, Y. Sekiguchi, Eur. Pat. 1757605; www.espacenet.com
115. A. Langbein, K.-H. Weber, A. Bauer, K. Böke, E. Lehr, F. J. Kuhn, Ger. Pat. 2621729; www.espacenet.com
116. P. Lourtie, Can. Pat. 2564018; www.espacenet.com
117. P. Lourtie, Int. Pat. WO2005/095396; www.espacenet.com
118. P. Lourtie, Int. Pat. WO2007/009485; www.espacenet.com
119. L. Matzen, C. Amsterdam, W. Rautemberg, H. E. Greiner, J. Harting, C. A. Seyfried, H. Böttcher, *J. Med. Chem.*, **43**, 1149 (2000).
120. 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).
121. T. Lee, A. J. Robichaud, K. E. Boyle, Y. Lu, D.W. Robertson, K. J. Miller, L. W. Fitzgerald, J. F. McElroy, B. L. Largent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 767 (2003).
122. H. Yamada, H. Itahana, A. Moritomo, T. Matsuzawa, E. Nozawa, S. Akuzawa, K. Hadara, Eur. Pat. 1923387; www.espacenet.com
123. A. Robichaud, J. M. Fevig, I. S. Mitchell, T. Lee, W. Chen, J. Cacciola, US Pat. 2002/0173503; www.espacenet.com
124. A. Robichaud, J. M. Fevig, I. S. Mitchell, T. Lee, W. Chen, J. Cacciola, US Pat. 2004/0186094; www.espacenet.com
125. A. J. Robichaud, T. Lee, W. Deng, I. S. Mitchell, M. G. Yang, S. Haydar, W. Chen, C. D. McClung, E. J. Calvello, D. M. Zavrotny, US Pat. 2004/0220178; www.espacenet.com
126. N. Khorana, C. Smith, K. Herrick-Davis, A. Purohit, M. Teitler, B. Grella, M. Dukat, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **46**, 3930 (2003).
127. J. Boksza, S. Charakchieva-Minol, B. Duszyńska, R. Bugno, A. Kłodzińska, E. Tatarczyńska, E. Chojnacka-Wójcik, A. J. Bojarski, *Pol. J. Pharmacol.*, **55**, 1013 (2003).
128. C. Gérard, M.-P. Martres, K. Lefèvre, M.-C. Miquel, D. Vergé, L. Lanfumey, E. Doucet, M. Hamon, S. El Mestikavy, *Brain Res.*, **746**, 207 (1997).
129. L. A. Dawson, H. Q. Nguyen, P. Li, *Neuropsychopharmacol.*, **25**, 662 (2001).
130. H. Schaffhauser, J. R. Mathiasen, A. DiCamillo, M. J. Huffman, L. D. Lu, B. A. McKenna, J. Qian, M. J. Marino, *Biochem. Pharmacol.*, **78**, 1035 (2009).
131. A. R. Knaggs, K. M. Cable, R. J. P. Cannell, P. J. Sidebottom, G. N. Wells, D. R. Sutherland, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 477 (1995).
132. P. L. Hartley, T. G. Roberts, L. G. Whitesell, US Pat. 5635513; www.espacenet.com
133. P. C. North, A. W. Oxford, I. H. Coates, P. J. Beswick, US Pat. 4985422; www.espacenet.com
134. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. C. North, M. B. Tyers, Eur. Pat. 0357415; www.espacenet.com
135. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. C. North, M. B. Tyers, US Pat. 5229407; www.espacenet.com
136. N. R. Oakley, I. H. Coates, P. C. North, A. W. Oxford, US Pat. 5225407; www.espacenet.com

137. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. C. North, M. B. Tyers, Eur. Pat. 0357416; www.espacenet.com
138. S. Jolidon, R. Narquizian, R. D. Norcross, E. Pinard, US Pat. 2006/0128713; www.espacenet.com
139. T. M. Caldwell, Y. Gao, Y. Xu, L. Xie, Int. Pat. WO2009/003003; www.espacenet.com
140. Y.-X. Cheng, M. Tomaszewski, Int. Pat. WO2006/101434; www.espacenet.com
141. W. Brown, Z. Liu, M. Tremblay, Z. Wei, Int. Pat. WO2008/036021; www.espacenet.com
142. W. Brown, Z. Liu, M. Tremblay, Z. Wei, Int. Pat. WO2008/036022; www.espacenet.com
143. N. Tanimoto, Y. Hiramatsu, S. Mitsumori, M. Inagaki, Eur. Pat. 1505061; www.espacenet.com
144. H. Fretz, A. Fecher, K. Hilpert, M. Riederer, Int. Pat. WO2005/095397; www.espacenet.com
145. A. G. Dossetter, N. M. Heron, US Pat. 2009/0012077; www.espacenet.com
146. M. G. Kelly, S. Xu, N. Xi, R. Townsend, D. J. Semin, C. Ghiron, T. Coutler, Int. Pat. WO03/099814; www.espacenet.com
147. L. A. Gharat, B. Gopalan, N. Khairatkar-Joshi, Int. Pat. WO2006/064355; www.espacenet.com
148. B. J. Mavunkel, D. Y. Liu, G. F. Schreiner, J. A. Lewicki, US Pat. 6448257; www.espacenet.com
149. D. J. Kyle, B. J. Mavunkel, S. Chakravarty, Z. Lu, US Pat. 5817756; www.espacenet.com
150. S. K. Anandan, X.-Y. Xiao, J. S. Ward, D. V. Patel, Int. Pat. WO2006/088949; www.espacenet.com
151. G. Shapiro, J. Moncuso, T. Pierre, S. Leit, R. Deziel, S. David, C. Richard, Y. A. Chantigny, B. Patrick, Int. Pat. WO2008/055068; www.espacenet.com
152. S. Izumo, S. S. Shetty, Int. Pat. WO2007/021682; www.espacenet.com
153. L. Cao, S. Choi, Y. Moon, N. Tamilarasu, H. Qi, W. J. Lennox, S. Hwang, Int. Pat. WO2006/058088; www.espacenet.com
154. T. Barf, K. Hammer, M. Luthman, F. Lehmann, R. Ringom, Int. Pat. WO2004/063156; www.espacenet.com
155. P. Guzzo, M. D. Surman, A. J. Henderson, M. X. Jiang, M. Hadden, J. Grabowski, Int. Pat. WO2009/089482; www.espacenet.com
156. I. Darwish, J. Yu, H. Hong, R. Singh, S. Thota, X. Xu, Int. Pat. WO2009/076631; www.espacenet.com
157. D. Hung, US Pat. 2007/0117834; www.espacenet.com
158. N. S. Zefirov, A. Z. Afanasiev, S. V. Afanasieva, S. O. Bachurin, S. E. Tkachenko, V. V. Grigoriev, M. A. Jurovskaya, V. P. Chetverikov, E. E. Bukatina, I. V. Grigorieva, US Pat. 6187785; www.espacenet.com
159. G. Galley, A. Goergler, H. Jacobsen, E. A. Kitas, J.-U. Peters, Int. Pat. WO2004/069826; www.espacenet.com
160. W. Abitz, D. F. Morf, H.-A. Brauns, Ger. Pat. 2115738; www.espacenet.com
161. D. L. Garmaise, US Pat. 3652574; www.espacenet.com
162. E. H. Ruediger, D. H. Deon, J. F. Kadow, Int. Pat. WO2005/117868; www.espacenet.com
163. E. H. Ruediger, D. H. Deon, J. F. Kadow, US Pat. 2005/0267130; www.espacenet.com
164. Hoffman – La Roche, BE Pat. 626589; www.espacenet.com
165. И. А. Матвеева, *Фармакология и токсикология*, **46**, № 4, 27 (1983).
166. К. С. Шадурский, И. К. Данусевич, А. Н. Кост, Е. В. Виноградова, Пат. СССР 1138164; www.espacenet.com

167. П. А. Галенко-Ярошевский, О. А. Чеканова, В. В. Скибицкий, С. К. Барташевич, А. И. Ханкоева, Т. И. Поляшова, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **121**, 506 (1996).
168. П. А. Галенко-Ярошевский, Ю. Р. Шейх-Заде, О. А. Чеканова, Е. Р. Мелкумова, С. К. Барташевич, А. И. Ханкоева, Т. И. Поляшова, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **119**, 375 (1995).
169. С. К. Шадурская, А. И. Хоменко, В. А. Переверзев, А. И. Балаклеевский, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **101**, 700 (1986).
170. S. Bachurin, E. Bukatina, N. Lermontova, S. Tkachenko, A. Afanasiev, V. Grigoriev, I. Grigorieva, Yu. Ivanov, S. Sablin, N. Zefirov, *Ann. NY Acad. Sci.*, **939**, 425 (2001).
171. В. В. Григорьев, О. А. Дранный, С. О. Бачурин, *Бюл. эксп. биол. мед.*, **136**, 535 (2003).
172. 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).
173. http://media.pfizer.com/files/news/press_releases/2010/connection_030310.pdf
174. News Briefing, *Nature*, **464**, 146 (2010).
175. Н. К. Барков, Н. Ф. Кучерова, *Хим.-фарм. журн.*, **6**, № 8, 23 (1972).
176. Y. Nagai, H. Uno, M. Shimizu, T. Karasawa, US Pat. 3983239; www.espacenet.com
177. Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Fr. Pat. 2264535; www.espacenet.com
178. Н. К. Барков, Н. Ф. Кучерова, *Хим.-фарм. журн.*, **9**, № 4, 6 (1975).
179. Endo Laboratories, Inc., Fr. Pat. 2253520; www.espacenet.com
180. J. G. Berger, Ger. Pat. 2457305; www.espacenet.com
181. R. Sarges, H. R. Howard, K. M. Donahue, W. M. Welch, B. W. Dominy, A. Weissman, B. K. Koe, J. Bordner, *J. Med. Chem.*, **29**, 8 (1986).
182. W. M. Welch, C. A. Harbert, A. Weissman, B. K. Koe, *J. Med. Chem.*, **29**, 2093 (1986).
183. J. G. Berger, US Pat. 3991199; www.espacenet.com
184. J. G. Berger, Ger. Pat. 2715355; www.espacenet.com
185. W. M. Welch, US Pat. 4224329; www.espacenet.com
186. N. K. Barkov, N. F. Kucherova, N. K. Kochetkov, I. G. Zhukova, N. M. Sharkova, US Pat. 3743740; www.espacenet.com
187. Y. Nagai, A. Irie, Y. Masuda, M. Oka, H. Uno, *J. Med. Chem.*, **22**, 677 (1979).
188. S. Štolc, V. Bauer, L. Beneš, M. Tichý, Swiss Pat. CH651754; www.espacenet.com
189. S. Steenken, A. R. Sundquist, S. V. Jovanovic, R. Crockett, H. Sies, *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 355 (1992).
190. M. Štefek, L. Beneš, M. Jergelová, V. Ščasár, L. Turi-Nagy, P. Kočiš, *Xenobiotica*, **17**, 1067 (1987).
191. M. Štefek, L. Beneš, V. Zelník, *Xenobiotica*, **19**, 143 (1989).
192. L. Rackova, V. Snirc, M. Majekova, P. Majek, M. Stefek, *J. Med. Chem.*, **49**, 2543 (2006).
193. M. Stefek, V. Snirc, P.-O. Djoubissie, M. Majekova, V. Demopoulos, L. Rackova, Z. Bezakova, C. Karasu, V. Carbone, O. El-Kabbani, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 4908 (2008).
194. T. Lee, W. Deng, A. J. Robichaud, US Pat. 2005/0239768; www.espacenet.com
195. L. A. Hobson, W. A. Nugent, S. R. Anderson, S. S. Deshmukh, J. J. Haley III, P. Liu, N. A. Magnus, P. Sheeran, J. P. Sherbine, B. R. P. Stone, J. Zhu, *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 985 (2007).