

О. Д. Митькин¹, А. В. Иващенко^{1,2}, Е. Б. Фролов², С. Е. Ткаченко²,
В. И. Казей¹, И. М. Окунь²

СИНТЕЗ И РАДИОЛИГАНДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРИРОВАННЫХ АЗЕПИНО[4,3-*b*]ИНДОЛОВ

¹ Исследовательский институт химического разнообразия, Химки, Московской обл., Россия; e-mail: mod@chemdiv.com;
² ChemDiv, Inc., San Diego, USA

Обнаружено, что гетероциклические соединения, содержащие индолный фрагмент, представляют собой многообещающий класс потенциальных лекарственных препаратов, поскольку взаимодействуют со многими терапевтически важными мишенями, принадлежащими к различным типам рецепторов клеточных мембран. В настоящей работе описан синтез новых 1,2,3,4,5,6,10*b*-октагидроазепино[4,3-*b*]индолов с широким спектром взаимодействия с терапевтическими мишенями, который был охарактеризован на панели, включающей 66 рецепторов, ферментов и транспортеров нейромедиаторов. Особенности распознавания последних указанными соединениями сопоставлены с таковыми для их биоизостерических аналогов, диазолином I и ДимебономTM II, являющимися 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолами, а также для 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,3-*b*]индолов VIII и X. Обнаружено, что разные терапевтические мишени демонстрируют неодинаковый уровень чувствительности при распознавании *цис*- и *транс*-изомеров исследованных структур. Новые соединения проявляют средство преимущественно к H_1 -гистаминным и 5-HT_{2C}-серотониновым рецепторам.

Ключевые слова: азепиноиндолы, димебон, диазолин, гистаминовые рецепторы, серотониновые рецепторы

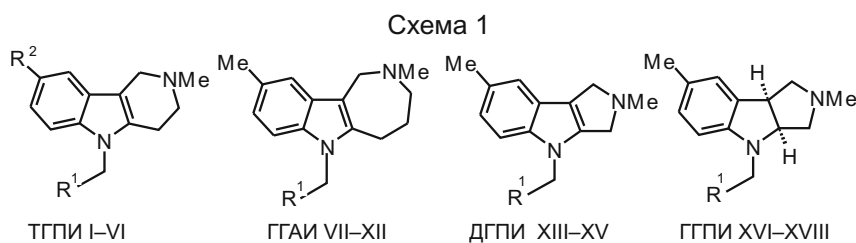
2,3,4,5-Тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индолы (ТГПИ) представляют собой весьма перспективную группу потенциальных препаратов-кандидатов для лечения различных болезней [1]. Наиболее известными из них являются представители первого поколения антигистаминных лекарств — диазолин (I) [2, 3] и димебон (II) [4 – 6]. Указанные препараты, благодаря их высокому сродству (нанолярный диапазон действующих концентраций), нашли широкое применение в качестве антагонистов H_1 -гистаминных рецепторов. Несмотря на выраженные антигистаминные свойства, соединения I и II при более высоких концентрациях проявили также активность по отношению к другим терапевтическим мишеням (рис. 1).

Недавно мы сообщили о синтезе новых биоизостерических аналогов диазолина (I) и димебона (II) (схема 1), содержащих различные шаблоны: ТГПИ (III – VI) [7, 8], 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,3-*b*]индолов (ГГАИ, VII – XII) [9 – 13], 1,2,3,4-тетрагидро-

1*H*-пирроло[3,4-*b*]индолов (ТГПирри, XIII – XV) [14], и 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло[3,4-*b*]индолов (ГГПИ, XVI – XVII) [14]. Обнаружено, что некоторые из описанных аналогов также являются эффективными антагонистами H_1 -рецепторов.

Ранее мы установили, что ТГПИ I [15] и II [16] демонстрируют широкий спектр взаимодействия с многочисленными терапевтическими мишенями, включая рецепторы, связанные с G белками (GPCR), ионные каналы и транспортеры нейромедиаторов (рис. 1).

Следует отметить, что, несмотря на большое количество известных сегодня лекарственных средств, основанных на производных индола, профиль биологической активности (ПБА) был установлен лишь для достаточно узкого круга соединений, ограниченного структурами типа I – XVIII (схема 1). Поэтому в настоящей работе мы описываем (схемы 2, 3) синтез первых представителей ранее не известного ряда 1,2,3,4,5,5*a*,6,10*b*-октагидроазепино[4,3-*b*]индолов



I: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$. II: $R^1 = 6\text{-Me-Py-3-yl-CH}_2$, $R^2 = \text{Me}$. III: $R^1 = \text{Py-2-yl-CH}_2$, $R^2 = \text{Me}$. IV: $R^1 = \text{Py-3-yl-CH}_2$, $R^2 = \text{Me}$. V: $R^1 = \text{Py-4-yl-CH}_2$, $R^2 = \text{Me}$. VI: $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = \text{Me}$. VII: $R^1 = \text{Ph}$. VIII: $R^1 = 6\text{-Me-Py-3-yl-CH}_2$. IX: $R^1 = \text{Py-2-yl-CH}_2$. X: $R^1 = \text{Py-3-yl-CH}_2$. XI: $R^1 = \text{Py-4-yl-CH}_2$. XII: $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$. XIII: $R^1 = 6\text{-Me-Py-3-yl-CH}_2$. XIV: $R^1 = \text{Py-2-yl-CH}_2$. XV: $R^1 = \text{Py-4-yl-CH}_2$. XVI: $R^1 = 6\text{-Me-Py-3-yl-CH}_2$. XVII: $R^1 = \text{Py-2-yl-CH}_2$. XVIII: $R^1 = \text{Py-4-yl-CH}_2$. Py = пиридин

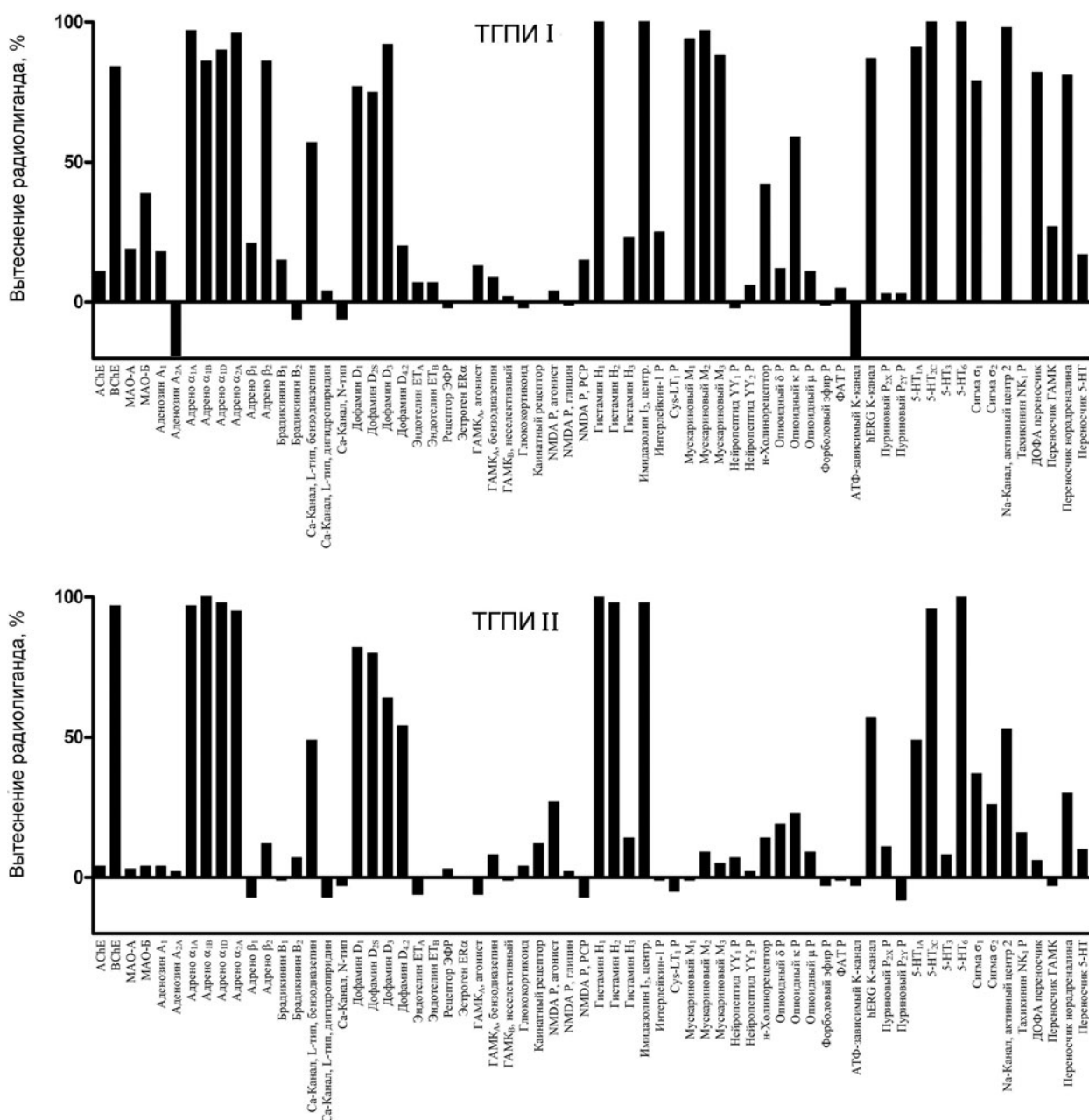


Рис. 1. Мишень-специфические ПБА диазолина I [15] и Димебона™ II [16]. Эффективность вытеснения радиолигандов из их комплексов с соответствующими мишенями измерено при концентрации соединений 10 мкМ.

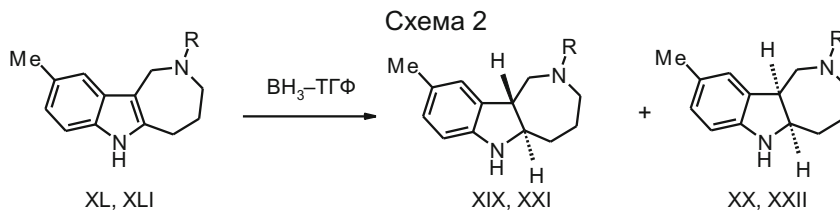
(ОГАИ) XIX – XXXIX. Мишень-специфические ПБА для ОГАИ были нами сопоставлены с таковыми для ранее описанных индоллов, аннелированных азепином (ГГАИ), пиридином (ТГПИ) и пирролом (ТГПИрИ и ГГПИ).

Исходные соединения, *транс*-2,9-диметил-ОГАИ (XIX и XXI) и *цис*-2,9-диметил-ОГАИ (XX и XXII), были синтезированы (схема 2) восстановлением 2,9-диметил-ГГАИ (XL и XLI) комплексом боран-ТГФ.

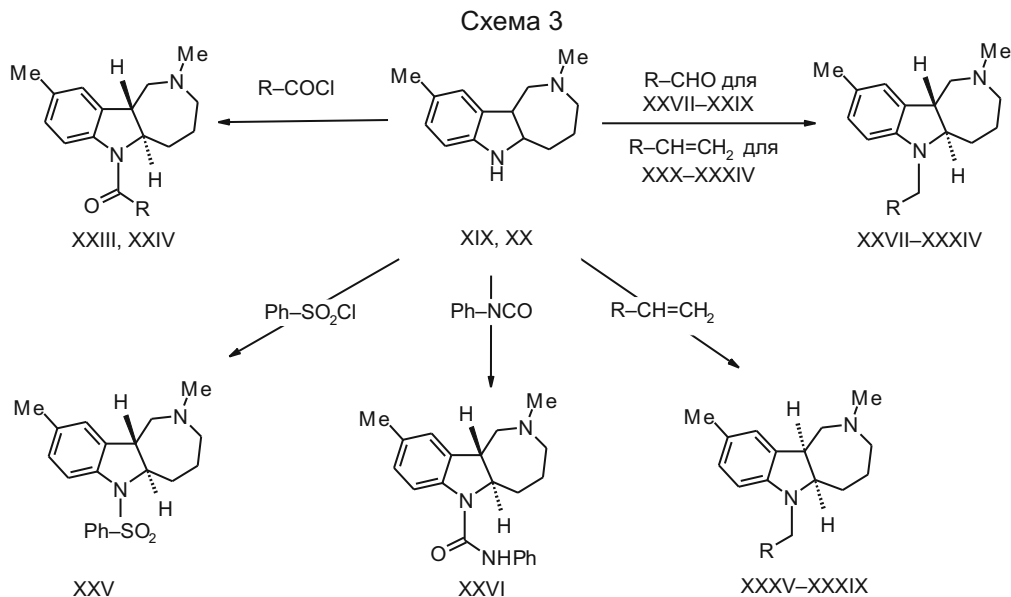
Восстановление (схема 2) приводит к образованию смесей *цис*- и *транс*-изомеров. Так, из соединения XL в соотношении 3,5:1 были получены *транс*- и *цис*-2,9-диметил-ОГАИ (XIX и XX), а из соединения

XLI — смесь (1:1) *транс*- и *цис*-9-метил-ОГАИ (XXI и XXII). Данные смеси удалось разделить с помощью ВЭЖХ либо колоночной хроматографии. В то же время при восстановлении ГГАИ (XL и XLI) с помощью NaBH_3CN в среде трифторуксусной кислоты получены исключительно *цис*-2,9-диметил-ОГАИ (XX) и *цис*-9-метил-ОГАИ (XXII) соответственно. Отметим, что подобные результаты наблюдались при восстановлении ТГПИ [17 – 19] и ранее.

Структурные особенности синтезированных ОГАИ XIX – XXII установлены с помощью двухмерной NOESY ЯМР спектроскопии. Как и ожидалось, в спектре *цис*-2,9-диметил-ОГАИ XX отмечено сильное взаимодействие между протонами 5a-H (3,77 м. д.) и



XL, XIX, XX, R = Me. XLI, XXI, XXII, R = H.



XXIII, R = Me. XXIV, XXVII, R = Ph. XXVIII, R = 3-HO-5-HOCH₂-2-CH₃-Py-4-yl. XIX, R = 4-HO₂CC₆H₄-. XXX, XXXV, R = 6-CH₃-Py-3-yl-CH₂-. XXXI, XXXVI, R = Py-2-yl-CH₂-. XXXII, XXXVII, R = Py-3-yl-CH₂-. XXXIII, XXXVIII, R = Py-4-yl-CH₂-. XXXIV, XXXIX, R = EtO₂CCH₂-.

10b-H (4,10 м. д.), в то время как в спектре *транс*-изомера XIX имеет место лишь очень слабое взаимодействие между соответствующими протонами при 3,22 и 3,88 м. д. Аналогично, в спектрах *цис*-XXII и *транс*-9-метил-ОГАИ XXI наблюдается сильное взаимодействие протонов 5a-H (3,60 м. д.) и 10b-H (4,12 м. д.) у *цис*-изомера и очень слабое взаимодействие протонов (3,18 и 3,78 м. д.) для *транс*-изомера.

Нами изучены некоторые превращения 2,9-диметил-ОГАИ (XIX и XX) (схема 3), приводящие как к соединениям XXVII, XXXIV, XXXIX (биоизостерические аналоги I), так и соединениям XXX - XXXIII, XXXV - XXXVIII (биоизостерические аналоги II).

Индивидуальные изомеры 2,9-диметил-ОГАИ (XIX и XX), полученные по схеме 2, проявили реакционную способность, близкую к таковой у анилинов. Так, *транс*-изомер XIX легко реагирует с ацилхлоридами, сульфохлоридами и изоцианатами, образуя соответствующие 6-замещенные *транс*-ОГАИ XXIII - XXVI. Восстановительное аминирование XIX приводит к 6-замещенным *транс*-ОГАИ XXVII - XXIX, а присоединение ОГАИ XIX и XX по Михаэлю к винилпиридинам — к 6-замещенным *транс*-ОГАИ XXX-XXXIII и *цис*-ОГАИ XXXV-XXXVIII соответственно. Этил-(ОГАИ-6-ил)-3-пропионаты (XXXIV и XXXIX)

были синтезированы при 90 °C в среде ДМСО с использованием изомеров XIX и XX, этилакрилата и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундецен-7-ена в качестве катализатора.

6-Замещенные-ОГАИ XXX, XXXII, XXXV, XXXVII получены пиридилэтированием соединений XIX и XX 3-винил- и 5-метил-3-винилпиридинами при 110 °C в суперосновной (ДМСО — 60 % КОН) среде, а 6-замещенные ОГАИ XXXI, XXXIV, XXXVI, XXXVIII — пиридилэтированием ОГАИ XIX и XX 2- и 4-винилпиридинами при 80 °C в кислой (AcOH — EtOH) среде.

Структуры синтезированных ОГАИ XXIII - XXXIX подтверждены с помощью хроматома- (LC — MS анализ) и ¹H ЯМР спектроскопии (табл. 1). Как установленные (LC — MS) молекулярные массы ионов, так и величины химических сдвигов протонов в ¹H ЯМР спектрах соответствуют ожидаемым соединениям.

Мы исследовали ПБА ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII в концентрации 10 мкМ на панели из 66 терапевтических мишеней, включая набор ферментов, GPCR, ионных каналов и транспортеров.

Подобно ТГПИ I и II (рис. 1), ОГАИ XXX, XXXV (рис. 2) и XXXII, XXXVII (рис. 3) ингибируют бутирилхолинэстеразу (BChE) (на 45 - 98 %), но были не

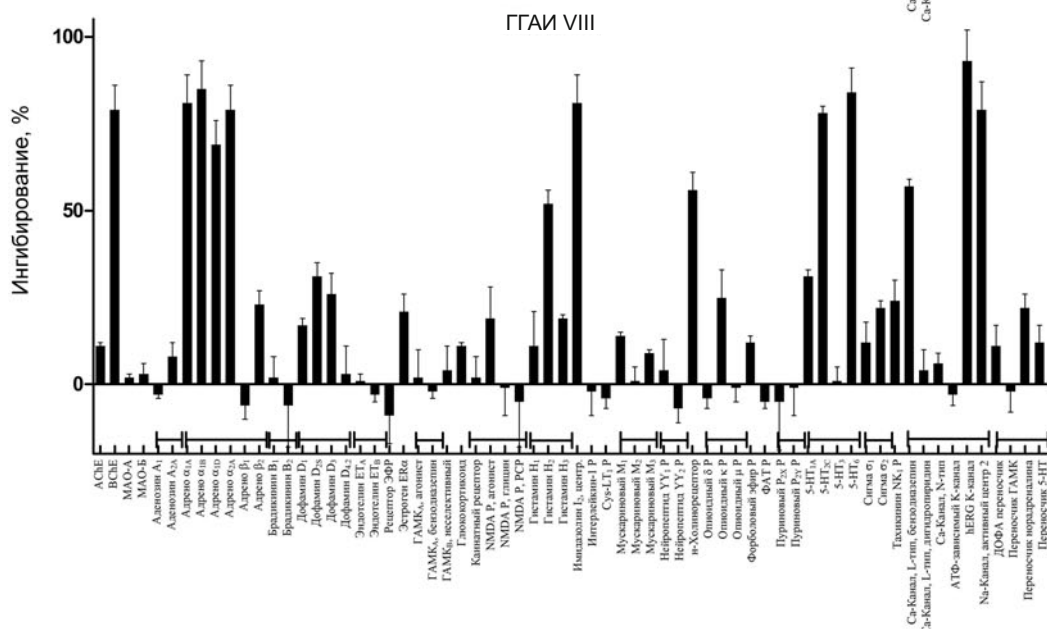
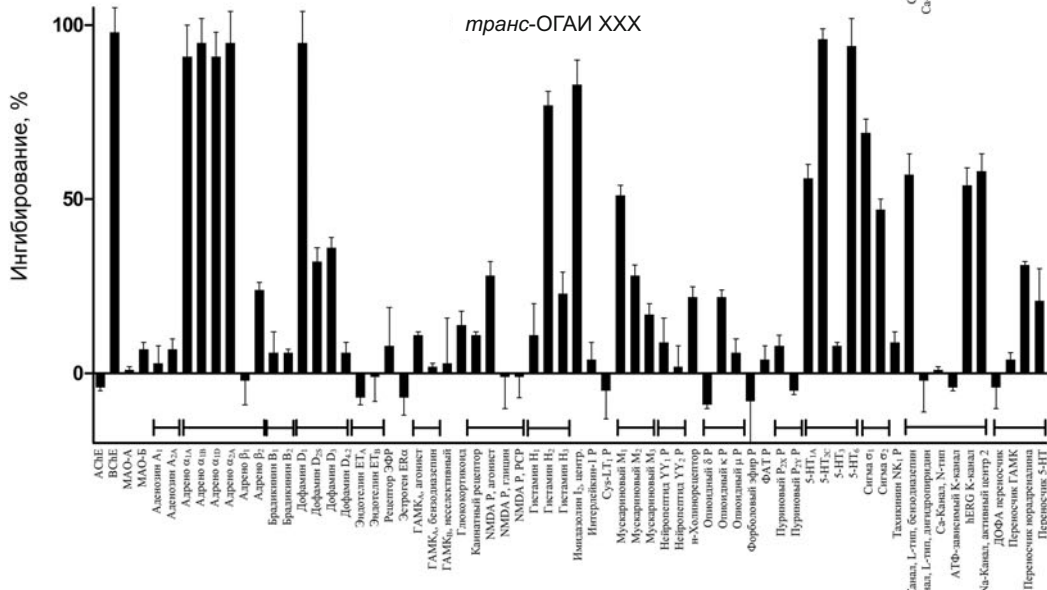
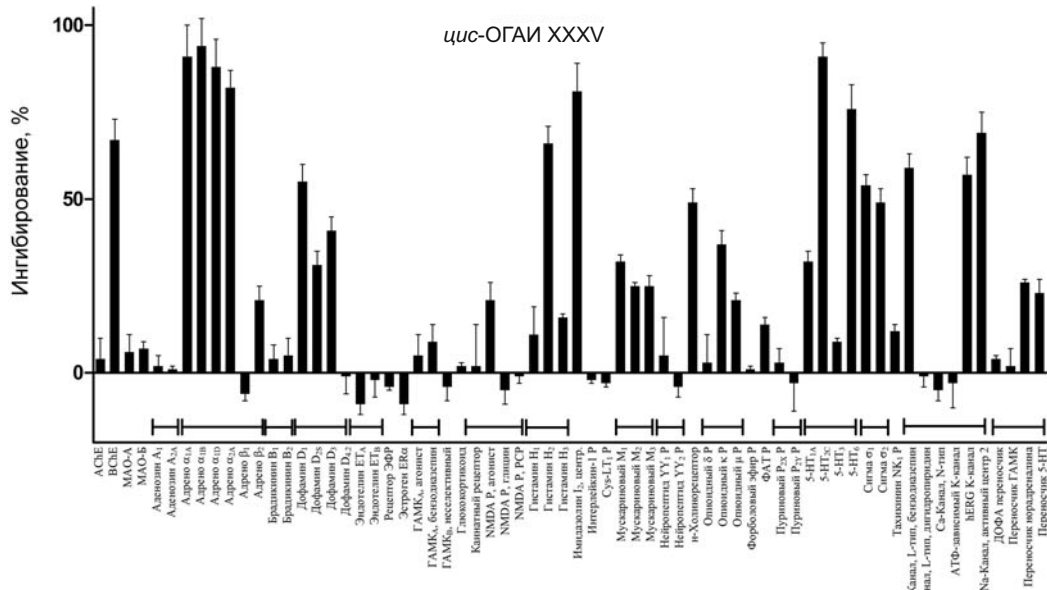


Рис. 2. Мишень-специфические ПБА *транс*- (XXX) и *цис*- (XXXV) 2,9-диметил-6-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]замещенных ОГАИ и их ненасыщенного аналога, ГГАИ VIII; измерялись при концентрациях соединений 10 мкМ. Приведены средние значения \pm стандартные отклонения эксперимента, выполненного в 2 повторах.

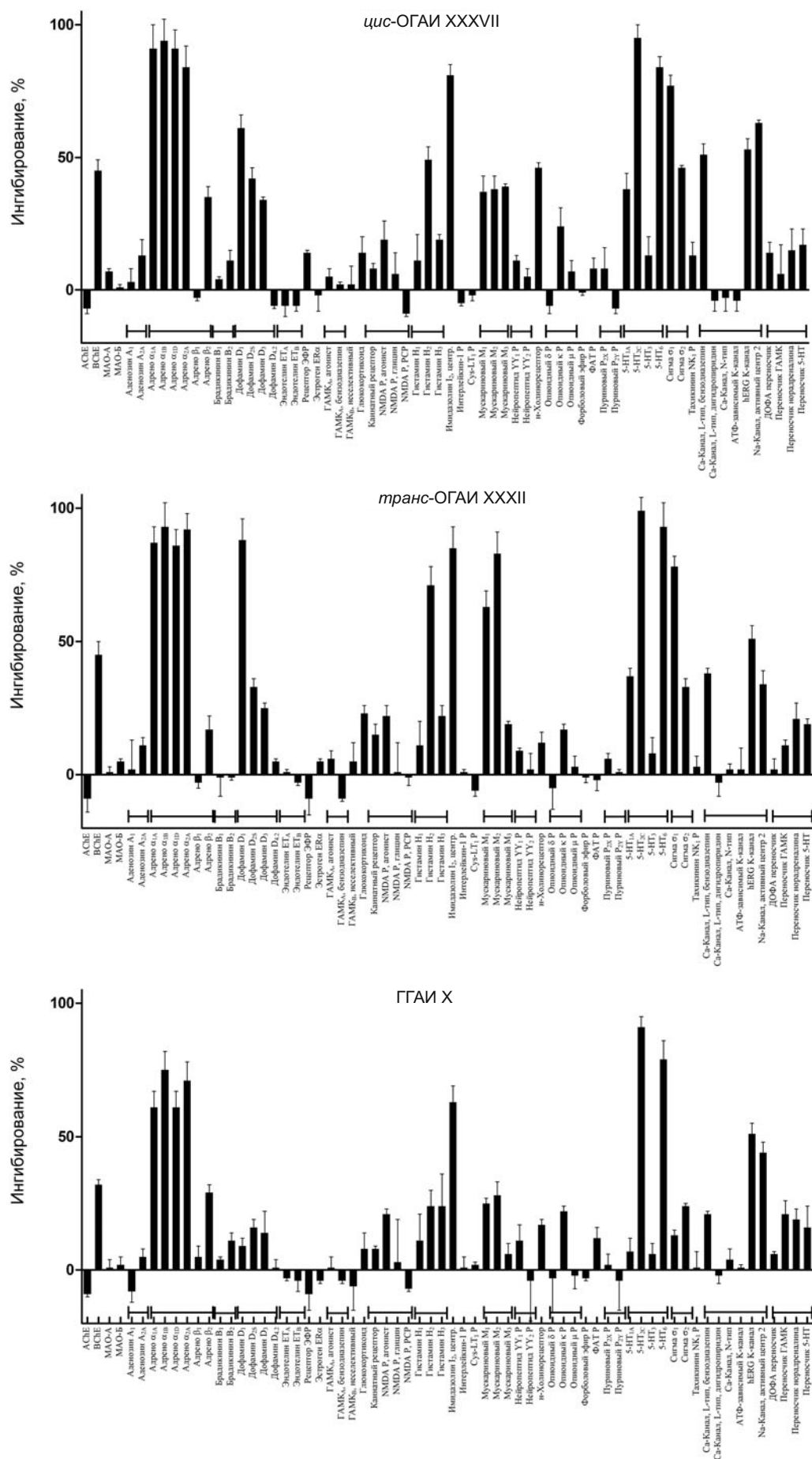
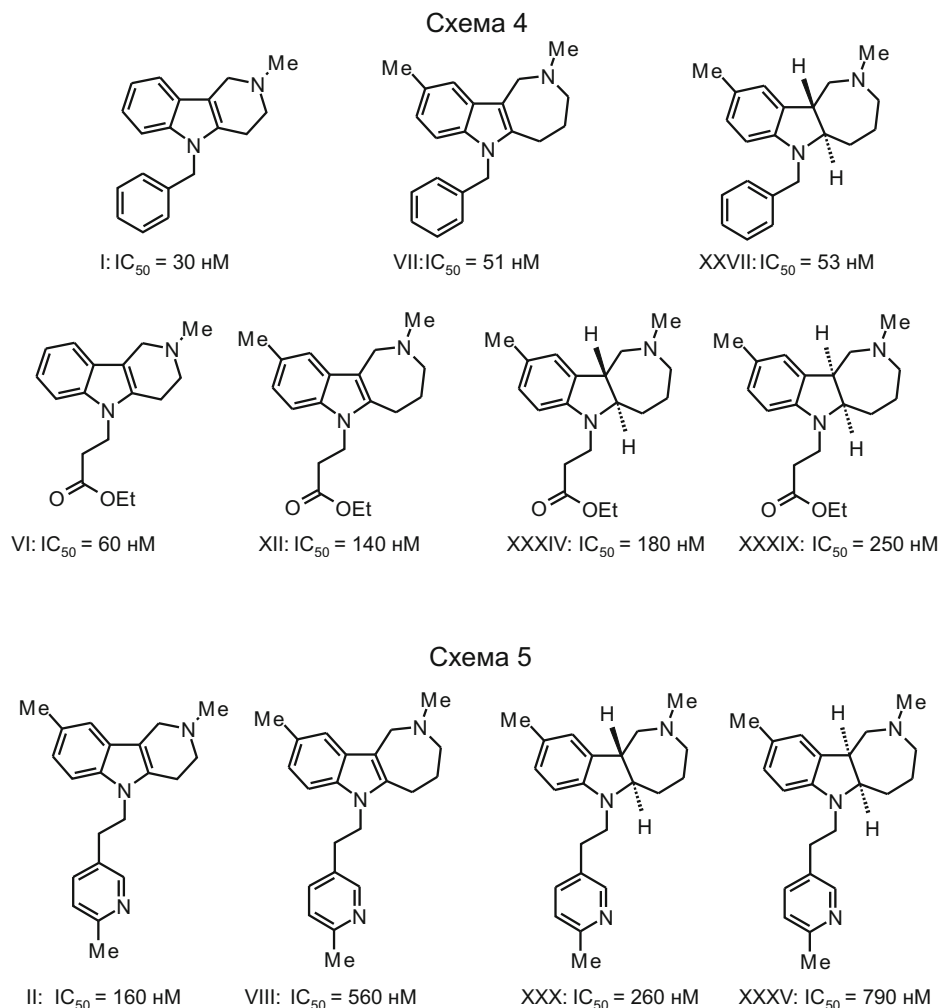


Рис. 3. Мишень-специфические ПБА *транс*- (XXXII) и *цис*- (XXXVII) 2,9-диметил-6-[2-(6-пиридин-3-ил)этил]замещенных ОГАИ и их ненасыщенного аналога, ГГАИ X; измерялись при концентрациях соединений 10 мкМ. Приведены средние значения ± стандартные отклонения эксперимента, выполненного в двух повторах.

LC — MS и ¹H ЯМР спектры синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | LC — MS (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ или DMSO-d ₆ , δ, м. д., J, Гц) |
|------------|---|---|
| XIX | C ₁₄ H ₂₀ N ₂ | 217, 6,85 (д, 1H, J 10,4), 6,82 (с, 1H), 6,54 (д, 1H, J 10,4), 3,88 (дт, 1H, J ₁ 14,0, J ₂ 6,0), 3,19 – 3,32 (м, 2H), 2,44 – 2,80 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,71 – 1,98 (м, 3H) |
| XX | C ₁₄ H ₂₀ N ₂ | 217, 6,84 (м, 2H), 6,49 (д, 1H, J 11,2), 4,10 (дт, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 6,6), 3,77 (дт, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 4,8), 2,97 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,91 (м, 1H), 1,64 – 1,84 (м, 3H) |
| XXI | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ | 203, 6,80 – 6,82 (д, 1H, J 7,1), 6,77 (с, 1H), 6,51 (д, 1H, J 7,1), 3,75 – 3,81 (м, 1H), 3,61 – 3,66 (м, 1H), 3,15 – 3,22 (м, 1H), 2,81 – 2,95 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,10 – 2,16 (м, 1H), 1,70 – 1,87 (м, 2H), 1,57 – 1,65 (м, 1H) |
| XXII | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ | 203, 6,80 – 6,82 (м, 2H), 6,45 – 6,47 (м, 2H), 4,09 – 4,14 (м, 1H), 3,57 – 3,63 (м, 1H), 3,16 – 3,20 (м, 1H), 2,93 – 3,00 (м, 2H), 2,69 – 2,75 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,75 – 1,87 (м, 3H), 1,48 – 1,57 (м, 1H), ¹³ C ЯМР: 148,35, 130,49, 127,91, 127,26, 124,67, 108,47, 62,41, 51,98, 51,13, 48,96, 33,01, 28,26, 20,66 |
| XXIII | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O | 259, 7,70 (уш. м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, J 8,4), 4,35 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,26 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,57 (м, 1H) |
| XXIV | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O | 321, 7,56 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J 8,4), 6,51 (уш. с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,48 (дт, 1H, J ₁ 10,2, J ₂ 4,4), 3,50 (м, 1H), 3,33 (уш. м, 1H), 2,76 (уш. м, 1H), 2,54 (уш. м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (уш. м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,77 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,50 (м, 1H) |
| XXV | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S | 357, 7,77 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,45 (д, 1H, J 8,2), 7,01 (д, 1H, J 8,2), 6,91 (с, 1H), 3,79 (дт, 1H, J ₁ 10,0, J ₂ 4,4), 3,31 (дт, 1H, J ₁ 10,0, J ₂ 4,4), 3,09 (дд, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,0), 2,70 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,05 (т, 1H, J 10,8), 1,81 (м, 3H) |
| XXVI | C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O | 336, 9,08 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,27 (м, 3H), 6,99 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,92 (д, 1H, J 8,4), 4,44 (дт, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 4,2), 3,37 (дт, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 4,2), 3,26 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,56 (уш. м, 1H), 2,54 (уш. м, 1H), 2,51 (уш. м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,53 (м, 1H) |
| XXVII | C ₂₁ H ₂₆ N ₂ | 307, 7,30 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,74 (д, 1H, J 8,0), 6,28 (д, 1H, J 8,0), 4,35 (AB сис., 1H, J 16,0), 4,04 (AB сис., 1H, J 16,0), 3,42 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 3,21 (дд, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,8), 3,14 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,66 (дд, 1H, J ₁ 13,2, J ₂ 8,8), 2,40 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,54 (м, 1H) |
| XXVIII | C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ | 351, 7,82 (д, 2H, J 8,0), 7,27 (д, 2H, J 8,0), 6,78 (с, 1H), 6,74 (д, 1H, J 8,0), 6,26 (д, 1H, J 8,0), 4,35 (AB сис., 1H, J 16,0), 4,06 (AB сис., 1H, J 16,0), 3,42 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 3,22 (дд, 1H, J ₁ 11,2, J ₂ 4,8), 3,15 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,67 (дд, 1H, J ₁ 13,0, J ₂ 9,0), 2,42 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (уш. м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,55 (м, 1H) |
| XXIX | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 368, 10,25 (уш. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,81 (д, 1H, J 8,0), 6,35 (д, 1H, J 8,0), 5,12 (уш. с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,36 (AB сис., 1H, J 16,0), 4,30 (AB сис., 1H, J 16,0), 3,37 (дт, 1H, J ₁ 10,6, J ₂ 4,4), 3,20 – 3,31 (м, 2H), 2,69 (дд, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 9,0), 2,45 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,54 – 1,72 (м, 2H) |
| XXX | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ | 336, 8,32 (д, 1H, J 2,0), 7,58 (дд, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 2,0), 7,15 (д, 1H, J 7,6), 6,81 (д, 1H, J 8,0), 6,77 (с, 1H), 6,39 (д, 1H, J 8,0), 3,44 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,8), 3,11 – 3,30 (м, 3H), 3,04 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,73 (м, 1H), 2,63 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,41 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,65 – 1,83 (м, 2H), 1,40 (м, 1H) |
| XXXI | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,58 (ддд, 1H, J ₁ 4,8, J ₂ 1,6, J ₃ 0,4), 7,58 (дт, 2H, J ₁ 7,6, J ₂ 1,6), 7,16 (д, 1H, J 7,6), 7,13 (ддд, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 4,8, J ₃ 1,0), 6,90 (д, 1H, J 8,0), 6,81 (с, 1H), 6,43 (д, 1H, J 8,0), 3,42 – 3,56 (м, 3H), 3,29 (дд, 1H, J ₁ 11,2, J ₂ 4,4), 3,20 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,99 (м, 2H), 2,73 (дд, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 8,6), 2,60 (т, 1H, J 8,0), 2,48 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,51 (м, 1H) |
| XXXII | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,50 (д, 1H, J 1,6), 8,48 (дд, 1H, J ₁ 4,8, J ₂ 1,6), 7,54 (д, 1H, J 7,6), 7,23 (дд, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 4,8), 6,92 (д, 1H, J 8,0), 6,82 (с, 1H), 6,37 (д, 1H, J 8,0), 3,54 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 3,29 (м, 3H), 3,21 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,83 (т, 2H, J 7,6), 2,74 (дд, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 9,0), 2,63 (т, 1H, J 10,8), 2,51 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,51 (м, 1H) |
| XXXIII | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,52 (д, 2H, J 5,6), 7,15 (д, 2H, J 5,6), 6,89 (д, 1H, J 8,0), 6,86 (с, 1H), 6,28 (д, 1H, J 8,0), 3,79 (дт, 1H, J ₁ 9,6, J ₂ 5,2), 3,66 (дт, 1H, J ₁ 9,6, J ₂ 3,2), 3,24 – 3,42 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,60 – 2,72 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (м, 4H), 2,07 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,60 (м, 2H) |
| XXXIV | C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ | 317, 6,90 (д, 1H, J 8,0), 6,80 (с, 1H), 6,42 (д, 1H, J 8,0), 4,14 (кв, 2H, J 7,2), 3,36 – 3,51 (м, 3H), 3,29 (дд, 1H, J ₁ 11,4, J ₂ 4,6), 3,21 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 2,75 (дд, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 8,6), 2,59 (т, 1H, J 11,2), 2,53 (т, 2H, J 7,4), 2,49 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,26 (т, 3H, J 7,2) |
| XXXV | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ | 336, 8,31 (д, 1H, J 2,0), 7,56 (дд, 1H, J ₁ 8,0, J ₂ 2,0), 7,15 (д, 1H, J 7,6), 6,78 (с, 1H), 6,76 (д, 1H, J 8,0), 6,27 (д, 1H, J 7,6), 3,74 (дт, 1H, J ₁ 9,6, J ₂ 5,2), 3,50 (дт, 1H, J ₁ 9,6, J ₂ 4,4), 3,30 (дд, 1H, J ₁ 9,6, J ₂ 4,2), 3,13 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,48 (м, 2H) |
| XXXVI | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,57 (д, 1H, J 4,4), 7,58 (дт, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 1,6), 7,14 (м, 2H), 6,87 (д, 1H, J 7,6), 6,84 (с, 1H), 6,33 (д, 1H, J 7,6), 3,79 (дт, 1H, J ₁ 9,8, J ₂ 5,6), 3,64 (дт, 1H, J ₁ 9,8, J ₂ 3,2), 3,55 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 2,97 (м, 3H), 2,66 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,59 (м, 2H) |
| XXXVII | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,49 (м, 2H), 7,53 (д, 1H, J 7,6), 7,23 (дд, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 4,8), 6,88 (д, 1H, J 8,4), 6,86 (с, 1H), 6,28 (д, 1H, J 7,6), 3,78 (дт, 1H, J ₁ 10,0, J ₂ 5,2), 3,66 (дт, 1H, J ₁ 10,0, J ₂ 3,2), 3,36 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (м, 2H) |
| XXXVIII | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ | 322, 8,52 (д, 2H, J 6,0), 7,16 (д, 2H, J 6,0), 6,92 (д, 1H, J 7,6), 6,82 (с, 1H), 6,37 (д, 1H, J 7,6), 3,53 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,4), 3,26 – 3,34 (м, 3H), 3,21 (дт, 1H, J ₁ 10,8, J ₂ 4,8), 2,81 (м, 2H), 2,74 (дд, 1H, J ₁ 13,4, J ₂ 9,0), 2,63 (т, 1H, J 11,0), 2,50 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,53 (м, 1H) |
| XXXIX | C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ | 317, 6,87 (д, 1H, J 8,0), 6,84 (с, 1H), 6,32 (д, 1H, J 8,0), 4,13 (кв, 2H, J 7,2), 3,76 (дт, 1H, J ₁ 9,8, J ₂ 5,2), 3,64 (дт, 1H, J ₁ 9,8, J ₂ 3,2), 3,51 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,51 (т, 2H, J 7,4), 2,41 (с, 3H), 2,28 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,26 (т, 3H, J 7,2) |



активны ни на ацетилхолинэстеразе (AChE), ни на моноаминоксидазах А и Б (МАО-А и МАО-Б). *транс*-Изомер XXX проявляет себя как более эффективный ингибитор BChE (98,7%), чем его *цис*-аналог XXXV (67,6%), а ОГАИ XXXII и XXXVII, являющиеся менее эффективными ингибиторами BChE (45,5%), стереоселективности не проявляют.

ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII, как и их биоизостерические аналоги, ГГАИ VIII и X (рис. 2, 3), а также ТГПИ I и II (рис. 1), эффективно взаимодействовали с α -адренергическими (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} и α_{2A}) рецепторами. При этом последние не различали *цис*- и *транс*-изомеры ОГАИ и были еще менее чувствительными к ненасыщенным аналогам VIII и X. Сродство ОГАИ XXXII к α_{1A} адренергическому рецептору ($1/K_i$), оцененное из концентрационных кривых ингибирования, было в 2 раза выше по сравнению с таковым для ГГАИ X (табл. 2), что согласуется с данными по ингибированию связывания радиомеченного лиганда, измеренному при концентрации 10 мкМ.

Из всех изученных дофаминовых рецепторов, ОГАИ XXX, XXXV (рис. 2) и XXXII, XXXVII (рис. 3) заметно взаимодействуют (ингибирование связывания радиолганда > 50%) только с рецептором D₁. В отличие от α -адренергических рецепторов, рецептор D₁ проявляет определенную стереоизомерную селектив-

ность — *цис*-ОГАИ XXXV и XXXVII оказались менее эффективными конкурентами радиомеченного лиганда по сравнению с их *транс*-аналогами XXX и XXXII.

ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII (рис. 2, 3), а также ТГПИ I и II (рис. 1) являются активными конкурентами I₂-имидазолинового рецептора, при этом рецептор не проявлял стереоизомерического предпочтения.

ОГАИ XXX, XXXII, XXXV, и XXXVII, так же, как и их ненасыщенные аналоги ГГАИ VIII и X, практически не взаимодействуют с M₃-мускариновым рецептором и умеренно конкурируют за M₁ и M₂ рецепторы (рис. 2 и 3). Отмечается слабая стереоселективность во взаимодействии *транс*-ОГАИ XXX и XXXII с рецептором M₁ по сравнению с *цис*-аналогами XXXV и XXXVII. В случае рецептора M₂ лишь *транс*-ОГАИ XXXII заметно вытесняет радиолганда (83,8% при 10 мкМ), с K_i = 0,387 мкМ (табл. 2), тогда как остальные лиганды активность не проявляют. Заместители в ТГПИ, по всей видимости, играют существенную роль в появлении сродства к мускариновым рецепторам. Так, соединение I, содержащее бензильный фрагмент, связанный с индольным кольцом, проявляет высокую активность (рис. 1) относительно всех 3 изученных (M₁, M₂, и M₃) мускариновых рецепторов. В то же время его 6-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]аналог II, а

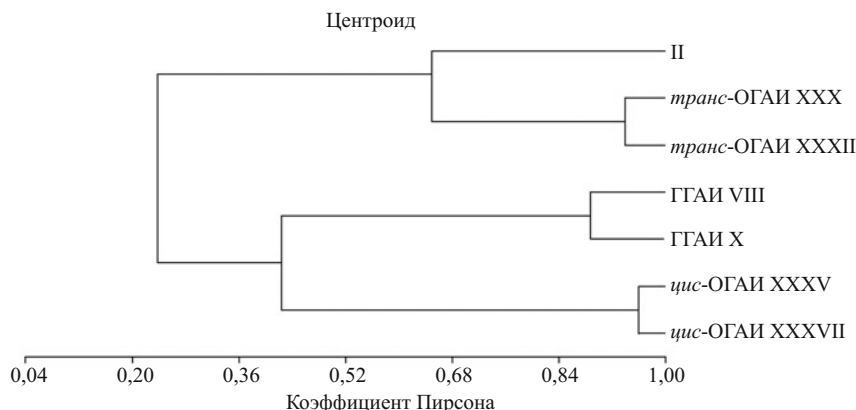


Рис. 4. Кластерный анализ ПБА для серии биоизостерических аналогов II: ГГАИ VIII, X и ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII.

также 6-(2-пиридин-3-илэтил)- и 6-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]замещенные ГГАИ VIII и X (рис. 2, 3) ни с одним из указанных рецепторов не взаимодействуют.

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор проявляет умеренное сродство к ОГАИ — преимущественно к *цис*-конформерам изученных соединений. Так, *цис*-ОГАИ XXXV и XXXVII вытесняют 46 – 49 % радиолиганда, в то время как *транс*-изомеры XXX и XXXII менее активны (вытеснение составляет лишь 12 – 22 %).

Ни один из ОГАИ не взаимодействует с 5-НТ₃ рецептором (рис. 2, 3), являющимся лиганд-управляемым ионным каналом. ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII являются слабыми конкурентами за 5-НТ_{1A} рецептор, но проявляют намного большее сродство к 5-НТ_{2C} и 5-НТ₆ рецепторам. Все исследованные ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII при концентрации 10 мкМ показывают 76 – 100 % конкурентное вытеснение соответствующих радиолигандов из их комплексов с этими рецепторами (рис. 2 и 3). Ненасыщенные ГГАИ VIII и X несколько менее активны, чем соответствующие *транс*-аналоги. Действительно, как следует из табл. 2, величина K_i связывания с 5-НТ_{2C} рецептором у *транс*-изомера XXXII в 5 раз ниже, чем у ГГАИ X, но эти величины были фактически идентичны в случае 5-НТ₆ рецептора.

Сигма рецепторы σ_1 и σ_2 умеренно чувствительны к ОГАИ XXX, XXXII, XXXV и XXXVII (рис. 2, 3). 6-(2-Пиридин-3-илэтил)замещенные ОГАИ XXXII и

XXXVII проявляют большую активность к рецептору σ_1 (78,4 и 77,4 %, соответственно), чем их 6-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]замещенные аналоги XXX и XXXV (69,4 и 54,3 %, соответственно).

6-[2-(6-Метилпиридин-3-ил)этил]замещенные *транс*- и *цис*-ОГАИ XXX и XXXV так же, как 6-(2-пиридин-3-илэтил)замещенный *цис*-изомер XXXVII, сопоставимо конкурируют с бензодиазепином за связывание с кальциевым каналом L-типа (рис. 2, 3), в то время как 6-(2-пиридин-3-илэтил)замещенный *транс*-ОГАИ XXXII проявляет значительно меньшее сродство.

Все исследованные ОГАИ — XXX, XXXV, XXXII и XXXVII — демонстрируют (рис. 2, 3) слабое взаимодействие (ингибирование связывания — 51 – 57 %) с hERG калиевым каналом. По сравнению с соединением XXXII, его ненасыщенный аналог X показывает большее сродство (табл. 2).

Все исследованные нами ОГАИ (рис. 2, 3) умеренно взаимодействуют с активным центром «2» (батрахотоксин) натриевого канала, причем отмечена тенденция к распознаванию стереоизомеров — у *цис*-изомеров XXXV и XXXVII активность оказалась намного выше по сравнению с *транс*-аналогами XXX и XXXII.

Как и ожидалось, соединения XXX, XXXII, XXXV и XXXVII (рис. 2, 3) являются высокоэффективными конкурентами Н₁, но не Н₂, гистаминовых рецепторов, и практически не взаимодействуют с Н₃ рецепторами. В отличие от Н₁ рецепторов, Н₂ рецепторы демонстрируют определенную стереоселективность, поскольку

Таблица 2

Величины K_i связывания соединений X и XXXII с выбранными мишенями

| Терапевтическая мишень | K_i , мкМ ₁ | |
|---------------------------------|--------------------------|--------|
| | <i>транс</i> -ОГАИ XXXII | ГГАИ X |
| Адренергический α_{1A} P | 0,487 | 0,907 |
| Мускариновый M ₂ P | 0,387 | > 10,0 |
| hERG калиевый канал | 10,4 | 4,85 |
| Серотонин 5-НТ _{2C} P | 0,043 | 0,213 |
| Серотонин 5-НТ ₆ P | 0,365 | 0,343 |

¹ Среднее значение 2 независимых определений. Разница между отдельными значениями K_i была в 2 раза меньше, чем их среднее.

транс-ОГАИ XXX и XXXII сильнее вытесняют радиолиганды, чем *цис*-изомеры XXXV и XXXVII.

Приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют, что мишень-специфичные ПБА новых ОГАИ не только проявляют некоторое сходство с известными препаратами I и II, но и обладают своими комплексными нюансами. Используя программное обеспечение MVSP 3.1 (Kovach Computing Services, Великобритания), мы провели кластерный анализ [20] приведенных данных по ПБА — в соответствии с центроидным методом кластеризации, использующим коэффициент корреляции Пирсона (рис. 4). Основываясь на использованных группах заместителей R, наиболее схожие ПБА распределены в парах *цис*- (XXXV, XXXVII) и *транс*- (XXX, XXXII) ОГАИ. Наличие *цис*-(*транс*-)конфигурации оказалось более важным фактором в определении ПБА, чем замена 2-пиридин-3-этильного заместителя на 2-(6-метилпиридин-3-ил)этильный. Ненасыщенные аналоги ГГАИ VIII и X также образуют 1 группу, характеризующуюся меньшим влиянием заместителя R. В то время, как ПБА соединений VIII и X были ближе к таковым у *цис*-ОГАИ, ПБА соединения II (содержащего тетрагидропиридиновое кольцо вместо азепинового, аннелированного с индолом) более сходны с таковыми у *транс*-ОГАИ.

Соединения XXIII – XXVI не активны в ингибировании рецептора H_1 . В ряду бензилпроизводных ТГПИ I, ГГАИ VII и *транс*-ОГАИ XXVII, первое из них является несколько более сильным антагонистом, чем его азепинаннелированные биоизостерики VII и XXVII (схема 4).

Подобная, но более явная тенденция к уменьшению H_1 -антагонистической активности, отмечена в ряду соединений, содержащих этилпропионатный заместитель: VI, XII, XXXIV и XXXIX. Для этих соединений величина IC_{50} увеличивается (снижение сродства) при переходе от пиридин- к азепинаннелированным молекулам. В парах же аналогов (I и VI, VII и XII, XXVII и XXXIII) введение этилпропионатной группы приводит к 2–3-кратному понижению H_1 антагонистической активности. Такие же изменения в сродстве при переходе от пиридин- к азепинаннелированным соединениям наблюдаются и в ряду метилпиридинзамещенных лигандов (схема 5).

В ряду 2-пиридин-3-илэтилзамещенных биоизостерических аналогов соединения II (табл. 2) мы изучили влияние положения атома азота в пиридиновом кольце. Как описано нами ранее [21], переход от 2-пиридин- к 4-пиридинпроизводным приводит к 3-кратному уменьшению антагонистической активности соответствующих пиридинаннелированных индолов. Противоположная тенденция наблюдается для 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,3-*b*]индолов IX, X, и XI и *транс*-1,2,3,4,5,6,10b-октагидроазепино[4,3-*b*]индолов XXXI, XXXII и XXXIII. Достаточно неожиданным оказалось, что положение атома азота не оказывает влияния на обсуждаемые свойства у *цис*-ОГАИ XXXVI – XXXVIII.

Экспериментальная химическая часть

1H ЯМР спектры (табл. 1) записаны на спектрометре Varian Unity (400 МГц) в среде $CDCl_3$ либо $DMCO-d_6$. Хроматомасс-спектры получены с помощью жидкостного хроматографа Shimadzu 10Avr HPLC с колонкой Waters XBridge C18 3,5 мкм ($4,6 \times 150$ мм) и API 150 EX масс-спектрометром. Чистота всех синтезированных соединений составляла $> 97\%$ (LC — MS, УФ, табл. 1).

1,2,3,4,5,6,10b-Октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XIX – XXII). Общая методика синтеза. Раствор 1 моль комплекса BH_3 — ТГФ в 25 мл ТГФ прибавляли (0 °C, атмосфера аргона) по каплям к раствору 9,33 ммоль азепиноиндола XL либо XLI в 50 мл ТГФ, смесь кипятили 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали 5M раствором HCl, кипятили 15 мин. Охлаждали, подщелачивали NaOH, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Изомеры разделяли колоночной хроматографией (КХ) на силикагеле (СГ), модифицированном Et_3N , подвижная фаза (ПФ): *n*-гексан — этилацетат — Et_3N (5:1:0,1). Выход 46 – 58 %.

1,2,3,4,5,6,10b-Октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XX, XXII). Общая методика синтеза. К раствору 2,34 ммоль азепиноиндола XL либо XLI в 6 мл CF_3COOH порциями прибавляли (–5 – 0 °C) 590 мг (9,36 ммоль) $NaNH_3CN$. Смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, продукты выделяли и очищали, как описано выше для индолов XIX – XXII. Выход 58 – 64 %. Спектральные характеристики полученных продуктов XX, XXII идентичны описанным выше.

1,2,3,4,5,6,10b-Октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XXIII – XXVI). Общая методика синтеза. Ацилирующий агент (0,2 моль) прибавляли по каплям к раствору 0,2 ммоль азепиноиндола XIX и триэтиламина в 5 мл ТГФ. Смесь перемешивали 20 мин при комнатной температуре, отфильтровывали, осадок промывали 5 мл ТГФ, объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ на СГ, модифицированном Et_3N , ПФ: *n*-гексан — этилацетат — Et_3N (5:4:1). Выход 74 – 81 %.

6-(Арилметил)-1,2,3,4,5,6,10b-октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XXVII – XXIX). Общая методика синтеза. Смесь 324 мг (1,5 ммоль) ОГАИ XIX, 1,6 ммоль соответствующего альдегида, 0,40 г (2,1 ммоль) $NaBH(OAc)_3$ и 0,09 мл (1,5 ммоль) CH_3COOH в 5 мл $C_2H_4Cl_2$ перемешивали при комнатной температуре 48 ч в атмосфере аргона. Смесь разбавляли водой, экстрагировали $CHCl_3$, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли ВЭЖХ либо КХ на СГ, модифицированном Et_3N , ПФ: этилацетат — Et_3N (9:1). Выход 33 – 52 %.

Этил-3-(2,9-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,3-*b*]индол-6(10bH)-ил) пропаноатов (XXXIV, XXXIX). Общая методика синтеза. Раствор 54 мг (0,25 ммоль) ОГАИ XIX либо XX, 33 мл (0,30 ммоль)

этилакрилата и 5 мл (0,03 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в 1 мл ДМСО перемешивали при 90 °С в атмосфере аргона, до завершения реакции (12 ч, контроль LCMS). Смесь разбавляли бензолом, промывали 10 % водным раствором K₂CO₃, сушили Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ на СГ, модифицированном Et₃N, ПФ: *n*-гексан — этилацетат — Et₃N (5:1:0,1). Выход 37 – 53 %.

2,9-Диметил-6-(2-(пиридинил)этил)-1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XXX, XXXII, XXXV, XXXVII). Общая методика синтеза. Гетерогенную смесь 54 мг (0,25 ммоль) ОГАИ II либо III, 3-винил- либо 5-метил-3-пиридина (3,0 ммоль), 0,5 мл ДМСО и 0,5 мл 60 % водного раствора КОН энергично перемешивали в атмосфере аргона при 110 °С до завершения реакции (12 – 18 ч, контроль LCMS). Реакционную смесь разбавляли 10 % водным раствором K₂CO₃, экстрагировали бензолом, снова промывали 10 % водным K₂CO₃, сушили Na₂SO₄, и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ на СГ, модифицированном Et₃N, ПФ: этилацетат — триэтиламин (40:1). Выход 45 – 55 %.

2,9-Диметил-6-(2-(пиридинил)этил)-1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидроазепино[4,3-*b*]индолы (XXXI, XXXIII, XXXVI, XXXVIII). Общая методика синтеза. Раствор 54 мг (0,25 ммоль) ОГАИ XIX либо XX, (0,30 ммоль) 2- либо 4-винилпиридина в 0,3 мл этанола и 0,025 мл CH₃COOH перемешивали при 80 – 90 °С в атмосфере аргона до завершения реакции (12 ч, контроль LCMS). Реакционную смесь обрабатывали и продукты выделяли, как это описано выше для индолов XXX, XXXII, XXXV, XXXVII. Выход 63 – 74 %.

Экспериментальная биологическая часть

Анализ связывания радиолигандов. Исследовали следующие рецепторы: аденозин (A₁ и A_{2A}), адренергические (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, β₁ и β₂), брадикинин (B₁ и B₂), дофамин (D₁, D_{2S}, D₃ и D_{4.2}), эндотелин (ET_A и ET_B), эпидермальный фактор роста (ЭФР), эстроген ERα, ГАМК-рецепторы (неселективный, агонист и бензодиазепиновый сайт), глюкокортикоид, глутамат [каинат- и НМДА-рецепторы (агонист-, глицин- и фенциклидин-сайты)], гистаминовые (H₁, H₂ и H₃), имидазолин I₂ (центральный), интерлейкин (IL)-1, лейкотриен (цистеинил CysLT₁), мускариновый (M₁, M₂ и M₃), нейропептид (YY₁ и YY₂), никотиновый ацетилхолиновый, опиоидный [δ (OP₁), κ (OP₂) и μ (OP₃)], форболовый эфир, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), пуриновый (P_{2X} и P_{2Y}), серотонин (5-НТ_{1A}, 5-НТ_{2C}, 5-НТ₃ и 5-НТ₆), сигма (σ₁ и σ₂), тахикинин NK₁. Исследовали следующие каналы: кальциевые N-типа и L-типа (бензотиазепиновый и дигидропиридиновый активные центры), калиевый (K-АТФ и hERG) и натриевый (активный центр «2»), а также переносчики дофамина, ГАМК, норадреналина и серотонина. Измерения ферментного ингибирования и конкурентного вытеснения радиолигандов из соответствующих ми-

шеней, приведенные в настоящей работе, выполнены в компании Ricerca Taiwan Ltd. (Тайвань) в соответствии с ее внутренними протоколами, описанными в [16].

Функциональные испытания гистаминовых и 5-НТ₆ рецепторов, проведенные в настоящей работе, выполнены в соответствии с протоколами, описанными в [7, 16].

Аппроксимация кривой и статистический анализ. Данные по концентрационным зависимостям были обработаны с помощью программы Prism 5 (GraphPad, США), использующей четырехпараметрическое уравнение для вычисления значений IC₅₀. Все эксперименты выполнялись дважды. Стандартные отклонения (SD) вычислены с помощью Prism 5 с использованием соответствующего статистического пакета.

Таким образом, в настоящей публикации впервые описан синтез ранее не известных 1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидроазепино[4,3-*b*]индолов — биоизостерических аналогов II. ПБА были определены для некоторых из новых соединений на панели, состоящей из 66 молекулярных терапевтических мишеней, включая ферменты, сопряженные с G-белками рецепторы, ионные каналы и переносчики нейромедиаторов. Обнаружено, что хотя профили распознавания мишеней у ОГАИ имеют сложный характер, и по набору чувствительных рецепторов напоминают таковые для II и других ранее описанных ТГПИ, в то же время наблюдаются некоторые характерные отличия для различных соединений. Характер распознавания мишеней у *цис*-ОГАИ оказался ближе к таковым для ГГАИ, в то время как ПБА у *транс*-изомеров ОГАИ похожи на ТГПИ II. Совокупность данных по SAR, оцененных на H₁ анатагонистической активности исследованных ОГАИ, показывает, что заместители при индольном атоме азота оказывают определяющее влияние на эффективность этих соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, М. Г. Кадиева, Е. С. Ткаченко, *Усп. химии*, **79**(4), 325 – 347 (2010).
2. Патент Германии 930444 (1955); *Chem. Abstr.*, **52**, 113832 (1958).
3. Bayer, <http://home.intekom.com/pharm/bayer/fabahist.html>.
4. П. Я. Гапонюк, В. И. Ойвин, *Фармакол. и токсикол.*, **31**, 62 – 67 (1968).
5. К. С. Шадурский, Т. Ю. Ильиченок, Ф. А. Трофимов и др., *Фармакол. и токсикол.*, **32**, 482 – 487 (1969).
6. Патент СССР 1138164 (1985); *Chem. Abstr.*, **102**, 198010 (1985).
7. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, И. М. Окунь и др., *Экспер. клин. фармакол.*, **73**(3), 28 – 30 (2010).
8. A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(12), 3183 – 3187 (2009).
9. А. В. Иващенко, Е. Б. Фролов, О. Д. Митькин и др., *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **52**(10), 66 – 72 (2009).
10. А. В. Иващенко, Е. Б. Фролов, О. Д. Митькин и др., *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **52**(10), 73 – 77 (2009).
11. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, Е. Б. Фролов и др., *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **52**(10), 88 – 93 (2009).
12. A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, et al., *Let. Drug Design Discov.*, **7**(6), 446 – 451 (2010).

13. А. В. Ивашенко, М. Г. Кадиева, Д. В. Кравченко и др., *Экспер. клин. фармакол.*, **73**, 28 – 30 (2010).
14. A. V. Ivachtchenko, O. D. Mitkin, E. B. Frolov, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2**, 209 – 220 (2010).
15. Патент РФ 2374245 (2009), *Бюл. изобрет.*, № 33, (2009).
16. I. Okun, S. Tkachenko, A. Khvat, et al., *Cur. Alzheimer Res.*, **7**(2), 97 – 112 (2010).
17. Y. Nagai, A. Irie, Y. Masuda, et al., *J. Med. Chem.*, **22**, 677 – 683 (1979).
18. R. Sarges, H. R. Howard, K. M. Donahue, et al., *J. Med. Chem.*, **29**, 8 – 16 (1986).
19. J. G. Berger, F. Davidson, G. E. Langford, *J. Med. Chem.*, **20**, 600 – 605 (1977).
20. B. Everitt, *Cluster Analysis*, Gower Publishing Co., Hampshire (1980).
21. A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**, 3183 – 3187 (2009).

Поступила 23.11.10

SYNTHESIS AND RADIOLIGAND ACTIVITY OF HYDROGENATED AZEPINO[4,3-*b*]INDOLES

O. D. Mitkin¹, A. V. Ivachtchenko^{1,2}, E. B. Frolov², S. E. Tkachenko², V. I. Kazey¹, and I. Okun²

¹ Chemical Diversity Research Institute, 141401 Khimki, Moscow Reg, Russia

² ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 USA

Indole-containing compounds are found to interact with many therapeutically-relevant targets, which belong to different types of cell membrane receptors, and represent a very promising class of potential drugs. Synthesis of novel 1,2,3,4,5,5*a*,6,10*b*-octahydroazepino[4,3-*b*]indoles and their interaction profiles measured on a series of 66 therapeutic targets is described. The target recognition patterns of the compounds are compared with those of their bioisosteric analogs, diazolin I and DimebonTM II, representing 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indoles, as well as with 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,3-*b*]indoles VIII and X. We show that different therapeutic targets exhibit different level of discriminatory sensitivity towards *cis*- and *trans*-configurations of the new structures. The newly synthesized compounds exhibit predominant affinity towards histamine H₁ and serotonin 5-HT_{2C} receptors.

Key words: azepinoindoles, Dimebon, diazoline, histamine receptors, serotonin receptors