

УДК 542.91

**γ-КАРБОЛИНЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ
2-(5-ФЕНИЛ-[1,2,4]ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ) ЭТИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ**

Устинов А.К., Серков И.В., Прошин А.Н., Бачурин С.О.

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, e-mail: Ustinov_51@mail.ru

Работа направлена на решение одной из важнейших задач медицинской химии – создание новых препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний и улучшения когнитивных функций человека. Предложен подход к синтезу производных тетрагидро-γ-карболинов, модифицированных 2-(5-фенил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этильным фрагментом. Метод основан на алкилировании акрилонитрилом по реакции Михаэля тетрагидро-γ-карболинов в присутствии каталитических количеств тритона Б. Полученные пропионитрильные производные тетрагидро-γ-карболина реакцией с гидроксиламином превращали в соответствующие N-гидроксиамидины. Конденсация последних с этилбензоатом в присутствии этилата натрия приводила к целевым оксадиазольным производным тетрагидро-γ-карболинов – прямым гетероциклическим аналогам известного препарата Димебон. Разработанный метод синтеза и полученные с высокими выходами ранее неизвестные 2-метил-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо-[4,3-b]индолы позволяют расширить номенклатуру соединений, представляющих интерес в качестве основы при создании новых эффективных препаратов для лечения различных нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: димебон, γ-карболин, оксадиазол, реакция Михаэля

**γ-CARBOLINES MODIFIED
BY 2-(5-PHENYL-[1,2,4]OXADIAZOL-3-YL) ETHYL FRAGMENT**

Ustinov A.K., Serkov I.V., Proshin A.N., Bachurin S.O.

Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka, e-mail: Ustinov_51@mail.ru

This work is aimed at solving one of the most important tasks of the medical chemistry-creating new drugs for the treatment of neurodegenerative diseases and improve human cognitive functions. An approach to the synthesis of derivatives of γ-carboline modified by 2-(5-phenyl-[1, 2, 4]oxadiazol-3-yl)ethyl fragment have been developed. Method is based on Michael reaction with the subsequent formation of N-hydroxiamidine and cyclization of the latter in oxadiazole derivatives in the presence of catalytic amounts of Triton B. Received propionitrile derivatives of tetrahydro-γ-carboline turned into corresponding N-hydroxiamidines by the reaction with hydroxylamine. Condensation of N-hydroxiamidines with ethylbenzoate in the presence of sodium ethylate lead to target oxadiazole derivatives of tetrahydro-γ-carbolines – direct heterocycle analogues of famous drug Dimebone. The method of synthesis and obtained with high yields previously unknown 2-methyl-5-[2-(5-phenyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrindo-[4.3-b] indoles can extend the range of compounds of interest as the basis for creating of effective new drugs for treatment of various neurodegenerative diseases.

Keywords: dimebon, γ-carboline, oxadiazole, Michael reaction

Увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира и связанное с этим повышение доли лиц пожилого возраста ведет к тому, что среди различных форм патологий доминирующее положение начинают занимать нейродегенеративные заболевания. Наиболее распространенной формой этих заболеваний является болезнь Альцгеймера (БА). К настоящему времени число людей с БА составляет около 20 млн человек во всем мире, что наносит экономический ущерб, оцениваемый в 100 миллиардов долларов ежегодно [5]. Для лечения БА используется крайне ограниченное число препаратов, причем ни один из них не позволяет полностью остановить патологический процесс. Поэтому поиск высокоэффективных средств для лечения БА, обладающих оптимальным соотношением нейропротекторных и когнитивностимулирующих свойств,

рассматривается в качестве одного из перспективных направлений современной медицинской химии и фармакологии. Анализ литературных данных показывает, что производные тетрагидро-γ-карболинов являются перспективными соединениями в качестве препаратов нового поколения для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА [3].

В последние годы пристальное внимание привлекают нейропротекторные свойства известного антигистаминного препарата Димебон **1** (рис. 1) [1].

Как следствие, модификация структуры Димебона является весьма перспективной в плане создания новых биологически активных соединений с большим терапевтическим потенциалом. Мы предлагаем в качестве такой модификации замену пиридинового цикла в молекуле Димебона на оксадиазольный фрагмент.

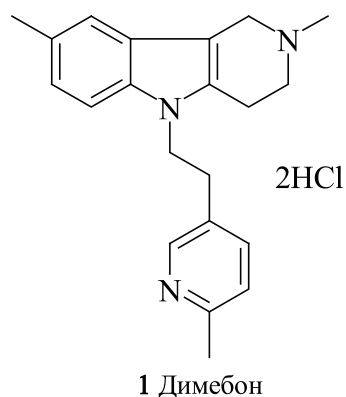


Рис. 1

Результаты исследования и их обсуждение

Предлагаемая нами схема синтеза целевых оксадиазольных производных тетрагидро- γ -карболинов включает три стадии (рис. 2). Исходные тетрагидро- γ -карболины (**2**) получали реакцией Фишера из соответствующих фенилгидразинов и 1-метил-4-пиперидона [4]. Тетрагидро- γ -карболины (**2**) присоединяли по реакции Михаэля к акрилонитрилу в присутствии каталитических количеств тритона Б. В результате образуются

3-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионитрилы (**3a-e**). В этой реакции нами использовался двукратный избыток акрилонитрила в отличие от более ранней работы, где акрилонитрил использовали в качестве растворителя [2]. Кипячение полученных пропионитрилов (**3a-e**) с гидроксиламином в этаноле приводит к N-гидрокси-3-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)пропионамидинам (**4a-e**). Последние конденсировали с этилбензоатом в кипящем этаноле в присутствии этилата натрия с образованием 2-метил-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолов (**5a-e**). При использовании в реакции эквимольных количеств реагентов выходы составляют не более 50%. Избыток этилбензоата и этилата натрия (15–70%) позволяет повысить выход целевых соединений до 60–67%.

Таким образом, авторами разработан подход к синтезу неописанных ранее в литературе оксадиазольных производных тетрагидро- γ -карболина – аналогов известного препарата Димебон, что позволяет расширить номенклатуру соединений при поиске новых высокоэффективных препаратов для терапии различных нейродегенеративных заболеваний.

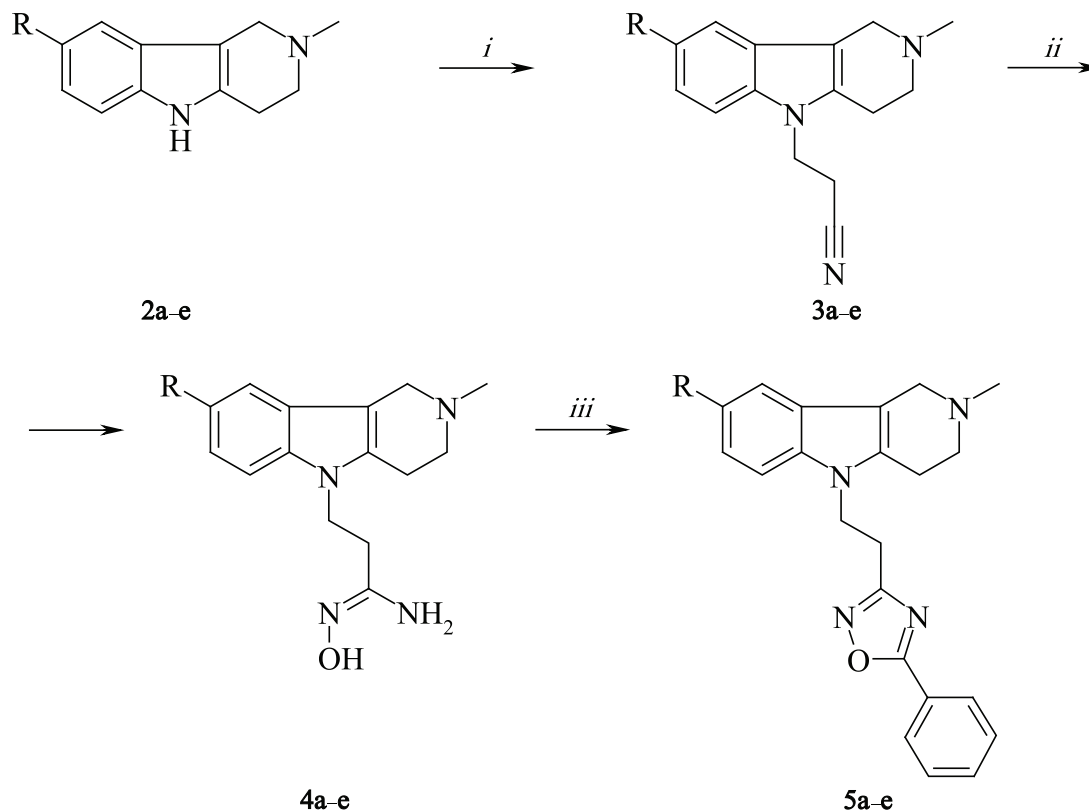


Рис. 2

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записывали на приборе «BrukerСХР-200» при частоте 200,13 МГц относительно SiMe₄ (внутренний эталон). Температуры плавления определяли на нагревательном столике Боэтиуса без коррекции. Упаривание растворов проводили на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля L (Chemapol, Чехия), ход разделения контролировали с помощью ТСХ. ТСХ выполняли на пластинках Silufol UV 254 (Kavalier, ЧССР), обнаружение йодом.

N-Гидрокси-3-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионамидин (4a). К раствору 1,86 г (10 ммоль) γ-карболина **2a** и 1,33 мл (1,06 г, 20 ммоль) акрилонитрила в 5 мл ДМФА при перемешивании и охлаждении прибавляли по каплям 100 мкл тритона Б и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент: этилацетат – триэтиламин, 9:1. Получали 1,89 г 3-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионитрила **3a**, выход 79 %.

В 3 мл воды растворяли 0,7 г (10 ммоль) NH₂OH·HCl и 0,4 г (10 ммоль) NaOH и разбавляли 15 мл этанола. К полученному раствору добавляли 1,2 г (5 ммоль) пропионитрила **3a** и кипятили 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом, эфиром. Получали 0,99 г пропионамидина **4a**, выход 72%. Бесцветные кристаллы, *T*_{пл} 218–219,5°C (MeOH, разл.). Найдено (%): C, 66,03; H, 7,26; N, 20,71, C₁₅H₁₉N₄O. Вычислено (%): C, 66,15; H, 7,40; N, 20,57; O, 5,87, ¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,31 (2H, т, *J* = 7,6 Гц, CH₂), 2,41 (3H, с, CH₃), 2,77 (4H, м, 2×CH₂), 3,50 (2H, с, CH₂), 4,23 (2H, т, *J* = 7,6 Гц, CH₂), 5,56 (2H, с, NH₂), 7,01 (2H, м, H_{аром}), 7,32 (1H, д, *J* = 7,3 Гц, H_{аром}), 7,42 (1H, д, *J* = 7,9 Гц, H_{аром}), 8,87 (1H, с, NOH).

N-Гидрокси-3-(2,8-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионамидин (4b). Синтезирован аналогично пропионамидину **4a** из 1,26 г (5 ммоль) пропионитрила **3b**. Получено 1,07 г пропионамидина **4b**, выход 75%. Бесцветные кристаллы, *T*_{пл} 218–220°C (MeOH, разл.). Найдено (%): C, 67,30; H

7,63; N, 19,41, C₁₆H₂₂N₄O. Вычислено (%): C, 67,11; H, 7,74; N, 19,56, O, 5,59, ¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,31 (8H, м, 2×CH₃, CH₂), 2,75 (4H, м, 2×CH₂), 3,46 (2H, с, CH₂), 4,18 (2H, т, *J* = 7,1 Гц, CH₂), 5,54 (2H, с, NH₂), 6,88 (1H, д, *J* = 8,3 Гц, 7-H_{аром}), 7,10 (с, 1H, 9-H_{аром}), 7,29 (д, 1H, *J* = 8,3 Гц, 6-H_{аром}), 8,86 (с, 1H, NOH).

N-Гидрокси-3-(2-метил-8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионамидин (4c). Синтезирован аналогично пропионамидину **4a** из 1,35 г (5 ммоль) пропионитрила **3c**. Получено 0,98 г пропионамидина **4c**, выход 65%. Бесцветные кристаллы, *T*_{пл} 211–213°C (MeOH, разл.). Найдено (%): C, 63,38; H 7,21; N, 18,68, C₁₆H₂₂N₄O₂. Вычислено (%): C, 63,56; H, 7,33; N, 18,53; O, 10,58, ¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,28 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 2,41 (3H, с, CH₃), 2,74 (4H, м, 2×CH₂), 3,46 (2H, с, CH₂), 3,73 (3H, с, CH₃O), 4,17 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 5,55 (2H, с, NH₂), 6,69 (1H, д, *J* = 8,8 Гц, 7-H_{аром}), 6,83 (1H, с, 9-H_{аром}), 7,31 (1H, д, *J* = 8,8 Гц, 6-H_{аром}), 8,86 (1H, с, NOH).

N-Гидрокси-3-(2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионамидин (4d). Синтезирован аналогично пропионамидину **4a** из 1,29 г (5 ммоль) пропионитрила **3d**. Получено 1,03 г пропионамидина **4d**, выход 71%. Бесцветные кристаллы, *T*_{пл} 222–224°C (MeOH, разл.). Найдено (%): C, 61,86; H, 6,49; F, 6,67; N, 19,46, C₁₅H₁₉FN₄O. Вычислено (%): C, 62,05; H, 6,60; F, 6,54; N, 19,30; O, 5,51, ¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,31 (2H, т, *J* = 7,2 Гц, CH₂), 2,41 (3H, с, CH₃), 2,75 (4H, м, 2×CH₂), 3,46 (2H, с, CH₂), 4,22 (2H, т, *J* = 7,2 Гц, CH₂), 5,54 (2H, с, NH₂), 6,88 (1H, дд, *J*_{HF} = 9,8 Гц, *J*_{HH} = 9,2 Гц, *J*_{HH} = 2,4 Гц, 7-H_{аром}), 7,09 (1H, дд, *J*_{HF} = 9,8 Гц, *J*_{HH} = 2,4 Гц, 9-H_{аром}), 7,42 (1H, дд, *J*_{HH} = 9,2 Гц, *J*_{HF} = 4,4 Гц, 6-H_{аром}), 8,85 (1H, с, NOH).

N-Гидрокси-3-(2-метил-8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол-5-ил)-пропионамидин (4e). Синтезирован аналогично пропионамидину **4a** из 1,37 г (5 ммоль) пропионитрила **3e**. Получено 1,04 г пропионамидина **4e**, выход 68%. Бесцветные кристаллы, *T*_{пл} 222–224°C (MeOH, разл.). Найдено (%): C, 58,56; H, 6,11; Cl, 11,49; N, 18,38, C₁₅H₁₉ClN₄O. Вычислено (%): C, 58,73; H, 6,24; Cl, 11,56, N, 18,26; O, 5,21, ¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,31 (2H, т, *J* = 7,0 Гц, CH₂), 2,41 (3H, с, CH₃), 2,76 (4H, м, 2×CH₂), 3,47 (2H, с, CH₂), 4,23 (2H, т, *J* = 7,0 Гц, CH₂), 5,55 (2H, с, NH₂), 7,04 (1H, дд, *J* = 8,5, 2 Гц, 7-H_{аром}), 7,36 (1H, д, *J* = 2 Гц, 9-H_{аром}), 7,46 (1H, д, *J* = 8,5 Гц, 6-H_{аром}), 8,85 (1H, с, NOH).

2-Метил-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (5а). В 15 мл абсолютного EtOH растворяли 0,102 г (0,0044 г-атом) Na. К полученному раствору этилата натрия прибавляли 1,206 г (4,4 ммоль) N-гидрокси-3-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-5-ил)пропионамида **4а** и 0,72 мл (0,761 г, 5,1 ммоль) этилбензоата. Реакционную смесь кипятили 14 ч и упаривали в вакууме. Остаток заливали водой и этилацетатом. Нерастворившийся осадок непрореагировавшего пропионамида **4а** отфильтровывали, органический слой отделяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент: этилацетат – триэтиламин, 9:1. Получали 0,958 г пиридоиндола **5а**, выход 60%. Светло-желтые кристаллы, *T*_{пл} 111–112°C (ацетон – пентан). Найдено (%): C, 73,54; H, 6,10; N, 15,52, C₂₂H₂₂N₄O. Вычислено (%): C, 73,72; H, 6,19; N, 15,63; O, 4,46, ¹H NMR (дейтероацетон, δ, м.д.): 2,43 (3H, с, CH₃), 2,81 (4H, м, 2×CH₂), 3,26 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 3,53 (2H, с, CH₂), 4,59 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 7,01 (2H, м, H_{аром}), 7,35 (1H, д, *J* = 7,1 Гц, H_{инд}), 7,43 (1H, д, *J* = 7,6 Гц, H_{аром}), 7,66 (3H, м, H_{аром}), 8,14 (2H, м, H_{аром}).

2,8-Диметил-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (5b). Синтезирован аналогично пиридоиндолу **5а** из 1,33 г (4,7 ммоль) пропионамида **4b**, 0,69 мл (0,725 г, 4,8 ммоль) этилбензоата и 0,107 г (0,0047 г-атом) Na. Получено 0,842 г пиридоиндола **5b**, выход 48%. Светло-желтые кристаллы, *T*_{пл} 120–120,5°C (EtOAc – пентан). Найдено (%): C, 73,99; H, 6,38; N, 15,21, C₂₃H₂₄N₄O. Вычислено (%): C, 74,17; H, 6,49; N, 15,04; O, 4,30, ¹H NMR (дейтероацетон, δ, м.д.): 2,36 (3H, с, CH₃), 2,42 (3H, с, CH₃), 2,76 (4H, м, 2×CH₂), 3,23 (2H, т, *J* = 7,1 Гц, CH₂), 3,50 (2H, с, CH₂), 4,54 (2H, т, *J* = 7,1 Гц, CH₂), 6,89 (1H, д, *J* = 8,1 Гц, 7-H_{инд}), 7,13 (1H, с, 9-H_{инд}), 7,30 (1H, д, *J* = 8,1 Гц, 6-H_{инд}), 7,68 (3H, м, H_{аром}), 8,14 (2H, м, H_{аром}).

2-Метил-8-метокси-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (5с). Синтезирован аналогично пиридоиндолу **5а** из 1,274 г (4,2 ммоль) пропионамида **4с**, 0,61 мл (0,639 г, 4,3 ммоль) этилбензоата и 0,097 г (0,0042 г-атом) Na. Получено 0,828 г пиридоиндола **5с**, выход 50,6%. Светло-желтые кристаллы, *T*_{пл} 77,5–79°C (ацетон – пентан). Найдено (%):

C, 70,92; H, 6,12; N, 14,26, C₂₃H₂₄N₄O₂. Вычислено (%): C, 71,11; H, 6,23; N, 14,42; O, 8,24, ¹H NMR (дейтероацетон, δ, м.д.): 2,42 (3H, с, CH₃), 2,77 (4H, м, 2×CH₂), 3,23 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 3,49 (2H, с, CH₂), 3,77 (3H, с, CH₃O), 4,54 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 6,70 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,2 Гц, 7-H_{инд}), 6,88 (1H, д, *J* = 2,2 Гц, 9-H_{инд}), 7,32 (1H, д, *J* = 8,4 Гц, 6-H_{инд}), 7,68 (3H, м, H_{аром}), 8,15 (м, 2H, H_{аром}).

2-Метил-8-фтор-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (5d). Синтезирован аналогично пиридоиндолу **5а** из 1,19 г (4,1 ммоль) пропионамида **4d**, 1,0 мл (1,051 г, 7,0 ммоль) этилбензоата и 0,158 г (0,0068 г-атом) Na. Получено 1,034 г пиридоиндола **4d**, выход 67%. Светло-желтые кристаллы, *T*_{пл} 121,5–122,5°C (EtOAc – пентан). Найдено (%): C, 70,03; H, 5,74; F, 4,96; N, 14,73, C₂₂H₂₁FN₄O. Вычислено (%): C, 70,20; H, 5,62; F, 5,05; N, 14,88; O, 4,25, ¹H NMR (дейтероацетон, δ, м.д.): 2,42 (3H, с, CH₃), 2,80 (4H, м, 2×CH₂), 3,27 (2H, т, *J* = 7,0 Гц, CH₂), 3,50 (2H, с, CH₂), 4,59 (2H, т, *J* = 7,0 Гц, CH₂), 6,84 (1H, дд, *J*_{HF} = 9,8 Гц, *J*_{NN} = 9,2 Гц, *J*_{HN} = 2,5 Гц, 7-H_{инд}), 7,06 (1H, дд, *J*_{HF} = 9,8 Гц, *J*_{NN} = 2,5 Гц, 9-H_{инд}), 7,42 (1H, дд, *J*_{HF} = 9,2 Гц, *J*_{NN} = 4,3 Гц, 6-H_{инд}), 7,68 (3H, м, H_{аром}), 8,14 (2H, м, H_{аром}).

2-Метил-8-хлор-5-[2-(5-фенил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (5е). Синтезирован аналогично пиридоиндолу **5а** из 1,279 г (4,2 ммоль) пропионамида **4е**, 1,02 мл (1,072 г, 7,1 ммоль) этилбензоата и 0,16 г (0,007 г-атом) Na. Получено 1,052 г пиридоиндола **5е**, выход 64%. Светло-желтые кристаллы, *T*_{пл} 122–123°C (EtOAc – пентан). Найдено (%): C, 67,05; H, 5,26; Cl, 8,87; N, 14,39, C₂₂H₂₁ClN₄O. Вычислено (%): C, 67,26; H, 5,39; Cl, 9,02; N, 14,26; O, 4,07, ¹H NMR (дейтероацетон, δ, м.д.): 2,42 (3H, с, CH₃), 2,81 (4H, м, 2×CH₂), 3,27 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 3,51 (2H, с, CH₂), 4,60 (2H, т, *J* = 6,9 Гц, CH₂), 7,03 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,0 Гц, 7-H_{инд}), 7,36 (1H, д, *J* = 2 Гц, 9-H_{инд}), 7,46 (1H, д, *J* = 8,7 Гц, 6-H_{инд}), 7,67 (3H, м, H_{аром}), 8,13 (2H, м, H_{аром}).

Работа выполнена за счет средств Российского научного фонда, проект № 14-23-00160.

Список литературы

1. Григорьев В.В., Дранный О.А., Бачурин С.О. Сравнительное исследование механизма действия препаратов Димебона и Мемантина на AMPA- и NMDA-подтипы глутаматных рецепторов нейронов головного мозга крыс // Биол. Экспер. Биол. Мед. – 2003 – Т. 136 – № 11. – Р. 535–538.
2. Зефирова Н.С., Афанасьев А.З., Афанасьева С.В., Бачурин С.О., Ткаченко С.Е., Григорьев В.В., Юрковская М.А. Производные гидрированных пиридо[4,3-*b*]индолов, способ их получения, фармацевтическая композиция и способ лечения // Патент РФ № 2140417 от 17.10.1995.

3. Bharadwaj P.R., Bates K.A., Porter T., Teimouri E., Perry G., Steele J.W., Gandy S., Groth D., Martins R.N., Verdile G. Latrepirdine: molecular mechanisms underlying potential therapeutic roles in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, e332. – doi:10.1038/tp.2013.97.

4. Kalin J.H., Butler K.V., Akimova T., Hancock W.W., Kozikowski A.P. Second-Generation Histone Deacetylase 6 Inhibitors Enhance the Immunosuppressive Effects of Foxp3⁺ T-Regulatory Cells. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 55. – № 2. – P. 639–651.

5. Lu S., Hill J., Fillit H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2005. – Jun;3(2) – P. 92–102.

References

1. Grigiriev V.V., Dranyi O.A., Bachurin S.O. A comparative study of the mechanism of action of drugs Dimebone and Memantine AMPA- and NMDA-subtypes of glutamate receptors in rat brain neurons // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003 Vol. 136 I. 11. pp. 535–538.

2. Zefirov N.S., Afanas'ev A.Z., Afanas'eva S.V., Bachurin S.O., Tkachenko S.E., Grigor'ev V.V., Yurovskaya M.A.. Derivatives of hydrogenated pyrido[4,3-b]indoles, methods of synthesis, pharmaceutical compositions, and methods of treatment. // RU Patent no. 2140417. 17.10.1995.

3. Bharadwaj P.R., Bates K.A., Porter T., Teimouri E., Perry G., Steele J.W., Gandy S., Groth D., Martins R.N., Verdile G.

Latrepirdine: molecular mechanisms underlying potential therapeutic roles in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases // *Translational Psychiatry*. 2013. Vol. 3, e332. doi:10.1038/tp.2013.97.

4. Kalin J.H., Butler K.V., Akimova T., Hancock W.W., Kozikowski A.P. Second-Generation Histone Deacetylase 6 Inhibitors Enhance the Immunosuppressive Effects of Foxp3⁺ T-Regulatory Cells // *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 55, no. 2, pp. 639–651.

5. Lu S., Hill J., Fillit H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study // *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005. Jun;3(2) pp. 92–102.

Рецензенты:

Безуглов В.В., д.х.н., профессор, заведующий лабораторией, ФГБУ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Федеральное агентство научных организаций, г. Москва;

Лермонтов С.А., д.х.н., профессор, заведующий лабораторией, ФГБОУ «Институт физиологически активных веществ» РАН, Федеральное агентство научных организаций, г. Черногловка.

Работа поступила в редакцию 12.11.2014.