

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ НА ОСНОВЕ АЛКИН-АЗИДНОЙ КЛИК-РЕАКЦИИ ЭФИРОВ 2-АМИНОТИОФЕН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С N-ПРОПАРГИЛСОДЕРЖАЩИМИ ФАРМАКОФОРАМИ

© 2020 г. **В. Б. Соколов**, А. Ю. Аксиненко*, Т. В. Горева, Т. А. Епишина,
А. В. Габрельян, В. В. Григорьев

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия
*e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 1 июля 2019 г.

После доработки 1 июля 2019 г.

Принято к печати 4 июля 2019 г.

Изучено медь-катализируемое алкин-азидное 1,3-диполярное циклоприсоединение метиловых эфиров *N*-азидоацетил-2-аминотиофен-3-карбоновых кислот к *N*-пропаргилсодержащим фармакофорам, приводящее к соответствующим конъюгатам с 1,2,3-триазолсодержащим алкиленовым спейсером. Методом радиолигандного связывания показано сильное модулирующее действие синтезированных соединений на нейрональные NMDA-рецепторы

Ключевые слова: алкины, азиды, 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, NMDA-рецепторы, радиолигандное связывание

DOI: 10.31857/S0044460X20010059

Производные 2-аминотетрагидробензотиофен-3-карбоновых кислот, которые в последнее время рассматриваются как потенциальные терапевтические средства для лечения ряда психоневрологических заболеваний, проявляют свойства позитивных и негативных аллостерических модуляторов NMDA-рецепторов. Они продемонстрировали возможность как ингибирования, так и потенциации активных сайтов NMDA-рецептора [1,2]. Известные модуляторы NMDA-рецепторов

на основе 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот представлены на схеме 1. Ранее нами было показано, что метил-6-*трет*-бутил-2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (ТВТС, **1**) и тиомочевина **2** обладают как блокирующей, так и потенцирующей активностью в отношении токов кальций-активируемых хлорных каналов [3]. На примере 2-аминотиофенов **3**, имеющих 4-трифторметилимидазолонный цикл при аминогруппе, продемонстрировано увеличение степени связы-

Схема 1.

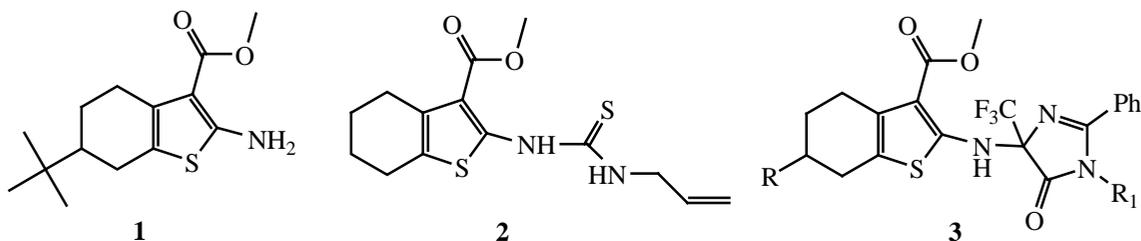
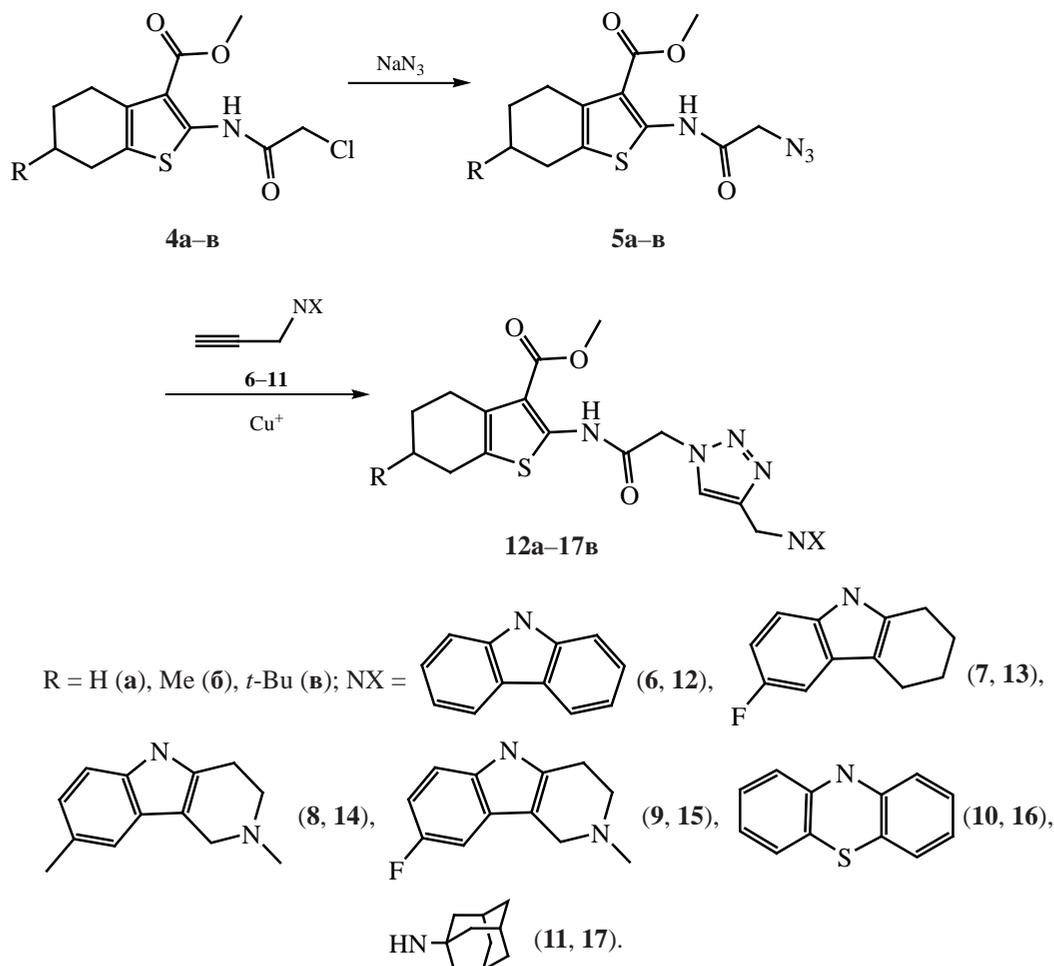


Схема 2.



вания меченых лигандов как с сайтом связывания МК-801, так и с сайтом связывания ифенпродила NMDA-рецептора [4].

Целью настоящего исследования явился синтез новых производных 2-аминотетрагидробензотиофен-3-карбоновых кислот на основе медь-катализируемой алкин-азидной клик-реакции *N*-азидоацетамидов метиловых эфиров этих кислот с *N*-пропаргилсодержащими фармакофорами и изучение биологической активности синтезированных соединений как модуляторов NMDA-рецепторов.

Медь-катализируемое алкин-азидное 1,3-диполярное циклоприсоединение, являющееся одним из стандартов клик-химии – класса быстрых, универсальных и селективных реакций, характеризующихся высокими выходами и простым выделением продуктов, – позволяет полу-

чить большое разнообразие 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Для синтеза целевых конъюгатов в качестве азидной компоненты клик-реакции были получены *N*-азидоацетамиды 2-аминотиофенов **5a–v**, которые легко циклизуются с *N*-пропаргилсодержащими фармакофорами, для которых ранее были выявлены нейропротекторные, когнитивно-стимулирующие или пронейрогенные свойства [5], а именно карбазолом **6**, тетрагидрокарбазолом **7**, тетрагидро-гамма-карболинами **8** и **9**, фенотиазином **10** и аминоксадамантаном **11**.

Азидоацетамиды **5a–v** получены с выходом 62–86% взаимодействием хлорацетамидов **4a–v** [6, 7] с NaN_3 в растворе ДМФА (схема 2). В присутствии каталитических количеств $Cu(I)$ азидоацетамиды **5a–v** взаимодействуют с *N*-пропаргилсодержащими фармакофорами **6–11**, практически

Таблица 1. Действие соединений **12–14** на связывание [³H]МК-801 и [³H]ифенпродила со своими участками на NMDA-рецепторах

№	%, % ^a		№	%, % ^a	
	[³ H]МК-801	[³ H]ифенпродил		[³ H]МК-801	[³ H]ифенпродил
12а	172±13.6	193±15.4	15а	140±12.5	18.3±2.4
12б	151±12.6	141±1.1	15б	–	–
12в	191±16.8	239±20.5	15в	151±11.4	147±11.4
13а	167±12.7	141±12.2	16а	176±159.8	183±15.2
13б	168±14.9	135±11.7	16б	–	–
13в	177±15.5	139±9.9	16в	200±17.5	159±14.3
14а	169±13.9	127±10.6	17а	62.3±5.9	84.9±5.8
14б	136±12.2	27.4±2.6	17б	43.3±4.8	88.3±5.1
14в	174±17.7	134±10.1	17в	27.4±3.4	65.3±5.4

^a Блокада/потенциация при 100 мкМ. по сравнению с контролем. Связывание с контролем принято за 100%.

Таблица 2. Значения IC₅₀ (мкМ.) блокирования соединениями **12б**, **13б**, **14б**, **16в** и **17а–в** связывания [³H]МК-801 и [³H]ифенпродила со своими участками на NMDA-рецепторах

№	IC ₅₀ , мкМ.		№	IC ₅₀ , мкМ.	
	[³ H]МК-801	[³ H]ифенпродил		[³ H]МК-801	[³ H]ифенпродил
12б	>100	>100	17а	39.8±3.6	6.15±1.1
13б	>100	>100	17б	71.3±1.1	6.35±1.1
14б	>100	>100	17в	68.4±5.7	16.8±1.1
16в	>100	>100			

количественно образуя соответствующие 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы **12–17**.

Реакции протекали при перемешивании эквимолярных количеств азидацетамидов **5а–в** и соответствующих *N*-пропаргилсодержащих фармакофоров **6–11** в хлористом метиле в присутствии каталитических количеств сульфата меди и аскорбата натрия в течение 3 ч при 40°C. Выход соответствующих 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов **12–17** составил 70–92%. Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества, структура и состав которых установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H 1,2,3-триазолов **12–17** представляют суперпозицию 2-ацетамидотетрагидробензотиофенового и фармакофорного фрагментов и триазолсодержащего спейсера с

характерным сигналом СН-протона триазольного цикла в области 7.12–8.47 м. д.

Биологическая активность соединений **12–17** изучена методом радиолигандного связывания [8, 9], который позволяет количественно оценить влияние соединений на нейрональные, в частности, NMDA-рецепторы – один из трех главных типов ионотропных глутаматных рецепторов центральной нервной системы млекопитающих, играющих ключевую роль в механизмах нейротоксичности и нейротоксичности. В табл. 1 и 2 представлены результаты по исследованию влияния соединений **12–17** на связывание меченых МК-801 и ифенпродила с участками связывания NMDA-рецепторов в опытах *in vitro* в концентрации 10⁻⁸–10⁻⁴ моль/л. Полученные результаты показывают, что практически все исследованные соединения

увеличивают связывание меченых лигандов как с сайтом связывания МК-801, так и с сайтом связывания ифенпродила.

Соединения **17а–в** оказали высокое и умеренное блокирующее действие на сайт связывания ифенпродила, при этом триазолы **17а** и **17б** одновременно умеренно или слабо блокировали сайт связывания МК-801. Менее активно в этом плане соединение **17в**. Часть соединений усиливало связывание меченных лигандов – это проявлялось в отношении обоих сайтов связывания, хотя и имеются количественные различия для каждого из сайтов и вещества.

Таким образом, на основе алкин-азидной клик-реакции представлен достаточно простой и эффективный метод объединения в одну молекулу триазолсодержащим спейсером эфиров 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот с различными фармакофорами. Установлено, что синтезированные соединения обладают всеми свойствами нового класса модуляторов NMDA-рецепторов и могут рассматриваться как потенциальные терапевтические средства для лечения ряда психоневрологических заболеваний [10, 11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker DPX 200 относительно тетраметилсилана (внутренний стандарт) и CF_3COOH (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

N-Пропаргилкарбазол **6** [12], *N*-пропаргилтетрагидрокарбазол **7** [13], *N*-пропаргилтетрагидро- γ -карболины **8** и **9** [14], *N*-пропаргилфенотиазин **10** [15] и *N*-пропаргиладамантан **11** [16] получали по соответствующим методикам.

Метил-2-(2-азидоацетидамо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (5а). К раствору 5 ммоль тиофена **4а** в 20 мл ДМФА прибавляли 12 ммоль азида натрия. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 50°C, затем выливали в 100 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.1 г (76%), т. пл. 93–95°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.65–1.94 м (4H, CH_2), 2.53–2.88 м (4H, CH_2), 3.89 с (3H, CH_3O), 4.22 с (4H, CH_2N), 11.82

с (1H, NH). Найдено, %: С 49.11; Н 4.72; N 19.23. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 48.97; Н 4.79; N 19.04.

Метил-2-(2-азидоацетидамо)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (5б) получали аналогично. Выход 0.98 г (64%), т. пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$), 1.24–1.48 м (1H, CH_3CH), 1.73–2.00 м (2H, CH_2), 2.14–2.37 м (1H, CH_2), 2.51–2.80 м (2H, CH_2), 2.82–3.02 м (1H, CH_2), 3.89 с (3H, CH_3O), 4.23 с (2H, CH_2N), 11.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 48.42; Н 5.52; N 18.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.64; Н 5.23; N 18.17.

Метил-2-(2-азидоацетидамо)-6-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (5в) получали аналогично. Выход 1.33 г (83%), т. пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.14–1.58 м (2H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 1.91–2.14 м (1H, CH_2), 2.27–2.80 м (3H, CH_2), 2.91–3.15 м (1H, CH_2), 3.90 с (3H, CH_3O), 4.24 с (2H, CH_2N), 11.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.97; Н 6.51; N 16.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.84; Н 6.33; N 15.99.

Метил-2-(2-{4-[(9*H*-карбазол-9-ил)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}ацетидамо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (12а). К раствору 1 ммоль азидаацетида **5а** в 20 мл хлористого метилена прибавляли 1 ммоль *N*-пропаргилкарбазола **6**, 0.05 ммоль CuSO_4 в 0.5 мл H_2O и 0.05 ммоль аскорбата натрия в 0.5 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 40°C, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли и сушили Na_2SO_4 . Хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (60 меш, элюент метанол–хлороформ, 1:10). Выход 0.41 г (83%), т. пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.96 м (4H, CH_2), 2.52–2.82 м (4H, CH_2), 3.01 с (3H, CH_3O), 5.17 с (1H, CH_2N), 7.22–7.65 м (6H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 8.20 д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 10.70 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.73; Н 5.27; N 14.23. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.91; Н 5.04; N 14.02.

Метил-2-(2-{4-[(9*H*-карбазол-9-ил)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил}ацетидамо)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбокси-

лат (**12б**) получали аналогично. Выход 0.4 г (78%), т. пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.07 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$), 1.24–1.49 м (1H, CH_3CH), 1.77–2.00 м (2H, CH_2), 2.13–2.34 м (1H, CH_2), 2.50–2.77 м (2H, CH_2), 2.83–3.02 м (1H, CH_2), 3.82 с (3H, CH_3O), 5.13 с (2H, CH_2N), 5.72 с (2H, CH_2N), 7.20–7.60 м (7H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H} + =\text{CHN}$), 8.11 д (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$), 11.37 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.38; H 5.13; N 13.56. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.48; H 5.30; N 13.64.

Метил-2-(2-{4-[(9H-карбазол-9-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетамидо)-6-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**12в**) получали аналогично. Выход 0.47 г (86%), т. пл. 146–148°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.06–1.52 м (2H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 1.81–2.08 м (1H, CH_2), 2.19–2.74 м (3H, CH_2), 2.79–3.05 м (1H, CH_2), 3.73 с (3H, CH_3O), 5.52 с (2H, CH_2N), 5.73 с (2H, CH_2N), 7.21 т (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 7.46 т (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 7.78 д (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 8.08 с (1H, $=\text{CHN}$), 8.15 д (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 11.00 с (1H, NH). Найдено, %: C 67.13; H 6.13; N 12.86. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 67.00; H 5.99; N 12.60.

Метил-2-[2-(4-{[6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамидо]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**13а**) получали аналогично. Выход 0.41 г (78%), т. пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.70–2.05 м (8H, CH_2), 2.58–2.90 м (8H, CH_2), 3.86 с (3H, CH_3O), 5.22 с (2H, CH_2N), 5.42 с (2H, CH_2N), 6.87 т. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.13 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.25 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$), 7.30 с (1H, $=\text{CHN}$), 11.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м. д. (J , Гц): –49.2 т. д ($^3J_{\text{HF}} = 9.2$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$). Найдено, %: C 62.38; H 5.27; N 13.57. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.17; H 5.41; N 13.43.

Метил-2-[2-(4-{[6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамидо]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**13б**) получали аналогично. Выход 0.36 г (68%), т. пл. 113–114°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$), 1.25–1.50 м (1H, CH_3CH), 1.72–2.06 м (6H, CH_2), 2.15–2.36 м (1H, CH_2), 2.53–

2.85 м (6H, CH_2), 2.85–3.03 м (1H, CH_2), 3.86 с (3H, CH_3O), 5.21 с (2H, CH_2N), 5.42 с (2H, CH_2N), 6.87 т. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.13 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.25 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$), 7.34 с (1H, $=\text{CHN}$), 11.44 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м. д. (J , Гц): –49.2 т. д ($^3J_{\text{HF}} = 9.2$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$). Найдено, %: C 62.89; H 5.46; N 13.17. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.79; H 5.65; N 13.07.

Метил-2-[2-(4-{[6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамидо]-6-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**13в**) получали аналогично. Выход 0.45 г (80%), т. пл. 130–131°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.12–1.52 м (3H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 1.72–2.08 м (5H, CH_2), 2.23–2.53 м (2H, CH_2), 2.53–2.83 м (4H, CH_2), 2.87–3.06 м (1H, CH_2), 3.79 с (3H, CH_3O), 5.14 с (2H, CH_2N), 5.35 с (2H, CH_2N), 6.80 т. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.06 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$), 7.19 д. д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$), 7.29 с (1H, $=\text{CHN}$), 11.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м. д. (J , Гц): –49.4 т. д ($^3J_{\text{HF}} = 9.2$, $^4J_{\text{HF}} = 4.4$). Найдено, %: C 64.38; H 6.20; N 12.32. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.45; H 6.28; N 12.12.

Метил-2-[2-[4-({2,8-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил]метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетамидо]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**14а**) получали аналогично. Выход 0.37 г (69%), т. пл. 206–207°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.68–1.92 м (4H, CH_2), 2.40 с (3H, CH_3C), 2.60 с (3H, CH_3N), 2.56–2.83 м (4H, CH_2), 2.91–3.12 м (4H, CH_2), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.22 с (2H, CH_2N), 4.71 с (2H, CH_2N), 5.18 с (2H, CH_2N), 6.98 д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$), 7.13 д (1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$), 7.27 с (2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H} + =\text{CHN}$), 11.31 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.29; H 6.34; N 15.67. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 63.14; H 6.06; N 15.78.

Метил-2-[2-[4-({2,8-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил]метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетамидо]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (**14б**) получали аналогично. Выход 0.33 г (60%), т. пл. 119–120°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$), 1.20–

1.46 м (1H, CH₃CH), 1.64–2.01 м (3H, CH₂), 2.09–2.44 м (2H, CH₂), 2.37 с (3H, CH₃C), 2.56 с (3H, CH₃N), 2.44–2.77 м (2H, CH₂), 2.77–3.10 м (4H, CH₂), 3.84 с (3H, CH₃O), 4.19 с (2H, CH₂N), 4.69 с (2H, CH₂N), 5.16 с (2H, CH₂N), 6.97 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.8), 7.11 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.8), 7.26 с (2H, C_{Ar}H + =CHN), 11.32 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.54; Н 6.31; N 15.62. C₂₈H₃₂N₆O₃S. Вычислено, %: С 63.71; Н 6.27; N 15.37.

Метил-2-{2-[4-({2,8-диметил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетиамидо}-6-*трет*-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (14в) получали аналогично. Выход 0.33 г (60%), т. пл. 142–145°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 с [9H, (CH₃)₃C], 1.17–1.58 м (3H, CH + CH₂), 1.94–2.14 м (1H, CH₂), 2.40 с (3H, CH₃C), 2.29–2.80 м (3H, CH₂), 2.58 с (3H, CH₃N), 2.86–3.14 м (4H, CH₂), 3.85 с (3H, CH₃O), 4.21 с (2H, CH₂N), 4.70 с (2H, CH₂N), 5.18 с (2H, CH₂N), 6.98 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.8), 7.12 д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HH} = 7.8), 7.27 с (2H, C_{Ar}H + =CHN), 11.29 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.52; Н 6.57; N 14.25. C₃₂H₄₀N₆O₃S. Вычислено, %: С 65.28; Н 6.85; N 14.27.

Метил-2-{2-[4-({8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетиамидо}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (15а) получали аналогично. Выход 0.32 г (60%), т. пл. 208–209°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.68–1.92 м (4H, CH₂), 2.60 с (3H, CH₃N), 2.56–2.83 м (4H, CH₂), 2.93–3.16 м (4H, CH₂), 3.86 с (3H, CH₃O), 4.20 с (2H, CH₂N), 4.73 с (2H, CH₂N), 5.21 с (2H, CH₂N), 6.90 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.0, ⁴J_{HH} = 2.4), 7.08–7.21 м (2H, C_{Ar}H), 7.28 с (1H, =CHN), 11.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): –49.4 т. д (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.4). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д. (*J*, Гц): –49.2 т. д (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.3). Найдено, %: С 60.29; Н 5.34; N 15.69. C₂₇H₂₉FN₆O₃S. Вычислено, %: С 60.43; Н 5.45; N 15.66.

Метил-2-{2-[4-({8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетиамидо}-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (15б) получали аналогично. Выход 0.34 г (62%), т. пл. 175–176°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.04 д (3H, CH₃CH, ³J_{HH} = 6.4), 1.19–

1.47 м (1H, CH₃CH), 1.63–2.00 м (3H, CH₂), 2.09–2.44 м (2H, CH₂), 2.56 с (3H, CH₃N), 2.44–2.77 м (2H, CH₂), 2.77–3.10 м (4H, CH₂), 3.83 с (3H, CH₃O), 4.16 с (2H, CH₂N), 4.69 с (2H, CH₂N), 5.18 с (2H, CH₂N), 6.86 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.0, ⁴J_{HH} = 2.4), 7.04–7.18 м (2H, C_{Ar}H), 7.27 с (1H, =CHN), 11.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д. (*J*, Гц): –48.7 т. д (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.4). Найдено, %: С 61.28; Н 5.43; N 15.37. C₂₈H₃₁FN₆O₃S. Вычислено, %: С 61.07; Н 5.67; N 15.26.

Метил-2-{2-[4-({8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-5(2H)-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]ацетиамидо}-6-*трет*-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (15в) получали аналогично. Выход 0.46 г (77%), т. пл. 215–216°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 с [9H, (CH₃)₃C], 1.16–1.59 м (3H, CH + CH₂), 1.94–2.14 м (1H, CH₂), 2.29–2.80 м (3H, CH₂), 2.60 с (3H, CH₃N), 2.86–3.22 м (4H, CH₂), 3.86 с (3H, CH₃O), 4.20 с (2H, CH₂N), 4.72 с (2H, CH₂N), 5.21 с (2H, CH₂N), 6.88 т. д (1H, C_{Ar}H, ³J_{HF} = 9.0, ⁴J_{HH} = 2.4), 7.06–7.23 м (2H, C_{Ar}H), 7.26 с (1H, =CHN), 11.35 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д. (*J*, Гц): –48.9 т. д (³J_{HF} = 9.2, ⁴J_{HF} = 4.4). Найдено, %: С 62.62; Н 6.46; N 14.37. C₃₁H₃₇FN₆O₃S. Вычислено, %: С 62.82; Н 6.29; N 14.18.

Метил-2-(2-{4-[(10H-фенотиазин-10-ил)-метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетиамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (16а) получали аналогично. Выход 0.35 г (66%), т. пл. 113–115°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.90 м (4H, CH₂), 2.52–2.86 м (4H, CH₂), 3.83 с (3H, CH₃O), 5.22 с (4H, CH₂N), 6.65–7.18 м (8H, C_{Ar}H), 7.58 с (1H, =CHN), 11.35 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.04; Н 4.51; N 13.42. C₂₇H₂₅N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 61.00; Н 4.74; N 13.17.

Метил-2-(2-{4-[(10H-фенотиазин-10-ил)-метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетиамидо)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (16б) получали аналогично. Выход 0.38 г (70%), т. пл. 113–115°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09 д (3H, CH₃CH, ³J_{HH} = 6.4), 1.20–1.48 м (1H, CH₃CH), 1.78–2.04 м (2H, CH₂), 2.14–2.38 м (1H, CH₂), 2.52–2.80 м (2H, CH₂), 2.82–3.02 м (1H, CH₂), 3.89 с (3H, CH₃O), 5.26 с (2H, CH₂N), 5.32 с (2H, CH₂N), 6.70–7.23 м (8H, C_{Ar}H),

7.57 с (1H, =CHN), 11.42 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.51; Н 5.12; N 12.63. $C_{28}H_{27}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: С 61.63; Н 4.99; N 12.83.

Метил-2-(2-{4-[(10H-фенотиазин-10-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетида)-6-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (16в) получали аналогично. Выход 0.48 г (84%), т. пл. 119–120°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.96 с [9H, $(CH_3)_3C$], 1.16–1.58 м (2H, CH + CH_2), 1.94–2.13 м (1H, CH_2), 2.29–2.83 м (3H, CH_2), 2.93–3.15 м (1H, CH_2), 3.88 с (3H, CH_3O), 5.26 с (2H, CH_2N), 5.33 с (2H, CH_2N), 6.72–7.23 м (8H, $C_{Ar}H$), 7.64 с (1H, =CHN), 11.37 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.52; Н 5.78; N 11.69. $C_{31}H_{33}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: С 63.35; Н 5.66; N 11.92.

Метил-2-(2-{4-[(адамант-1-иламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетида)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (17а) получали аналогично. Выход 0.41 г (85%), т. пл. 115–116°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.50–1.90 м (16H, CH_2), 2.02–2.16 м (3H, CH), 2.50–2.80 м (5H, NH + CH_2), 3.82 с (3H, CH_3O), 3.97 с (2H, CH_2N), 5.36 с (2H, CH_2N), 7.83 с (1H, =CHN), 11.32 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.31; Н 6.72; N 14.63. $C_{25}H_{33}N_5O_3S$. Вычислено, %: С 62.09; Н 6.88; N 14.48.

Метил-2-(2-{4-[(адамант-1-иламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетида)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (17б) получали аналогично. Выход 0.42 г (84%), т. пл. 110–111°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 д (3H, CH_3CH , $^3J_{HH} = 6.4$), 1.20–1.50 м (1H, CH_3CH), 1.50–2.01 м (14H, CH_2), 2.02–2.14 м (4H, CH + NH), 2.14–2.38 м (1H, CH_2), 2.52–2.82 м (2H, CH_2), 2.83–3.04 м (1H, CH_2), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.06 с (2H, CH_2N), 5.31 с (2H, CH_2N), 7.80 с (1H, =CHN), 11.39 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.89; Н 7.22; N 14.23. $C_{26}H_{35}N_5O_3S$. Вычислено, %: С 62.75; Н 7.09; N 14.07.

Метил-2-(2-{4-[(адамант-1-иламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетида)-6-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат (17в) получали аналогично. Выход 0.40 г (76%), т. пл. 110–111°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 с [9H, $(CH_3)_3C$], 1.16–1.53 м (2H, CH + CH_2), 1.50–1.88 м (10H, CH_2), 1.94–2.24

м (4H, CH), 2.29–2.80 м (4H, NH + CH_2), 2.90–3.14 м (1H, CH_2), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.01 с (2H, CH_2N), 5.31 с (2H, CH_2N), 7.81 с (1H, =CHN), 11.37 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.37; Н 6.71; N 12.75. $C_{29}H_{41}N_5O_3S$. Вычислено, %: С 64.53; Н 7.66; N 12.98.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-03-00413, синтез соединений **4**, **5**, **12–17**) и Министерства образования и науки в рамках государственного задания (тема № 0090-2019-0001, синтез соединений **6–11**).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katzman B.M., Perszyk R.E., Yuan H., Tahirovic Y.A., Sotimehin A.E., Traynelis S.F., Liotta D.C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 5583. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.046
2. Perszyk R., Katzman B.M., Kusumoto H., Kell S.A., Epplin M.P., Tahirovic Y.A., Moore R.L., Menaldino D., Burger P., Liotta D.C., Traynelis S.F. // *eLife.* 2018. Vol. 7. e34711. doi 10.7554/eLife.34711
3. Григорьев В.В., Замойский В.Л., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Бачурин С.О. // Докл. АН. 2018. Т. 483. № 1. С. 94; Grigoriev V.V., Zamoyski V.L., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Bachurin S.O. // *Doklady Biochem. Biophys.* 2018. Vol. 483. N 1. P. 293. doi 10.1134/S1607672918060042
4. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Драный О.А., Григорьев В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 12. С. 2253; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Dranyi O.A., Grigoriev V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 12. P. 2253. doi 10.1007/s11172-018-2365-3
5. Соколов В.Б., Махаева Г.Ф., Аксиненко А.Ю., Григорьев В.В., Шевцова Е.Ф., Бачурин С. О. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 10. С. 1821; Sokolov V.B., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Yu., Grigoriev V.V., Shevtsova E.F., Bachurin S.O. // *Russ. Chem. Bull.* 2017. Vol. 66. N 10. P. 1821. doi 10.1007/s11172-017-1953-y

6. Lee B.H., Geary T.G., Davis J.P., Bowman J.W. Pat. WO 2003101979 (2003).
7. Хачатрян Д.С., Осипов В.С., Санду Р.А., Даниленко В.Н., Колотаев А.В., Жданович О.А., Беккер О.Б., Матевосян К.Р. Пат. РФ 2629369 (2017).
8. Dana C., Benavides J., Schoemaker H., Scatton B. // *Neurosci. Lett.* 1991. Vol. 125. N 1. P. 45. doi 10.1016/0304-3940(91)90127-F
9. Nowak G., Trullas R., Laver R.T., Skolnick P., Paul I.A. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. Vol. 265. N 3. P. 1380.
10. Yao L., Zhou Q. // *Neural Plast.* 2017. Vol. 2017. ID. 2875904. doi 10.1155/2017/2875904
11. Warikoo N., Brunwasser S.J., Benz A., Shu H.J., Paul S.M., Lewis M., Doherty J., Quirk M., Piccio L., Zorumski C.F., Day G.S., Mennerick S.J. // *J. Neurosci.* 2018. Vol. 38. N 13. P. 3218. doi 10.1523/JNEUROSCI.3377-17.2018
12. Kolli S.K., Prasad B., Babu P.V., Ashfaq M.A., Ehtesham N.Z., Raju R.R., Pal M. // *Org. Biomol. Chem.* 2014. Vol. 12. N 12. P. 6080. doi 10.1039/c4ob00686k
13. Walser A., Flynn T., Mason C., Crowley H., Maresca K., Yaremko B., O'Donnel M. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 3. P. 1209. doi 10.1021/jm00107a048
14. Schiefer I.T., VandeVrede L., Fa' M., Arancio O., Thatcher G.R.J. // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. N 7. P. 3076. doi 10.1021/jm201504s
15. Sae-Lim C., Sandman D.J., Foxman B.M., Sukwattanasinitt M. // *J. Macromol. Sci. (A).* 2006. Vol. 43. N 12. P. 1929. doi 10.1080/10601320600996114
16. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 8. С. 1401; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 8. P. 1401. doi 10.1007/s11172-018-2231-3

New Modulators of NMDA-Receptors Based on Alkyne-Azide Click-Reaction Between 2-Aminothiophene-3-Carboxylic Acid Esters and *N*-Propargyl-Containing Pharmacophores

V. B. Sokolov, A. Yu. Aksinenko*, T. V. Goreva, T. A. Epishina,
A. V. Gabrel'yan, and V. V. Grigoriev

*Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Severnoy proyezd 1, Chernogolovka, 142432 Russia
e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Received July 1, 2019; revised July 1, 2019; accepted July , 2019

Copper-catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition of methyl esters of *N*-azidoacetyl-2-aminothiophene-3-carboxylic acids to *N*-propargyl-containing pharmacophores, resulting in the corresponding conjugates combined by 1,2,3-triazole-containing alkylene, was studied. The method of radioligand binding shows a strong modulating effect of the synthesized compounds on neuronal NMDA receptors.

Keywords: alkynes, azides, 1,4-substituted 1,2,3-triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition, conjugates, NMDA receptors, radioligand binding