

ISSN 1561-8301 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 547.288+3:547.759.32

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-436-441>

Поступила в редакцию 15.01.2019

Received 15.01.2019

Д. В. Лопатик, З. И. Куваева, О. М. Бондарева, В. Э. Найдёнов, Л. Ю. Тычинская

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

## СИНТЕЗ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[5,4-*b*]ИНДОЛА

**Аннотация.** 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол и его 7-бромзамещенный аналог содержат свободную амино-группу и являются исходными соединениями для химической модификации с целью получения на их основе ряд функциональных производных, обладающих терапевтической активностью. Взаимодействием указанных 2-амино-тиазоло[5,4-*b*]индолов с янтарным и малеиновым ангидридами были получены соответствующие имидо- и амидо-производные, представляющие интерес для создания на их основе лекарственных средств антигипоксического и актопротекторного действия.

**Ключевые слова:** 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол, 2-амино-7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол, сукцинимиды, сукцинамидокислоты, малеимиды, малеамидокислоты

**Для цитирования.** Синтез ацильных производных тиазоло[5,4-*b*]индола / Д. В. Лопатик [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 436–441. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-436-441>

D. V. Lopatik, Z. I. Kuvaeva, O. M. Bondareva, V. E. Naidenov, L. Yu. Tychinskaya

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

## SYNTHESIS OF ACYL DERIVATIVES OF THIAZOLO[5,4-*b*]INDOLE

**Abstract.** 2-Amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole and its bromosubstituted analogue contain a free amino group and are initial compounds for chemical modification in order to obtain on their basis functional derivatives having high therapeutic activity. By the interaction of these 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indoles with succinic and maleic anhydrides, the corresponding imides and amides were obtained, which are of interest for use in order to create on their basis antihypoxic and actoprotective agents.

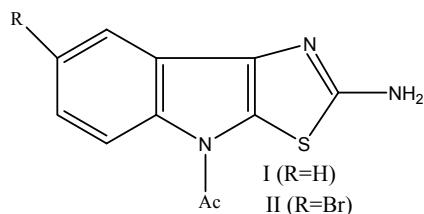
**Keywords:** 2-amino-4-acetylthiazolo [5,4-*b*]indole, 2-amino-7-bromo-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole, succinimides, succinamidoacides, maleimides, maleamidoacides

**For citation.** Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Bondareva O. M., Naidenov V. E., Tychinskaya L. Yu. Synthesis of acyl derivatives of thiazolo[5,4-*b*]indole. *Vestsi Natsyynal'nal akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 436–441. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-436-441>

**Введение.** Синтез производных индола является объектом многочисленных исследований вследствие уникального многообразия образующихся структур и наличия биологической активности соединений данного ряда [1]. В последние годы синтезировано обширное число новых веществ, представляющих собой конденсированные производные индола, например тиазоло[5,4-*b*]индолы, проявляющие высокую антигипоксическую эффективность в сочетании с противоэдематозным, гепатопротекторным и актопротекторным действием [2–9].

Подобные лекарственные средства особенно необходимы для целей фармакологической защиты лиц, принимающих участие в ликвидации последствий природных аварий и антропогенных катастроф. Люди, работающие в экстремальных условиях, подвергаются гипоксии, при которой страдают легкие, сердце, печень, мозг и зрение. Антигипоксиканты способствуют улучшению доставки кислорода к жизненно важным органам человека и защищают от гибели клетки организма. Актопротекторные препараты повышают работоспособность и физическую выносливость, а также предназначены для понижения чувства тревоги и страха. Особенно повысился интерес к производным индола в связи с установленными их способностями оказывать профилактическое и лечебное действие при онкологических, вирусных и некоторых гормонозависимых заболеваниях [10–14].

В представленной работе объектом исследования являлись вещества, синтезированные на основе 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индола (I) и его бромзамещенного аналога (II), содержащие в положении 2 свободную аминогруппу:

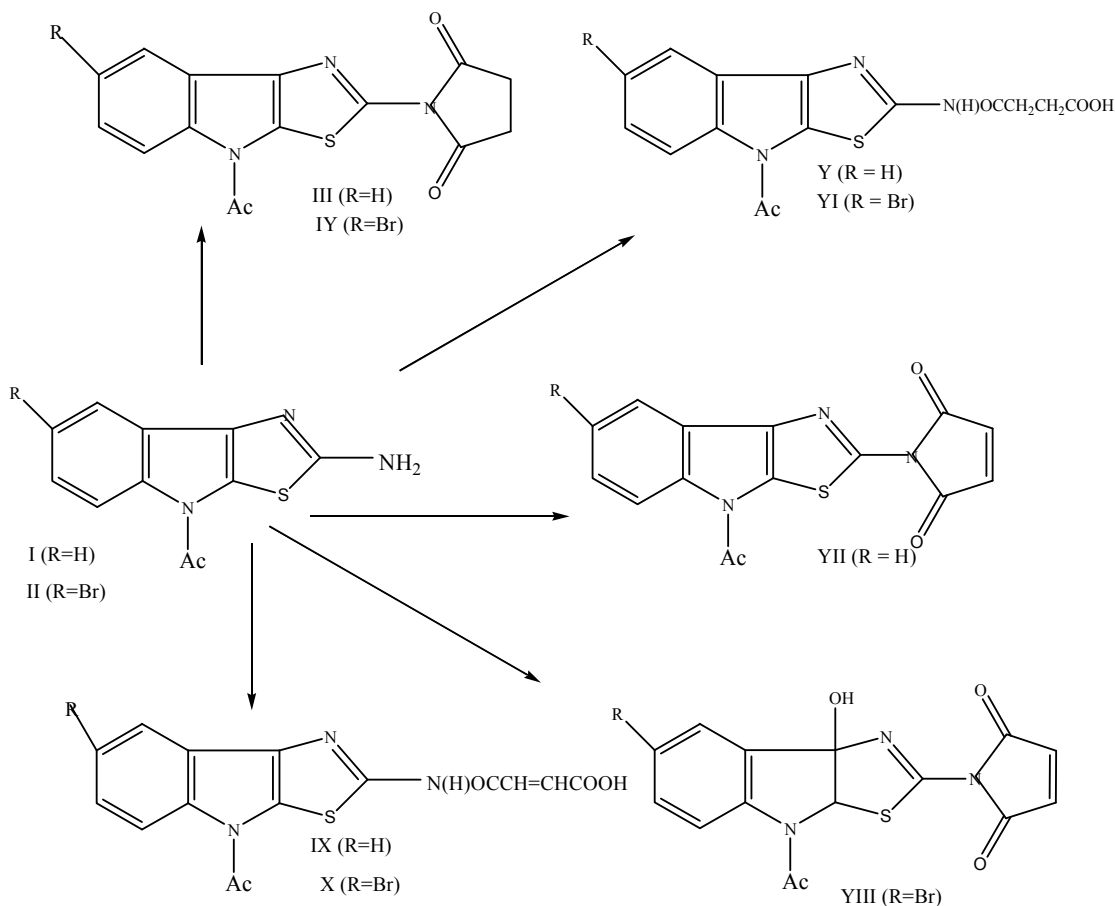


Эти гетероциклические основания получают из соответствующих гидробромидов, синтезированных при использовании в качестве исходных соединений N-ацетил-3-индолинонов путем их бромирования и конденсирования с тиомочевинной с последующей дегидратацией [4].

Цель работы – получение биологически активных веществ – производных конденсированных тиазоло[5,4-*b*]индолов, содержащих фармакофорные имидные циклы и амидокислотные группы. Основная задача – сравнение реакционной способности аминогрупп исходных тиазолоиндолов, а также идентификация получаемых соединений и определение их физико-химических характеристик.

В качестве исходных веществ использовали следующие соединения: 2-амино-4-ацетил[5,4-*b*]индол (**I**) и 2-амино-7-бром-4-ацетил[5,4-*b*]индол (**II**). Эти соединения содержат свободную аминогруппу в тиазольном цикле. Представляло интерес получение на их основе производных по аминогруппе с использованием диангидридов карбоновых кислот – янтарной и малеиновой. Указанные кислоты обычно используются при производстве фармацевтических субстанций для нейтрализации основных групп.

**Результаты и их обсуждение.** Исходные тиазоло[5,4-*b*]индолы являются высокоплавкими веществами и плохо растворимы в органических растворителях. Синтез целевых соединений удалось осуществить при использовании в качестве растворителя ДМФА или проводить реакцию в расплаве исходного ангидрида карбоновой кислоты при повышенной температуре. Получение производных 2-амино-4-ацетилтиазоло[4,5-*b*]индолов с ангидридом янтарной (соединения **III**, **IV**, **V** и **VI**) и ангидридом малеиновой кислоты (соединения **VII**, **VIII**, **IX** и **X**) показаны на схеме:



При проведении реакций взаимодействия аминотиазолов с избытком янтарного ангидрида в расплаве образуются сукцинимиды **III** и **IV**, а в среде ДМФА – моноамиды **V** и **VI**. Осуществление реакции в случае применения **I** с малеиновым ангидридом в расплаве приводит к образованию соответствующего малеимида **VII**. Однако при проведении реакции в указанных условиях при использовании бромсодержащего аналога **II** был выделен продукт, данные элементного анализа которого не совпадали с вычисленными значениями для предполагаемого малеимида. Известно, что при взаимодействии циклического диангидрида с аминогруппой в процессе образования имидного цикла выделяется одна молекула воды. По всей вероятности, в данных условиях протекает присоединение выделяющейся молекулы воды к образующемуся продукту. Гидратация может протекать как по двойной связи малеимидного цикла с образованием гидроксисукцинимиды, так и по месту аннелирования тиазольной группы с индольным фрагментом молекулы.

Изучение ИК спектра полученного соединения показало присутствие полосы поглощения в области  $1229\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о наличии двойной связи в остатке малеинового ангидрида. Наличие полос поглощения при  $3500\text{--}3400\text{ см}^{-1}$  характерно для колебаний ОН-группы. При сравнении ИК спектра полученного соединения с ИК спектром сукцинимиды **IV** видно, что указанные области поглощения отсутствуют в ИК спектре соединения **IV**. Вероятно, в условиях реакции образуется 2-N-малеимид-7-бром-8<sup>b</sup>-гидрокси-3<sup>a</sup>,8<sup>b</sup>-дигидротиазоло[5,4-b]индол (**VIII**). Образование этого продукта подтверждается данными элементного анализа. Можно предположить, что присутствие атома брома в бензольном кольце индольного бицикла активизирует молекулу соединения **II** и одновременно с образованием малеимидного цикла также протекает реакция гидратации в результате присоединения молекулы воды по двойной связи тиазольного кольца.

Моноамиды малеиновой кислоты **IX** и **X**, синтезируемые взаимодействием исходных **I** и **II** с малеиновым ангидридом при нагревании их в среде ДМФА, были получены и выделены без осложнений. Синтезированные производные являются твердыми порошкообразными веществами белого, желтого или оранжевого цвета, имеющие повышенную температуру плавления с разложением, частично растворимы в ДМФА, ДМСО и ацетонитриле. Соединения, содержащие имидные циклы, практически нерастворимы в указанных растворителях.

Имеются краткие сведения, касающиеся синтеза имидо- и моноамидопроизводных **I** и **II** с янтарным ангидридом [4]. Эти соединения запатентованы как вещества, имеющие низкую токсичность и проявляющие способность защищать организм от гипоксии и лечебное действие при токсическом отеке легких [8, 9]. Однако сведения о синтезе и свойствах производных **I** и **II**, получаемых при взаимодействии с малеиновым ангидридом, в литературе отсутствуют.

Данные элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии подтверждают идентичность полученных соединений с предлагаемыми формулами. В результате показано, что 2-аминотиазоло[5,4-b]индолы способны к взаимодействию по свободной аминогруппе с диангидридами карбоновых кислот. При этом в зависимости от условий реакции образуются соответствующие циклические имиды, а также моноамидопроизводные, содержащие остатки применяемой дикарбоновой кислоты со свободной карбоксильной группой.

**Закключение.** Выделены и охарактеризованы производные 2-амино-4-ацетил-тиазоло[5,4-b]индола и 2-амино-7-бром-4-ацетил[5,4-b]индола, содержащие сукцинимидные и малеимидные циклы, а также моноамидные группы модифицирующих карбоновых кислот со свободными карбоксильными группами. Полученные соединения содержат в молекуле фармакофорные центры, обеспечивающие расширение спектра биологической активности веществ. Установлено, что при взаимодействии 2-амино-7-бром-4-ацетил-тиазоло-[5,4-b]индола с малеиновым ангидридом в расплаве одновременно с образованием малеимидного цикла протекает, по всей вероятности, реакция гидратации образующегося соединения по месту аннелирования тиазольной группы. Сопоставление показателей по выходу полученных производных в однотипных реакциях свидетельствует о том, что бромзамещенный тиазолоиндол более активно вступает в реакции взаимодействия по свободной аминогруппе при сравнении с незамещенным аналогом.

**Экспериментальная часть.** Синтез исходных тиазолоиндолов **I** и **II** осуществляли по методике, описанной в работе [4]. Янтарный ангидрид и малеиновый ангидрид использовали марки «ч.д.а.». Температуру плавления определяли на столике Бютиуса. ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Protege-460 фирмы Nicolet (США). Спектральное разрешение  $4\text{ см}^{-1}$ . Спектры

ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  запісывалі на ЯМР спектрометры AVANCE-500 (Bruker, Германія) з рабочай частотой 500 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерированный диметилсульфоксид ( $\text{DMSO-d}_6$ ), концентрация исследуемых образцов в растворах составляла 1–3 %.

**2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (I)** – порошкообразное вещество серого цвета с т. пл. 246–248 °С (лит. 247,5 °С [4]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2,76 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,19 уш. (2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,30 тд (1H,  $\text{H}^7$ ); 7,31 тд (1H,  $\text{H}^6$ ); 7,63 дд (1H,  $\text{H}^5$ ); 7,90 уш. (1H,  $\text{H}^8$ ). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 3090 ( $\text{NH}_2$ ); 1669 (амид I), 1634 (амид II); 1565 (пиррол), 1383 ( $-\text{CH}-$ ), 1307, 987, 734 (аром.). Найдено, %: С 56,42, Н 3,80, N 17,90, S 14,05.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: С 57,14, Н 3,90, N 18,18, S 13,81.

**2-амино-7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (II)**. Порошкообразное вещество белого цвета с т. пл. 250–252 °С (лит. 250–252 °С с разложением [4]). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 3142 ( $\text{NH}_2$ ), 1672 (амид I); 1638, 1540 (амид II), 1399 ( $\text{RCHO}-$ ), 1371 ( $-\text{CH}-$ ), 1301, 985, 793 (аром.). Найдено, %: С 42,00, Н 2,54, N 13,27, S 9,09.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{BrOS}$ . Вычислено, %: С 42,58, Н 2,58, N 13,55 S 10,30.

**2-N-сукцинимидо-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (III)**. Смесь 7,0 г (0,03 моль) соединения I и 30,0 г (0,3 моль) янтарного ангидрида нагревали при перемешивании при температуре 160 °С в течение 50 мин. Полученный расплав охлаждали, экстрагировали ацетоном и этиловым спиртом. Получали 8,1 г продукта белого цвета с т. пл. 275 °С (лит. 264–265 °С [4]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2,89 с (4H, 2  $\text{CH}_2$ ); 2,91 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,47 тд (1H,  $\text{H}^7$ ); 7,51 тд (1H,  $\text{H}^6$ ); 7,95 дд (1H,  $\text{H}^5$ ); 8,11 уш. (1H,  $\text{H}^8$ ). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1771 ( $\text{C=O}$ ); 1668 (амид I), 1500 (пиррол), 1489, 1447, 1375, 1328, 1375 ( $-\text{CH}-$ ), 1080, 742 (аром.). Найдено, %: С 57,30, Н 3,49, N 13,24, S 10,16.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57,350, Н 3,50, N 13,42, S 10,22.

**2-N-сукцинимидо-7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (IV)**. Смесь 3,5 г (0,011 моль) исходного продукта II и 30,0 г (0,3 моль) янтарного ангидрида нагревали при перемешивании при температуре 140–150 °С в течение часа. Затвердевшую массу промывали горячим метанолом, затем этиловым спиртом. Получали 1,8 г продукта белого цвета с т. пл. 265–267 °С (лит. 267–269 °С [4]). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3558 ( $\text{NH}$ ), 2935 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1731–1721 (2 группы  $\text{CO}$ ), 1686 (амид I), 1504 (пиррол), 1423, 1475, 1340, 1292, 1209, 986, 806 (аром.). Найдено, %: С 45,21, Н 2,55, N 10,33, S 8,09.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{BrO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 45,92, Н 2,55, N 10,70, S 8,16.

**N-2-(4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индолил)моноамид янтарной кислоты (V)**. Суспензию 7,0 г (0,03 моль) исходного I и 6,0 г (0,06 моль) янтарного ангидрида в 45 мл ДМФА нагревали при перемешивании в течение 50 мин при температуре 125–133 °С. После охлаждения до комнатной температуры отделяли осадок и перекристаллизовывали из смеси ДМФА:1 – бутанол (2:1). Получали продукт серовато-белого цвета с т. пл. 310–315 °С (лит. 284–286 °С [4]). Выход 45 %. В случае промывки полученного осадка этиловым спиртом выделяли вещество сиреневого цвета. Данные ИК спектроскопии и элементного анализа для обоих полученных продуктов хорошо коррелируются. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2,60 т (2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)}$ ); 2,72 т (2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)O}$ ); 2,82 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,39 тд (1H,  $\text{H}^7$ ); 7,41 тд (1H,  $\text{H}^6$ ); 7,78 дд (1H,  $\text{H}^5$ ); 7,97 уш. (1H,  $\text{H}^8$ ); 12,40 уш. (2H,  $\text{NH}$ ,  $\text{OH}$ ). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 2932 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1685 ( $\text{COOH}$ ); 1569 (амид II), 1569 (пиррол), 1373, 1371 ( $-\text{CH}-$ ), 744 (аром.). Найдено, %: С 54,36, Н 3,87, N 12,64, S 9,70.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 54,40, Н 3,90, N 12,70, S 9,72.

**N-2-(7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индолил)моноамид янтарной кислоты (VI)**. Раствор 6,2 г (0,02 моль) исходного II и 4,0 г (0,04 моль) янтарного ангидрида в 40 мл ДМФА нагревали при перемешивании в течение часа при температуре 130–145 °С. Реакционную смесь охлаждали до 15 °С и отделяли осадок. Продукт промывали нагретым до 40–45 °С этанолом и сушили. Получали вещество белого цвета с т. пл. выше 320 °С. Выход 60 %. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 2925 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1698 ( $\text{COOH}$ ), 1678 (амид I), 1561, 1504 (пиррол), 1435, 1367 ( $-\text{CH}-$ ), 1294, 1242, 1205, 986 (аром.). Найдено, %: С 43,88, Н 2,36, N 9,70, S 7,79.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 43,90, Н 2,92, N 10,24, S 7,80.

**2-N-малеимидо-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (VII)**. Смесь 7 г (0,03 моль) I и 40 г (0,4 моль) малеинового ангидрида нагревали при перемешивании при температуре 125–130 °С в течение 40 мин. Полученный расплав охлаждали до комнатной температуры и суспендировали в 250 мл этилового спирта. Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз спиртом и сушили на воздухе. Получали 4,5 г порошкообразного вещества оранжевого цвета с т. пл. 250–255 °С. Выход 49 %. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1716 ( $\text{C=O}$ ); 1679 (амид I); 1494 (пиррол), 1494, 1422 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 372 ( $-\text{CH}-$ ), 1338, 1303, 1206, 832 (аром.). Найдено, %: С 57,32, Н 2,97, N 13,27, S 10,17.  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57,38, Н 2,91, N 13,50, S 10,30.

**2-N-малеими́до-7-бром-4-ацетил-8<sup>b</sup>-гидрокси-3<sup>a</sup>,8<sup>b</sup>-дигидротиазоло[5,4-b]индол (VIII).** Смесь 4,0 г (0,013 моль) исходного продукта II и 21 г (0,21 моль) малеинового ангидрида нагревали при перемешивании до температуры 177–180 °С, выдерживали 1,5 ч и охлаждали до комнатной температуры, промывали горячим этиловым спиртом. Получали 3,5 г порошкообразного продукта оранжевого цвета. Выход 70 %. Температура плавления 261–265 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3500–3400 (ОН). 1735–1721 (2 группы СО), 1683 (амид I), 1504 (пиррол), 1424, 1369 (–CH–), 1339, 1291, 1229 (CH=CH), 1203, 835 (аром.). Найдено, %: С 43,83, Н 2,35, N 9,70, S 7,80. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 44,11, Н 2,45, N 10,29, S 7,84.

**N-2-(4-ацетилтиазоло[5,4-b]индолил)моноамид малеиновой кислоты (IX)** Суспензию 7,0 г (0,03 моль) исходного I и 9,0 г (0,09 моль) малеинового ангидрида в 40 мл ДМФА нагревали при перемешивании в течение 2,5 ч при температуре 110–120 °С. После охлаждения реакционной смеси отделяли осадок и промывали нагретым до 40–45 °С этиловым спиртом. Получали порошкообразное вещество желтого цвета с т. пл. 308–310 °С. Выход 83 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2,82 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,79 д (1H, CHC(O)); 7,17 д (1H, CHC(O)O); 7,39 уш. (2H, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>); 7,79 уш. (1H, H<sup>5</sup>); 7,90 уш. (1H, H<sup>8</sup>); 12,95 уш. (2H, NH, OH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 1682 (C=O); 1578 (амид II), 1500 (пиррол), 1434 (–CH=CH–), 1373 (–CH–), 1337, 1291 (–COO–), 742 (аром.). Найдено, %: С 54,57, Н 3,38, N 11,95, S 11,95. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 54,70, Н 3,34, N 12,80, S 9,73.

**N-2-(7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-b]индолил)моноамид малеиновой кислоты (X).** Суспензию 5 г (0,016 моль) исходного продукта II и 5,0 г (0,05 моль) малеинового ангидрида в 30 мл ДМФА нагревали при перемешивании в течение 2,5 ч при температуре 110–120 °С, после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали и промывали нагретым до 40–45 °С этиловым спиртом. После сушки на воздухе получали порошкообразное вещество желтого цвета с т. пл. 312 °С. Выход 70 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2,82 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,50 д (1H, CHC(O)); 6,53 д (1H, CHC(O)O); 7,53 дд (1H, H<sup>6</sup>); 7,88 д (1H, H<sup>8</sup>); 7,90 уш. (1H, H<sup>5</sup>); 12,90 уш. (2H, NH, OH). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 2927(CH<sub>алиф</sub>), 1700 (COOH), 1639 (амид I), 1585 (амид II), 1505 (пиррол), 1432, 1396, 1372 (–CH–), 1343, 1264, 1206, 985(–CH=CH<sub>2</sub>–), 792, 734. Найдено, %: С 43,94, Н 2,47, N 10,08, S 7,90. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 44,12, Н 2,45, N 10,73, S 7,84.

### Список использованных источников

1. Карчава, А. П. Новые стратегии синтеза N-алкилированных индолов / А. П. Карчава, Ф. С. Мелконян, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – № 3. – С. 415–433.
2. Антигипоксическая и противоопухолевая активность новых конденсированных производных индола / В. В. Марышева [и др.] // Экспер. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 51–55.
3. Марышева, В. В. Антигипоксантами аминотиолового ряда // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 17–27.
4. Синтез и фармакологическая активность производных тиазоло[5,4-b]индола / В. В. Марышева [и др.] // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 2–19.
5. Защитные свойства антигипоксантов тиазолиндольного ряда от поражающих химических факторов / В. В. Марышева [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – № 3. – С. 37–40.
6. Марышева, В. В. Повышение работоспособности у крыс и мышей антигипоксантами, производными тиазоло[5,4-b]индола / В. В. Марышева, П. Д. Шабанов // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – С. 58–61.
7. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолиндольного ряда / А. И. Гаврев [и др.] // Экспер. и клинич. фармакология. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 25–30.
8. 4-ацетилтиазоло[5,4-b]-2-сукцинимид, защищающий организм от гипоксии и обладающий профилактическим действием в отношении токсического отека легких: пат. РФ № 2281950 / В. В. Марышева, П. А. Торкунов, П. Д. Шабанов; дата публ.: 20.08.2006.
9. 7-бром-4-ацетилтиазоло[5,4-b]-2-сукцинимид, защищающий организм от гипоксии и обладающий лечебным действием при токсическом отеке легкого: пат. РФ № 2281951 / В. В. Марышева, П. А. Торкунов, П. Д. Шабанов; дата публ.: 20.08.2006.
10. Лекарственное средство на основе дииндолилметана для лечения гиперпластических и воспалительных заболеваний: пат. WO 2011136691 / В. И. Киселёв; дата публ.: 03.11.2011.
11. Treatment of fibronialgia and related disorders: pat. USA № 5895787 / K. Arfmann, A. Merill; publ. date: 20.04.1999.
12. Cytotoxic pharmaceutical compositions: Pat. USA № 6544564 / M.-D. Farley; publ. date: 08.04.2003.
13. Фармацевтическая композиция для лечения диспластических процессов шейки матки: пат. РФ № 135764 А / В. И. Киселёв; дата публ.: 10.03.2010.
14. Реакции нуклеофильного замещения и циклизации с участием кватернизованных 3-диметиламинометильных производных 3,4-бис(индол-1-ил)-малеинимида и 3-(индол-1-ил)-4-индолин-1-ил)-малеинимида / А. Ю. Симонов [и др.] // Изв. Рос. акад. наук. Сер. хим. – 2010. – № 7. – С. 1409–1417.

## References

1. Karchava A. P., Melkonyan F. S., Yurovskaya M. A. New strategies for the synthesis of N-alkylated indoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, vol. 48, no. 3, pp. 391–407. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1006-2>
2. Marysheva V. V., Torkunov P. A., Varlashova M. B., Zemplyanoi A. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antiedemic activity of new condensed indole derivatives. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*, 2002, vol. 65, no. 4, pp. 51–55 (in Russian).
3. Marysheva V. V. Aminothiol antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).
4. Marysheva V. V., Gavrev A. I., Torkunov P. A., Grigoryev S. G., Shabanov P. D. Synthesis and pharmacological activity of thiazolo [5,4-b] indole derivatives. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 2–19 (in Russian).
5. Marysheva V. V., Gavrev A. I., Proshin S. N., Shabanov P. D. The protective characteristics of antihypoxic remedies of thiazole-indole group from damaging chemical factors. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2008, no. 3, pp. 37–40 (in Russian).
6. Marysheva V. V., Shabanov P. D. Antihypoxants, thiasolo[5,4-b]indole derivatives, increase exercise performance in rats and mice. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 147, no. 1, pp. 55–58. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0450-1>
7. Gavrev A. I., Marysheva V. V., Shabanov P. D. The actoprotective action of antihypoxic drugs based on thiazoloindole derivative. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*, 2010, vol. 73, no. 2, pp. 25–30 (in Russian).
8. Marysheva V. V., Torkunov P. A., Shabanov P. D. 4-acetylthiazolo [5,4-b] -2-succinimide as antihypoxic agent with a prophylactic effect against toxic pulmonary edema. Patent RF no. 2281950. Published on 20.08.2006 (in Russian).
9. Marysheva V. V., Torkunov P. A., Shabanov P. D. 7-bromo-4-acetylthiazolo [5,4-b] -2- as antihypoxic agent with a therapeutic effect against toxic pulmonary edema. Patent. RF no. 2281951. Published on 20.08.2006 (in Russian).
10. Kiselev V. I. Diindolylmethane-based drug for the treatment of hyperplastic and inflammatory diseases. Patent WO 2011136691. Published on 03.11.2011 (in Russian).
11. Arfmann K., Merrill A. *Treatment of fibromyalgia and related disorders*. Patent USA no. 5895787. Published on 20.04.1999.
12. Farley M.-D. *Cytotoxic pharmaceutical compositions*. Patent. USA no. 6544564. Published on 08.04.2003.
13. Kiselev V. I. *A pharmaceutical composition for the treatment of cervical dysplastic processes*. Patent RF no. 135764. Published on 10.03.2010 (in Russian).
14. Simonov A. Yu., Lakatos S. A., Luzikov Yu. N., Reznikova M. I., Preobrazhenskaya M. N. Nucleophilic substitution and cyclization reactions involving quaternized 3-dimethylaminomethyl derivatives of 3,4-bis(indol-1-yl)maleimide and 3-(indol-1-yl)-4-(indolin-1-yl)maleimide. *Russian Chemical Bulletin*, 2010, vol. 57, no. 7, pp. 1442–1450. <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0260-7>

## Информация об авторах

Лопатик Дина Владимировна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Куваева Зоя Ивановна – доктор хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Бондарева Ольга Михайловна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Найдёнов Владимир Эдгарович – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Тычинская Людмила Юльевна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by

## Information about the authors

Dina V. Lopatik – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Zoya I. Kuvaeva – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Olga M. Bondareva – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Vladimir E. Naidenov – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Lyudmila Yu. Tyichinskaya – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by