

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091737 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.12(22) Дата подачи заявки
2019.02.20

(51) Int. Cl. C07D 209/10 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА И БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ДВОЙНЫХ
АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ 5-HT_{2A} И 5-HT₆

(31) 18461519.3

(32) 2018.02.21

(33) EP

(86) PCT/EP2019/054171

(87) WO 2019/162306 2019.08.29

(71) Заявитель:

АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)

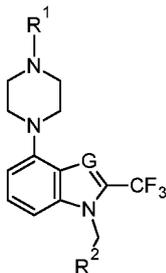
(72) Изобретатель:

Колачковский Марцин, Буцки
Адам, Снециковская Йоанна,
Марцинковская Моника (PL)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индолам и 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазолам, представленным формулой (I), где все символы и переменные являются такими, как определено в описании. Соединения могут найти применение в способе предупреждения и/или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, психоза, связанного с деменцией, шизофрении, бредовых синдромов и других психотических состояний, связанных и не связанных с приемом психоактивных веществ, депрессии, тревожных расстройств различной этиологии, нарушений сна различной этиологии.



A1

202091737

202091737

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА И БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ДВОЙНЫХ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ 5-HT_{2A} И 5-HT₆

Настоящее изобретение относится к новым 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индолам и 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазолам. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и этим соединениям и фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного препарата.

Деменция представляет собой совокупность прогрессирующего ухудшения когнитивных функций, ассоциированных с поведенческими и физиологическими расстройствами и сложностями в ежедневной деятельности (Hersch and Falzgraf, 2007). К наиболее важной категории факторов, повреждающих головной мозг до такой степени, что возникают симптомы деменции, относятся нейродегенеративные заболевания, которые приводят к прогрессирующей дегенерации нервной ткани. В классификации ICD-10 различают, помимо прочего, деменцию альцгеймеровского типа (DAT), а также деменцию при болезни Пика (лобно-височную), деменцию при болезни Гентингтона, деменцию при болезни Паркинсона и очень похожую деменцию с тельцами Леви. Причиной повреждения головного мозга, которое приводит к деменции, могут быть инфекционные заболевания, такие как болезнь Крейтцфельдта-Якоба (причисленная одновременно к нейродегенеративным заболеваниям), ВИЧ/СПИД-инфекция или нейроборрелиоз. Помимо нейродегенеративных и инфекционных заболеваний симптомы деменции могут быть также связаны с сосудистыми заболеваниями, такими как инсульт, которые могут обуславливать так называемое острое проявление деменции или сосудистой деменции (после ряда инсультов). В пожилом возрасте наиболее распространенной причиной деменции является болезнь Альцгеймера. Глобальная распространенность деменции оценивается приблизительно в 3,9% населения Земли в возрасте старше 60 лет (Ferri et al., 2005), а это означает, что в настоящее время 35,6 миллиона человек в мире имеют разные формы деменции. В свете предполагаемого увеличения продолжительности жизни данное число к 2030 г. вырастет вдвое и к 2050 г. вырастет втрое. Следовательно,

деменция представляет собой очень серьезную и обостряющуюся медицинскую и социальную проблему.

В дополнение к аксиальным когнитивным расстройствам, до 60% пациентов с деменцией также испытывают так называемые поведенческие и психологические симптомы деменции (BPSD). Среди них можно выделить следующие: психотические расстройства (бред и галлюцинации), депрессия, апатия, сексуальная расторможенность, раздражительность, словесная и физическая агрессия, психомоторное возбуждение и тревожность (Carson et al., 2006; Jeste et al., 2008). Например, от 40 до 60% пациентов с деменцией испытывают существенные депрессивные расстройства на некоторой стадии заболевания (Hersch and Falzgraf, 2007), при этом распространенность психотических симптомов может достигать 63% пациентов в случае бреда и 41% в случае галлюцинаций (Jeste et al., 2008). BPSD могут возникать на любой стадии заболевания, при этом некоторые симптомы больше распространены при легкой степени деменции (депрессия, апатия, тревожность, раздражительность), тогда как другие больше распространены на поздних стадиях деменции (бред, галлюцинации, расторможенность) (Hersch and Falzgraf, 2007). Неоднократно было продемонстрировано, что именно BPSD представляют собой основную тяготу как для пациентов с деменцией, так и их опекунов, и могут ощущаться еще острее, чем основное когнитивное нарушение. Возникновение BPSD также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования заболевания, более быстрой потерей когнитивной функции и соответствующим ухудшением повседневной жизни. Психоз, волнение, агрессия и депрессия, сопутствующие деменции, являются ведущими прогностическими факторами для помещения пациента в лечебное учреждение и основными целями в лечении BPSD с клинической и социальной точек зрения (Amano et al., 2009; Gauthier et al., 2010; Hersch and Falzgraf, 2007).

До середины 1990-ых гг. приоритетными лекарственными средствами в лечении BPSD были антипсихотические препараты первого поколения (т. е. типичные нейролептики), особенно в случае бреда и галлюцинаций. Было продемонстрировано, что основным представителем данного класса лекарственных средств, галоперидол, не влияет на возбуждение или поведенческие симптомы в целом, он снижает агрессию. Вместе с тем метаанализ клинических испытаний продемонстрировал отсутствие отличий между

антипсихотическими препаратами первого поколения в их эффективности в отношении BPSD (Sink et al., 2005). В течение следующих лет типичные нейролептики были частично заменены в лечении BPSD антипсихотическими лекарственными средствами второго поколения (т. е. нетипичными нейролептиками) (De Deyn et al., 2005), которые характеризуются меньшей склонностью к индуцированию экстрапирамидных расстройств (экстрапирамидных симптомов - EPS) и более высокой эффективностью по сравнению с лекарственными средствами первого поколения (Liperoti et al., 2008). Однако эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых в настоящее время в лечении BPSD, не являются удовлетворительными (Nobili et al., 2009). Обзор 16 клинических испытаний с применением антипсихотических препаратов второго поколения в лечении BPSD, проведенных в рамках деятельности Cochrane (Cochrane Library), показал, что рисперидон и оланзапин были эффективны в лечении агрессии, при этом рисперидон был также более эффективен, чем плацебо, в лечении психоза, ассоциированного с деменцией (Ballard and Waite, 2006). Однако оба лекарственных средства вызывали значительные побочные эффекты в виде экстрапирамидных расстройств и осложнений сердечно-сосудистой природы. В то же время арипипразол не продемонстрировал преимущества по сравнению с плацебо в лечении бреда и галлюцинаций у пациентов с психозом, связанным с болезнью Альцгеймера (De Deyn et al., 2005). Применение антипсихотических препаратов в лечении BPSD дополнительно усложняется тем фактом, что такие лекарственные средства усугубляют имеющиеся когнитивные нарушения, что является особенно неблагоприятным для пациентов с деменцией (Fasano et al., 2012; Jeste et al., 2008; Vigen et al., 2011).

В свете таких фактов с 2005 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) требует размещения специальных предупреждений на информационных листках антипсихотических препаратов второго поколения. Такие предупреждения (так называемые «особые предупреждения») связаны с возникновением серьезных побочных эффектов и повышенным риском смерти в случае применения нетипичных нейролептиков пациентами с деменцией (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, 2005 г.). С 2008 г. требование подобных предупреждений также применялось в случае антипсихотических препаратов первого поколения (Управление

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, 2008 г.).

Несмотря на это, антипсихотические препараты все еще широко применяются пациентами с BPSD (Schneider et al., 2006; Schulze et al., 2013b), в основном из-за отсутствия более благоприятной альтернативы (Schulze et al., 2013a). В настоящее время не существует лекарственных средств, одобренных для лечения психоза, ассоциированного с деменцией, а также не существует антидепрессантов, анксиолитиков, лекарственных средств против агрессии, разработанных конкретно для удовлетворения терапевтических потребностей пожилых людей.

Психоз при деменции может иметь отличную, нежели в случае шизофрении, нейробиологическую основу. Действительно, пациенты, страдающие психозом при болезни Альцгеймера, часто испытывают зрительные галлюцинации и ошибочно распознают людей, осуществляющих уход или лечение – симптомы, которые обычно не наблюдаются у пациентов с шизофренией. И наоборот, аномальный или смешанный бред, который часто возникает у пациентов с шизофренией, не часто наблюдается у пациентов с деменцией (Jeste and Finkel, 2000). Выразительный характер психотических симптомов при деменции предполагает, что задействованы разные нейромедиаторные системы. В частности, могут быть вовлечены серотонинергические системы, поскольку галлюцинации при деменции подобны тем галлюцинациям, которые обусловлены серотонинергическими агонистами, такими как мескалин или лизергиновая кислота (Marsh, 1979). Сильные зрительные галлюцинации также могут быть вызваны антагонистами NMDA-рецептора, такими как кетамин или фенциклидин (Siegel, 1978), но менее часто вызываются дофаминомиметиками, такими как амфетамин или кокаин, которые широко применяются в доклиническом скрининге новых лекарственных средств от шизофрении (Jones et al., 2011).

Имеются убедительные данные, подтверждающие важность серотониновой системы в разработке BPSD. Например, полиморфизмы гена серотонинового рецептора ассоциированы со зрительными и слуховыми галлюцинациями у пациентов с болезнью Альцгеймера (AD) (Holmes et al., 1998). Генетический полиморфизм промоторного участка серотонинового транспортера (генотип L/L) был ассоциирован с агрессивным поведением (Sukonick et al., 2001). Другие исследования показывают вовлечение рецепторов 5HT_{2A} и 5HT₆ в патогенез AD (Lorke et al., 2006), а также

ассоциированность рецепторов 5-HT₆ с психотическими симптомами у пациентов с AD (Marcos et al., 2008).

Было обнаружено, что галлюцинации, преимущественно зрительные, обусловленные психотомиметическими веществами, такими как LSD (диэтиламид D-лизергиновой кислоты) или DOI (2,5-диметокси-4-йодамфетамин), связаны с активацией рецепторов 5-HT_{2A} в коре головного мозга (Nichols, 2004). С учетом клинического сходства их галлюциногенных эффектов с теми, которые наблюдаются у пациентов с деменцией, было выдвинуто предположение о причастности обычных фармакологических механизмов, включая серотонинергическую дисрегуляцию. Причастность блокады серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} к антипсихотической активности была дополнительно подтверждена активностью антагонистов рецептора 5-HT_{2A} в глутаматергических моделях психоза, ассоциированной с облегчением глутаматергической передачи в коре головного мозга (Varty et al., 1999). Соответствующим вышеизложенному есть тот факт, что пимавансерин, селективный обратный агонист рецептора 5-HT_{2A}, представляет собой первое антипсихотическое лекарственное средство, которое было одобрено в 2016 г. для лечения психоза при болезни Паркинсона. Однако важно отметить, что пимавансерин обладает значительной аффинностью к каналам hERG (приблизительно 210 нМ), которая может вызывать изменения в ECG, потенциально приводя к угрожающим жизни видам аритмии. Более того, пимавансерин не обладает аффинностью к рецепторам 5-HT₆.

Сходящиеся линии доказательств свидетельствуют о том, что блокада серотониновых рецепторов 5-HT₆ (5-HT_{6R}) может быть связана с: (i) прокогнитивными эффектами из-за облегчения холинергической передачи (Liu and Robichaud, 2009; Riemer et al., 2003), (ii) антидепрессантной активностью из-за повышения норадренергического и дофаминергического тонуса, а также (iii) анксиолитическим эффектом, опосредованным взаимодействием с GABA-ергической передачей (Wesołowska, 2010; Wesołowska and Nikiforuk, 2007). Эти результаты дополнительно подтверждаются исключительной локализацией рецепторов 5-HT₆ в центральной нервной системе (CNS), особенно в лимбической и кортикальной областях головного мозга, вовлеченных в контроль настроения и когнитивной деятельности (Woolley et al., 2004).

Холиномиметический компонент блокады рецепторов 5-HT₆, в дополнение к его значимости для прокогнитивной активности, также, по-видимому, является

существенным с точки зрения потенциально благоприятных антипсихотических эффектов. Действительно, было показано, что антагонисты мускаринового рецептора обладают антипсихотическими свойствами (Maehara et al., 2008). Таким образом, хотя селективная блокада рецепторов 5-HT₆ не индуцирует антипсихотическую активность отдельно, она может способствовать ее усилению. В соответствии с вышеизложенным недавние исследования показали, что комбинация антагонизма в отношении рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆ может обеспечивать более сильный антипсихотический эффект, чем независимое применение селективного антагониста каждого из этих рецепторов (Fijał et al., 2014).

Повышенная терапевтическая эффективность двойных антагонистов рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆ у пациентов с деменцией может быть обусловлена не только усиленной антипсихотической активностью в результате синергетической модуляции глутаматергической и холинергической передачи, но также и прокогнитивной активностью, опосредованной блокадой рецепторов 5-HT₆, преимущественно холиномиметической природы. Такие свойства являются крайне важными, поскольку наличие психоза при деменции неразрывно связано с когнитивным нарушением (Murray et al., 2014).

Следовательно, двойной антагонист рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆, который объединяет как антипсихотическую, так и прокогнитивную активность в одной молекуле, решает наиболее важные терапевтические проблемы при психозе, связанном с деменцией.

В международной заявке WO2007/006677 раскрываются некоторые производные бензимидазолонана и гидроиндолонана в качестве селективных антагонистов 5-HT₆, селективных антагонистов 5-HT_{2A} или и тех, и других. В описании не уточняется, какие соединения представляют собой двойные антагонисты рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆, однако в своем ответе на письменное заключение заявитель раскрыл значения активности для четырех соединений в отношении обоих рецепторов. Тем не менее, все раскрытые соединения, имеющие производные бензимидазолонана, замещенные 4-пиперазином, содержат незамещенный азот пиперазина в качестве донора водородной связи. Более того, наличие карбонильной группы в положении 2 отрицательно влияет на метаболическую и химическую стабильность таких соединений, и в случае соединений бензимидазола существует вероятность образования таутомера лактам-лактим, который является нежелательным из-за дополнительной ионизации в

некоторых диапазонах pH, и образования дополнительного донорного участка водородной связи. Все это отрицательно влияет на проникновение через биологические мембраны и, следовательно, препятствует всасыванию из желудочно-кишечного тракта и проникновению через гематоэнцефалический барьер.

В международной заявке WO2008/055808 раскрываются конкретные соединения в качестве селективных антагонистов 5-HT₆, селективных антагонистов 5-HT_{2A} или и тех, и других. Соединения, раскрытые в данной международной заявке, содержат необязательно замещенную амидную группу в положении 2. Соединения характеризуются низкой метаболической и химической стабильностью из-за гидролиза амидной группы до карбоксилата. Кроме того, наличие амидной группы не позволяет получать соединения с двойной аффинностью, т. е. не только к 5-HT₆, но также и к 5-HT_{2A}.

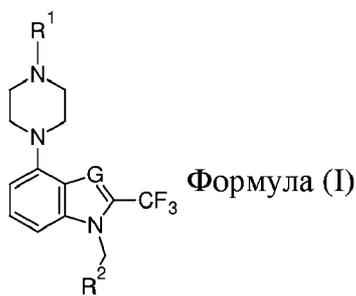
В международных заявках WO2010/056644 и WO2013/001499 раскрываются соединения, содержащие в положении 2 замещение алкильной группой или вообще не содержащие замещения, т. е. в положении 2 находится атом водорода. Опять же, соединения с двойной аффинностью, т. е. не только к 5-HT₆, но также и к 5-HT_{2A}, не могут быть получены.

До сих пор не идентифицировано ни одного соединения, которое представляло бы собой потенциальное лекарственное средство, объединяющее антипсихотическую и прокогнитивную активность в одной молекуле, действующее посредством антагонизма рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆ и, с другой стороны, характеризующееся благоприятными свойствами в отношении, например, биологической доступности и легкости проникновения через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, в уровне техники все еще существует потребность в таких соединениях.

Следовательно, в настоящем изобретении представлены новые соединения с 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индольным или 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазольным ядром в качестве двойного антагониста рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆, обладающие благоприятными как *in vitro*, так и *in vivo* характеристиками, и, следовательно, являющиеся перспективными кандидатами в клинических испытаниях.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I),



где:

G представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, HO-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкил-O-C₁-C₄-алкил;

R² выбран из группы, состоящей из:

- фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем, или
- 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем,

где заместитель выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-алкил-O-.

В первом варианте осуществления в соединениях формулы (I) G представляет собой CH.

В альтернативном варианте осуществления в соединениях формулы (I) G представляет собой N.

Предпочтительно в соединениях формулы (I) R¹ представляет собой H, метил или 2-гидроксиэтил.

В одном предпочтительном варианте осуществления соединений формулы (I) R² выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединений формулы (I) R^2 выбран из 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем. В данном предпочтительном варианте осуществления 5- или 6-членный гетероарил предпочтительно выбран из фурила, тиенила, тиазолила или пиридила.

В еще одном, наиболее предпочтительном варианте осуществления:

R^2 выбран из группы, состоящей из:

– фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем, или

– 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем,

где 5- или 6-членный гетероарил выбран из фурила, тиенила, тиазолила или пиридила,

где заместитель выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-алкил-О-.

Во всех вариантах осуществления, когда R^2 представляет собой замещенную группу, он замещен одним или двумя заместителями. Более предпочтительно он замещен одним заместителем.

Предпочтительно в определениях группы R^2 заместитель выбран из F, Cl, метила или метокси.

В качестве альтернативы также предпочтительно, если группа R^2 является незамещенной.

Можно указать следующие конкретные соединения формулы (I) по настоящему изобретению:

1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

2-{4-[1-бензил-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил}этанол,

1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

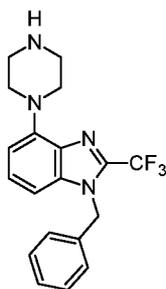
1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,
1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,
1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,
1-(3,4-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,
1-(3-хлор-4-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,
1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,
1-(3,5-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,
1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-метоксибензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(фуран-2-илметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дифторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-метоксибензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,

1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-хлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-(трифторметил)-1*H*-индол.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления:

G представляет собой N, R² представляет собой незамещенную фенильную группу, и R¹ представляет собой H,

и соединение представляет собой

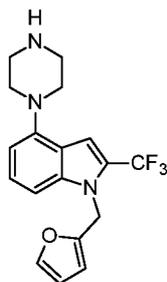


В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления:

G представляет собой CH, R² представляет собой незамещенную 2-фурильную группу, и R¹ представляет собой H,

и соединение представляет собой

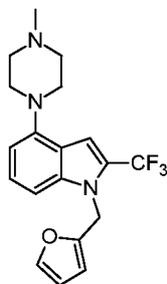
12



В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления:

G представляет собой CH, R² представляет собой незамещенную 2-фурильную группу, и R¹ представляет собой -CH₃,

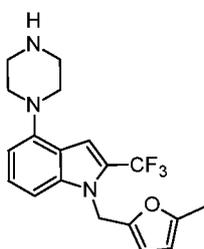
и соединение представляет собой



И в еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления:

G представляет собой CH, R² представляет собой 5-метил-2-фурильную группу, и R¹ представляет собой H,

и соединение представляет собой



Механизм действия соединений по настоящему изобретению основан на селективной блокаде обоих серотониновых рецепторов, 5-HT_{2A} и 5-HT₆, чья роль в патомеханизме и фармакотерапии психотических и когнитивных расстройств была полностью подтверждена как в доклинических, так и клинических исследованиях.

Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут быть применимыми в медицине в качестве лекарственных препаратов для лечения и/или предупреждения состояний, чувствительных к контролю серотониновой системы, особенно антагонизму рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT₆, при этом подразумеваются такие состояния, как когнитивные расстройства различных типов, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, психоз, связанный с деменцией, шизофрения, шизоаффективные расстройства, шизофреноформные расстройства, бредовые синдромы и другие психотические состояния, связанные и не связанные с приемом психоактивных веществ, аффективное расстройство, биполярное расстройство, одержимость, депрессия, тревожные расстройства различной этиологии, стрессовые реакции, расстройства сознания, кома, алкогольный делирий и различной этиологии, агрессия, психомоторное возбуждение и другие расстройства поведения, нарушения сна различной этиологии, абстинентные синдромы различной этиологии, зависимость, болевые синдромы различной этиологии, интоксикация психоактивными веществами, нарушения мозгового кровообращения различной этиологии, психосоматические расстройства различной этиологии, конверсионные расстройства, диссоциативные расстройства, нарушения мочеиспускания, аутизм и другие нарушения развития, например, никтурия, заикание, виды тика, психопатологические симптомы и неврологические расстройства на фоне других заболеваний центральной и периферической нервных систем.

Таким образом, во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата.

Предпочтительно соединение по настоящему изобретению можно применять в лечении когнитивных расстройств различных типов, среди прочего, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, психоза, связанного с деменцией, шизофрении, бредовых синдромов и других психотических состояний, связанных и не связанных с приемом психоактивных веществ, депрессии, тревожных расстройств различной этиологии, нарушений сна различной этиологии.

В лечении расстройств центральной нервной системы соединения формулы (I) можно вводить в форме фармацевтической композиции или состава, содержащих их.

Следовательно, в третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Подробное описание

Термины, использованные в настоящем изобретении, имеют следующие значения. Иные термины, не определенные ниже, имеют значения, понятные специалистам в данной области техники.

Термин «С₁-С₄-алкил» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-4 атома углерода. Примерами С₁-С₄-алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил. Более предпочтительно С₁-С₄-алкил представляет собой С₁-С₃-алкил, С₁-С₂-алкил или С₁-алкил. Обозначение С₁-С₃-алкил, С₁-С₂-алкил означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-3 или 1-2 атома углерода соответственно. Наиболее предпочтительно С₁-С₄-алкил представляет собой С₁-С₂-алкил, который представляет собой метильную группу (сокращенно СН₃) или этильную группу.

Термин «5- или 6-членная гетероарильная группа» означает моноциклическую ароматическую кольцевую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранные из атомов азота, серы и кислорода, и включает, например, фурильную группу, тиенильную группу, пиррольную группу, имидазольную группу, пиразольную группу, тиазольную группу, изотиазольную группу, оксазольную группу, изоксазольную группу, триазольную группу, оксадиазольную группу, тиадиазольную группу, тетразольную группу, пиридинную группу, пиримидинную группу, пиридазинную группу и пиразинную группу. Предпочтительно 5- или 6-членная гетероарильная группа выбрана из фурильной группы, тиенильной группы, триазольной группы или пиридинной группы.

Поскольку соединения по настоящему изобретению являются основными, они могут образовывать подходящие соли присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты относятся к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований и которые не являются нежелательными с точки зрения биологии. Соли присоединения кислоты

могут быть образованы с помощью неорганических (минеральных) кислот или органических кислот. Как примеры кислот могут быть указаны хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, фосфорная, серная, азотная, угольная, янтарная, малеиновая, муравьиная, уксусная, пропионовая, фумаровая, лимонная, винная, молочная, бензойная, салициловая, глутаминовая, аспарагиновая, п-толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, нафталинсульфоновая, такая как 2-нафталинсульфоновая, памовая, ксинафоевая, гексановая кислота.

Соединения формулы (I) можно получить с применением следующих способов.

Соединения формулы (I), где G представляет собой N, т. е. соединения на основе 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазольного ядра, можно получить в соответствии со следующей схемой реакции 1.

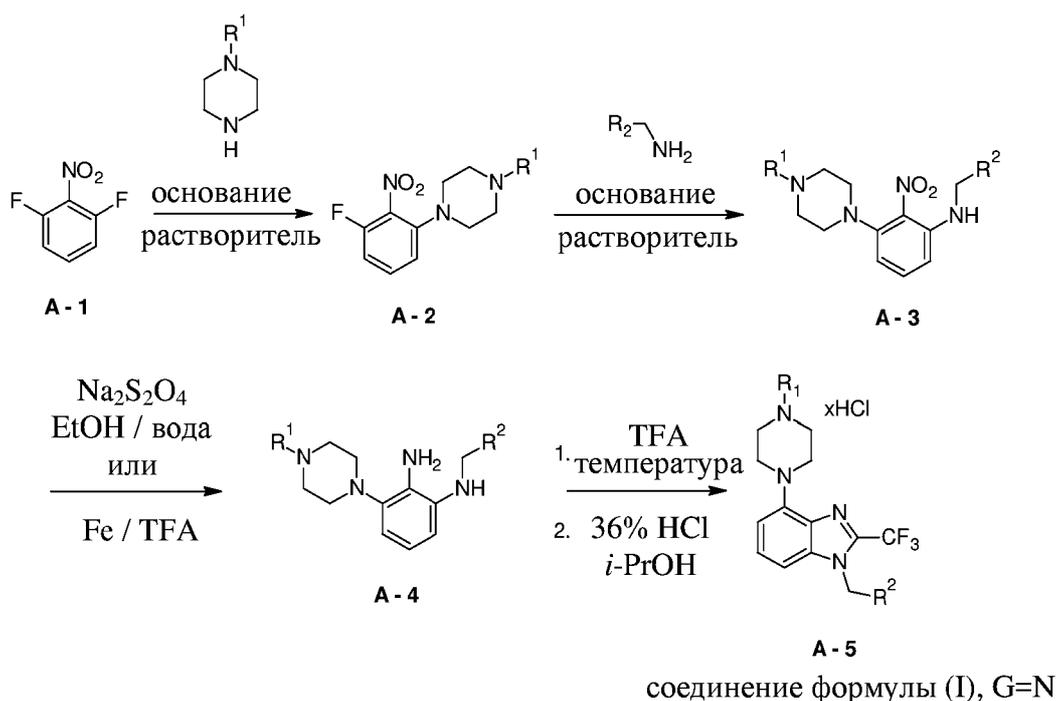


Схема реакции 1.

Вначале 2,6-дифторнитробензол A-1 обрабатывали производным пиперазина ($R^1 = \text{Me}$, BOC) в присутствии основания (как правило, K_2CO_3). Затем осуществляли реакцию полученного продукта A-2 с бензиламином ($R^2 = \text{арил}$, гетероарил) в присутствии основания (как правило, K_2CO_3), что обеспечивало получение соединения A-3. Далее получали бисанилин A-4 посредством восстановления нитрогруппы в A-3 с помощью

либо дитионита натрия при повышенной температуре, либо металлического железа. Наконец, осуществление реакции бисанилина А-4 с TFA и последующее образование HCl-соли обеспечивало получение ожидаемых бензимидазолов А-5.

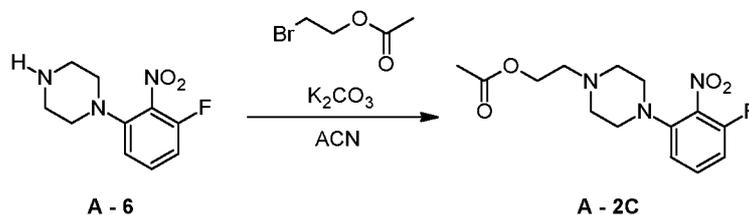


Схема реакции 2.

На схеме реакции 2 изображен иллюстративный пример, когда осуществляли реакцию 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперазина А-6 с 2-бромэтилацетатом в присутствии K_2CO_3 с получением производного пиперазина А-2С.

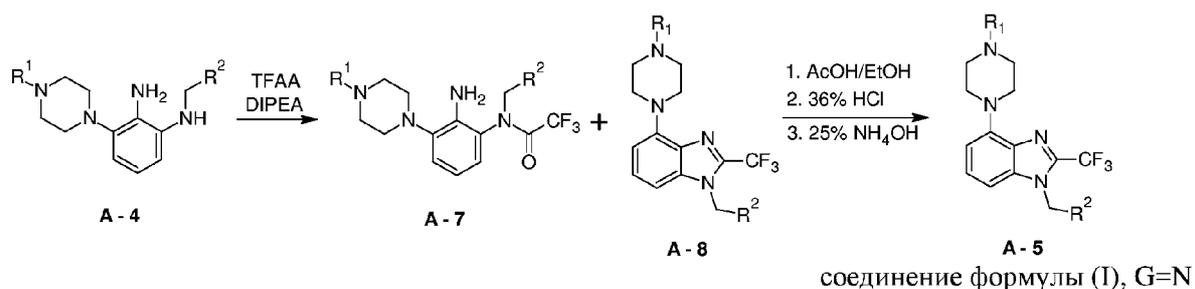


Схема реакции 3.

На схеме реакции 3 изображены примеры, когда $R^2 = 2$ -фурил или 5-метил-2-фурил. В данном случае осуществляли реакцию бисанилина А-4 с TFAA с получением смеси соединений А-7 и А-8. Соединение А-7 количественно превращали в А-8 с применением AcOH и полученное таким образом соединение А-8 обрабатывали 36% раствором HCl с последующим повышением основности с получением в результате необходимых бензимидазолов А-5, соединения формулы (I), где G=N.

Альтернативно соединения формулы (I), где G представляет собой CH, т. е. соединения на основе 4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазольного ядра, можно получать в соответствии со следующей схемой реакции 4.

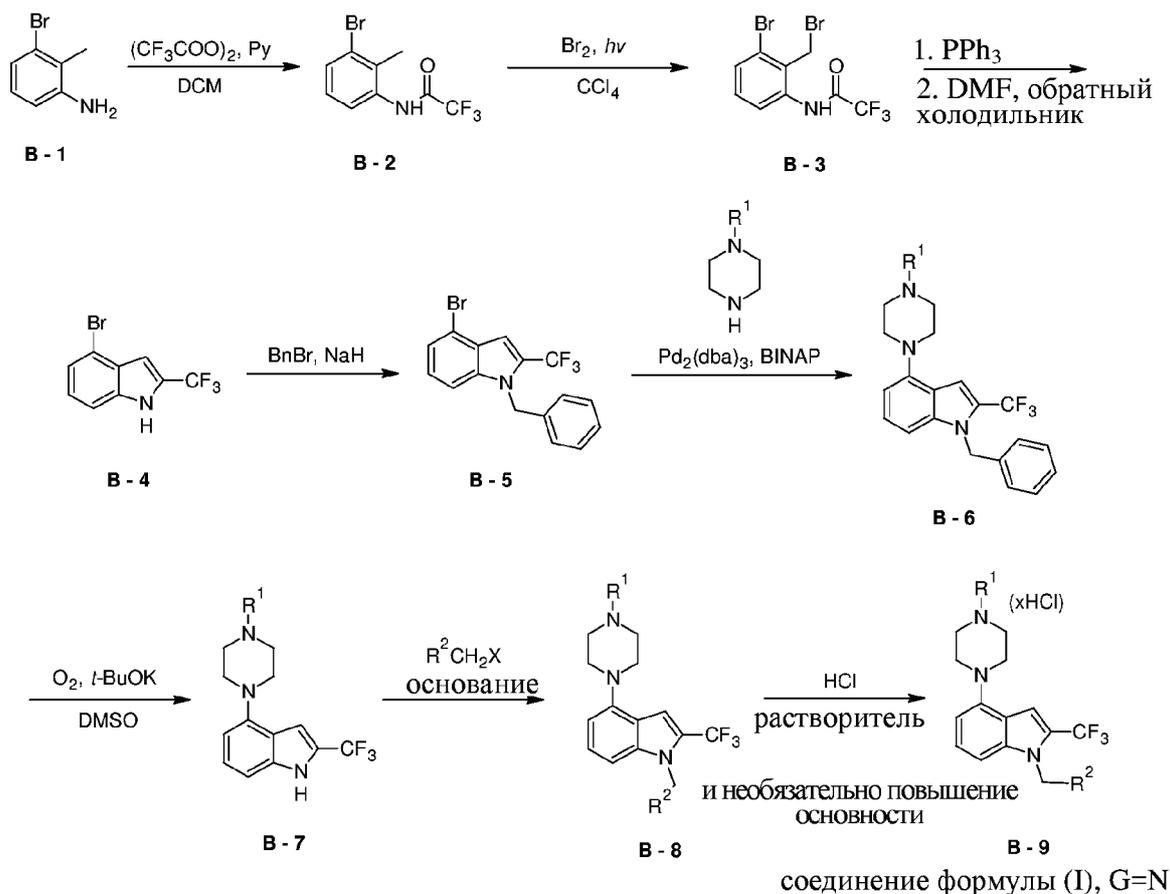


Схема реакции 5.

Вначале 3-бром-2-метиланилин V-1 обрабатывали трифторуксусным ангидридом с получением амида V-2. Затем осуществляли реакцию полученного продукта V-2 с бромом в присутствии пероксида бензоила и при свете, что обеспечивало получение соединения V-3. Далее бензилбромид V-4 превращали в производное фосфония и подвергали циклизации в горячем DMF с получением индола V-4. Введение защитной бензильной группы при атоме азота индола с последующим проведением реакции сочетания с производным пиперазина ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{BOC}$) обеспечивало получение соединения V-6. Удаление защитной бензильной группы в присутствии кислорода и *трет*-бутоксиды калия обеспечивало получение структурного блока V-7. Наконец, осуществление реакции индола V-7 с бензилбромидом ($\text{R}^2 = \text{арил}, \text{гетероарил}$) и в некоторых случаях последующее образование HCl-соли обеспечивало получение конечных трифториндолов V-9, соединения формулы (I), где G=CH. Необязательно можно повысить основность HCl-солей трифториндолов V-9 и превратить их в другую фармацевтически приемлемую соль или применять как свободное основание.

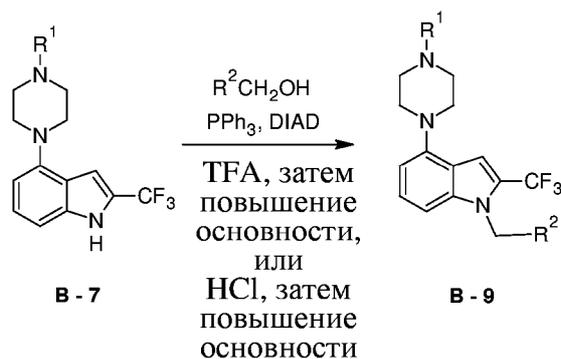


Схема реакции 6.

На схеме реакции 6 изображен альтернативный подход к получению соединений В-9 с применением условий реакции Мицунобу. Осуществляли реакцию индола В-7 с подходящим бензиловым спиртом в присутствии трифенилфосфина и диизопропилазидкарбоксилата. Продукт В-8 реакции обрабатывали с помощью ТФА или НСl в выбранном растворителе с последующим повышением основности с получением соединения В-9 в виде свободного основания.

Соль присоединения кислоты можно получать простым способом путем осуществления реакции соединения формулы (I) в форме свободного основания с подходящей неорганической или органической кислотой в количестве, практически эквимолярном соединению формулы (I), необязательно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с образованием соли, которую обычно выделяют, например, посредством кристаллизации и фильтрации.

Например, свободное основание соединения формулы (I) можно превратить в соответствующую гидрохлоридную соль посредством обработки раствора соединения, например в метаноле, стехиометрическим количеством хлороводородной кислоты или хлороводорода в метаноле, этаноле, диэтиловом эфире или другом подходящем растворителе с последующим выпариванием растворителей.

В качестве альтернативы гидрохлоридные соли можно получать во время удаления защитной N-трет-бутоксикарбонильной группы при атоме азота пиперидина с применением хлороводорода в метаноле, этаноле, диэтиловом эфире или другом подходящем растворителе с последующим выпариванием растворителей, как проиллюстрировано на примере превращения соединения В-8 в соединение В-9.

В лечении вышеуказанных заболеваний соединения формулы (I) можно вводить в качестве химического соединения, но, как правило, их будут применять в форме фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, определенную выше, в качестве активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами.

В лечении вышеуказанных заболеваний соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любым путем, предпочтительно перорально или парентерально, и они будут иметь форму состава, предназначенного для применения в медицине, в зависимости от предполагаемого пути введения.

Твердые составы могут быть представлены в форме, например, таблеток или капсул, полученных с помощью обычных средств с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как связывающие средства (например, прежелатинизированный крахмал маиса, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, сахароза, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, кросповидон, картофельный крахмал или натрия крахмалгликолят); смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие в соответствии со способами, хорошо известными из уровня техники, в виде традиционных оболочек, оболочек для задерживания/контролирования высвобождения или кишечнорастворимых оболочек.

Жидкие составы для перорального введения могут быть представлены в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или же они могут быть представлены в виде сухого продукта для растворения с помощью воды или другой подходящей среды-носителя перед использованием. Такие жидкие составы можно получить с помощью традиционных средств с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как суспендирующие средства (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие средства (например, лецитин или аравийская камедь); неводные среды-носители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый

спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил-*p*- или пропилгидроксibenзоат или сорбиновая кислота). Составы могут также содержать подходящие буферы, ароматизаторы, красители и подсластители.

Составы для перорального введения можно соответствующим образом составлять с помощью способов, известных специалистам в данной области, с достижением контролируемого высвобождения активного соединения.

Парентеральное введение предусматривает введение посредством внутримышечной и внутривенной инъекции или инфузии. Составы для парентерального введения могут находиться в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композициям можно также придавать форму суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах-носителях, и они могут содержать препаратобразующие средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Альтернативно соединения формулы (I) могут находиться в форме порошка для растворения с помощью подходящей среды-носителя, например, стерильной апиrogenной воды.

Способ лечения с применением соединений по данному изобретению будет предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, субъекту, который нуждается в таком лечении.

Рекомендуемая доза соединений по настоящему изобретению составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг в сутки в виде однократной или разделенной общей дозы. Специалисту в данной области будет понятно, что выбор дозы, необходимой для достижения желаемого биологического эффекта, будет зависеть от ряда факторов, например, конкретного соединения, применения, способа введения, возраста и состояния пациента, и точная дозировка в конечном итоге будет определена на усмотрение лечащего врача.

ПРИМЕРЫ*Аббревиатуры*

<i>AcOEt</i>	<i>этилацетат</i>
<i>AcOH</i>	<i>уксусная кислота</i>
<i>ACN</i>	<i>ацетонитрил</i>
<i>br s</i>	<i>широкий синглет</i>
<i>CHCl₃</i>	<i>хлороформ</i>
<i>d</i>	<i>дублет</i>
<i>dd</i>	<i>дублет дублетов</i>
<i>ddd</i>	<i>дублет дублета дублетов</i>
<i>dq</i>	<i>дублет кватетов</i>
<i>DCM</i>	<i>дихлорметан</i>
<i>Et₂O</i>	<i>диэтиловый эфир</i>
<i>DIPEA</i>	<i>N,N'-диизопропил-N''-этиламин</i>
<i>DMSO</i>	<i>диметилсульфоксид</i>
<i>EtOH</i>	<i>этанол</i>
<i>экв.</i>	<i>эквиваленты</i>
<i>ESI</i>	<i>ионизация электрораспылением</i>
<i>ч.</i>	<i>час(часы)</i>
<i>HCl</i>	<i>хлороводород</i>
<i>HPLC</i>	<i>высокоэффективная жидкостная хроматография</i>

<i>LiOH</i>	<i>гидроксид лития</i>
<i>л</i>	<i>литр(литры)</i>
<i>m</i>	<i>мультиплет</i>
<i>MeOH</i>	<i>метанол</i>
<i>MgSO₄</i>	<i>сульфат магния</i>
<i>мл</i>	<i>миллилитр(миллилитры)</i>
<i>NaHCO₃</i>	<i>бикарбонат натрия</i>
<i>Na₂S₂O₄</i>	<i>дитионит натрия</i>
<i>NaOH</i>	<i>гидроксид натрия</i>
<i>Na₂SO₄</i>	<i>сульфат натрия</i>
<i>NMR</i>	<i>ядерный магнитный резонанс</i>
<i>K₂CO₃</i>	<i>карбонат калия</i>
<i>i-PrOH</i>	<i>2-пропанол, изопропанол</i>
<i>q</i>	<i>квартет</i>
<i>RP-HPLC</i>	<i>высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой</i>
<i>s</i>	<i>синглет</i>
<i>sep</i>	<i>септет</i>
<i>SQD MS</i>	<i>одноквадрупольный масс-спектрометр</i>
<i>t</i>	<i>триплет</i>
<i>TFA</i>	<i>трифторуксусная кислота</i>
<i>TFAA</i>	<i>трифторуксусный ангидрид</i>

THF тетрагидрофуран

TLC тонкослойная хроматография

UPLCMS ультраэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

TLC проводили на силикагеле 60 F₂₅₄ на алюминиевой фольге (*Sigma-Aldrich, Merck*) с применением подходящих систем растворителей. Визуализацию в общем осуществляли посредством УФ-излучения (254 нм).

Способ UPLC-MS

Способ А

Анализы UPLCMS проводили на жидкостном хроматографе UPLC, оснащенном детектором PDA и детектором SQD MS, работающем при ESI(+) или ESI(-), с применением колонки C18, 2,1 мм × 100 мм, 1,7 мкм (AQUITY UPLC BEH или эквивалентной). В качестве подвижной фазы применяли метанол класса для HPLC или LC/MS, воду класса для HPLC, муравьиную кислоту класса для HPLC или LC/MS, 25% раствор аммиака класса ч. д. а. и их смесь. Условия эксплуатации были следующими: расход подвижной фазы 0,45 мл/мин., длина волны 210-400 нм, объем введенной пробы 1 мкл, температура колонки 60°C, температура автоматического пробоотборника 5°C.

Анализ проводили 3,3 мин. + 0,5 мин. для «задержки введения следующей пробы». Градиентное элюирование с линейным протеканием:

Время [мин.]	% А	% В	Градиентная кривая
0,0	95	5	-
1,8	5	95	линейная (6)
3,3	95	5	с мгновенным переходом (11)

Анализ проводили 5,5 мин. + 1,5 мин. для «задержки введения следующей пробы». Градиентное элюирование с линейным протеканием:

Время [мин.]	% A	% B	Градиентная кривая
0,0	80,0	20,0	-
4,0	0,1	99,9	линейная (6)
5,5	80,0	20,0	с мгновенным переходом (11)

Растворы получали следующим образом

Получение подвижной фазы A1 - основной градиент: 25 мкл муравьиной кислоты и 250 мкл 25% раствора аммиака добавляли к 250 мл воды. Дегазировали с использованием ультразвуковой бани в течение 10 мин.

Получение подвижной фазы A2 – кислотный градиент: 50 мкл муравьиной кислоты добавляли к 250 мл воды. Дегазировали с использованием ультразвуковой бани в течение 10 мин.

Подвижная фаза B: градиент метанола наивысшей степени очистки.

Способ B

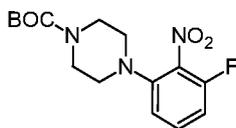
Анализы UPLC-MS или UPLC-MS/MS проводили на системе UPLC-MS/MS, содержащей ACQUITY UPLC от Waters (Waters Corporation, Милфорд, Массачусетс, США), в сочетании с масс-спектрометром TQD от Waters (режим ионизации электрораспылением ESI с тандемным квадруполем). Хроматографические разделения проводили с применением колонки Acquity UPLC BEH (этиленовый мостиковый гибрид) C18: 2,1 мм × 100 мм и размер частиц 1,7 мкм. Температуру колонки поддерживали на уровне 40°C и проводили элюирование при условиях градиента с применением от 95% до 0% элюента А в течении 10 мин. при скорости потока 0,3 мл/мин. Элюент А, вода/муравьиная кислота (0,1%, об./об.); элюент В, ацетонитрил/муравьиная кислота (0,1%, об./об.). Вводили в общем 10 мкл каждого образца и регистрировали хроматограммы с применением детектора ел PDA от Waters. Спектры анализировали в диапазоне 200–700 нм с разрешением 1,2 нм и скоростью введения образцов 20 точек/с. Настройки MS-детектирования масс-спектрометра TQD от Waters были следующими: температура источника 150°C, температура

десольватации 350°C, скорость потока газа для десольватации 600 л/ч., скорость потока конусного газа 100 л/ч., капиллярный потенциал 3,00 кВ и конусный потенциал 20 В. Азот применяли как для распыления, так и для высушивания. Данные получали в режиме сканирования, охватывающем диапазон значений масса/заряд от 50 до 1000 с интервалами 0,5 с; суммировали 8 снимков с получением конечного спектра. Анализы на основе индуцированной столкновениями диссоциации (CAD) проводили с энергией 20 эВ и в источнике наблюдали все фрагментации. Следовательно, спектры ионов получали в диапазоне 50-500 масса/заряд. Для получения данных применяли программное обеспечение MassLynx V 4.1 (Waters). Получали стандартные растворы (1 мг/мл) каждого соединения в смеси, содержащей ацетонитрил/воду (1/1, об./об.) аналитической степени чистоты.

Процедуры синтеза

А. Соединения на основе бензимидазольного ядра

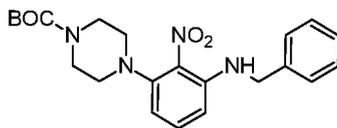
Соединение А-2А: трет-бутил-4-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, добавляли 2,6-дифторнитробензол (16,5 г, 104 ммоль) и колбу заполняли с помощью DMSO (170 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (31,6 г, 229 ммоль) и *N*-BOC-пиперазин (21,2 г, 114 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2,5 ч. при данной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и разбавляли с помощью DCM (500 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2 x 150 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель *in vacuo*. Твердый остаток растворяли в MeOH (120 мл), затем добавляли по каплям воду (15 мл) и всю смесь охлаждали до 5°C и хранили при данной температуре в течение 2 ч. По прошествии этого времени твердый продукт А-2А (21,9 г) фильтровали и промывали смесью MeOH:вода (10:1, 20 мл). Объем фильтрата уменьшали наполовину и хранили его при 5°C в течение 16 ч. Дополнительную порцию соединения А-2А (6,3 г) фильтровали и объединяли с ранее полученным твердым

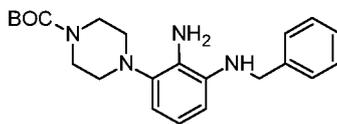
веществом. В результате продукт А-2А получали в виде желтого твердого вещества (28,2 г, выход 83%) с чистотой 95% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

Соединение А-3А: *трет*-бутил-4-[3-(бензиламино)-2-нитрофенил]пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение А-2А (12 г, 45 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (100 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (9,31 г, 67,5 ммоль) и бензиламин (5,82 г, 54 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал 1% площади пика субстрата. Реакционную смесь выливали в лед (приблизительно 150 г) и разбавляли с помощью AcOEt (300 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt (2 x 300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. В результате продукт А-3А получали в виде желтого твердого вещества (11,9 г, выход 84%) с чистотой 95% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

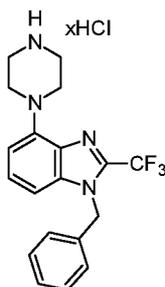
Соединение А-4А: *трет*-бутил-4-[2-амино-3-(бензиламино)фенил]пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 500 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение А-3А (4 г, 9,7 ммоль) и EtOH (200 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (5,06 г, 29,1 ммоль) в воде (50 мл) в течение одной минуты. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (30 мл). Объединенные органические

фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4A** получали в виде темно-коричневого масла (3,01 г) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Соединение A-5A, соединение 1: 1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол в форме гидрохлоридной соли

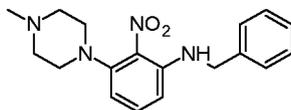


В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4A** (382 мг, 1 ммоль) и TFA (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (50 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения $\text{pH} \sim 8$. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии (от 10% до 20% MeOH в DCM). Фракции с продуктом концентрировали, повторно растворяли в 20 мл *i*-PrOH и добавляли 0,5 мл 36% раствора HCl. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в 5 мл *i*-PrOH, а затем добавляли 20 мл Et_2O . Твердый продукт фильтровали и промывали с помощью Et_2O (5 мл). В результате получали конечный продукт **A-5A**, соединение **1**, в форме гидрохлоридной соли в виде бежевого твердого вещества (141 мг, выход 39%) с чистотой 99,24% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,53 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,37–7,25 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,11–7,03 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,80 (dd, $J = 6,6$, 3,8 Гц, 4H), 3,30 (m, $J = 4,9$ Гц, 4H).

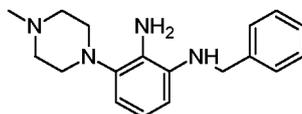
^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6) δ 143,20, 137,63, 137,46, 137,31 (q, $J = 38,2$ Гц), 132,61, 129,22, 128,20, 127,05, 126,51, 119,40 (q, $J = 271,1$ Гц), 108,98, 104,74, 48,12, 46,39, 42,92.

Соединение А-3В: N-бензил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитроанилин



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли 2,6-дифторнитробензол **A-1** (5 г, 31 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (50 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (8,5 г, 62 ммоль) и 1-метилпиперазин (3,3 г, 33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 16 ч. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал отсутствие пика субстрата. К реакционной смеси добавляли другую порцию K_2CO_3 (5,1 г, 37 ммоль) с последующим добавлением бензиламина (3,96 г, 37 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал 70% превращения соединения **A-2В**. Добавляли еще одну порцию K_2CO_3 (3 г, 22 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи при 70°C . По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал отсутствие соединения **A-2В** в реакционной смеси. Реакционную смесь выливали в лед (приблизительно 400 г), где продукт начал кристаллизоваться. Твердое вещество фильтровали и ополаскивали водой. Полученное таким образом неочищенное влажное соединение **A-3В** применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

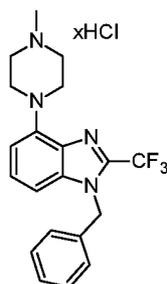
Соединение А-4В: N¹-бензил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамин



В колбу объемом 1 л, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли влажное соединение **A-3В** из предыдущей стадии и EtOH (500 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C . Затем добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (16,2 г, 93 ммоль) в воде (100 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH в вакууме и добавляли AcOEt (200 мл). Фазы разделяли и

водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4B** получали в виде темно-коричневого масла (4,2 г) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

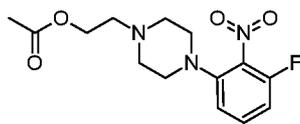
Соединение A-5B, соединение 2: 1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол в форме гидрохлоридной соли



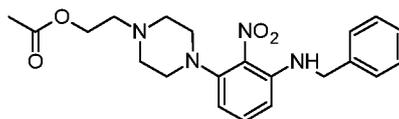
В колбу объемом 90 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4B** (600 мг, 2 ммоль) и TFA (5,8 г, 51 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Избыток кислоты удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 15 мл сухого IPA и добавляли 5 мл 36% раствора HCl. Через 1 час перемешивания смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток нагревали с обратным холодильником с 5 мл диоксана и несколькими каплями IPA в течение 30 мин. Раствор охлаждали при 3°C в течение ночи без перемешивания. Затем твердое вещество фильтровали, промывали диоксаном и высушивали в вакуумной сушилке. В результате получали конечный продукт **A-5B**, соединение **2**, в форме гидрохлоридной соли, в виде бежевого твердого вещества (100 мг, выход 12%) с чистотой 98,09% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1H), 7,39–7,25 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11–7,03 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,55–4,24 (m, 2H), 3,65–3,44 (m, 2H), 3,46–3,19 (m, 4H), 2,82 (s, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆) δ 142,82, 137,61, 137,36 (q, *J* = 37,9 Гц), 136,38, 132,63, 129,49, 129,22, 128,20, 127,04, 126,52, 120,48, 118,32, 109,14, 104,83, 52,48, 48,13, 46,51, 42,49, 25,92.

Соединение А-2С: 2-[4-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперазин-1-ил]этилацетат

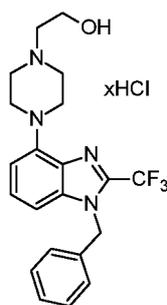
В колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперазин **A-6** (5 г, 22,5 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим ACN (50 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (6,0 г, 45 ммоль) и 2-бромэтилацетат (4,45 г, 26,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 20 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал отсутствие пика субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество фильтровали. В результате продукт **A-2C** получали в виде желтого твердого вещества (6,8 г, выход 99%) с чистотой 99% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

Соединение А-3С: 2-[4-[3-(бензиламино)-2-нитрофенил]пиперазин-1-ил]этилацетат

В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2C** (6,6 г, 22 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (60 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (6,07 г, 44 ммоль) и бензиламин (2,59 г, 24,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь выливали в лед (приблизительно 60 г) и разбавляли с помощью AcOEt (300 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt (2 x 300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. В результате продукт **A-3C** получали в виде желтого твердого вещества (6,3 г, выход 72%) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Соединение А-5С, соединение 3: 2-[4-[1-бензил-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил]этанол в форме гидрохлоридной соли

31

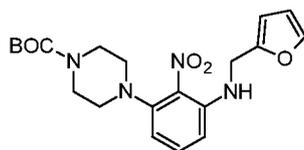


В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли TFA (10 мл) и смесь нагревали до 70°C. Затем добавляли металлическое железо (1,12 г, 20 ммоль) и соединение **A-3C** (2,0 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (100 мл). Добавляли по каплям 2 М раствор NaHCO_3 для достижения pH ~ 8 и затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток растворяли в 50 мл THF и затем добавляли 5 мл воды и 1 г LiOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. По прошествии этого времени органический растворитель удаляли *in vacuo* и в смесь добавляли 100 мл AcOEt. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии (от 10% до 20% MeOH в DCM). После удаления растворителей остаток растворяли в 20 мл *i*-PrOH и добавляли 0,5 мл 36% раствора HCl. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток повторно растворяли в 5 мл *i*-PrOH и затем добавляли 20 мл Et₂O. Твердый продукт фильтровали и промывали с помощью Et₂O. В результате получали конечное соединение **A-5C**, соединение **3**, в форме гидрохлоридной соли в виде бежевого твердого вещества (81 мг, выход 3,7%) с чистотой 97% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 7,37–7,25 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,10–7,04 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,85 (dd, *J* = 6,2, 4,3 Гц, 2H), 3,67 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,26 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H).

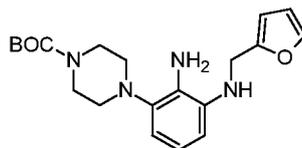
^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 142,82, 137,62, 137,34 (q, $J = 37,4$), 136,39, 132,59, 129,23, 128,22, 127,05, 126,52, 119,40 (q, $J = 270,7$ Гц), 109,04, 104,82, 58,30, 55,45, 51,56, 48,12, 46,32.

Соединение **A-3D:** *трет*-бутил-4-(3-(фуран-2-илметиламино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



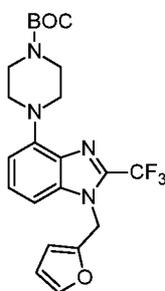
В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,63 г, 5 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (6 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (2,07 г, 15 ммоль) и фурфуриламин (6,5 ммоль, 631 мг) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал 5% площади пика субстрата **A-2A**. Реакционную смесь выливали в лед (приблизительно 50 г) и разбавляли с помощью AcOEt (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток твердого вещества растворяли в небольшом количестве MeOH при умеренном нагревании и затем хранили при 5°C в течение ночи. Полученное таким образом твердое вещество фильтровали, ополаскивали с помощью холодного MeOH (5 мл) и высушивали при высоком вакууме. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с применением колоночной хроматографии с "гравитационным элюированием" (10% AcOEt в *n*-гексане). После удаления растворителей продукт объединяли с ранее полученным твердым веществом. В результате продукт **A-3D** получали в виде красно-коричневого твердого вещества (1,29 г, выход 64%) с чистотой 98% в соответствии с анализом UPLCMS.

Соединение **A-4D:** *трет*-бутил-4-(2-амино-3-(фуран-2-илметиламино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3D** (850 мг, 2,1 ммоль) и EtOH (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,83 г, 10,5 ммоль) в воде (12 мл) в течение одной минуты. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4D** получали в виде темно-коричневого масла (705 мг) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

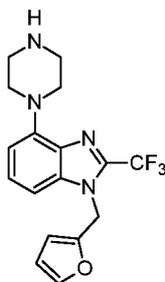
Соединение A-8A: *трет*-бутил-4-(1-(фуран-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4D** (100 мг, 0,27 ммоль) и сухой ACN в атмосфере аргона и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли DIPEA (243 мг, 1,88 ммоль) с последующим добавлением по каплям (0,5 ч.) свежеполученного раствора TFAA (216 мг, 1,03 ммоль) в ACN (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал 15% площади пика продукта **A-8A** и 35% площади пика нециклизованного продукта **A-7A**. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы

промывали водой, соевым раствором и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с применением колоночной хроматографии (от 10% до 15% AcOEt в *n*-гексане). После удаления растворителей получали две фракции. Первую фракцию, ожидаемый продукт **A-8A**, получали в виде бесцветного масла (107 мг, выход 44%) с чистотой 99% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А). Вторая фракция (100 мг) представляла собой смесь (1:1) ожидаемого продукта **A-8A** и нециклизованного продукта **A-7A**. Возможно количественное превращение данной смеси в чистое соединение **A-8A** с применением AcOH в EtOH при нагревании с обратным холодильником.

Соединение A-5D, соединение 4: 1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол

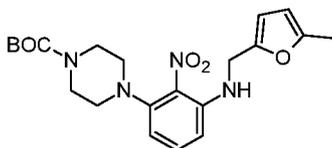


В колбу объемом 25 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-8A** (100 мг, 0,22 ммоль) и EtOH (2 мл) с последующим добавлением 36% раствора HCl (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOH (5 мл), охлаждали до приблизительно 5°C и добавляли по каплям 25% раствор NH₄OH (0,5 мл). Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. В результате конечный продукт **A-5D**, соединение **4**, получали в виде светло-коричневого твердого вещества (59 мг, выход 76%) с чистотой 97,34% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,34–7,26 (m, 2H), 6,66 (ddd, *J* = 10,6, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,42 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,90 (m, 4H).

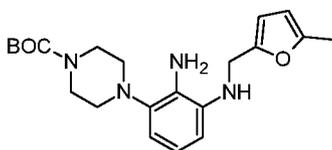
^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6) δ 149,34, 145,53, 144,41, 137,69, 136,82 (q, $J = 38,2$ Гц), 133,01, 127,36, 119,94 (q, $J = 271,5$ Гц), 111,59, 110,35, 108,70, 104,01, 51,13, 46,42, 41,97.

Соединение А-3Е: *трет-бутил-4-(3-((5-метилфуран-2-ил)метиламино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **А-2А** (650 мг, 2 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (4 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (691 мг, 5 ммоль) и 5-метилфурфуриламин (2,6 ммоль, 289 мг) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После этого реакционную смесь выливали в воду (приблизительно 50 мл) и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с применением колоночной хроматографии (10% AcOEt в *n*-гексане). В результате конечный продукт **А-3Е** получали в виде красно-коричневого твердого вещества (450 мг, выход 54%) с чистотой 95% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

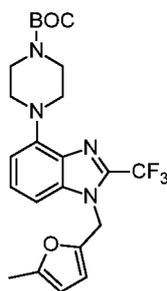
Соединение А-4Е: *трет-бутил-4-(2-амино-3-((5-метилфуран-2-ил)метиламино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **А-3Е** (492 мг, 1,18 ммоль) и EtOH (17 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C . Затем одной порцией добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,21 г, 5,9 ммоль) в воде (4,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры.

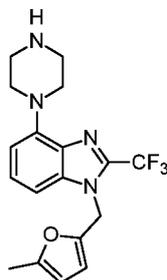
Добавляли воду (20 мл) и AcOEt (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью AcOEt (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4E** получали в виде темно-коричневого масла (402 мг) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (способ А).

Соединение A-8B: трет-бутил-4-(1-((5-метилфуран-2-ил)метил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 25 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4E** (216 мг, 0,56 ммоль) и сухой ACN в атмосфере аргона. Затем добавляли DIPEA (145 мг, 1,12 ммоль) с последующим добавлением по каплям (20 мин.) TFAA (130 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал 15% площади пика продукта **A-8B** и 35% площади пика нециклизованного продукта **A-7B**. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл), разбавляли с помощью 30 мл DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOH (6 мл) и добавляли 0,5 мл AcOH. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. По прошествии этого времени все растворители удаляли и остаток растворяли в AcOEt (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, высушивали над MgSO₄ и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с применением колоночной хроматографии (20% AcOEt в *n*-гексане). В результате продукт **A-8B** получали в виде бесцветного масла (115 мг, выход 45%) с чистотой 99% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

Соединение А-5Е, соединение 5: 1-((5-метилфуран-2-ил)метил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол



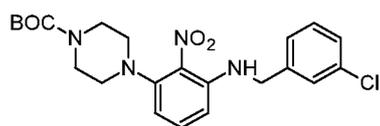
В колбу объемом 25 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **А-8В** (115 мг, 0,25 ммоль) и EtOH (7 мл) с последующим добавлением 36% раствора HCl (1,5 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 24 ч. По прошествии этого времени добавляли другую порцию концентрированной HCl (0,7 мл) и реакцию смесь дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), охлаждали до приблизительно 5°C и добавляли по каплям 25% раствор NH₄OH (2 мл). Затем добавляли DCM (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу еще раз экстрагировали с помощью DCM (30 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток предварительно адсорбировали на силикагель и очищали с применением колоночной хроматографии (92:8:0,5 DCM:MeOH:NH₄OH). В результате конечный продукт **А-5Е**, соединение **5**, получали в виде светло-коричневого твердого вещества (60 мг, выход 66%) с чистотой 96% в соответствии с анализом UPLCMS (способ А).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 152,76, 146,23, 145,16, 137,33 (q, *J* = 38,9 Гц), 136,98, 133,23, 126,21, 119,17 (q, *J* = 271,1 Гц), 109,91, 108,16, 106,45, 103,11, 51,00, 46,08, 41,60, 13,47.

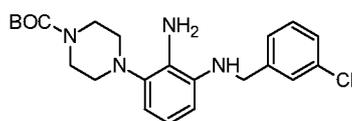
Соединение А-3F: трет-бутил-4-(3-((3-хлорбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат

38



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,20 г, 3,69 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (0,97 г, 7,01 ммоль) и 3-хлорбензиламин (0,84 г, 5,91 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3F** в виде желтого твердого вещества (0,77 г, выход 47%) с чистотой 100% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

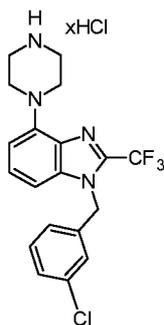
Соединение A-4F: трет-бутил-4-(2-амино-3-((3-хлорбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3F** (0,75 г, 1,68 ммоль) и EtOH (28 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем в течение одной минуты добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,31 г, 7,55 ммоль) в воде (9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4F** получали в виде бежевого кристаллизующегося масла (0,63 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение A-5F, соединение 6: 1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол в форме гидрохлоридной соли

39

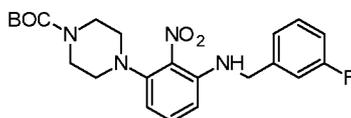


В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4F** (0,31 г, 0,74 ммоль) и TFA (1,48 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (40 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения pH ~ 8. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 15 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт повторно растворяли в 37 мл *i*-PrOH и добавляли 0,3 мл 36% раствора HCl. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в 5 мл *i*-PrOH, а затем добавляли 20 мл Et_2O . Твердый продукт фильтровали и промывали с помощью Et_2O (5 мл). В результате получали конечный продукт **A-5F**, соединение **6**, в форме гидрохлоридной соли в виде бежевого твердого вещества (104 мг, выход 33%) с чистотой 100% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,41 (br s, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,77 (br s, 4H), 3,28 (br s, 4H).

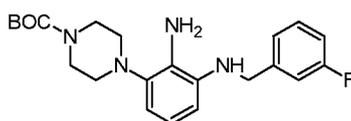
^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 143,2, 139,0, 137,6, 137,0 (q, $J = 2$ Гц), 133,8, 132,5, 131,2, 128,2, 127,2, 126,5, 125,0, 119,3 (q, $J = 271$ Гц), 109,1, 104,6, 47,4, 46,4, 43,0.

Соединение A-3G: трет-бутил-4-(3-((3-фторбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



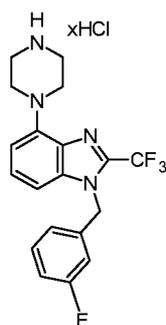
В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,20 г, 3,69 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (0,97 г, 7,01 ммоль) и 3-фторбензиламин (0,74 г, 5,91 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3G** в виде желтого твердого вещества (0,73 г, выход 46%) с чистотой 100% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

Соединение A-4G: трет-бутил-4-(2-амино-3-((3-фторбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3G** (0,70 г, 1,63 ммоль) и EtOH (27 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем в течение одной минуты добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,27 г, 7,32 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт **A-4G** получали в виде бледно-бежевого масла (0,60 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение A-5G, соединение 7: 1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол в форме гидрохлоридной соли



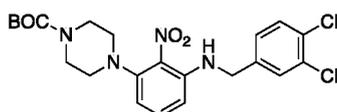
В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4G** (0,30 г, 0,75 ммоль) и TFA (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (40 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения pH ~ 8. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 15 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт повторно растворяли в 37 мл *i*-PrOH и добавляли 0,3 мл 36% раствора HCl. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в 5 мл *i*-PrOH, а затем добавляли 20 мл Et_2O . Твердый продукт фильтровали и промывали с помощью Et_2O (5 мл). В результате получали конечный продукт **A-5G**, соединение 7, в форме гидрохлоридной соли в виде бежевого твердого вещества (100 мг, выход 32%) с чистотой 98,84% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,42 (br s, 2H), 7,39–7,27 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (dt, $J = 2,6, 8,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,82–6,74 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,81–3,74 (m, 4H), 3,28 (br s, 4H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,6 (d, $J = 244$ Гц), 143,2, 139,3 (d, $J = 7,2$ Гц), 137,6 (q, $J = 2$ Гц), 137,0, 132,6, 131,4 (d, $J = 8,3$ Гц), 127,2, 122,4 (d, $J = 2,8$ Гц), 119,3 (d, $J = 271$ Гц), 115,1 (d, $J = 21$ Гц), 113,6 (d, $J = 22,5$ Гц), 109,1, 104,6, 47,5, 46,4, 43,0.

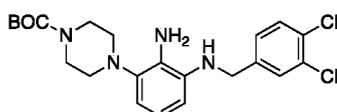
Соединение A-3H: *трет*-бутил-4-(3-((3,4-дихлорбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат

42



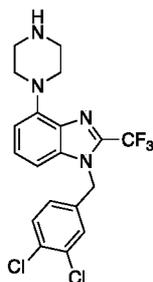
В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,10 г, 3,38 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (0,7 г, 5,07 ммоль) и 3,4-дихлорбензиламин (0,65 г, 3,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали до $70^\circ C$ и перемешивали в течение 24 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3H** в виде красного твердого вещества (0,7 г, выход 43%) с чистотой 94,4% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

Соединение A-4H: *трет-бутил-4-(2-амино-3-((3,4-дихлорбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3H** (0,7 г, 1,54 ммоль) и EtOH (22 мл) и реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$. Затем в течение одной минуты добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,08 г, 6,2 ммоль) в воде (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при $80^\circ C$ и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель in vacuo. Неочищенный продукт **A-4H** получали в виде желтоватого масла (0,285 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение A-5H, соединение 8: *1-(3,4-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол*

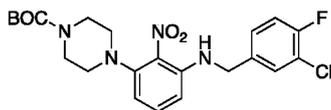


В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4H** (0,14 г, 0,33 ммоль) и TFA (0,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (20 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO₃ до достижения pH ~ 8. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с применением колоночной хроматографии (*n*-гексан/DCM/метанол/NH₃(водн.) 4,0/5,0/1,0/0,02, об./об./об./об.) с получением конечного продукта **A-5H**, соединения **8**, в виде бледно-желтого кристаллизующегося масла (120 мг, выход 85%) с чистотой 95,75% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,60-7,49 (m, 2 H), 7,44-7,23 (m, 4 H), 7,17-7,06 (m, 2 H), 6,97-6,84 (m, 2 H), 6,72-6,63 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 3,57-3,50 (m, 4 H), 3,08-2,99 (m, 4 H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃OD) δ 166,1, 160,9, 145,1, 140,3, 136,5 (q, *J* = 1,7 Гц), 136,7, 132,6, 126,7, 124,3, 120,2, 116,9 (q, *J* = 271 Гц), 108,7, 108,1, 102,8, 50,1, 44,9, 43,8.

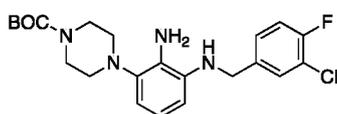
Соединение A-3I: *трет*-бутил-4-(3-((3-хлор-4-фторбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,1 г, 3,38 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K₂CO₃ (1,16 г, 8,45 ммоль) и 3-хлор-4-

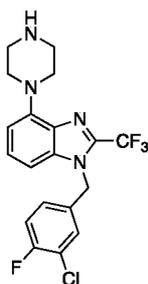
фторбензиламин (0,85 г, 5,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 24 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3I** в виде желтоватого твердого вещества (0,5 г, выход 32%) с чистотой 93% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

Соединение A-4I: *трет-бутил-4-(2-амино-3-((3-хлор-4-фторбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3I** (0,5 г, 1,07 ммоль) и EtOH (15 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (0,75 г, 4,37 ммоль) в воде (5 мл) в течение одной минуты. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель in vacuo. Неочищенный продукт **A-4I** получали в виде желтоватого масла (0,452 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение A-5I, соединение 9: *1-(3-хлор-4-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол*

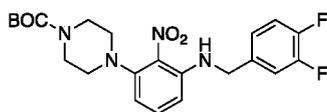


В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4I** (0,240 г, 0,55 ммоль) и TFA (1,2 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (20 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения pH ~ 8. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с применением колоночной хроматографии (*n*-гексан/DCM/метанол/ NH_3 (водн.) 4,0/5,0/1,0/0,02, об./об./об./об.) с получением конечного продукта **A-5I**, соединение **9**, в виде желтого кристаллизующегося масла (200 мг, выход 90%) с чистотой 97,50% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22-7,43 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,69$ Гц, 1H), 6,97 (ddd, $J = 2,18, 4,68, 8,53$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 7,69$ Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,43-3,50 (m, 4H), 2,87-2,94 (m, 4H), протон NH не обнаружен.

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,7, 155,3 (d, $J = 271$ Гц), 145,1, 136,5 (q, $J = 1,7$ Гц), 134,5 (d, $J = 3,6$ Гц) 132,6, 128,9, 127,2 (d, $J = 7,6$ Гц), 121,2, 120,6 (q, $J = 271$ Гц), 117,9, 117,6, 108,4, 103,1, 50,5, 46,9, 45,9.

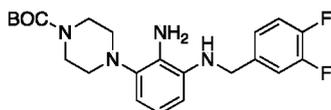
Соединение A-3J: *трет*-бутил-4-(3-((3,4-дифторбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (1,10 г, 3,38 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (0,7 г, 5,07 ммоль) и 3,4-дифторбензиламин (0,64 г, 3,72 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 24 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок

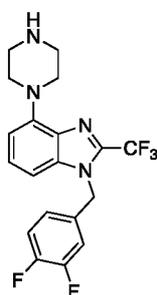
отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3J** в виде желтоватого твердого вещества (0,8 г, выход 53%) с чистотой 94,4% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

Соединение A-4J: *трет-бутил-4-(2-амино-3-((3,4-дифторбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-3J** (0,8 г, 1,78 ммоль) и EtOH (25 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем в течение одной минуты добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,24 г, 7,14 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель in vacuo. Неочищенный продукт **A-4J** получали в виде желтоватого масла (0,400 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение A-5J, соединение 10: *1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол*



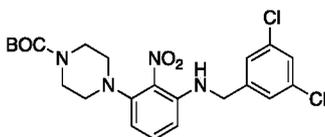
В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-4J** (0,396 г, 1,0 ммоль) и TFA (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (30 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения $\text{pH} \sim 8$. Затем добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с применением колоночной хроматографии (*n*-гексан/DCM/метанол/ NH_3 (водн.) 4,0/5,0/1,0/0,02, об./об./об./об.) с получением конечного продукта **A-5J**, соединение **10**, в виде желтого кристаллизующегося масла (350 мг, выход 88%) с чистотой 95,01% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,44-7,17 (m, 3 H), 7,17-7,09 (m, 1 H), 6,88-6,77 (m, 1 H), 6,71 (d, $J = 7,7$ Гц, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,65-3,51 (m, 4 H), 3,16-3,03 (m, 4 H), протоны NH не обнаружены.

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 151,43 (dd, $J = 248$ Гц и 12,7 Гц), 148,16 (dd, $J = 248$ Гц и 12,8 Гц), 144,30, 137,4, 136,8 (q, $J = 38,2$ Гц), 134,19 (dd, $J = 5,7, 3,6$ Гц), 132,5, 127,2, 123,33 (q, $J = 3,4$ Гц), 119,7 (q, $J = 271$ Гц), 118,38 (d, $J = 17,5$ Гц), 116,10 (d, $J = 18,0$ Гц), 108,7, 103,8, 79,6, 48,8, 47,0, 44,7.

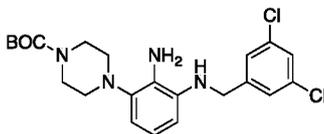
Соединение **A-3K:** *трет*-бутил-4-(3-((3,5-дихлорбензил)амино)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



В колбу объемом 50 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **A-2A** (0,9 г, 2,76 ммоль) в атмосфере аргона и колбу заполняли сухим DMSO (5 мл). Затем добавляли высушенный K_2CO_3 (0,95 г, 6,9 ммоль) и 3,5-дихлорфторбензиламин (0,78 г, 4,43 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 24 ч. при данной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодный солевой раствор (75 мл) и разбавляли водой (75 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из EtOH (99,9%, 10 мл) с получением продукта **A-3K** в виде желтоватого твердого

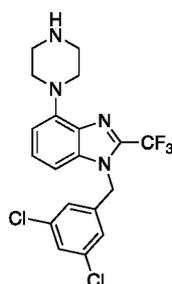
вещества (0,97 г, выход 78%) с чистотой 95% в соответствии с анализом UPLCMS (способ В).

Соединение А-4К: *трет-бутил-4-(2-амино-3-((3,5-дихлорбензил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*



В колбу объемом 100 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **А-3К** (0,97 г, 2,16 ммоль) и EtOH (30 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Затем в течение одной минуты добавляли свежеприготовленный раствор дитионита натрия (1,5 г, 8,66 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут при 80°C и затем ее охлаждали до комнатной температуры. Удаляли EtOH и добавляли AcOEt (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу еще раз экстрагировали с помощью AcOEt (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и удаляли растворитель in vacuo. Неочищенный продукт **А-4К** получали в виде желтоватого масла (0,890 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение А-5К, соединение 11: *1-(3,5-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол*



В колбу объемом 10 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли соединение **А-4К** (0,225 г, 0,538 ммоль) и TFA (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени анализ UPLCMS показал полное расходование субстрата. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (20 мл) и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO₃ до достижения pH ~ 8. Затем

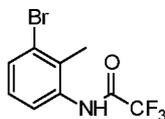
добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с применением колоночной хроматографии (*n*-гексан/DCM/метанол/ NH_3 (водн.) 4,0/5,0/1,0/0,02, об./об./об./об.) с получением конечного продукта **A-5K**, соединение **11**, в виде желтого кристаллизирующегося масла (180 мг, выход 78%) с чистотой 95% в соответствии с анализом UPLCMS (способ B).

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,33-7,25 (m, 1 H), 6,97 (dd, $J = 0,6, 8,3$ Гц, 1 H), 6,89-6,80 (m, 1 H), 6,77-6,72 (m, 1 H), 6,62 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Гц, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 3,56-3,49 (m, 5 H), 3,08 (dd, $J = 4,1, 5,9$ Гц, 5 H), протоны NH не обнаружены.

^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 145,4, 137,3, 136,0 (q, $J = 1,7$ Гц), 133,6, 132,4, 131,1, 129,1, 129,0, 127,1, 126,6, 126,3, 119,0 (q, $J = 271$ Гц), 108,2, 102,1, 51,7, 46,3, 45,1.

В. Соединения на основе индольного ядра

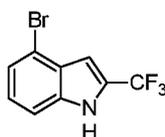
Соединение В-2: *N*-(3-бром-2-метилфенил)-2,2,2-трифторацетамид



В колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки и заполненную 150 мл DCM, добавляли 12,1 г (65 ммоль) 3-бром-2-метиланилина. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли 16 мл (200 ммоль) пиридина с последующим добавлением по каплям 23 мл (165 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты при данной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при температуре $< 5^\circ C$ и в течение 2,5 ч. при к. т. По прошествии этого времени реакцию гасили с помощью 50 мл NH_4Cl _{насыщ.} и разбавляли с помощью 50 мл воды. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. В результате продукт получали в виде белого твердого вещества (14,7 г, выход 80%) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Соединение В-3: N-[3-бром-2-(бромметил)фенил]-2,2,2-трифторацетамид

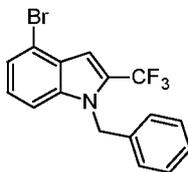
Колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, холодильником и освещенную лампой мощностью в 100 Вт, заполняли с помощью 120 мл CCl_4 , 8,1 г (29 ммоль) **В-2** и 0,38 г бензоилпероксида. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и добавляли несколькими порциями 2,1 мл брома в 10 мл CCl_4 с помощью шприца. После добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. На следующий день TLC показала нехватку субстрата. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью 120 мл DCM и выливали в 100 мл 2 М раствора тиосульфата натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 60 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли смесью DCM:гексан 1:3, и продукт осаждался в виде белого твердого вещества, 9,1 г, выход 88%.

Соединение В-4: 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол

Колбу объемом 500 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, заполняли с помощью 200 мл сухого толуола и 20,1 г (56 ммоль) субстрата **В-3**. После этого добавляли 15,9 г (61 ммоль) PPH_3 . Затем реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов. По прошествии этого времени реакцию смесь охлаждали < 5°C и белое твердое вещество фильтровали, промывали с помощью Et_2O и быстро высушивали в потоке воздуха. Затем твердое вещество нагревали с обратным холодильником с 250 мл DMF в течение ночи – анализ UPLC показал завершение реакции. Растворитель выпаривали, остаток разбавляли с помощью 50 мл водн. раствора NaHCO_3 и 3 раза экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали с помощью MgSO_4 и удаляли растворитель *in vacuo*. Необработанный продукт

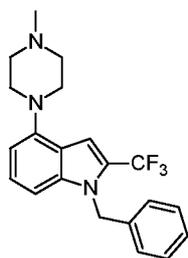
подвергали хроматографии со смесью этилацетат:гексан 3:7 с получением 13,5 г маслянистого продукта, выход 92%.

Соединение В-5: 1-бензил-4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол



Колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, заполняли с помощью 80 мл сухого DMF и 13,1 г (0,05 моль) субстрата **В-4**. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 2,4 г (0,06 моль) гидроксида натрия (60% в масле). Через 10 минут после добавления добавляли по каплям 5,95 мл (0,05 моль) бензилбромид при данной температуре (0°C). После добавления всех реагентов реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при температуре < 5°C и в течение 2,5 ч. при к. т. По прошествии этого времени реакцию гасили с помощью 5 мл воды и выпаривали. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 70 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄ и выпаривали. Продукт получали в виде белого твердого вещества (17,5 г, выход ~100%) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

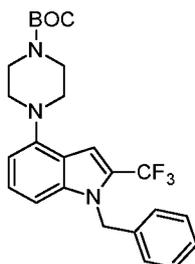
Соединение В-6А: 1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Сухую колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, осушительной трубкой с CaCl₂ и холодильником, заполняли с помощью 150 мл сухого диоксана, 17,9 г (50 ммоль, 1 экв.) субстрата **В-5**, 5,64 мл (1 экв.) метилпиперазина, 1,4 г (0,03 экв.) Pd₂(dba)₃ и 33,6 г (2 экв.) Cs₂CO₃. Колбу тщательно продували с помощью аргона. После этого добавляли 2,24 г (0,07 экв.) BINAP и реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь

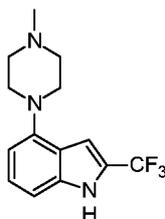
охлаждали, выливали в 200 мл воды, фильтровали через целит и экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток подвергали хроматографии со смесью DCM:MeOH:NH₃ (500:19:1) с получением 14 г маслянистого продукта **В-6А**, выход 75%.

Соединение В-6В: *трет*-бутил-4-[1-бензил-2-(трифторметил)-1*H*-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Получали соединение **В-6В**, начиная с **В-5** (7,1 г, 20 ммоль), в соответствии с такой же методикой, как и для соединения **В-6А**, с использованием *N*-BOC-пиперазина вместо метилпиперазина. После очистки получали 8,7 г соединения **В-6В** в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 66%).

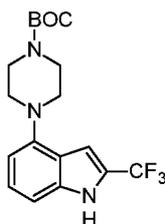
Соединение В-7А: 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол



Колбу объемом 500 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, заполняли с помощью 70 мл сухого DMSO и 14 г (37,5 ммоль) субстрата **В-6А**. Затем реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли по каплям 160 мл (160 ммоль, 4,6 экв.) 1 М *t*-BuOK в THF. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 2°C и барботировали кислород через реакционную смесь с помощью стеклянной трубки, пока не наблюдали полное расходование субстрата (приблизительно 5 ч., температуру реакции поддерживали приблизительно 5°C). По прошествии этого времени реакционную смесь выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором,

высушивали над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали. Остаток подвергали хроматографии со смесью DCM:MeOH (95:5) с получением 6,5 г продукта **B-7A**, выход 61%.

Соединение B-7B: *трет*-бутил-4-[2-(трифторметил)-1*H*-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



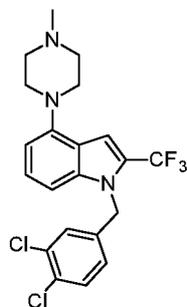
Колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, заполняли с помощью 120 мл сухого THF, 45 мл сухого DMSO и 5,3 г (11,5 ммоль) субстрата **B-6B**. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 12 г (107 ммоль, 10 экв.) *t*-BuOK. После этого барботировали кислород через реакционную смесь с помощью стеклянной трубки, пока не наблюдали полное расходование субстрата (обычно 2-4 ч., температуру реакции поддерживали на уровне приблизительно 5°C). По прошествии этого времени реакционную смесь выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 70 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали. Остаток подвергали хроматографии со смесью AcOEt:гексан (1:9) с получением 3,8 г продукта **B-7B**, выход 90%.

Общая процедура A для получения соединений B-8

В высушенную и заполненную инертным газом колбу добавляли индол B-7 (1 экв.) и сухой DMF (0,1 M) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0-5°C и 1 ч. при комнатной температуре. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям производное бензила (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходного материала. Добавляли DCM и воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и объединенные органические фазы

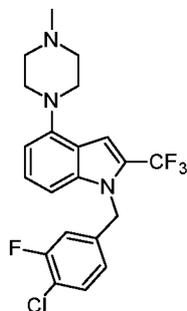
промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии.

Соединение В-8В, соединение 13: 1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Продукт **В-8В**, соединение **13**, получали с применением общей процедуры А, начиная с **В-7А** (50 мг, 0,17 ммоль), в виде светло-коричневого масла (29 мг, выход 37%, чистота 97,72% в соответствии с анализом UPLCMS).

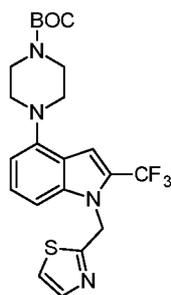
Соединение В-8С, соединение 14: 1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Продукт **В-8С**, соединение **14**, получали с применением общей процедуры А, начиная с **В-7А** (50 мг, 0,17 ммоль), в виде светло-коричневого масла (37 мг, выход 49%, чистота 96,5% в соответствии с анализом UPLCMS).

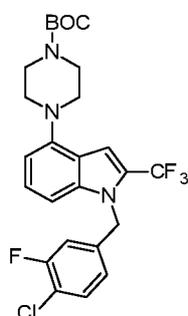
Соединение В-8D: трет-бутил-4-[1-(тиазол-2-илметил)-2-(трифторметил)индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

55



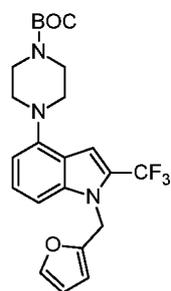
Продукт **B-8D** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7B** (63 мг, 0,17 ммоль), в виде светло-коричневого масла (36 мг, выход 45%).

Соединение B-8E: *tert*-бутил-4-[1-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-2-(трифторметил)индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Продукт **B-8E** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7B** (63 мг, 0,17 ммоль), в виде светло-коричневого масла (46 мг, выход 53%).

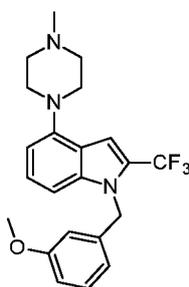
Соединение B-8F: *tert*-бутил-4-[1-(фуран-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (22 мг, 60% в минеральном масле, 0,54 ммоль) добавляли в раствор **B-7B** (200 мг, 0,54 ммоль) в сухом DMF в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем добавляли 2-(бромметил)фуран (105 мг, 0,65 ммоль). Через 1 ч. добавляли следующие порции

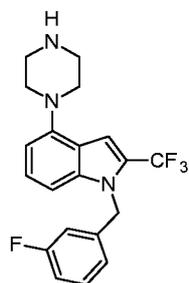
гидрида натрия (22 мг, 60% в минеральном масле, 0,54 ммоль) и 2-(бромметил)фурана (31 мг, 0,19 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, 7/93 об./об.). В результате конечный продукт **B-8F** получали в виде серого твердого вещества (170 мг, выход 70%).

Соединение B-8G: 1-(3-метоксибензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



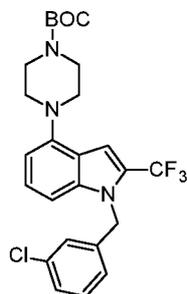
Продукт **B-8G** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7A** (100 мг, 0,35 ммоль), в виде светло-коричневого масла (89 мг, выход 63%, чистота 96% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-8H, соединение 19: 1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



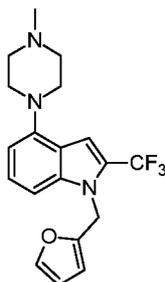
Продукт **B-8H**, соединение **19**, получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7B** (100 мг, 0,27 ммоль), с последующим удалением защитной BOC-группы с помощью 200 мкл TFA в 1 мл DCM при к. т. с получением 58 мг твердого вещества, выход 57%, чистота 99% в соответствии с анализом UPLCMS.

Соединение В-8I: *трет*-бутил-4-[1-(3-хлорбензил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Продукт **В-8I** получали с применением общей процедуры А, начиная с **В-7В** (150 мг, 0,41 ммоль), в виде желтого масла (190 мг, выход 94%, чистота 98,5% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение В-8J, соединение 21: 1-(фуран-2-илметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол

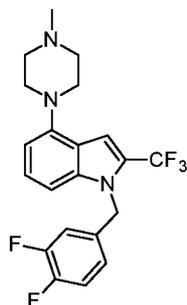


Гидрид натрия (16 мг, 60% в минеральном масле, 0,40 ммоль) добавляли в раствор **В-7А** (100 мг, 0,37 ммоль) в сухом DMF в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем добавляли 2-(бромметил)фуран (64 мг, 0,40 ммоль). Через 18 ч. добавляли следующие порции гидрида натрия (16 мг, 60% в минеральном масле, 0,40 ммоль) и 2-(бромметил)фурана (64 мг, 0,40 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH/NH₃ водн., 98/2/0,5 об./об./об.) и далее посредством препаративной HPLC. В результате конечный продукт **В-8J**, соединение

21, получали в виде светло-желтого масла (22 мг, 16%, чистота 99,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,2, 7,8$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

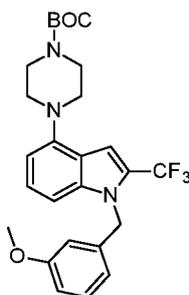
Соединение В-8К, соединение 22: 1-(3,4-дифторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Продукт **В-8К**, соединение **22**, получали с применением общей процедуры А, начиная с **В-7А** (100 мг, 0,37 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH/ NH_3 водн., 98/2/0,5 об./об./об.) и далее посредством препаративной TLC. В результате конечный продукт получали в виде светло-желтого масла (40 мг, выход 13%, чистота 94,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

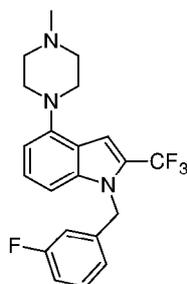
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,5, 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

Соединение В-8L: трет-бутил-4-[1-(3-метоксибензил)-2-(трифторметил)-1H-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



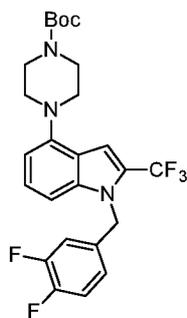
Продукт **B-8L** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7B** (150 мг, 0,41 ммоль), в виде желтого масла (180 мг, выход 90%, чистота 99,5% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-8M: 1-(3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Продукт **B-8M** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7A** (100 мг, 0,35 ммоль), в виде светло-коричневого масла (97 мг, выход 71%, чистота 96% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-8N: трет-бутил-4-[1-(3,4-дифторбензил)-2-(трифторметил)-1H-индол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

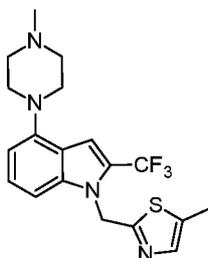


Продукт **B-8N** получали с применением общей процедуры А, начиная с **B-7B** (200 мг, 0,54 ммоль), в виде бесцветного масла (210 мг, выход 78%).

Соединение B-8P: 1-(3-хлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол

светло-коричневого твердого вещества (250 мг, выход 40%, чистота 95% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение В-8V, соединение 34: 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-(трифторметил)-1H-индол

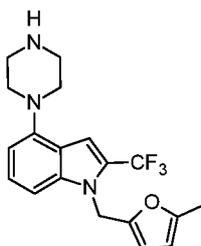


Соединение **В-8V**, соединение **34**, получали с применением общей процедуры А, начиная с **В-7В** (142 мг, 0,5 ммоль), в виде аморфного твердого вещества (120 мг, выход 61%, чистота 99,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

Общая процедура В для получения соединений **В-8** и **В-9**

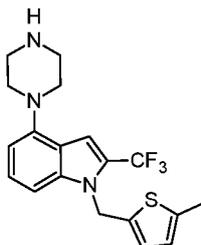
В высушенную и заполненную инертным газом колбу добавляли индол **В-7** (1 экв.) и сухой THF (0,1 M) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли (5-метил-2-фурил)метанол (2 экв.), трифенилфосфин (1,5 экв.) и DIAD (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0–5°C и 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли DCM и воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и удаляли растворитель *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии и препаративной HPLC.

Соединение В-9Q, соединение 28: 1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



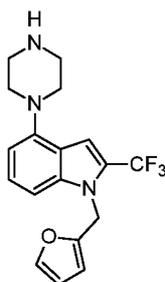
Соединение **B-9Q**, соединение **28**, получали с применением общей процедуры В, начиная с **B-7B** (184 мг, 0,5 ммоль) с последующим удалением защитной БОС-группы с помощью 200 мкл TFA в 1 мл DCM при к. т., в виде аморфного твердого вещества (16 мг, выход 9%, чистота 99% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-9R, соединение 29: 1-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол



Соединение **B-9R**, соединение **29**, получали с применением общей процедуры В, начиная с **B-7B** (184 мг, 0,5 ммоль) с последующим удалением защитной БОС-группы с помощью 400 мкл TFA в 4 мл DCM при к. т., в виде светло-коричневого твердого вещества (22 мг, выход 12%, чистота 96,6% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-9F, соединение 17: 1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол

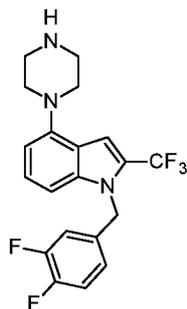


Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в перемешиваемый раствор соединения **B-8F** (170 мг, 0,38 ммоль) в 5 мл DCM при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч., затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл DCM, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 20 мл), соевым раствором (20 мл) и высушивали над MgSO₄. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH/NH₃ водн., 95/5/0,5 об./об./об.). В результате конечный продукт **B-9F**,

соединение **17**, получали в виде светло-желтого масла (41 мг, выход 31%, чистота 98,9% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 7,8$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,41 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (m, 4H).

Соединение В-9N, соединение 25: 1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол

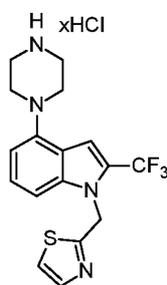


4 М раствор HCl в диоксане (1,0 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору **В-8N** (105 мг, 0,26 ммоль) в 3 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем добавляли 2 мл Et₂O и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 0,5 ч. Белое твердое вещество фильтровали, промывали с помощью Et₂O (2 x 5 мл) и высушивали в вакууме. Твердое вещество суспендировали в 20 мл AcOEt, добавляли 1 М NaOH (10 мл) и смесь тщательно перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли, промывали с помощью солевого раствора и высушивали над MgSO₄. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH/NH₃ водн., 93/7/0,5 об./об./об.). В результате конечный продукт **В-9N**, соединение **25**, получали в виде светло-желтого масла (40 мг, выход 39%, чистота 96,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

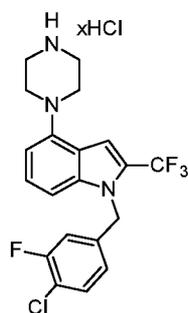
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

Общая процедура С для получения соединений В-9

В колбу объемом 25 мл добавляли соединение **В-8** с последующим добавлением THF (5 мл) и 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходного материала, затем добавляли 10 мл Et₂O и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч. Белое твердое вещество фильтровали, промывали с помощью Et₂O (2 x 10 мл) и высушивали в вакууме.

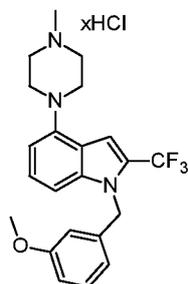
Соединение В-9D, соединение 15: 4-(пиперазин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли

Продукт **В-9D**, соединение **15** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С, начиная с **В-8D** (36 мг, 0,08 ммоль), в виде белого твердого вещества (19 мг, выход 61%, чистота 99% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение В-9Е, соединение 16: 1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли

Продукт **В-9Е**, соединение **16** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С, начиная с **В-8Е** (46 мг, 0,09 ммоль), в виде белого твердого вещества (9 мг, выход 22%, чистота 98% в соответствии с анализом UPLCMS).

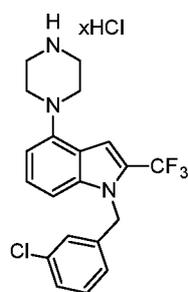
Соединение В-9G, соединение 18: 1-(3-метоксибензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



Продукт **В-9G**, соединение **18** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С, начиная с **В-8G** (89 мг, 0,22 ммоль), в виде белого твердого вещества (92 мг, выход 92%, чистота 99,5% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,22 (br s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26–7,11 (m, 3H), 6,81 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,51 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,38–3,27 (m, 2H), 3,27–3,17 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H).

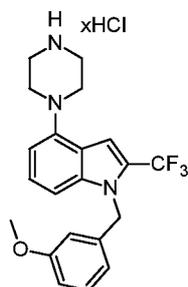
Соединение В-9I, соединение 20: 1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



Продукт **В-9I**, соединение **20** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С (2,5 мл 4 М HCl в течение 24 ч.), начиная с **В-8I** (190 мг, 0,39 ммоль), в виде белого твердого вещества (137 мг, выход 82%, чистота 97,8% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,55 (br s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,34–7,29 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (ddd, $J = 5,8, 3,0, 1,9$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,46–3,25 (m, 8H).

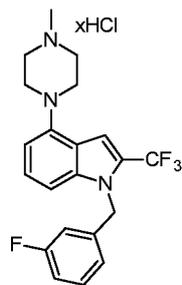
Соединение В-9L, соединение 23: 1-(3-метоксибензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



Продукт **В-9L**, соединение **23** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С (2,5 мл 4 М НСl в течение 24 ч.), начиная с **В-8L** (180 мг, 0,37 ммоль), в виде белого твердого вещества (126 мг, выход 81%, чистота 98,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,53 (br s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,81 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,32 (m, 4H).

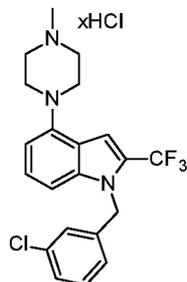
Соединение В-9M, соединение 24: 1-[(3-фторфенил)метил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



Продукт **В-9M**, соединение **24** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С, начиная с **В-8M** (97 мг, 0,25 ммоль), в виде белого твердого вещества (102 мг, выход 92%, чистота 99,2% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,30 (br s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,08 (td, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,77 (dt, $J = 10,1, 2,0$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J = 7,9, 5,8$ Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,72 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,52 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,39-3,19 (m, 4H), 2,84 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H).

Соединение В-9Р, соединение 27: 1-(3-хлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



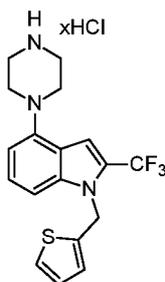
Продукт **В-9Р**, соединение **27** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры С, начиная с **В-8Р** (74 мг, 0,18 ммоль), в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 99%, чистота 97,95% в соответствии с анализом UPLCMS).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,39 (br s, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (q, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,82 (ddd, $J = 5,6, 3,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,39-3,19 (m, 4H), 2,84 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H).

Общая процедура D для получения соединений В-9

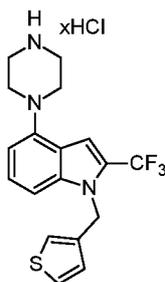
В колбу объемом 25 мл добавляли соединение **В-8** с последующим добавлением диоксана (10 мл) и концентрированной HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и остаток перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью *i*-PrOH (2 x 5 мл) и высушивали в вакууме.

Соединение В-9S, соединение 30: 4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



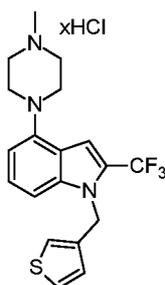
Продукт **B-9S**, соединение **30** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры D, начиная с **B-8S** (420 мг, 0,90 ммоль), в виде светло-коричневого твердого вещества (180 мг, выход 40%, чистота 95% в соответствии с анализом UPLCMS).

Соединение B-9T, соединение 31: 4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



Продукт **B-9T**, соединение **31** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением общей процедуры D, начиная с **B-8T** (250 мг, 0,54 ммоль), в виде светло-коричневого твердого вещества (130 мг, выход 48%, чистота 96,7% в соответствии с анализом UPLCMS).

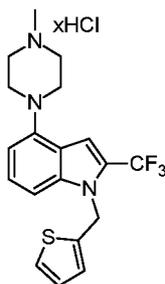
Соединение B-9U, соединение 32: 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли



В круглодонную колбу добавляли соединение **B-9T** (250 мг, 0,62 ммоль) с последующим добавлением MeOH (5,5 мл), AcOH (40 мкл) и формальдегида (600 мкл, 37% водный раствор). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. и по прошествии этого времени все растворители выпаривали. Остаток растворяли в диоксане (10 мл) и концентрированной HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и остаток перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Твердое вещество фильтровали, промывали с

помощью *i*-PrOH (2 x 5 мл) и высушивали в вакууме. В результате получали соединение **B-9U**, соединение **32** в форме гидрохлоридной соли, в виде светло-коричневого твердого вещества (48 мг, выход 19%, чистота 95% в соответствии с анализом UPLCMS).

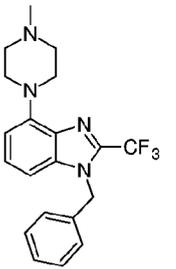
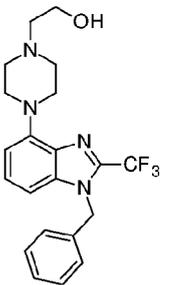
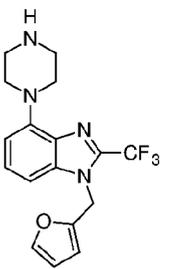
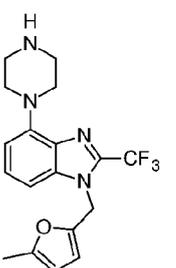
Соединение B-9W, соединение 33: 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол в форме гидрохлоридной соли

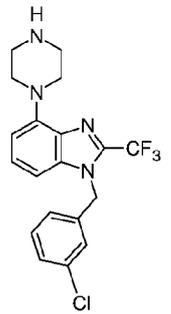
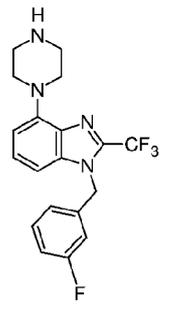
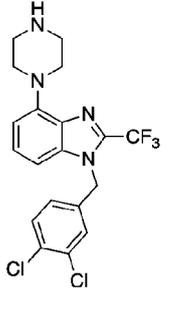
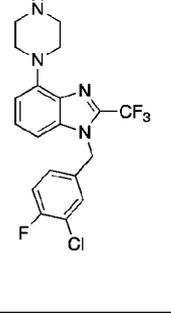


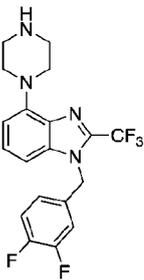
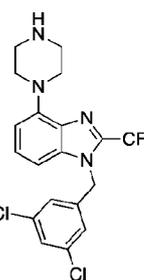
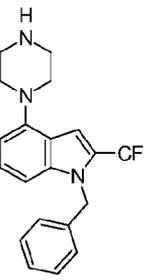
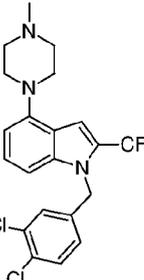
Продукт **B-9W**, соединение **33** в форме гидрохлоридной соли, получали с применением такого же количества реагентов, как и для соединения **B-9U**. В результате получали продукт **B-9W**, соединение **33**, начиная с **B-9S** (65 мг, 0,16 ммоль), в виде светло-коричневого твердого вещества (39 мг, выход 59%, чистота 99% в соответствии с анализом UPLCMS).

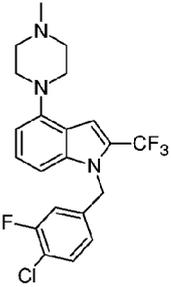
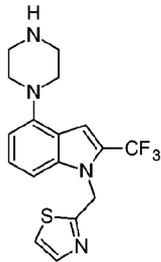
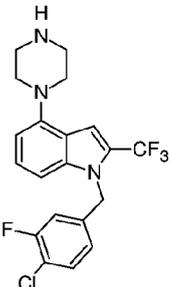
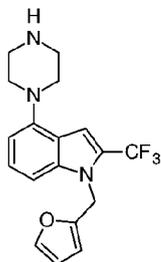
Соединения в следующих примерах были синтезированы в соответствии с описанными в данном документе процедурами или способами, известными из литературы, с применением подходящих исходных материалов и способов, известных специалисту в данной области техники.

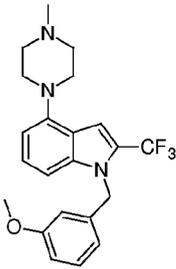
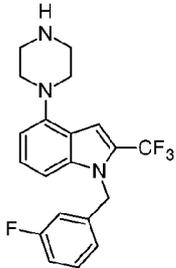
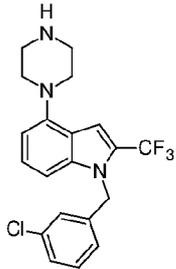
ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4174	1		1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,24%, 361,2 [M+H] ⁺ , время удерживания: 2,08 мин.;

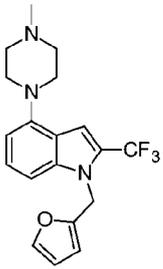
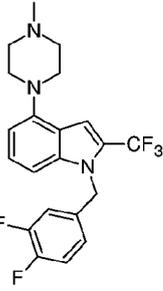
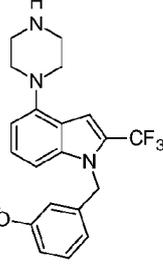
ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4182	2		1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 98,09%, 375,2 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,69 мин.;
4183	3		2-{4-[1-бензил-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил}этанол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,95%, 405,3 [M+H] ⁺ , время удерживания: 1,78 мин.;
4281	4		1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол	Способ А (анализ в основном градиенте): 97,34%, 350,8 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,55 мин.;
4282	5		1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,72%, 364,7 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,86 мин.;

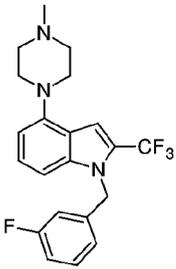
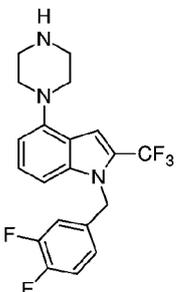
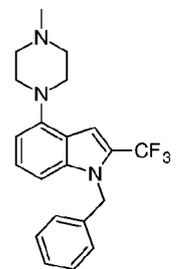
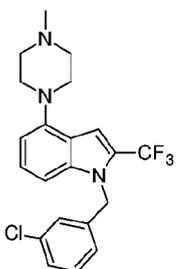
ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4185	6		1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол*	Способ В (UPLC-MS): 100%, 395,1 [M+H] ⁺ , время удерживания: 5,29 мин.;
4189	7		1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол*	Способ В (UPLC-MS): 98,84%, 379,1 [M+H] ⁺ , время удерживания: 4,92 мин.;
4209	8		1-(3,4-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол	Способ В (UPLC-MS): 93,00%, 428,99 [M+H] ⁺ , время удерживания: 5,82 мин.;
4202	9		1-(3-хлор-4-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол	Способ В (UPLC-MS): 97,50%, 413,04 [M+H] ⁺ , время удерживания: 5,39 мин.;

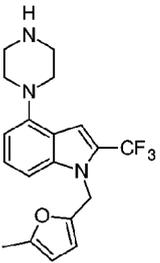
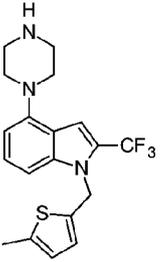
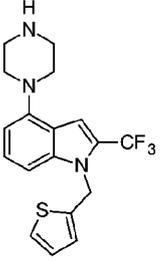
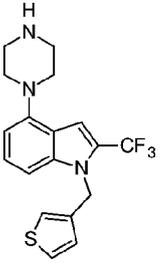
ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4203	10		1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол	Способ В (UPLC-MS): 95,01%, 397,09 [M+H] ⁺ , время удерживания: 5,01 мин.;
4206	11		1-(3,5-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол	Способ В (UPLC-MS): 95,00%, 428,99 [M+H] ⁺ , время удерживания: 5,80 мин.;
4177	12		1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 97%, 359,4 [M+H] ⁺ , время удерживания: 2,21 мин.;
4227	13		1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 97,72%, 443,6 [M+H] ⁺ , время удерживания: 4,249 мин.;

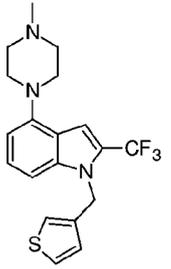
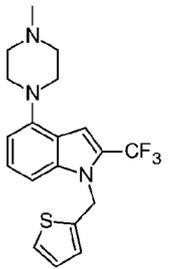
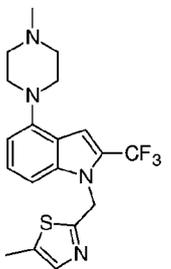
ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4228	14		1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,14%, 425,8[M+H] ⁺ , время удерживания: 4,165 мин.;
4229	15		4-(пиперазин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,23%, 366,8[M+H] ⁺ , время удерживания: 3,063 мин.;
4230	16		1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,57%, 411,8[M+H] ⁺ , время удерживания: 3,954 мин.;
4231	17		1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 98,90%, 349,8 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,54 мин.;

ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4232	18		1-(3-метоксибензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,5%, 403,52 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,96 мин.;
4233	19		1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 98,97%, 378,18 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,744 мин.;
4234	20		1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 97,8%, 393,83 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,91 мин.;

ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4235	21		1-(фуран-2-илметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,70%, 364,3 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,79 мин.;
4240	22		1-(3,4-дифторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 94,70%, 409,8 [M+H] ⁺ , время удерживания: 4,00 мин.;
4241	23		1-(3-метоксибензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 98,7%, 389,41 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,73 мин.;

ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4242	24		1-(3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,2%, 391,41 [M+H] ⁺ , время удерживания: 6,51 мин.;
4243	25		1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,75%, 395,9 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,75 мин.;
4244	26		1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,6%, 374,98 [M+H] ⁺ , время удерживания: 4,011 мин.;
4245	27		1-(3-хлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 97,95%, 407,86 [M+H] ⁺ , время удерживания: 4,10 мин.;

ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4250	28		1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 99%, 363,91 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,849 мин.;
4251	29		1-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,65%, 380,30 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,934 мин.;
4252	30		4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 95%, 365,57 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,74 мин.;
4253	31		4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 96,5%, 365,82 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,75 мин.;

ADN	№ соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4254	32		4-(4-метилпиперазин-1-ил)- 1-(тиофен-3-илметил)-2- (трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 95%, 379,86 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,99 мин.;
4255	33		4-(4-метилпиперазин-1-ил)- 1-(тиофен-2-илметил)-2- (трифторметил)-1 <i>H</i> -индол*	Способ А (анализ в основном градиенте): 98,5%, 379,51 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,98 мин.;
4288	34		4-(4-метилпиперазин-1-ил)- 1-[(5-метил-1,3-тиазол-2- ил)метил]-2- (трифторметил)-1 <i>H</i> -индол	Способ А (анализ в основном градиенте): 99,7%, 395,4 [M+H] ⁺ , время удерживания: 3,738 мин.;
*Соединения, полученные в форме гидрохлоридной соли				

Биологические примеры

Биологический пример 1. Анализы на связывание рецептора

Приготовление растворов тестируемого и эталонного соединений. Готовили 1 мМ исходные растворы тестируемых соединений в DMSO. Последовательные разведения соединений проводили в 96-луночном микропланшете в аналитических буферах с

применением автоматической системы пипетирования epMotion 5070 (Eppendorf). Каждое соединение тестировали в 10 концентрациях от $1,0E-6$ до $1,0E-11$ М (конечная концентрация).

Анализ на связывание рецептора 5-HT_{2A}. Связывание радиолиганда проводили с применением мембран из клеток CHO K1, стабильно трансфицированных рецептором 5-HT_{2A} человека (PerkinElmer). Все анализы проводили в двух повторностях. 50 мкл рабочего раствора тестируемых соединений, 50 мкл [3H]-кетансерина (конечная концентрация 1 нМ) и 150 мкл разбавленных мембран (7 мкг белка на лунку), приготовленных в аналитическом буфере (50 мМ трис, pH 7,4, 4 мМ CaCl₂, 0,1% аскорбиновой кислоты), переносили в полипропиленовый 96-луночный микропланшет с применением 96-луночной станции пипетирования Rainin Liquidator (MettlerToledo). Для определения неспецифического связывания применяли Миансерин (10 мкМ). Микропланшет покрывали герметизирующей лентой, перемешивали и инкубировали в течение 60 минут при 27°C. Реакцию останавливали быстрой фильтрацией через предварительно пропитанный 0,5% полиэтиленимином фильтровальный мат GF/B в течение 30 минут. Проводили десять быстрых промывок с помощью 200 мкл 50 мМ трис-буфера (4°C, pH 7,4) с применением системы автоматизированного коллектора Harvester-96 MACH III FM (Tomtec). Фильтровальные маты высушивали при 37°C в инкубаторе с нагнетаемым с помощью вентилятора потоком воздуха и затем твердый сцинтиллятор MeltiLex плавил на фильтровальных матах при 90°C в течение 5 минут. Показатели радиоактивности считывали в сцинтилляционном счетчике MicroBeta2 (PerkinElmer). Аппроксимацию данных проводили по уравнению односайтового связывания с подбором кривой с помощью Prism 6 (программное обеспечение GraphPad) и значения K_i оценивали согласно уравнению Ченга-Пруссоффа.

Анализ на связывание рецептора 5-HT₆. Связывание радиолиганда проводили с применением мембран из клеток CHO-K1, стабильно трансфицированных рецептором 5-HT₆ человека (PerkinElmer). Все анализы проводили в двух повторностях. 50 мкл рабочего раствора тестируемых соединений, 50 мкл [3H]-LSD (конечная концентрация 1 нМ) и 150 мкл разбавленных мембран (8 мкг белка на лунку), приготовленных в аналитическом буфере (50 мМ трис, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1 мМ EDTA), переносили в полипропиленовый 96-луночный микропланшет с применением 96-луночной станции пипетирования Rainin Liquidator (MettlerToledo). Для определения неспецифического

связывания применяли метиотепин (10 мкМ). Микропланшет покрывали герметизирующей лентой, перемешивали и инкубировали в течение 60 минут при 37°C. Реакцию останавливали быстрой фильтрацией через предварительно пропитанный 0,5% полиэтиленмином фильтровальный мат GF/A в течение 30 минут. Проводили десять быстрых промывок с помощью 200 мкл 50 мМ трис-буфера (4°C, pH 7,4) с применением системы автоматизированного коллектора Harvester-96 MACH III FM (Tomtec). Фильтровальные маты высушивали при 37°C в инкубаторе с нагнетаемым с помощью вентилятора потоком воздуха и затем твердый сцинтиллятор MeltiLex плавил на фильтровальных матах при 90°C в течение 5 минут. Показатели радиоактивности считывали в сцинтилляционном счетчике MicroBeta2 (PerkinElmer). Аппроксимацию данных проводили по уравнению односайтового связывания с подбором кривой с помощью Prism 6 (программное обеспечение GraphPad) и значения K_i оценивали согласно уравнению Ченга-Пруссоффа.

Аффинность связывания in vitro		
	5-НТ6	5-НТ2А
	K_i [нМ]	K_i [нМ]
1	1,3	4,2
2	2,2	3,1
6	1,7	3,8
7	1,6	2,9
8	2	2,9
12	0,29	2,1
13	0,98	2,6
14	0,65	0,39
16	0,62	0,82
17	0,62	1,6
18	0,27	4,2
19	0,35	1,3
20	0,53	2,2
21	0,18	0,54

22	0,5	0,45
24	0,092	0,73
25	0,37	0,71
26	0,087	0,91
28	4	0,48
29	0,11	0,37
30	0,071	0,33
31	0,11	1,5
32	0,061	2,3
33	0,069	0,17

Представленные выше результаты подтверждают, что все тестируемые соединения обладают высокой аффинностью к обоим рецепторам, 5-HT_{2A} и 5-HT₆, подтверждая их свойства как лиганда со специфичностью к двум рецепторам.

Биологический пример 2. Анализы на функциональную активность

Приготовление растворов тестируемого и эталонного соединений. Готовили 1 мМ исходные растворы тестируемых соединений в DMSO. Последовательные разведения проводили в 96-луночном микропланшете в аналитических буферах с применением автоматической системы пипетирования epMotion 5070 (Eppendorf). Проводили два независимых эксперимента в двух повторностях и тестировали 6-10 значений концентрации.

Анализы на функциональную активность в отношении 5-HT_{2A} и 5-HT₆. Клеточные функциональные анализы на основе экворина проводили с помощью γ -облученных рекомбинантных клеток CHO-K1, экспрессирующих нацеленный на митохондрии экворин, GPCR человека (5-HT_{2A} или 5-HT₆) и неселективный G-белок $\alpha 16$ (PerkinElmer). Анализы проводили в соответствии со стандартным протоколом, предоставленным производителем. После размораживания клетки переносили в аналитический буфер (DMEM/F12 Хэма с 0,1% BSA без содержания протеазы) и центрифугировали. Сгусток клеток ресуспендировали в аналитическом буфере и добавляли коэлютеразин h при конечной концентрации 5 мкМ. Клеточную суспензию инкубировали при 21°C, защищали от света с постоянным перемешиванием в течение

4 часов и затем разбавляли аналитическим буфером до концентрации 250000 клеток/мл. После 1 часа инкубации 50 мкл клеточной суспензии распределяли с применением автоматических форсунок, встроенных в радиометрический и люминесцентный планшетный счетчик MicroBeta2 LumiJET (PerkinElmer, США), в белый непрозрачный 96-луночный микропланшет, предварительно загруженный тестируемыми соединениями. Регистрировали немедленное излучение генерированного света с последующей мобилизацией кальция в течение 30-60 секунд. В режиме антагониста через 15-30 минут инкубации добавляли эталонный агонист в вышеуказанную аналитическую смесь и снова регистрировали излучение света. Конечная концентрация эталонного агониста равнялась EC80: 40 нМ серотонина для рецептора 5-HT₆ и 30 нМ α -метилсеротонина для рецептора 5-HT_{2A}. Анализы проводили в режиме агониста (5-HT₆ AGO и 5-HT_{2A} AGO), а также в режиме антагониста (5-HT₆ ANT и 5-HT_{2A} ANT).

IC₅₀ и EC₅₀ определяли посредством анализа методом нелинейной регрессии с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0. Использовали log IC₅₀ для получения K_b посредством применения аппроксимации Ченга-Пруссоффа.

	Функциональная активность in vitro			
	5-HT₆ AGO	5-HT₆ ANT	5-HT_{2A} AGO	5-HT_{2A} ANT
	EC₅₀ [нМ]	K_b [нМ]	EC₅₀ [нМ]	K_b [нМ]
1	Н. Р.	2,5	Н. Р.	18
7	Н. Р.	1,9	Н. Р.	22
12	Н. Р.	0,49	Н. Р.	31
13	Н. Р.	9,1	Н. Р.	Н. И.
14	Н. Р.	5,5	Н. Р.	59
16	Н. Р.	4,4	Н. Р.	55
17	Н. Р.	0,47	Н. Р.	10
19	Н. Р.	0,14	Н. Р.	21
20	Н. Р.	1,2	Н. Р.	53
21	Н. Р.	0,27	Н. Р.	4,3
22	Н. Р.	4,8	Н. Р.	26
23	Н. Р.	0,26	Н. Р.	28

24	Н. Р.	1,1	Н. Р.	28
25	Н. Р.	0,65	Н. Р.	20
27	Н. Р.	0,31	Н. Р.	56
28	Н. Р.	0,25	Н. Р.	16
29	Н. Р.	0,051	Н. Р.	9,8
30	Н. Р.	0,65	Н. Р.	5,5
31	Н. Р.	0,2	Н. Р.	16
32	Н. Р.	0,37	Н. Р.	11
33	Н. Р.	0,28	Н. Р.	9,7

Н. И. – не исследовали, Н. Р. – нельзя рассчитать (расчет значений EC50 был невозможен, поскольку соединения совсем не проявляли эффекта агониста)

Представленные выше результаты подтверждают, что все тестируемые соединения обладают высокими антагонистическими свойствами в отношении обоих рецепторов, 5-HT_{2A} и 5-HT₆, подтверждая их свойства как антагониста со специфичностью к двум рецепторам.

Биологический пример 3. Эффекты соединений 1 и 17 на подергивания головы, индуцированные агонистом рецептора 5-HT_{2A/C}, гидрохлоридом 1-(2,5-диметокси-4-йодфенил)-2-аминопропана (DOI), у крыс Вистар

А. Субъекты

Применяли самцов крыс Вистар (Charles River, Зульцфельд, Германия), которых не подвергали обработке лекарственным средством. Крыс размещали по четыре на стандартную пластиковую клетку и содержали в комнате с постоянными условиями окружающей среды (22±1°C, относительная влажность 60%, цикл света-темноты 12:12 с включением света в 07:00 утра). Животных получали от специалиста по разведению животных за 2 недели до начала поведенческих процедур. В течение данного времени субъектов несколько раз взвешивали и обследовали руками. Крыс также приучали к пероральному введению тестируемых соединений в форме гидрохлоридной соли посредством дозирования дистиллированной воды с помощью зонда (1-2 мл). Водопроводная вода и стандартный лабораторный рацион (Labofeed H, WPIK, Кцыня, Польша) были доступны без ограничения.

Поведение с крысами в данном исследовании полностью соответствовало этическим стандартам, изложенным в соответствующих польских и европейских (директива № 2010/63/EC) нормах. Все процедуры были пересмотрены и одобрены комитетом по этике.

В. DOI-индуцированные подергивания головы

Все тесты проводили в звукоизолирующем экспериментальном помещении в промежутке времени между 10:00 утра и 04:00 вечера. DOI-индуцированные подергивания головы оценивали, как описано у Millan et al. (2000). Крысам вводили путем инъекции DOI (2,5 мг/кг, внутривенно) и их помещали в стеклянные клетки для наблюдения (25 x 25 x 40 см, Ш x В x Д) с подстилкой в виде древесной стружки на дне. Через пять минут обученный наблюдатель подсчитывал подергивания головы в течение 5 мин. (300 с). Перорально вводили тестируемые соединения в форме гидрохлоридной соли, через 180 мин. после чего начинали период наблюдения для разных групп субъектов, которые не подвергались обработке лекарственным средством.

С. Лекарственные средства

DOI растворяли в стерильном физиологическом растворе (Baxter, Варшава, Польша) и вводили внутривенно в объеме 1,0 мл/кг. Тестируемые соединения в форме гидрохлоридной соли растворяли в 0,5% Tween и вводили перорально в объеме 2,0 мл/кг. Все растворы готовили непосредственно перед применением и обеспечивали их защиту от света.

Д. Анализ данных

Общее количество подергиваний головы (n/5 мин.) анализировали с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (ANOVA). U-критерий Манна-Уитни применяли для отдельных апостериорных сравнений (таблица 1). Значимыми считали P-значения ниже чем 0,05. Применяли пакет программного обеспечения Statistica 12.0 для Windows (StatSoft, Талса, Оклахома, США) для анализа всех данных.

Результаты

Оба тестируемых соединения дозозависимым образом ослабляли индуцированные DOI (2,5 мг/кг) подергивания головы с минимальной эффективной дозой (MED) 3,0 мг/кг для соединения 1 и 1,0 мг/кг для соединения 17.

Биологический пример 4. Эффекты соединений 1 и 17 на скополамин-индуцированную недостаточность в отношении обучения и памяти в тесте пассивного избегания у крыс Вистар

А. Субъекты

Применяли самцов крыс Вистар (Charles River, Зульцфельд, Германия), которых не подвергали обработке лекарственным средством. Крыс размещали по четыре на стандартную пластиковую клетку и содержали в комнате с постоянными условиями окружающей среды ($22 \pm 1^\circ\text{C}$, относительная влажность 60%, цикл света-темноты 12:12 с включением света в 07:00 утра). Животных получали от специалиста по разведению животных за 2-3 недели до начала поведенческих процедур. В течение данного времени субъектов несколько раз взвешивали и обследовали руками. Крыс также приучали к пероральному введению тестируемых соединений в форме гидрохлоридной соли посредством дозирования дистиллированной воды с помощью зонда (1-2 мл). Водопроводная вода и стандартный лабораторный рацион (Labofeed H, WPIK, Кцыня, Польша) были доступны без ограничения.

Поведение с крысами в данном исследовании полностью соответствовало этическим стандартам, изложенным в соответствующих польских и европейских (директива № 2010/63/ЕС) нормах. Все процедуры были пересмотрены и одобрены комитетом по этике.

В. Тест пассивного избегания с переходом

Эффекты тестируемых соединений на функции обучения и памяти оценивали с применением теста пассивного избегания с переходом (Ishiyama et al., 2007). Аппарат для проведения теста пассивного избегания (PACS-30, Columbus Instruments, Колумбус, Огайо, США) содержал четыре идентичных клетки из нержавеющей стали с черными покровными элементами из оргстекла. Каждая клетка состояла из освещенного и темного отделений ($23 \times 23 \times 23$ см) и решетчатого дна из нержавеющей стали. Два

отделения разделяли посредством автоматической раздвижной двери (PACS-30, Columbus).

В ходе периода тренировки (обнаружение) животных по отдельности помещали в освещенное отделение и давали возможность свободно его исследовать в течение 10 с. Затем открывали раздвижную дверь и измеряли латентный период перехода для животных в отношении входа в темное отделение с 300-секундным временем окончания. Как только животные заходили в темное отделение, двери закрывали. Обеспечивали неизбежное электроболевое раздражение лап (0,5 мА в течение 3 с) через 3 с через решетчатое дно с помощью генератора разряда с током постоянной силы (Columbus). Внутривенно вводили скополамин (0,3 мг/кг) за 30 мин. до периода тренировки. Перорально вводили тестируемые соединения в форме гидрохлоридной соли или их среду-носитель за 180 мин. до начала периода тренировки.

Период тестирования (выражения) проводили через 24 ч. после периода тренировки с применением такого же подхода, но без какого-либо электроболевого раздражения лап или введения лекарственного средства. Измеряли латентный период перехода для животных в отношении входа в темное отделение с 300-секундным временем окончания. Изменения, индуцированные тестируемыми соединениями для латентного периода перехода в отношении входа в темное отделение в ходе периода тестирования, рассматривали как меру их промнестических или амнестических эффектов (Ishiyama et al., 2007).

C. Лекарственные средства

Скополамин (предоставленный Adamed) растворяли в стерильном физиологическом растворе (0,9% NaCl; Baxter, Варшава, Польша) и вводили внутривенно в объеме 2,0 мл/кг. Тестируемые соединения в форме гидрохлоридной соли растворяли в 0,5% Tween и вводили перорально в объеме 2,0 мл/кг. Все растворы готовили непосредственно перед применением и обеспечивали их защиту от света.

D. Презентация данных и анализ

Значения веса тела (г) и латентность тренировки/тестирования (с) анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Поскольку данные в отношении пассивного избегания не были нормально распределены, латентный период

перехода также анализировали с помощью ANOVA Краскела-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни. Значимыми считали P-значения ниже чем 0,05. Применяли пакет программного обеспечения Statistica 12.0 для Windows (StatSoft, Талса, Оклахома, США) для анализа всех данных.

Результаты

Оба тестируемых соединения, вводимых в комбинации со скополамином (0,3 мг/кг), значительно продлевали латентный период перехода в отношении входа в темное отделение в ходе периода тестирования. Минимальная эффективная доза (**MED**) составляла 3,0 мг/кг для соединения 1 и 1,0 мг/кг для соединения 17.

Литературные источники

Amano, N., Inuzuka, S., Ogihara, T., 2009. Behavioral and psychological symptoms of dementia and medical treatment. *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.* 9, 45–49. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2009.00284.x>

Ballard, C., Waite, J., 2006. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003476. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003476.pub2>

Carson, S., McDonagh, M.S., Peterson, K., 2006. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54, 354–361. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00566.x>

De Deyn, P., Jeste, D.V., Swanink, R., Kostic, D., Breder, C., Carson, W.H., Iwamoto, T., 2005. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 463–467.

Fasano, A., Plotnik, M., Bove, F., Berardelli, A., 2012. The neurobiology of falls. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 33, 1215–1223. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1126-6>

Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E.,

Scazufca, M., Alzheimer's Disease International, 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet Lond. Engl.* 366, 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)

Fijał, K., Popik, P., Nikiforuk, A., 2014. Co-administration of 5-HT₆ receptor antagonists with clozapine, risperidone, and a 5-HT_{2A} receptor antagonist: effects on prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 269–281. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3234-2>

Gauthier, S., Cummings, J., Ballard, C., Brodaty, H., Grossberg, G., Robert, P., Lyketsos, C., 2010. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 22, 346–372. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991505>

Hersch, E.C., Falzgraf, S., 2007. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin. Interv. Aging* 2, 611–621.

Holmes, C., Arranz, M.J., Powell, J.F., Collier, D.A., Lovestone, S., 1998. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1507–1509.

Home | Cochrane Library [WWW Document], n.d. URL <http://www.cochranelibrary.com/> (accessed 2.7.18).

Jeste, D.V., Blazer, D., Casey, D., Meeks, T., Salzman, C., Schneider, L., Tariot, P., Yaffe, K., 2008. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 957–970. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>

Jeste, D.V., Finkel, S.I., 2000. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 8, 29–34.

Jones, C.A., Watson, D.J.G., Fone, K.C.F., 2011. Animal models of schizophrenia. *Br. J. Pharmacol.* 164, 1162–1194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>

- Liperoti, R., Pedone, C., Corsonello, A., 2008. Antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Curr. Neuropharmacol.* 6, 117–124. <https://doi.org/10.2174/157015908784533860>
- Liu, K.G., Robichaud, A.J., 2009. 5-HT₆ antagonists as potential treatment for cognitive dysfunction. *Drug Dev. Res.* 70, 145–168. <https://doi.org/10.1002/ddr.20293>
- Lorke, D.E., Lu, G., Cho, E., Yew, D.T., 2006. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neurosci.* 7, 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-36>
- Maehara, S., Hikichi, H., Satow, A., Okuda, S., Ohta, H., 2008. Antipsychotic property of a muscarinic receptor agonist in animal models for schizophrenia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 91, 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.023>
- Marcos, B., García-Alloza, M., Gil-Bea, F.J., Chuang, T.T., Francis, P.T., Chen, C.P., Tsang, S.W.T.Y., Lai, M.K.P., Ramirez, M.J., 2008. Involvement of an altered 5-HT₆ receptor function in behavioral symptoms of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* 14, 43–50.
- Marsh, A., 1979. Visual hallucinations during hallucinogenic experience and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 5, 627–630.
- Murray, P.S., Kirkwood, C.M., Gray, M.C., Fish, K.N., Ikonovic, M.D., Hamilton, R.L., Kofler, J.K., Klunk, W.E., Lopez, O.L., Sweet, R.A., 2014. Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. *J. Alzheimers Dis. JAD* 39, 759–773. <https://doi.org/10.3233/JAD-131166>
- Nichols, D.E., 2004. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 101, 131–181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>
- Nobili, A., Pasina, L., Trevisan, S., Riva, E., Lucca, U., Tettamanti, M., Matucci, M., Tarantola, M., 2009. Use and misuse of antipsychotic drugs in patients with dementia in Alzheimer special care units. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 24, 97–104.
- Riemer, C., Borroni, E., Levet-Trafit, B., Martin, J.R., Poli, S., Porter, R.H.P., Bös, M., 2003. Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent

and selective 5-HT₆ receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 46, 1273–1276.
<https://doi.org/10.1021/jm021085c>

Schneider, L.S., Tariot, P.N., Dagerman, K.S., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Ismail, M.S., Lebowitz, B.D., Lyketsos, C.G., Ryan, J.M., Stroup, T.S., Sultzer, D.L., Weintraub, D., Lieberman, J.A., CATIE-AD Study Group, 2006. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 1525–1538.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa061240>

Schulze, J., Glaeske, G., van den Bussche, H., Kaduszkiewicz, H., Koller, D., Wiese, B., Hoffmann, F., 2013a. Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 22, 1308–1316. <https://doi.org/10.1002/pds.3527>

Schulze, J., van den Bussche, H., Glaeske, G., Kaduszkiewicz, H., Wiese, B., Hoffmann, F., 2013b. Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 1034–1042. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.02.001>

Siegel, R.K., 1978. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA Res. Monogr.* 119–147.

Sink, K.M., Holden, K.F., Yaffe, K., 2005. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 293, 596–608.
<https://doi.org/10.1001/jama.293.5.596>

Sukonick, D.L., Pollock, B.G., Sweet, R.A., Mulsant, B.H., Rosen, J., Klunk, W.E., Kastango, K.B., DeKosky, S.T., Ferrell, R.E., 2001. The 5-HT_{1D} polymorphism and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 58, 1425–1428.

Varty, G.B., Bakshi, V.P., Geyer, M.A., 1999. M100907, a serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 20, 311–321. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00072-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00072-4)

Vigen, C.L.P., Mack, W.J., Keefe, R.S.E., Sano, M., Sultzer, D.L., Stroup, T.S., Dagerman, K.S., Hsiao, J.K., Lebowitz, B.D., Lyketsos, C.G., Tariot, P.N., Zheng, L., Schneider, L.S.,

2011. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am. J. Psychiatry* 168, 831–839. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.08121844>

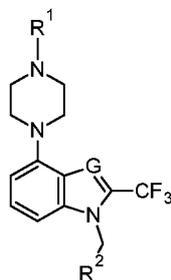
Wesołowska, A., 2010. Potential role of the 5-HT₆ receptor in depression and anxiety: an overview of preclinical data. *Pharmacol. Rep. PR* 62, 564–577.

Wesołowska, A., Nikiforuk, A., 2007. Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression. *Neuropharmacology* 52, 1274–1283. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.01.007>

Woolley, M.L., Marsden, C.A., Fone, K.C.F., 2004. 5-HT₆ receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 3, 59–79.

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы



или его фармацевтическая соль,

где:

G представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, HO-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкил-O-C₁-C₄-алкил;

R² выбран из группы, состоящей из:

– фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем, или

– 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем,

где заместитель выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-алкил-O-.

2. Соединение по п. 1, где G представляет собой CH.

3. Соединение по п. 1, где G представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R¹ представляет собой H, метил или 2-гидроксиэтил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R² выбран из фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R² выбран из 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем.

7. Соединение по п. 6, где 5- или 6-членный гетероарил выбран из фурила, тиенила, тиазолила или пиридила.

8. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^2 выбран из группы, состоящей из:

– фенильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем, или

– 5- или 6-членной гетероарильной группы, незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем,

где 5- или 6-членный гетероарил выбран из фурила, тиенила, тиазолила или пиридила,

где заместитель выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-алкил-О-.

9. Соединение по любому из пп. 5-8, где заместитель выбран из F, Cl, метила или метокси.

10. Соединение формулы (I) по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

2-{4-[1-бензил-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил}этанол,

1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол,

1-(3,4-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,

1-(3-хлор-4-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,

1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,

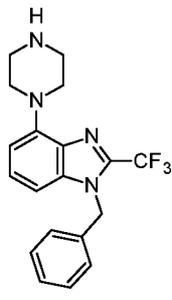
1-(3,5-дихлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол,

1-бензил-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дихлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(фуран-2-илметил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-метоксибензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-фторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-хлорбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(фуран-2-илметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дифторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-метоксибензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-фторбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3,4-дифторбензил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-бензил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-(3-хлорбензил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
1-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(пиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,
4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-3-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-2-(трифторметил)-1*H*-индол,

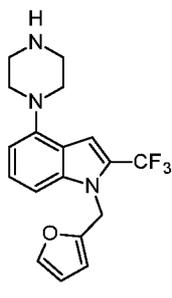
4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-(трифторметил)-1*H*-индол.

11. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представляет собой



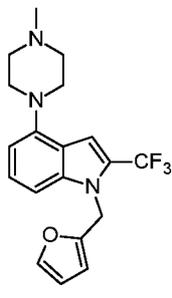
или его фармацевтическая соль.

12. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представляет собой



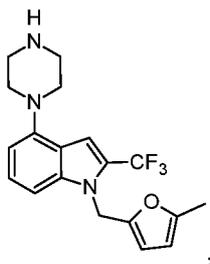
или его фармацевтическая соль.

13. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтическая соль.

14. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтическая соль.

15. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-14 для применения в качестве лекарственного препарата.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его соль по любому из пп. 1-14 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-14 для применения в лечении болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, психоза, связанного с деменцией, шизофрении, бредовых синдромов и других психотических состояний, связанных и не связанных с приемом психоактивных веществ, депрессии, тревожных расстройств различной этиологии, нарушений сна различной этиологии.