

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192125 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.25

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.26

(54) АЗЕПИНОИНДОЛЫ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(31) 62/811,208

(32) 2019.02.27

(33) US

(86) PCT/US2020/019858

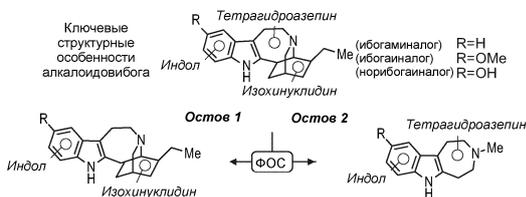
(87) WO 2020/176599 2020.09.03

(71) Заявитель:
ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ
(US)

(72) Изобретатель:
Олсон Дэвид Э., Вагнер Флоренс Ф.
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены азепиноиндолы и другие гетероциклы, а также способы применения указанных соединений для лечения расстройств головного мозга.



202192125

A1

A1

202192125

АЗЕПИНО-ИНДОЛЫ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 [0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/811208, поданной 27 февраля 2019 года, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки для любых целей.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СОЗДАННЫЕ В РАМКАХ 10 НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ И ОПЫТНО-КОНСТРУКТОРСКИХ РАБОТ, СПОНСИРУЕМЫХ ГОСУДАРСТВОМ

[0002] Настоящее изобретение создано при поддержке правительства США в рамках гранта № R01GM128997, предоставленного Национальными институтами здравоохранения. Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

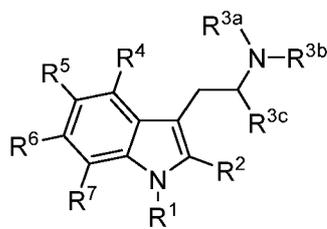
[0003] Психоделический алкалоид ибogaин обладает сильными антиаддиктивными свойствами при клиническом применении и в моделях на животных. Ибogaин обладает потенциалом для лечения пациентов, страдающих зависимостями от различных веществ, например опиатов, психостимуляторов, алкоголя и никотина. Кроме того, его терапевтическое действие является долгосрочным, что объясняется его способностью модифицировать связанную с зависимостью нейронную схему посредством активации передачи сигналов нейротрофического фактора. Ибogaин уменьшает симптомы отмены наркотика, уменьшает тягу к наркотикам и предотвращает рецидив. У грызунов ибogaин уменьшает самостоятельное введение наркотиков и предотвращает индуцированное
20 наркотиками высвобождение дофамина в нескольких областях головного мозга. Однако
25 некоторые проблемы, связанные с безопасностью, препятствовали клинической разработке ибogaина, включая, например, его токсичность, галлюциногенный потенциал и склонность к индуцированию сердечных аритмий посредством ингибирования канала hERG.

[0004] Ибогаин повышает экспрессию нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF) в вентральной области покрышки (VTA), а инфузия ибогаина внутрь VTA снижает у грызунов тягу к алкоголю. Ибогаин влияет на передачу сигналов нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и GDNF в нескольких областях
5 головного мозга, связанных с патофизиологией зависимости. Норибогаин, активный метаболит ибогаина, является мощным психопластоном, способным повышать сложность дендритных разветвлений кортикальных нейронов. Другие психопластоны, такие как диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) и псилоцин (активный метаболит псилоцибина), обладают при клиническом применении антиаддитивными свойствами,
10 аналогичными ибогаину. Способность психопластонов способствовать структурной и функциональной нейронной пластичности в связанных с зависимостью цепях может объяснить их способность снижать тягу к наркотикам в течение недель и месяцев после однократного введения. Кроме того, благодаря модификации нейронной схемы, а не просто блокированию мишеней конкретного аддитивного вещества (например,
15 опиоидных рецепторов, никотиновых рецепторов и т.д.), психопластоны, такие как ибогаин, имеют потенциал для широкого применения в качестве антиаддитивных агентов.

[0005] Существует потребность в новых соединениях, не обладающих токсическим и галлюциногенным действием, присущим ибогаину, но сохраняющих при этом
20 терапевтическую эффективность. Неожиданно было обнаружено, что настоящее изобретение удовлетворяет эту и другие потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:

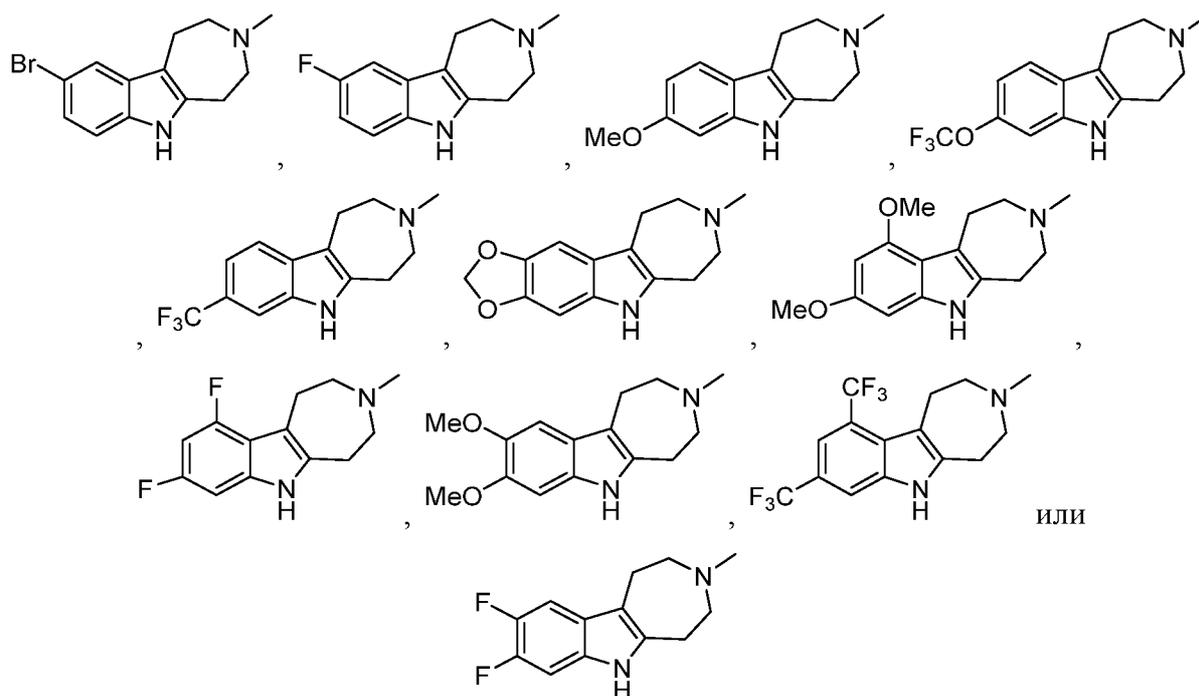


25 где: R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; в альтернативном варианте R² и R^{3b}

объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O₂)R^{8b}, -S(O₂)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀ гетероарила; каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил; где, когда R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₇ гетероциклоалкила, и R^{3a} представляет собой метил, тогда R⁵ не представляет собой OMe, OH или Cl; где, когда R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₇ гетероциклоалкила, и R^{3a} представляет собой этил, тогда R⁶ не представляет собой OMe; где, когда R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₇ гетероциклоалкила, и R⁶ представляет собой метил, Cl, F или -OMe, тогда по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁷ не представляет собой водород; при этом, когда R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₆ гетероциклоалкила, и R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, галоген, C₁₋₆ алкокси, -C(O)H, -NH₂, тогда по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁷ не представляет собой водород; и при этом, когда R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с

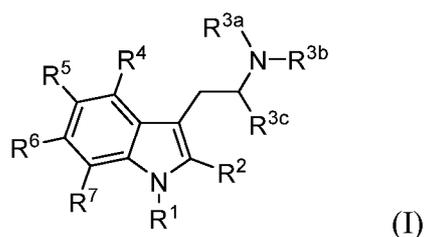
образованием C_6 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой метил, галоген или $-C(O)H$, тогда по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой метил или Cl , или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры.

5 [0007] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



[0008] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15 [0009] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ увеличения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервной клетки, при этом: R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

5 в альтернативном варианте R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; альтернативно, R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12}

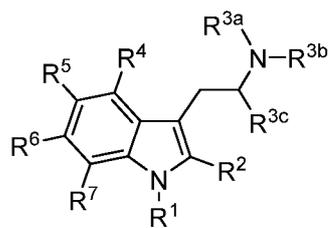
10 арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H ; в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил.

20

25

[0010] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I:

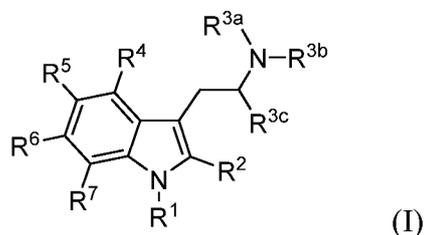
30



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения
указанного расстройства головного мозга, при этом: R¹ представляет собой водород или
C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈
5 циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;
в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они
присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами
R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈
циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-
10 гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-
гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены
с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они
присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰,
каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил,
15 C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂
арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰,
присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴,
R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆
алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, –
20 OR^{8a}, –NO₂, –CN, –C(O)R^{8b}, –C(O)OR^{8b}, –OC(O)R^{8b}, –OC(O)OR^{8b}, –N(R^{8b}R^{8c}), –
N(R^{8b})C(O)R^{8c}, –C(O)N(R^{8b}R^{8c}), –N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, –OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), –
N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), –C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), –S(O₂)R^{8b}, –S(O₂)N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил,
C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂
арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере
25 один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и
R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с
образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀
гетероарила; и каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил.

[0011] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



5 или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервной клетки, при этом: R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

10 в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂

20 арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O₂)R^{8b}, -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и

R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- 5 [0012] На фиг. 1A - фиг. 1B показан функционально-ориентированный синтез ибогалогов. На фиг. 1A показаны основные структурные особенности ибогаина и родственных алкалоидов. Удаление изохинуклидина или тетрагидроазепина приводит к упрощению аналогов ибогаина. На фиг. 1B показан синтез тетрагидроазепинсодержащих ибогалогов.
- 10 [0013] На фиг. 2A - фиг. 2K показан табернанталог (TBG), который является более безопасным аналогом алкалоидов ибога. На фиг. 2A представлена структура ибогаиналога (IBG) и TBG, упрощенных аналогов ибогаина и табернантина, соответственно. На фиг. 2B показаны результаты испытания на НТР у мышей, которые демонстрируют, что TBG не является галлюциногенным. Показаны дозы (мг/кг) IBG и
- 15 TBG. +Ctrl = 5-MeO-DMT (10 мг/кг). На фиг. 2C показана растворимость различных лекарственных средств в 0,9 % физиологическом растворе. На фиг. 2D показано ингибирование hERG-каналов, экспрессируемых в клетках HEK293. На фиг. 2E показано, что в отличие от ибогаина, IBG и TBG не индуцируют брадикардию у личинок рыбок данио. На фиг. 2F показано отношение ударов предсердий к ударам желудочка в
- 20 минуту (BPM). Отклонения от 1 указывают на повышенный риск развития аритмии. В качестве положительного контроля использовали сертиндол (SI). На фиг. 2G показана матрица несоответствий для классификации IBO, NOR, IBG и TBG (200 μ M), а также VEN и летальный контроль. Ячейки показывают долю классификации между фактическими метками (ось Y) и предсказанными метками (ось X). На фиг. 2H
- 25 представлены репрезентативные изображения рыб данио, обработанных соединениями (100 μ M) для 2 дпо. Масштабная метка = 1 мм. На фиг. 2I показана доля жизнеспособных и нежизнеспособных (неправильно сформированных или мертвых) рыб данио после обработки соединениями (100 μ M). На фиг. 2J показано влияние воздействия соединением на пороки развития и смерть с течением времени. На фиг. 2K показана
- 30 активность агониста и антагониста в отношении рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B}, измеренная с помощью Gq-опосредованного потока кальция. Данные представляют процент 5-HT кратно-к-базовому отклику, полученного по меньшей мере из трех

независимых экспериментов, выполненных в двух повторностях. IBO = ибогаин, NOR = норибогаин.

[0014] На фиг. 3А - фиг. 3I показано, что TBG способствует нейронной пластичности. На фиг. 3А представлены типичные изображения эмбриональных кортикальных нейронов крыс (DIV6), обработанных TBG или VEN. Масштабная метка = 10 мкм. На 5
фиг. 3В показан анализ Шолля нейронов, обработанных TBG и VEN. Светлые оттенки представляют 95 % доверительные интервалы. На фиг. 3С показано максимальное число пересечений (N_{max}) графика Шолля в *b*, демонстрирующих, что TBG увеличивает сложность дендритного разветвления. На фиг. 3D показано, что действие TBG на 10
дендритный рост блокируется антагонистом 5-HT_{2A} кетансерин (KETSN). На фиг. 3Е показаны репрезентативные изображения вторичных ветвей эмбриональных кортикальных нейронов крыс (DIV20) после обработки ибогалогам в течение 24 ч. Масштабная метка = 2 мкм. На фиг. 3F показано, что TBG увеличивает плотность дендритных шипиков на эмбриональных кортикальных нейронах крыс (DIV20) после 15
обработки в течение 24 ч. KET = кетамин. На Фиг. 3G проиллюстрирована схема, иллюстрирующая дизайн экспериментов по динамике шипиков *in vivo* с использованием транскраниальной 2-фотонной визуализации. На фиг. 3H показаны репрезентативные изображения одних и тех же дендритных сегментов первичной сенсорной коры мыши до (день 0) и после (день 1) воздействия VEN, DOI или TBG. Синие, красные и белые 20
наконечники стрелок представляют собой новообразованные шипики, элиминированные шипики и филоподии, соответственно. Масштабная метка = 2 мкм. На фиг. 3I показана количественная оценка динамики шипиков, которая показывает, что DOI и TBG увеличивают образование шипиков, но не оказывают влияния на элиминацию шипиков.

[0015] На фиг. 4А - фиг. 4Е показано, что TBG обладает антидепрессантными и антиаддиктивными свойствами. Фиг. 4А иллюстрирует схему, иллюстрирующую 25
дизайн экспериментов FST. Мышей подвергали предварительному испытанию, дозировали соединениями, а затем повторно подвергали испытанию через 24 ч и 7 дней после введения лекарственного средства. На фиг. 4В показана количественная оценка 30
неподвижности, которая показывает, что TBG оказывает антидепрессант-подобные эффекты. На фиг. 4С показана хронология эксперимента по неумеренному употреблению алкоголя. Бутылки 20 % EtOH (белые капли) и H₂O (голубые капли) были доступны в течение 24 часов каждые 1–2 дня в течение 7 недель. Между сеансами питья

было предоставлено две бутылки H₂O. На фиг. 4D показано, что TBG снижает потребление и предпочтение EtOH во время сеанса питья без влияния на потребление H₂O. На Фиг. 4E показано, что введение TBG приводит к длительному снижению потребления EtOH.

5 **[0016]** На фиг. 5A - фиг. 5B представлено влияние ибогалогов на дендритогенез. На фиг. 5A представлены репрезентативные изображения эмбриональных кортикальных нейронов (DIV6) крыс, обработанных соединениями. Масштабная метка = 10 мкм. На 10 фиг. 5B показано максимальное число пересечений (N_{max}) графиков Шолля, демонстрирующих, что тетрагидроазепинсодержащие ибогалогов более эффективны при увеличении сложности дендритной дуги, чем изохиноклицинсодержащие ибогалогов.

[0017] На фиг. 6 показано, что несколько ибогалогов способствуют дендритогенезу. Анализ Шолля (радиусы окружности = 1,34 мкм с приращением) показывает, что 15 культивированные кортикальные нейроны, обработанные несколькими ибогалогов, имеют более сложные дендритные дуги по сравнению с контролем по среде ($n = 52-83$ нейрона на обработку). Затененная область, окружающая каждую линию, представляет 95 % доверительные интервалы. Контрольные соединения, изохиноклидины и тетрагидроазепины показаны синим, фиолетовым и красным цветом, соответственно.

[0018] На фиг. 7 показано, что ибогаина гидрохлорид проявляет ограниченную 20 растворимость в различных носителях на основе физиологического раствора. Физиологические солевые растворы (0,9 %), содержащие различные процентные доли соразтворителей/добавок, добавляли к тонкоизмельченному гидрохлориду ибогаина. Все попытки улучшить его растворимость с помощью распыления, ультразвука и 25 мягкого нагрева (<50 °C) не увенчались успехом. Кроме того, добавление соразтворителей (этанол, диметилсульфоксид, глицерин), поверхностно-активных веществ (Коллифор) или гидротропов (АТФ) к носителю существенно не улучшало его растворимость. Были подтверждены чистота и идентичность ибогаина гидрохлорида, используемого в этих исследованиях, посредством комбинации экспериментов ЯМР, ЖХ-МС и рентгеновской кристаллографии.

[0019] На фиг. 8 показаны карты интенсивности, представляющие совокупную 30 локомоторную активность личинок рыб данио на лунку по сравнению с контролем по среде (псевдо-Z-оценка). Красный и синий цвета указывают на более высокую и более низкую активность, чем среднее значение для контроля по среде, соответственно, в то

время как белый цвет указывает на активность в пределах ± 1 СО от контроля. Стимулы, применяемые с течением времени, показаны на картах интенсивности. Цвета указывают на яркий светодиодный свет соответствующих цветов, черные следы представляют формы сигналов акустических стимулов, а серые вертикальные линии указывают на физическое постукивание в качестве вторичных акустических стимулов.

5
10
15
[0020] На фиг. 9 показано, что возрастающие концентрации IBG и TBG не вызывают реакций движения у личинок рыб данио, аналогичных летальной концентрации эвгенола (100 μ M). Кривые «концентрация-отклик» для соединений, подверженных воздействию набора стимулов, показаны на фиг. 8. Отклик обратно пропорционален точности классификации; 0–20 % указывает на отсутствие способности, а 100 % - на идеальную классификацию. Более низкие проценты указывают на воздействие, которое чаще классифицировалось как несущая среда (синий цвет) или летальный исход (красный цвет). Сплошная линия обозначает медиану, а затенение - 95-й перцентиль доверительного интервала, рассчитанного с помощью бутстрепа. N = 8 лунок/условие (64 животных/условие).

20
25
[0021] На фиг. 10 показано, что TBG не индуцирует судороги у личинок рыб данио. Трансгенные личинки рыб данио, экспрессирующие GCaMP5G, иммобилизовали в агарозе, обрабатывали соединениями и визуализировали с течением времени. В качестве положительного контроля использовали известное соединение PTZ, индуцирующее судороги. Все соединения обрабатывали при 200 μ M (n = 2 на условие).

30
35
[0022] На фиг. 11A и фиг. 11B показано, что TBG (66 μ M) не вызывает эмбриофетальной токсичности у рыб данио. На фиг. 11A показана доля жизнеспособных и нежизнеспособных (неправильно сформированных + мертвых) рыб данио после обработки VEN и TBG (66 μ M) для 5 дпо (точный критерий Фишера: $p = 0,3864$). На фиг. 11B представлены типичные изображения рыб данио, обработанных VEN и TBG (66 μ M) для 2 и 5 дпо. Масштабная метка = 2 мм.

40
45
[0023] На фиг. 12 показаны кривые «концентрация-отклик», демонстрирующие способность ибогалогов и родственных соединений активировать 5-HT и опиоидные рецепторы. Все соединения анализировали параллельно с использованием одних и тех же разведений лекарственного средства. Графики отражают репрезентативные кривые концентрация-отклик, отображающие среднее значение и СОС точек данных, выполненных в двух или трех повторностях. Детали анализа описаны в способах.

- 5 [0024] На фиг. 13 показаны фармакологические профили ибогалогов и родственных соединений. Таблица показывает расчетные значения EC_{50} и E_{max} по меньшей мере из двух независимых кривых концентрация-отклик, выполненных в двух или трех повторностях. Логарифмическая (E_{max}/EC_{50}) активность включена в качестве оценки активности системного агониста; Неактивен = неактивен в режиме агониста; Н.Д. = не определено; синие квадраты = проявляет активность антагониста; темно-серые квадраты = неактивен в режиме агониста, но не тестировался в режиме антагониста; оранжевые квадраты указывают на обратный агонист.
- 10 [0025] На фиг. 14 показан скрининг производных DMT и ибогалогов, который выявляет различия в профилях 5-HT-рецепторов. Ибогалогии являются более селективными агонистами 5-HT_{2A}, чем 5-MeO-DMT.
- [0026] На фиг. 15 представлен профиль зависимости «доза-отклик» для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений в испытании с рецептором 5HT_{2A} в режиме агониста.
- 15 [0027] На фиг. 16 представлен профиль отклика для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений в испытании с рецептором 5HT_{2A} в режиме агониста.
- [0028] На фиг. 17 представлен профиль зависимости «доза-отклик» для 5HT, 6-MeO-DMT (фиг. 17A) и лизурида (фиг. 17B) в испытании с рецептором 5HT_{2A} в режиме антагониста.
- 20 [0029] На фиг. 18 представлен профиль отклика для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений в испытании с рецептором 5HT_{2A} в режиме антагониста.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общие сведения

- 25 [0030] Ибогаин привлек внимание в качестве потенциального стимулирующего пластичность антиаддиктивного агента; разовая доза этого галлюциногенного соединения продемонстрировала устойчивую эффективность для лечения зависимости от алкоголя, опиатов, никотина и психостимуляторов. Был разработан аналог ибогаина, способный стимулировать индуцированное фактором роста фибробластов 2 (FGF2)

высвобождение GDNF в клетках глиомы C6; однако влияние этого соединения на нейронную пластичность неизвестно.

5 [0031] Ибогаин обладает высокой способностью индуцировать пластичность. Однако галлюциногенные эффекты ибогаина препятствуют его одобрению регуляторными органами и серьезно ограничивают его терапевтический потенциал. Можно отделить галлюциногенные эффекты лекарственного средства от его способности стимулировать нейронную пластичность. Соединения, описанные в настоящем изобретении, в которые не входит изохинуклидин ибогаина и в которых метокси-группа вместо положения 5 в индоле находится в положении 6, представляют собой негаллюциногенные производные
10 ибогаина, которые, например, стимулируют рост нейронов.

[0032] Соединения, способные модифицировать нейронные цепи, контролирующие мотивацию, тревожность и тягу к наркотикам, обладают потенциалом для лечения депрессии, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и злоупотребления психоактивными веществами (SUD). В некоторых случаях такие психопластогенные
15 лекарственные средства вызывают устойчивый терапевтический эффект, потому что лекарственные средства воздействуют на лежащие в основе патологические изменения нейронной сети. Психоделические соединения выделяются в этом отношении, поскольку, например, они способствуют структурной и функциональной нейронной пластичности в ключевых цепях, вызывают терапевтический отклик при
20 многочисленных нейропсихиатрических расстройствах и вызывают положительный эффект, который длится месяцами после однократного введения.

[0033] В настоящем изобретении описаны водорастворимые негаллюциногенные аналоги ибогаина. Несмотря на отсутствие галлюциногенных свойств, соединения, описанные в настоящем изобретении, способствуют структурной нейронной
25 пластичности, уменьшают потребление алкоголя и вызывают антидепрессант-подобные эффекты у мышей.

[0034] В некоторых случаях галлюциногенные агонисты 5-HT_{2A} (например, ДМТ, ЛСД, ДОИ и т.д.) пригодны для лечения неврологических заболеваний, таких как нейропсихиатрические заболевания. (Ly et al., 2018) Однако галлюциногенный и
30 диссоциативный потенциал таких соединений ограничивает применение указанных соединений в клинической практике. Антагонисты 5-HT_{2A} нейтрализуют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с активностью агониста 5-

HT_{2A}, например ДМТ, ЛСД и ДОИ, что демонстрирует взаимосвязь между агонизмом 5-HT_{2A} и стимулированием нейронной пластичности (Ly et al., 2018; Dunlap et al., 2020).

5 [0035] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены негаллюциногенные психопластогены. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные аналоги ибобаина, описанные в настоящем изобретении, обладают улучшенными физико-химическими свойствами в результате, например, уменьшения общей площади полярной поверхности. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении описаны негаллюциногенные соединения, которые демонстрируют терапевтический потенциал, аналогичный галлюциногенным агонистам 5-HT_{2A}. В 10 некоторых вариантах реализации негаллюциногенные соединения, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают лучший терапевтический потенциал при неврологических заболеваниях, чем галлюциногенные модуляторы 5-HT_{2A}.

15 [0036] В настоящем изобретении предложены азепиноиндолы и другие гетероциклические негаллюциногенные соединения, подходящие для применения для лечения различных расстройств головного мозга и других состояний, а также увеличения нейронной пластичности или увеличения по меньшей мере одного из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

II. Определения

20 [0037] Если специально не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют те же значения, которые обычно подразумевают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Кроме того, любой способ или материал, аналогичный или эквивалентный способу или материалу, описанному в настоящем изобретении, может быть применен при практической реализации настоящего изобретения. Для целей настоящего 25 изобретения приводятся определения следующих терминов.

[0038] Формы единственного числа не только включают аспекты с одним элементом, но и включают аспекты с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа кроме случаев, когда из контекста явным образом следует иное. Следовательно, например, ссылка на «клетку» 30 включает множество таких клеток, и ссылка на «агент» включает ссылку на один или более агентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0039] Сокращения. VEN = среда; KET = кетамин; IBO = ибогаин; NOR = норибогаин; IBG = ибогаиналог; TBG = табернанталог; KETSN = кетансерин; SI = сертиндол; DOI = 2,5-диметокси-4-иодамфетамин; FST = тест на принудительное плавание; EtOH = этанол, ДМСО = диметилсульфоксид, АТФ = аденозинтрифосфат.

5 **[0040]** «Алкил» относится к прямому или разветвленному насыщенному алифатическому радикалу, содержащему указанное количество атомов углерода. Алкил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Например, C₁₋₆ алкил включает, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил,
10 втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил также может относиться к алкильным группам, содержащим до 20 атомов углерода, таким как, без ограничения, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0041] «Алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному алифатическому радикалу, содержащему указанное количество атомов углерода и
15 связывающему по меньшей мере две другие группы, то есть двухвалентному углеводородному радикалу. Два фрагмента, связанные с алкиленом, могут быть связаны с одним и тем же атомом или различными атомами алкиленовой группы. Например, алкилен с линейной цепью может представлять собой бивалентный радикал $-(CH_2)_n-$, где
20 n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Типичные алкиленовые группы включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен и гексилен. Алкиленовые группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0042] «Алкенил» относится к линейному или разветвленному углеводороду,
25 содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆. Алкенильные группы могут содержать любое подходящее количество двойных связей, включая, без ограничения, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп
30 включают, без ограничения, винил (этенил), пропенил, изопрпенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиенил, бутаденил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-

гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0043] «Алкинил» относится к линейному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну тройную
5 связь. Алкинил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, бутадиинил, 1-пентинил, 2-пентинил, изопентинил, 1,3-пентадиинил, 1,4-пентадиинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 1,3-гексадиинил, 1,4-гексадиинил,
10 1,5-гексадиинил, 2,4-гексадиинил или 1,3,5-гексатриинил. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0044] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической, конденсированной бициклической или мостиковой полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 12 кольцевых атомов или
15 указанное количество атомов. Циклоалкил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁ и C₃₋₁₂. Насыщенные моноциклические циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклооктил. Бициклические соединения включают спироциклические соединения, конденсированные бициклические
20 соединения и мостиковые бициклические соединения. Насыщенные бициклические и полициклические циклоалкильные кольца включают, например, норборнан, [2.2.2]бициклооктан, декагидронафталин и адамантан. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными, содержащими одну или более двойных или тройных связей в кольце. Типичные циклоалкильные группы, которые являются
25 частично ненасыщенными, включают, без ограничения, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогексадиен (1,3- и 1,4-изомеры), циклогептен, циклогептадиен, циклооктен, циклооктадиен (1,3-, 1,4- и 1,5-изомеры), норборнен и норборнадиен. Когда циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C₃₋₈ циклоалкил, иллюстративные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил,
30 циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Когда циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, иллюстративные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0045] «Алкил-циклоалкил» относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и циклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает циклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с циклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₁₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Циклоалкильный компонент является таким, как определено в настоящем изобретении. Иллюстративные алкил-циклоалкильные группы включают, без ограничения, метилциклопропил, метилциклобутил, метилциклопентил и метилциклогексил.

[0046] «Гетероциклоалкил» относится к циклоалкилу, определенному выше, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце и от 1 до 4 гетероатомов N, O и S. Гетероциклоалкил включает бициклические соединения, которые содержат гетероатом. Бициклические соединения включают спироциклические соединения, конденсированные бициклические соединения и мостиковые бициклические соединения. Гетероатомы также могут быть окисленными, такими как, без ограничения, -S(O)- и -S(O)₂-. Гетероциклоалкильные группы могут содержать любое количество атомов в кольце, такое как от 3 до 6, от 4 до 6, от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11 или от 3 до 12 атомов в кольце. В гетероциклоалкильные группы может быть включено любое подходящее количество гетероатомов, такое как 1, 2, 3 или 4 или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 3 до 4. Гетероциклоалкильная группа может включать такие группы, как азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, азокан, хинуклидин, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин (1,2-, 1,3- и 1,4-изомеры), оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, оксан (тетрагидропиран), оксепан, тиран, тиетан, тиолан (тетрагидротиофен), тиан (тетрагидротиопиран), оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, диоксолан, дитиолан, морфолин, тиоморфолин, диоксан или дитиан. Гетероциклоалкильные группы также могут быть конденсированы с ароматическими или неароматическими кольцевыми системами с образованием элементов, включая, без ограничения, индолин. Гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или

замещенными. Например, гетероциклоалкильные группы могут быть замещены C₁₋₆ алкилом или оксо (=O), среди многих других.

5 **[0047]** «Алкил-гетероциклоалкил» относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и гетероциклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероциклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с гетероциклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅,
10 C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероциклоалкильный компонент является таким, как определено выше. Алкил-гетероциклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0048] «Галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

15 **[0049]** «Галогеналкил» относится к алкилу, определенному выше, в котором некоторые или все атомы водорода заменены атомами галогена. Что касается алкильной группы, галогеналкильные группы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как C₁₋₆. Например, галогеналкил включает трифторметил, фторметил и т.д. В некоторых случаях термин «перфтор» может быть использован для
20 обозначения соединения или радикала, в котором все атомы водорода заменены фтором. Например, перфторметил относится к 1,1,1-трифторметилу.

[0050] «Алкокси» относится к алкильной группе, содержащей атом кислорода, который соединяет указанную алкильную группу с точкой присоединения: алкил-O-. Что касается алкильной группы, алкоксигруппы могут содержать любое подходящее
25 количество атомов углерода, такое как C₁₋₆. Алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 2-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.д. Алкоксигруппы могут быть дополнительно замещены различными заместителями, описанными в настоящем изобретении. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

30 **[0051]** «Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой некоторые или все атомы водорода замещены атомами галогена. Что касается алкильной группы, галогеналкоксигруппы могут содержать любое подходящее количество атомов

углерода, такое как C₁₋₆. Алкоксигруппы могут быть замещены 1, 2, 3 или более атомами галогена. Когда все атомы водорода заменены на галоген, например на фтор, указанные соединения являются перзамещенными, например перфторированными. Галогеналкокси включает, без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, перфторэтокси и т.д.

[0052] «Амин» относится к группе -N(R)₂, где R-группы могут представлять собой среди прочего водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. R-группы могут быть одинаковыми или различными. Аминогруппы могут быть первичными (каждый из R представляет собой водород), вторичными (один из R представляет собой водород) или третичными (каждый из R отличается от водорода).

[0053] «Алкиламин» относится к алкильной группе, определенной в настоящем изобретении, содержащей одну или более аминогрупп. Указанные аминогруппы могут быть первичными, вторичными или третичными. Алкиламин может быть дополнительно замещен гидроксигруппой с образованием аминогидроксигруппы. Алкиламины, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают, без ограничения, этиламин, пропиламин, изопропиламин, этилендиамин и этаноламин. Аминогруппа может связывать алкиламин с остальной частью соединения в точке присоединения, находиться в омега-положении алкильной группы или соединять по меньшей мере два атома углерода алкильной группы. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для применения в настоящем изобретении подходят и другие алкиламины.

[0054] «Арил» относится к ароматической кольцевой системе, содержащей любое подходящее количество кольцевых атомов и любое подходящее количество колец. Арильные группы могут содержать любое подходящее количество кольцевых атомов, такое как 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 кольцевых атомов, а также от 6 до 10, от 6 до 12 или от 6 до 14 кольцевых атомов. Арильные группы могут быть моноциклическими, конденсированными с образованием бициклических или трициклических групп или связанными с помощью химической связи с образованием биарильной группы. Типичные арильные группы включают фенил, нафтил и бифенил. Другие арильные группы включают бензил, содержащий метиленовую связывающую группу. Некоторые арильные группы, такие как фенил, нафтил или бифенил, содержат

от 6 до 12 кольцевых атомов. Другие арильные группы, такие как фенил или нафтил, содержат от 6 до 10 кольцевых атомов. Некоторые другие арильные группы, такие как фенил, содержат 6 кольцевых атомов. Арильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

5 **[0055]** «Алкил-арил» относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и арильный компонент, где алкильный компонент связывает арильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере, двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с арильным компонентом и с точкой
10 присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Арильный компонент является таким, как определено выше. Примеры алкил-арильных групп включают, без ограничения, бензил и этилбензол. Алкил-арильные группы могут быть
15 замещенными или незамещенными.

[0056] «Гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 5 до 16 кольцевых атомов, где от 1 до 5 кольцевых атомов представляют собой гетероатом, такой как N, O или S. Гетероарильные группы могут содержать любое
20 количество кольцевых атомов, такое как от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11 или от 3 до 12 кольцевых атомов. В гетероарильные группы может быть включено любое подходящее количество гетероатомов, такое как 1, 2, 3, 4 или 5 или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 3 до 4 или от 3 до 5. Гетероарильные группы могут содержать от 5 до 8 кольцевых атомов
25 и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 8 кольцевых атомов и от 1 до 3 гетероатомов, или от 5 до 6 кольцевых атомов и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 6 кольцевых атомов и от 1 до 3 гетероатомов. Гетероарильная группа может включать такие группы, как пиррол, пиридин, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, пиразин, пиримидин, пиридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-изомеры), тиофен, фуран, тиазол, изотиазол,
30 оксазол и изоксазол. Гетероарильные группы также могут быть конденсированы с ароматическими кольцевыми системами, такими как фенильное кольцо, с образованием таких соединений, как, без ограничения, бензопирролы, такие как индол и изоиндол, бензопиридины, такие как хинолин и изохинолин, бензопиразин (хиноксалин),

бензопиримидин (хиназолин), бензопиридазины, такие как фталазин и циннолин, бензотиофен и бензофуран. Другие гетероарильные группы включают гетероарильные кольца, связанные с помощью химической связи, такие как бипиридин. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

5 **[0057]** «Алкил-гетероарил» относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и гетероарильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероарильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере, двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с
10 гетероарильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероарильный компонент является таким, как определено в настоящем изобретении. Алкил-гетероарильные группы могут быть
15 замещенными или незамещенными.

[0058] «Соль» относится к кислотным или основным солям соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобных), соли органических кислот (фумаровой кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобных), четвертичные аммониевые соли (метилйодидные, этилйодидные и тому подобные). Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в
20 источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

[0059] Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных
30 солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0060] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соединению в форме соли, при этом указанное соединение подходит для введения субъекту. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, 5 эдизиловой, фумаровой, гентизиновой, глюконовой, глюкуроновой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, соляной, изетионовой, молочной, лактобионовой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, муциновой, нафталинсульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2,6-дисульфоновой, никотиновой, азотной, оротовой, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, 10 винной, пара-толуолсульфоновой и ксинафоевой кислот и тому подобные.

[0061] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту и всасыванию субъектом. Фармацевтические вспомогательные вещества, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают, без ограничения, связующие вещества, 15 наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что для применения в настоящем изобретении подходят и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

[0062] «Композиция» относится к продукту, содержащему конкретные ингредиенты в 20 конкретных количествах, а также к любому продукту, который является прямым или косвенным результатом комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должно быть совместимо с другими ингредиентами состава.

[0063] «Изомеры» относятся к соединениям с одинаковой химической формулой, но 25 различной связностью между атомами в молекуле, что приводит к различным химическим структурам. Изомеры включают структурные изомеры и стереоизомеры. Примеры структурных изомеров включают, без ограничения, таутомеры и региоизомеры. Примеры стереоизомеров включают, без ограничения, диастереомеры и 30 энантиомеры.

[0064] «Введение» относится к пероральному введению, введению в виде суппозитория, местному нанесению, парентеральному, внутривенному,

внутрибрюшинному, внутримышечному, внутриочаговому, интраназальному или подкожному введению, интратекальному введению или имплантации субъекту устройства с медленным высвобождением, например миниосмотического насоса.

5 [0065] «Субъект» относится к животным, таким как млекопитающие, включая, без ограничения, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобных. В некоторых вариантах реализации указанный субъект является человеком.

10 [0066] «Терапевтически эффективное количество», или «терапевтически достаточное количество», или «эффективное или достаточное количество» относится к дозе, которая вызывает терапевтические эффекты, для которых ее вводят. Точная доза будет зависеть от цели лечения и может быть установлена специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (тома 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999) и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20-е издание, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). В 15 случае сенсibilизированных клеток терапевтически эффективная доза часто может быть ниже, чем обычная терапевтически эффективная доза для несенсibilизированных клеток.

20 [0067] «Нейронная пластичность» относится к способности головного мозга изменять свою структуру и/или функцию непрерывно в течение всей жизни субъекта. Примеры изменений в головном мозге включают, без ограничения, способность адаптироваться или реагировать на внутренние и/или внешние раздражители, такие как раздражители вследствие травмы, и способность производить новые нейриты, дендритные шипики и синапсы.

25 [0068] «Расстройство головного мозга» относится к неврологическому расстройству, которое влияет на структуру и функцию головного мозга. Расстройства головного мозга могут включать, без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, резистентную к лечению депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и расстройство, связанное с 30 употреблением наркотических веществ.

- [0069]** «Комбинированная терапия» относится к способу лечения заболевания или расстройства, в котором два или более различных фармацевтических агентов вводят в перекрывающихся режимах, так что субъект одновременно подвергается воздействию обоих агентов. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов) или последовательно с другой лекарственной терапией. В целом комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.
- 5
- [0070]** «Нейротрофические факторы» относятся к семейству растворимых пептидов или белков, которые поддерживают выживаемость, рост и дифференцировку развивающихся и зрелых нейронов.
- [0071]** «Модулировать», или «модулирование», или «модуляция» относится к увеличению или уменьшению количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, без ограничения, агонисты, частичные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы (например, положительный аллостерический модулятор) рецептора, сопряженного с G-белком (например, 5HT_{2A}), являются модуляторами указанного рецептора.
- 15
- [0072]** «Агонизм» относится к активации рецептора или фермента модулятором или агонистом для получения биологического ответа.
- 20
- [0073]** «Агонист» относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и активирует указанный рецептор для получения биологического ответа. Исключительно для примера, термин «агонист 5HT_{2A}» может быть использован для обозначения соединения, которое демонстрирует EC₅₀ в отношении активности 5HT_{2A} не более чем примерно 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации «агонист» включает полные агонисты или частичные агонисты. «Полный агонист» относится к модулятору, который связывается с рецептором и активирует его с максимальным ответом, который агонист может вызвать у рецептора. «Частичный агонист» относится к модулятору, который связывается с определенным рецептором и активирует его, но обладает частичной эффективностью в отношении указанного рецептора по сравнению с полным агонистом, то есть вызывает менее чем максимальный ответ.
- 25
- 30

[0074] «Положительный аллостерический модулятор» относится к модулятору, который связывается с сайтом, отличным от ортостерического сайта связывания, и увеличивает или усиливает эффект агониста.

5 [0075] «Антагонизм» относится к инактивации рецептора или фермента модулятором или антагонистом. Антагонизм к рецептору, например, заключается в том, что молекула связывается с рецептором и не допускает его активности.

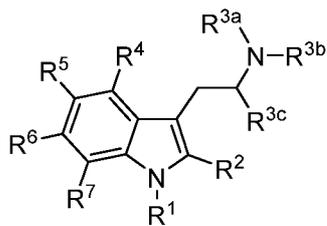
[0076] «Антагонист» или «нейтральный антагонист» относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и блокирует биологический отклик. Антагонист не проявляет активности в отсутствие агониста или обратного агониста, но
10 может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения биологического отклика.

[0077] «IC₅₀» относится к концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая необходима для 50 % ингибирования биологического процесса. Например, IC₅₀ относится к половине от максимальной (50 %) ингибирующей
15 концентрации (IC) вещества, как определено в подходящем анализе. В некоторых случаях IC₅₀ определяют в системе анализа *in vitro*. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения IC₅₀ относится к концентрации модулятора (например, антагониста или ингибитора), которая необходима для 50 % ингибирования рецептора, например, 5HT_{2A}.

20 **III. Соединения**

[0078] В настоящем изобретении предложены азепиноиндолы и другие гетероциклические негаллюциногенные соединения (например, формулы (I) или формулы (Ia)), подходящие для лечения различных расстройств головного мозга и других состояний. В некоторых вариантах реализации азепиноиндолы и другие
25 гетероциклические соединения, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой модуляторы 5-HT_{2A} и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной структурной пластичности).

[0079] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:

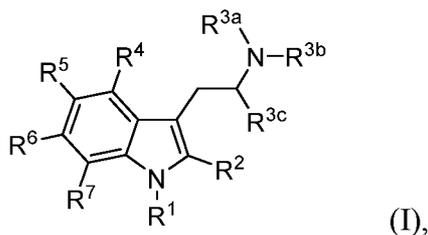


(I),

где: R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; в альтернативном варианте R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединяют с образованием $=O$; альтернативно, R^2 и R^{3c} объединяют с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединяют с образованием $=O$; каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; каждый R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^{3a} представляет собой метил, тогда R^5 не представляет собой OMe, OH или Cl; где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^{3a}

представляет собой этил, тогда R^6 не представляет собой OMe ; где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой F , тогда по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород; где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой F , Cl , $-Me$ или $-OMe$, тогда R^{3a} представляет собой $-Me$; где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_6 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} алкокси, $-C(O)H$, $-NH_2$, тогда по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород; и где, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_6 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой метил, галоген или $-C(O)H$, тогда по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой метил или Cl , или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры.

[0080] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



где R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; в альтернативном варианте R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; альтернативно, R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-

гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; R^4 , R^5 , R^6 и каждый из R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-14} алкил-циклоалкила, C_{4-10} гетероциклоалкила, C_{4-16} алкилгетероциклоалкила, C_{6-12} арила, C_{7-18} алкил-арила, C_{5-10} гетероарила или C_{4-16} алкил-гетероарила, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; каждый из R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; или фармацевтически приемлемые соли или изомеры указанных соединений.

[0081] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

[0082] В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой водород, метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой водород или метил.

[0083] В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$,
5 $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены
10 с атомами, к которым каждый присоединен, с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил.

[0084] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где: каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7
15 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; в качестве альтернативы R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к
20 которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и каждый R^{8a} , R^{8b} или R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

[0085] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой C_{1-6}
25 алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил; в качестве альтернативы R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

[0086] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7
30 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6}

алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил или C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ гетероциклоалкила; и каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

[0087] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где: R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил или C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ гетероциклоалкила; и каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

[0088] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где: Каждый из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -N(R^{8b}R^{8c}) или -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; R^{8a} представляет собой H; и каждый из R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H или -Me; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ гетероциклоалкила.

[0089] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где каждый из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси или -OR^{8a}, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; и R^{8a} представляет собой H; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ могут быть объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ гетероциклоалкила.

[0090] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где: Каждый из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -OH, -OMe, -CF₃, -OCF₃, -Me, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве

альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

5 [0091] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где: R⁴ представляет собой H, F, -Me, -CF₃, -OCF₃ или -OMe; R⁵ представляет собой H, F, Cl, Br, -Me, -CF₃, -OCF₃, -OH или -OMe; R⁶ представляет собой H, F, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца; и R⁷ представляет собой H, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁶ не представляет собой H.

10 [0092] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где каждый из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -OH, -OMe, -CF₃ или -OCF₃, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца.

15 [0093] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где R⁴ представляет собой H, F или -OMe; R⁵ представляет собой H, F, Cl, Br, -OH или -OMe; R⁶ представляет собой H, F, -OMe, -CF₃ или -OCF₃; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца; и R⁷ представляет собой H, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой
20 H.

[0094] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой F, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me; в качестве альтернативы R⁵ и R⁶ объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-
25 диоксанового кольца.

[0095] В некоторых вариантах реализации R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀ гетероарила. В некоторых вариантах реализации R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из
30 них присоединен, с образованием C₃₋₆ циклоалкила или C₃₋₆ гетероциклоалкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R⁴ и R⁵ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ гетероциклоалкила. В некоторых

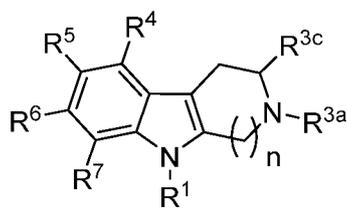
вариантах реализации изобретения R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила. В некоторых вариантах реализации R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

[0096] В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкилциклоалкил; в качестве альтернативы R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две R^9 группы, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; в качестве альтернативы R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного 1-3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} арил, C_{5-18} гетероарил или C_{4-16} гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$.

[0097] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному атому, объединены с образованием $=O$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3b}

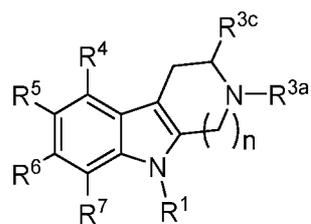
объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₇₋₈ гетероциклоалкила.

[0098] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



где: R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O₂)R^{8b}, -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил; альтернативно, R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀ гетероарила; каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил; и n представляет собой 1, 2 или 3; где, когда n равен 2, и R⁶ представляет собой F, то по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁷ не представляет собой водород; где, когда n равен 2, и R⁶ представляет собой F, Cl, метил или OMe, то R^{3a} представляет собой метил; где, когда n равен 1, и R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, галоген, C₁₋₆ алкилокси, -C(O)H, -NH₂, то по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁷ не представляет собой водород; и где, когда n равен 1, и R⁶ представляет собой метил, галоген или -C(O)H, то по меньшей мере один из R⁴, R⁵ и R⁷ не представляет собой метил или Cl.

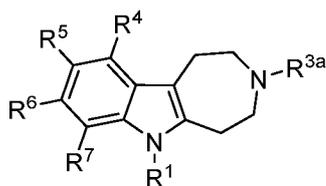
[0099] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или изомер, где соединение имеет следующую структуру:



(Ia);

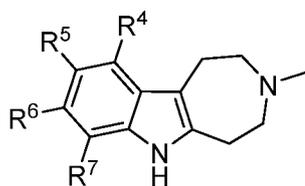
где: R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; R^{3a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O_2)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил; R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O_2)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил; в альтернативном варианте R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 могут быть объединены с атомами, к которым они присоединены с образованием C_{3-8} циклоалкила или C_{3-6} гетероциклоалкила; каждый R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; n равно 1, 2 или 3; или их соли и изомеры; и где n равно 1 и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, $C(O)H$, NH_2 или C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} алкокси, то по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород; где, когда n равен 1 и R^6 представляет собой метил, галоген или $C(O)H$, то по меньшей мере один из R^4 , R^5 или R^7 не представляет собой метил или Cl ; где, когда n равен 2 и R^6 представляет собой F , Cl , метил или OMe , то R^{3a} представляет собой метил; и где, когда n равен 2 и R^6 представляет собой F , то по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород.

[0100] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:

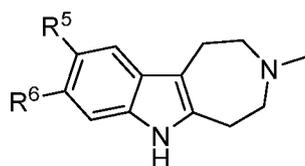


[0101] В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой метил, и R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному атому, объединены с образованием $=O$. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой метил, и R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{6-7} гетероциклоалкила.

[0102] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:



[0103] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:

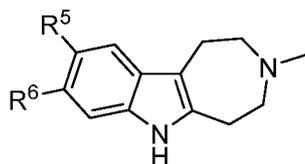


20

где: Каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, где по меньшей мере один из

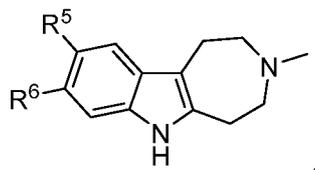
R^5 и R^6 не представляет собой H; в качестве альтернативы R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

5 [0104] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:



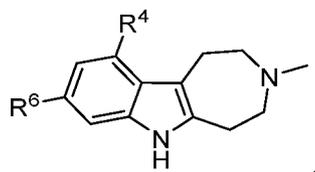
где: каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me; в качестве альтернативы R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

10 [0105] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:



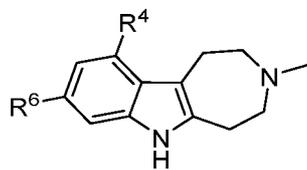
15 где R^5 представляет собой H, F, Cl, Br, -OH или -OMe; и R^6 представляет собой H, F, -OMe, -CF₃ или -OCF₃, при этом по меньшей мере один из R^5 и R^6 не представляет собой H.

[0106] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:



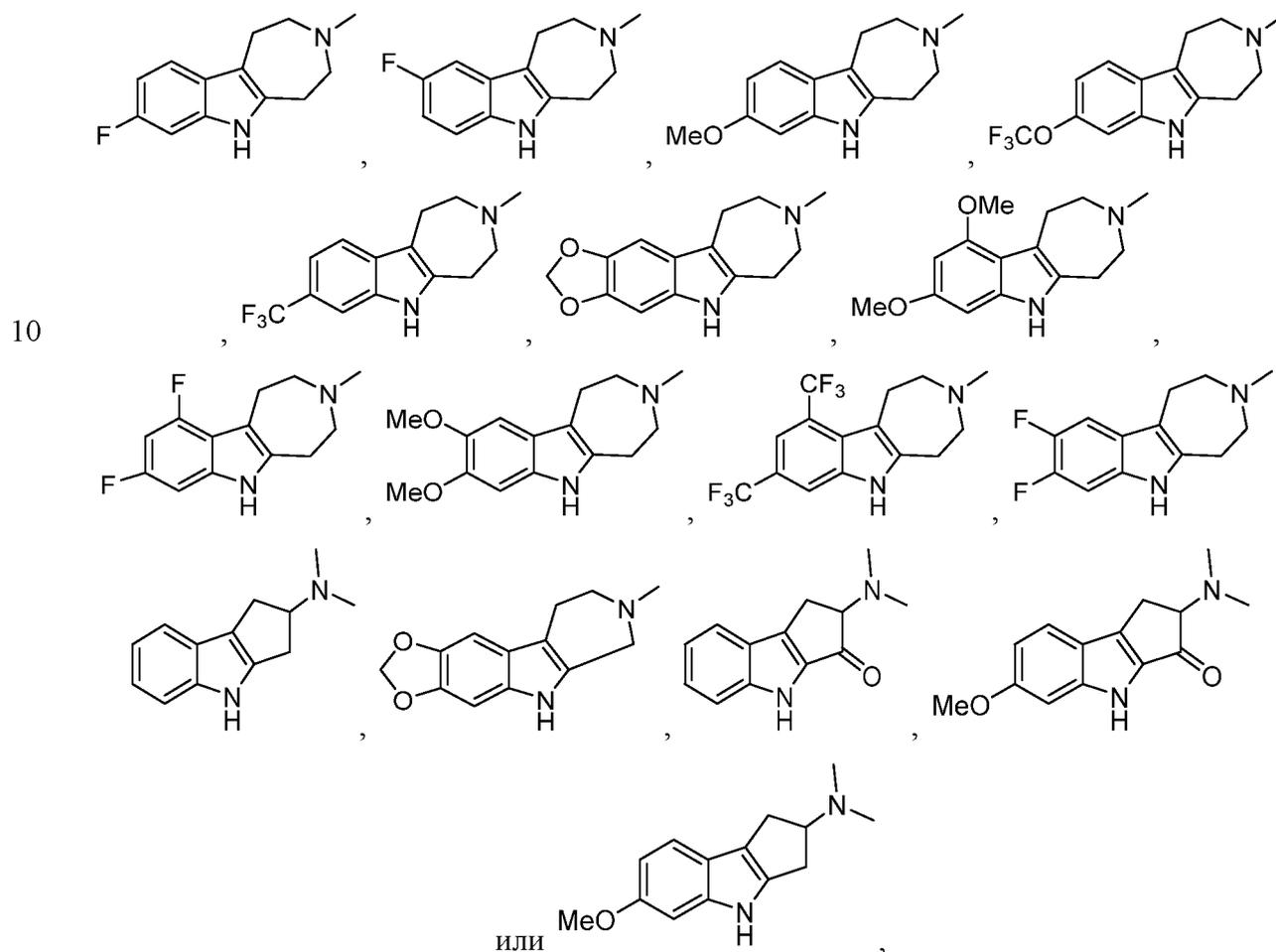
20 где: Каждый из R^4 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, где по меньшей мере один из R^4 и R^6 не представляет собой H.

[0107] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:



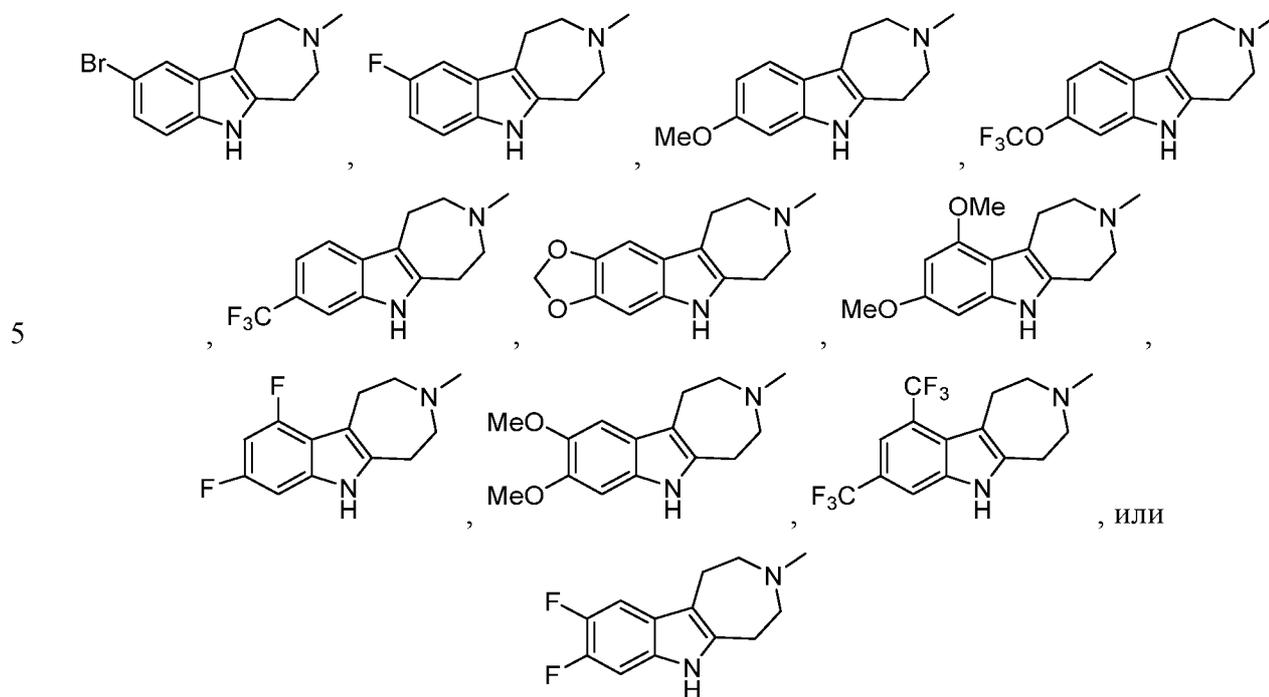
5 где: каждый из R^4 и R^6 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me.

[0108] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где указанное соединение представляет собой:



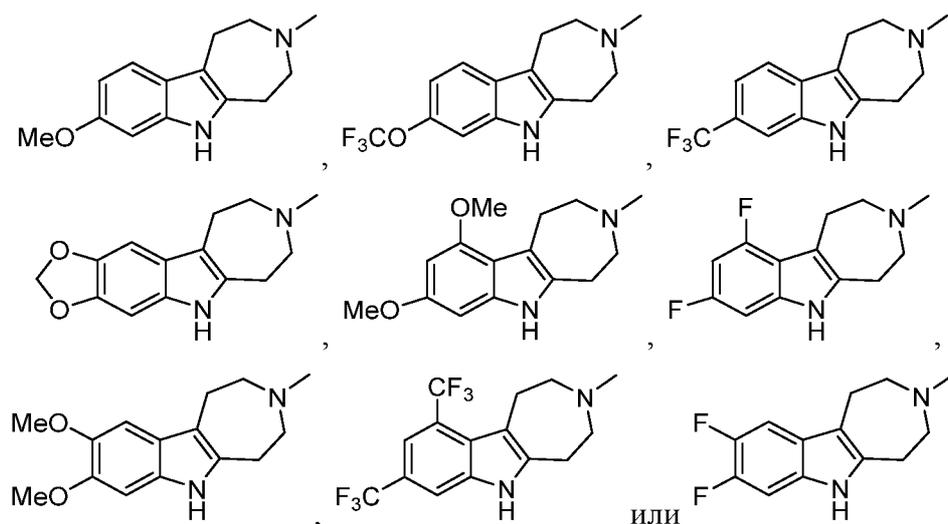
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0109] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:



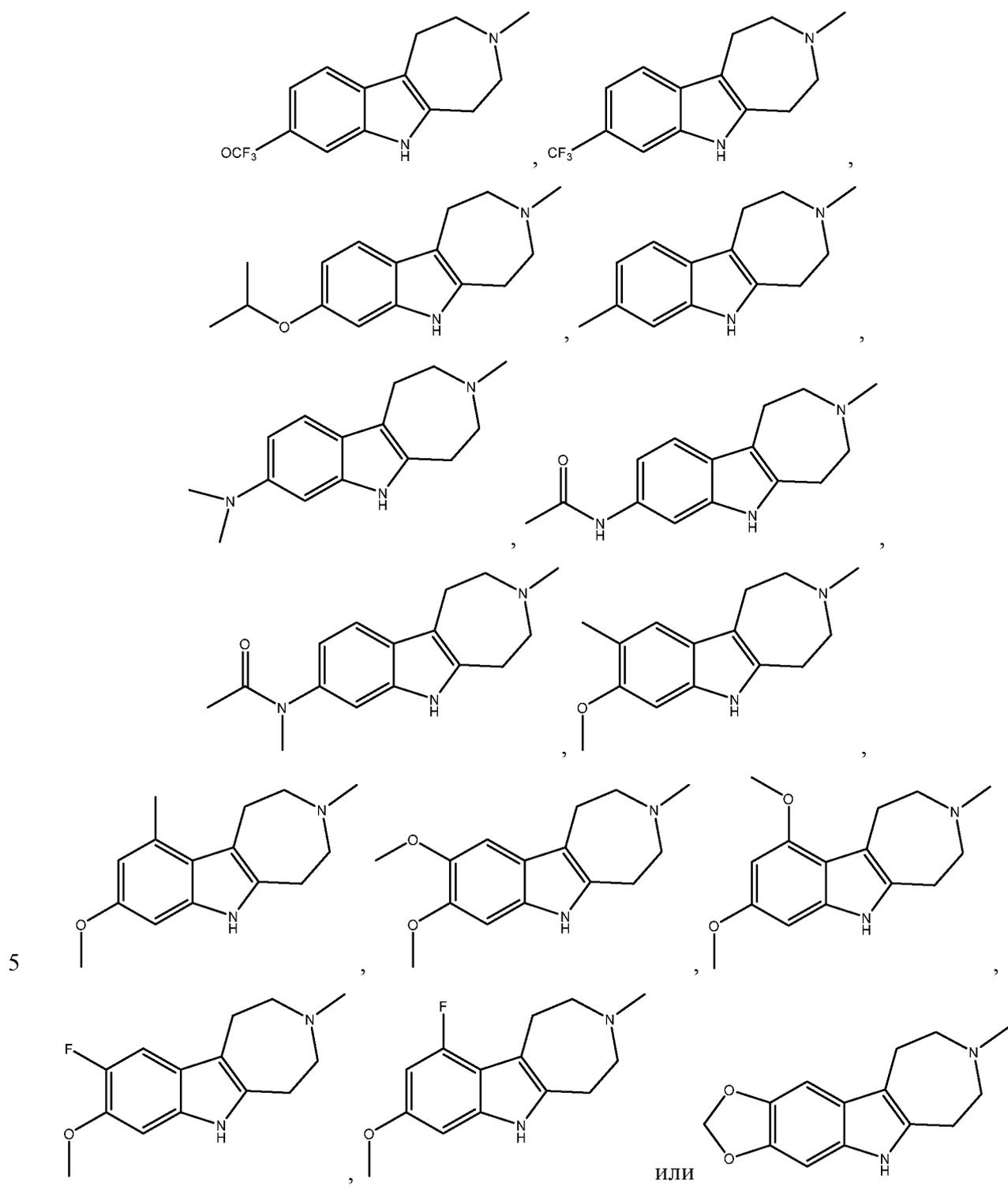
[0110] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:

10



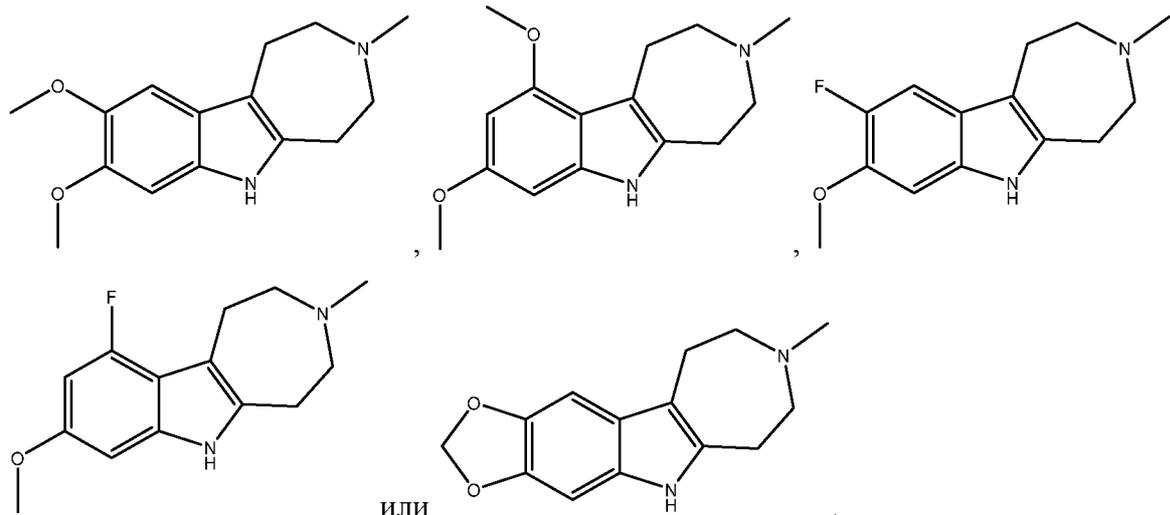
[0111] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой

15

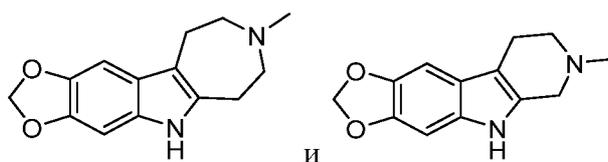


[0112] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой

10

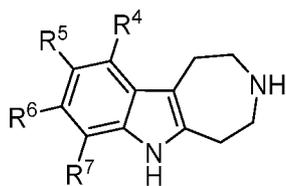


[0113] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено
 5 соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой



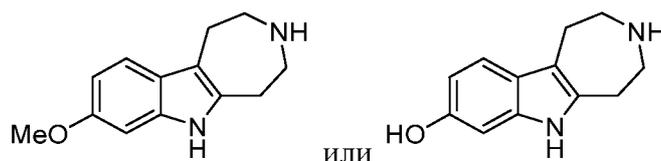
[0114] В некоторых вариантах реализации изобретения R^{3a} представляет собой
 10 водород, и R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$. В некоторых вариантах реализации R^{3a}
 15 представляет собой водород, и R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{6-7} гетероциклоалкила.

[0115] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено
 соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или
 Ia имеет следующую структуру:



[0116] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

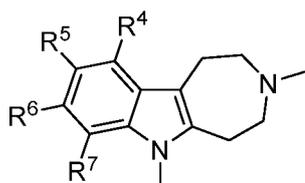
5



[0117] В некоторых вариантах реализации R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{3c} представляет собой водород, метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации R^{3c} представляет собой водород.

[0118] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I или Ia имеет следующую структуру:

15 [0119] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

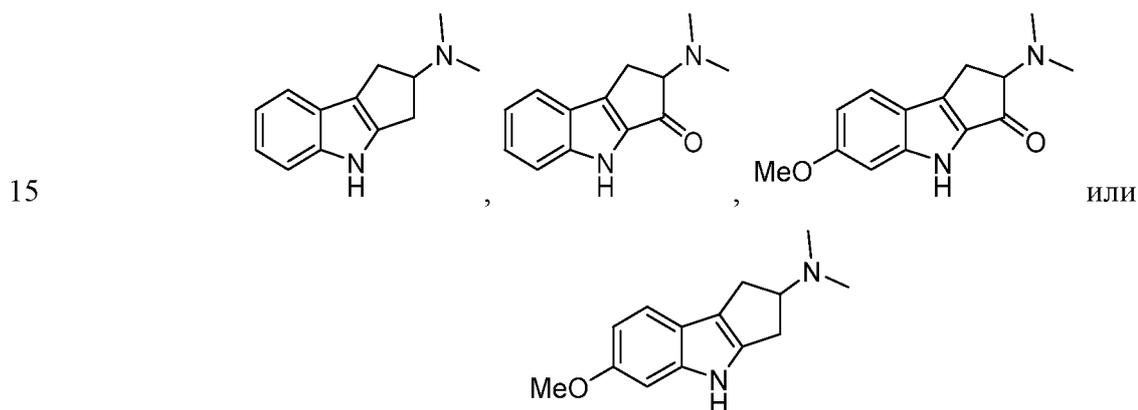


20 [0120] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3c} объединены с

атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного 1-3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две R¹⁰ группы, присоединенные к одному атому, объединены с образованием =O.

[0121] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₆ циклоалкила, замещенного 1-2 группами R¹⁰, каждая из которых представляет собой водород, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O.

[0122] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



[0123] Соединения согласно настоящему изобретению также могут находиться в солевых формах, таких как кислотные или основные соли соединений согласно настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобных), соли органических кислот (фумаровой кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобных), четвертичные аммониевые соли (метилйодидные, этилйодидные и тому подобные). Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в

20

25

источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

[0124] Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, где один или более атомов заменены на один или более атомов, имеющих конкретную атомную массу или массовые числа. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S и ^{36}Cl). Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в анализах распределения в тканях соединений и их пролекарств и метаболитов; предпочтительные изотопы для таких анализов включают ^3H и ^{14}C . Кроме того, при определенных обстоятельствах замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H), может обеспечивать повышенную метаболическую стабильность, что дает терапевтические преимущества, такие как увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению в общем случае могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, путем замены не меченого изотопом реагента на изотопно-меченый реагент. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть помечены изотопами в положениях, смежных с основным амином, в ароматических кольцах и метильных группах метоксизаместителей.

[0125] Настоящее изобретение включает все таутомеры и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме. Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь центры асимметрии у атомов углерода, и, следовательно, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в диастереомерных или энантиомерных формах или в виде их смесей. Все конформационные изомеры (например, цис- и транс-изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изомеры, полиморфы и таутомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением диастереомеров, энантиомеров или рацемических смесей в качестве исходных веществ. Кроме того, диастереомерные и энантиомерные продукты могут быть разделены с помощью

хроматографии, фракционной кристаллизации или других способов, известных специалистам в данной области техники.

IV. Фармацевтические композиции и составы

5 [0126] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10 [0127] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в самых разных пероральных, парентеральных и местных лекарственных формах. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, облатки, гели, сиропы, кашицы, суспензии и т. д., подходящие для проглатывания пациентом. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены путем инъекции, то есть внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или внутрибрюшинно.

15 Кроме того, композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть введены путем ингаляции, например интраназально. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены трансдермально. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены внутриглазным, интравагинальным и интаректальным путями, включая введение с применением суппозиториев, инсуффляции, порошков и аэрозольных составов (примеры стероидных средств для ингаляции см. в Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995). Соответственно, в настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединения согласно

20 настоящему изобретению.

25 [0128] Для получения фармацевтических композиций из соединений согласно настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, связующих веществ, консервантов, агентов для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего материала. Подробности о

способах приготовления и введения хорошо описаны в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA («Remington's»).

5 **[0129]** В случае порошков носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом. В случае таблеток активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размеров. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 % до 70 % или от 10 % до 70 % соединений согласно настоящему изобретению.

10 **[0130]** Подходящие твердые вспомогательные вещества включают, без ограничения, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; легкоплавкий воск; масло какао; углеводы; сахара, включая, без ограничения, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и камеди, 15 включая гуммиарабик и трагакант; а также белки, включая, без ограничения, желатин и коллаген. При необходимости можно добавлять агенты для улучшения распадаемости или солюбилизующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

20 **[0131]** Для получения суппозиторий сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и однородно диспергируют в нем соединения согласно настоящему изобретению, например путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь разливают в формы подходящего размера, ей дают остыть и тем самым затвердеть.

25 **[0132]** Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы в воде или воде/пропиленгликоле. Для парентерального введения путем инъекции жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

30 **[0133]** Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения соединений согласно настоящему изобретению в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть

получены путем диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде с применением вязкого материала, такого как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик, и диспергирующих или смачивающих агентов, таких как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита (например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат), или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрогексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Составы могут быть скорректированы с учетом осмолярности.

[0134] Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения незадолго до применения в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты помимо активного компонента могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферные агенты, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

[0135] Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло, или их смеси. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для обеспечения приятного на вкус перорального препарата можно добавлять подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Указанные составы могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Пример масляной переносящей среды для инъекций см. в Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Фармацевтические составы согласно настоящему

изобретению также могут находиться в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидрогекситолов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы, например, в составе сиропов и эликсиров. Такие составы также могут содержать смягчающее средство, консервант или краситель.

[0136] Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы могут быть составлены для введения посредством внутрикожной инъекции содержащих лекарственное средство микросфер, которые медленно высвобождают его подкожно (см. Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995), в виде биоразлагаемых и инъекционных гелевых составов (см., например, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995) или в виде микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Как трансдермальные, так и внутрикожные пути обеспечивают постоянную доставку в течение недель или месяцев.

[0137] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены для парентерального введения, такого как внутривенное (в/в) введение или введение в полость тела или просвет органа. Составы для введения обычно содержат раствор композиций согласно настоящему изобретению, растворенных в фармацевтически приемлемом носителе. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода и раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла традиционно могут быть применены в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для указанной цели может быть применено любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных составов аналогичным образом могут быть применены жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Указанные растворы являются стерильными и в целом не содержат нежелательных веществ. Указанные составы могут быть стерилизованы с помощью традиционных, хорошо известных методов

стерилизации. Указанные составы могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регулирующие рН и буферные агенты, регулирующие токсичность агенты, например ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и тому подобные. Концентрация композиций согласно настоящему изобретению в указанных составах может варьироваться в широких пределах и будет выбираться в первую очередь на основе объемов жидкостей, значений вязкости, массы тела и тому подобного в соответствии с конкретным выбранным способом введения и потребностями пациента. Для в/в введения указанный состав может представлять собой стерильный препарат для инъекций, такой как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Указанная суспензия может быть приготовлена в соответствии со способами, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле.

[0138] В некоторых вариантах реализации составы композиций согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с применением липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или подвергаются эндоцитозу, то есть с применением лигандов, присоединенных к липосоме или присоединенных непосредственно к олигонуклеотиду, которые связываются с поверхностными мембранными белками-рецепторами клетки, что приводит к эндоцитозу. При применении липосом, в частности когда на поверхности липосом находятся лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или они иным образом предпочтительно направлены на конкретный орган, можно нацеливать доставку композиций согласно настоящему изобретению в клетки-мишени *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989).

V. Введение

[0139] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть доставлены любыми подходящими способами, включая пероральные, парентеральные и местные способы. В способах трансдермального введения местным путем композиции могут

быть приготовлены в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0140] Фармацевтический препарат предпочтительно находится в единичной дозированной форме. В такой форме указанный препарат разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества соединений согласно настоящему изобретению. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, например может представлять собой упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная дозированная форма может представлять собой саму капсулу, таблетку, облатку или таблетку для рассасывания или может представлять собой соответствующее количество любых из них в упакованной форме.

[0141] Соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в любом подходящем количестве и может зависеть от различных факторов, включая, без ограничения, массу и возраст субъекта, состояние заболевания и т.д. Подходящие диапазоны доз для соединения согласно настоящему изобретению включают от примерно 0,1 мг до примерно 10000 мг, или от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 10 мг до примерно 750 мг, или от примерно 25 мг до примерно 500 мг, или от примерно 50 мг до примерно 250 мг. Подходящие дозы для соединения согласно настоящему изобретению включают примерно 1 мг, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг.

[0142] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с любой подходящей частотой, интервалом и продолжительностью. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено один раз в час или два, три или более раз в час, один раз в день или два, три или более раз в день или один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней таким образом, чтобы обеспечивать предпочтительный уровень дозировки. Когда соединение согласно настоящему изобретению вводят более одного раза в день, типичные интервалы включают 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, а также 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24 часа. Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено один, два или три или более раз в течение часа, от 1 до 6 часов, от 1 до 12 часов, от 1 до 24 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов, в течение одного дня, от 1 до 7 дней, в течение одной недели, от 1 до 4 недель, в течение месяца, от 1 до 12 месяцев, в течение года или более или даже в течение неопределенного периода времени.

[0143] Указанная композиция также может содержать другие совместимые терапевтические агенты. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть применены в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, о которых известно, что они подходят для применения для модулирования глюкокортикоидного рецептора, или со вспомогательными агентами, которые могут быть неэффективными сами по себе, но могут способствовать эффективности активного агента.

[0144] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены совместно с другим активным агентом. Совместное введение включает введение соединения согласно настоящему изобретению и активного агента в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов друг от друга. Совместное введение также включает введение соединения согласно настоящему изобретению и активного агента одновременно, примерно одновременно (например, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. Кроме того, и соединение согласно настоящему изобретению, и активный агент могут быть введены один раз в день или два, три или более раз в день таким образом, чтобы обеспечивать предпочтительный уровень дозировки в день.

[0145] В некоторых вариантах реализации совместное введение может быть выполнено путем совместного приготовления, то есть получения одной фармацевтической композиции, содержащей как соединение согласно настоящему изобретению, так и активный агент. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению и активный агент могут быть приготовлены отдельно.

[0146] Соединение согласно настоящему изобретению и активный агент могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению в любом подходящем массовом отношении, таком как от примерно 1:100 до примерно 100:1 (масс./масс.), или от примерно 1:50 до примерно 50:1, или от примерно 1:25 до примерно 25:1, или от примерно 1:10 до примерно 10:1, или от примерно 1:5 до примерно 5:1 (масс./масс.). Соединение согласно настоящему изобретению и другой активный агент могут присутствовать в любом подходящем массовом отношении, таком как примерно 1:100 (масс./масс.), 1:50, 1:25, 1:10, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 25:1, 50:1 или 100:1 (масс./масс.). Другие дозы и соотношения доз соединения согласно настоящему

изобретению и активного агента являются подходящими в композициях и способах согласно настоящему изобретению.

VI. Способы лечения

- 5 [0147] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для увеличения нейронной пластичности. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения любого заболевания головного мозга. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.
- 10 [0148] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации указанные соединения обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание
- 15 представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой мигрень, головные боли (например, кластерную головную боль), посттравматическое стрессовое
- 20 расстройство (ПТСР), тревожность, депрессию, нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением
- 25 наркотических веществ). В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой мигрень или кластерную головную боль. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое
- 30 заболевание представляет собой психологическое расстройство, резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство

(ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ), депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ), депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ), шизофрению, депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ). В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму. В некоторых вариантах реализации указанное нейropsychиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой шизофрению.

[0149] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют для увеличения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, применяют для лечения расстройства головного мозга. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, применяют для увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

[0150] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2А}. В некоторых

вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вызывают биологический ответ путем активации рецептора 5-НТ_{2А} (например, аллостерической модуляции или модуляции биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ_{2А}). Агонизм 5-НТ_{2А} коррелировал со стимулированием нейронной пластичности (Lu et al., 2018). Галлюциногены (например, ЛСД и 5-МеО-DMT) активируют рецептор 5НТ_{2А} в испытании в режиме агониста, но негаллюциногенные родственные им соединения (лизурид (LIS) и 6-МеО-DMT) указанный рецептор не активируют (фиг. 15). Кроме того, соединения, такие как, например, 5-МеО-DMT, ЛСД, DMT, DOI, которые являются галлюциногенными для животных (например, людей), активируют рецептор 5НТ_{2А} в испытании в режиме агониста, тогда как соединения, такие как, например, 6-МеО-DMT, LIS, 6-F-DET, L-MDMA, R-MDMA, кетансерин, BOL148, которые являются негаллюциногенными для животных (например, людей), не активируют рецептор 5НТ_{2А} в испытании в режиме агониста (фиг. 16, при 10 мкМ соединения). В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединения согласно настоящему изобретению определяют *in vitro*. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединения согласно настоящему изобретению определяют с применением испытания с рцептором 5НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации испытание с рецептором 5НТ_{2А} проводят в режиме агониста или в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации испытание с рецептором 5НТ_{2А} проводят в режиме агониста. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению, которое не активирует указанный рецептор в режиме агониста, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению, которое не активирует указанный рецептор в режиме агониста, представляет собой негаллюциногенное соединение.

[0151] Кроме того, негаллюциногенные соединения (например, лизурид и 6-МеО-DMT) конкурируют с 5-НТ, когда испытание с рецептором 5НТ_{2А} проводят в режиме антагониста (фиг. 17А и фиг. 17В). Кроме того, соединения, такие как, например, 6-F-DET, кетансерин, BOL148, которые являются негаллюциногенными для животных (например, людей), конкурируют с 5-НТ, связываясь с рецептором 5НТ_{2А} в испытании в режиме антагониста (фиг. 18, при 10 мкМ соединения). В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению предотвращает связывание

5-НТ с 5НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации испытание с рецептором 5НТ_{2А} проводят в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ_{2А} и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ_{2А} и является негаллюциногенным. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ_{2А} в режиме антагониста и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ в режиме антагониста, представляет собой негаллюциногенное соединение. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое ингибирует отклик в испытании с указанным рецептором в режиме антагониста, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое ингибирует отклик в испытании с указанным рецептором в режиме антагониста, представляет собой негаллюциногенное соединение.

[0152] В некоторых вариантах реализации результаты испытания с указанным рецептором в режиме агониста позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации результаты испытания с указанным рецептором в режиме антагониста позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации результаты испытания с указанным рецептором в режиме агониста и в режиме антагониста в совокупности позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ_{2А}.

[0153] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой модуляторы 5-НТ_{2А} и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной структурной пластичности). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2А} и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной

структурной пластичности). В некоторых вариантах реализации стимулирование нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, усиление синтеза синаптических белков, усиление синаптических ответов, повышение сложности дендритного ветвления, увеличение содержания дендритных ветвей, усиление спиногенеза, усиление нейритогенеза или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации увеличенная нейронная пластичность включает, например, увеличенную кортикальную структурную пластичность в передних отделах головного мозга.

[0154] В некоторых вариантах реализации модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) являются негаллюциногенными. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для лечения неврологических заболеваний, при этом указанные модуляторы не вызывают диссоциативных побочных эффектов. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем изобретении, оценивают *in vitro*. В некоторых вариантах реализации оцененный *in vitro* галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем изобретении, сравнивают с оцененным *in vitro* галлюциногенным потенциалом галлюциногенных гомологов. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают меньшим галлюциногенным потенциалом *in vitro*, чем галлюциногенные гомологи.

[0155] В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации указанные неврологические заболевания включают пониженную нейронную пластичность, пониженную кортикальную структурную пластичность, пониженное содержание рецептора 5-НТ_{2А}, пониженную сложность дендритного ветвления, потерю дендритных шипиков, пониженное содержание дендритных ветвей, пониженный спиногенез, пониженный нейритогенез, ретракцию нейритов или любую их комбинацию.

[0156] В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для увеличения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для лечения расстройства головного мозга. В некоторых

вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

А. Способы увеличения нейронной пластичности

5 [0157] Нейронная пластичность относится к способности головного мозга изменять структуру и/или функцию в течение всей жизни субъекта. Новые нейроны могут вырабатываться и интегрироваться в центральную нервную систему в течение всей жизни субъекта. Увеличение нейронной пластичности включает, без ограничения, стимулируя рост нейронов, стимулируя нейритогенез, стимулируя синаптогенез, стимулируя дендритогенез, повышение сложности дендритного ветвления, увеличение плотности дендритных шипиков и усиление возбуждающего синапса в головном мозге. В некоторых вариантах реализации увеличение нейронной пластичности включает стимулируя рост нейронов, стимулируя нейритогенез, стимулируя синаптогенез, стимулируя дендритогенез, 10 повышение сложности дендритного ветвления и увеличение плотности дендритных шипиков.

[0158] В некоторых вариантах реализации увеличение нейронной пластичности может лечить нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, 20 посттравматическое стрессовое расстройство, резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ.

[0159] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены 25 способы увеличения нейронной пластичности, включающие приведение нервной клетки в контакт с любым из соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации увеличение нейронной пластичности улучшает расстройство головного мозга, описанное в настоящем изобретении.

[0160] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему 30 изобретению применяют для увеличения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, применяемые для увеличения нейронной

пластичности, обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации уменьшение нейронной пластичности связано с нейropsychиатрическим заболеванием. В некоторых вариантах реализации указанное

5 нейropsychиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное

10 нейropsychиатрическое заболевание включает, например, мигрень, кластерную головную боль, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, тревожность, депрессию и зависимость (например, расстройство, связанное со злоупотреблением наркотическими веществами). В некоторых вариантах реализации

расстройства головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ), депрессию и тревожность.

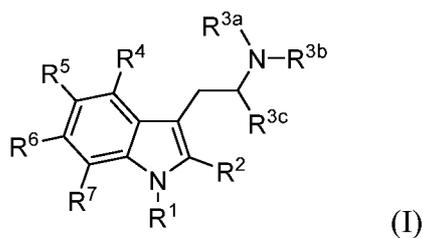
[0161] В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ для определения

15 увеличенной нейронной пластичности любого соединения согласно настоящему изобретению представляет собой фенотипический анализ, анализ дендритогенеза, анализ спиногенеза, анализ синаптогенеза, анализ Шолля, эксперимент «концентрация-отклик», анализ агониста 5-HT_{2A}, анализ антагониста 5-HT_{2A}, анализ связывания 5-HT_{2A} или эксперимент по блокированию 5-HT_{2A} (например, эксперименты по блокированию

20 кетансерином). В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ для определения галлюциногенного потенциала любого соединения Формулы I или Формулы (Ia) представляет собой анализ реакции, состоящей в подергиваниях головы (HTR) у мыши.

[0162] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ

25 повышения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервной клетки, при этом: R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

5 в альтернативном варианте R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; альтернативно, R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12}

10 арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$; каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил.

20
25

[0163] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ повышения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в

30 контакт с соединением формулы I, где: R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; в альтернативном варианте R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены,

с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; каждый из R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; или фармацевтически приемлемые соли и изомеры указанных соединений; в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервных клеток.

В. Способы лечения расстройства головного мозга

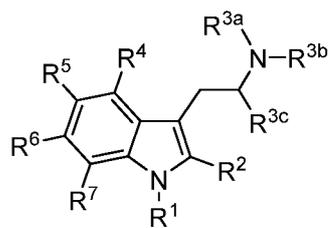
[0164] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга с применением комбинированной терапии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

5 [0165] В некоторых вариантах реализации модуляторы 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) применяют для лечения расстройства головного мозга. В некоторых вариантах реализации указанные расстройства головного мозга включают пониженную нейронную пластичность, пониженную кортикальную структурную пластичность, пониженное содержание рецептора 5-HT_{2A}, пониженную сложность дендритного ветвления, потерю дендритных шипиков, пониженное содержание дендритных ветвей, пониженный спиногенез, пониженный нейритогенез, ретракцию нейритов или любую
10 их комбинацию.

[0166] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют для лечения расстройств головного мозга. В некоторых вариантах реализации указанные соединения обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их
15 комбинацией. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации расстройства головного мозга включают, например, мигрень, кластерную
20 головную боль, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожность, депрессию, шизофрению и зависимость (например, расстройство, связанное со злоупотреблением наркотическими веществами). В некоторых вариантах реализации расстройства головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ), депрессию и
25 тревожность.

[0167] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения
указанного расстройства головного мозга, при этом: R¹ представляет собой водород или
C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈
5 циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;
в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они
присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами
R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈
циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-
10 гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-
гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены
с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они
присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰,
каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил,
15 C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂
арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰,
присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴,
R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆
алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, –
20 OR^{8a}, –NO₂, –CN, –C(O)R^{8b}, –C(O)OR^{8b}, –OC(O)R^{8b}, –OC(O)OR^{8b}, –N(R^{8b}R^{8c}), –
N(R^{8b})C(O)R^{8c}, –C(O)N(R^{8b}R^{8c}), –N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, –OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), –
N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), –C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), –S(O₂)R^{8b}, –S(O₂)N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил,
C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂
арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере
25 один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и
R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с
образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀
гетероарила; и каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил.

[0168] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, где: R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O)₂R^{8b}, -S(O)N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; каждый из R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений, благодаря чему осуществляют лечение расстройства головного мозга.

[0169] В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное

расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ.

[0170] В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность или посттравматическое стрессовое расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой зависимость. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению или расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство или расстройство, связанное с употреблением наркотических веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой шизофрению. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя.

[0171] В некоторых вариантах реализации указанный способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, которые представляют собой литий, оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), рисперидон (риспердал), арипразол (абилифай), зипрасидон (геодон), клозапин (клозарил), дивалпрокс натрия (депакот), ламотриджин (ламиктал), вальпроевую кислоту (депакин), карбамазепин (экветро), топирамат (топамакс), левомилнаципран (фетзима), дулоксетин (симбалта, йентреве), венлафаксин (эффексор), циталопрам (целекса),

5 флувоксамин (лувокс), эсциталопрам (лексапро), флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), кломипрамин (анафранил), амитриптилин (элавил), дезипрамин (норпрамин), имипрамин (тофранил), нортриптилин (памелор), фенелзин (нардил), транилципромин (парнат), диазепам (валиум), алпразолам (ксанакс) или клоназепам (клонопин).

10 [0172] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации со средством стандартной терапии для неврологического заболевания, описанного в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры средств стандартной терапии могут включать, например, литий, оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипразол, зипрасидон, клозапин, дивалпрокс натрия, ламотриджин, вальпроевую кислоту, карбамазепин, топирамат, левомилнаципран, дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, флувоксамин, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, кломипрамин, амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, фенелзин, транилципромин, диазепам, алпразолам, 15 клоназепам или любую их комбинацию. Неограничивающими примерами средства стандартной терапии для депрессии являются сертралин, флуоксетин, эсциталопрам, венлафаксин или арипипразол. Неограничивающими примерами средства стандартной терапии для депрессии являются циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, диазепам или сертралин.

20 **С. Способы увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов**

25 [0173] Нейротрофические факторы относятся к семейству растворимых пептидов или белков, которые поддерживают выживаемость, рост и дифференцировку развивающихся и зрелых нейронов. Увеличение по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов может подходить для применения для, без ограничения, повышения нейронной пластичности, стимулирования роста нейронов, стимулирования нейритогенеза, стимулирования синаптогенеза, стимулирования дендритогенеза, повышения сложности дендритного ветвления, увеличения плотности дендритных шипиков и усиления возбуждающего синапса в головном мозге. В некоторых вариантах реализации увеличение по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов может повышать нейронную пластичность. В некоторых вариантах 30

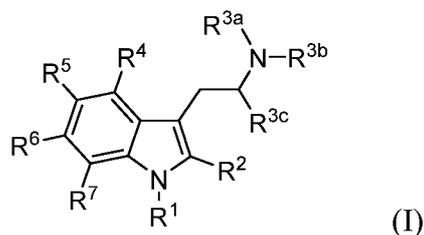
реализации увеличение по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофных факторов может стимулировать рост нейронов, стимулировать нейритогенез, стимулировать синаптогенез, стимулировать дендритогенез, повышать сложность дендритного ветвления и/или увеличивать плотность дендритных шипиков.

5 [0174] В некоторых вариантах реализации модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или формулы (Ia), описанное в настоящем изобретении, применяют для увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов. В некоторых вариантах реализации повышение по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов лечит мигрень, головные боли (например, кластерную головную боль), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожность, депрессию, нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, резистентную к 10 терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением наркотических 15 веществ).

20 [0175] В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ, применяемый для определения повышения трансляции нейротрофических факторов, включает иммуноферментный анализ (ИФА), вестерн-блоттинг, иммунофлуоресцентные анализы, протеомные эксперименты и масс-спектрометрию. В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ, применяемый для определения повышения транскрипции нейротрофических факторов, включает анализы экспрессии генов, ПЦР и микрочипы. В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ, применяемый для определения повышенной секреции нейротрофных факторов, включает ИФА, вестерн-блоттинг, иммунофлуоресцентные анализы, протеомные эксперименты и масс- 25 спектрометрию.

30 [0176] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или

секреции нейротрофических факторов, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения

5 нейронной пластичности нервной клетки, при этом: R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они

10 присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они

15 присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴,

20 R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O)₂R^{8b}, -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил,

25 C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен с

образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀ гетероарила; и каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил.

[0177] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ увеличения по меньшей мере одного варианта из трансляции, транскрипции или секретиции нейротрофических факторов, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I, где: R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₄₋₁₄ алкил-циклоалкил; R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; в альтернативном варианте R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; альтернативно, R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O; каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H; каждый из R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; или фармацевтически приемлемые соли и изомеры указанных соединений; в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервных клеток.

VII. Примеры

[0178] **Химия (общая).** Все реагенты получали на коммерческой основе, если не указано иное. Реакции проводили с применением стеклянной посуды, которую сушили в печи (120 °С), если не указано иное. Жидкости и растворы, чувствительные к воздуху и влаге, переносили через шприц или канюлю из нержавеющей стали. Органические растворы концентрировали при пониженном давлении (5 торр) путем роторного испарения. Растворители очищали путем пропускания через колонки с активированным оксидом алюминия под давлением N₂. Хроматографию проводили с использованием сорбента на основе силикагеля Fisher Chemical™ (230-400 меш, класс 60). Соединения, очищаемые с помощью хроматографии, как правило, наносили на слой адсорбента с использованием указанных условий растворителя с минимальным количеством добавляемого дихлорметана, необходимым для растворимости. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагелевых пластинах Merck 60 F254 (250 мкм). Визуализацию проявленной хроматограммы проводили путем гашения флуоресценции или путем окрашивания бутанольным раствором нингидрина, водным раствором перманганата калия, этанольным раствором ванилина или водным раствором молибдата церия-аммония (САМ).

[0179] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на Bruker 400, работающем при 400 и 100 МГц, или Varian-600, работающем при 600 и 150 МГц для ¹H и ¹³C, соответственно, и они сопоставлены с сигналами остаточного растворителя. Данные для ¹H ЯМР записаны следующим образом: химический сдвиг (δ, м.д.), мультиплетность (с, синглет; уш. с, уширенный синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; квинт, квинтет; секст, секстет; м, мультиплет), интегрирование и константа взаимодействия (Гц). Данные для ¹³C ЯМР представлены с точки зрения химического сдвига (δ, м.д.). Инфракрасные спектры регистрировали с применением спектрометра Thermo Scientific Nicolet iS10 с приставкой Smart iTX (алмазный ATR), и они представлены в виде частоты поглощения. Масс-спектры низкого разрешения получали с применением ЖХ-МС Waters Acuity Arc.

[0180] Конкретные процедуры, используемые для синтеза соединений, представленных в этой рукописи, подробно описаны ниже вместе с характеристическими данными. Включены спектральные данные (спектры ЯМР ¹H и ¹³C) для каждого соединения, протестированного в биологических исследованиях.

Пример 1. Синтез и биологическая активность ибогалогов

[0181] Фармакофор ибогаина изображен на **фиг. 1А**. Был синтезирован ряд тетрагидроазепинсодержащих соединений, которые не имели изохиноклидиновой характеристики ибогаина (**фиг. 1В**).

5 [0182] Эмбриональные кортикальные нейроны крыс обрабатывали в течение короткого периода времени (1 ч) с последующим подходящим периодом роста (71 ч) для измерения психопластогенных эффектов соединений, описанных в настоящем изобретении. При использовании этого короткого протокола лечения (Dunlap, et al. Identification of Psychoplastogenic N,N-Dimethylaminoisotryptamine (isoDMT) Analogs Through Structure-Activity Relationship Studies. *J. Med. Chem.*, **2019**), ибогаин 10 демонстрирует психопластогенные эффекты, измеренные с помощью анализа Шолля. Поэтому оценивали влияние ибогалогов **8–17** на дендритный рост.

[0183] За исключением **11А**, ибогалогов, содержащие изохиноклидин, но не содержащие тетрагидроазепиновое кольцо (**8–10** и **11b**), являлись слабыми психопластогенами или не стимулировали рост нейронов по сравнению с контролем по 15 среде (VEN) (**фиг. 5** и **фиг. 6**). Ибогалогов, не содержащие изохиноклидина, но сохраняющие тетрагидроазепин (**13-16**), были эффективными (**фиг. 5** и **фиг. 6**). Допускалось замещение индола в С5 фтором или хлором, но не допускалось более стерически требовательное замещение бромом. IBG (**13**) функционировал сравнимо с ибогаином, несмотря на резко упрощенную химическую структуру.

20 [0184] Испытание НТР с использованием 5-МеО-DMТ (10 мг/кг) в качестве положительного контроля (**фиг. 2В**) использовали для оценки галлюциногенного потенциала IBG и табернанталога (TBG). В то время как 5-МеО-DMТ дает устойчивый НТР, его конформационно ограниченный аналог IBG проявляет значительно 25 сниженный галлюциногенный потенциал. 6-метоксизаместитель TBG не проявлял галлюциногенного потенциала, измеренного с помощью испытания НТР. Для этих исследований *in vivo* использовали фумаратные соли IBG и TBG. В отличие от ибогаина гидрохлорида, они легко растворимы в 0,9 % физиологическом растворе до 40 мг/мл (**фиг. 2С**). Отсутствие растворимости ибогаина в воде (**фиг. 7**) является потенциальной 30 проблемой не только для клинического состава, но и для введения животным во время доклинических испытаний.

[0185] Липофильность ибогаина не только создает практические проблемы для его введения, но, вероятно, является основным фактором, способствующим его токсичности

и неблагоприятным сердечным эффектам. Ибогаин ингибирует каналы hERG со значением IC_{50} , составляющим приблизительно $1 \mu M$ (фиг. 2D). Напротив, IBG и TBG примерно в 10 и 100 раз менее эффективны, чем ибогаин, соответственно (IBG $IC_{50} = 19,3 \mu M$; TBG $IC_{50} = 148 \mu M$), что указывает на более низкий потенциал кардиотоксичности. Введение ибогаина иммобилизованным личинкам рыб данио приводило к визуально заметному снижению частоты сердечных сокращений (фиг. 2E) и повышенной вероятности индуцирования аритмий, измеренной по отношению количества ударов предсердий к количеству ударов желудочков в минуту (BPM) (фиг. 2F). Ни IBG, ни TBG не индуцировали эти нежелательные фенотипы.

10 [0186] Для сравнения острых поведенческих эффектов ибогаина, IBG и TBG, личинки рыб данио в течение 1 часа обрабатывали, а затем количественно определяли их двигательную активность во время комплекса световых и акустических стимулов, как описано ранее (фиг. 8). С увеличением концентрации ибогаин, норибогаин и ингибиторы hERG галоперидол, сертиндол и терфенадин становятся более фенотипически отличными от контроля по среде, и одновременно ближе напоминают летальный контроль (эвгенол, $100 \mu M$) (фиг. 9). При наивысших испытанных концентрациях ($200 \mu M$) норибогаин и токсичный пестицид (эндосульфат) фенотипически соответствовали летальному контролю. Напротив, IBG и TBG не продуцировали этот фенотип. Подход машинного обучения показал, что при самых высоких концентрациях IBG и TBG вызывали реакции движения, которые были более похожи на контроль по среде, чем на контроль с ибогаином, норибогаином или летальный контроль (фиг. 2G). Это предполагает, что новые соединения имеют превосходные профили краткосрочной безопасности.

25 [0187] Поскольку известно, что ибогаин вызывает судороги в очень высоких дозах, оценивали судорожный потенциал с использованием личинок рыб данио, экспрессирующих GCaMP5. Ни ибогаин, ни TBG не вызывали чрезмерной нейронной активности, что наблюдалось после лечения известным соединением, индуцирующим судороги, пентилентетразолом (PTZ) (фиг. 10).

30 [0188] Наконец, в хорошо известном анализе эмбриофетальной токсичности у рыб данио, ибогаин ($100 \mu M$) значительно увеличивал пороки развития и смертность через 2 и 5 дней после оплодотворения (дпо), соответственно (фиг. 2H и фиг. 2I). В оба момента времени соотношение жизнеспособных и нежизнеспособных рыб значительно

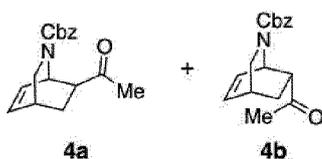
отличалось от контроля по среде (точный критерий Фишера, $p < 0,0001$). Животные, получавшие ибобаин, страдали от многочисленных пороков развития. Обработка норибогаином приводила к большей выживаемости, но у большинства животных наблюдались желточный мешок и/или отеки перикарда. Напротив, обработка как IBG, так и TBG (100 μM) приводила к значительно меньшему количеству нежизнеспособных рыб, чем обработка ибобаином или норибогаином при 2 и 5 дпо (точный критерий Фишера, $p = < 0,0001$ для ибобаина по сравнению с IBG и ибобаином по сравнению с TBG при 2 и 5 дпо; $p = < 0,0001$ для норибогаина по сравнению с IBG при 2 и 5 дпо и норибогаина по сравнению с TBG при 2 дпо; $p = 0,0083$ для NOR по сравнению с TBG при 5 дпо). Кроме того, эффекты индуцированных соединением пороков развития и/или смерти были зависимыми как от времени (**фиг. 2J**), так и от концентрации (**фиг. 11**). Важно отметить, что снижение концентрации TBG со 100 до 66 μM приводило к доле жизнеспособных и нежизнеспособных рыб, которая была статистически неотличима от контроля по среде после 5 дпо (точный критерий Фишера, $p = 0,3864$).

[0189] Для валидации мишеней IBG и TBG проводили панель функциональных анализов серотонина (5-НТ) и опиоидных рецепторов, оценивающих каноническую передачу сигналов GPCR. В отличие от норибогаина, IBG и TBG демонстрировали слабую или отсутствующую активность опиоидного агониста (**фиг. 12** и **фиг. 13**). Однако IBG и TBG продемонстрировали мощную агонистическую активность в отношении рецепторов 5-НТ_{2A} человека (**фиг. 2K**) и мыши (**фиг. 12**). Многие агонисты 5-НТ_{2A}, такие как 5-МеО-DMT, также являются агонистами рецепторов 5-НТ_{2B}, которые могут приводить к сердечной вальвулопатии. К счастью, IBG и TBG действуют в качестве антагонистов на рецепторах 5-НТ_{2B} (**фиг. 2K**). При профилировании по рецептору 5-НТ оба соединения демонстрировали различные профили по сравнению с 5-МеО-DMT (**фиг. 12**, **фиг. 13** и **фиг. 14**), включая более слабую активность агониста 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2C}. На самом деле, IBG и TBG демонстрируют более селективные и потенциально более безопасные профили, чем менее конформационно рестриктированные 5-МеО-DMT с сильным предпочтением активации рецепторов 5-НТ_{2A} по сравнению с аналогичными рецепторами 5-НТ или опиоидными рецепторами.

Пример 2. Соединения 4a и 4b

[0190] К раствору пиридина (10,0 г, 126,4 ммоль, 1,0 экв.) и боргидрида натрия (4,8 г, 126,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (56 мл, 2,3 М) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли бензилхлорформиат

(18,0 мл, 21,6 г, 126,4 ммоль, 1,0 экв.) путем медленного добавления по каплям. Наблюдалось выделение газа. Смесь перемешивали в течение 3 часов при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, разбавляли Et_2O (100 мл) и H_2O (50 мл) и нагревали до комнатной температуры. Водный слой экстрагировали Et_2O (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 x 50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного масла. Продукт пропускали через тонкий слой силикагеля с использованием гексана: EtOAc (95:5) в качестве элюента. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После продувки азотом в колбу добавляли метилвинилкетон (10,5 мл, 126,4 ммоль, 1,0 экв.) и чистый раствор нагревали до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли MeOH (250 мл) с последующим добавлением 25 % масс./масс. водного NaOMe (2,4 мл, 8,9 ммоль, 0,07 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, гасили с помощью H_2O (5 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (250 мл) и затем промывали H_2O (100 мл), а затем солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3:1 гексан: EtOAc), в результате чего получали прозрачное масло, содержащее смесь **4a** и **4b** (26,5 г, 73 % в течение 3 стадий, ~1:1 экзо:эндо в виде смеси ротамеров).



20

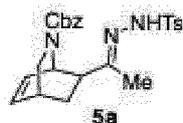
[0191] ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,4-7,2 (м, 5H), 6,57-6,23 (м, 2H), 5,22-4,94 (м, 3H), 3,33 (т, 1H, $J = 10,3$ Гц), 3,18-2,58 (м, 3H), 2,35-2,05 (м, 3H), 1,91-1,66 (м, 1H), 1,64-1,23 (м, 1H) м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3060, 2957, 2878, 1699, 1417, 1366, 1337, 1300, 1279, 1113, 764, 699 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES^+) вычисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]$ 286,14 обнаружено 286,22.

25

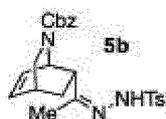
Пример 3. Соединения 5a и 5b

[0192] К смеси **4a** и **4b** (4,8 г, 17,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (13 мл, 1,3 М) добавляли пара-толуолсульфонилгидразид (3,16 г, 17,0 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15–20 часов до тех пор, пока исходное вещество не

было израсходовано, как определяли с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли Et₂O (20 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин. Белый осадок фильтровали и промывали Et₂O (4 x 5 мл) с получением **5b**. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 5:1 1:→ 1:1 гексан:EtOAc), в результате чего получали **5a** (75 %; экзо = 5,88 г, эндо = 7,33 г, смесь экзо и эндо = 2,62 г).



[0193] Выделено в виде твердого вещества белого цвета (5,88 г, смесь ротамеров); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,80 (дд, 2H, J = 20,1, 8,3 Гц), 7,43-7,26 (м, 4H), 7,25-7,11 (м, 3H), 6,49-6,36 (м, 2H), 5,10 (дд, 1H, J = 36,0, 12,3 Гц), 4,80-4,57 (м, 2H), 3,02 (дд, 1H, J = 10,0, 2,1 Гц), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,48-2,13 (м, 5H), 1,89 (с, 2H), 1,59 (с, 1H), 1,47 (с, 1H), 1,39-1,27 (м, 1H) м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3207, 2952, 2876, 1675, 1418, 1368, 1337, 1303, 1258, 1165, 1117, 1030, 917, 813, 763, 705, 667, 552 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₂₄H₂₈N₂O₄S [M + H] 454,18 обнаружено 454,33.

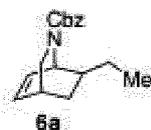


[0194] Выделено в виде твердого вещества белого цвета (7,33 г, смесь ротамеров); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,79 (т, 2H, J = 8,9 Гц), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,09 (д, 1H, J = 8,0 Гц), 6,21 (т, 1H, J = 7,3 Гц), 6,08-6,00 (м, 1H), 5,23-5,05 (м, 2H), 4,93-4,82 (м, 1H), 3,33-3,23 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,93-1,46 (м, 6H) м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3105, 2939, 2878, 1671, 1446, 1420, 1372, 1338, 1322, 1298, 1280, 1262, 1241, 1167, 1176, 932, 918, 818, 804, 724, 770, 670, 550 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₂₄H₂₈N₂O₄S [M + H] 454,18 обнаружено 454,33.

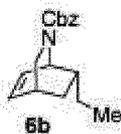
25

Пример 4. Соединения 6a и 6b

[0195] К раствору **5a** или **5b** (3,78 г, 8,35 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (16,7 мл, 2 М) добавляли цианоборогидрид натрия (2,1 г, 33,4 ммоль, 4 экв.) и паратолуолсульфоновую кислоту (159 мг, 0,835 ммоль, 0,1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали циклогексаном (5 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл) перед высушиванием над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением либо **6a**, либо **6b**.



10 **[0196]** Выделено в виде прозрачного масла (2,01 г, 57 %, смесь ротамеров); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,41-7,27 (м, 5H), 6,55-6,38 (м, 1H), 6,33 (кв, 1H, J = 7,7 Гц), 5,22-5,02 (м, 2H), 4,58 (д, 1H, J = 6,1 Гц), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,75-2,58 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,53-1,30 (м, 3H), 1,05-0,98 (м, 1H), 0,98-0,84 (м, 3H) м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3052, 2957, 2873, 1699, 1417, 1335, 1295, 1106, 986, 764, 699 см⁻¹; ЖХ-
15 МС (ES⁺) вычисл. для C₁₇H₂₁NO₂ [M + H] 272,17 обнаружено 272,29.

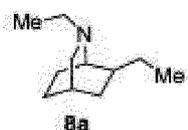


20 **[0197]** Выделяли в виде прозрачного масла (2,66 г, 62 %, смесь ротамеров); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,39-7,26 (м, 5H), 6,42-6,22 (м, 2H), 5,18-5,08 (м, 2H), 4,73-4,55 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,77-2,62 (м, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,28-1,11 (м, 1H), 1,05-0,82 (м, 5H) м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3052, 2958, 2931, 2874, 1699, 1416, 1333, 1301, 1276, 1111, 977, 977, 766, 698 см⁻¹. ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₇H₂₁NO₂ [M + H] 272,17 обнаружено 272,29.

Пример 5. Соединения 8a и 8b

25 **[0198]** Раствор **6a** или **6b** (132 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (0,5 мл, 1,9 М) нагревали до 55 °С перед добавлением боргидрида натрия (165 мг, 4,37 ммоль, 4,6 экв.). Наблюдалось выделение газа. Смесь перемешивали при 55 °С в течение 10 часов, разбавляли H₂O (2 мл), охлаждали до 0 °С и подщелачивали твердым NaOH (до pH = 14).

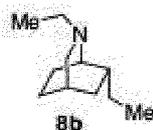
Водный слой экстрагировали Et₂O (4 x 10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100:1 ДХМ:MeOH с 0,5 % NH₄OH) с получением продукта.



5

[0199] Выделено в виде масла желтого цвета (12 мг, 7 %); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 3,05-2,96 (м, 1H), 2,47 (кв, 2H, J = 7,2 Гц), 2,37 (т, 1H, J = 2,4 Гц), 2,20 (дт, 1H, J = 9,3, 1,5 Гц), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,64-1,58 (м, 1H), 1,56-1,36 (м, 5H), 1,32-1,23 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 1H), 1,00 (т, 3H, J = 7,2 Гц), 0,86 (т, 3H, J = 7,1 Гц) м.д.; ¹³С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 56,67, 51,92, 49,18, 40,36, 32,76, 27,15, 26,89, 25,34, 21,52, 134, 11,98 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 2955, 2926, 2857, 2793, 1458, 1372, 1259, 1100, 1048, 799 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₁H₂₁N [M + H] 168,18 обнаружено 168,33.

10



[0200] Выделено в виде желтого масла (71,5 мг, 47 %); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 2,76 (дт, 1H, J = 9,8, 2,7 Гц), 2,65-2,46 (м, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 1,91-1,70 (м, 3H), 1,66-1,55 (м, 3H), 1,47-1,37 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 2H), 1,07 (д, 3H, J = 14,4 Гц), 0,99 (дт, 1H, J = 6,3, 2,2 Гц), 0,88 (т, 3H, J = 7,4 Гц) м.д.; ¹³С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 55,71, 52,90, 49,55, 35,32, 32,94, 27,67, 26,63, 25,30, 20,02, 13,47, 12,19 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 2958, 2931, 2872, 2860, 2792, 1464, 1371, 1217, 1161, 1094, 819, 756 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₁H₂₁N [M + H] 168,17 обнаружено 168,25.

20

Пример 6. Получение 5-замещенных триптофолов

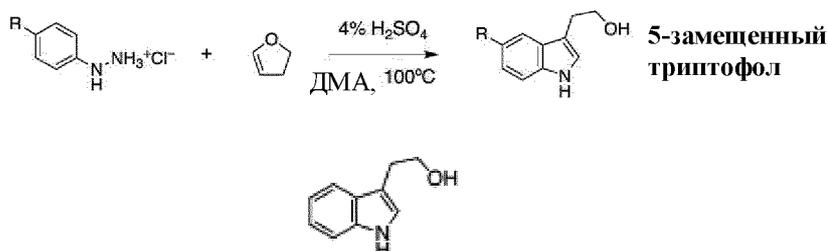
[0201] **Общий способ получения гидразинов.** Большинство гидразинов были коммерчески доступны, однако 4-йод- и 4-бензилоксигидразины были синтезированы самостоятельно в соответствии с следующей методикой. 0,5 М раствор 4-замещенного анилина (3,99 ммоль, 1 экв.) в водной концентрированной HCl охлаждали до 0 °C перед добавлением 2,0 М водного NaNO₂ (3,91 ммоль, 0,98 экв.). Раствор перемешивали в течение 20 мин при 0 °C. Затем добавляли раствор SnCl₂·2H₂O (10,4 ммоль, 2,6 экв.),

25

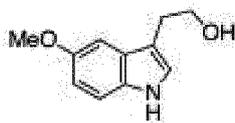
растворенного в концентрированной водной HCl (2,4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревали до комнатной температуры, фильтровали и промывали H₂O и Et₂O. Твердое вещество высушивали при пониженном давлении и сразу же использовали без дополнительной очистки.

- 5 **[0202]** Все 5-замещенные триптофолы получали из соответствующих 4-замещенных гидразинов, как описано в настоящем изобретении.

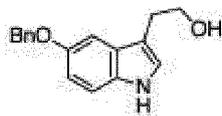
Общая схема:



- 10 **[0203]** Раствор фенилгидразина (0,5 г, 3,46 ммоль, 1 экв.) в 10 мл смеси 1:1 ДМА и 4 % водного раствора H₂SO₄ нагревали до 100 °С. К указанному раствору добавляли 1,2-дигидрофуран (0,29 мл, 266 мг, 3,8 ммоль, 1,1 экв.) путем добавления по каплям. Полученную смесь перемешивали при 100 °С до тех пор, пока исходный материал не
- 15 охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (5 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5 % водным раствором LiCl (15 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и H₂O (15 мл) перед высушиванием над Na₂SO₄. Полученный продукт очищали с
- 20 триптофол в виде коричневого твердого вещества (258 мг, 92 %); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,23 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 1H), 7,36 (д, 1H, J = 8,1 Гц), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,15 (тд, 1H, J = 7,6, 7,1, 1,0 Гц), 7,09-7,00 (м, 1H), 3,91 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 3,04 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 1,86 (с, 1H) м.д.; ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 136,47, 127,44, 122,54, 122,23, 119,49, 118,86, 112,27, 111,26, 62,64, 28,77 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3390, 3322,
- 25 3059, 2933, 2905, 2863, 1456, 1424, 1352, 1338, 1229, 1094, 1045, 1005, 738, 591 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₀H₁₁NO [M + H] 162,09 обнаружено 162,21.



[0204] Раствор пара-МеО-фенилгидразина (2 г, 11,45 ммоль, 1 экв.) в 32,6 мл смеси 1:1 ДМА и 4 % водного раствора H_2SO_4 нагревали до 100 °С. К указанному раствору по каплям добавляли 1,2-дигидрофуран (0,95 мл, 0,883 г, 12,6 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100 °С до тех пор, пока исходный материал не был израсходован, как определяли с помощью ТСХ (~5 ч). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (4 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5 % водным раствором LiCl (20 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и H_2O (20 мл) перед высушиванием над Na_2SO_4 . Полученный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 3:1 → 1:1 гексан:EtOAc) с получением целевого продукта в виде желтого масла (1,71 г, 78 %); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,01 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,06 (д, 2H, J = 2,5 Гц), 6,88 (дд, 1H, J = 8,8, 2,4 Гц), 3,90 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,01 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 1,70 (с, 1H) м.д.; ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100 МГц) δ 154,09, 131,70, 127,91, 123,46, 112,45, 112,09, 111,97, 100,76, 62,67, 56,06, 28,82 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3409, 2938, 2831, 1624, 1584, 1486, 1456, 1440, 1214, 1067, 1043, 922, 798 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES+) вычисл. для $C_{11}H_{13}NO_2$ [M + H] 192,10 обнаружено 192,27.



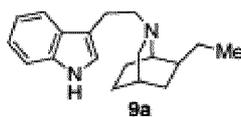
[0205] Раствор пара-BnO-фенилгидразина (398 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в 4,54 мл смеси 1:1 ДМА и 4 % водного раствора H_2SO_4 нагревали до 100 °С. К указанному раствору добавляли 1,2-дигидрофуран (0,13 мл, 123 мг, 1,75 ммоль, 1,1 экв.) путем добавления по каплям. Полученную смесь перемешивали при 100 °С до тех пор, пока исходный материал не был израсходован, как определяли с помощью ТСХ (~3 ч). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (4 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5 % водным раствором LiCl (10 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и H_2O (2 x 10 мл), после чего высушивали над Na_2SO_4 . Полученный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 3: 1 → 1:1 гексан:EtOAc) с получением целевого продукта в виде коричневого масла (160 мг, 38 %); 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,95 (с, 1H), 7,49 (д, 2H, J = 7,4 Гц), 7,43-7,30 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,06 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 6,96 (дд, 1H, J = 8,8, 2,4

Гц), 5,12 (с, 2H), 3,89 (т, 2H, J = 6,3 Гц), 3,00 (т, 2H, J = 6,3 Гц), 1,59 (с, 1H) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 153,25, 137,61, 131,79, 128,53, 127,85, 127,82, 127,63, 123,34, 113,13, 112,13, 111,94, 102,44, 71,44, 62,57, 62,57, 28,77 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3419, 3062, 3032, 2929, 2878, 1624, 1582, 1483, 1454, 1381, 1293, 1219, 1194, 1064, 1043, 1025, 797, 740, 698 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₇H₁₈NO₂ [M + H] 268,13 обнаружено 268,24.

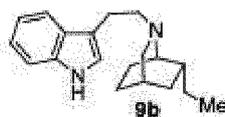
Пример 7. Соединения 9a и 9b

[0206] Сначала гидроксильные группы триптофолов, показанные выше, превращали в йодиды. Для осуществления этого превращения раствор иода (251 мг, 0,99 ммоль, 1,4 экв.) и трифенилфосфина (260 мг, 0,99 ммоль, 1,4 экв.) в ДХМ (2,75 мл, 0,25 М) охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли триптофол (0,71 ммоль, 1,0 экв.). Раствор перемешивали до тех пор, пока исходный материал не был израсходован, как определяли с помощью ТСХ (~5 ч). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением алкилиодида, который сразу же использовали без дополнительной очистки.

[0207] В отдельной колбе смесь **6a** или **6b** (271 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 10 % Pd/C (85 мг, 0,08 ммоль, 0,08 экв.) перемешивали в MeOH (5 мл, 0,2 М) в атмосфере N₂. Колбу затем продували газообразным H₂ и интенсивно перемешивали в атмосфере H₂ до тех пор, пока исходное вещество не было израсходовано, как определяли при помощи ТСХ (~3 ч). Смесь фильтровали через слой целита, который промывали 50 мл MeOH, содержащего 1 % водный NH₄OH. Затем фильтрат высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного масла. Масло немедленно растворяли в ДМФ (2,5 мл, 0,4 М) и добавляли в колбу, содержащую неочищенный алкилиодид (271 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв., полученный, как описано выше) и твердый NaHCO₃ (168 мг, 2 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 20 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 1М водным Na₂CO₃ (15 мл) и EtOAc (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (10 мл), 5 % водным LiCl (10 мл) и соевым раствором (10 мл), после чего высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100:1 ДХМ:MeOH с 0,5 % NH₄OH).

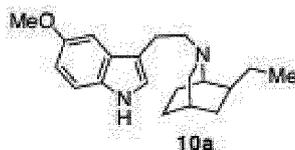


[0208] Выделено в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (30 мг, 24 %, 2 стадии); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,35 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,05 (д, 1H, $J = 1,8$ Гц), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,96-2,72 (м, 4H), 2,49 (с, 1H), 2,36 (д, 1H, $J = 9,2$ Гц), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,63-1,42 (м, 5H), 1,40-1,31 (м, 1H), 1,24-1,16 (м, 1H), 0,90 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 Гц), δ 136,29, 127,83, 121,84, 121,65, 119,13, 119,04, 115,21, 111,15, 56,89, 56,82, 53,30, 40,62, 32,87, 27,44, 26,95, 25,35, 24,40, 21,97, 12,04 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3418, 3170, 3055, 2930, 2860, 2798, 1456, 1357, 1228, 1147, 1092, 740 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES+) вычисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]$ 283,22 обнаружено 283,35.



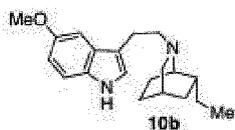
[0209] Выделено в виде желтовато-коричневого твердого вещества (66 мг, 23 %, 2 стадии); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,35 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц), 7,19 (т, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,12 (т, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,07-7,03 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 1,97-1,78 (м, 3H), 1,73-1,56 (м, 3H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,36-1,26 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 1H), 0,89 (т, 3H, $J = 7,4$ Гц) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц), δ 136,37, 127,73, 122,03, 121,65, 119,30, 119,10, 114,97, 111,21, 57,30, 56,20, 53,91, 35,48, 32,92, 27,68, 26,67, 25,26, 24,39, 20,15, 12,19 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3416, 3139, 3055, 2926, 2858, 2823, 1456, 1354, 1231, 1112, 1088, 738 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES+) вычисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]$ 283,22 обнаружено 283,35.

Пример 8. Соединения 10a и 10b



[0210] Выделено в виде аморфного коричневого твердого вещества (71,2 мг, 44 %, 2 стадии); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,05 (с, 1H), 7,23 (д, 1H, $J = 8,7$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J =$

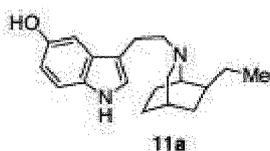
2,0 Гц), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,86 (дд, 1H, J = 8,8, 2,3 Гц), 3,88 (с, 3H), 3,27-3,12 (м, 1H), 2,96-2,76 (м, 4H), 2,54 (с, 1H), 2,37 (д, 1H, J = 9,3 Гц), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,65-1,43 (м, 5H), 1,42-1,33 (м, 1H), 1,28-1,16 (м, 1H), 0,91 (т, 3H, J = 7,1 Гц) м.д.; ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 153,91, 131,50, 128,16, 122,60, 114,58, 111,97, 111,87, 101,05, 56,85, 56,57, 56,13, 53,35, 40,43, 32,66, 27,38, 26,78, 25,15, 24,20, 21,90, 12,03 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3415, 3045, 2931, 2860, 2828, 1624, 1585, 1485, 1456, 1215, 1172, 1064, 1032, 796 см⁻¹; ЖХ-МС (ES+) вычисл. для C₂₀H₂₉N₂O [M + H] 313,23 обнаружено 313,34.



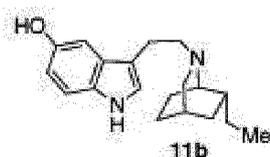
10 [0211] Выделено в виде аморфного коричневого твердого вещества (56 мг, 18 %, 2 стадии); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,67 (с, 1H), 7,23 (д, 1H, J = 8,8 Гц), 7,08 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,00 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 6,86 (дд, 1H, J = 8,8, 2,4 Гц), 3,85 (с, 3H), 3,02-2,93 (м, 3H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,02-1,83 (м, 3H), 1,75-1,59 (м, 3H), 1,55-1,44 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 2H), 1,07 (м, 1H), 0,92 (т, 3H, J = 7,4 Гц) м.д.; ¹³ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 153,77, 131,57, 127,99, 122,66, 114,24, 114,21, 111,94, 100,83, 57,10, 56,10, 55,99, 53,63, 35,34, 32,87, 27,58, 26,60, 25,23, 24,32, 20,10, 12,14 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3412, 3041, 2930, 2871, 2827, 1625, 1586, 1486, 1456, 1216, 1173, 1064, 1032, 795 см⁻¹; ЖХ-МС (ES+) вычисл. для C₂₀H₂₉N₂O [M + H] 313,23 обнаружено 313,34.

20 Пример 9. Соединение 11a и 11b

[0212] Сначала синтезировали 5-бензилокси-изохиноклидин, как описано выше. Затем этот исходный материал (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (1,3 мл, 0,2 М), содержащем 10 % Pd/C (22 мг, 0,02 ммоль, 0,08 экв.), в атмосфере N₂. Колбу затем продували газообразным H₂ и интенсивно перемешивали в атмосфере H₂ до тех пор, пока исходное вещество не было израсходовано, как определяли при помощи ТСХ (~24 ч). Смесь фильтровали через слой целита, который промывали 50 мл MeOH, содержащего 1 % водный NH₄OH. Фильтрат затем высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (30:1 ДХМ:MeOH с 1 % NH₄OH)



[0213] Выделено в виде желто-коричневой пены (32 мг, 41 %, 3 стадии); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,96 (с, 1H), 7,14 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц), 6,94 (с, 1H), 6,83 (д, 1H, $J = 1,8$ Гц), 6,80-6,72 (дд, 1H, $J = 8,6, 1,8$ Гц), 5,74 (уш. с, 1H), 3,13 (дт, 1H, $J = 9,2, 2,9$ Гц), 2,93-2,71 (м, 4H), 2,56-2,49 (м, 1H), 2,35 (д, 1H, $J = 9,5$ Гц), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,63-1,40 (м, 5H), 1,39-1,17 (м, 2H), 0,88 (т, 3H, $J = 7,1$ Гц) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 149,82, 131,40, 128,36, 122,85, 114,05, 112,26, 111,91, 103,71, 56,99, 56,59, 53,67, 40,64, 32,59, 27,43, 26,66, 25,01, 23,95, 22,08, 12,17 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3400, 3278, 2929, 2860, 1625, 1581, 1456, 1362, 1186, 1092, 936, 796, 754 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES $^+$) вычисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ [M + H] 299,21 обнаружено 299,34.



[0214] Выделено в виде желтовато-коричневой пены (20 мг, 15 %, 3 стадии); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 МГц) δ 7,98 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц), 6,94 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, $J = 2,0$ Гц), 6,78 (дд, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Гц), 3,03-2,92 (м, 4H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 3H), 1,69 (с, 1H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,48-1,41 (м, 1H), 1,35-1,19 (м, 3H), 1,05-0,99 (м, 1H), 0,83 (т, 3H, $J = 7,4$ Гц) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 150 МГц) δ 150,66, 131,34, 128,18, 122,68, 113,51, 113,03, 112,03, 103,77, 57,33, 55,57, 54,52, 34,85, 32,65, 27,52, 26,35, 24,90, 24,01, 19,49, 12,09 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) частота 3402, 3286, 2924, 2857, 1625, 1581, 1456, 1377, 1208, 1080, 936, 795, 751 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES $^+$) вычисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ [M + H] 299,21 обнаружено 299,34.

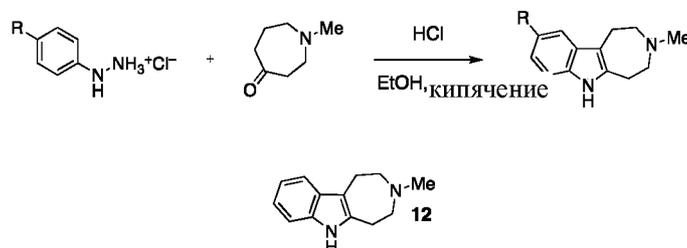
Пример 10. Соединение 12

[0215] К раствору 4-замещенного фенилгидразина гидрохлорида (1,0 ммоль) в EtOH (0,1 М) добавляли гидрохлорид 1-метилазепан-4-она (164 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), а затем концентрированную водную HCl (0,5 мл, 6,0 ммоль, 6,0 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Маслянистый остаток растворяли в ДХМ (~25 мл) и подщелачивали 1 М водным NaOH (~20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные

органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20:1 ДХМ:MeOH с 0,5 % NH_4OH).

Общая схема:

5

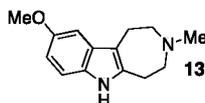


[0216] Выделено в виде коричневого твердого вещества (127 мг, 64 %); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,78 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,28 (д, 1H, $J = 1,6$ Гц), 7,15-7,05 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 4H), 2,92-2,82 (м, 4H), 2,53 (с, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 136,10, 134,68, 129,05, 121,12, 119,36, 117,74, 112,89, 110,44, 58,05, 56,30, 46,16, 28,59, 23,95 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3140, 3055, 3032, 2904, 2829, 2756, 1451, 1337, 739 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES^+) вычисл. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2$ [M + H] 201,14 обнаружено 201,33.

10

Пример 11. Соединение 13

15

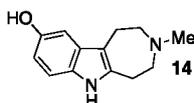


20

[0217] Выделено в виде светло-коричневого твердого вещества (146 мг, 63 %); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,74 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, $J = 8,7$ Гц), 6,92 (д, 1H, $J = 2,4$ Гц), 6,77 (дд, 1H, $J = 8,7, 2,4$ Гц), 3,85 (с, 3H), 2,98-2,82 (м, 8H), 2,53 (с, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 154,13, 137,12, 129,79, 129,40, 112,70, 111,15, 110,91, 100,13, 58,04, 56,29, 56,11, 46,15, 28,61, 24,00 м.д. ИК (Smart iTX Diamond) ν 3136, 3035, 2924, 2882, 2822, 1594, 1451, 1215, 1107, 1035, 837, 791 cm^{-1} ; ЖХ-МС (ES^+) вычисл. для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ [M + H] 231,15 обнаружено 231,32.

Пример 12. Соединение 14

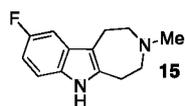
25



[0218] Синтезирован из *para*-бензилоксигидразина с последующим гидрогенолизом бензильной группы. После циклизации индола по Фишеру бензилокси-индол добавляли

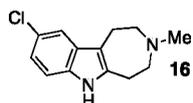
к смеси 10 % Pd/C (0,08 экв.) в MeOH (4,6 мл) в атмосфере N₂. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, фильтровали через тонкий слой целита и промывали 50 мл метанола и 1 % гидроксида аммония. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении до коричневого масла. Целевой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (30:1 ДХМ:MeOH с 0,5 % NH₄OH) с получением белого кристаллического твердого вещества (80 мг, 40 %, две стадии). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц) δ 10,32 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 6,99 (д, 1H, *J* = 8,5 Гц), 6,65 (д, 1H, *J* = 2,2 Гц), 6,47 (дд, 1H, *J* = 8,5, 2,2 Гц), 2,87-2,79 (м, 2H), 2,70-2,68 (м, 6H), 2,39 (с, 3H) м.д.; ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆, 100 МГц) δ 150,18, 137,63, 129,39, 129,05, 111,02, 110,58, 110,00, 101,62, 57,95, 56,14, 45,80, 27,76, 23,70 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3391, 3273, 3047, 2927, 1590, 1455, 1200, 1111, 928, 8407, 79, 735 см⁻¹. ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₃H₁₇N₂O [M + H] 217,13 обнаружено 217,32.

Пример 13. Соединение 15



15 [0219] Выделено в виде твердого вещества желтого цвета (97 мг, 88 %); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,79 (с, 1H), 7,16 (дд, 1H, *J* = 8,8, 4,4 Гц), 7,09 (дд, 1H, *J* = 9,77, 2,37 Гц), 6,84 (тд, 1H, *J* = 9,0, 2,4 Гц), 3,01-2,92 (м, 2H), 2,91-2,80 (м, 6H), 2,52 (с, 3H) м.д. ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 158,01 (д, *J* = 233,9 Гц), 138,24, 131,12, 129,50 (д, *J* = 9,5 Гц), 113,23 (д, *J* = 4,6 Гц), 110,90 (д, *J* = 9,7 Гц), 109,11 (д, *J* = 26,3 Гц), 102,86 (д, *J* = 23,4 Гц), 57,95, 56,19, 46,21, 28,77, 24,09 м.д. ИК (Smart iTX Diamond) ν 3146, 3103, 3040, 2929, 2880, 2809, 2753, 1584, 1453, 1169, 1103, 932, 855, 794, 767, 749 см⁻¹. ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₃H₁₆FN₂ [M + H] 219,13 обнаружено 219,31.

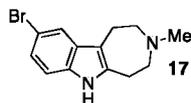
Пример 14. Соединение 16



25 [0220] Выделено в виде желтого твердого вещества (89 мг, 62 %); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,99 (с, 1H), 7,41 (д, 1H, *J* = 1,7 Гц), 7,14 (д, 1H, *J* = 8,5 Гц), 7,04 (дд, 1H, *J* = 8,5, 1,9 Гц), 2,98-2,79 (м, 8H), 2,52 (с, 3H) м.д.; ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 137,82, 133,01, 130,16, 125,00, 121,13, 117,33, 112,68, 111,37, 57,84, 56,08, 46,04, 28,55, 23,85 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3128, 3085, 3020, 2922, 2849, 2736, 2694, 1446, 1361, 1316, 1052,

917, 851, 783, 718, 601 cm^{-1} . ЖХ-МС (ES^+) вычисл. для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] 235,10 обнаружено 235,30.

Пример 15. Соединение 17

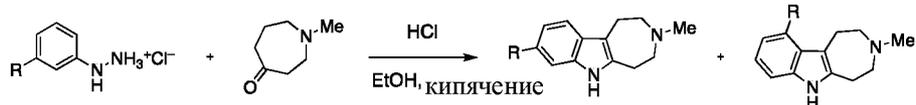


5 [0221] Выделено в виде коричневого твердого вещества (161 мг, 65 %); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,93 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, $J = 1,24$ Гц), 7,17 (дд, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Гц), 7,10 (д, 1H, $J = 8,5$ Гц), 2,99-2,77 (м, 8H), 2,52 (с, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 137,66, 133,27, 130,84, 123,71, 120,45, 112,66, 112,58, 111,82, 57,86, 56,11, 46,12, 28,62, 23,91 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3126, 3082, 3020, 2922, 2848, 2733, 1575, 1450, 1316, 10
10 1113, 1046, 914, 852, 781, 739, 594 cm^{-1} . ЖХ-МС (ES^+) вычисл. для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] 279,05 обнаружено 279,22.

Пример 16. Соединение 18

[0222] Соединение 18 (TBG) получали аналогично соединениям 12–17 с небольшими
15 модификациями.

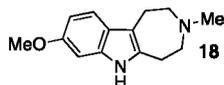
Общая схема:



[0223] К ледяному раствору 6 М HCl (15 мл) по каплям добавляли 3-метоксианилин (2,2 мл, 20,0 ммоль, 1,0 экв.). Затем NaNO_2 (1,520 г, 22,0 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в
20 H_2O (15 мл) и медленно добавляли к раствору. После перемешивания при 0 $^\circ\text{C}$ в течение 15 минут к раствору по каплям добавляли SnCl_2 (11,4 г, 60,0 ммоль, 3,0 экв.), растворенный в концентрированной водной HCl (15 мл). После перемешивания при 0 $^\circ\text{C}$ в течение 2,5 ч реакционную смесь фильтровали, промывали гексаном и высушивали при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.
25

[0224] К раствору гидрохлорида 3-метоксифенилгидразина (1,566 г, 9,0 ммоль, 3,0 экв.) в 0,1 М EtOH (30 мл) добавляли гидрохлорид 1-метилазепан-4-она (489 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.), а затем концентрированную водную HCl (1,0 мл, 12,0 ммоль, 4,0 экв.).

Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Маслянистый остаток растворяли в ДХМ (~25 мл) и подщелачивали 1 М водным NaOH (~20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6- и 4-замещенных индолов. 6-замещенный индол очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10:1 ДХМ:MeOH с 0,5 % NH₄OH).



[0225] Выделено в виде твердого вещества светло-желтого цвета (379 мг, 55%); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,67 (уш. с, 1H), 7,32 (д, 1H, J = 8,5 Гц), 6,80 – 6,73 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,98 – 2,83 (м, 8H), 2,53 (с, 3H) м.д.; ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 155,93, 135,33, 134,68, 123,59, 118,29, 112,53, 108,80, 94,66, 57,98, 56,34, 55,95, 45,93, 28,36, 23,91 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3153, 3121, 3073, 2940, 2879, 1628, 1458, 1197, 1033, 910, 834, 799 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₄H₁₉N [M+H] 231,15 обнаружено 231,36.

15

Пример 17. Методика получения соединения 13 • ½ фумарата

[0226] Фумаровую кислоту (116 мг, 1,0 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в герметичную пробирку, содержащую ацетон (12 мл). Раствор осторожно нагревали до полного растворения фумаровой кислоты. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли раствор свободного основания **13** (288 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 мл), и смесь охлаждали в морозильной камере в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном и высушивали при пониженном давлении с получением **13** • фумарата в виде соли 2:1 (220 мг, 61 %); ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,15 (д, 1H, J = 8,7 Гц), 6,92 (с, 1H), 6,72 (д, 1H, J = 8,7 Гц), 6,68 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,42-3,34 (м, 4H), 3,18 (т, 2H, J = 5,5 Гц), 3,10 (т, 2H, J = 5,5 Гц), 2,91 (с, 3H) м.д.; ¹³C ЯМР (CD₃OD, 100 МГц) δ 171,76, 155,37, 136,32, 135,55, 131,75, 129,59, 112,49, 112,31, 110,58, 100,58, 58,77, 56,70, 56,70, 56,27, 44,77, 25,09, 21,55 м.д. ИК (Smart iTX Diamond) ν 3384, 2979, 2924, 2297, 2822, 1695, 1551, 1353 1167, 982, 912, 802 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₄H₁₉N₂O [M+H] 231,15 обнаружено 231,36.

30 **Пример 18. Методика получения соединения 18 • фумарата**

[0227] Фумаровую кислоту (77 мг, 0,66 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в герметичную пробирку, содержащую ацетон (8 мл). Раствор осторожно нагревали до полного растворения фумаровой кислоты. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли раствор свободного основания **18** (193 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 мл), и смесь охлаждали в морозильной камере в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном и сушили при пониженном давлении с получением **18** • фумарата в виде соли 1:1 (187 мг, 64 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,28 (д, 1H, J = 8,7 Гц), 6,82 (с, 1H), 6,71 (с, 2H), 6,68 (д, 1H, J = 8,7 Гц), 3,79 (с, 3H), 3,54-3,45 (м, 4H), 3,22 (т, 2H, J = 5,3 Гц), 3,13 (т, 2H, J = 5,3 Гц), 3,00 (с, 3H) м.д.; ¹³C ЯМР (CD₃OD, 100 МГц) δ 170,71, 157,57, 137,23, 135,99, 133,23, 123,71, 118,86, 110,47, 110,10, 95,31, 58,62, 56,68, 55,99, 44,48, 24,77, 21,35 м.д.; ИК (Smart iTX Diamond) ν 3375, 3008, 2899, 2505, 1694, 1556, 1337, 1162, 10347, 814, 775 см⁻¹; ЖХ-МС (ES⁺) вычисл. для C₁₄H₁₉N₂O [M+H] 231,15 обнаружено 231,36.

Пример 19. Методика крупномасштабного получения соединения 18 • фумарата

[0228] К ледяному раствору водной 6 М HCl (30 мл) по каплям добавляли 3-метоксианилин (4,4 мл, 40,0 ммоль, 1,0 экв.). Затем NaNO₂ (3,040 г, 44,0 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в H₂O (30 мл) и медленно добавляли к раствору. После перемешивания при 0 °С в течение 15 минут к раствору по каплям добавляли SnCl₂ (22,8 г, 120,0 ммоль, 3,0 экв.), растворенный в концентрированной водной HCl (30 мл). После перемешивания при 0 °С в течение 2,5 ч, реакционную смесь фильтровали, промывали гексаном и высушивали при пониженном давлении с получением 3-метоксифенилгидразина гидрохлорида в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,4 г, 78 %), которое использовали без дополнительной очистки.

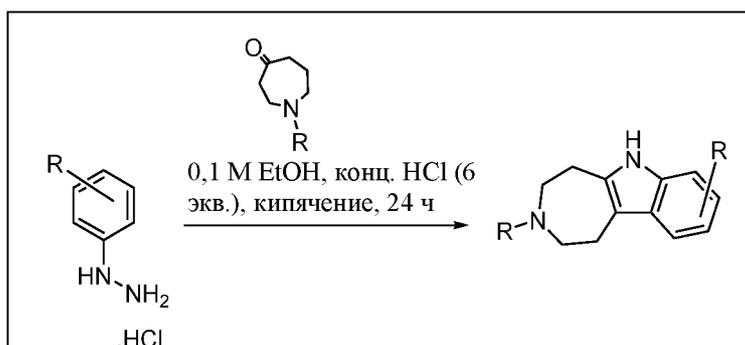
[0229] К раствору гидрохлорида 3-метоксифенилгидразина (4,802 г, 27,6 ммоль, 3,0 экв.) в 0,15 М EtOH (60 мл) добавляли гидрохлорид 1-метилазепан-4-она (1,5 г, 9,2 ммоль, 1,0 экв.), а затем концентрированную водную HCl (3,1 мл, 36,8 ммоль, 4,0 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Маслянистый остаток растворяли в ДХМ (~50 мл) и подщелачивали 1 М водным NaOH (~50 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6- и 4-замещенных индолов. Добавление EtOAc к смеси неочищенного продукта приводило к осаждению 6-

замещенного изомера, который выделяли посредством фильтрования. Маточный раствор концентрировали, и эту процедуру повторяли шесть раз до тех пор, пока не было собрано в общей сложности 1,028 г свободного основания табернанталога (49 %).

5 [0230] Затем фумаровую кислоту (408 мг, 3,5 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в герметичную пробирку, содержащую ацетон (20 мл). Раствор осторожно нагревали до полного растворения фумаровой кислоты. После охлаждения раствора до комнатной температуры по каплям добавляли раствор свободного основания 18 (1,028 мг, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5 мл) и смесь охлаждали в морозильной камере в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном и высушивали при
10 пониженном давлении с получением 18 • фумарата в виде соли 1:1 (1,055 г, 69 %).

Пример 20. Общая методика для примеров 21-24

Общая схема синтеза:



15

Общая методика:

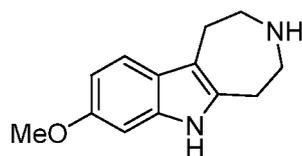
[0231] К раствору замещенного фенилгидразина гидрохлорида (1,0 ммоль) в EtOH (0,1 М) добавляли гидрохлорид 1-метилазепан-4-она (1,0 экв.), а затем концентрированную водную HCl (6,0 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов,
20 и ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

[0232] Процедура обработки и очистки: после завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Маслянистый остаток растворяли в ДХМ (~25 мл) и подщелачивали 1 М водным NaOH (~20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали
25 над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии с использованием 0,5 %

NH₄OH с различным % MeOH в CH₂Cl₂. Более чистые фракции, определенные с помощью ТСХ, упаривали, и затем полученный остаток разбавляли EtOAc и несколько раз промывали водой. Отделяли органический слой, затем упаривали и высушивали с получением чистого продукта.

- 5 [0233] Несколько соединений очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, и способы очистки указаны для соответствующих целевых соединений.

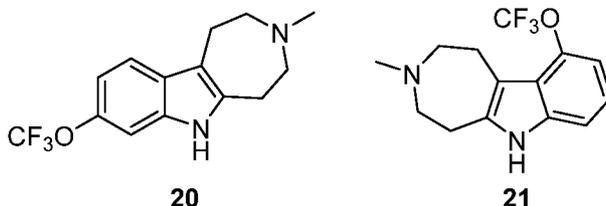
Пример 21. Соединение 19



19

- 10 [0234] Выход: 150 мг (8 %, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 99 %, m/z=217,1 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10,42 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,56 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,20 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=2,20, 8,56 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,87-2,91 (м, 4H), 2,79-2,82 (м, 2H), 2,68-2,72 (м, 2H).

Пример 22. Соединение 20 и Соединение 21



20

21

- 15 [0235] Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением фракции-1 и фракции-2. Фракция-2 представляет собой указанное выше слева соединение, по данным ¹H ЯМР, тогда как фракция-1 представляет собой указанное выше справа соединение.

[0236] Метод очистки методом препаративной ВЭЖХ:

- 20 Колонка для препаративной ВЭЖХ: Viridis VEN-2 EP OBD (250*19 мм, 5 мкм)
Подвижная фаза А: 0,1 % ДЭА в н-гексане
Подвижная фаза В: EtOH:MeOH (50:50)
Расход: 16,0 мл/мин
Таблица изократического элюирования:

Время	% А	% В
0	90	10
25	90	10

Растворители, применяемые для разбавления: Метанол/этанол

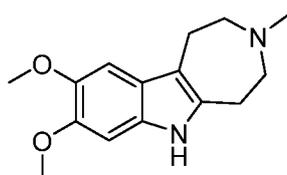
[0237] Соединение 20: Выход: 12,8 % (80 мг, бледно-коричневое твердое вещество).

ЖХ-МС: 99,2 %, $m/z=285,2$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,97 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,56$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=0,86$ Гц, 1H), 6,87-6,92 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 2H), 2,72-2,83 (м, 6H), 2,41 (с, 3H).

[0238] Соединение 21: Выход: 1,6 % (10 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС:

99,6 %, $m/z=285,2$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 11,20 (уш. с, 1H), 7,27 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,95$ Гц, 1H), 6,87 (уш. д, $J=7,09$ Гц, 1H), 2,97-3,00 (м, 2H), 2,91-2,94 (м, 2H), 2,69-2,73 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

Пример 23. Соединение 22



22

[0239] Метод очистки методом повторной ВЭЖХ:

Колонка для препаративной ВЭЖХ: X-select CSH C18 (250*19 мм), 5 мкм

15 Подвижная фаза А: Ацетонитрил

Подвижная фаза В: 0,05 % аммиака в H_2O

Расход: 15,0 мл/мин

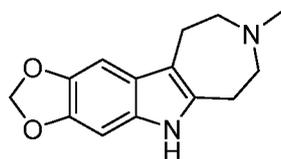
Таблица градиентного элюирования:

Время	% А	% В
0,01	20	80
3,00	20	80
20,00	30	70
24,00	30	70
24,10	100	0
30,00	100	0
30,10	20	80
35,00	20	80

20 Растворители, применяемые для разбавления: Ацетонитрил/MeOH

[0240] Выход: 15,6 % (30 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 99,6 %, $m/z=261,1$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,32 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,73 (д, $J=1,59$ Гц, 6H), 2,81-2,85 (м, 2H), 2,68-2,74 (м, 6H), 2,39 (с, 3H).

Пример 24. Соединение 23

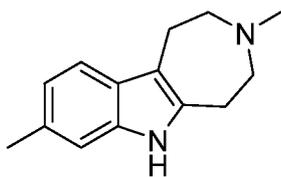


23

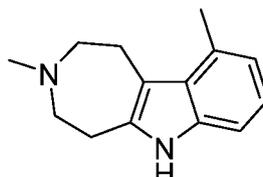
5

[0241] Выход: 220 мг (34 %, бледно-коричневое твердое вещество). ЖХ-МС: 100 %, $m/z=245,1$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,45 (уш. с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,79-2,82 (м, 2H), 2,68 (уш. с, 6H), 2,37 (с, 3H).

Пример 25. Соединение 24 и Соединение 25



24



25

10

[0242] Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением фракции-1 и фракции-2. Фракция 1 представляет собой # (слева) по данным 1H ЯМР, тогда как фракция 2 представляет собой # (справа).

15 **[0243]** Способ очистки методом препаративной ВЭЖХ:

Колонка для препаративной ВЭЖХ: Viridis VEN-2 EP OBD (250*19 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1 % ДЭА в н-гексане

Подвижная фаза В: EtOH:MeOH (50:50)

Расход: 16,0 мл/мин

20 Таблица изократического элюирования:

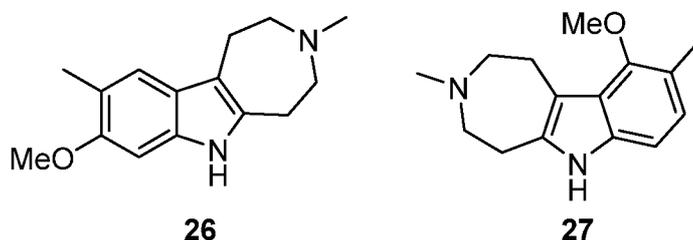
Время	% А	% В
0	97,2	2,8
25	97,2	2,8

Растворители, применяемые для разбавления: Метанол/этанол

[0244] Соединение 24: Выход: 9,1 % (80 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 98,7 %, $m/z=215,2$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,47 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,95$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,74 (дд, $J=0,98, 7,95$ Гц, 1H), 2,84-2,88 (м, 2H), 2,70-2,76 (м, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

5 **[0245] Соединение 25:** Выход: 3,4 % (30 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 95,8 %, $m/z=215,2$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,68 (уш. с, 1H), 7,05 (д, $J=7,95$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=7,52$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=7,09$ Гц, 1H), 3,10-3,14 (м, 2H), 2,89-2,92 (м, 2H), 2,81 (уш. с, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,46 (уш. с, 3H).

Пример 26. Соединение 26 и Соединение 27



10

[0246] Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением фракции-1 и фракции-2. Фракция-1 представляет собой # (справа) по данным 1H ЯМР, тогда как фракция-2 представляет собой # (слева).

15 **[0247]** Способ очистки методом препаративной ВЭЖХ:

Колонка для препаративной ВЭЖХ: Chiralpak IC (250*30 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1 % ДЭА в н-гексане

Подвижная фаза В: EtOH:MeOH (80:20)

Расход : 35,0 мл/мин

20 Таблица изократического элюирования:

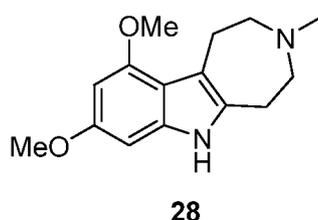
Время	% А	% В
0	90	10
20	90	10

Растворители, применяемые для разбавления: Метанол/этанол

25 **[0248] Соединение 26:** Выход: 24,6 % (160 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 100 %, $m/z=245,1$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,33 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,81-2,85 (м, 2H), 2,69-2,73 (м, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

[0249] **Соединение 27:** Выход: 3,1 % (20 мг, кремовое твердое вещество). ЖХ-МС: 100 %, $m/z=245,1$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,63 (с, 1H), 6,89 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,03-3,06 (м, 2H), 2,82-2,85 (м, 2H), 2,64-2,67 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

5 **Пример 27. Соединение 28**



[0250] **Соединение 28:** Выход: 4,7 % (30 мг, бледно-коричневое твердое вещество). ЖХ-МС: 96,2 %, $m/z=261,2$ $[M+H]^+$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,44 (с, 1H), 6,32 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,02-3,04 (м, 2H), 2,77-10 2,80 (м, 2H), 2,64 (уш. дд, $J=3,24, 6,17$ Гц, 4H), 2,35 (с, 3H).

Эффекты пластичности.

[0251] Воздействие на кортикальные нейроны эмбрионов крыс с помощью TBG приводило к повышенной сложности дендритной дуги через 6 дней *in vitro* (DIV6), как измерено с помощью анализа Шолля (фиг. 3А-С). Влияние TBG на дендритный рост, по-видимому, зависит от 5-НТ2А, поскольку предварительная обработка кетансеринем - антагонистом 5-НТ2А - полностью устраняет его эффекты (фиг. 3D), что дополнительно валидирует определение профиля рецептора *in vitro*. 15

[0252] В дополнение к стимулированию дендритного роста, TBG также увеличивает плотность дендритных шипиков в сопоставимой степени с ибogaином в зрелых кортикальных культурах (DIV20) (фиг. 3Е и фиг. 3F). Оценивали влияние TBG на динамику кортикальных дендритных шипиков *in vivo* с использованием транскраниальной 2-фотонной визуализации (фиг. 3G). Во-первых, шипики отображали на специфических дендритных локусах, определяемых по отношению к кровеносным сосудам и дендритным архитектурам. Затем животным системно вводили среду, TBG или галлюциногенный агонист 5-НТ2А 2,5-диметокси-4-иодамфетамин (DOI). Через 24 ч те же дендритные сегменты повторно визуализировали и количественно определяли количество полученных или потерянных шипиков. Ни TBG, ни DOI не влияли на 25

элиминацию шипиков. Оба соединения увеличивали образование шипиков в первичной сенсорной коре у мышей (**фиг. 3Н** и **фиг. 3I**).

5 **[0253]** Поскольку повышенная кортикальная структурная пластичность в передних отделах головного мозга опосредует устойчивые (>24 ч) антидепрессантоподобные эффекты кетамина и играет роль в терапевтических эффектах агонистов 5-HT_{2A}, оценивали влияние TBG на поведение в испытании на принудительное плавание (FST) (**фиг. 4А** и **фиг. 4В**). Сначала применяли предварительное испытание для индукции депрессивного фенотипа. Препараты вводили через 24 ч после предварительного
10 испытания, и FST выполняли через 24 ч и 7 дней после введения лекарственного средства. Как кетамин, так и TBG значительно снижали неподвижность через 24 ч после введения лекарственного средства.

[0254] Для оценки антиаддиктивного потенциала TBG была использована парадигма употребления алкоголя, которая моделирует поведение, связанное с сильным
15 употреблением алкоголя и пьянством у людей. Используя схему выбора из 2 флаконов (20 % этанол (об./об.), EtOH в сравнении с водой, H₂O), мышей подвергали повторяющимся циклам выпивки и абстиненции в течение 7 недель (**фиг. 4С**). Этот график приводит к сильному потреблению EtOH (11,44 ± 0,76 г/кг/24 часа), пьянству (3,89 ± 0,33 г/кг/4 часа) и генерирует содержание алкоголя в крови, эквивалентное содержанию алкоголя у людей, страдающих от расстройства, связанного с
20 употреблением алкоголя (AUD). Затем за 3 часа до сеанса питья вводили TBG или среду посредством внутрибрюшинной инъекции и контролировали потребление EtOH и H₂O (**фиг. 4С**). Как проиллюстрировано на **Фиг. 4D**, TBG надежно снижает пьянство в течение первых 4 часов у каждого животного (всего 19), уменьшая потребление EtOH. Влияния на потребление воды не наблюдалось (**фиг. 4D**). Потребление этанола было
25 ниже в течение по меньшей мере двух дней после введения TBG без влияния на потребление воды (**фиг. 4Е**). Аналогичные эффекты наблюдались ранее для ибобаина, что позволяет предположить, что TBG может быть высокоэффективным средством для лечения AUD.

Биологические протоколы.

30 **[0255] Анализ данных и статистика.** Воздействия были рандомизированы, и данные анализировались экспериментаторами, не знавшими условий воздействия. Статистические анализы проводили с применением GraphPad Prism (версия 8.1.2), если

не указано иное. Все сравнения были запланированы до проведения каждого эксперимента. Данные представлены как среднее \pm СОС, если не указано иное, со звездочками, указывающими * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$. На графиках показаны три квартильных значения распределения с усиками, простирающимися до точек, лежащих в пределах 1,5 МКИ (межквартильный интервал) нижнего и верхнего квартиля. Наблюдения, выходящие за пределы этого диапазона, отображаются независимо. На **фиг. 2В, 3С, 3D, 3F, 3I, 4В и 5В** воздействие соединения сравнивали с контролем VEN с использованием однофакторного ANOVA с апостериорным критерием Даннетта. Для **фиг. 2Е и F** время 0 ч и время 1 ч (до и после введения лекарственного средства, соответственно) сравнивали с использованием парного t-критерия. На **фиг. 2I и 11** воздействие соединения сравнивали с использованием точного критерия Фишера, и р-значения указаны в тексте. Для **Фиг. 4D** данные анализировали с помощью парного t-критерия. На **фиг. 4Е** данные анализировали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Сидака.

[0256] Лекарственные средства. Программа снабжения лекарственными средствами НИИ предоставляла ибобаина гидрохлорид (IBO) и норибогаин (NOR). Другие химические вещества были приобретены из коммерческих источников, такие как гидрохлорид кетамина (KET, Fagron), кетансерин (KETSN, ApexBio), эвгенол (Токуо Chemical Industries) и 5-гидрокситриптамин (Sigma-Aldrich). Фумаратную соль 5-метокси-*N,N*-диметилтриптамина (2:1, 5-MeO-DMT:фумаровая кислота) синтезировали самостоятельно, как описано ранее, и считали аналитически чистой на основании данных ЯМР и ЖХ-МС. Для экспериментов с культурой клеток, VEN = 0,1 % (исследования агонистов) или 0,2 % (исследования антагонистов) диметилсульфоксид качества для молекулярной биологии (Sigma-Aldrich). Для экспериментов *in vivo* VEN = физиологический раствор, соответствующий требованиям USP (0,9 %). Свободные основания использовали для всех клеточных экспериментов, в то время как фумаратные соли ибобаиналога и табернанталога использовали для исследований *in vivo*.

[0257] Животные. Все экспериментальные процедуры с участием животных были одобрены либо UCD, UCSF, либо Институциональным комитетом UCSC по содержанию и использованию животных (IACUC) и соответствовали принципам, описанным в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных Национальных институтов здравоохранения США. Калифорнийский университет в Дейвисе (UCD),

Калифорнийский университет в Сан-Франциско (UCSF) и Калифорнийский университет в Санта-Крус (UCSC) аккредитованы Международной ассоциацией по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных (AAALAC).

5 **[0258] Расчет баллов МРО ЦНС.** Баллы МРО ЦНС рассчитывали с использованием ранее опубликованного метода. Прогнозируемые значения РКА определяли с помощью Marvin Sketch (19.25.0). LogP и общая площадь полярной поверхности были спрогнозированы с помощью Molinspiration. LogD рассчитывали с использованием следующего уравнения $\text{LogD} = \text{LogP} - \text{LOG}_{10}(1 + 10^{(\text{pKa} - 7.4)})$.

10 **[0259] Эксперименты по дендритогенезу.** Для экспериментов по дендритогенезу, проведенных с использованием культивированных кортикальных нейронов, крыс линии Sprague Dawley с датированным сроком беременности получали от Charles River Laboratories (Уилмингтон, МА). Полное культивирование, окрашивание и подробности анализа выполняли, как описано ранее. (Dunlap, L. et al., 2019)

15 **[0260] Реакция подергивания головы (НТР).** Анализ реакции, состоящей в подергиваниях головы, проводили, как описано ранее, с использованием как самцов, так и самок мышей C57BL/6J (2 на обработку). Мышей получали от Jackson Laboratory (Sacramento, С.А.) и им было приблизительно 8 недель во время экспериментов. Соединения вводили путем внутривентриальной инъекции (5 мл/кг) с использованием 0,9 % солевого раствора в качестве среды. В качестве положительного контроля
20 использовали 5-МеО-DMТ фумарат (2:1 амин/кислота), который синтезировали, как описано ранее. Поведение было записано на видеопленку, позже оценено двумя «слепыми» наблюдателями, и результаты были усреднены (коэффициент корреляции Пирсона = 0,93).

25 **[0261] Исследования ингибирования hERG.** Все эксперименты проводили вручную с использованием усилителя EPC-10 (НЕКА, Lambrecht/Pfalz, Германия) при комнатной температуре в цельноклеточном режиме по методике фиксации потенциала. Клетки НЕК-293, стабильно экспрессирующие hKv11.1 (hERG) в соответствии с селекцией G418, были щедрым подарком от Craig January (University of Wisconsin, Madison). Клетки культивировали в среде DMEM, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 1 мМ пирувата натрия, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 500 мг/мл G418. Перед экспериментами клетки культивировали до 60–
30 80 % заселенности, поднимали с использованием TrypLE и высевали на покровные

стекла, покрытые поли-L-лизином. Пэтч-пипетки вытягивали из известково-натриевого стекла (микрорегематокритные пробирки), они имели сопротивление 2–4 МОм. Для внешнего раствора использовали нормальный натриевый раствор Рингера (160 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, pH 7,4 и 290–310 мОсм). В качестве внутреннего раствора использовали фторид калия с АТФ (160 мМ KF, 2 мМ MgCl₂, 10 мМ EGTA, 10 мМ HEPES, 4 мМ NaАТФ, pH = 7,2 и 300–320 мОсм). Двухступенчатый импульс (подаваемый каждые 10 с) от -80 мВ сначала до 40 мВ в течение 2 с, а затем до -60 мВ в течение 4 с использовался для возбуждения токов hERG. Было определено процентное снижение амплитуды следового тока препаратами, и данные показаны как среднее +/- СО. Для всех экспериментов растворы препаратов готовили свежими из 10 мМ маточных растворов в ДМСО. Конечная концентрация ДМСО никогда не превышала 1 %.

[0262] Функциональные анализы серотониновых и опиоидных рецепторов.

Скрининг функционального анализа на 5-НТ и опиоидных рецепторах проводили параллельно с использованием тех же разведений соединения и методов исследования с высокой пропускной способностью в 384-луночном формате. Анализы оценивали активность всех изоформ рецепторов человека, за исключением случаев, когда это было отмечено для рецептора 5-НТ2А мыши. Конструкции рецепторов в векторах пкДНК были получены из библиотеки Presto-Tango GPCR с незначительными модификациями. Все соединения серийно разводили в буферном растворе для лекарственного средства (HBSS, 20 мМ HEPES, pH 7,4 с добавлением 0,1 % бычьего сывороточного альбумина и 0,01 % аскорбиновой кислоты) и распределяли на 384-луночные аналитические планшеты с использованием FLIPR^{ТЕТРА} (Molecular Devices). Каждый планшет включал положительный контроль, такой как 5-НТ (для всех 5-НТ рецепторов), DADLE (DOR), сальвинорин А (KOR) и DAMGO (MOR). Для измерений функции потока кальция, опосредованной 5-НТ2А, 5-НТ2В и 5-НТ2С Gq, стабильные клеточные линии НЕК Flp-In 293 T-Rex (Invitrogen) нагружали красителем Fluo-4 в течение одного часа, стимулировали соединениями и считывали для получения исходного уровня (0–10 секунд) и пиковой флуоресценции кратно-к-исходному уровню (5 минут) при 25 °С на FLIPR^{ТЕТРА}. Для измерения функциональных анализов 5-НТ6 и 5-НТ7а Gs-опосредованное накопление цАМФ обнаруживали с помощью анализа Spl-Luciferase GloSensor в клетках НЕКТ, измеряя люминесценцию на Microbeta Trilux (Perkin Elmer) при 15-минутной инкубации с лекарственным средством при 25 °С. Для

функциональных анализов 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1F}, MOR, KOR и DOR, Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ измеряли с использованием анализа с использованием расщепленной люциферазы GloSensor в клетках НЕКТ, проводимого аналогично, как указано выше, но в комбинации с 0,3 мкМ изопротеренола (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1F}) или 1 мкМ форсколина (MOR, KOR и DOR) для стимуляции эндогенного накопления цАМФ. Для измерения функциональных анализов 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT₄ и 5-HT_{5A} рекрутинг β -arrestin2 измеряли с помощью анализа Tango с использованием клеток HTLA, экспрессирующих TEV, слитый с β -arrestin2, как описано ранее с незначительными изменениями. Данные для всех анализов наносили на график, а нелинейную регрессию проводили с использованием «log(агонист) - отклик» в Graphpad Prism для получения оценок параметров E_{max} и EC₅₀.

[0263] Испытания с рецептором 5HT_{2A}. Стабильную клеточную линию HEK293T (ATCC) (sLight1.3s) с рецептором 5HT_{2A} получали посредством лентивирусной трансдукции HIV-EF1 α -sLight1.3 и размножали из одной колонии. Лентивирус получали с применением лентивирусных плазмид 2^{-го} поколения pHIV-EF1 α -sLight1.3, pCMV-G и pCMV-deltaR8.2.

[0264] Для скрининга 41 соединения клетки sLight1.3s высевали в 96-луночные планшеты при плотности 40000 за 24 часа до визуализации. В день визуализации соединения, солюбилизированные в ДМСО, разводили из 100 мМ маточного раствора до рабочих концентраций 1 мМ, 100 мМ и 1 мМ с концентрацией ДМСО 1 %. Непосредственно перед визуализацией клетки, растущие в DMEM (Gibco), 2 раза промывали HBSS (Gibco), и после последнего промывания в каждую лунку добавляли в режиме агониста 180 мкл HBSS или в режиме антагониста 160 мкл HBSS. Для режима агониста изображения получали до и после добавления 20 мкл рабочего раствора соединения в лунки, содержавшие 180 мкл HBSS. Это давало конечные концентрации соединений 100 мМ, 10 мМ и 100 нМ с концентрацией ДМСО 0,1 %. Для режима антагониста изображения получали до и после добавления 20 мкл 900 нМ 5-НТ и также после 20 мкл рабочих растворов соединений с получением конечных концентраций 100 нМ для 5-НТ и 100 мМ, 10 мМ и 100 нМ для соединений с концентрацией ДМСО 0,1 %. Каждое соединение испытывали в трех повторностях (3 лунки) для каждой концентрации (100 мМ, 10 мМ и 100 нМ). Кроме того, в каждом планшете также визуализировали контроли 100 нМ 5-НТ и 0,1 % ДМСО.

[0265] Визуализацию проводили с помощью инвертированного микроскопа Leica DMi8 с 40x объективом с применением предустановки FITC с возбуждением 460 нм и эмиссией 512-542 нм. Для каждой лунки клеточную мембрану, на которой расположен рецептор 5HT_{2A}, автофокусировали с применением адаптивных элементов управления фокусировкой, и получали 5 изображений из различных областей внутри лунки с обработкой каждого изображения в результате группировки 2x2.

[0266] Для обработки данных мембраны из каждого изображения сегментировали и анализировали с применением пользовательского алгоритма, написанного в MATLAB, с получением одного необработанного значения интенсивности флуоресценции. Для каждой лунки 5 необработанных значений интенсивности флуоресценции, полученных из 5 изображений, усредняли, и изменение интенсивности флуоресценции (dFF) рассчитывали следующим образом:

$$dFF = (F_{sat} - F_{apo}) / F_{apo}$$

[0267] Для обоих режимов агониста и антагониста значения интенсивности флуоресценции до добавления соединения только в HBSS применяли в качестве значений F_{apo} , тогда как значения интенсивности флуоресценции после добавления соединения применяли в качестве значений F_{sat} .

[0268] Для режима агониста данные представлены в виде процента активации относительно 5-НТ, где 0 представляет собой среднее значение для лунок с ДМСО, и 100 представляет собой среднее значение для лунок с 100 мкМ 5-НТ. Для режима антагониста оценку инактивации рассчитывали следующим образом:

$$\text{Оценка инактивации} = (dFFF(\text{соединение} + 5\text{-НТ}) - dFF(5\text{-НТ})) / dFF(5\text{-НТ})$$

[0269] **Эксперименты по образованию шипиков.** Эксперименты по образованию шипиков проводили, как описано ранее, за исключением того, что клетки обрабатывали DIV19 и фиксировали через 24 ч после обработки DIV20. (Ly, C. et al., 2018) Изображения были сделаны на конфокальном микроскопе Nikon HSA с масляным объективом 100x/NA 1,45. ДМСО и кетамин (10 μ M) использовали в качестве среды и положительного контроля, соответственно.

[0270] **Динамика шипиков *in vivo*.** Самцов и самок мышей линии *Thy1*-GFP-M (n = 5 на условие) приобретали в лаборатории Джексона (JAX # 007788) и содержали в помещениях UCSC для животных в соответствии с протоколом, одобренным IACUC.

Транскраниальную двухфотонную визуализацию *in vivo* и анализ данных проводили, как описано ранее. Вкратце, мышей анестезировали путем внутрибрюшинной (в/б) инъекции смеси кетамина (87 мг/кг) и ксилазина (8,7 мг/кг). Небольшую область обнаженного черепа вручную истончали до 20–30 мкм для оптического доступа.

5 Шипики на апикальных дендритах в первичной сенсорной коре мыши визуализировали с помощью двухфотонного микроскопа Bruker Ultima IV, оснащенного водно-иммерсионным объективом Olympus (40X, NA = 0,8) и лазером Ti:Sapphire (Spectra-Physics Mai-Tai, длина волны возбуждения 920 нм). Изображения были сделаны при увеличении 4,0 (размер пикселя 0,143 × 0,143 мкм) и размере Z-шага 0,7 мкм. Мыши
10 получали внутрибрюшинную инъекцию (объем инъекции = 5 мл/кг) DOI (10 мг/кг) или TBG (50 мг/кг) сразу после восстановления после анестезии, проведенной до первого сеанса визуализации. Животных повторно визуализировали через 24 ч после введения лекарственного средства. Динамику дендритных шипиков анализировали с применением ImageJ. Формирование и элиминацию шипиков определяли
15 количественно в процентах от количества шипиков в День 0.

[0271] Испытание на принудительное плавание (FST). Самцов мышей C57/BL6J (в возрасте 9-10 недель на момент эксперимента, n = 10 на условие) получали от Jackson Lab и содержали в виварии UCD по 4–5 мышей/клетку в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. После 1 недели пребывания в виварии с каждой мышью в течение
20 примерно 1 минуты проводил манипуляции мужчина-экспериментатор в течение 3 последовательных дней перед первым FST. Все эксперименты проводились тем же мужчиной-экспериментатором, который выполнял манипуляции. В ходе FST мышей подвергали 6-минутному сеансу плавания в прозрачном плексигласовом цилиндре высотой 40 см, диаметром 20 см, наполненном на 30 см водой с температурой 24 ± 1 °C.
25 Для каждой мыши применяли свежую воду. После манипуляций экспериментатора и привыкания к нему мышей, ранее не получавших лекарственных средств, сначала подвергали плаванию, представлявшему собой предварительное испытание, для более надежной индукции депрессивного фенотипа в последующих сеансах FST. Показатели неподвижности для всех мышей определяли после предварительного испытания, и
30 мышей случайным образом распределяли по группам обработки для получения групп со сходными средними показателями неподвижности для применения в следующих двух сеансах FST. На следующий день животным вводили путем внутрибрюшинных инъекций TBG (50 мг/кг), положительный контроль (кетамин, 3 мг/кг) или среду

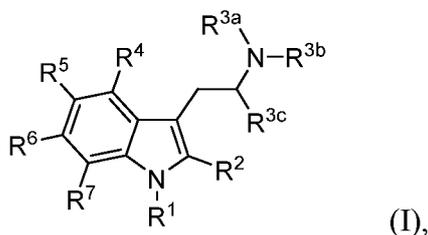
(солевой раствор). На следующий день животных подвергали FST, а затем возвращали в их домашние клетки. Неделю спустя, FST был выполнен снова, чтобы оценить устойчивые эффекты препаратов. Все тесты FST проводили с 8:00 до 13:00. Эксперименты записывали на видео и оценивали вручную в автономном режиме. Время неподвижности, определяемое как пассивное плавание или пребывание в неподвижном состоянии без каких-либо действий кроме тех, которые необходимы для удерживания головы мыши над водой, оценивали в течение последних 4 минут 6-минутного испытания.

[0272] Потребление алкоголя. Самцов мышей C57/BL6J (в возрасте 6-8 недель) получали от The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) и по отдельности содержали в помещении с обратным циклом света/темноты (освещение 22:00-10:00). Температуру поддерживали постоянной 22 ± 2 °C, а относительную влажность поддерживали на уровне 50 ± 5 %. Мышам был предоставлен доступ к пище и водопроводной воде *ad libitum*. После одной недели привыкания к виварию проводили парадигму выбора алкоголя с двумя бутылками, как описано ранее. В течение 7 недель мышам периодически давали доступ к алкоголю в их домашней клетке. По понедельникам, средам и пятницам две бутылки были доступны в течение 24 часов - одна, содержащая 20 % этанола, и другая, содержащая только воду. По вторникам, четвергам, субботам и воскресеньям животным предоставляли доступ только к воде. Через 7 недель мышам вводили TBG (50 мг/кг) или среду (солевой раствор) путем внутрибрюшинной инъекции за 3 часа до начала сеанса питья. Мониторинг потребления этанола (г/кг) и воды (мл/кг) осуществлялся в течение первых 4 ч (начальный прием), первых 24 ч и вторых 24 ч. Затем животным давали только воду в течение 48 часов до начала другого сеанса питья, когда контролировали потребление этанола и воды. Расположение флаконов (справа или слева) изменялось в каждом сеансе для контроля предпочтений по стороне. Мониторинг проливания осуществлялся с использованием дополнительной бутылки в соседней неиспользуемой клетке. Предпочтение алкоголя рассчитывалось как соотношение алкоголь/(вода + алкоголь). Мышей тестировали с использованием сбалансированного внутригруппового дизайна с одной неделей безмедикаментозного употребления алкоголя в перерывах между воздействием. Одна мышь была исключена из-за утечки из флакона.

[0273] Хотя вышеизложенное изобретение было достаточно подробно описано с помощью иллюстрации и примера для ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что возможны некоторые изменения и модификации в рамках прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждый источник, представленный в настоящем изобретении, полностью включен посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена отдельно посредством ссылки. Если существует противоречие между настоящей заявкой и источником, представленным в настоящем изобретении, настоящая заявка имеет преимущественную силу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



где:

- 5 R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил,
каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8}
циклоалкил или C_{4-14} алкилциклоалкил;
 R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
в качестве альтернативы, R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они
10 присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3
группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород,
 C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10}
гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-
арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 ,
15 присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием
 $=O$;
- в качестве альтернативы, R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они
присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного 1-3
группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород,
20 C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10}
гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-
арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} ,
присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием
 $=O$;
- 25 каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6}
алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6}
алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-$
 $OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-$
 $N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-$

$C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

5 в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; каждый R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил;

10 где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^{3a} представляет собой метил, R^5 не представляет собой OMe, OH или Cl;

где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^{3a} представляет собой этил, R^6 не представляет собой OMe;

15 где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой F, то по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород;

где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_7 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой F, Cl, -Me или -OMe, то R^{3a} представляет собой -Me;

20 где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_6 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} алкилокси, -C(O)H или -NH₂, то по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород; и

25 где в случае, когда R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_6 гетероциклоалкила, и R^6 представляет собой метил, галоген или -C(O)H, то по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой метил или Cl,

30 или фармацевтически приемлемые соли и изомеры указанных соединений.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой водород или метил.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой водород.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{3a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{3a} представляет собой водород или метил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и

Каждый из R^{8a} , R^{8b} или R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и

каждый R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, C_{4-10} гетероциклоалкил или C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила; и

каждый R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-6 или 8, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$ или $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

R^{8a} представляет собой H; и

каждый R^{8b} и R^{8c} независимо представляет собой H или $-Me$;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} гетероциклоалкила.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, 8 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, -OH, -OMe, -CF₃, -OCF₃, -Me, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, при этом по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

12. Соединение по любому из пп. 1-6, 8, 10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой H, F, -Me, -CF₃, -OCF₃ или -OMe;

R^5 представляет собой H, F, Cl, Br, -Me, -CF₃, -OCF₃, -OH или -OMe;

R^6 представляет собой H, F, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца; и

R^7 представляет собой H, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^6 не представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 представляет собой F, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me;

в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

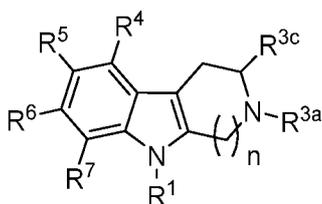
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного от 1 до 3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-

гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному атому, объединены с образованием $=O$.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{7-8} гетероциклоалкила.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение формулы I имеет следующую структуру:



где:

15 R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O_2)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил;

в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила;

25 каждый R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил; и n составляет 1, 2 или 3;

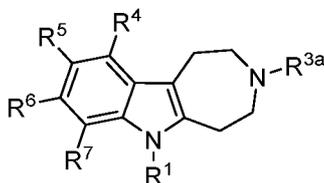
при этом когда n равен 2, и R^6 представляет собой F, по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород;

где, если n представляет собой 2, а R^6 представляет собой F, Cl, метил или OMe, то R^{3a} представляет собой метил;

при этом когда n равен 1, и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} алкокси, $-C(O)H$, $-NH_2$, тогда по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой водород; и

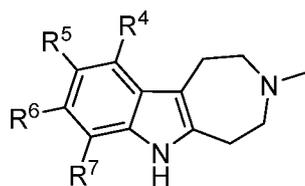
при этом когда n равен 1, и R^6 представляет собой метил, галоген или $-C(O)H$, по меньшей мере один из R^4 , R^5 и R^7 не представляет собой метил или Cl.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I имеет следующую структуру:

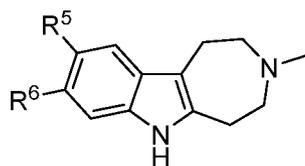


19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{3a} представляет собой метил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I имеет следующую структуру:



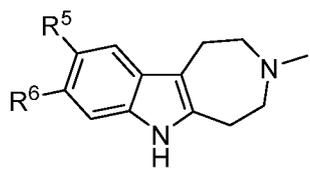
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I имеет следующую структуру:



где:

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, при этом по меньшей мере один из R^5 и R^6 не представляет собой H; в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

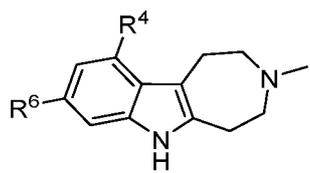
22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение формулы I имеет следующую структуру:



10 где:

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me; в качестве альтернативы, R^5 и R^6 объединены с образованием 1,3-диоксольного кольца или 1,4-диоксанового кольца.

15 23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение формулы I имеет следующую структуру:



где:

20 каждый из R^4 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me, при этом по меньшей мере один из R^4 и R^6 не представляет собой H.

25 24. Соединение по любому из пп. 1-20 или 23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I имеет следующую структуру:

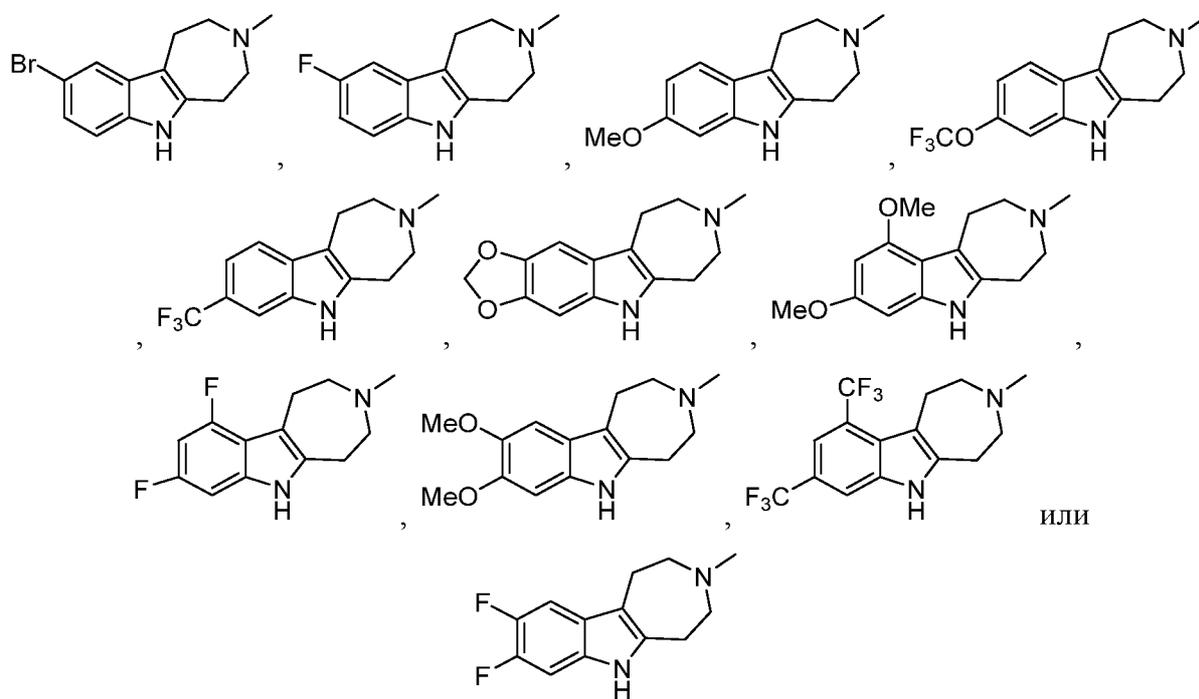


где:

каждый из R⁴ и R⁶ независимо представляет собой F, Cl, Br, I, -OH, -OMe, -OiPr, -Me, -CF₃, -OCF₃, -NMe₂, -NHC(O)Me или -N(Me)C(O)Me.

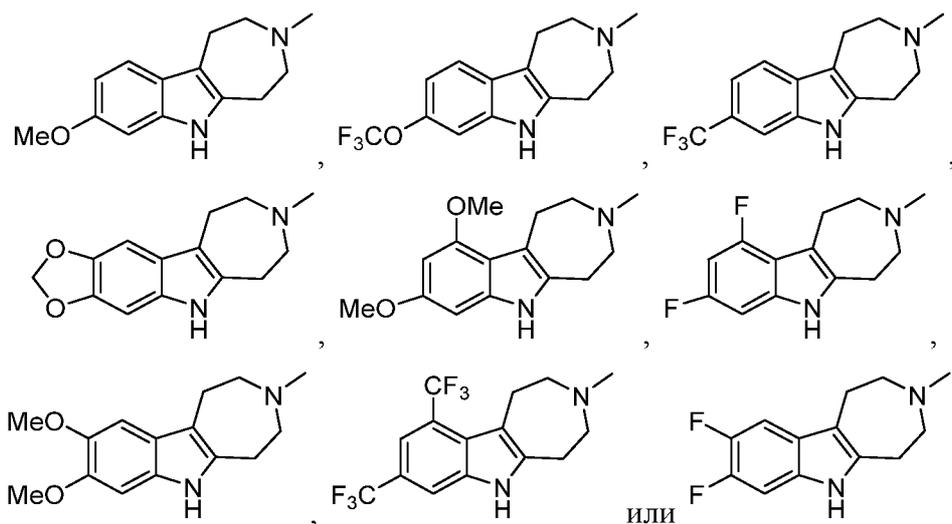
5

25. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой

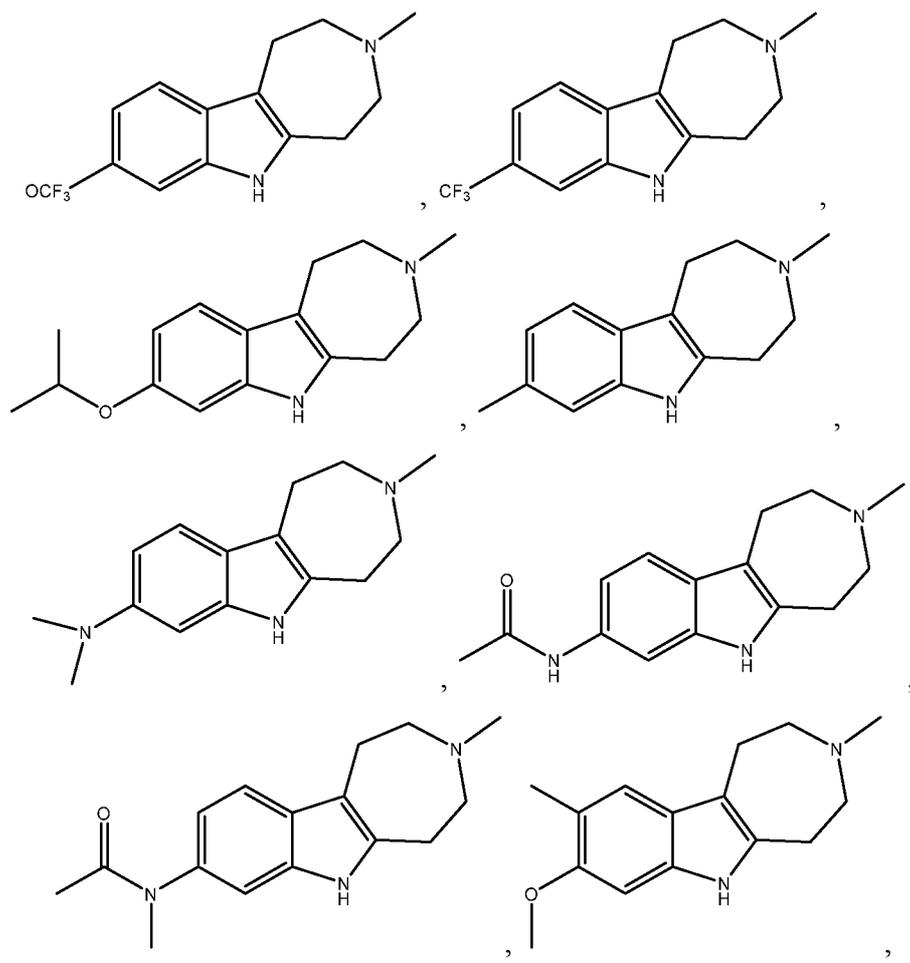


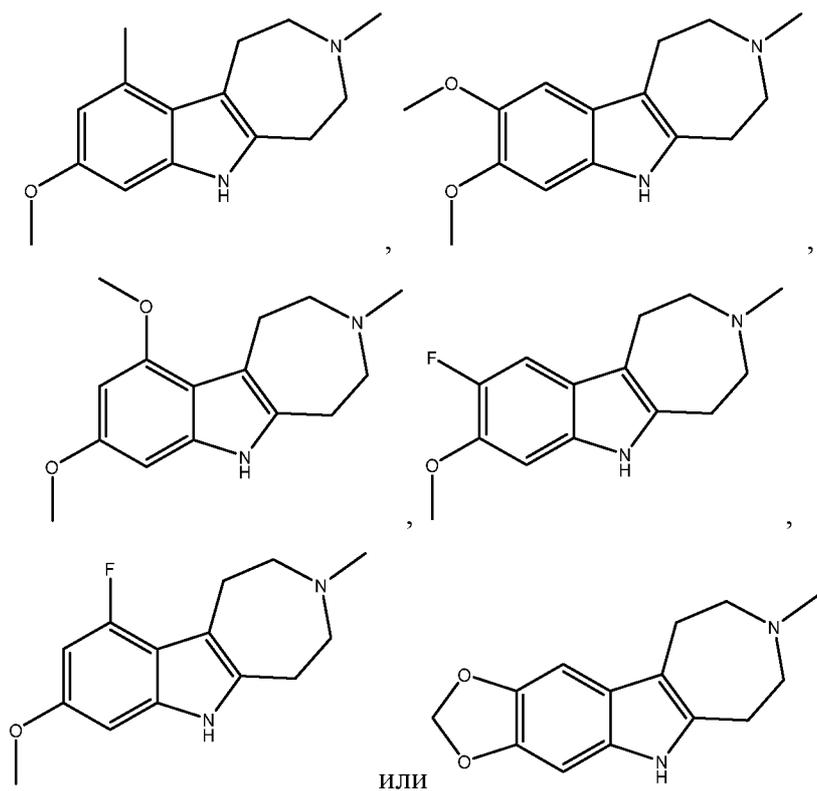
10

26. Соединение по любому из пп. 1-20 или 25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой

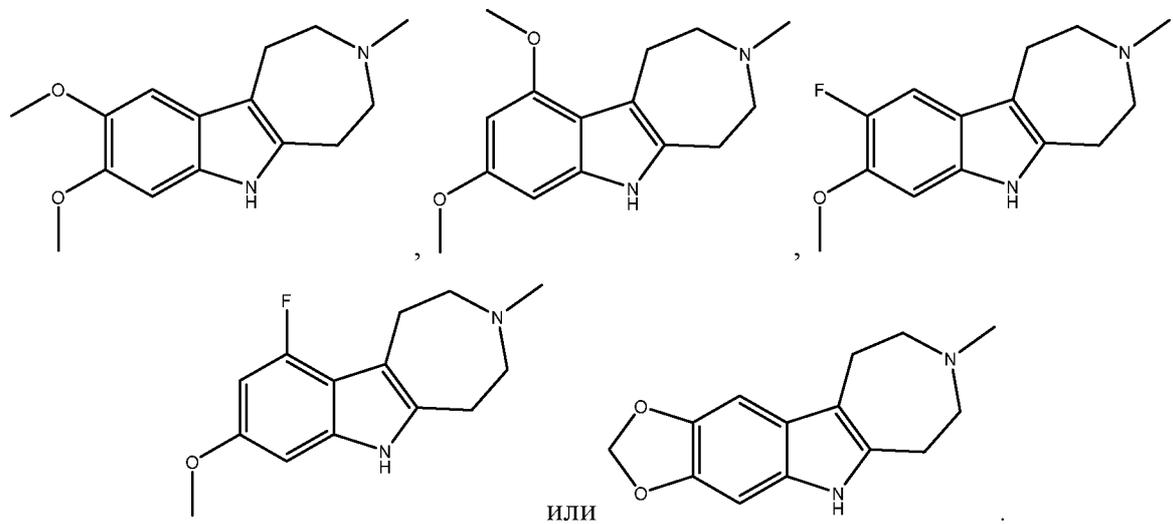


27. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой



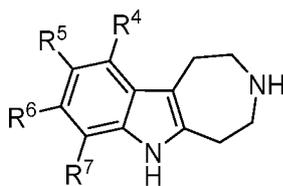


28. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой

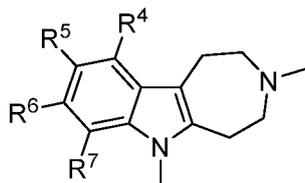


29. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение формулы I имеет следующую

структуру:

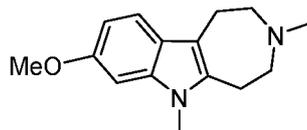


30. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение формулы I имеет следующую структуру:



5

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой



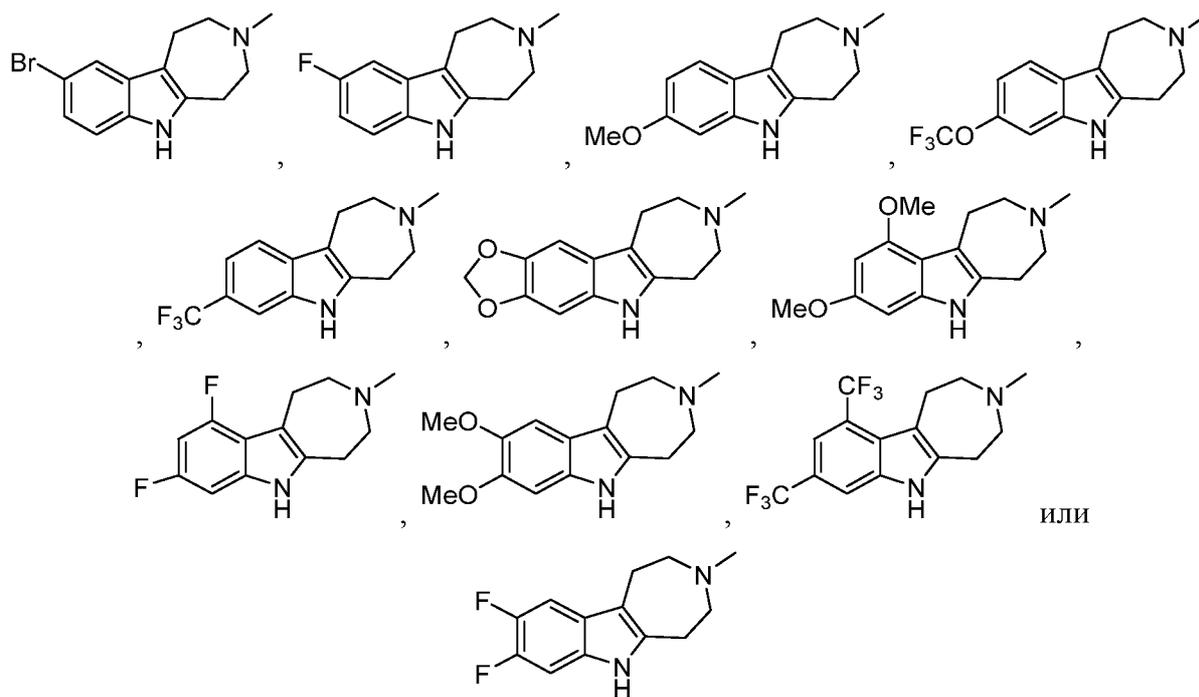
32. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного 1-3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному атому, объединены с образованием $=O$.

15

33. Соединение по любому из пп. 1-12 или 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-6} циклоалкила, замещенного от 1 до 2 группами R^{10} , каждая из которых представляет собой водород, или две группы R^{10} , присоединенные к одному атому, объединены с образованием $=O$.

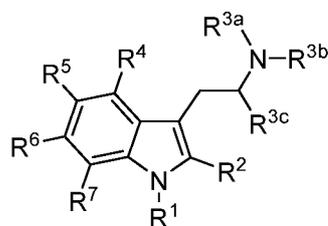
20

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что соединение представляет собой:



5 35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-34, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

36. Способ увеличения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности нервной клетки, где:

R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈

15 циклоалкил или C₄₋₁₄ алкилциклоалкил;

R^{3c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

в качестве альтернативы, R² и R^{3b} объединены с атомами, к которым они

присоединены, с образованием C₅₋₈ гетероциклоалкила, замещенного 1-3

группами R⁹, каждая из которых независимо представляет собой водород,

20 C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀

гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R⁹, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O;

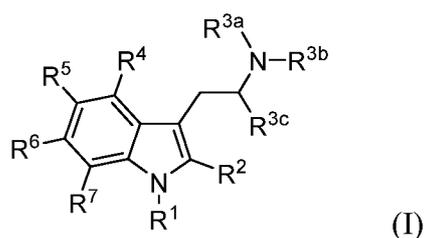
5 в качестве альтернативы, R² и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₅₋₈ циклоалкила, замещенного 1-3 группами R¹⁰, каждая из которых независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, или две группы R¹⁰, присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O;

10 каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкиламин, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -OR^{8a}, -NO₂, -CN, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -OC(O)R^{8b}, -OC(O)OR^{8b}, -N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)R^{8c}, -C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)OR^{8c}, -OC(O)N(R^{8b}R^{8c}), -N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d}), -C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c}), -S(O)R^{8b}, -S(O)₂N(R^{8b}R^{8c}), C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₁₄ алкил-циклоалкил, C₄₋₁₀ гетероциклоалкил, C₄₋₁₆ алкил-гетероциклоалкил, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₈ алкил-арил, C₅₋₁₀ гетероарил или C₄₋₁₆ алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ не представляет собой H;

20 в качестве альтернативы, R⁴ и R⁵, R⁵ и R⁶ или R⁶ и R⁷ объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, C₆₋₁₂ арила или C₅₋₁₀ гетероарила; и

25 каждый R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил.

37. Способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения указанного расстройства головного мозга, где:

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкилциклоалкил;

R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

в качестве альтернативы, R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$;

в качестве альтернативы, R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного 1-3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$;

каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H;

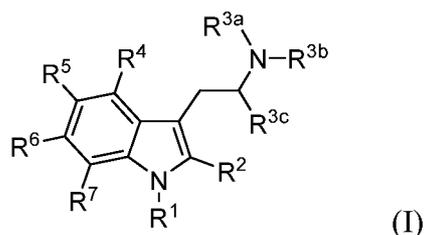
в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и

каждый R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона.
- 5 39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность или посттравматическое стрессовое расстройство.
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой депрессию.
- 10 41. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой зависимость.
42. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой резистентную к терапии депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.
- 15 43. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой шизофрению.
44. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя.
- 20 45. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное расстройство головного мозга представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму.
- 25 46. Способ по любому из пп 37-45, включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, представляющих собой литий, оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), рисперидон (риспердал), арипразол (абилифай), зипрасидон (геодон), клозапин (клозарил), дивалпрокс натрия (депакот), ламотриджин (ламиктал), вальпроевую кислоту (депакин), карбамазепин (экветро), топирамат (топамакс), левомилнаципран (фетзима), дулоксетин (симбалта, йентреве), венлафаксин (эффексор), циталопрам (целекса), флувоксамин (лувокс), эсциталопрам

(лексапро), флоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), кломипрамин (анафранил), amitриптилин (элавил), дезипрамин (норпрамин), имипрамин (тофранил), нортриптилин (памелор), фенелзин (нардил), транилципромин (парнат), диазепам (валиум), алпразолам (ксанакс) или клоназепам (клонопин).

5 47. Способ увеличения по меньшей мере одного из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I:



10 или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для увеличения нейронной пластичности указанной нервной клетки, где:

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{4-14} алкилциклоалкил;

R^{3c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

15 в качестве альтернативы, R^2 и R^{3b} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} гетероциклоалкила, замещенного 1-3 группами R^9 , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^9 , присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием $=O$;

25 в качестве альтернативы, R^2 и R^{3c} объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{5-8} циклоалкила, замещенного 1-3 группами R^{10} , каждая из которых независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, или две группы R^{10} ,

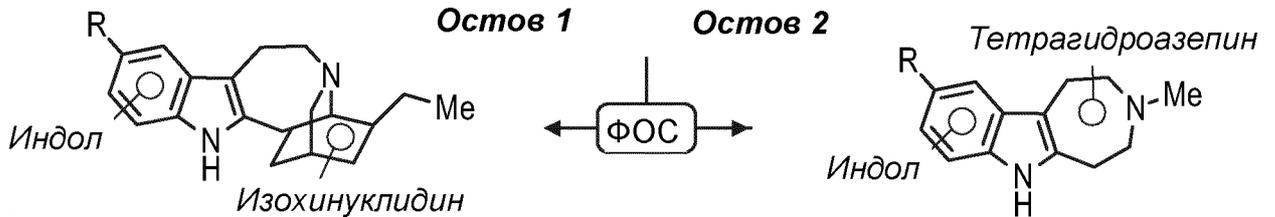
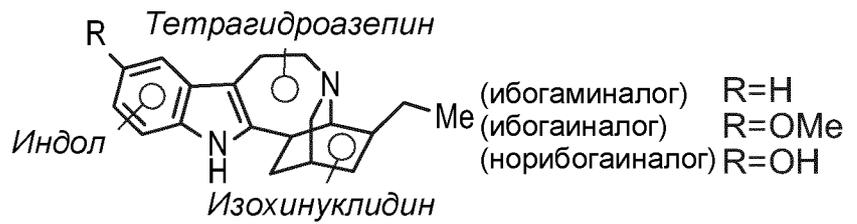
присоединенные к одному и тому же атому, объединены с образованием =O;

каждый R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкиламин, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-OR^{8a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-OC(O)R^{8b}$, $-OC(O)OR^{8b}$, $-N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)R^{8c}$, $-C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)OR^{8c}$, $-OC(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8c}R^{8d})$, $-C(O)C(O)N(R^{8b}R^{8c})$, $-S(O)R^{8b}$, $-S(O)_2N(R^{8b}R^{8c})$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-14} алкил-циклоалкил, C_{4-10} гетероциклоалкил, C_{4-16} алкил-гетероциклоалкил, C_{6-12} арил, C_{7-18} алкил-арил, C_{5-10} гетероарил или C_{4-16} алкил-гетероарил, где по меньшей мере один из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 не представляет собой H; в качестве альтернативы, R^4 и R^5 , R^5 и R^6 или R^6 и R^7 объединены с атомами, к которым каждый из них присоединен, с образованием C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{6-12} арила или C_{5-10} гетероарила; и каждый R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил.

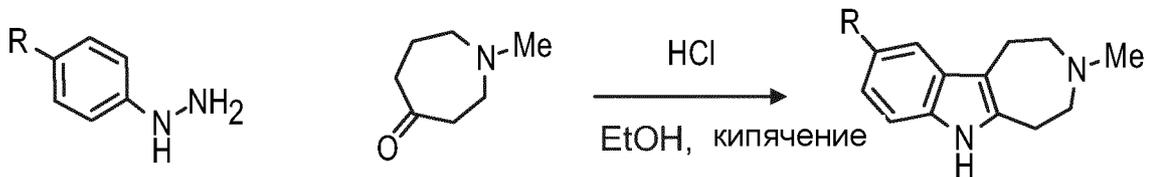
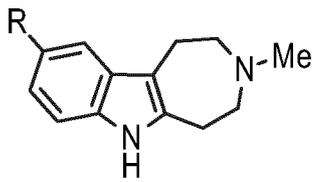
ФИГ. 1

а

Ключевые
структурные
особенности
алкалоидовибога

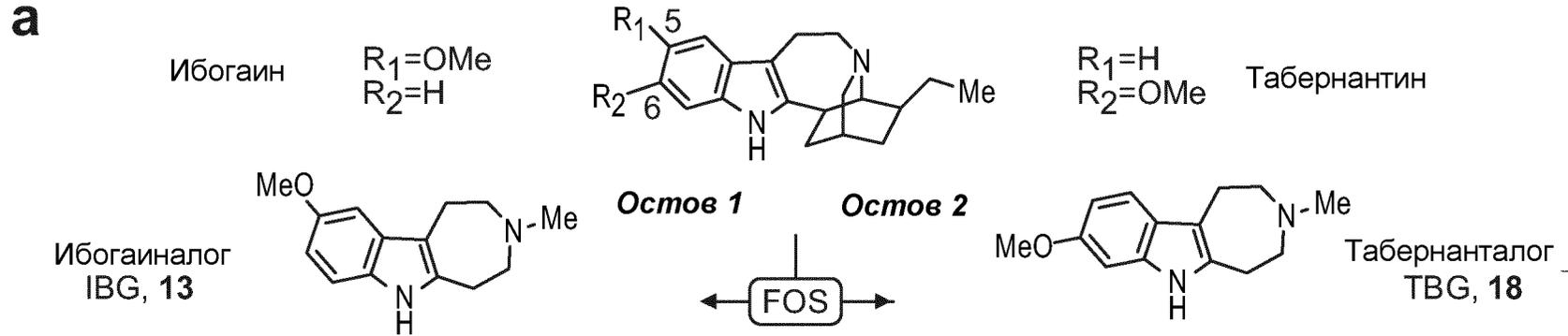


b

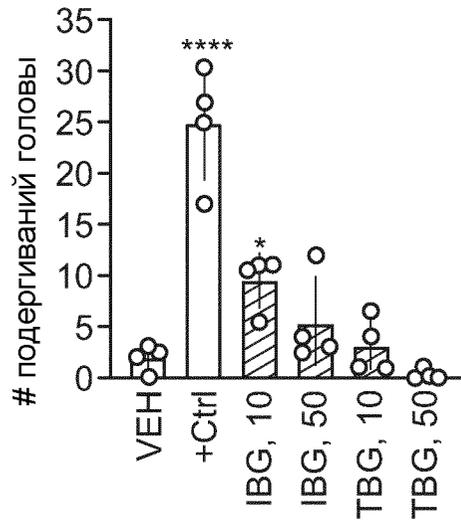
**Остов 2 - Tetрагидроазепин**

R=H	12 , 64% (ибогаминалог)	R=F	15 , 88%
R=OMe	13 , 63% (ибогаиналог)	R=Cl	16 , 62%
R=OH	14 , 40% (норибогаиналог)	R=Br	17 , 65%

ФИГ. 2

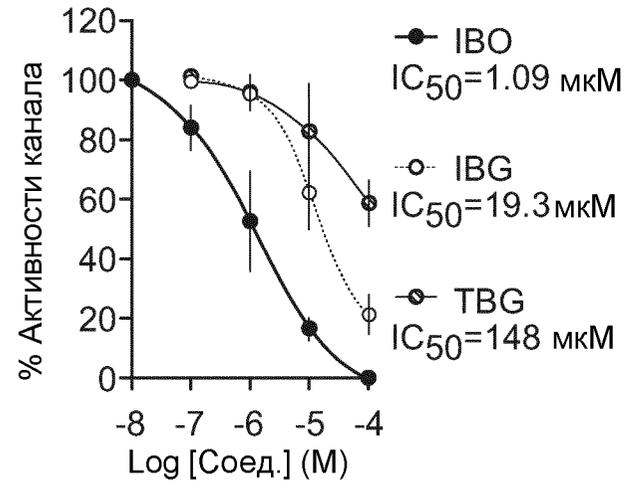


b Галлюциногенный потенциал **c** Растворимость [Соед.] (мг/мл)

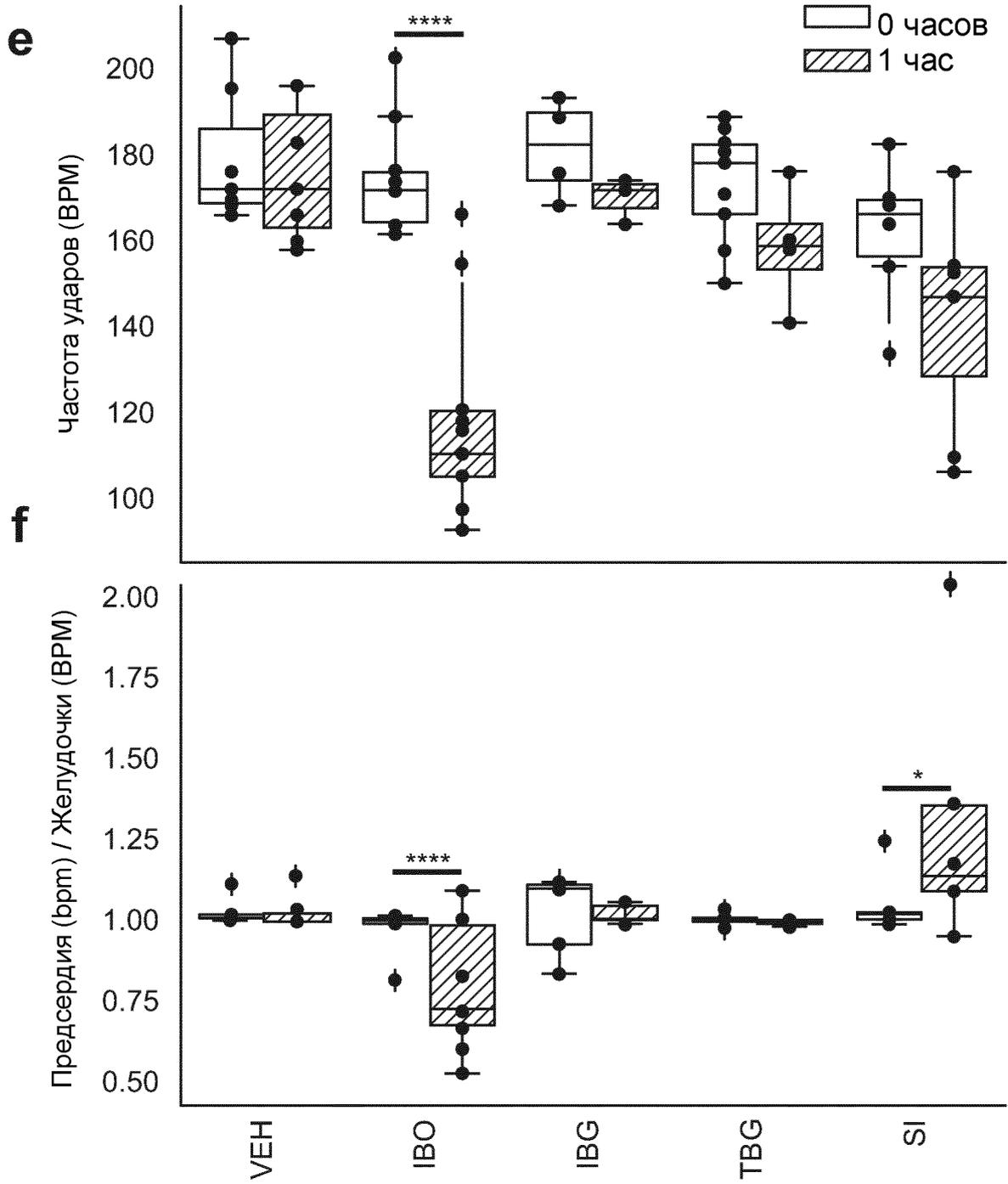


Соед.	40	8	4
IBO	нет X	нет X	нет X
IBG	да ✓	да ✓	да ✓
TBG	да ✓	да ✓	да ✓

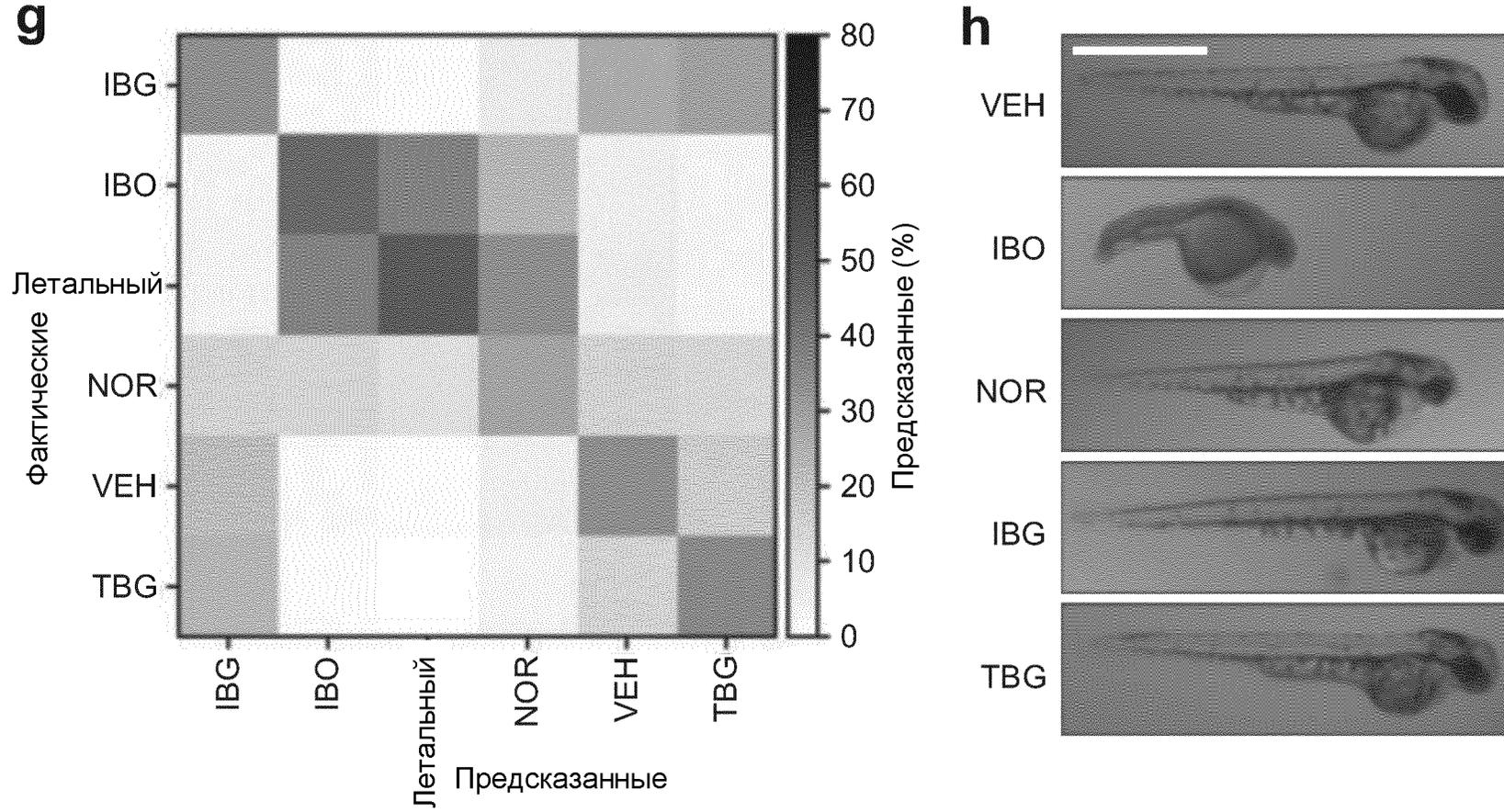
d Ингибирование hERG



ФИГ. 2 (продолж.)

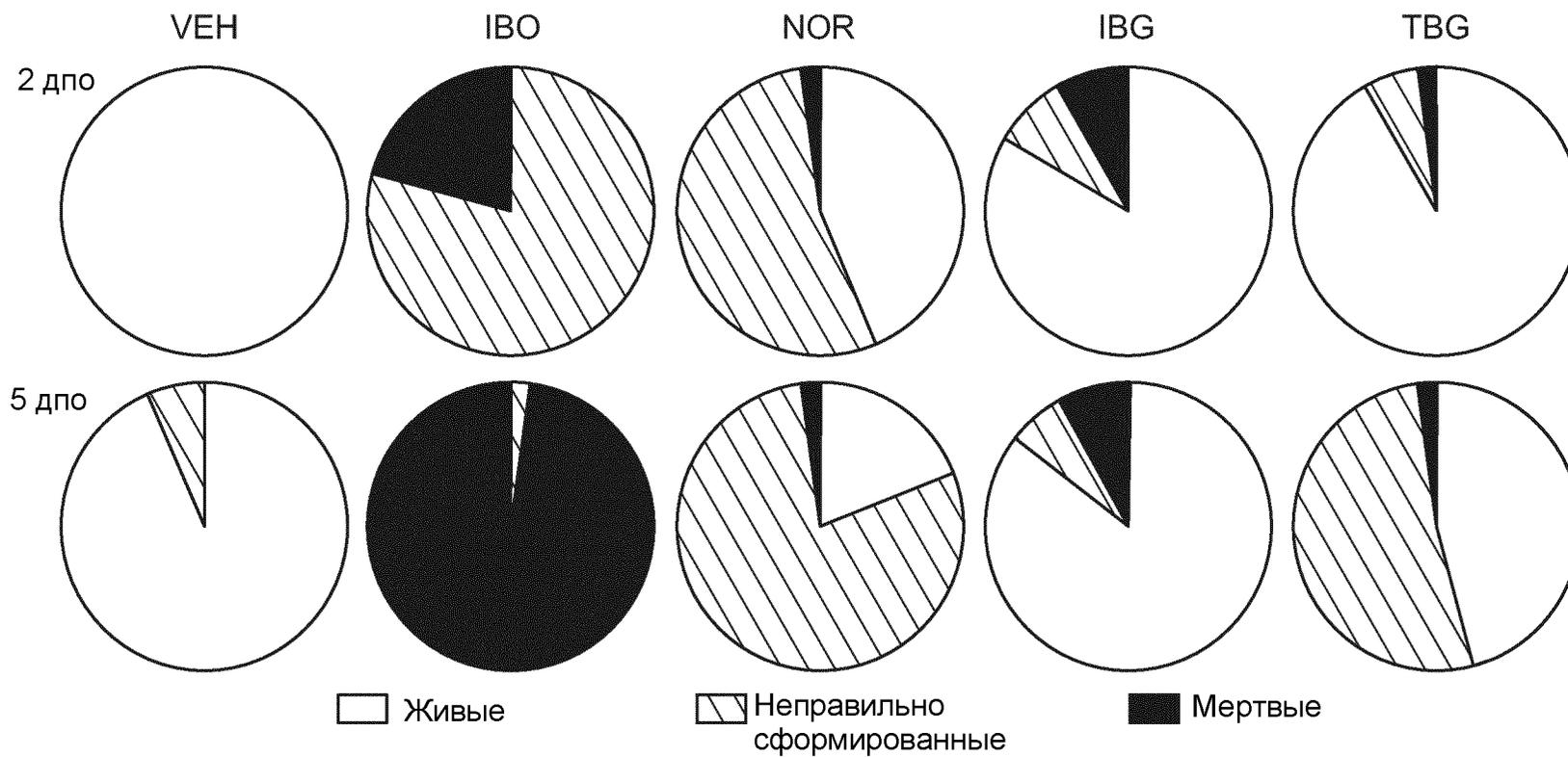


ФИГ. 2 (продолж.)

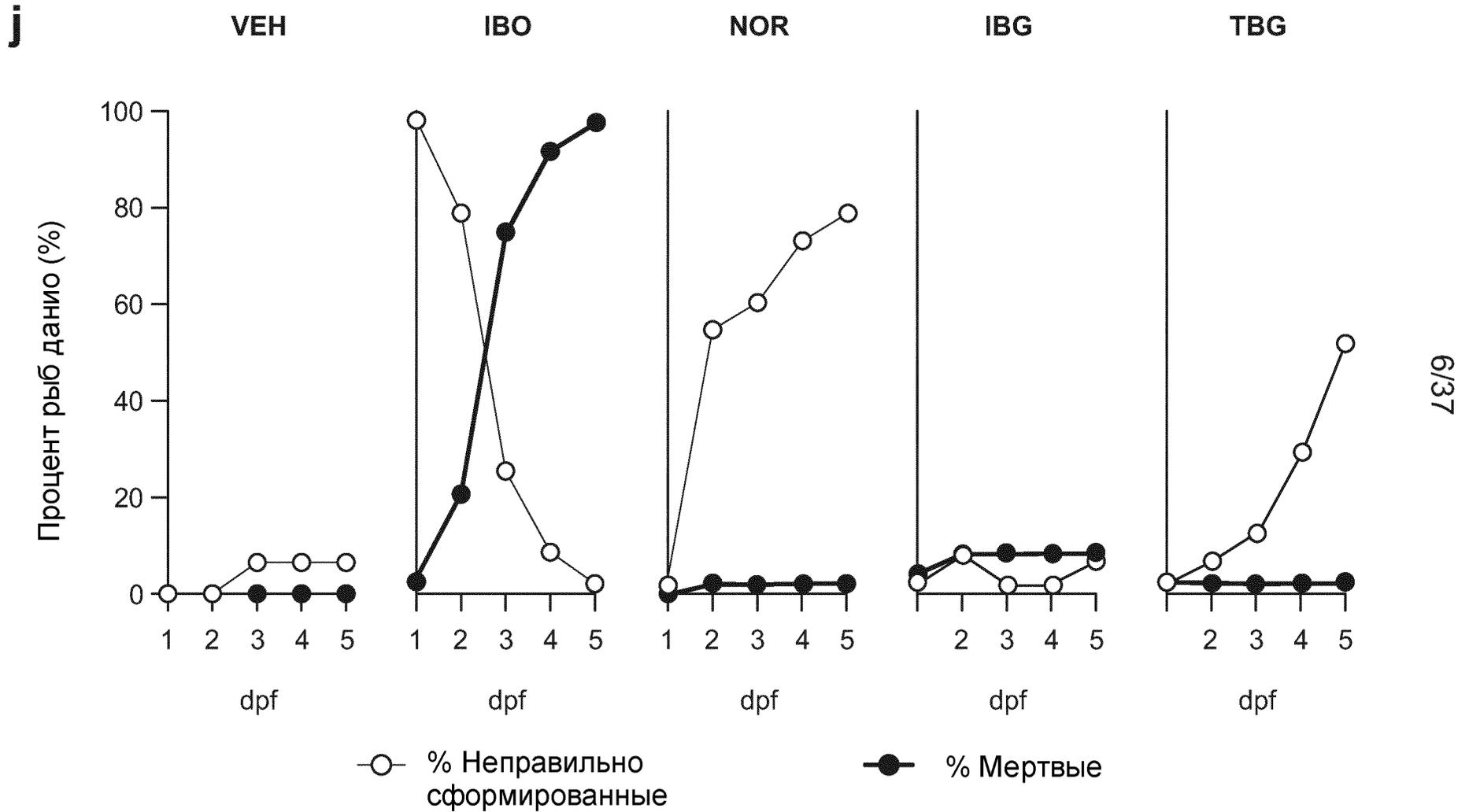


ФИГ. 2 (продолж.)

i

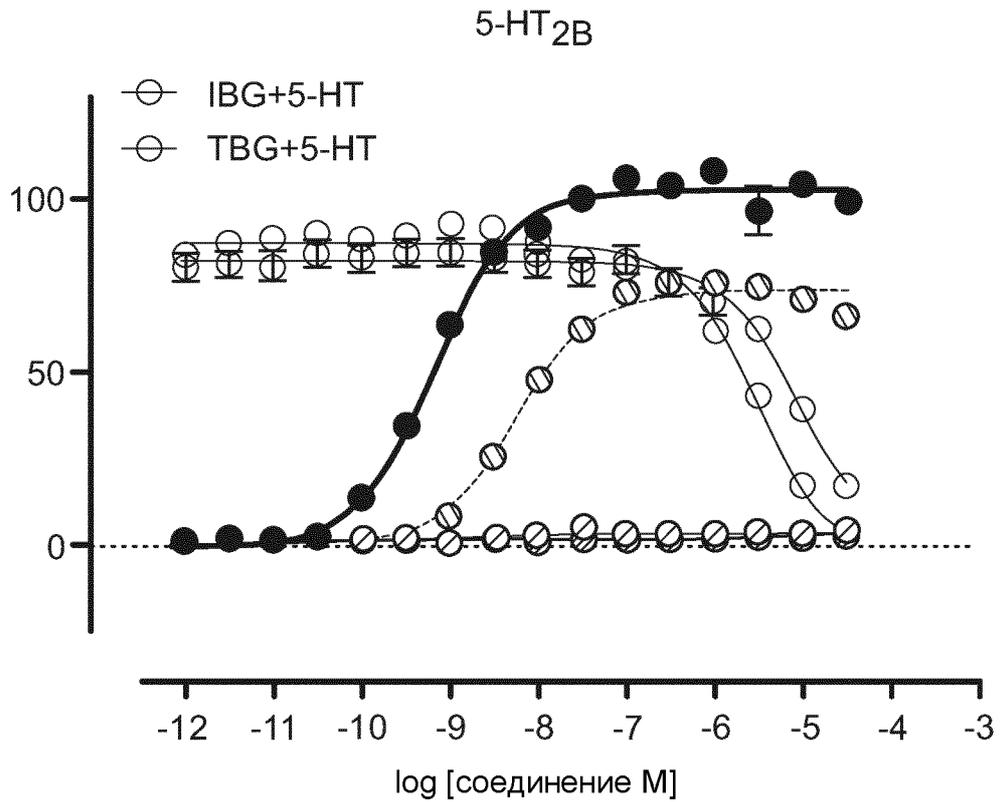
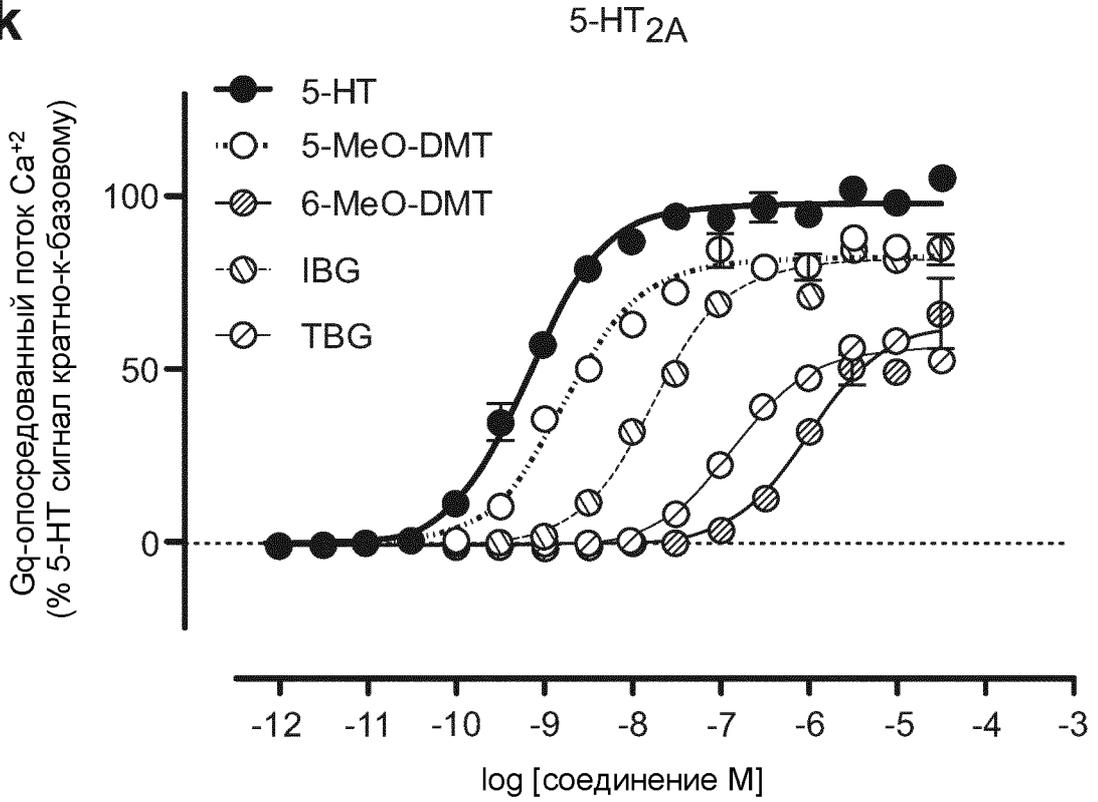


ФИГ. 2 (продолж.)



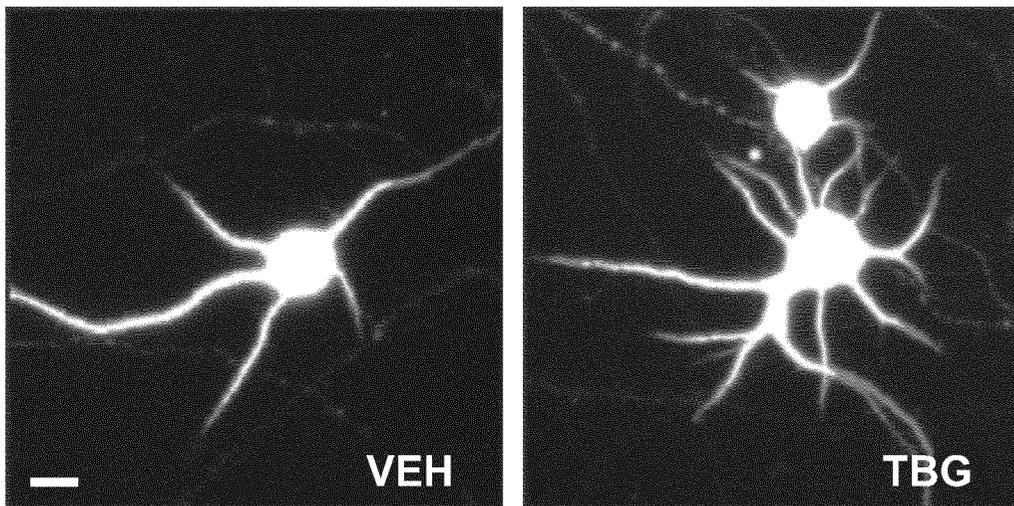
ФИГ. 2 (продолж.)

к

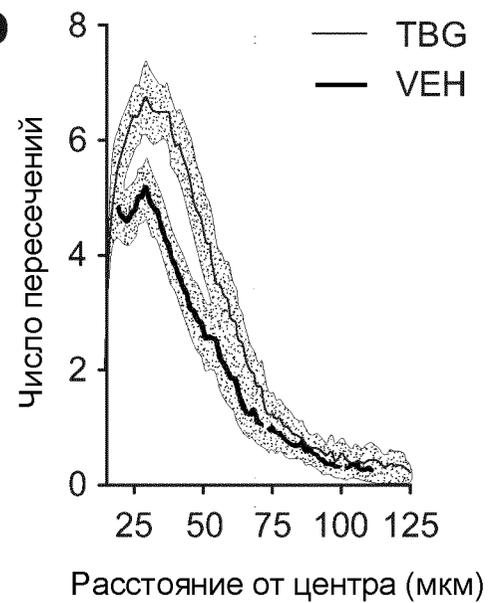


ФИГ. 3

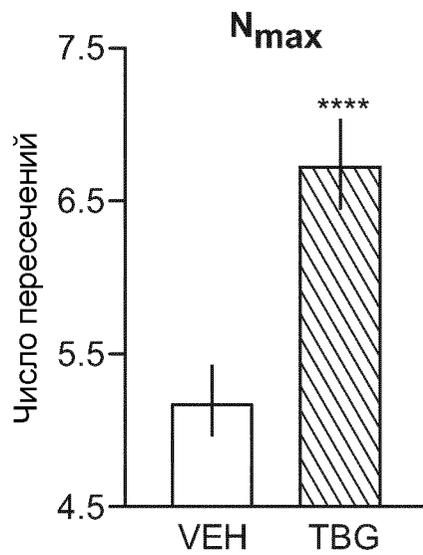
a



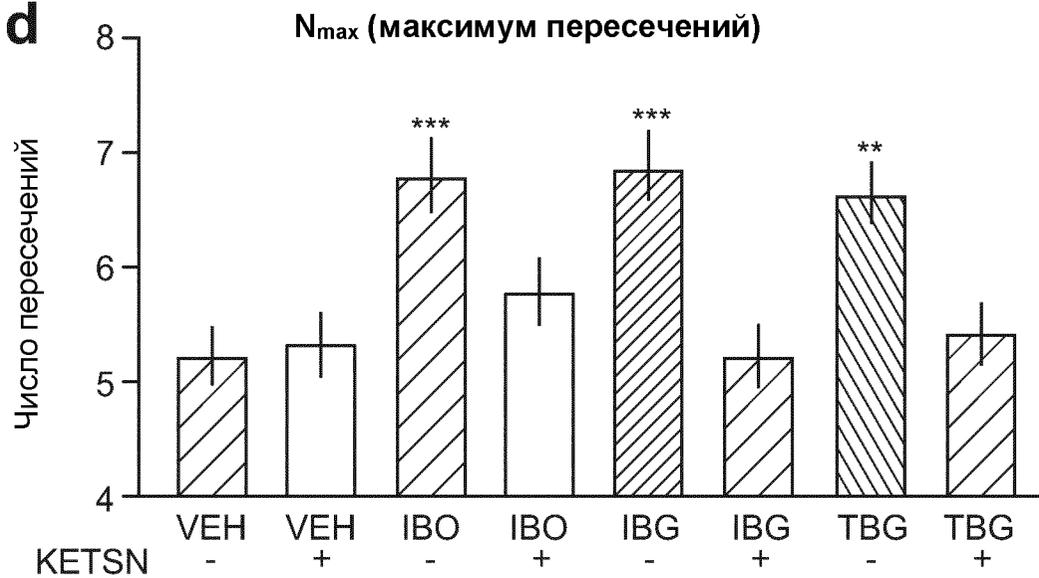
b



c

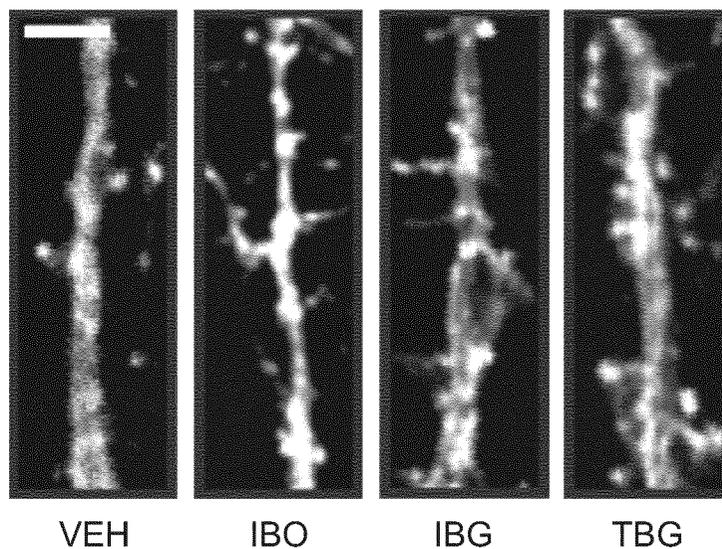


d

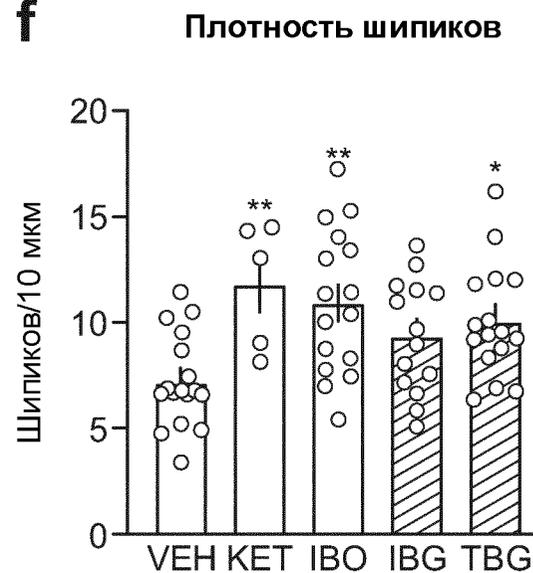


ФИГ. 3 (продолж.)

e



f

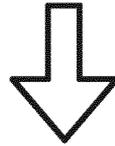


ФИГ. 3 (продолж.)

g

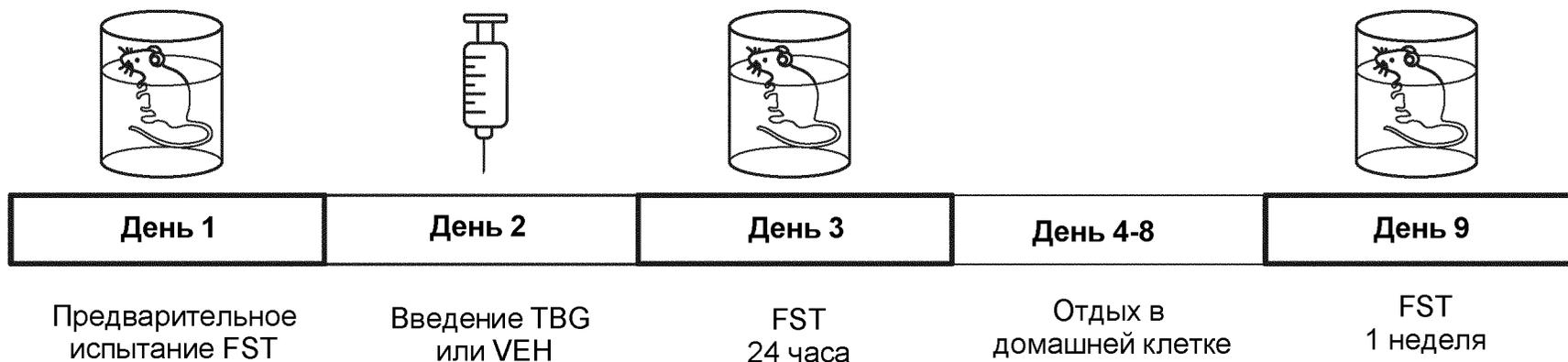


введение TBG в
домашней клетке,
ожидание 24 часа

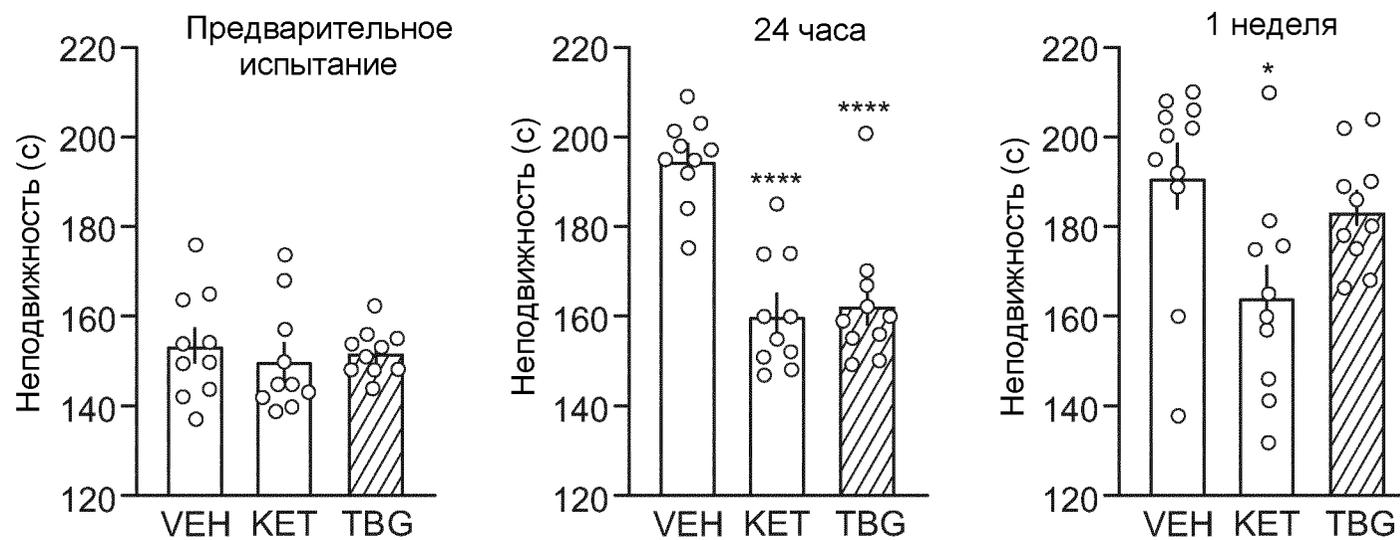


ФИГ. 4

a

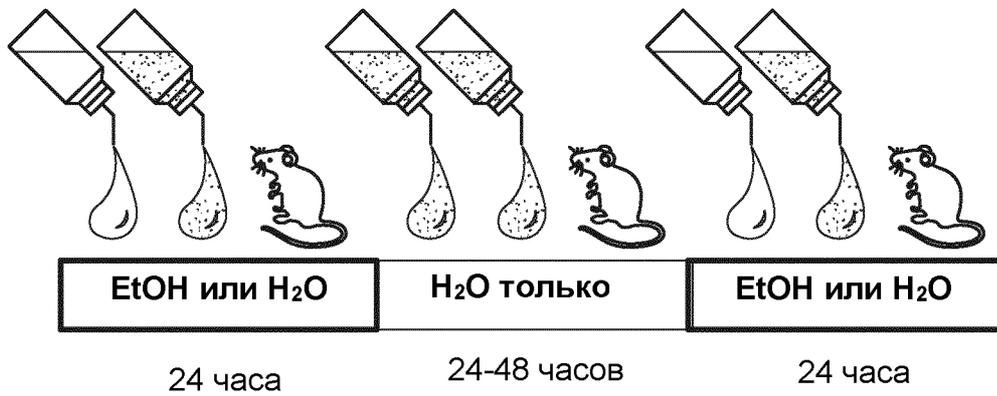


b

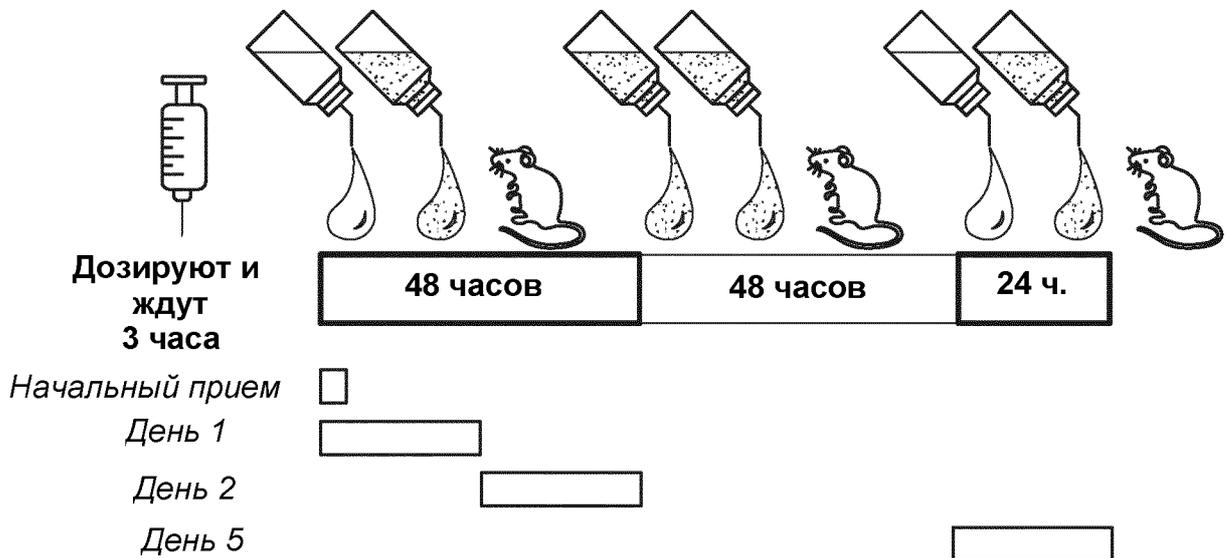


ФИГ. 4 (продолж.)

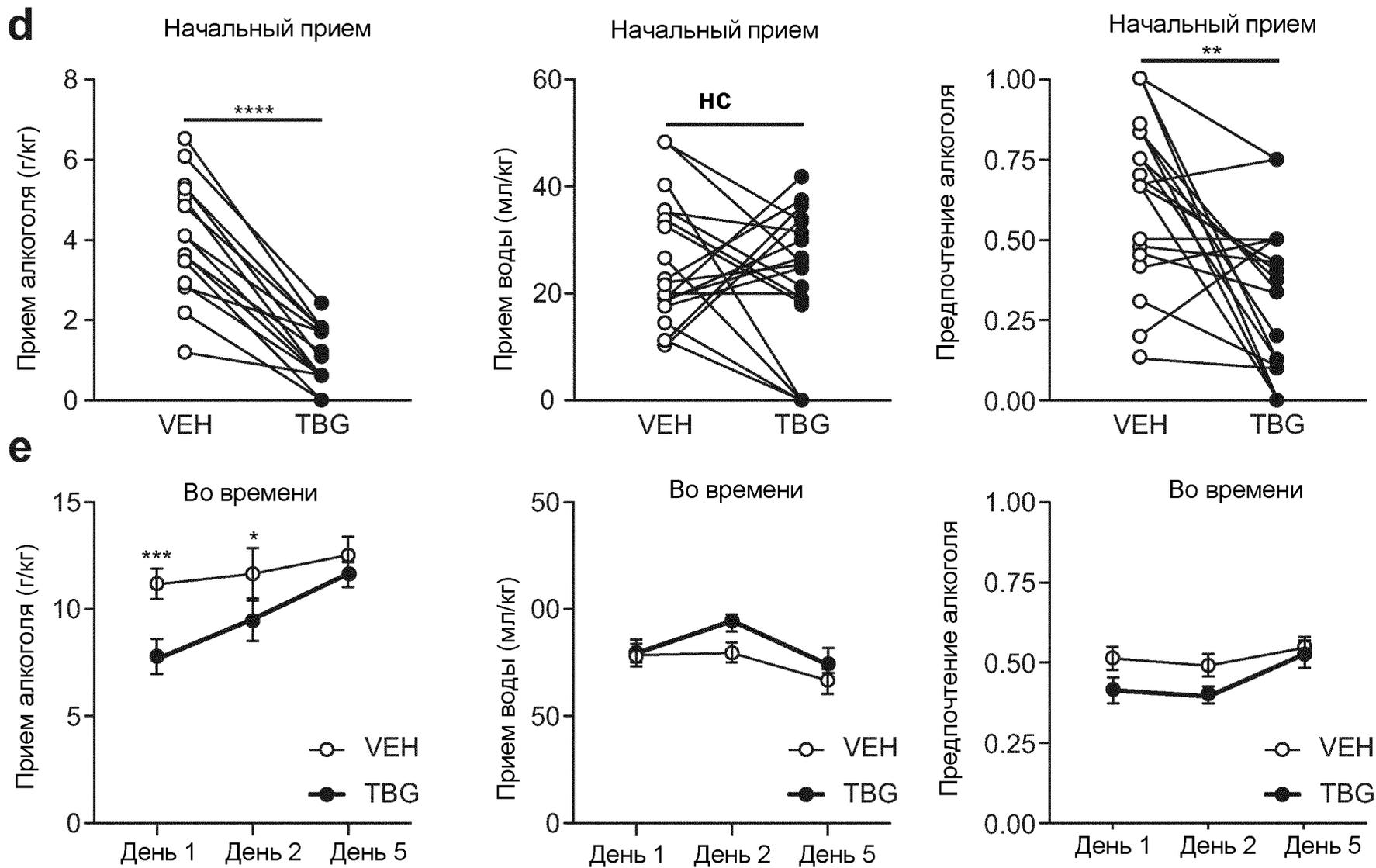
С Установление чрезмерного употребления алкоголя (7 недель)



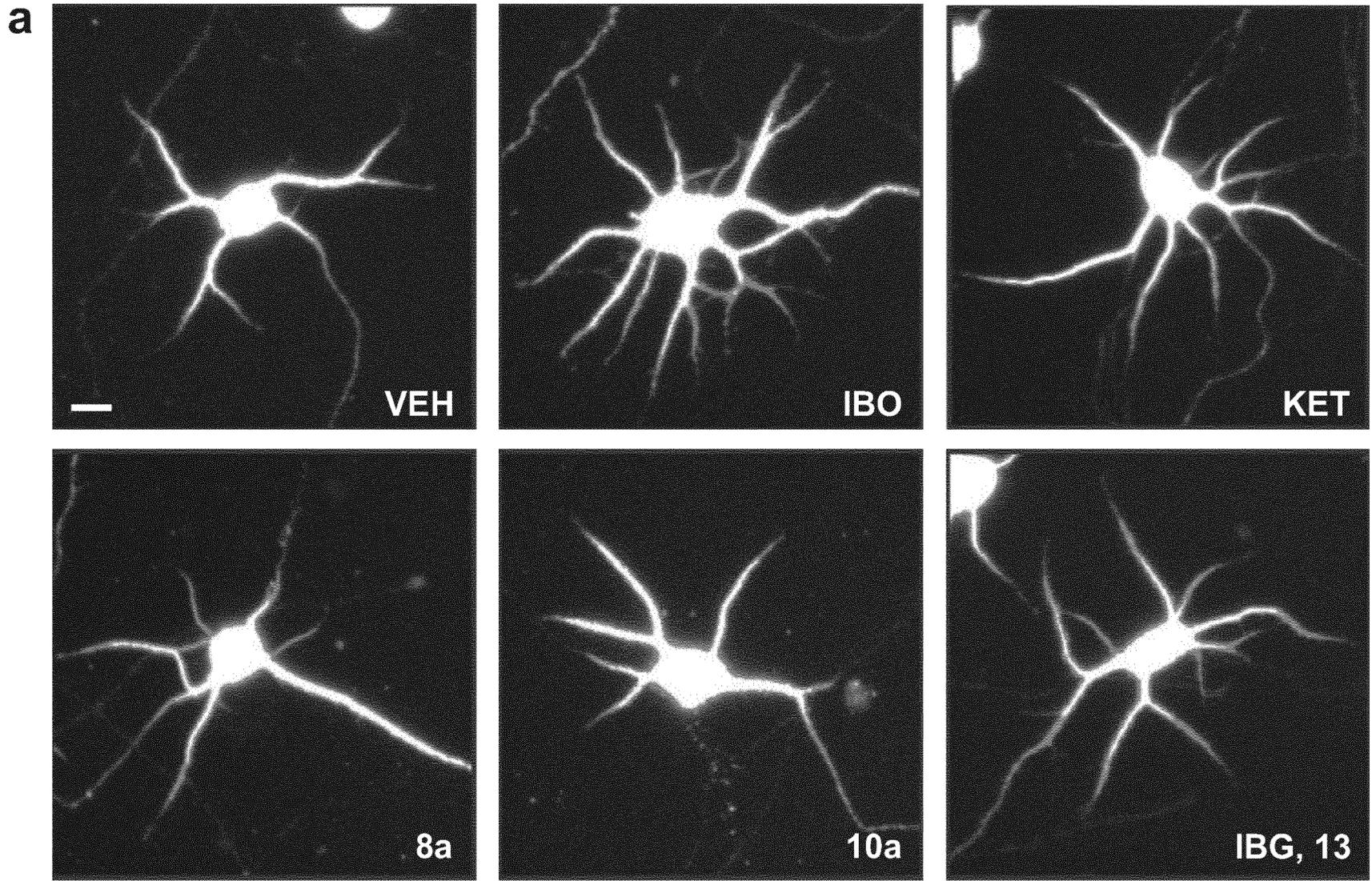
Испытание на употребление алкоголя 5 дней



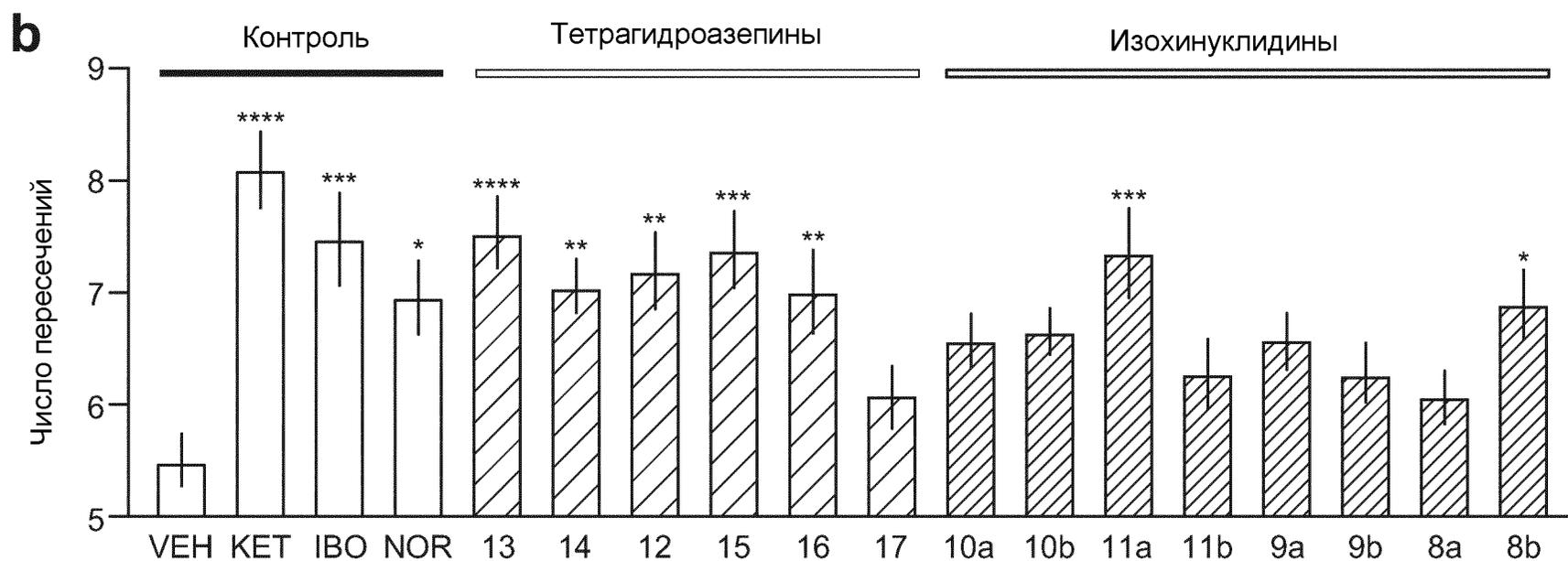
ФИГ. 4 (продолж.)



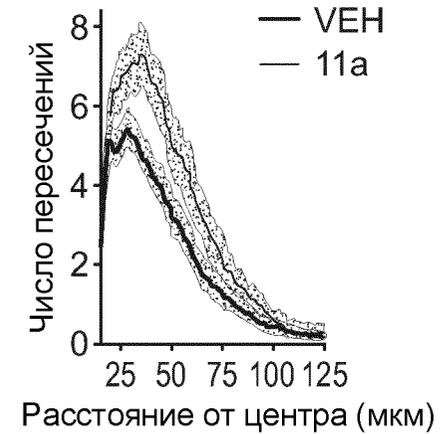
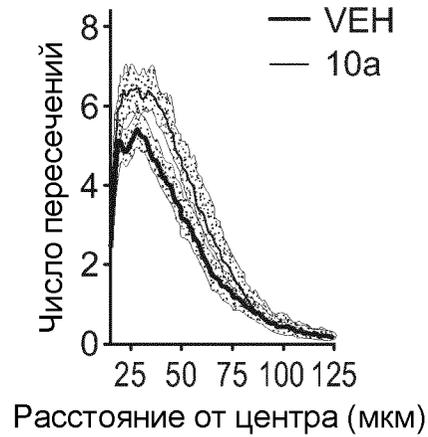
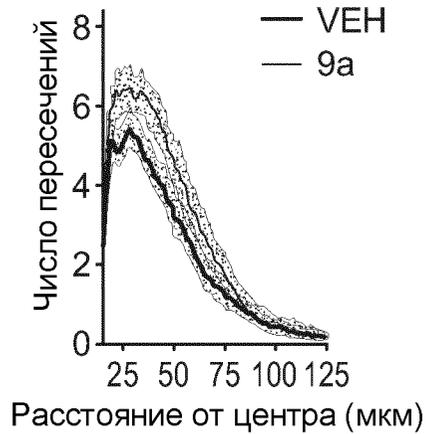
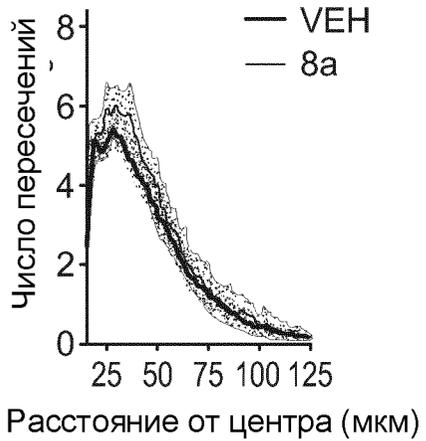
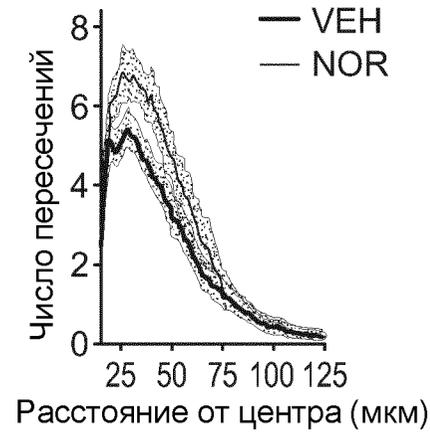
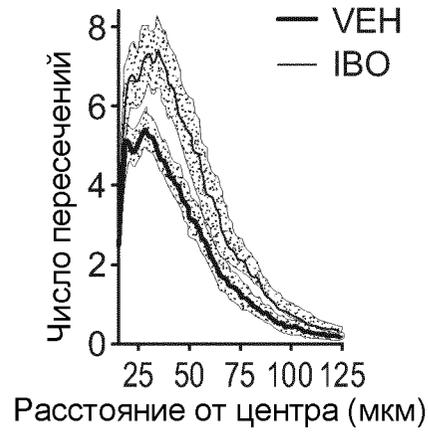
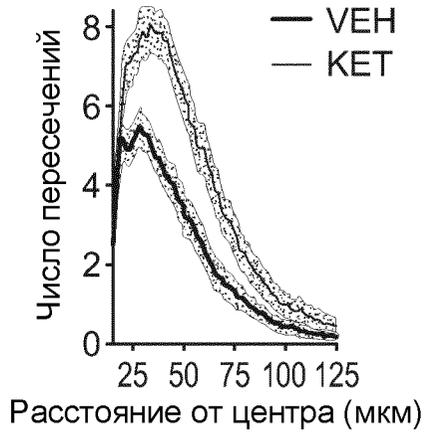
ФИГ. 5



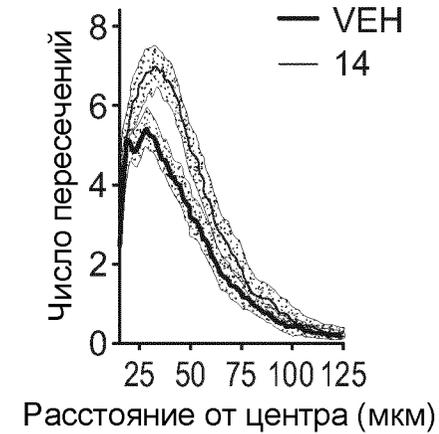
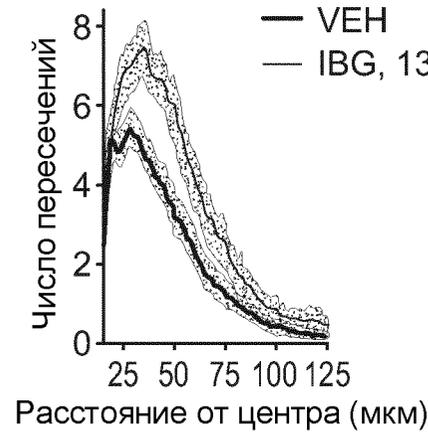
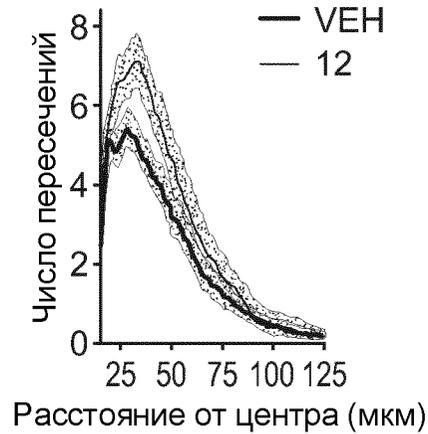
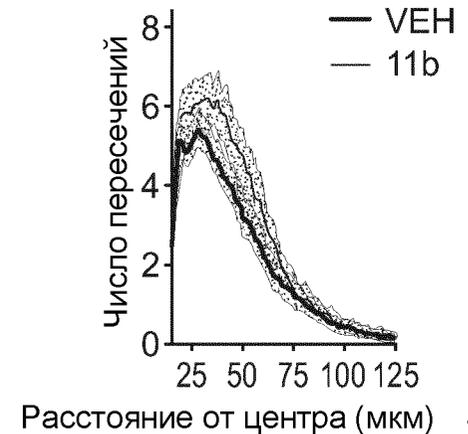
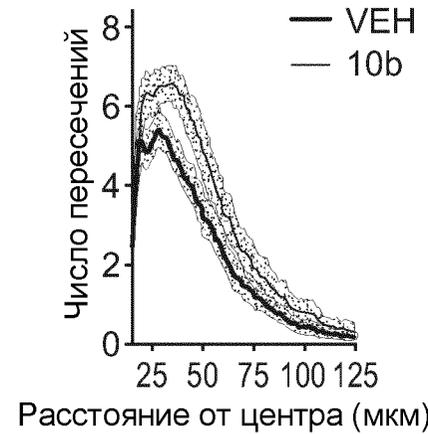
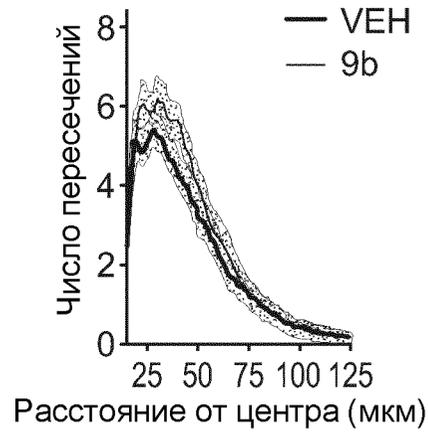
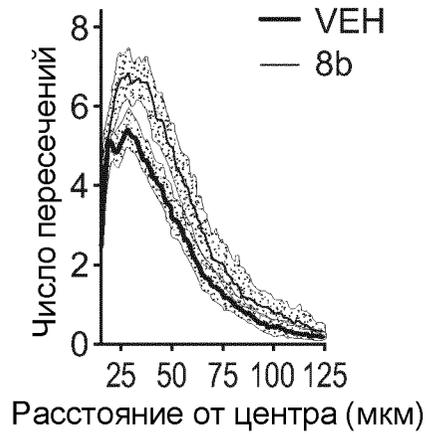
ФИГ. 5 (продолж.)



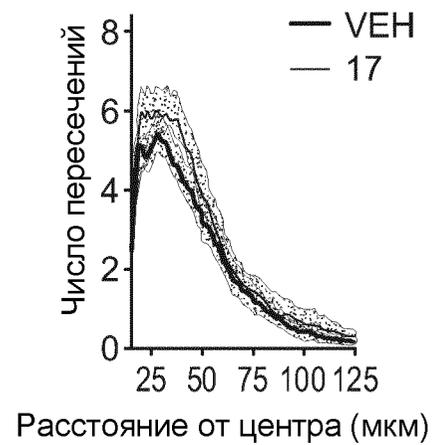
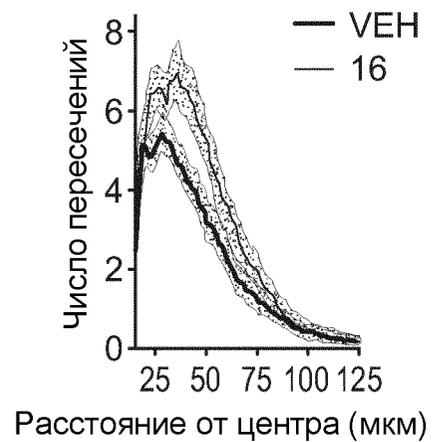
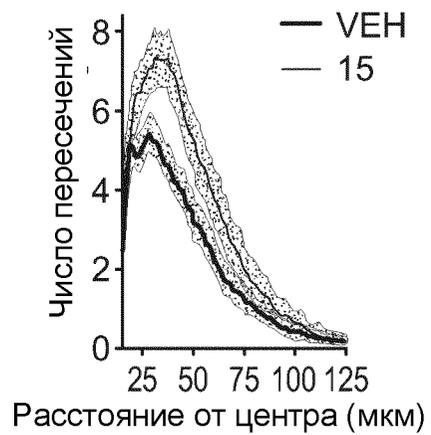
ФИГ. 6



ФИГ. 6 (продолж.)



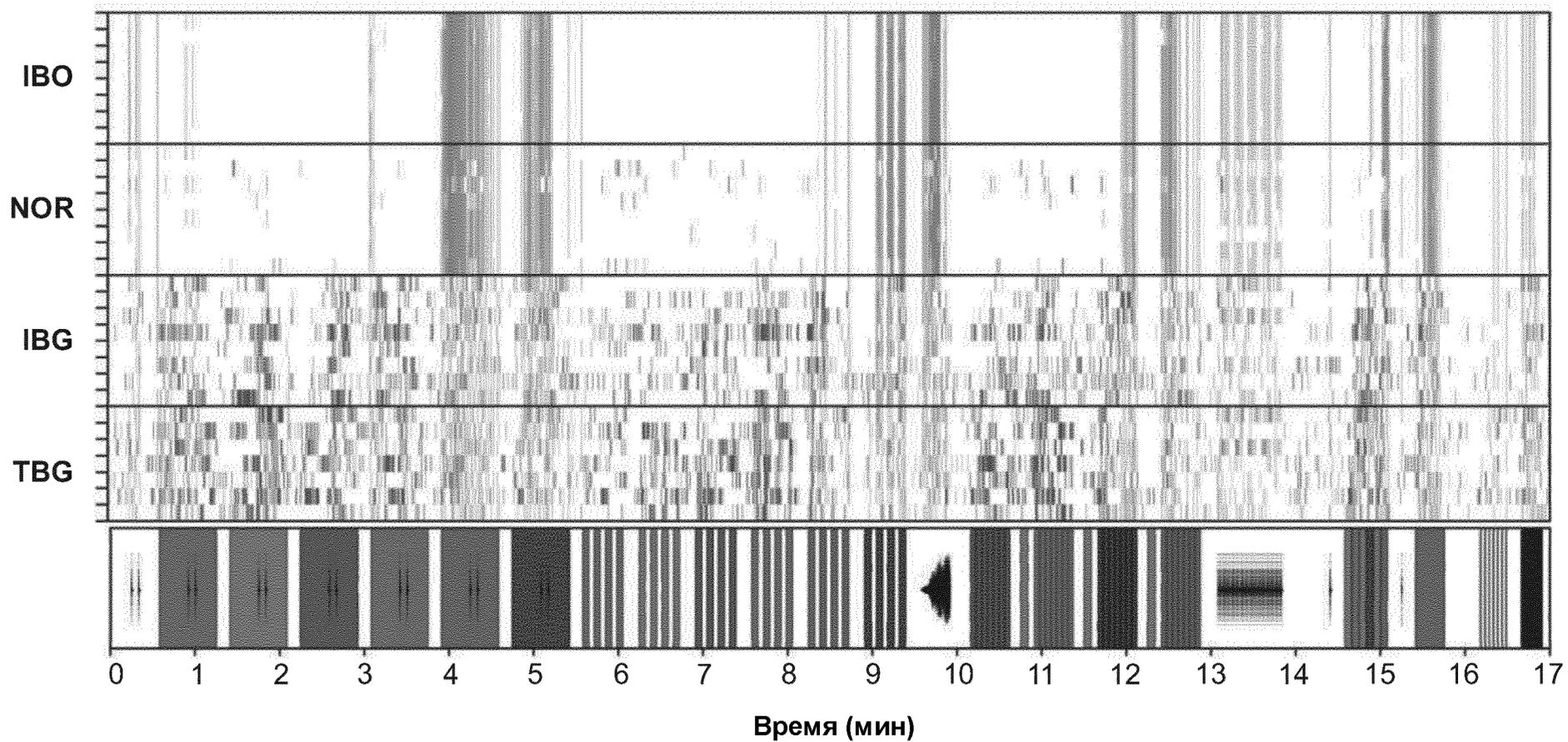
ФИГ. 6 (продолж.)



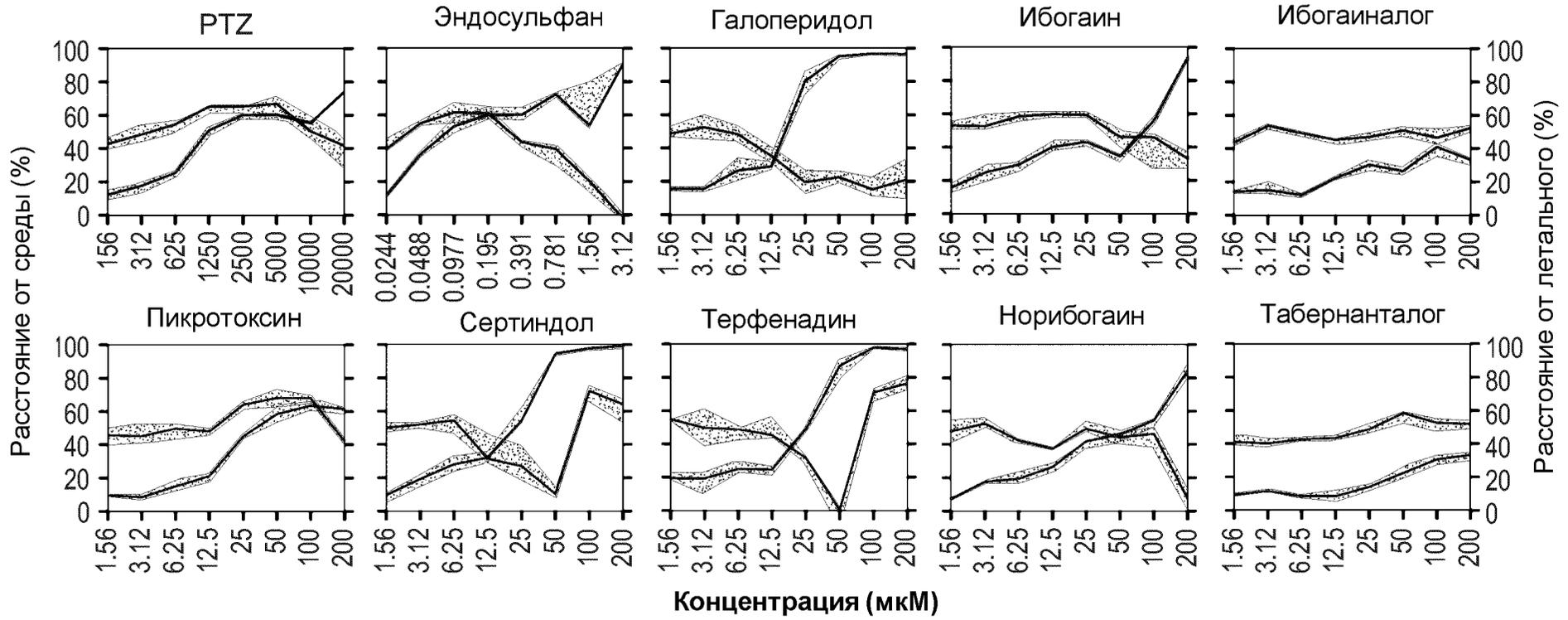
ФИГ. 7

Условия среды	Концентрация	Растворимо?
Солевой р-р + 10% EtOH + 10% ДМСО	40 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 10% ДМСО	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 10% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 20% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 25% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 30% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% EtOH + 40% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО + 10% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО + 25% Колифор	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО + 15% глицерин	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10 мМ АТФ	8 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО	4 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО + 25% Колифор	4 мг/мл	НЕТ X
Солевой р-р + 10% ДМСО	1 мг/мл	ДА ●

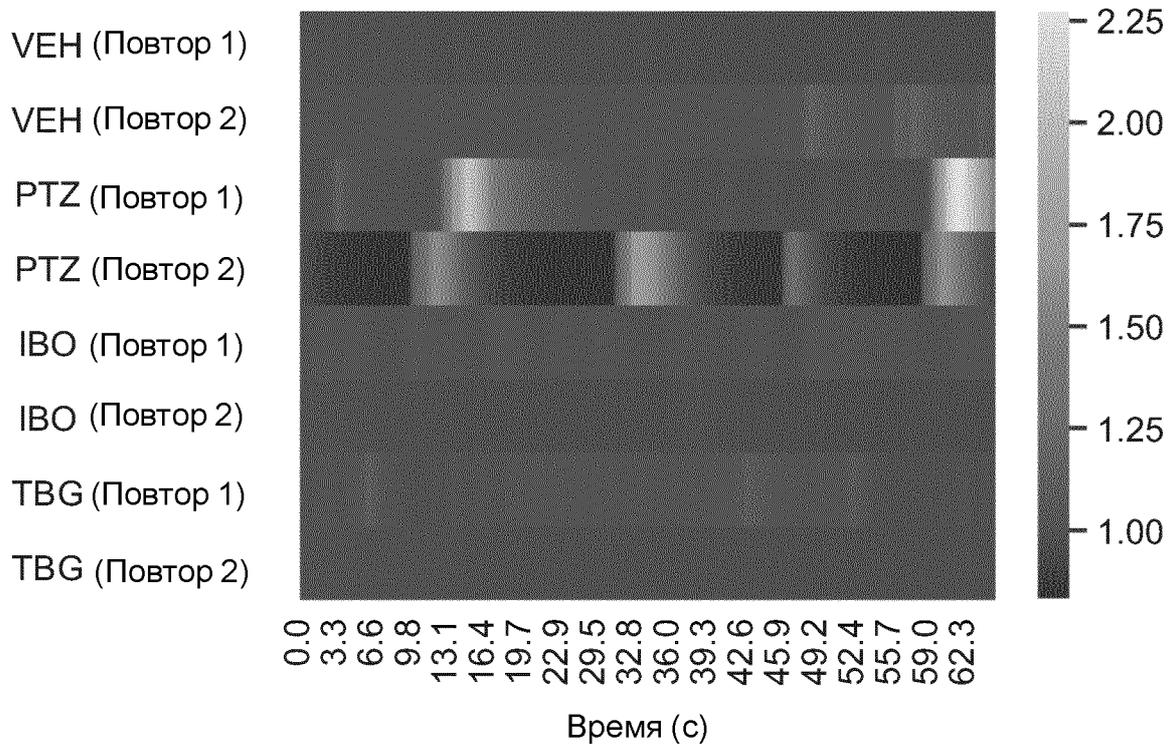
ФИГ. 8



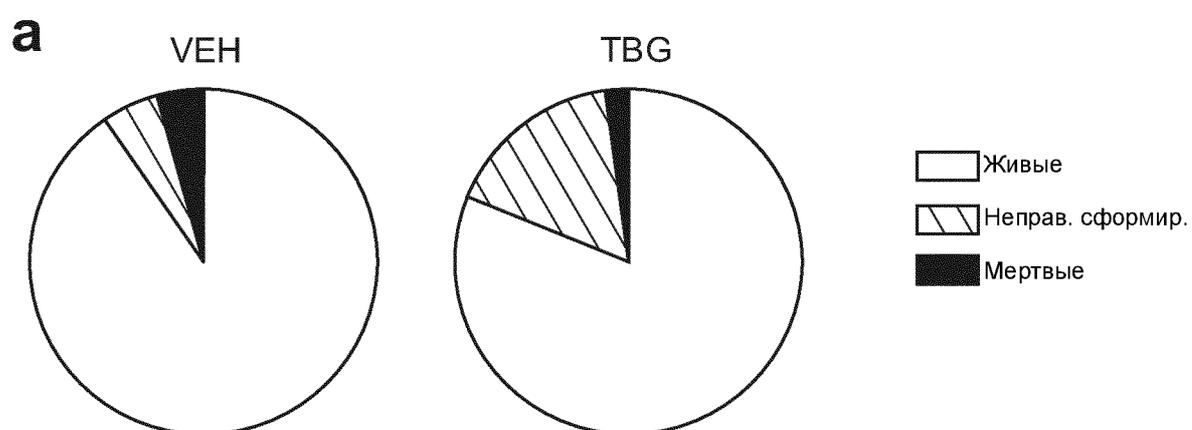
ФИГ. 9

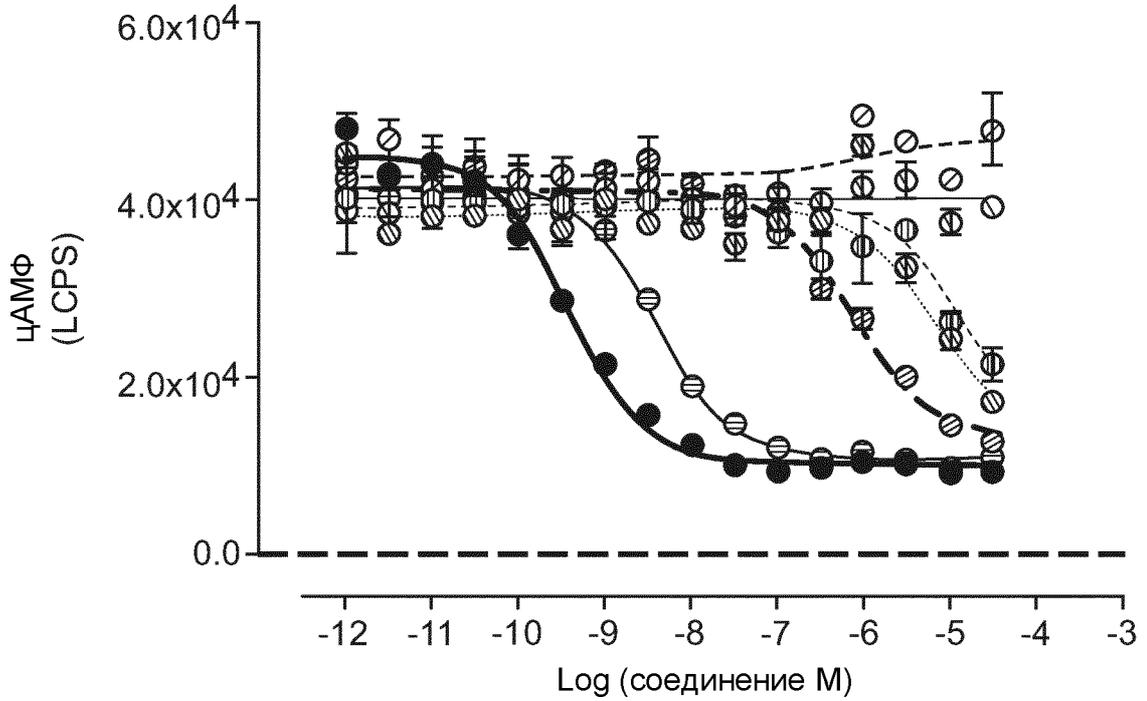
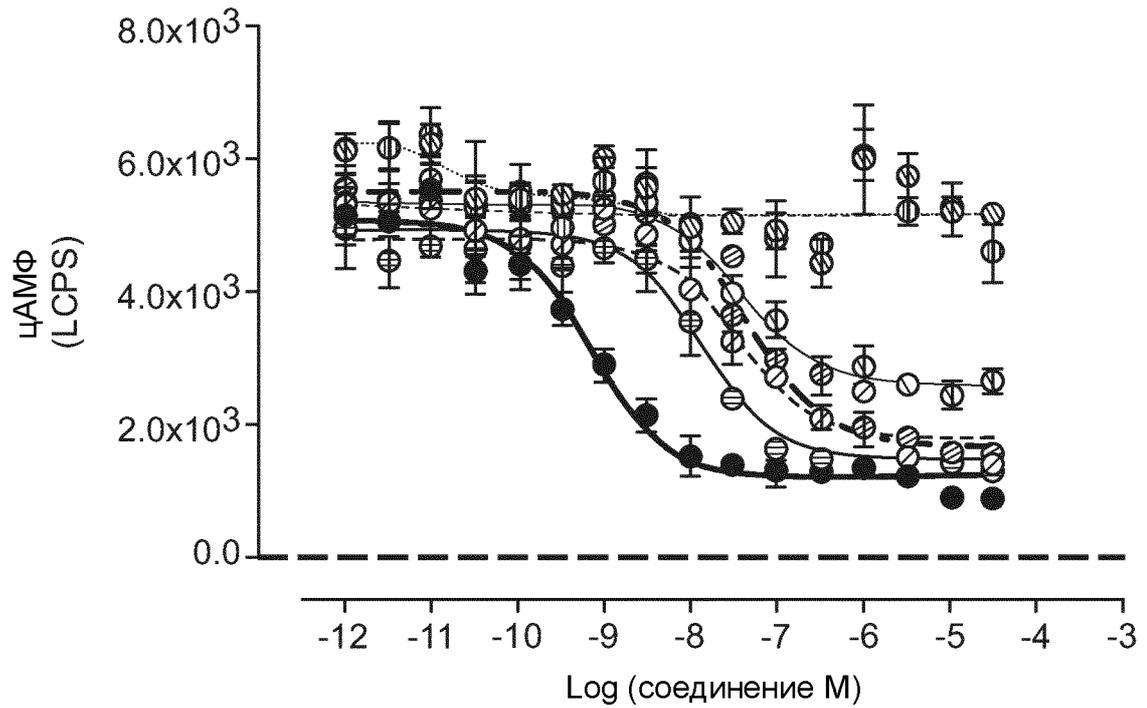


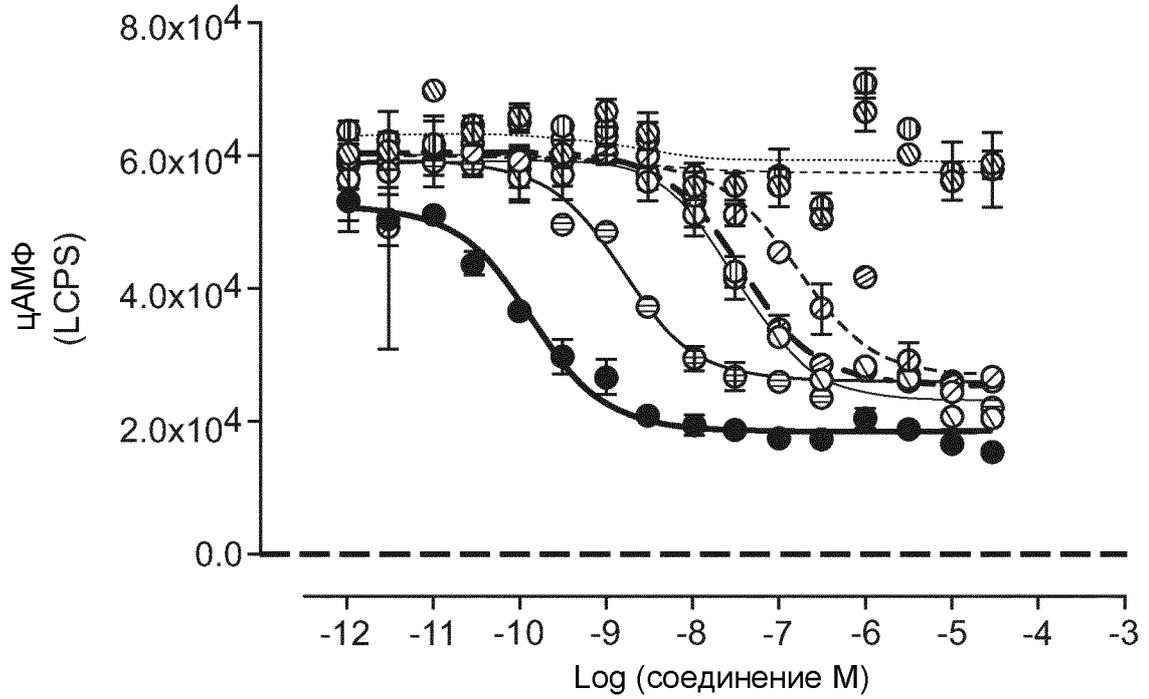
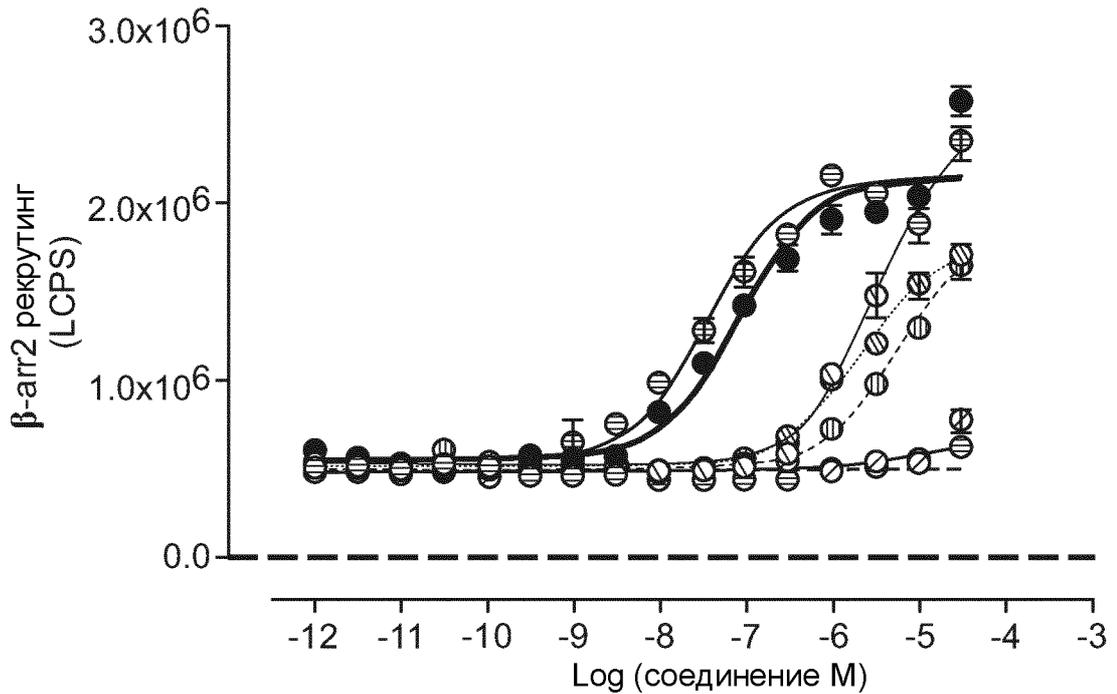
ФИГ. 10

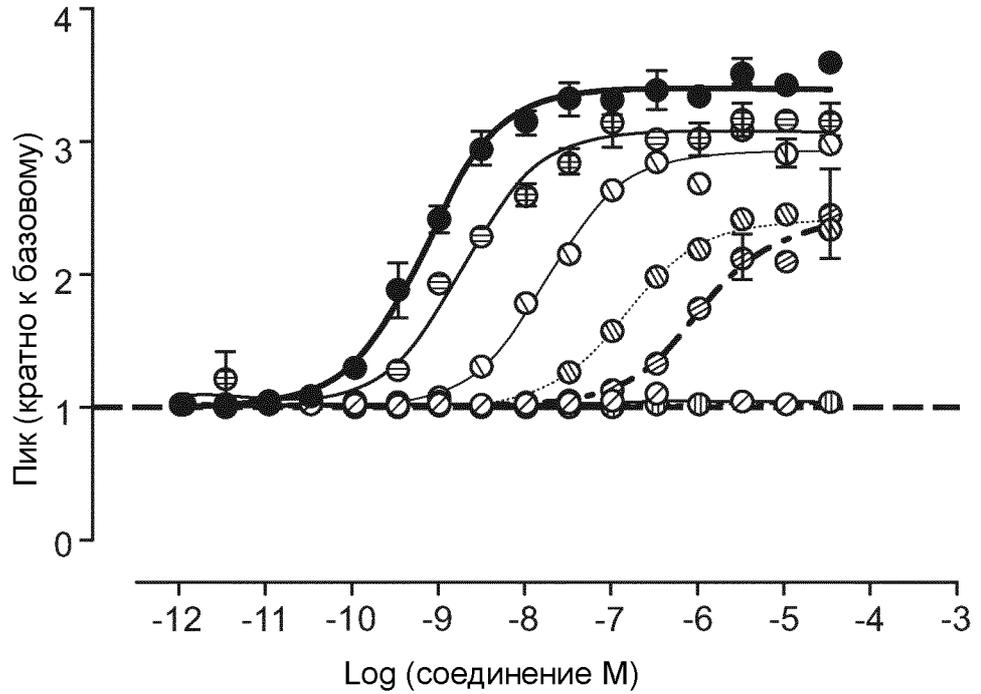
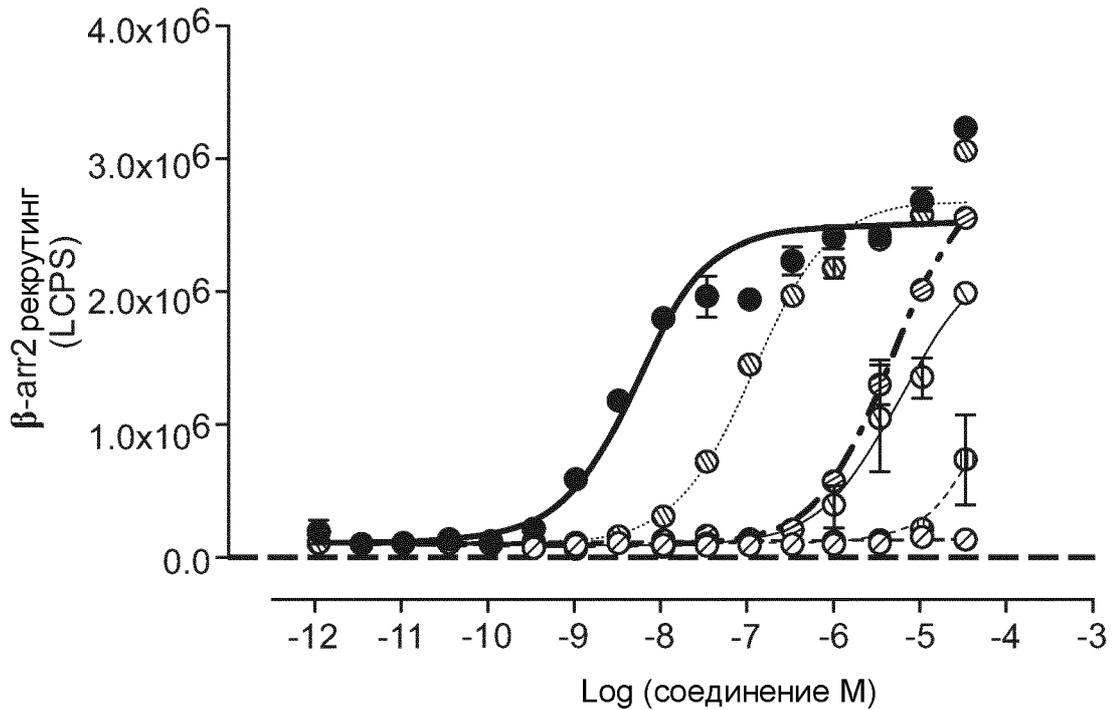


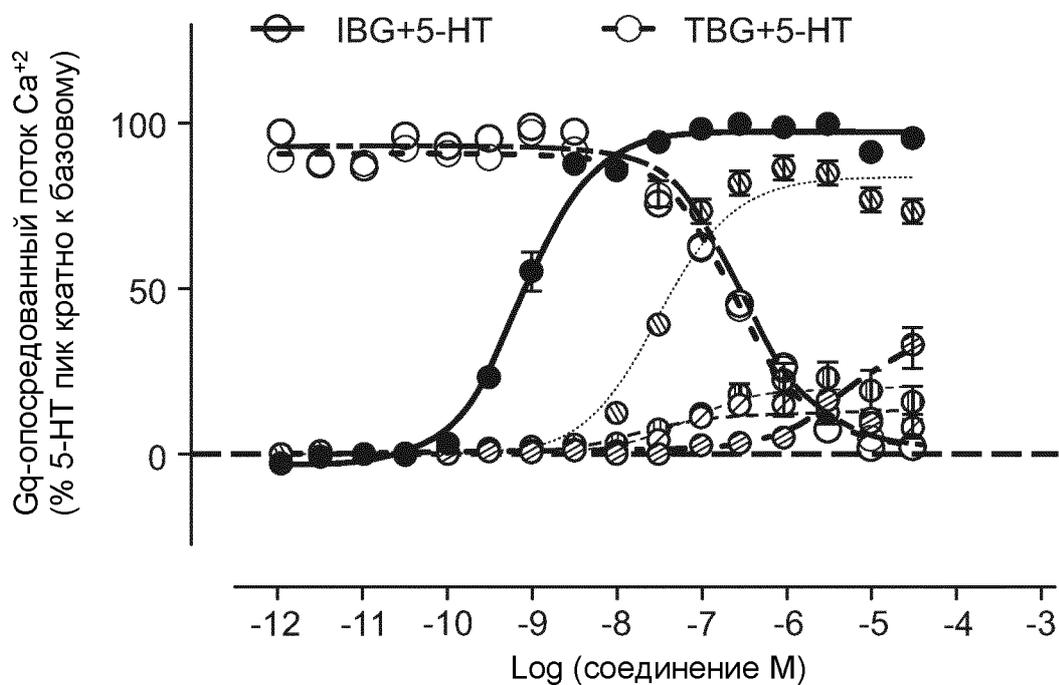
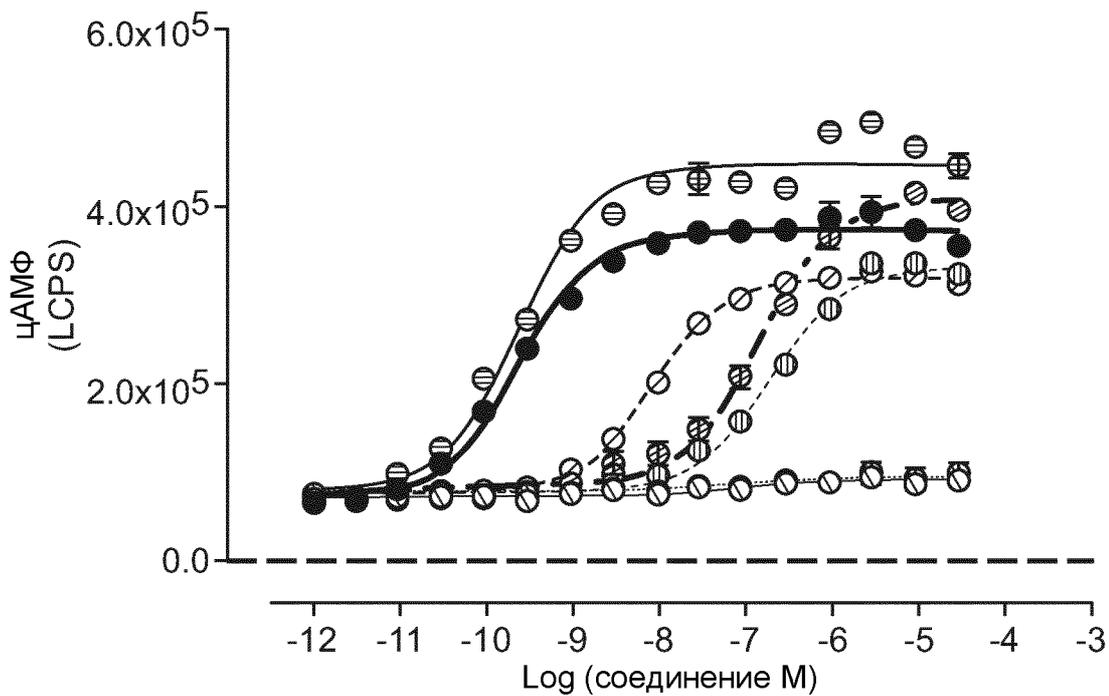
ФИГ. 11

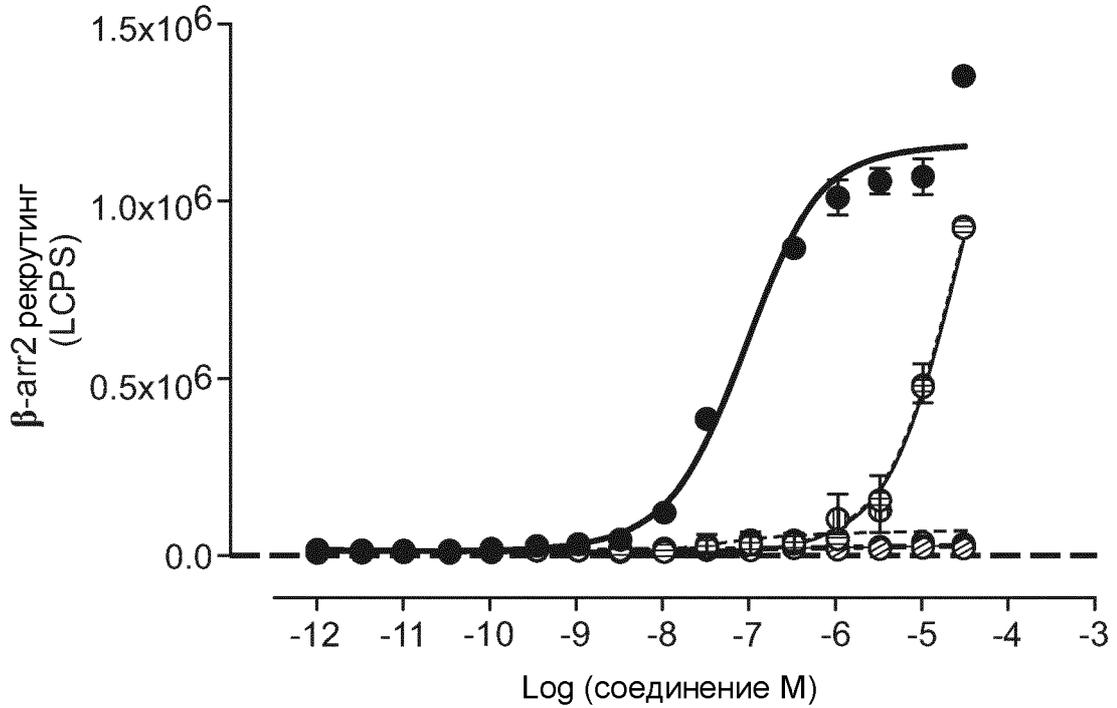
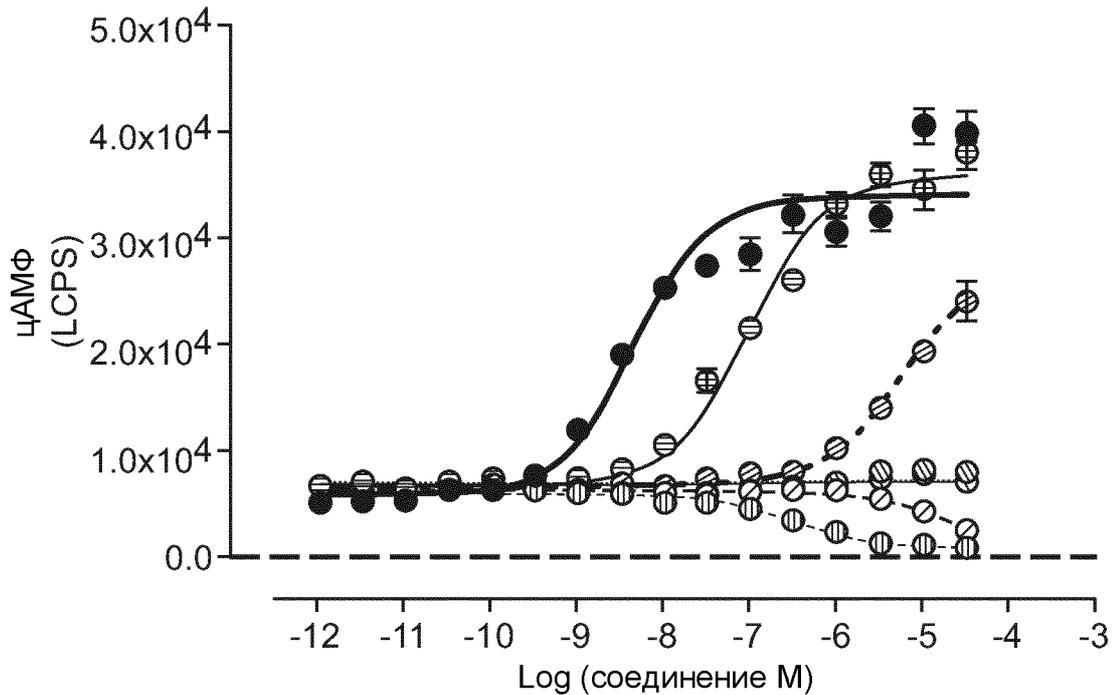


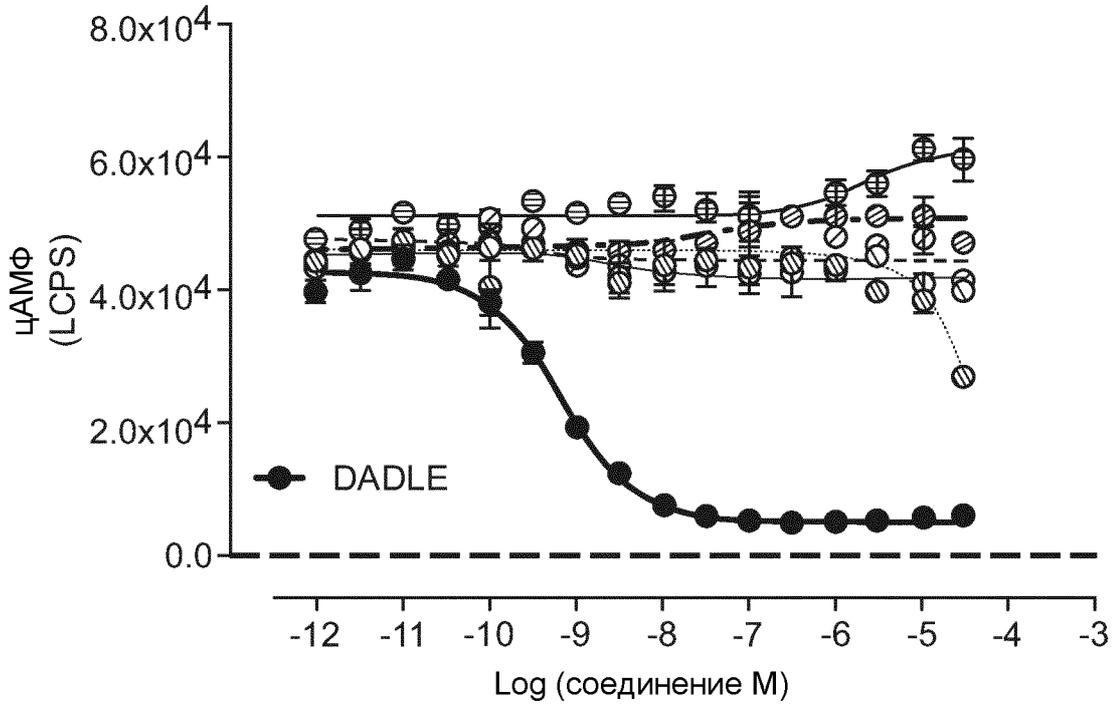
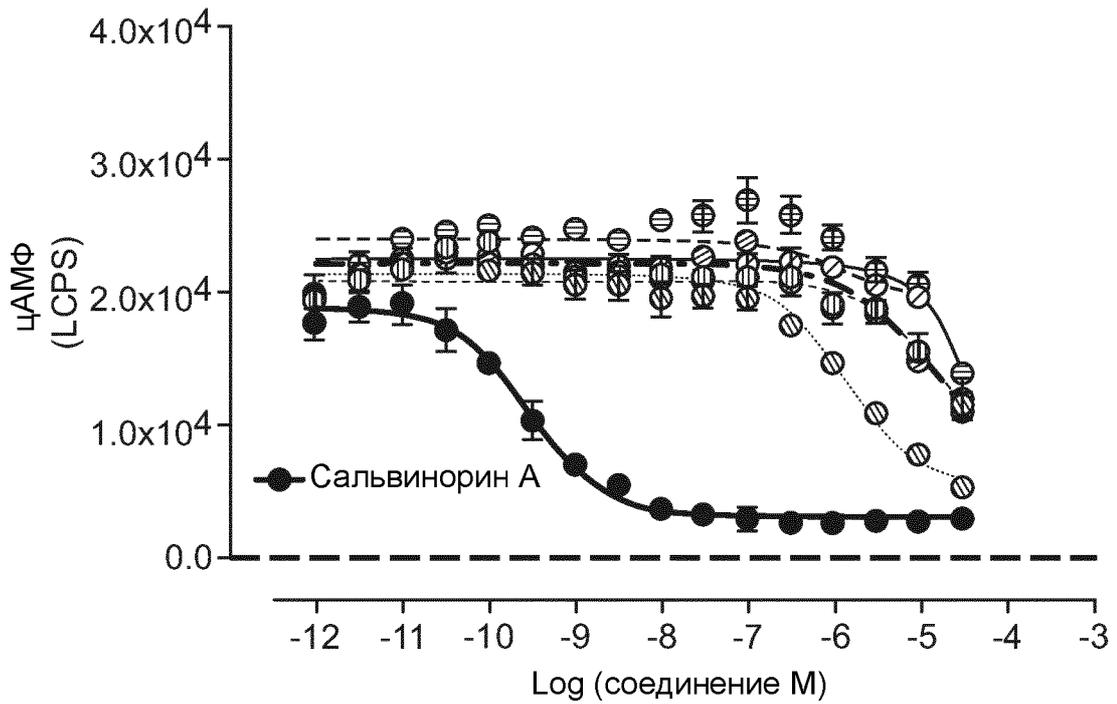
ФИГ. 12 (продолж.)**5-HT_{1A} Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ****5-HT_{1F} Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ**

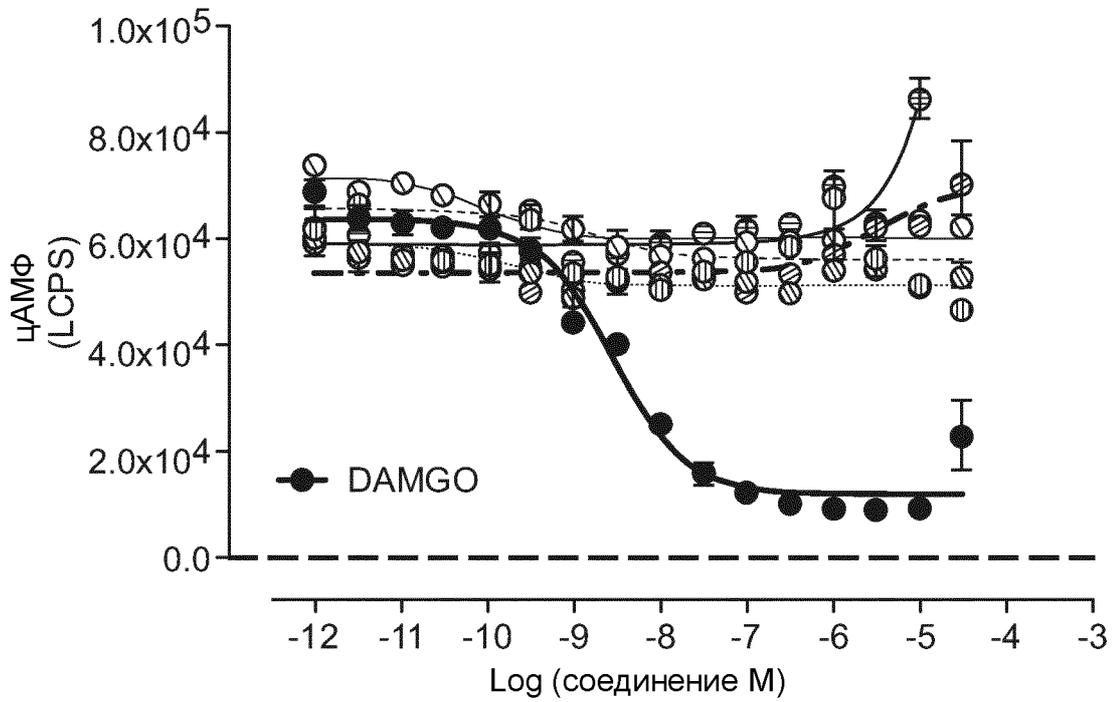
ФИГ. 12 (продолж.)**5-HT_{1B} Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ****5-HT_{1D} β -arr2 рекрутинг**

ФИГ. 12 (продолж.)5-HT_{2A} Gq поток кальция5-HT_{2A} β -arr2 рекрутинг

ФИГ. 12 (продолж.)5-HT_{2c}5-HT₆ Gs-опосредованное накопление цАМФ

ФИГ. 12 (продолж.)5-HT₄ β -arr2 рекрутинг5-HT_{7a} Gs-опосредованное накопление цАМФ

ФИГ. 12 (продолж.)**DOR Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ****KOR Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ**

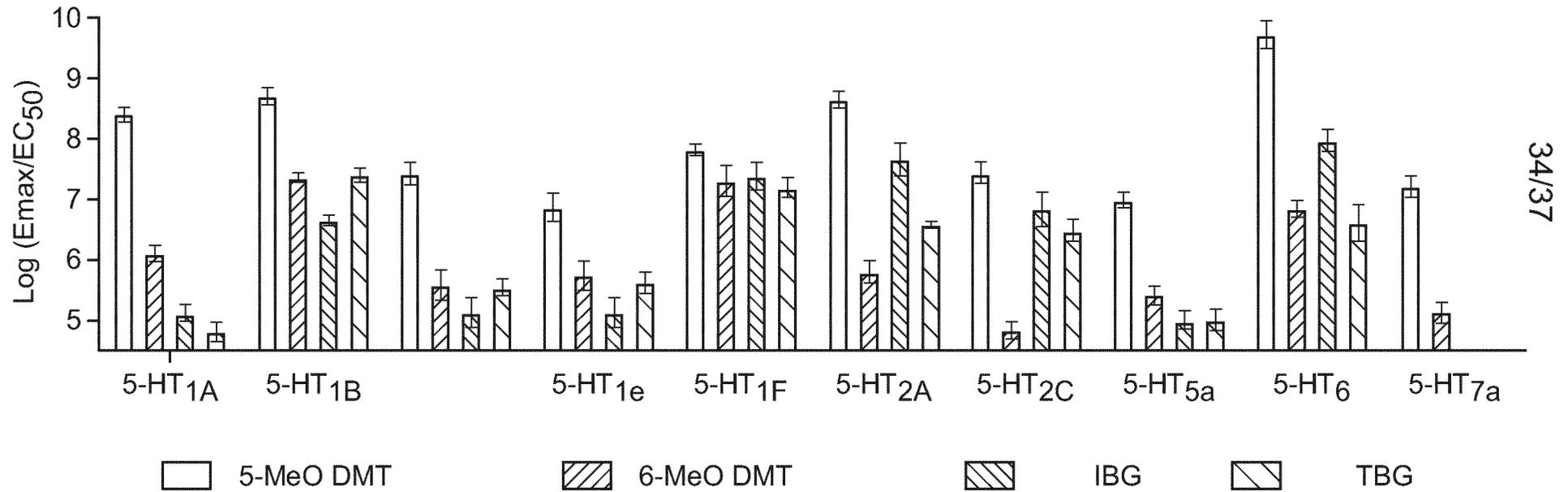
ФИГ. 12 (продолж.)**MOR Gi/o-опосредованное ингибирование цАМФ**

ФИГ. 13

Целевой рецептор	5-MeO-DMT			6-MeO-DMT			IBG			TBG			IBO			NOR		
	EC50' нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)	EC50, нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)	EC50, нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)	EC50, нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)	EC50, нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)	EC50, нМ	E _{max} % контроль	log(E _{max} /EC50)
5-HT1A	3.92	98	8.40	725.40	91	6.10	6911.00	91	5.12	14600.00	95	4.81	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT1B	1.53	78	8.71	37.06	85	7.36	170.40	76	6.65	33.66	87	7.41	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT1D	37.01	98	7.42	3246.00	120	5.57	6043.00	82	5.13	2180.00	76	5.54	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT1e	160.20	119	6.87	2363.00	131	5.74	9309.00	126	5.13	2784.00	117	5.62	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT1F	14.00	93	7.82	44.50	88	7.30	35.10	85	7.38	40.40	64	7.20	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT2A	1.85	82	8.65	1003.00	63	5.80	18.10	82	7.66	147.00	57	6.59	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT2B	5.87	73	8.09	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.												
5-HT2C	30.70	84	7.44	5358.00	36	4.83	19.00	13	6.84	68.50	21	6.49	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT4	>10,000	Н.О.	<5.00	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.									
5-HT5a	110.00	107	6.99	4543.00	117	5.41	>10,000	Н.О.	<5.00	>10,000	Н.О.	<5.00	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT6	0.24	125	9.72	162.00	113	6.84	8.80	83	7.97	214.00	87.5	6.61	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.
5-HT7a	65.70	107	7.21	5653.00	75	5.12	335.00	-17	Н.О.	>10,000	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.
MOR	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.															
KOR	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.	>10,000	Н.О.	<5.00	1400	85	5.78									
DOR	Неактивн.	Неактивн.	Неактивн.															

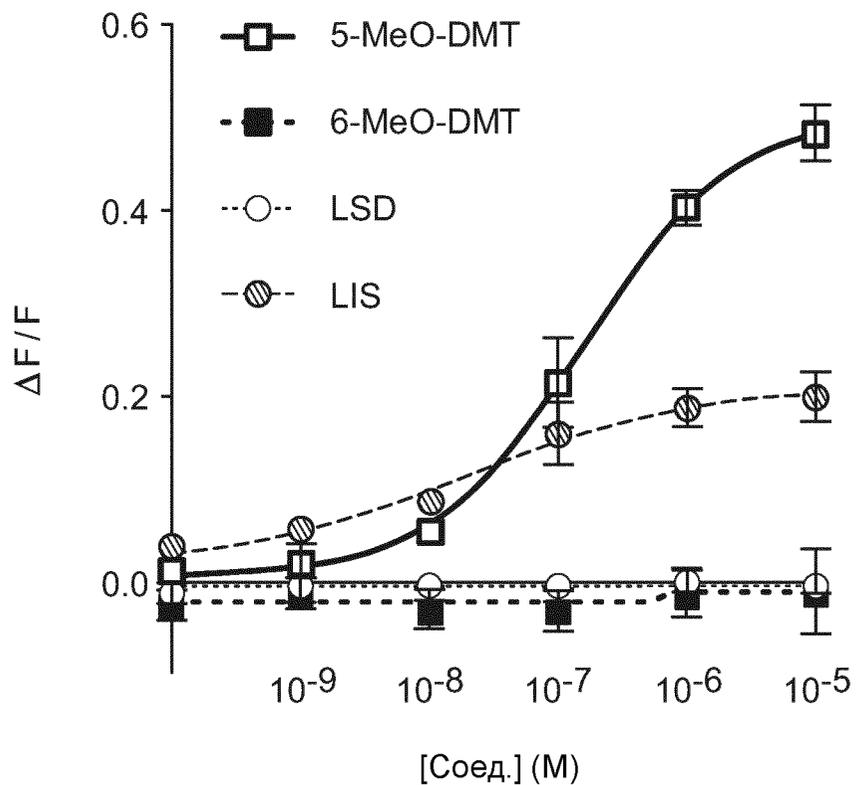
ФИГ. 14

Активность рецептора 5-HT



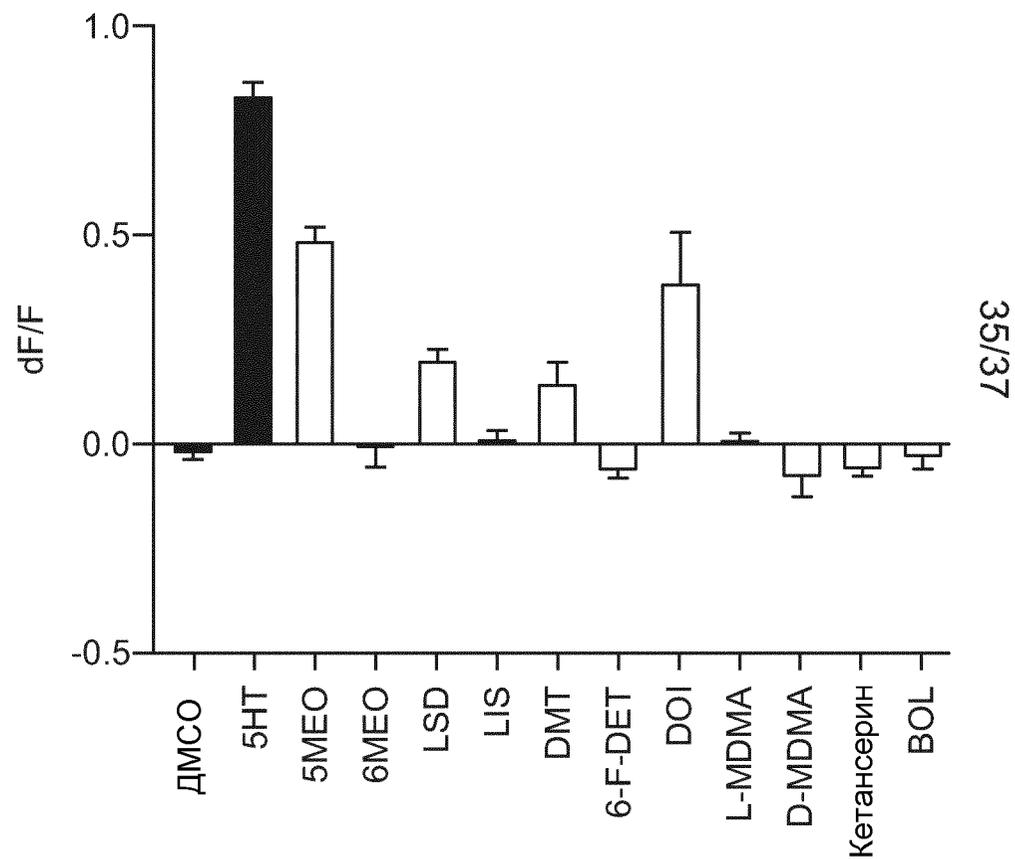
ФИГ. 15

Рецептор 5-HT_{2A}



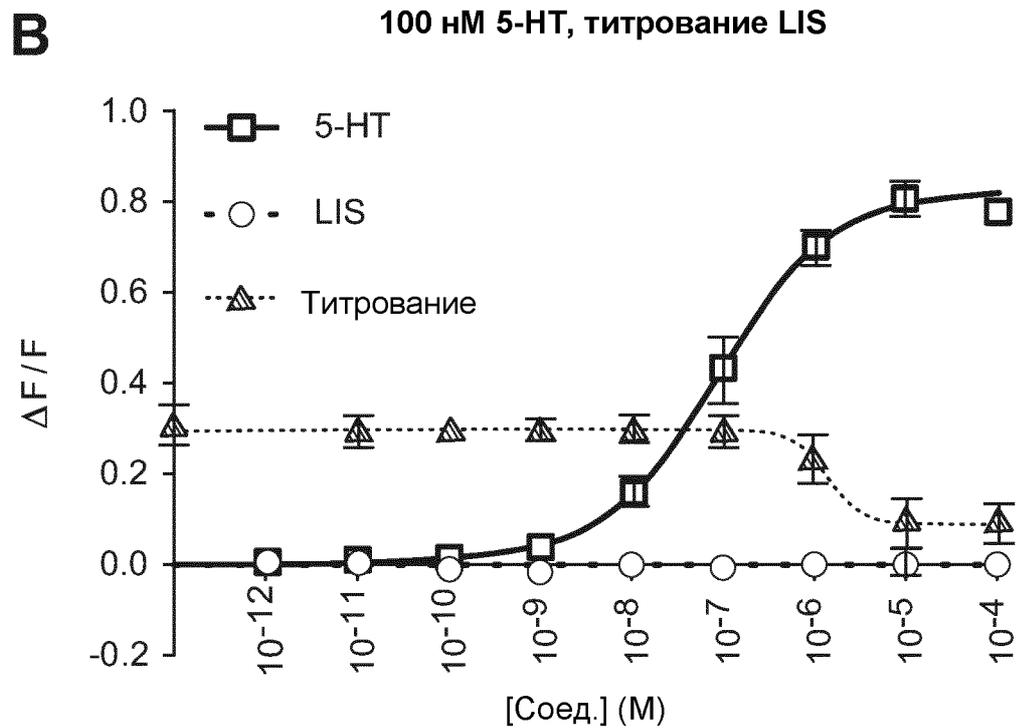
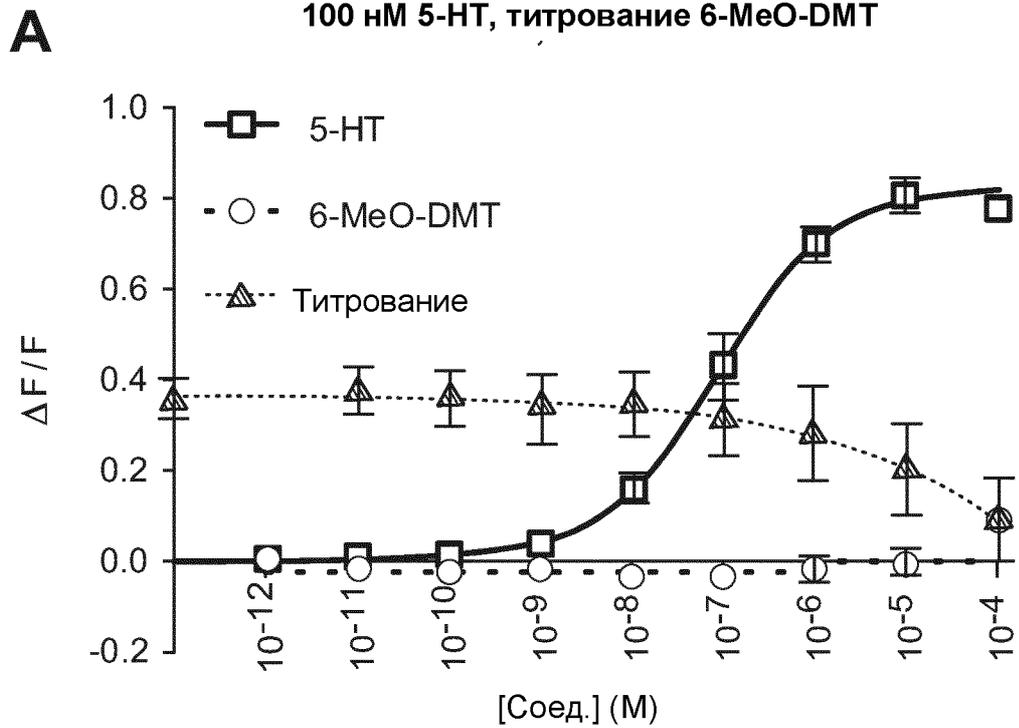
ФИГ. 16

Режим агониста



35/37

ФИГ. 17



ФИГ. 18

