

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193338 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.02

(22) Дата подачи заявки
2020.06.02

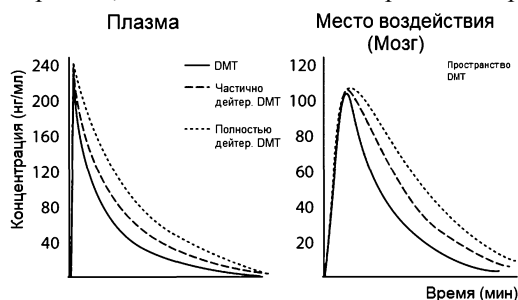
(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИЛИ ЧАСТИЧНО ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИНА

(31) 1907871.6
(32) 2019.06.03
(33) GB
(86) PCT/EP2020/065244
(87) WO 2020/245133 2020.12.10
(71) Заявитель:
СМОЛ ФАРМА ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:
Рэндс Питер, Джозел Зела, Бенвэй
Тиффани (GB)
(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим N,N-диметилтриптамин, дейтерированный N,N-диметилтриптамин и/или частично дейтерированный N,N-диметилтриптамин. В частности, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим комбинацию N,N-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных соединений N,N-диметилтриптамина, выбранных из α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-N,N-диметилтриптамина. Дополнительные и альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат комбинацию N,N-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких частично дейтерированных соединений N,N-диметилтриптамина, выбранных из α,β,β -тридейтеро-N,N-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-N,N-диметилтриптамина и α -дейтеро-N,N-диметилтриптамина. Также представлены способы синтеза композиций по настоящему изобретению и способы применения описанных здесь композиций для лечения психиатрических или психокогнитивных расстройств, таких как большое депрессивное расстройство.



A1

202193338

202193338

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИЛИ ЧАСТИЧНО ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина и частично дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина.

В частности, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина. Дополнительные и альтернативные композиции по настоящему изобретению включают комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина. Также представлены способы синтеза композиций по настоящему изобретению и способы применения таких композиций при лечении психических или психокогнитивных расстройств, таких как большое депрессивное расстройство.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Классические психоделики продемонстрировали доклинические и клинические перспективы в лечении психических расстройств (Carhart-Harris and Goodwin (2017), *The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present and Future*, Neuropsychopharmacology **42**, 2105-2113). В частности, псилоцибин продемонстрировал значительное улучшение ряда шкал для оценки депрессии и тревожности в рандомизированных двойных слепых исследованиях (Griffiths *et al.* (2016), *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomised double-blind trial*, Journal of Psychopharmacology **30**(12), 1181-1197).

Также считается, что *N,N*-диметилтриптамин (DMT) имеет терапевтическую ценность как психоделик короткого действия, однако продолжительность его действия (менее 20 минут) настолько коротка, что ограничивает эффективность терапии. Протоколы введения были разработаны для продления иммерсивного психоделического воздействия

DMT (Gallimore and Strassman (2016), *A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psychedelic experience*, *Frontiers in Pharmacology*, 7:211). Однако эти протоколы несут риск накопления токсинов у пациентов, которые плохо метаболизируют DMT (для дальнейшего обсуждения см. Strassman *et al* (1994), *Dose response study of N,N-dimethyltryptamine in humans*, *Arch Gen Psychiatry* **51**, 85).

Известно, что $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамин проявляет кинетический изотопный эффект, который дает существенное различие в его фармакокинетическом профиле *in vivo* по сравнению с *N,N*-диметилтриптамином. Известно, что замещение водорода дейтерием в sp^3 углеродном центре вызывает «кинетический изотопный эффект» из-за разницы в прочности связи между связью СН и CD. Впервые продемонстрировано в 1982 г. (Barker *et al.* (1982), *Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra-deutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection*, *Biochemical Pharmacology*, **31**(15), 2513-2516), период полураспада $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина в головном мозге грызунов наводит на мысль, что введение $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина самого по себе может сохранять пациента в пространстве DMT дольше, чем это необходимо с терапевтической точки зрения.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано, в частности, на способности применять знания о кинетическом изотопном эффекте, проявляемом $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамином, для контролируемого изменения фармакокинетического профиля *N,N*-диметилтриптамина, что делает возможным более гибкое терапевтическое применение. В частности, путем создания индивидуальных композиций лекарственных веществ, содержащих смеси *N,N*-диметилтриптамина и дейтерированных аналогов *N,N*-диметилтриптамина, в частности *N,N*-диметилтриптамина, содержащего, по меньшей мере, один атом дейтерия в альфа-положении (т.е. присоединенный к атому углерода, к которому присоединена диметиламиногруппа) и, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, один или два атома дейтерия в бета-положении, настоящее изобретение обеспечивает композиции и способы, которые позволяют точно отрегулировать разовую дозу для поддержания пациента в полной диссоциации от внешнего мира, именуемой здесь «пространство DMT», в течение терапевтически оптимизированной продолжительности, не полагаясь на протоколы инфузии или комбинированную терапию с

ингибиторами моноаминоксидазы в клинике. Настоящее изобретение обеспечивает клинически применимое решение, которое снижает клиническую сложность и увеличивает клиническую гибкость при проведении психотерапии с помощью DMT.

Более того, мы наблюдали поддающуюся количественной оценке взаимосвязь между степенью дейтерирования и, косвенно, соотношением H:D вводимого восстанавливающего агента в синтетических способах, раскрытых в данном документе, и влиянием на усиление метаболического периода полураспада исходного соединения. Такой технический эффект может быть использован для количественного увеличения точности, с которой могут быть получены композиции, содержащие множество соединений *N,N*-диметилтриптамина (то есть содержащие более одного типа соединения, выбранного из *N,N*-диметилтриптамина и его дейтерированных аналогов, в частности, дейтерированные в альфа- и необязательно в бета-положениях или их фармацевтически приемлемые соли).

Таким образом, с точки зрения первого аспекта, изобретение обеспечивает композицию, содержащую два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

С точки зрения второго аспекта, изобретение обеспечивает композицию, которую можно получить восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмо-дейтерида лития.

С точки зрения третьего аспекта, изобретение обеспечивает композицию, которую можно получить восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% по массе алюмогидрида лития и 10 мол. % или более алюмо-дейтерида лития.

С точки зрения четвертого аспекта, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую композицию, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по третий, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

С точки зрения пятого аспекта, изобретение обеспечивает композицию, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, для применения в терапии.

С точки зрения шестого аспекта, изобретение обеспечивает композицию, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, для применения в способе лечения психокогнитивного расстройства у пациента.

С точки зрения седьмого аспекта, изобретение обеспечивает способ лечения психокогнитивного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый.

С точки зрения восьмого аспекта, изобретение обеспечивает применение композиции, определенной в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, при производстве лекарственного средства для применения в способе лечения психокогнитивного расстройства у пациента.

С точки зрения девятого аспекта, изобретение обеспечивает способ приготовления композиции в соответствии с любым из аспектов с первого по третий, включающий взаимодействие 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида и/или 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида с восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития.

С точки зрения десятого аспекта, изобретение обеспечивает соединение, выбранное из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны из нижеследующего обсуждения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показан прогнозируемый фармакокинетический профиль частично дейтерированного DMT по сравнению с DMT и полностью дейтерированным DMT. Прогнозируемая А) концентрация в плазме и Б) концентрация в ткани мозга, показывающая увеличенный период полураспада частично дейтерированного DMT. Заштрихованная область показывает концентрации в местах воздействия (>60 нг/мл), которые воспринимаются как полная диссоциация от внешнего мира, называемая «пространством DMT».

На фиг. 2 представлены рассчитанные периоды полувыведения *in vitro* для DMT и 6 дейтерированных композиций, описанных в примере 4. А) Анализ линейной регрессии. Значение периода полураспада r^2 составляет 0,754; где наклон оказался значительно отличным от нуля, $p = 0,01$. Б) Период полураспада дейтерированных аналогов как процентное изменение от (недейтерированного) DMT (пунктирная линия).

На фиг. 3 показан собственный клиренс *in vitro* для DMT и 6 дейтерийсодержащих композиций, описанных в примере 4. А) Анализ линейной регрессии. Значение r^2 для собственного клиренса составляет 0,7648; где наклон оказался значительно отличным от нуля, $p = 0,01$. Б) Собственный клиренс дейтерированных аналогов как процентное изменение от (недейтерированного) DMT (пунктирная линия).

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В этом описании один или несколько аспектов изобретения могут быть объединены с одним или несколькими признаками, отображенными в описании, для определения отдельных вариантов осуществления изобретения.

Ссылки в данном документе на единственное число существительного охватывают множественное число существительного и наоборот, если из контекста не следует иное.

В данном описании слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного элемента, целого числа или этапа, или группы элементов, целых чисел или этапов, но не исключение любого другого элемента, целого числа или этапа, или группы элементов, целых чисел или этапов.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

Атом дейтерия представляет собой атом водорода с дополнительным нейтроном.

Часто в данном документе термины α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптами и соединения α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина упоминаются как дейтерированный (или полностью дейтерированный) *N,N*-диметилтриптами и частично дейтерированный *N,N*-диметилтриптами соответственно. Таким образом, дейтерированный (или полностью дейтерированный) *N,N*-диметилтриптами относится строго к соединению *N,N*-диметилтриптамина, в котором оба протона в α -положении замещены атомами дейтерия. Дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина по настоящему изобретению представляет собой любое соединение *N,N*-диметилтриптамина, замещенное двумя атомами дейтерия в α -положении, а частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина по настоящему изобретению представляет собой любое соединение *N,N*-диметилтриптамина с одним атомом водорода и одним атомом дейтерия в α -положении.

Соответственно, изобретение обеспечивает композицию, содержащую два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина и частично дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина, то есть композицию, содержащую комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина.

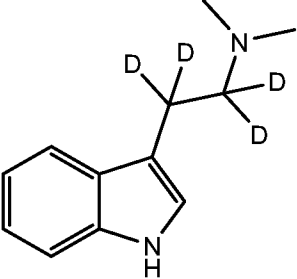
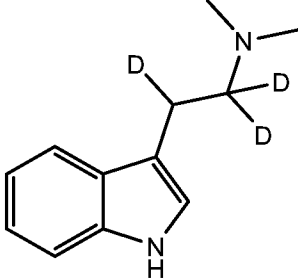
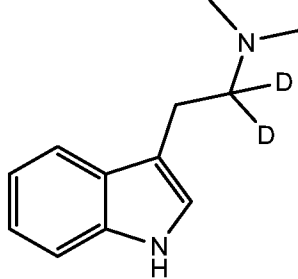
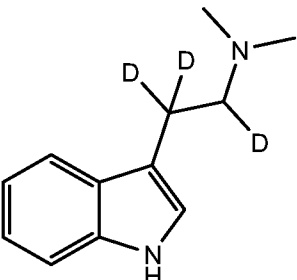
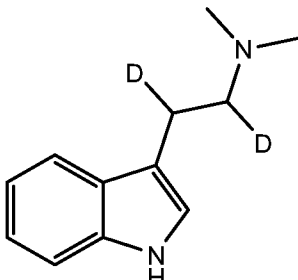
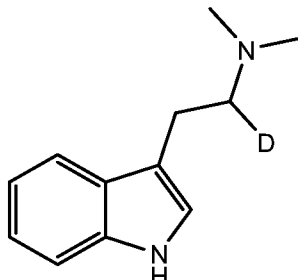
N,N-диметилтриптамиин и все его дейтерированные аналоги свободно образуют соли присоединения с анионными противоионами. Во всем описании соединение *N,N*-диметилтриптамина (в частности, соединение *N,N*-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и соединение α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина) относится в равной степени к любой фармацевтически приемлемой соли, например, соли фумаровой кислоты.

Как правило, кислотные реагенты могут использоваться для получения солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, соединений *N,N*-диметилтриптамина. Примеры подходящих кислотных реагентов выбраны из группы, состоящей из фумаровой кислоты, соляной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, малеиновой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты и глюконовой кислоты. Часто, когда в форме солей, соединения *N,N*-диметилтриптамина, в частности, как соединения по настоящему изобретению, в композициях по настоящему изобретению или иным образом используемые в соответствии с различными аспектами настоящего изобретения и его вариантами осуществления, представляют собой фумаратные, гидрохлоридные, тарتراتные или цитратные соли, в частности, фумаратные соли.

Таким образом, соединения, присутствующие в композиции по первому аспекту изобретения, а также по второму и третьему (и другим, при необходимости) аспектам изобретения, могут присутствовать в виде соединений *N,N*-диметилтриптамина, в частности *N,N*-диметилтриптамина или дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, как определено здесь, в форме свободного основания или соли (такой соли, как описано в данном документе), необязательно в виде их сольватов (например, гидратов).

Согласно конкретным вариантам осуществления изобретения соединения α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина (полностью дейтерированные соединения), содержат 0, 1 или 2 атома дейтерия в β -положении, но, за исключением наличия 2, 3 или 4 атомов дейтерия, идентичны соединению *N,N*-диметилтриптамина. В соответствии с этими

конкретными и другими частными вариантами осуществления изобретения соединения α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина (частично дейтерированные соединения) могут также содержать 0, 1 или 2 атома дейтерия в β -положении, но, за исключением, наличия 1, 2 или 3 атомов дейтерия, идентичны соединению *N,N*-диметилтриптамину. Шесть полностью дейтерированных и частично дейтерированных соединений согласно этим конкретным вариантам осуществления изобретения показаны в следующей таблице:

Дейтерированные соединения <i>N,N</i> -диметилтриптамина		
		
Частично дейтерированные соединения <i>N,N</i> -диметилтриптамина		
		

В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 5% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 10% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 15% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 20% или более по массе одного или

нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 25% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 30% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 50% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 60% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 75% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 90% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 95% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 96% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 97% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 98% или более по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина.

Соответственно, из вышеизложенного будет понятно, что согласно конкретным вариантам осуществления первого аспекта изобретения, в частности тем вариантам осуществления, которые обсуждаются в следующих восьми параграфах, композиция содержит от 2% до 90%, от 2% до 95%, от 2% до 96%, от 2% до 97%, от 2% до 98%, например от 5% до 90%, от 5% до 95%, от 5% до 96%, от 5% до 97%, от 5% до 98%; от

10% до 90%, от 10% до 95%, от 10% до 96%, от 10% до 97%, от 10% до 98%; от 15% до 90%, от 15% до 95%, от 15% до 96%, от 15% до 97%, от 15% до 98%; от 20% до 90%, от 20% до 95%, от 20% до 96%, от 20% до 97%, от 20% до 98%; от 25% до 90%, от 25% до 95%, от 25% до 96%, от 25% до 97%, от 25% до 98%; от 30% до 90%, от 30% до 95%, от 30% до 96%, от 30% до 97%, от 30% до 98%; от 50% до 90%, от 50% до 95%, от 50% до 96%, от 50% до 97%, от 50% до 98%; от 60% до 90%, от 60% до 95%, от 60% до 96%, от 60% до 97%, от 60% до 98%; или от 75% до 90%, от 75% до 95%, от 75% до 96%, от 75% до 97%, от 75% до 98% по массе одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина.

В вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, например, комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина или комбинацию *N,N*-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В других вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 2% или более по массе $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 2% или более по массе α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 2% или более по массе $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Следует понимать, что во всех случаях, если композиция содержит 2% или более по массе одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, такие композиции могут содержать до 95% по массе одного или нескольких дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина или до 96% по массе, до 97% по массе или до 98% по массе.

В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит или дополнительно содержит, например, дополнительно содержит одно или несколько частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, выбранных из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина. Предпочтительно частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина представляет собой α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамиин.

В предпочтительных вариантах осуществления одно или несколько частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина составляют до 50% по массе от всей композиции.

Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления первого аспекта изобретения композиция содержит до 50% по массе, в расчете на общую массу композиции, одного или нескольких соединений, выбранных из соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и их фармацевтически приемлемых солей. Следует понимать, что в таких вариантах осуществления такие композиции могут содержать 2% или более по массе, например 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более, 25% или более или 30% или более, в расчете на общую массу композиции, указанного одного или нескольких соединений.

Как правило, композиции по изобретению содержат *N,N*-диметилтриптамиин.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления композиции по настоящему изобретению, включая все варианты осуществления, описанные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, варианты осуществления, содержащие *N,N*-диметилтриптамиин, состоят, в основном, из двух или более соединений *N,N*-диметилтриптамина (т. е. соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина и его дейтерированных аналогов, в частности дейтерированных в альфа- и необязательно бета-положениях, или их фармацевтически приемлемых солей). Под композицией, состоящей, в основном, из двух или более соединений *N,N*-диметилтриптамина, подразумевается, что

композиция может содержать дополнительные компоненты (кроме соединений *N,N*-диметилтриптамина), но что наличие этих дополнительных компонентов не будет существенно влиять на основные характеристики композиции. В частности, композиции, состоящие, в основном, из соединений *N,N*-диметилтриптамина, не будут содержать существенных количеств других фармацевтически активных веществ (т.е. существенных количеств других лекарственных веществ).

Еще чаще композиции по настоящему изобретению, включая все варианты осуществления, описанные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, варианты, содержащие *N,N*-диметилтриптамиин, состоят из двух или более соединений *N,N*-диметилтриптамина.

Композиция по настоящему изобретению может содержать от 2% до 98% по массе *N,N*-диметилтриптамина и предпочтительно содержит от 5% до 95% по массе *N,N*-диметилтриптамина. Предпочтительные композиции по настоящему изобретению содержат от 10% до 90% по массе *N,N*-диметилтриптамина, или от 15% до 85% по массе *N,N*-диметилтриптамина, или от 20% до 80% по массе *N,N*-диметилтриптамина, или от 25% до 75% по массе *N,N*-диметилтриптамина, или от 30% до 70% по массе *N,N*-диметилтриптамина, или от 40% до 60% по массе *N,N*-диметилтриптамина.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 5% до 95% по массе дейтерированного соединения *N,N*-диметилтриптамина, выбранного из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Второй аспект изобретения обеспечивает композицию, которую можно получить восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более из алюмодейтерида лития; и третий аспект обеспечивает композицию, которую можно получить восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития. В обоих аспектах восстанавливающий агент может быть растворен или суспендирован в жидкой среде. Как правило, из-за высокой реакционной способности с водой и протонными растворителями, такими как спирты, алюмогидрид лития (или дейтерид), хотя и доступен в твердой (порошкообразной) форме, часто используется в абсолютированных апротонных растворителях, таких как простые эфиры, часто в инертной атмосфере. Специалисту хорошо известны такие меры предосторожности и соответствующие протоколы.

Следует понимать, что изобретение, таким образом, обеспечивает композицию, которую можно получить восстановлением композиции, содержащей один или несколько из 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида и 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида с восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития, необязательно растворенного или суспендированного в жидкой среде. Изобретение также обеспечивает композицию, полученную таким восстановлением или, в более общем смысле, полученную восстановлением в соответствии со вторым или третьим аспектом изобретения.

Также следует понимать, что количества соединений *N,N*-диметилтриптамина, описанные здесь со ссылкой на композицию по первому аспекту изобретения, могут применяться *с учетом необходимых изменений* к композициям второго и третьего аспектов изобретения.

Предпочтительно восстанавливающий агент, описанный здесь, например, в соответствии с вторым, третьим и девятым аспектами настоящего изобретения, но также как описано в непосредственно предшествующем параграфе, содержит, в основном, 85 молярных % алюмогидрида лития и 15 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 80 молярных % алюмогидрида лития и 20 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 25 молярных % алюмогидрида лития и 75 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 30 молярных % алюмогидрида лития и 70 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 65 молярных % алюмогидрида лития и 35 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 60 молярных % алюмогидрида лития и 40 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 55 молярных % алюмогидрида лития и 45 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 50 молярных % алюмогидрида лития и 50 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 45 молярных % алюмогидрида лития и 55 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 40 молярных % алюмогидрида лития и 60 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 35 молярных % алюмогидрида лития и 65 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 30 молярных % алюмогидрида лития и 70 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 25 молярных % алюмогидрида лития и 75 молярных % алюмодейтерида лития, или содержит, в основном, 20 молярных % алюмогидрида лития и 80 молярных % алюмодейтерида лития, или состоит в основном из 15 молярных % по массе литий-алюминия.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления, указание на то, что восстанавливающий агент состоит, в основном, из алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития, означает, что восстановитель может содержать дополнительные компоненты, но присутствие этих компонентов не будет существенно влиять на основные характеристики восстанавливающего агента (в частности стабильность и восстановительные свойства).

В соответствии с четвертым аспектом изобретения приводится фармацевтическая композиция, содержащая композицию, определенную в соответствии с 1-3 аспектами изобретения, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Фармацевтическая композиция по изобретению содержит композицию по изобретению (по любому из его 1-3 аспектов) в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Подходящие фармацевтические композиции могут быть подготовлены квалифицированным человеком с примерами фармацевтически приемлемых наполнителей, включая, но не ограничиваясь теми, которые описаны в Gennaro *et. al.*, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000 (в частности, part 5: pharmaceutical manufacturing). Подходящие вспомогательные вещества также описаны в the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть спрессованы в твердые дозированные единицы, такие как таблетки, или переработаны в капсулы или суппозитории. С помощью фармацевтически подходящих жидкостей соединения также могут быть приготовлены в виде раствора, суспензии, эмульсии или в виде спрея. Для изготовления единицы дозирования, в том числе таблеток, предлагается использование обычных добавок, таких как наполнители, красители, полимерные связующие и тому подобное. В целом, может быть использована любая фармацевтически приемлемая добавка.

Подходящие наполнители, с помощью которых могут быть приготовлены и введены фармацевтические композиции включают в себя лактозу, крахмал, целлюлозу и их производные, и тому подобное, или их смеси, используемые в подходящих количествах. Для парентерального введения могут быть использованы водные суспензии, изотонические солевые растворы и стерильные инъекционные растворы, содержащие фармацевтически приемлемые диспергирующие вещества и/или смачивающие средства, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию по изобретению, в сочетании с упаковочным материалом, подходящим для композиции, и упаковочный материал, включающий инструкции для применения фармацевтической композиции.

Композиции по изобретению полезны в терапии и могут вводиться пациенту при необходимости. Используемый в данном документе термин «пациент» предпочтительно относится к пациенту-человеку, но также может относиться к домашним млекопитающим. Термин не охватывает лабораторных млекопитающих.

В соответствии с шестым аспектом изобретения предусмотрена композиция, определенная в соответствии с любым 1-4 аспектом для использования в способе лечения психокогнитивного расстройства у пациента. Седьмой аспект изобретения обеспечивает способ лечения психокогнитивного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, как определено в соответствии с любым с 1-4 аспектом, и восьмой аспект обеспечивает использование композиции, как определено в соответствии с любым 1-4 аспектом, при изготовлении лекарственного средства для применения в способе лечения психокогнитивного расстройства у пациента.

Используемый в настоящем документе термин психокогнитивное расстройство охватывает психиатрические расстройства, которые могут быть связаны с одним или несколькими нарушениями когнитивных функций. Используемый здесь термин «психиатрическое расстройство» является клинически значимым поведенческим или психологическим синдромом или особенностью поведения, который происходит у человека, и это связано с настоящим стрессом (например, болезненным симптомом) или инвалидностью (т. е. нарушение в одной или нескольких важных областях функционирования) или с значительно повышенным риском смерти, боли, инвалидности или важной потерей свободы.

Диагностические критерии психиатрических и психокогнитивных расстройств, упомянутых в данном документе, предусмотрены в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый здесь термин «обсессивно-компульсивное расстройство» определяется наличием навязчивых идей или состояний, но чаще обоих. Симптомы могут вызвать значительные функциональные нарушения и/или стресс. Навязчивая идея определена как нежелательная навязчивая мысль, образ или побуждение, которые постоянно проникают в сознание человека. Навязчивые состояния являются

повторяющимися поведениями или мысленными действиями, которые человек чувствует побуждение совершать. Как правило, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) проявляется как одна или несколько навязчивых идей, которые приводят к принятию состояния. Например, одержимость микробами может привести к навязчивой идее уборки. Навязчивое состояние может быть либо явным и заметным для других, например, проверка того, что дверь закрыта, либо скрытым психическим действием, которое не возможно наблюдать, например, повторение определенной фразы в уме.

Используемый в настоящем документе термин «депрессивное расстройство» включает в себя серьезное депрессивное расстройство, хроническое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, биполярную депрессию и депрессию у неизлечимо больных пациентов.

Используемый здесь термин «большое депрессивное расстройство» (БДР, также называемое большой депрессией или клинической депрессией), определяется как наличие пяти или более из следующих симптомов в течение двух недель или более (также упоминается здесь как «большой депрессивный эпизод»), большую часть дня, почти каждый день:

- подавленное настроение, такое как ощущение грусти, опустошенности или слезливости (у детей и подростков, депрессивное настроение может проявляться как постоянная раздражительность);
- значительно сниженный интерес или отсутствие ощущения удовольствия во всех или большинстве видов деятельности;
- значительная потеря веса, при отсутствии диеты, увеличение веса или снижение или повышение аппетита (у детей, неспособность набирать вес, как ожидалось);
- бессонница или усиленное желание спать;
- либо беспокойство, либо заторможенное поведение, которое могут заметить другие;
- усталость или потеря энергии;
- чувство собственной никчемности, или чрезмерной или неуместной вины;
- проблемы с принятием решений или проблемы с мышлением или концентрацией внимания;
- повторяющиеся мысли о смерти, или самоубийстве, или попытке самоубийства.

По меньшей мере, один из симптомов должен быть либо подавленное настроение, либо потеря интереса или удовольствия.

Хроническое депрессивное расстройство, также известное как дистимия, определяется как пациент, проявляющий следующие две особенности:

А. испытывает подавленное настроение большую часть времени почти каждый день в течение не менее двух лет. Дети и подростки могут иметь раздражительное настроение, а временные рамки составляют не менее одного года.

В. Находясь в депрессии, человек испытывает как минимум два из следующих симптомов:

- Либо переедание, либо отсутствие аппетита.
- Спит слишком много или имеет трудности со сном.
- Усталость, отсутствие энергии.
- Низкая самооценка.
- Трудности с концентрацией или принятием решений.

Используемый здесь термин «устойчивая к лечению депрессия» описывает БДР, при котором не удается достичь адекватного ответа на адекватное лечение с помощью стандартной терапии.

Используемый в настоящем документе термин «биполярное расстройство», также известное как маниакально-депрессивное заболевание, является расстройством, которое вызывает необычные изменения в настроении, энергии, уровнях активности и способности выполнять повседневные задачи.

Существует две определенные подкатегории биполярного расстройства; все они включают явные изменения в настроении, энергии и уровнях активности. Эти настроения варьируются от периодов чрезвычайно «приподнятого», возбужденного и энергичного поведения (известного как маниакальные эпизоды и описанного ниже) до очень грустных, «подавленных» или безнадежных периодов (известных как депрессивные эпизоды). Менее тяжелые маниакальные периоды известны как гипоманиакальные эпизоды.

Биполярное расстройство I — определяется маниакальными эпизодами, которые длятся не менее 7 дней, или маниакальными симптомами, которые настолько серьезны, что человек нуждается в немедленной госпитализации. Обычно также возникают депрессивные эпизоды, как правило, длящиеся не менее 2 недель. Также возможны эпизоды депрессии со смешанными особенностями (наличие депрессии и маниакальных симптомов одновременно).

Биполярное расстройство II — определяется моделью поведения в депрессивные эпизоды и гипоманиакальные эпизоды, но не в полномасштабные маниакальные эпизоды, описанные выше.

Используемый в настоящем документе термин «биполярная депрессия» относится к человеку, который испытывает депрессивные симптомы с предыдущим или сосуществующим эпизодом маниакальных симптомов, но не соответствует клиническим критериям для биполярного расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «тревожное расстройство» включает в себя генерализованное тревожное расстройство, фобию, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство.

«Генерализованное тревожное расстройство» (ГТР), используемое в настоящем документе, означает хроническое расстройство, характеризующееся длительной тревогой, которая не сосредоточена на каком-либо объекте или ситуации. Те, кто страдает ГТР, испытывает неспецифический постоянный страх и беспокойство и становится чрезмерно обеспокоенным повседневными делами. ГТР характеризуется хроническим чрезмерным беспокойством, сопровождаемым тремя или более из следующих симптомов: беспокойство, усталость, проблемы с концентрацией, раздражительность, мышечное напряжение и нарушение сна.

«Фобия» определяется как стойкий страх перед объектом или ситуацией, которых пострадавший человек будет избегать изо всех сил, как правило, несоразмерный с реальной опасностью. Если опасного объекта или ситуации невозможно полностью избежать, пострадавший человек перенесет их с заметным расстройством и значительным вмешательством в социальную или профессиональную деятельность.

Пациент, страдающий «паническим расстройством», определяется как тот, кто испытывает один или несколько кратковременных приступов (также называемых паническими атаками) сильного ужаса и страха, часто сопровождающихся дрожью, тряской, замешательством, головокружением, тошнотой и/или затрудненным дыханием. Паническая атака определяется как страх или дискомфорт, которые внезапно возникают и достигают пика менее чем за десять минут.

«Социальное тревожное расстройство» определяется как сильный страх и избегание негативного общественного внимания, публичного смущения, унижения или социального взаимодействия. Социальная тревожность часто проявляется

специфическими физическими симптомами, включая покраснение, потливость и трудности с речью.

«Посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР) представляет собой тревожное расстройство, возникающее в результате травматического опыта. Посттравматический стресс может возникнуть в результате экстремальной ситуации, такой как боевые действия, стихийное бедствие, изнасилование, ситуации с заложниками, жестокое обращение с детьми, издевательства или даже серьезный несчастный случай. Общие симптомы включают повышенную бдительность, воспоминания, замкнутое поведение, тревогу, гнев и депрессию.

Используемый в данном документе термин «злоупотребление психоактивными веществами» означает систематическое употребление наркотического вещества, при котором пользователь употребляет вещество в количествах или способами, которые вредны для него или других.

Используемый в данном документе термин «аволиция» относится к расстройству, которое включает в себя в качестве симптома снижение мотивации к инициированию и выполнению самостоятельной целенаправленной деятельности.

В предпочтительных вариантах осуществления с шестого по восьмой аспекты настоящего изобретения психокогнитивное расстройство выбирается из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) аволиции.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления с шестого по восьмой аспекты настоящего изобретения депрессивное расстройство является большим депрессивным расстройством. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления, большое депрессивное расстройство является не поддающимся к лечению большим депрессивным расстройством.

Композиции, содержащие частично дейтерированные соединения *N,N*-диметилтриптамина по настоящему изобретению, могут быть синтезированы в соответствии со следующими схемами реакций (синтетическими схемами), представленными на Схеме 1 и Схеме 2 ниже. Химия, представленная на схемах, была описана PE Morris and C Chiao (*Journal of Labelled Compounds And Radiopharmaceuticals*, Vol. XXXIII, No. 6, 455-465 (1993)). Композиции, содержащие частично дейтерированные соединения *N,N*-диметилтриптамина по настоящему изобретению, также могут быть синтезированы по синтетической схеме, изображенной на Схеме 3 и Примере 4 ниже.

Относительные пропорции N,N -диметилтриптамина по отношению к дейтерированным соединениям N,N -диметилтриптамина и частично дейтерированным соединениям N,N -диметилтриптамина можно регулировать путем изменения соотношения алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития в восстановительном агенте. Относительные пропорции могут быть дополнительно изменены путем добавления одного или более N,N -диметилтриптамина, α,α -дидейтеро- N,N -диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро- N,N -диметилтриптамина к композициям, описанным здесь выше.

Особое преимущество настоящего изобретения, в частности, но не ограничиваясь ими, композиций, получаемых в соответствии с его вторым и третьим аспектами, и способом его девятого аспекта, заключается в том, что сокращения, описанные в соответствии с этими аспектами изобретения, позволяют получать особенно высокие степени чистоты без необходимости последующей хроматографической очистки (например, колоночной хроматографии), тем самым повышая эффективность, с помощью которой могут быть получены композиции изобретения. Кроме того, возможность избежать использования хроматографии для достижения высокой чистоты делает масштабирование более эффективным и, следовательно, экономически выгодным.

Идентификация композиций, полученных в результате стадии восстановления на Схемах 1 и 2 (которые представляют конкретные варианты осуществления второго и третьего аспектов изобретения), может быть достигнута, при желании, путем хроматографического разделения компонентов смесей обычными средствами, имеющимися в распоряжении квалифицированного специалиста, в сочетании со спектроскопическим и/или масс-спектрометрическим анализом.

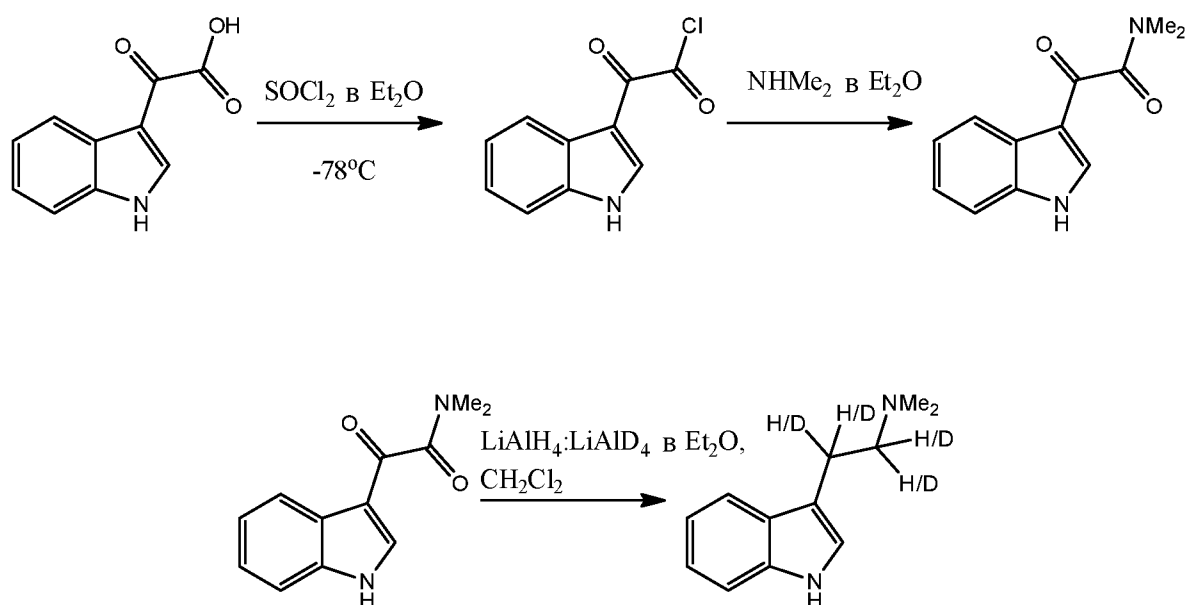


Схема 1

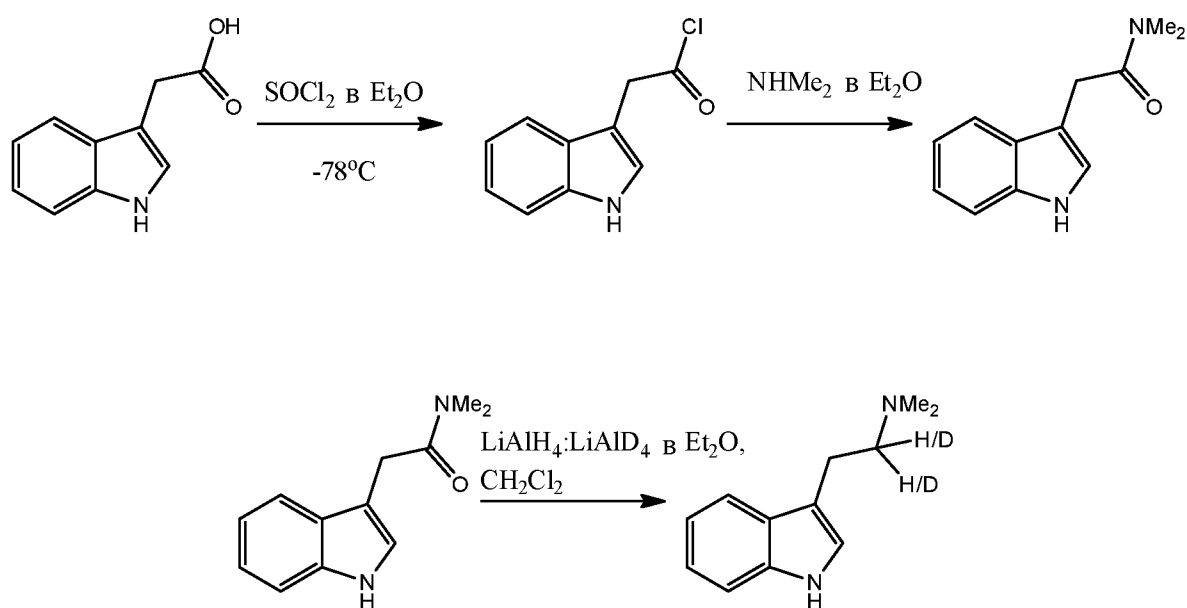


Схема 2

Альтернативные композиции настоящего изобретения могут быть получены путем смешивания *N,N*-диметилтриптамина, получаемого по Схеме 1 или Схеме 2, когда восстановителем является исключительно алюмогидрид лития, с дейтерированным соединением *N,N*-диметилтриптамина, получаемым по Схеме 1 или Схеме 2, когда восстановителем является исключительно алюмодейтерид лития.

Композиции, описанные здесь, могут быть дополнительно модифицированы путем добавления одного или нескольких дейтерированных или частично дейтерированных

соединений *N,N*-диметилтриптамина. Запасы таких дейтерированных или частично дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина могут быть получены, например, в результате хроматографического разделения, описанного выше. Таким образом, например, могут быть получены соединения десятого аспекта изобретения. В соответствии с конкретными вариантами осуществления десятого аспекта соединение выбирается из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В то время как идентификация композиций, полученных в результате восстановления, описанного в настоящем документе, может быть достигнута путем хроматографического разделения компонентов смесей в сочетании со спектроскопическим и/или масс-спектрометрическим анализом, особое преимущество настоящего изобретения заключается в том, что в соответствии с конкретными вариантами осуществления в этом может не быть необходимости. Это связано с тем, что, помимо чистоты, достижимой в соответствии с настоящим изобретением, мы, как упоминалось выше, признали, что существует количественная зависимость между степенью дейтерирования (или, другими словами, количеством или долей дейтерия в соединениях *N,N*-диметилтриптамина в композициях настоящего изобретения) и метаболическим периодом полураспада полученной композиции. Степень дейтерирования может регулироваться с помощью количества дейтерийсодержащего восстановителя, используемого в способе изобретения, с помощью которого (в соответствии с конкретными вариантами осуществления) могут быть получены композиции изобретения, и, таким образом, предсказуемым образом осуществляется контроль над потенцированием метаболического периода полураспада исходного соединения (недейтерированный *N,N*-диметилтриптами́н).

В частности, как подробно описано в Примере 4 и соответствующих Фигурах 2 и 3, мы продемонстрировали, что увеличение обогащения дейтерием α -углерода *N,N*-диметилтриптамина повышает метаболическую стабильность, приводя к уменьшению клиренса и увеличению периода полураспада. Существует линейная зависимость между молекулярной массой и периодом полураспада, в частности, когда входящий восстановитель для производства обогащенных дейтерием *N,N*-диметилтриптами́нсодержащих композиций этого изобретения содержит LiAlH_4 и LiAlD_4 в соотношении примерно от 1:2,5 до примерно 2,5:1.

Такие типы композиции представляют собой конкретные варианты осуществления первого аспекта изобретения. В соответствии с этими конкретными вариантами

осуществления композиция, в основном, состоит из смеси *N,N*-диметилтриптамина и одного или обоих α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, причем композиция необязательно представляет собой фармацевтически приемлемую соль, в которой средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188,28 до 190,28.

Как используется в настоящем документе, средняя молекулярная масса означает средневзвешенное значение молекулярных масс *N,N*-диметилтриптамина и одного или обоих α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, измеренное соответствующим методом масс-спектропии, например LC-MS SIM (мониторинг избранного иона), игнорируя любой весовой вклад путем образования фармацевтически приемлемых солей, где это применимо.

Следует понимать, что обеспечение композиций с такими конкретными средними молекулярными весами может быть достигнуто специалистами в данной области с помощью описанных здесь методов, в частности, путем корректировки относительных пропорций алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития в восстановительных агентах, описанных в настоящем документе.

В этом контексте указание на то, что композиция состоит, в основном, из смеси *N,N*-диметилтриптамина и одного или обоих α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, означает, что композиция может содержать дополнительные компоненты к ним, но что наличие таких дополнительных компонентов не окажет существенного влияния на основные характеристики композиции. В частности, композиция не будет содержать существенных количеств других фармацевтически активных соединений, включая другие соединения *N,N*-диметилтриптамина. Таким образом, существенные количества других дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина, в частности соединений β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и соединений β,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, таких как β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамины и β,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамины, и соединения β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и соединения β,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, имеющие соответственно один или два атома дейтерия вместо атомов водорода в положении α , отсутствуют в композициях таких вариантов осуществления.

Другими словами, и в альтернативном варианте, композиции в соответствии с этими конкретными вариантами осуществления представляют собой лекарственное

вещество, содержащее биологически активный ингредиент, состоящий, в основном, из смеси *N,N*-диметилтриптамина и одного или более α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, в котором биологически активный ингредиент имеет среднюю молекулярную массу от 188,28 до 190,28 и в котором лекарственное вещество необязательно имеет форму фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что композиции в соответствии с этими конкретными вариантами осуществления содержат один или более α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина в количествах, превышающих количество, обнаруженное в изотопно необогащенном *N,N*-диметилтриптамина. Также будет понятно, что чем больше доля α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина в этих конкретных вариантах осуществления, тем выше средняя молекулярная масса композиции.

В соответствии с более конкретным вариантом осуществления, средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188,9 до 189,7, например от 188,90 до 189,70.

В соответствии с еще более конкретными вариантами конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, включая композиции, в которых средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188,9 до 189,7, например от 188,90 до 189,70, композиция необязательно имеет форму фармацевтически приемлемой соли, под которой будет пониматься, что *N,N*-диметилтриптами́н, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптами́н и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптами́н, присутствующие в композиции, присутствуют в форме фармацевтически приемлемой соли. Такие соли могут быть такими, как описано в другом месте настоящего документа, и, в соответствии с еще более конкретными вариантами осуществления, композиция имеет форму фумаратной соли.

Каждая патентная и непатентная ссылка, упомянутая в настоящем документе, включена в настоящий документ в качестве ссылки во всей ее полноте, как если бы все содержание каждой ссылки было изложено здесь полностью.

Изобретение может быть дополнительно понято со ссылкой на следующие не ограничивающие положения и примеры, следующие после этого:

1. Композиция, содержащая два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина и частично дейтерированного *N,N*-диметилтриптамина.

2. Композиция по пункту 1, содержащая комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или более дейтерированного или частично дейтерированного соединения *N,N*-диметилтриптамина, в которой дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина замещено двумя атомами дейтерия в положении α , а частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина представляет собой соединение *N,N*-диметилтриптамина с одним атомом водорода и одним атомом дейтерия в положении α .

3. Композиция по пункту 1 или 2, в которой дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина выбрано из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

4. Композиция по пункту 3, содержащая 2 мас.% или более $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

5. Композиция по пункту 3 или 4, содержащая 2 мас.% или более α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

6. Композиция по любому из пунктов 1-5, содержащая одно или более частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина, выбранные из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

7. Композиция по пункту 6, в которой частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина представляет собой α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамин.

8. Композиция по любому из пунктов 1-7, в которой одно или более частично дейтерированное соединение *N,N*-диметилтриптамина составляет до 50 мас.% от общей композиции.

9. Композиция по любому из пунктов 1- 8, содержащая от 5 до 95 мас.% *N,N*-диметилтриптамина.

10. Композиция по любому из пунктов 1-9, содержащая от 5 до 95 мас.% дейтерированного соединения *N,N*-диметилтриптамина, выбранного из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

11. Композиция, получаемая восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида восстановителем, содержащим, в основном, до 90 мас.% алюмогидрида лития и 10% или более алюмодейтерида лития.

12. Композиция, получаемая восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида восстановителем, содержащим, в основном, до 90 мас.% алюмогидрида лития и 10% или более алюмодейтерида лития.

13. Композиция по любому из пунктов с 1 по 12 для применения при лечении психиатрического или психокогнитивного расстройства у пациента.

14. Композиция для применения в соответствии с пунктом 13, в котором психиатрическое или психокогнитивное расстройство выбрано из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) аволиции.

15. Соединение, выбранное из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

ПРИМЕРЫ

Пример 1:

2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамид синтезирован, как описано в Morris and Chiao (1993), Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, Vol. XXXIII, No. 6.

0,063 г LiAlH_4 и 0,278 г LiAlD_4 (молярное соотношение $\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$ 20:80) суспендируют в 25 мл сухого Et_2O при перемешивании на магнитной мешалке. 0,785 г 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида растворяют в 300 мл и добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии. Реагенты нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждают на ледяной бане и гасят добавлением воды по каплям. Полученную смесь фильтруют, сушат, и удаляют растворители под вакуумом с получением примерно 0,5 г композиции, состоящей из 3 мол.% *N,N*-диметилтриптамина, 28 мол.% α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и 69 мол.% α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Пример 2:

0,173 г LiAlH_4 и 0,156 г LiAlD_4 (молярное соотношение $\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$ 55:45) суспендируют в 25 мл сухого Et_2O при перемешивании на магнитной мешалке. 0,785 г 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида растворяют в 300 мл и добавляют по каплям к

перемешиваемой суспензии. Реагенты нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждают на ледяной бане и гасят добавлением воды по каплям. Полученную смесь фильтруют, сушат, и удаляют под вакуумом с получением примерно 0,5 г композиции, состоящей из 24 мол.% *N,N*-диметилтриптамина, 50 мол.% α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и 26 мол.% α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Пример 3:

0,293 г LiAlH_4 и 0,035 г LiAlD_4 (молярное соотношение $\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$ 90:10) суспендируют в 25 мл сухого Et_2O при перемешивании на магнитной мешалке. 0,785 г 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида растворяют в 300 мл и добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии. Реагенты нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждают на ледяной бане и гасят добавлением воды по каплям. Полученную смесь фильтруют, сушат, и удаляют растворители под вакуумом с получением примерно 0,5 г композиции, состоящей из 76 мол.% *N,N*-диметилтриптамина, 22 мол.% α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и 2 мол.% α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

Пример 4: использование гепатоцитов человека для оценки *in vitro* собственного клиренса смесей дейтерированных аналогов DMT по сравнению с DMT

Определение собственного клиренса *in vitro* является ценной моделью для прогнозирования печеночного клиренса *in vivo*. Печень представляет собой главный орган метаболизма лекарственных средств в организме, содержащий ферменты, метаболизирующие лекарства фазы I и II, которые присутствуют в интактной клетке.

Синтез образцов

220,9 г *N,N*-DMT (в виде свободного основания) получали как фумарат *N,N*-DMT с использованием химии, изображенной на Схеме 3. Дополнительные 4-6 г шести частично дейтерированных смесей были также получены с использованием модифицированных условий.

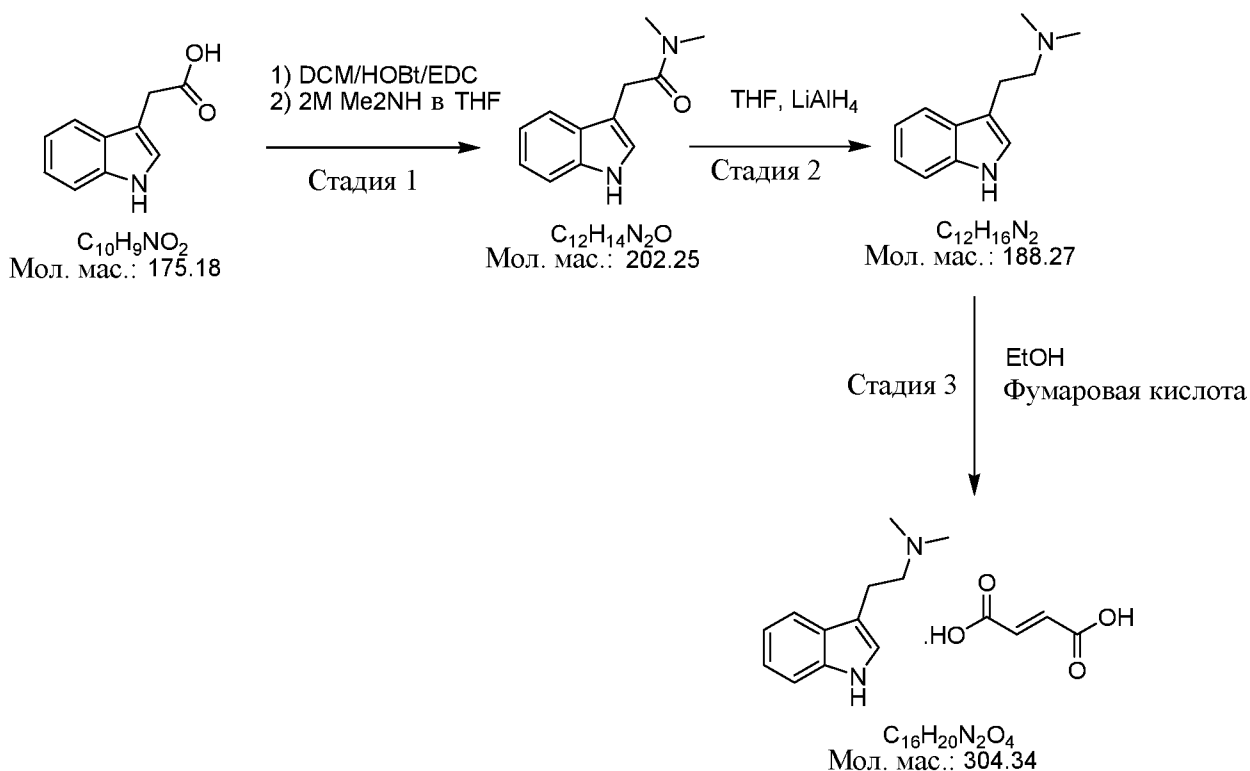


Схема 3

Синтез DMT

Стадия 1: реакция сочетания индол-3-уксусной кислоты и диметиламина.

В сосуд объемом 5 л в атмосфере N_2 загружали индол-3-уксусную кислоту (257,0 г, 1,467 моль), гидроксибензотриазол (HOBt, влажность ~20%) (297,3 г, 1,760 моль) и дихлорметан (2313 мл) с получением молочно-белой суспензии. Затем частями загружали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид ($EDC \cdot HCl$, 337,5 г, 1,760 моль) в течение 5 минут при 16-22°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, затем по каплям добавляли 2М диметиламин в ТГФ (1100 мл, 2,200 моль) в течение 20 минут при 20-30°C. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, при этом ВЭЖХ показала 1,1% индол-3-уксусной кислоты и 98,1% целевого продукта, упомянутого в стадии 1). Затем в реакционную смесь добавляли 10% K_2CO_3 (1285 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли, и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (643 мл $\times$ 2). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (643 мл). Затем органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C. Это привело к получению 303,1 г сырого продукта Стадии 1 в виде серовато-белого клейкого твердого вещества. Неочищенное вещество

затем подвергали суспендированию в *трет*-бутилметилом эфире (ТВМЕ, 2570 мл) при 50°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали ТВМЕ (514 мл × 2). Осадок на фильтре затем сушили *в вакууме* при 50°C с получением 266,2 г продукта Стадии 1 (выход = 90%) в виде грязно-белого твердого вещества с чистотой 98,5% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Стадия 2: получение DMT

В сосуд объемом 5 л в атмосфере N₂ загружали продукт Стадии 1 (272,5 г, 1,347 моль) и тетрагидрофуран (ТГФ, 1363 мл) с получением грязно-белой суспензии. Затем по каплям добавляли 2,4 М LiAlH₄ в ТГФ (505,3 мл, 1,213 моль) в течение 35 минут при 20-56°C с получением раствора янтарного цвета. Раствор нагревали до 60°C в течение 2 часов, где ВЭЖХ показала продукт Стадии 1 Н/О, целевой продукт, обозначенный как стадия 2, (92,5%), примесь 1 (2,6%), примесь 2 (1,9%). Полную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, а затем в раствор по каплям добавляли 25% соль Рошеля (водн.) (2725 мл) в течение 30 минут при 20-30°C. Полученную молочно-белую суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа, после чего слои разделяли и верхний органический слой промывали насыщенным солевым раствором (681 мл). Затем органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* при 45°C. Полученное неочищенное масло подвергали азеотропной перегонке с этанолом (545 мл × 2). Это привело к получению 234,6 г (выход = 92%) продукта Стадии 2 с чистотой 95,0% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Стадия 3а (i) - (iii): получение затравочных кристаллов фумарата DMT

(i) Продукт Стадии 2 (100 мг) помещали в 8 объемов изопропилацетата и нагревали до 50°C перед загрузкой фумаровой кислоты (1 эквивалент) в виде раствора в этаноле. Затем колбу выдерживали при 50°C в течение 1 часа перед охлаждением до комнатной температуры и перемешиванием в течение ночи, в результате чего получали белую суспензию. Твердые вещества отделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C с получением 161 мг продукта (выход >99%). Чистота, определенная с помощью ВЭЖХ, составляла 99,5%, а с помощью ЯМР – >95%.

(ii) Замена изопропилацетата изопропиловым спиртом в способе (i) приводила к получению белой суспензии после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества отделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C с получением 168 мг

продукта (выход >99%). Чистота, определенная с помощью ВЭЖХ, составляла 99,8%, а с помощью ЯМР – >95%.

Замена изопропилацетата на тетрагидрофуран в способе (i) приводила к получению белой суспензии после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества отделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°C с получением 161 мг продукта (выход >99%). Чистота, определенная с помощью ВЭЖХ, составила 99,4%, а с помощью ЯМР – >95%.

Анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии показал, что продукты каждого из методов (i) - (iii) являются одинаковыми, что обозначено как Образец А.

Стадия 3b: получение фумарата DMT

В фланцевую колбу на 5 л в атмосфере N₂ загружали фумаровую кислоту (152,7 г, 1,315 моль) и продукт стадии 2 (248,2 г, 1,315 моль) в виде раствора в этаноле (2928 мл). Смесь нагревали до 75°C с получением темно-коричневого раствора. Раствор фильтровали в предварительно нагретый (80°C) сосуд с рубашкой объемом 5 л. Затем раствор охлаждали до 70°C и затравливали образцом А (0,1 мас.%), затравочный кристалл выдерживали в течение 30 минут перед охлаждением до 0°C со скоростью 5°C/час. После перемешивания в течение дополнительных 4 часов при 0°C смесь фильтровали и промывали холодным этанолом (496 мл × 2), а затем сушили при 50°C в течение ночи. Это привело к получению 312,4 г (выход = 78%) продукта стадии 3 с чистотой 99,9% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР. XRPD: образец А.

Синтез дейтерированных смесей соединений DMT.

Был выбран модифицированный синтез на стадии 2 с использованием твердых смесей LiAlH₄/LiAlD₄ с использованием 1,8 эквивалентов LiAlH₄/LiAlD₄ по сравнению с 0,9 эквивалента, используемого в процессе, описанном выше для недейтерированного DMT.

Было проведено шесть реакций дейтерирования.

Типичный синтез дейтерированной смеси (с использованием 1:1 LiAlH₄:LiAlD₄) соединений DMT

В трехгорлую колбу на 250 мл в атмосфере N₂ загружали LiAlH₄ (1,013 г, 26,7 ммоль), LiAlD₄ (1,120 г, 26,7 ммоль) и ТГФ (100 мл). Полученную суспензию

перемешивали в течение 30 минут, а затем добавляли частями продукт стадии 1 (6 г, 29,666 ммоль) в течение 15 минут при 20-40°C. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (66°C) в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ показала, что продукт стадии 1 не остался. Смесь охлаждали до 0°C и гасили 25% солями Рошеля (водн.) (120 мл) в течение 30 минут при <30°C. Полученную суспензию молочного цвета перемешивали в течение 1 часа, а затем выдерживали для разделения. Нижний водный слой удаляли, а верхний органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл). Затем органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Это привело к получению 4,3 г неочищенного продукта. Затем неочищенное вещество помещали в этанол (52 мл) и загружали фумаровую кислоту (2,66 г, 22,917 ммоль) перед нагреванием до 75°C. Полученному раствору давали остыть до температуры окружающей среды в течение ночи перед дальнейшим охлаждением до 0-5°C в течение 1 часа. Твердые вещества отделяли фильтрованием и промывали холодным этанолом (6,5 мл × 2). Осадок на фильтре сушили при 50°C в течение ночи с получением 5,7 г (выход = 63%) продукта с чистотой 99,9% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Оценка степени дейтерирования

Это было достигнуто с помощью LCMS-SIM (SIM = мониторинг избранного иона), анализ давал отдельное количество ионов для каждой массы для трех дейтерированных соединений *N,N*-диметилтриптамина (*N,N*-диметилтриптами́н (D0), α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптами́н (D1) и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптами́н (D2)) при времени удерживания для *N,N*-диметилтриптамина. Затем по этим количествам ионов рассчитывали процентное содержание каждого компонента.

Например, %D0 = $[D0/(D0 + D1 + D2)] \times 100$.

Параметры ВЭЖХ

Система: Жидкостный хроматограф Agilent серии 1100/1200 или аналогичный

Колонка: Triart Phenyl; 150 × 4,6 мм, размер частиц 3,0 мкм (Пример: YMC, атикул: TRH12S03-1546PTH)

Подвижная фаза А: Вода : Трифторуксусная кислота (100:0,05%)

Подвижная фаза В: Ацетонитрил : Трифторуксусная кислота (100:0,05%)

Градиент:	Время	%A	%B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30,5	5	95
	31	95	5
Скорость потока:	1,0 мл/мин		
Время остановки:	31 минута	Время после выполнения:	4 минуты
Объем пробы	5 мкл	Промывочный флакон:	N/A
Температура колонки:	30°C		
Длина волны:	200 нм, (4 нм)	Источник:	N/A

Параметры масс-спектрометрии

Система:	Квадрупольный LC-MS Agilent серии 6100 или аналогичный		
Расход сушильного газа:	12,0 л/мин.	Температура сушильного газа:	350°C
Давление распылителя:	35 фунтов на кв. дюйм		
Фрагментатор:	110	Прирост:	1,00

Cpd	RT	RRT	Конц	Растворитель	Детектирование	Масса
D0	10,64	1,00	0,30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	189,10 <i>m/z</i>
D1	10,64	1,00	0,30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	190,10 <i>m/z</i>
D2	10,64	1,00	0,30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	191,10 <i>m/z</i>

Диапазон MS-SIM – целевая масса $\pm 0,1$ *m/z*

Данные для шести дейтерированных реакций приведены в таблице 1 ниже:

№ смеси (соотношение LiAlH ₄ :LiAlD ₄)	Вход (стадия 1)	Выход стадии 3 (выход)	Чистота по ВЭЖХ	Чистота по ЯМР	% дейтерирования		
					D ₀	D ₁	D ₂
1 (SPL026) (0:1)	5г	5,3г (65%)	99,7%	>95%	0,7%	2,7%	96,6%

2 (1:1)	6г	5,699г (63%)	99,9%	>95%	30,0%	48,3%	21,7%
3 (1:2)	5г	4,206г (52%)	99,9%	>95%	16,5%	46,8%	36,8%
4 (1:3)	5г	5,558г (68%)	99,8%	>95%	9,3%	41,5%	49,2%
5 (2:1)	5г	4,218г (52%)	99,9%	>95%	47,5%	41,3%	11,2%
6 (3:1)	5г	5,0г (62%)	99,4%	>95%	57,5%	35,3%	7,4%

Собственный клиренс DMT (SPL026) и 6 смесей дейтерированных соединений *in vitro*

Определение собственного клиренса *in vitro* является ценной моделью для прогнозирования печеночного клиренса *in vivo*. Печень представляет собой главный орган метаболизма лекарственных средств в организме, содержащий ферменты, метаболизирующие лекарства фазы I и II, которые присутствуют в интактной клетке.

Цель

Использовать гепатоциты человека для оценки собственного клиренса *in vitro* смесей дейтерированных аналогов DMT по сравнению с DMT.

Описание эксперимента

Гепатоциты человека (для обоих полов), полученные от 10 доноров (0,545 миллиона клеток/мл), были использованы для исследования собственного клиренса DMT и 6 дейтерированных аналогов *in vitro*.

Концентрацию 5 мкМ использовали для всех тестируемых соединений, а также для контрольных суматриптана, серотонина, бензиламина. Эта концентрация была выбрана для максимального увеличения соотношения сигнал/шум, оставаясь при этом ниже константы Михаэлиса (K_m) для фермента моноаминоксидазы (MAO). Дилтиазем и диклофенак использовали в качестве контроля в лабораторно подтвержденной концентрации 1 мкМ.

Тестируемые соединения смешивали с суспензией гепатоцитов в 96-луночном планшете и инкубировали до 60 минут при 37°C. Суспензию непрерывно перемешивали.

В 7 временных точках отбирали небольшие аликвоты, и концентрацию тестируемого соединения/смеси в них измеряли с помощью LC-MS/MS. Измеренные временные точки составляли 2, 4, 8, 15, 30, 45 и 60 минут.

Для анализа использовались следующие условия LC-MS/MS:

Прибор: Thermo TSQ Quantiva с системой Thermo Vanquish UPLC

Колонка: Luna Omega 2,1×50 мм 2,6 мкм

Растворитель А: H₂O + 0,1% муравьиной кислоты

Растворитель В: Ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты.

Скорость потока: 0,8 мл / мин

Объем пробы: 1 мкл

Температура колонки: 65°C

Градиент:

Время (мин)	% Растворителя В
0,00	5,0
0,90	75,0
1,36	99,0
1,36	5,0
1,80	5,0

Параметры MS:

Напряжение распыления положительных ионов: 4000 В

Температура испарителя: 450°C

Температура трубки переноса ионов: 365°C

Защитный газ: 54

Вспомогательный газ: 17

Продувочный газ: 1

Время задержки: 8 мс

MRM переходы:

- D0 = соотношение массы к заряду 189,14 > 58,16.
- D1 = соотношение массы к заряду 190,14 > 59,17.

- D2 = соотношение массы к заряду
191,14 > 60,17.

MRM переходы были определены из предварительного анализа образцов DMT, не содержащих дейтерия (для перехода D0), или высоких уровней дейтерирования D1 или D2 (для переходов D1 и D2 соответственно).

Полученный профиль концентрация-время затем использовали для расчета собственного клиренса (CL_{int}) и периода полураспада ($t_{1/2}$). Для этого площадь пика MS или площадь пика MS/отклик IS каждого анализируемого компонента наносят на график в натуральном логарифмическом масштабе по оси Y в зависимости от времени (мин) отбора проб по оси X. Наклон этой линии представляет собой константу скорости элиминации. Это преобразуется в период полураспада с помощью $-\ln(2)/\text{наклон}$. Собственный клиренс рассчитывается из наклона/константы скорости элиминации по формуле $\text{CL}_{\text{int}} = (-1000 * \text{наклон}) / \text{плотность клеток в } 1\text{E}6 \text{ клеток/мл}$, чтобы получить единицы микролитр/мин/миллион клеток.

Результаты

Значения собственного клиренса и периоды полураспада были рассчитаны для DMT и 6 дейтерированных смесей, описанных выше. Эти данные были взвешены в зависимости от соотношения D0, D1 и D2 с получением общего собственного клиренса и значения периода полувыведения для каждой смеси соединений (таблица 2).

Таблица 2 Собственный клиренс *in vitro* и рассчитанный период полувыведения DMT и 6 дейтерированных смесей

Название соединения или номер смеси (согласно таблице 1)	Соотношение LiAlH ₄ :LiAlD ₄ на входе	Соотношение D ₀ : D ₁ : D ₂ на выходе	Молекулярная масса	Собственный клиренс (мкл/мин/миллион клеток)	Период полувыведения (мин)
DMT (SPL026)	1:0	100 : 0 : 0	188,269	13,77	92,39
1	0:1	0,7 : 2,7 : 96,6	190,240	7,15	178,79
2	1:1	30,0 : 48,3 : 21,7	189,192	10,46	125,80
3	1:2	16,5 : 46,8 : 36,8	189,669	9,36	140,43
4	1:3	9,3 : 41,5 : 49,2	189,676	11,14	116,84
5	2:1	47,5 : 41,3 : 11,2	188,910	10,99	119,61
6	3:1	57,4 : 35,3 : 7,4	188,961	13,64	95,04

Данные были подогнаны к линейной модели с использованием регрессионного анализа, который показал, что обогащение дейтерием α-углерода DMT линейно снижает собственный клиренс с увеличением молекулярной массы (ММ), что позволяет производить лекарственные вещества DMT с периодом полураспада который может быть точно предсказан в указанном диапазоне.

Смесь 1, которая содержит 96,6% D2-DMT, претерпевает самые большие изменения: скорость собственного клиренса снижается почти вдвое по сравнению с недейтерированным DMT (рис. 3), что почти вдвое увеличивает период полураспада (рис. 2). Промежуточные смеси дейтерирования (смеси 2–5) снижали собственный клиренс в зависимости от молекулярной массы (рис. 3).

Заключение

Эти данные демонстрируют, что увеличение обогащения дейтерием α-углерода DMT увеличивает метаболическую стабильность, что приводит к уменьшению клиренса и

увеличению периода полураспада. Между молекулярной массой и периодом полувыведения существует линейная зависимость, в частности, когда вводимый восстанавливающий агент для получения обогащенного дейтерием лекарственного вещества, содержащего DMT, способами по настоящему изобретению, включает LiAlH_4 и LiAlD_4 в соотношении от 1:2,5 до 2,5:1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

2. Композиция по п. 1, содержащая комбинацию *N,N*-диметилтриптамина и 2% или более по массе одного или нескольких соединений, выбранных из соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что соединения α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина выбраны из группы, состоящей из α , α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и их фармацевтически приемлемых солей.

4. Композиция по п. 3, содержащая 2 мас.% или более α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, содержащая одно или несколько соединений α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, выбранных из группы, состоящей из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, содержащая α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамины или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что композиция содержит до 50% по массе, в расчете на всю композицию, одного или нескольких соединений, выбранных из соединений α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и их фармацевтически приемлемых солей.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, содержащая от 5 до 95 мас.% *N,N*-диметилтриптамина или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, содержащая от 5% до 95% по массе соединения α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, выбранного из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, которая состоит, в основном, из смеси *N,N*-диметилтриптамина и одного или обоих из α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, композиция необязательно находится в форме фармацевтически приемлемой соли, причем средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188.28 до 190.28.
11. Композиция по п. 10, в которой средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188.9 до 189.7.
12. Композиция по любому из пп. 1-9, содержащая 2 мас.% или более $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина или его фармацевтически приемлемой соли.
13. Композиция по любому из пп. 1-12, имеющая чистоту выше или равную 99% по данным ВЭЖХ.
14. Композиция по п. 13, имеющая чистоту выше или равную 99,9% по данным ВЭЖХ.
15. Композиция по любому из пп. 1-14 в форме фармацевтически приемлемой соли.
16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой фумаратную соль.
17. Композиция, получаемая восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития.
18. Композиция, получаемая восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития.
19. Композиция по п. 18, в которой соотношение алюмогидрида лития: алюмодейтерида лития в восстановителе составляет от 1:2,5 до 2,5:1.
20. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-19 в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем.
21. Композиция по любому из пп. 1-20 для применения в терапии.
22. Композиция по любому из пп. 1-20 для применения в способе лечения психокогнитивного расстройства у пациента.

23. Композиция для применения по п. 22, отличающаяся тем, что психокогнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами и (v) аволиции.

24. Композиция для применения по п. 23, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

25. Композиция для применения по п. 24, отличающаяся тем, что расстройство представляет собой устойчивую к лечению депрессию.

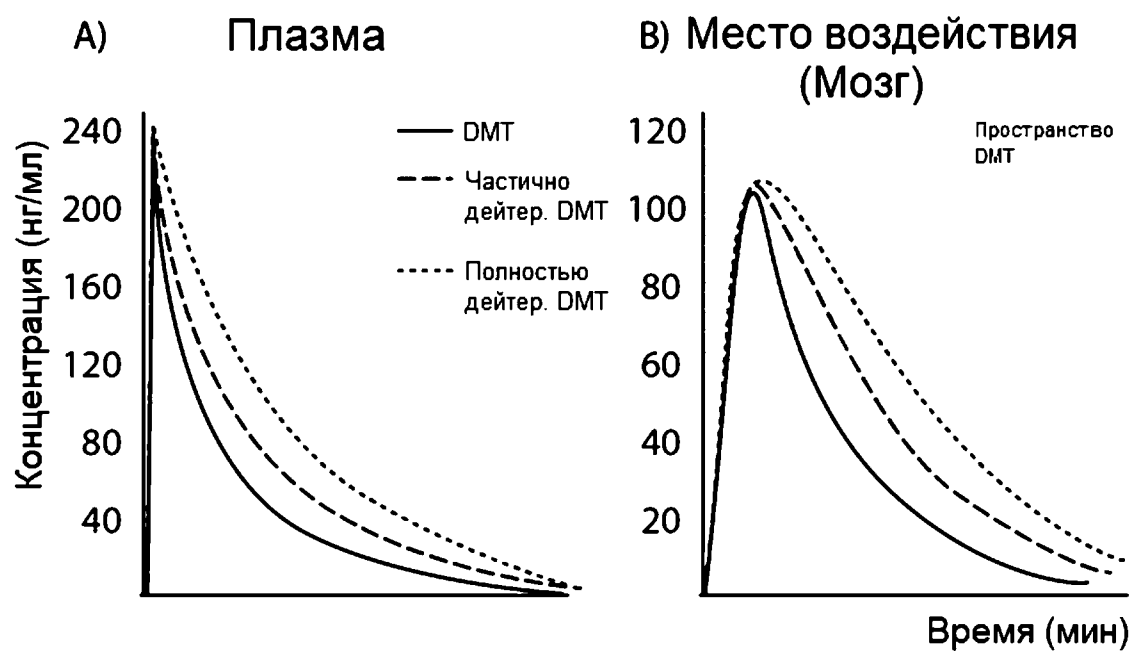
26. Способ лечения психокогнитивного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, как определено в любом из пп. 1-20.

27. Способ по п. 26, который является способом, определенным в любом из пп. 23-25.

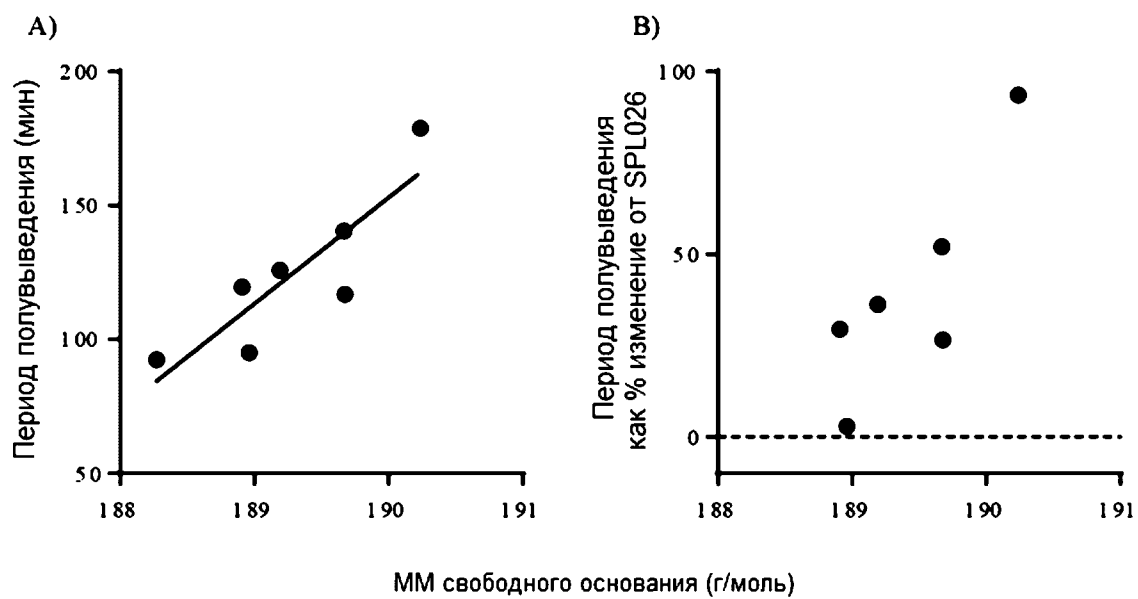
28. Способ получения композиции по любому из пп. 1-19, включающий взаимодействие 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилглиоксаламида и/или 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида с восстанавливающим агентом, содержащим, в основном, до 90 мол.% алюмогидрида лития и 10 мол.% или более алюмодейтерида лития.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что композиция является такой, как определено в любом из пп. 1-11, и способ включает взаимодействие 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида с восстанавливающим агентом, в котором соотношение алюмогидрида лития к алюмодейтериду лития составляет от 1:2,5 до 2,5:1.

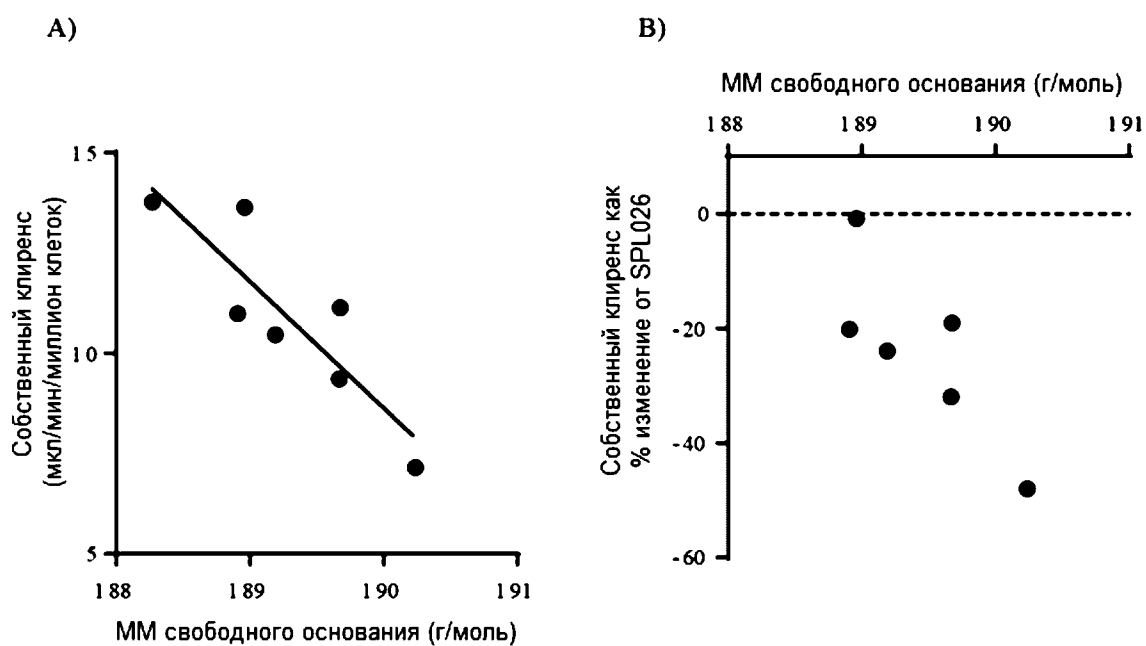
30. Соединение, выбранное из α,β,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,α,β -тридейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, α,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3