(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293558 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.03

(22) Дата подачи заявки
2021.06.08

(51) Int. Cl. ***A61K 31/34*** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
C07D 307/78 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)

(54) ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БЕНЗОФУРАНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ИЛИ УЛУЧШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

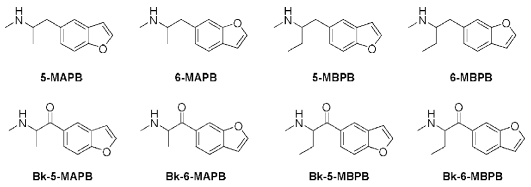
(31) **63/036,382; 63/046,496; 63/048,616; 63/055,897; 63/062,434; 63/149,223; 63/165,731**
(32) **2020.06.08; 2020.06.30; 2020.07.06; 2020.07.23; 2020.08.06; 2021.02.13; 2021.03.24**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/036479**
(87) **WO 2021/252538 2021.12.16**
(88) **2022.01.20**

(71) Заявитель:
ТАКТОДЖЕН ИНК (US)

(72) Изобретатель:
Бэгготт Мэттью (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Фармацевтически активные бензофурановые композиции для лечения психических расстройств или для улучшения психического состояния, в том числе для энтактогенной терапии. Настоящее изобретение также распространяется на бензофурановые соединения, композиции и способы общей модуляции активности центральной нервной системы и лечения расстройств центральной нервной системы.



202293558 A1

202293558 A1

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БЕНЗОФУРАНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ИЛИ УЛУЧШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Описание

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/036,382, поданной 08 июня 2020 года; предварительной патентной заявки США № 63/046,496, поданной 30 июня 2020 года; предварительной патентной заявки США № 63/048,616, поданной 06 июля 2020 года; предварительной патентной заявки США № 63/055,897, поданной 23 июля 2020 года; предварительной патентной заявки США № 63/062,434, поданной 06 августа 2020 года; предварительной патентной заявки США № 63/149,223, поданной 13 февраля 2021 года; и предварительной патентной заявки США № 63/165,731, поданной 24 марта 2021 года. Эти заявки во всей своей полноте включены посредством ссылки в настоящий документ для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области фармацевтически активных бензофурановых композиций для лечения психических расстройств или для улучшения психического состояния, в том числе для энтактогенной терапии. Настоящее изобретение также распространяется на бензофурановые соединения, композиции и способы общей модуляции активности центральной нервной системы и лечения расстройств центральной нервной системы.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Психические расстройства, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), распространены в обществе в значительно большей степени, чем признает большинство людей, поскольку они могут быть бессимптомными или скрытыми. Как сообщает Национальный институт психического здоровья США (NIMH), 70% всех взрослых имеют опыт по меньшей мере одного травматического события в своей жизни, и 20% из этих людей приобретают PTSD. Согласно оценкам NIMH, около 3,6% взрослых в США приобретают PTSD в течение одногодичного периода. PTSD может значительно ухудшать функциональные способности человека на работе, дома и в общественных отношениях. Хотя многие связывают PTSD с ветеранами и военнослужащими, на самом деле это расстройство распространено во всех слоях общества.

Всемирная организация здравоохранения сообщает, что депрессия представляет собой серьезное медицинское расстройство, которое воздействует по меньшей мере на 264 миллиона людей всех возрастов во всем мире. Когда депрессия действует в течение продолжительного срока и имеет умеренную или высокую интенсивность, она может представлять собой тяжелое состояние здоровья. Депрессия представляет собой основную причину ограничения физических возможностей и при отсутствии лечения может приводить к суицидальным настроениям и размышлениям, которые могут прогрессировать вплоть до самоубийства, а также вызывать наркотическую зависимость. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения самоубийство представляет собой вторую по значимости причину смерти людей в возрасте от 15 до 29 лет во всем мире.

Другие психические расстройства, которые могут значительно влиять на способность человека нормально функционировать в обществе, представляют собой, помимо прочих, тревожные расстройства, такие как генерализованное тревожное расстройство, фобия, паническое расстройство, вызванное разлукой тревожное расстройство, связанные со стрессом расстройства, расстройство адаптации, диссоциативное расстройство, расстройства пищевого поведения (например, булимия, анорексия и т. д.), синдром дефицита внимания, нарушения сна, деструктивные расстройства, нейрокогнитивные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства и расстройства личности.

Несмотря на то, что лекарственные средства являются доступными или проходят клинические испытания для лечения ряда психических расстройств, эти расстройства по-прежнему представляют собой серьезное осложнение заболеваний во всем мире, и их лечение оказывается недостаточным. Кроме того, многие лекарственные средства отличаются длительным временем нарастания эффекта, которое составляет несколько недель и более, и в течение которого некоторые пациенты, нуждающиеся в терапии, прекращают прием лекарственного средства из-за нетерпения или убеждения, что оно не является эффективным.

Для многих психических расстройств причина, средство воздействия и/или возможность лечения представляет собой изменение уровня нейротрансмиттеров, которые представляют собой химические вещества, передающие сигнал от нейрона через синапс другому нейрону. В ряде систем нейротрансмиттеров головного мозга присутствуют серотониновая система, норадреналиновая (норэпинефрниновая) система, дофаминовая система и холинергическая система. Дофамин, серотонин и норадреналин (норэпинефрин) относятся к классу фенилэтиламинов, а норадреналин также относится к катехоламинам. Лекарственные средства, которые препятствуют связыванию нейротрансмиттера с его рецептором, называются антагонистами рецептора. Лекарственные средства, которые связываются с рецептором и имитируют нормальный нейротрансмиттер, являются агонистами рецептора. Другие лекарственные средства препятствуют дезактивации нейротрансмиттера после его высвобождения, что продлевает его действие. Этого можно добиться путем блокирования повторного захвата медиатора (ингибитора обратного захвата) или путем ингибирования ферментов, разрушающих медиатор. Прямой агонист связывается непосредственно с ассоциированным с ним рецепторным участком. Непрямой агонист увеличивает связывание нейротрансмиттера с рецептором-мишенью, стимулируя высвобождение или предотвращая обратный захват нейротрансмиттера.

Дофаминовые рецепторы принимают участие во многих неврологических процессах, таких как мотивация, удовольствие, познание, память, обучение и контроль мелкой моторики. Они представляют собой основные нейротрансмиттеры, принимающие участие в пути вознаграждения. Лекарственные средства, повышающие уровень дофамина, могут вызывать эйфорию. Некоторые широко используемые лекарственные средства, такие как метамфетамины, изменяют работу дофаминового транспортера (DAT), который отвечает за удаление дофамина из нервных синапсов.

Норадреналин, также называемый норадреналином, мобилизует организм в целях активности и находится на высоком уровне во время стресса или опасности. Он концентрирует внимание и повышает возбуждение и бдительность.

Рецепторы серотонина (5-гидрокситриптамин или «5-НТ») влияют на различные неврологические функции, такие как агрессия, беспокойство, аппетит, познание, обучение, память, настроение и сон. Рецепторы 5-НТ представляют собой мишень для лекарственных средств, в том числе утвержденных и неутвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), включая антидепрессанты, нейролептики, галлюциногены (психоделики) и энтактогены

(эмпатогены). Существуют семь семейств рецепторов 5-НТ, каждое из которых имеет подтипы, что создает очень сложную сигнальную систему. Например, когда 5-HT_{2A} находится в агонизированном состоянии, он часто вызывает галлюциногенные эффекты, тогда как 5-HT_{2B}, который находится преимущественно на периферии, а не в головном мозге, в хроническом агонизированном состоянии может вызывать токсичность, такую как вальвулопатия. Напротив, 5-HT_{1B} в агонизированном состоянии регулирует серотонинергические нейроны и, вероятно, способствует социальным эффектам энтактогенов.

В современных методах лечения ряда психических расстройств обычно предусмотрено применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), таких как циталопрам (Celexa), эсциталопрам (Lexapro), флуоксетин (Prozac), пароксетин (Paxil) и сертралин (Zoloft). Ингибиторы SSRI блокируют реабсорбцию (то есть обратный захват) серотонина в нейронах, тем самым повышая уровень серотонина в головном мозге. Однако SSRI, как правило, медленно достигают клинически значимого эффекта, и для достижения терапевтического эффекта требуются недели. Более того, многие пациенты не реагируют на лечение, которое не проявляет никакого полезного эффекта (Masand et al., Harv. Rev. Psychiatry, 1999, 4: 69-84; Rosen et al., J. Clin. Psychopharmacol., 1999, 19: 67-85).

Бупропион (Wellbutrin), напротив, является антидепрессантом, который представляет собой ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина и который обеспечивает более стимулирующие эффекты, в том числе потерю веса.

Другой класс лекарственных средств для лечения психических расстройств ЦНС представляют собой высвобождающие моноамины вещества. Эти высвобождающие моноамины вещества индуцируют высвобождение одного или нескольких моноаминовых нейротрансмиттеров (например, дофамина, серотонина или адреналина) из нейронов головного мозга. Высвобождающие моноамины вещества быстро модулируют системы головного мозга, на которые ингибиторы SSRI влияют медленнее. Однако их стимулирующие и эйфорические эффекты часто приводят к тому, что они вызывают высокую склонность к злоупотреблению. Таким образом, несмотря на то, что высвобождающие моноамины вещества на основе фенетиламиновой структуры, такие как амфетамин (бензедрин, декседрин) и метамфетамин (обетрол, первитин), находили широкое применение в качестве антидепрессантов в середине XX века, в настоящее время такие лекарственные средства используются со значительно большей осторожностью и в первую очередь для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD).

В поисках альтернатив существующим несовершенным методам лечения психических расстройств ЦНС были исследованы различные другие классы химических структур. Например, в публикации патентной заявки США № 2020/0000747A1 раскрыты жесткие производные 2-аминоиндана для использования в качестве регуляторов переедания. Аминоалкилдигидробензофураны с арильными заместителями в бензофурановом кольце были раскрыты для лечения депрессии и родственных расстройств в патенте США № 7396857, а для лечения шизофрении и родственных расстройств в патенте США № 7368477 и в патентной публикации США № 2008/0200541A1. Кроме того, в заявке PCT WO1994029290A1 раскрыт ряд вторичных аминов в качестве противодиабетических средств и средств против ожирения у животных, которых можно употреблять в пищу.

Хотя вышеперечисленные лекарственные средства могут оказаться полезными для определенных пациентов или условий, крайне необходимы лучшие альтернативы. Распространенное использование неутвержденных лекарственных средств для самолечения требует решения с помощью дополнительных одобренных лекарственных средств, которые более адекватно лечат психические расстройства или способны обеспечить улучшение психического состояния.

Энтактогены (эмпатогены) стали объектом повышенного внимания для решения некоторых из этих серьезных проблем со здоровьем. Они усиливают чувство подлинности и эмоциональной открытости, одновременно снижая социальную тревожность (Baggott et al., Journal of Psychopharmacology, 2016, 30.4: 378-87). Как правило, энтактогены представляют собой высвобождающие моноамины вещества, которые, по-видимому, оказывают свое действие частично за счет высвобождения серотонина, который стимулирует гипоталамические серотонинергические рецепторы, тем самым инициируя высвобождение гормона окситоцина, а также стимулируя серотонинергические рецепторы 5-HT_{1B} на клетках в области прилежащего ядра головного мозга. Их можно отличить от наркотиков, которые в первую очередь являются галлюциногенными или психоделическими, и амфетаминов, которые в основном являются стимуляторами. Наиболее известный энтактоген представляет собой 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA). Другие примеры энтактогенов представляют собой метилендиоксиамфетамин (MDA), N-метилбензодиоксолилпропиламин (MBDB), N-гидрокси-3,4-метилендиоксиамфетамин (MDOH) и 3,4-метилендиокси-N-этиламфетамин (MDEA), однако эти лекарственные средства обладают различными и сложными эффектами, возникающими в результате связывания с рядом рецепторов 5-HT.

Согласно сообщениям, помимо прочего, аминоалкилбензофураны 1-(1-бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амин (5-MAPB) и 1-(1-бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амин (6-MAPB)) имеют некоторые общие эффекты с энтактогенами и прошли предварительное исследование фармакологического профиля (Rickli et al., British Journal of Pharmacology, 2015, 172: 3412-3425; Sahai et al., Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2017, 75(1-9); Fuwa et al., Journal of Toxicological Sciences, 2016, 41(3), 329-37).

До изучения в лабораторных условиях эти соединения и небольшое количество подобных соединений, таких как 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилбутан-2-амин (5-MBPB), первоначально продавались на черном или сером рынке и находили применение для самолечения или их эйфорического эффекта (Европейский центр мониторинга наркотиков и наркотической зависимости (EMCDDA) - Европол (2015) Ежегодный отчет о выполнении решения Совета 2005/387/JHA и Европейский отчет о наркотиках, тенденции и разработки (2020), Европейский центр мониторинга наркотиков и наркотической зависимости). Кроме того, в патенте США № 7,045,545 раскрыты некоторые аминоалкилбензофураны в качестве агонистов серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}.

Было показано, что 5-MAPB и 6-MAPB действуют на ряд ферментов, которые регулируют уровни нейротрансмиттеров. Примечательно, что рацемические 5-MAPB и 6-MAPB ингибируют серотонинового транспортера (SERT), дофаминового транспортера (DAT) и норадреналинового транспортера (NET) (то есть ингибируют обратный захват в SERT, DAT и NET) (Eshleman et al., Psychopharmacology, 2019, 236: 939-952; Shimshoni et al., Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol., 2017, 390(1), 15-24). Также было показано, что они влияют на агонизм рецепторов 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}, а также с ними взаимодействуют мускариновые, никотиновые ацетилхолиновые α4β2, норадренергические (альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2) рецепторы, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и дофамина (DA_1, DA_{2S}, DA_3, DA_4) (Shimshoni et al., Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol., 2017, 390(1), 15-24). Кроме того, было показано, что представляют собой субстрат или ингибитор фермента MAO-A и, в меньшей степени, катехол-о-метилтрансферазы (Shimshoni et al., Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol., 2017, 390(1), 15-24).

Посредством взаимодействия с DAT 5-MAPB увеличивает внеклеточные концентрации дофамина в головном мозге, что свидетельствует о его способности вызывать злоупотребление (Sahai et al., Progress in

Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2017, 75(1-9)). Хотя механизм не был изучен, было также показано, что 5-MAPB повышает уровни внеклеточного серотонина, дофамина и норэпинефрина в полосатом теле мыши (Fuwa et al., The Journal of Toxicological Sciences, 2016, 41(3), 329-37). Исследование рацемического 5-MAPB на микродиализе также показало, что он повышает уровень серотонина и снижает уровень метаболита дофамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты, в прилежащем ядре крысы (Kim et al., Forensic Toxicology, 2019, 37(1), 104-12). В том же отчете указано, что рацемический 5-MAPB ингибирует обратный захват при DAT (IC_{50} 3,1 мкМ) и SERT (IC_{50} 8,5 мкМ).

В настоящее время MDMA проходит клинические исследования с участием людей в США (clinicaltrials.gov; NCT03537014) и Европе для одобрения его применения на психотерапевтических сеансах при тяжелом посттравматическом стрессовом расстройстве, причем он был предложен в качестве пригодного для применения средства улучшения социального познания (Preller & Vollenweider, Frontiers in Psychiatry, 2019, 10; Hysek et al., Social cognitive and affective neuroscience, 2015, 9.11, 1645-52). В FDA исследованию был присвоен статус прорывной терапии, а также получено разрешение на программу расширенного доступа, что свидетельствует о многообещающих результатах. (Feduccia et al., Frontiers in Psychiatry, 2019, 10: 650; Sessa et al., Frontiers in Psychiatry, 2019, 10: 138). Хотя MDMA обладает значительным терапевтическим потенциалом, у него есть ряд особенностей, которые потенциально делают его противопоказанным для некоторых пациентов. К этим особенностям относится его способность вызывать острую эйфорию, острые гипертензивные эффекты, риск гипонатриемии и окислительный стресс.

Острая необходимость в более эффективных методах лечения психических расстройств, умственного развития и других расстройств ЦНС является очевидной и требует новых существенных исследований и внимания.

Задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить перспективные композиции, а также их применение и изготовление для лечения психических расстройств и улучшения психического состояния. Дополнительные задачи представляют собой предложение лекарственных средств более быстрого действия, которые открывают для пациента сопереживание, сочувствие и благожелательное отношения, для использования в клинических условиях, включая консультирование, например, при посттравматическом стрессовом расстройстве и других расстройствах, или в домашних условиях. Следующая задача заключается в том, чтобы обеспечить эффективное лечение разнообразных нарушений ЦНС.

Сущность настоящего изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены многочисленные варианты осуществления соединений, композиций и способов, позволяющих лечить психические расстройства и в более общем случае расстройства центральной нервной системы, а также улучшать психическое состояние. Соединения согласно настоящему изобретению, которые обеспечивают преимущественные фармакологические свойства, являются в высокой степени желательными в качестве терапевтических средств, в частности, в качестве психотерапевтических и нейротерапевтических средств для лечения психических расстройств.

Варианты осуществления настоящего изобретения представлены для достижения цели оказания помощи пациентам, которые имеют психические расстройства, желают улучшить психическое состояние или страдают от других расстройств ЦНС, путем предоставления более мягких терапевтических средств, которые обладают быстрым действием и ослабляют свойства, уменьшающие опыт пациента, оказываются контрпродуктивными для терапии или проявляют нежелательную токсичность. Одна из целей настоящего

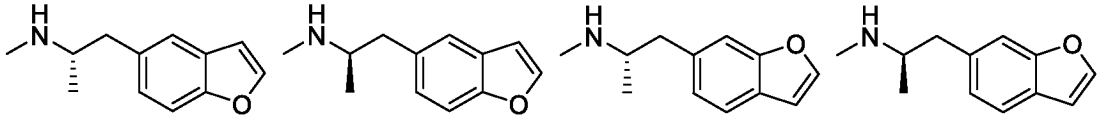
изобретения заключается в том, чтобы предложить терапевтические композиции, которые повышают сопереживание, сочувствие, открытость и благожелательное отношение к себе и другим, и которые можно принимать при необходимости в рамках сеансов терапевтического консультирования или, при необходимости, эпизодически или даже последовательно, согласно предписанию лечащим врачом.

Неожиданно было обнаружено, что композиции и соединения согласно настоящему изобретению проявляют свойства проницаемости, которые демонстрируют быстродействие этих соединений в организме человека. Это представляет собой значительное улучшение по отношению к ингибиторам SSRI, которые в настоящее время представляют собой стандартные средства лечения для множества заболеваний ЦНС и психологических расстройств. Медленное возникновение эффектов представляет собой один из наиболее выраженных недостатков SSRI в качестве терапевтических средств. С другой стороны, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения выступают в качестве быстродействующих лекарственных средств, что представляет собой значительное преимущество для клинического применения. Оказывается предпочтительным применение быстродействующих терапевтических средств в условиях клинической терапии, которая, как правило, продолжается в течение одного, двух или нескольких часов.

Согласно первому варианту осуществления было обнаружено, что энтактогенные свойства определенных соединений могут быть улучшены посредством введения нуждающемуся в этом хозяину, такому как человек, эффективного количества композиции, представляющей собой энантиомерно обогащенную композицию, в которой содержание одного энантиомера превышает содержание другого, или для некоторых из соединений, описанных в настоящем документе, присутствует практически чистый энантиомер (или диастереомер, когда это актуально). Было обнаружено, что определенные энтактогены в энантиомерно обогащенной форме, воздействуют иным образом, чем рацемат, на разнообразные рецепторы 5-НТ, дофаминовые рецепторы, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и норэпинефриновые рецепторы, производя разнообразные эффекты, и что эти эффекты могут быть выбраны на основании желательного результата для пациента. Это невозможно прогнозировать заблаговременно вследствие сложности нейротрансмиттерной системы.

Энтактогенные свойства лекарственного средства могут быть исследованы с применением многочисленных опубликованных способов, включая, но без ограничения, способы, которые описаны в примере 28 (Оценка энтактогенного эффекта сниженного нейротизма) и в примере 29 (Оценка энтактогенного эффекта аутентичности).

Таким образом, согласно одному аспекту данного варианта осуществления настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие энантиомерно обогащенные или для некоторых показаний практически энантиомерно чистые R-5-MAPB, S-5-MAPB, R-6-MAPB или R-6-MAPB, или соответствующие фармацевтически приемлемые соли или их смеси. Согласно определенным аспектам предложена фармацевтическая композиция, в которой которая содержится энантиомерно обогащенная смесь R- или S-энантиомера 5-MAPB или 6-MAPB:



S-5-MAPB **R-5-MAPB** **S-6-MAPB** **R-6-MAPB**

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения выделенные энантиомеры соединений проявляют улучшенное связывание на желательных рецепторах и транспортерах, которые соответствуют цели лечения психического расстройства или улучшения психического состояния.

Было обнаружено, что оказывается предпочтительным присутствие обогащенной S- или R-энантиомерами смеси указанных энтактогенных соединений, которая не представляет собой рацемическую смесь. Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве S-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB, увеличивают до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, и что энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве R-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB, увеличивают до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты. Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена сбалансированная смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB или сбалансированная смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, которая обеспечивает в заданном сочетании зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и зависимые от никотиновых или дофаминергических рецепторов терапевтические эффекты. Эффект можно модулировать, насколько это является желательным для оптимального терапевтического эффекта.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и сокращает до минимума нежелательные никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты при ее введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

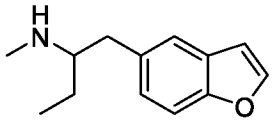
Согласно следующему варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь R-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь R-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от никотиновых рецепторов или зависимые от дофаминергических рецепторов терапевтические эффекты и в то же время сокращает до минимума нежелательные эффекты при ее введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные смеси 5-MAPB, которые не являются рацемическими, производят в относительно большей степени некоторые терапевтические эффекты (такие как эмоциональная открытость) и в то же время производят в меньшей степени эффекты, связанные с аддиктогенным потенциалом (такие как воспринимаемые «хорошие эффекты лекарственного средства»). Кроме того, можно было бы предполагать, что любой такой аддиктивный потенциал ослабляется в такой степени, насколько вещество также повышает уровень внеклеточного серотонина (см., например, статью Wee et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005, 313(2), 848-854). Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой сбалансированную нерацемическую смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB или сбалансированную нерацемическую смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, которая обеспечивает в заданном сочетании эмоциональные терапевтические эффекты и воспринимаемые эффекты настроения. Этот эффект можно модулировать, насколько это является желательным для оптимального терапевтического результата.

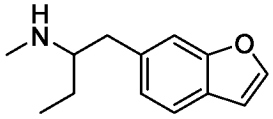
Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB обеспечивает баланс эффектов эмоциональной открытости и воспринимаемого настроения при введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ модуляции активности ЦНС и/или способ лечения психических расстройств, включая, но без ограничения посттравматический стресс и адаптационные расстройства или любое другое расстройство, описанное в настоящем документе, причем способ включает введение 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB или Bk-6-MAPB или его фармацевтически

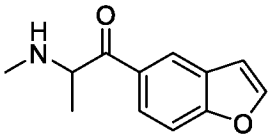
приемлемой соли или смеси солей в эффективном количестве пациенту, такому как человек, в энантиомерно обогащенной форме для достижения желательных свойств:



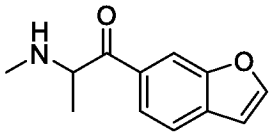
5-MBPB



6-MBPB

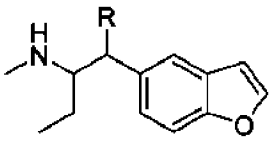


Bk-5-MAPB

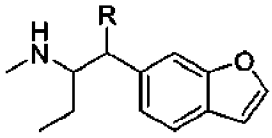


Bk-6-MAPB

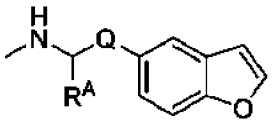
Согласно следующим вариантам осуществления настоящего изобретения предложено энантиомерно обогащенное соединение формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль, для любого из приложений, которые описаны в настоящем документе, посредством введения пациенту, такому как человек, энантиомерно обогащенного соединения в эффективном количестве для достижения желательного эффекта:



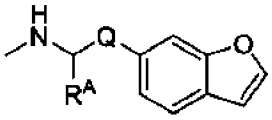
Формула A



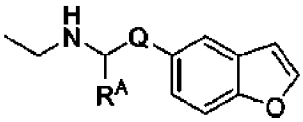
Формула B



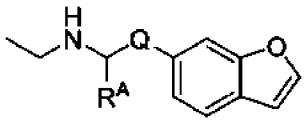
Формула C



Формула D



Формула E



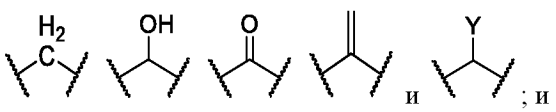
Формула F

причем:

R представляет собой водород или гидроксил.

R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$, или $-CH_2CH_2OH$;

Q выбран из:



и

; и

Y представляет собой галоген.

Неограничительные примеры нежелательных эффектов, которые могут быть сокращены до минимума посредством тщательного выбора баланса энантиомеров, представляют собой галлюциногенные эффекты, психоактивные эффекты (такие как стимуляция невоздержанности или седация), физиологические эффекты (такие как транзиторная гипертензия или подавление аппетита), токсические эффекты (такие как воздействие на головной мозг или печень), эффекты, вносящие вклад в аддиктивный потенциал (такие как эйфория или высвобождение дофамина), и/или другие побочные эффекты.

Настоящее изобретение распространяется на соединения, имеющие благоприятные профили селективности в отношении транспортеров нейротрансмиттеров. Баланс слабой активации NET (для снижения риска сердечно-сосудистой токсичности) и уменьшения соотношение DAT и SERT по сравнению с рацематом (для увеличения терапевтического эффекта по отношению к аддиктивному потенциалу) представляет собой желательный признак энтактогенной терапии, который проявляют соединения и композиции согласно настоящему изобретению.

Энантиомерно обогащенная смесь представляет собой смесь, которая содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера содержит по меньшей мере 55% S-энантиомера и, как правило, по меньшей мере около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% S-энантиомера. Энантиомерно обогащенная смесь R-энантиомера содержит по меньшей мере 55% R-энантиомера и, как правило по меньшей мере около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% R-энантиомера. Конкретное относительное содержание S- или R- энантиомера может быть выбрано в зависимости от потребностей пациента согласно предписанию лечащего врача для обеспечения сбалансированного желательного эффекта.

Термин «энантиомерно обогащенная смесь», который используется в настоящем документе, не распространяется на рацемическую смесь или чистый или практически чистый энантиомер.

Согласно настоящему изобретению также предложены новые медицинские приложения для описанных соединений, в том числе, но без ограничения, введение в эффективном количестве нуждающемуся в этом хозяину, такому как человек, для лечения таких нарушений, как депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативные расстройства или любые другие расстройства, которые описаны в настоящем документе, в том числе в разделе «Предшествующий уровень техники настоящего изобретения». Один конкретный тип лечения предназначен для адаптационного расстройства, которое в высокой степени преобладает в обществе, и которому в настоящее время уделяется недостаточное внимание. Согласно неограничительным аспектам в качестве соединения, используемого для лечения, присутствует, например, энантиомерно обогащенная композиция или практически чистый R- или S-энантиомер 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, 5-Bk-5-MAPB, 6-Bk-MAPB, Bk-5-MBPB, Bk-6-MBPB, или их комбинация.

Было обнаружено, что некоторые бензофурановые производные согласно настоящему изобретению являются прямыми агонистами 5-HT_{1B}. Известно очень мало веществ, которые являются агонистами 5-HT_{1B}, а также высвобождают 5-HT, причем они проявляют значительную токсичность. В качестве одного такого

примера можно привести мета-хлорфенилпиперазин (mCPP), который однако создает ощущение тревоги и вызывает головные боли, что ограничивает любое клиническое применение.

Однако MDMA сам по себе не образует непосредственные связи с 5-HT_{1B} (Ray, 2010, PloS one, 5(2), e9019). Следует отметить агонизм 5-HT_{1B}, потому что косвенная стимуляция указанных рецепторов, которая является вторичной по отношению к повышению содержания внеклеточного серотонина, гипотетически является необходимой для общественно полезных эффектов MDMA (Heifets et al., Science Translational Medicine, 2019, 11(522)), в то время как другие аспекты энтактогенных эффектов были приписаны высвобождению моноаминов (например, Luethi & Liechti, Archives of Toxicology, 2020, 94(4), 1085-1133). Таким образом, уникальные соотношения стимуляции 5-HT_{1B} и высвобождения моноаминов, проявляемые описанными соединениями, обеспечивают различные профили терапевтических эффектов, которые оказываются недостижимыми для MDMA или других известных энтактогенов.

До настоящего времени оставалось неудовлетворительным понимание общей фармакологии энтактогенных энантиомеров и энантиомерных композиций. Их разделение оказывается затруднительным, и в настоящее время является невозможным прогнозирование терапевтических эффектов индивидуальных энантиомеров или энантиомерно обогащенных композиций, которые могут быть основаны на связывании индивидуальных комплексных рецепторов. Кроме того, тенденции воздействия индивидуальных энантиомеров зачастую не распространяются на других представителей того же класса соединений. Например, S-(+)-энантиомер MDMA проявляет более высокую психоактивность, чем R-(-)-энантиомер, но в случае 3,4-метилендиоксиамфетамина (MDA, который отличается от MDMA только отсутствием N-метильной группы), S-(+)-энантиомер является менее активным, чем его соответствующий R-(-)-энантиомер (Anderson et al., NIDA Res. Monogr., 1978, 22: 8-15; Nichols. J. Psychoactive Drugs, 1986, 18: 305-13).

В случае амфетамина, который представляет собой неэнтактогенный стимулятор, согласно наблюдениям энантиомерно обогащенная смесь энантиомеров проявляет свойства, по которым она превосходит рацемическую смесь или любой индивидуальный энантиомер (Joyce et al., Psychopharmacology, 2007, 191: 669-677). Лекарственное средство аддерол представляет собой парадигматический пример смеси энантиомеров амфетамина. Смесь содержит в равных частях рацемический амфетамин и смешанные соли (сульфат, аспартат и сахарат) декстроамфетамина, и в результате этого декстроамфетамин и левоамфетамин присутствуют в соотношении, составляющем приблизительно 3:1. Два энантиомера различаются в достаточной степени, чтобы получить для эффекта аддерола профиль, отличающийся от рацемата или d-энантиомера. Однако до настоящего времени, отсутствовали сообщения или прогнозы в отношении того, какие свойства должна проявлять смесь энантиомеров энтактогенных соединений, которые описаны в настоящем документе, или в отношении применения этой смеси в терапии.

Понимание фармакологии энтактогенных энантиомеров было дополнительно осложнено тем, что терапевтические эффекты энтактогенов не являются идентичными психоактивным эффектам, которые могут быть значительно легче идентифицированы. Кроме того, различные энантиомеры могут различаться по своей эффективности и активности неодинаковыми и непредсказуемыми путями. Например, когда энантиомеры 3,4-метилендиокси-N-этиламфетамина (MDE) были сопоставлены в отношении человека, и был сделан вывод, что терапевтические эффекты MDE были обусловлены S-(+)-энантиомером, в то время как R-(-)-энантиомер вносит основной вклад в нежелательные и токсические эффекты (Spitzer et al., Neuropharmacology, 2001, 41,2: 263-271). С другой стороны, были приведены аргументы в пользу того, что R-(-)-энантиомер MDMA может поддерживать терапевтические эффекты (±)-MDMA при снижении профиля побочных эффектов (Pitts et al., Psychopharmacology, 2018, 235,2: 377-392). Таким образом, оказалось

невозможным прогнозирование того, какой из энантиомеров будет лучше сохранять или обеспечивать терапевтическую активность. Хотя энантиомеры 5-MAPB были по меньшей мере частично разделены (Kadkhodaei et al., Journal of Separation Science, 2018, 41(6): 1274-1286), насколько это известно автору настоящего изобретения, до настоящего времени отсутствовали какие-либо исследования, характеризующие фармакологические эффекты выделенных энантиомеров бензофурановых энтактогенов и предшествующие настоящему изобретению.

Согласно описанию в неограничительном иллюстративном примере 9, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения представляют собой вещества, которые быстро высвобождают серотонин. Этот механизм действия работает параллельно с ингибированием обратного захвата серотонина. В таком сочетании ингибирование обратного захвата и увеличение высвобождения значительно повышают уровни серотонина и усиливают терапевтический эффект.

Кроме того, выбранные соединения согласно настоящему изобретению сохраняют антагонизм серотонинового транспортера (SERT), который рассматривается в качестве основного механизма действия для SSRI. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены соединения и способы, которые действуют аналогичным путем по отношению к современному стандарту лечения многочисленных расстройств ЦНС, в том числе психических расстройств, но у них отсутствует критический недостаток замедленного начала действия.

Наконец, соединения согласно настоящему изобретению проявляют профиль селективности в отношении 5-HT, который имеет большое значение для терапевтического применения. Агонизм рецептора 5-HT_{2A} может вызывать ощущение страха и галлюцинации, но агонизм 5-HT_{1B} считается связанным с общественно полезными эффектами энтактогенов.

Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные композиции согласно настоящему изобретению могут быть выбраны как неудовлетворительные агонисты 5-HT_{2A}, которые однако проявляют активность по отношению к 5-HT_{1B}. Например, согласно описанию в неограничительном иллюстративном примере 6, в большинстве своем соединения не проявляют агонистическую активность по отношению к 5-HT_{2A}, но проявляют агонистическую активность по отношению к 5-HT_{1B} в неограничительном диапазоне, составляющем приблизительно от 5 до 0,05 мкМ или даже от 3 до 0,10 мкМ. Важно отметить, что эффект агонистической активности по отношению к 5-HT_{1B} возникает в результате непосредственного воздействия на рецептор, а не косвенно в результате высвобождение серотонина. Обнаружение данного факта является неожиданным, потому что до настоящего времени это свойство не наблюдалось для энтактогена, в том числе MDMA. Согласно одному варианту осуществления селективность рецептора 5-HT_{1B} по сравнению с рецептором 5-HT_{2A} обеспечивает более свободную и терапевтически продуктивную нагрузку для пациента, проходящего лечение с применением соединения согласно настоящему изобретению.

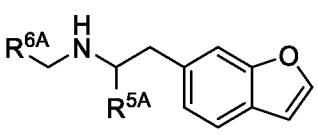
Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения или композиции в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, имеющего расстройство ЦНС, которое может представлять собой неврологическое состояние (которое, как правило, лечит невролог) или психиатрическое состояние (которое, как правило, лечит психиатр). Неврологические состояния, как правило, представляют собой расстройства, которые воздействуют на структуру, биохимию или нормальные электрические функции головного мозга, спинного мозга или других нервов. Психиатрические состояния, как правило, рассматриваются как психические расстройства, которые представляют собой, главным образом, аномалии мышления, ощущения или поведения, которые вызывают значительное стрессовое переживание или нарушение личностного функционирования.

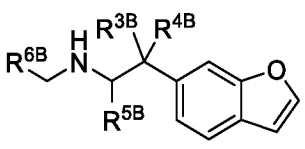
Таким образом, описанные соединения могут быть использованы в эффективном количестве для улучшения неврологического или психиатрического функционирования нуждающегося в этом пациента. Неврологические показатели представляют собой, но без ограничения, улучшение нейропластичности, включая лечение инсульта, травмы головного мозга, деменции и нейродегенеративных заболеваний. MDMA имеет значение EC_{50}, составляющее 7,41 нМ, чтобы усиливать нейритогенез, и значение E_{max}, которое приблизительно в два раза выше, чем у кетамина, что представляет собой быстродействующие психиатрические преимущества, которые считаются опосредованными способностью MDMA усиливать нейропластичность, включая рост дендритных шипиков, увеличение синтеза синаптических белков и усиление синаптических реакций (Ly et al., Cell Reports, 23, no. 11 (2018): 3170-3182; фиг. S3). Аналогичным образом, соединения согласно настоящему изобретению можно рассматривать в качестве психопатогенов, представляющих собой низкомолекулярные соединения, которые способны индуцировать быструю нейропластичность (Olson, Journal of Experimental Neuroscience, 2018, 12, 1179069518800508. https://doi.org/10,1177%2F1179069518800508). Например, согласно определенным вариантам осуществления описанные соединения и композиции могут быть использованы для улучшения состояния при заикании и других нарушениях координации или для лечения болезни Паркинсона или шизофрении.

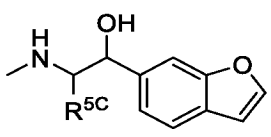
Термин «улучшение психиатрической функции» предназначен для описания состояния психического здоровья и условий жизни, которые традиционно не лечат неврологи, но иногда лечат психиатры, а также могут лечить психотерапевты, тренеры личностного роста, личные фитнес-тренеры, преподаватели медитации, консультанты и подобные специалисты. Например, предусмотрено, что описанные соединения будут позволять пациентам эффективно анализировать фактические или возможные события, которые обычно можно было бы рассматривать в качестве разочарования или даже крушения. Это распространяется на пациентов, которые имеют смертельные заболевания и планируют последние дни своей жизни и распоряжаются своим имуществом. Кроме того, это распространяется на пары, обсуждающие трудности своих отношений и способы их преодоления. Это также распространяется на людей, которые желают более эффективно планировать свою карьеру.

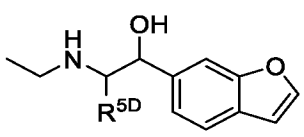
Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции и соединения могут быть использованы в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, чтобы модулировать иммунную или воспалительную реакцию. Соединения, которые описаны в настоящем документе, изменяют внеклеточный серотонин, что, как известно изменяет иммунное функционирование. MDMA производит резкие зависимые от времени ускорения и замедления иммунной реакции.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения для любого из приложений, которые описаны в настоящем документе, предложены активные соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или их фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль или композиция. Соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X представляют собой:

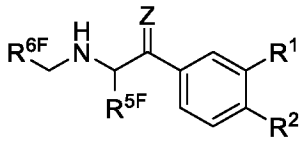

(I)

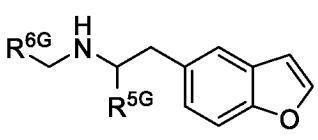

(II)

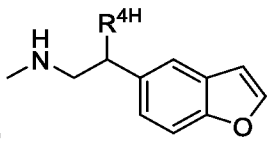

(III)

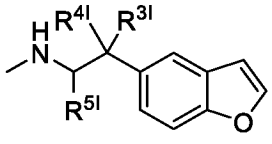

(IV)

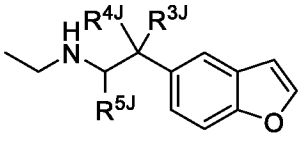
(V)


(VI)


(VII)


(VIII)


(IX)


(X)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

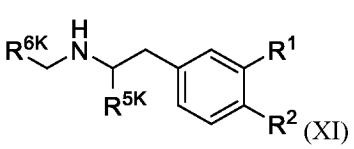
Z выбран из O и CH_2.

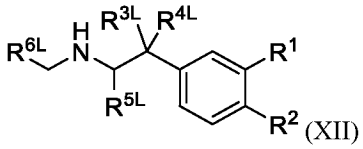
Согласно определенным вариантам осуществления соединение формул I-X используется согласно описанию в настоящем документе в энантиомерно обогащенной форме для достижения целей настоящего изобретения. Согласно другим вариантам осуществления используемое соединение представляет собой рацемат или чистый, в том числе практически чистый энантиомер.

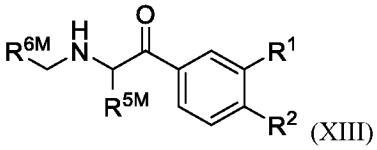
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены способы лечения неврологического или психиатрического расстройства центральной нервной системы, которые подробно описаны в настоящем

документе, включая психическое расстройство, или обеспечения улучшения психического состояния с применением соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли.

Согласно следующим вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения неврологического или психиатрического расстройства центральной нервной системы, которые подробно описаны в настоящем документе, с применением энантиомерно обогащенного соединения формулы XI, формулы XII и формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$.

Согласно определенным аспектам указанных вариантов осуществления одно или несколько выбранных соединений могут быть улучшены или «настроены» посредством введение эффективного количества нуждающемуся в этом хозяину, такому как человек, в композиции, представляющей собой энантиомерно обогащенную композицию, которая содержит в избытке один энантиомер по отношению к другому или содержит практически чистый энантиомер (или диастереомер, когда это актуально), или их смесь. Согласно описанию, которое представлено выше, энантиомеры воздействуют различным образом по отношению друг к другу на разнообразные рецепторы 5-HT, дофаминовые рецепторы, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и норэпинефриновые рецепторы, производя переменные эффекты, таким образом, что эти эффекты могут быть выбраны на основании желательного результата для пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения любые из выбранных соединений или смесей могут быть введены человеку в качестве пациента в эффективном количестве в рамках фармакотерапии в сочетании с психотерапией, улучшением когнитивного состояния или курсом личностного роста, или в качестве компонента обычной медицинской терапии.

Любые из соединений, в том числе энантиомерно обогащенные соединения, могут быть использованы в форме фармацевтически приемлемой соли или смеси солей. Неограничительные примеры представляют собой примеры, в которых одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

Таким образом, настоящее изобретение охватывает по меньшей мере следующие аспекты:

(i) энантиомерно обогащенное соединение 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы

VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или его фармацевтически приемлемая соль, или смесь солей, изотопное производное или пролекарственное средство, или диастереомерно обогащенная форма, в зависимости от того, что применимо;

(ii) соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемая соль или смесь солей, изотопное производное или пролекарственное средство;

(iii) энантиомерно обогащенное соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль или смесь солей, изотопное производное или пролекарственное средство;

(iv) фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве соединение (i), (ii) или (iii) или его фармацевтически приемлемую соль или смесь солей, изотопное производное или пролекарственное средство, необязательно с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(v) фармацевтически приемлемая композиция (iv) в твердой или жидкой, системной, пероральной, местной или парентеральной дозированной лекарственной форме;

(vi) способ лечения пациента, имеющего любое неврологическое или психологическое расстройство ЦНС согласно описанию в настоящем документе, причем способ включает введение эффективного количества соединения (i), (ii) или (iii) нуждающемуся в этом пациенту, такому как человек;

(vii) способ лечения следующих расстройств: посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативные расстройства, включающий введение эффективного количества соединения (i), (ii) или (iii) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного производного или пролекарственного средства, согласно описанию в настоящем документе, нуждающемуся в этом пациенту, как правило, человеку;

(viii) соединение (i), (ii) или (iii) или его фармацевтически приемлемая соль, смесь солей, изотопное производное или пролекарственное средство для применения в лечении любого расстройства согласно описанию в настоящем документе в эффективном количестве, что подробно описано в настоящем документе;

(ix) соединение (i), (ii) или (iii) для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения любого из расстройств, которые описаны в настоящем документе;

(x) применение соединения (i), (ii) или (iii) или его фармацевтически приемлемой соли, смеси солей, изотопного производного или пролекарственного средства для лечения любого расстройства согласно описанию в настоящем документе в эффективном количестве, что подробно описано в настоящем документе;

(xi) способы изготовления терапевтических продуктов, которые содержат эффективное количество соединения, в том числе в энантиомерно обогащенной форме, 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-

MAPB, Bk-6-MAPB, формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIII, формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанных солей, изотопных производных или пролекарственных средств согласно описанию в настоящем документе.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлены структуры и наименования нескольких соединений, которые упоминаются в настоящем документе.

На фиг. 2 представлен график, иллюстрирующий результаты исследования закапывания шариков для измерения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма в результате лечения с применением S-5-MAPB, RS-5-MAPB и R-5-MAPB. На оси x графика представлен анксиолитический эффект, описанный как процентная доля шариков, оставшихся незакопанными, по сравнению с плацебо. На оси y представлены соединение и доза. Планки погрешности представляют доверительные интервалы 95%. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 5.

На фиг. 3 представлен график, иллюстрирующий результаты исследования закапывания шариков для измерения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма в результате лечения с применением S-6-MAPB, RS-6-MAPB и R-6-MAPB. На оси x графика представлен анксиолитический эффект, описанный как процентная доля шариков, оставшихся незакопанными, по сравнению с плацебо. На оси y представлены соединение и доза. Планки погрешности представляют доверительные интервалы 95%. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 5.

На фиг. 4 представлен график, иллюстрирующий результаты исследования закапывания шариков для измерения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма в результате лечения с применением (+)-Bk-5-MAPB, RS-Bk-5-MAPB, и (-)-Bk-R-5-MAPB. На оси x графика представлен анксиолитический эффект, описанный как процентная доля шариков, оставшихся незакопанными, по сравнению с плацебо. На оси y представлены соединение и доза. Планки погрешности представляют доверительные интервалы 95%. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 5.

На фиг. 5 представлен график, иллюстрирующий результаты исследования закапывания шариков для измерения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма в результате лечения с применением (+)-Bk-5-MBPB, RS-Bk-5-MBPB, и (-)-Bk-R-5-MBPB. На оси x графика представлен анксиолитический эффект, описанный как процентная доля шариков, оставшихся незакопанными, по сравнению с плацебо. На оси y представлены соединение и доза. Планки погрешности представляют доверительные интервалы 95%. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 5.

На фиг. 6 представлен график, иллюстрирующий результаты исследования закапывания шариков для измерения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма в результате лечения с применением индивидуальных энантиомеров 5-MAPB по сравнению с рацемической смесью и демонстрирующий неаддитивные эффекты двух энантиомеров. На оси x графика представлен анксиолитический эффект, описанный как процентная доля шариков, оставшихся незакопанными, по сравнению с плацебо. На оси y представлены соединение и доза. Планки погрешности представляют доверительные интервалы 95%. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 5.

На фиг. 7A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная

доля обратного захвата меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 7B представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 8A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная доля обратного захвата меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для RS-6-MBPB, R-6-MBPB, и S-6-MBPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 8B представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для RS-6-MBPB, R-6-MBPB, и S-6-MBPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 9A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная доля обратного захвата меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для R-5-MAPB и S-5-MAPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 9B представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для R-5-MAPB и S-5-MAPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень

внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-HT.

На фиг. 10A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная доля обратного захвата меченного тритием 5-HT в зависимости от концентрации для R-6-MAPB и S-6-MAPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-HT.

На фиг. 10B представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-HT в зависимости от концентрации для R-6-MAPB и S-6-MAPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-HT.

На фиг. 11A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная доля обратного захвата меченного тритием 5-HT в зависимости от концентрации для (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-HT.

На фиг. 11B представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-HT в зависимости от концентрации для (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-HT.

На фиг. 12A представлен график, иллюстрирующий результаты исследования ингибирования захвата серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрирована процентная доля обратного захвата меченного тритием 5-HT в зависимости от концентрации для (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB. Эти данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством ингибирования обратного захвата. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической

шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлен измеренный в процентах обратный захват меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 12В представлен график, иллюстрирующий результаты исследования высвобождения серотонина в синаптосомах крысы в лабораторных условиях. На графике продемонстрировано высвобождение меченного тритием 5-НТ в зависимости от концентрации для (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB. Представленные данные показывают, что каждое исследованное соединение быстро повышает уровень внеклеточного серотонина посредством стимуляции высвобождения. Подробности и процедурная информация для данного исследования описаны в примере 9. На оси x в логарифмической шкале представлена измеренная молярная концентрация, и на оси y представлено измеренное в процентах высвобождение меченного тритием 5-НТ.

На фиг. 13 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма образца 1А (гидрохлорид 5-MAPB или 5-MAPB·HCl). Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу образца 1А. Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что свободное основание 5-MAPB было получено согласно описанию в примере 11 и представлению в таблице 7. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 14 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма свободного основания 5-MAPB, полученного с применением жидкость-жидкостной экстракции. Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что свободное основание 5-MAPB было получено согласно описанию в примере 11 и представлению в таблице 7. Дифрактограмма подтверждает аморфную природу свободного основания 5-MAPB. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 15 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы соли образца 1А, образца 2А (5-MAPB·HBr) и образца 4А (5-MAPB·H_3PO_4) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу солей 5-MAPB с разнообразными противоионами образца 1А (5-MAPB·HCl), образца 1А (5-MAPB·HCl в ацетоне), образец 1А (5-MAPB·HCl в смеси метанола и воды в соотношении 90:10), образца 2А (5-MAPB·HBr в смеси метанола и воды в соотношении 90:10) и образца 4А (5-MAPB·H_3PO_4 в ацетоне). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 13 и представлению в таблице 9. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 16 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 9А (5-MAPB·щавелевая кислота) и образца 10А (5-MAPB·малеиновая кислота) в разнообразных растворителях с применением щавелевой кислоты и малеиновой кислоты в составе растворителей. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу солей 5-MAPB с разнообразными противоионами образца 9А (5-MAPB·щавелевая кислота в ацетоне), образца 9А (5-MAPB·щавелевая кислота в смеси метанола и воды в соотношении 90:10), образца 10А (5-MAPB·малеиновая кислота в ацетоне) и образца 10А (5-MAPB·малеиновая кислота в смеси метанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 13 и представлению в таблице 9. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 17 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 1A, образца 2A (5-MAPB·HBr) и образца 4B (5-MAPB·H3PO4) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу солей 5-MAPB с разнообразными противоионами образца 1A (5-MAPB·HCl), образца 1A (5-MAPB·HCl в дихлорметане), образца 1A (5-MAPB·HCl в смеси этанола и воды в соотношении 90:10), образца 2A (5-MAPB·HBr в смеси этанола и воды в соотношении 90:10), образец 4B (5-MAPB·H_3PO_4 в дихлорметане) и образца 4B (5-MAPB·H_3PO_4 в смеси этанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 14 и представлению в таблице 10. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 18 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 9A (5-MAPB·щавелевая кислота) и образца 10A (5-MAPB·малеиновая кислота) в разнообразных растворителях с применением щавелевой кислоты и малеиновой кислоты в составе растворителей. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу солей 5-MAPB с разнообразными противоионами образца 9A (5-MAPB·щавелевая кислота в дихлорметане), образец 9A (5-MAPB·щавелевая кислота в смеси этанола и воды в соотношении 90:10), образца 10A (5-MAPB·малеиновая кислота в дихлорметане), и образец 10A (5-MAPB·малеиновая кислота в смеси этанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 14 и представлению в таблице 10. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 19 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 4 (5-MAPB·H_3PO_4) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу солей 5-MAPB с разнообразными противоионами образца 4A (5-MAPB·H_3PO_4 в ацетоне), образец 4B (5-MAPB·H3PO4 в дихлорметане) и образца 4C (5-MAPB·H_3PO_4 в тетрагидрофуране). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 15 и представленный в таблице 11. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 20 представлена оптическая микрофотография образца 1A. Образец 1A оказался имеющим морфологию, состоящую из агломератов неправильной формы.

На фиг. 21 представлена оптическая микрофотография образца 2B (увеличение размеров образца 2A). Образец 2B оказался имеющим морфологию, состоящую из агломератов неправильной формы.

На фиг. 22 представлена оптическая микрофотография образца 10A. Образец 10A оказался имеющим морфологию, состоящую из агломератов неправильной формы.

На фиг. 23 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер). Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 1A. Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что свободное основание 5-MAPB было получено согласно описанию в примере 12. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 24 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы энантиомера образца 1A (P1AE) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую

природу энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер, P1AE) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер), образца 1AE (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер в смеси метанола и воды в соотношении 90:10) и образца 1AE (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер в ацетоне). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 17 и представлению в таблице 13. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 25 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 2A (5-MAPB·HBr, энантиомер) и образец 4A (5-MAPB·H_3PO_4, энантиомер) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер, P1AE) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 2A (образец 2AE, 5-MAPB·HBr, энантиомер в ацетоне), энантиомера образца 2A (образец 2AE, 5-MAPB·HBr, энантиомер в смеси метанола и воды в соотношении 90:10) и энантиомера образца 4A (образец 4AE, 5-MAPB·H_3PO_4, энантиомер в ацетоне). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 17 и представлению в таблице 13. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 26 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы щавелевой кислоты и энантиомера образца 8A (образец 8AE, 5-MAPB·щавелевая кислота, энантиомер) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 8A (5-MAPB·щавелевая кислота, энантиомер) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 8A (5-MAPB·щавелевая кислота, энантиомер в ацетоне) и энантиомера образца 8A (5-MAPB·щавелевая кислота, энантиомер в смеси метанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 17 и представлению в таблице 13. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 27 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы энантиомера образца 1A (P1AE) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер, P1AE) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер), образца 1AE (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер в смеси этанола и воды в соотношении 90:10) и образца 1AE (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер в тетрагидрофуране). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 18 и представлению в таблице 14. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 28 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы образца 2AE (5-MAPB·HBr, энантиомер) и образца 4AE (5-MAPB·H3PO4, энантиомер) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер, P1AE) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 2A (образец 2AE, 5-MAPB·HBr, энантиомер в тетрагидрофуране), энантиомера образца 2A (образец 2AE, 5-MAPB·HBr, энантиомер в смеси этанола и воды в соотношении 90:10), энантиомера образца 4A (образец 4AE, 5-

МАРВ·H_3PO_4, энантиомер в тетрагидрофуране) и энантиомера образца 4А (образец 4АЕ, 5-МАРВ·H_3PO_4, энантиомер в смеси этанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 18 и представлению в таблице 14. На оси х представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси у представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 29 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы щавелевой кислоты и энантиомера образца 8А (образец 8АЕ, 5-МАРВ·щавелевая кислота, энантиомер) в разнообразных растворителях. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 8А (5-МАРВ·щавелевая кислота, энантиомер) в солях с разнообразными противоионами энантиомера образца 8А (5-МАРВ·щавелевая кислота, энантиомер в тетрагидрофуране) и энантиомера образца 8А (5-МАРВ·щавелевая кислота, энантиомер в смеси этанола и воды в соотношении 90:10). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 18 и представлению в таблице 14. На оси х представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси у представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 30 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы фумаровой кислоты и энантиомера образца 10А (образец 10АЕ, 5-МАРВ·фумаровая кислота, энантиомер) в смеси этанола и воды в соотношении 90:10. Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 10А (образец 10АЕ, 5-МАРВ·фумаровая кислота, энантиомер) в смеси этанола и воды в соотношении 90:10. Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 18 и представлению в таблице 14. На оси х представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси у представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 31 представлено сравнение порошковой рентгеновской дифрактограммы энантиомера образца 1А (образец 1АЕ, 5-МАРВ·HCl, энантиомер), энантиомера образца 1А (образец 1АЕ, 5-МАРВ·ацетонитрил, энантиомер), энантиомера образца 2А (образец 2АЕ, 5-МАРВ·HBr, энантиомер) и энантиомера образца 4А (образец 4АЕ, 5-МАРВ·H3PO4, энантиомер). Дифрактограмма подтверждает кристаллическую природу энантиомера образца 1А в солях с разнообразными противоионами образца 1АЕ (5-МАРВ·HCl, энантиомер), образца 1АЕ (5-МАРВ·ацетонитрил, энантиомер), образца 2АЕ (5-МАРВ·HBr, энантиомер в ацетонитриле) и образец 4А (5-МАРВ·H3PO4, энантиомер в ацетонитриле). Порошковая рентгеновская дифрактограмма проиллюстрировала, что солевой образец был получен из большинства исследованных растворов согласно описанию в примере 15 и представленный в таблице 15. На оси х представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси у представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 32 представлена оптическая микрофотография энантиомера образца 1А (образец 1АЕ). Энантиомер образца 1А оказался имеющим морфологию неправильной формы.

На фиг. 33 представлена оптическая микрофотография энантиомера образца 4А (образец 4АЕ). Образец 4АЕ оказался имеющим морфологию, состоящую из агломератов неправильной формы и тонкодисперсных частиц.

На фиг. 34 представлена оптическая микрофотография энантиомера образца 8А (образец 8АЕ). Образец 8АЕ оказался имеющим морфологию, состоящую из агломератов неправильной формы.

На фиг. 35 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 1A (HCl). ДСК представляет эндотермический пик (вероятно, плавление) с началом при температуре около 194°C, и ТГА представляет потерю массы около 0,09% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 200°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 36 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 2A (HBr). ДСК представляет эндотермический пик (вероятно, плавление) с началом при температуре около 135°C, и ТГА представляет потерю массы около 2,00% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 240°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 37 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 4A (H_3PO_4). ДСК представляет эндотермический пик (вероятно, плавление и разложение) с началом при температуре около 178°C, и ТГА представляет потерю массы около 0,01% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 180°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 38 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 4B (H_3PO_4). ДСК не представляет никаких четких тепловых явлений, и ТГА представляет потерю массы около 0,42% вплоть до 150°C. Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 39 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 4C (H3PO4). ДСК представляет широкий эндотермический пик с началом при температуре около 133°C, и ТГА представляет потерю массы около 2,82% вплоть до 140°C. Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 40 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 9A (щавелевая кислота). ДСК представляет эндотермический пик с началом при температуре около 122°C, и ТГА представляет потерю массы около 1,37% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 180°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 41 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) образца 10A (малеиновая кислота). ДСК представляет

эндотермический пик с началом при температуре около 117°C, и ТГА представляет потерю массы около 0,45% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 160°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 42 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) энантиомера образца 1A HCl. ДСК представляет острый эндотермический пик (вероятно, плавление) с началом при температуре около 199°C, и ТГА представляет потерю массы около 0,08% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 200°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 43 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) энантиомера образца 2A (HBr). ДСК представляет острый эндотермический пик (вероятно, плавление) с началом при температуре около 161°C, и ТГА представляет потерю массы около 1,68% вплоть до 160°C. Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 44 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) энантиомера образца 4A (H_3PO_4). ДСК не представляет никаких четких тепловых явлений и проявляет базовую линию с высоким уровнем шума при повышенных температурах (выше 150°C), и ТГА представляет потерю массы около 0,55% вплоть до 150°C и разложение при более высоких температурах (выше 180°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 45 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) энантиомера образца 8A (щавелевая кислота). ДСК представляет эндотермический пик с началом при температуре около 146°C, и ТГА (синяя кривая) представляет потерю массы около 0,58% вплоть до 150°C. Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 46 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) энантиомера образца 10A (фумаровая кислота). ДСК представляет широкие эндотермические пики с началом при температурах около 106°C и около 124°C, и ТГА представляет потерю массы около 0,62% вплоть до 140°C и разложение при более высоких температурах (выше180°C). Исследования, используемые для ДСК/ТГА, были осуществлены согласно описанию в примере 20 и таблице 16. На оси x представлена измеренная температура в градусах Цельсия, и на оси y представлены измеренная масса в процентах и измеренный тепловой поток в Вт/г.

На фиг. 47 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма R-5-MAPB·HCl, используемого в жидкость-жидкостной экстракции для получения R-5-MAPB согласно описанию в примере

25. На оси x представлены измеренные значения 2θ в градусах, и на оси y представлены измеренные значения интенсивности в условных единицах.

На фиг. 48 представлены наименования и структуры выбранных энтактогенных соединений, которые описаны в настоящем документе.

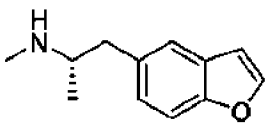
Подробное описание настоящего изобретения

Согласно многочисленным вариантам осуществления настоящего изобретения предложены соединения, композиции и способы лечения психических расстройств и, в более общем случае, расстройств центральной нервной системы, а также улучшения психического состояния. Соединения согласно настоящему изобретению проявляют преимущественные фармакологические свойства, которые представляют собой в высокой степени желательные свойства в качестве терапевтических средств для лечения психических расстройств, в частности, психотерапевтических средств и нейротерапевтических средств.

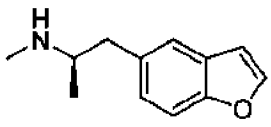
Представленные варианты осуществления настоящего изобретения выполняют задачу оказания помощи лицам, которые имеют психические расстройства, желают улучшения психического состояния или страдают от других расстройств ЦНС, путем предоставления им более мягких терапевтических средств, проявляющих быстродействие и ослабляющих свойства, которые ухудшают опыт пациентов, противодействуют терапии или проявляют нежелательную токсичность. Одна из целей настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить терапевтические композиции, которые усиливают эмпатию, симпатию, открытость и принятие себя и других, и которые можно принимать, если это необходимо в качестве компонента сеансов психотерапевтического консультирования, когда это требуется эпизодически или даже постоянно, согласно предписанию лечащего врача.

Неожиданно было обнаружено, что композиции и соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют свойства проницаемости, которые доказывают быстродействие соединений на человека. Это представляет собой значительное улучшение по сравнению с ингибиторами SSRI, которые в настоящее время представляют собой стандартные средства для лечения многочисленных заболеваний ЦНС и психологических расстройств. Медленное возникновение эффектов представляет собой один из наиболее выраженных недостатков терапевтических средств на основе SSRI. С другой стороны, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения обеспечивают быстродействующее лечение, что представляет собой значительное улучшение для клинического применения. Оказывается предпочтительным применение быстродействующих терапевтических средств в клинических условиях терапевтического лечения, которое продолжается, как правило, в течение одного или двух часов.

1. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 5-MAPB:



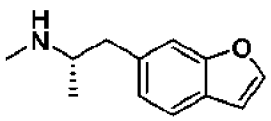
S-5-MAPB



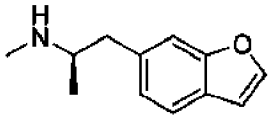
R-5-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

2. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-MAPB:



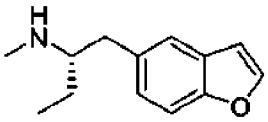
S-6-MAPB



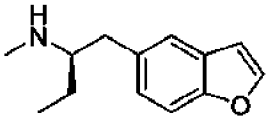
R-6-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

3. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 5-MBPB:



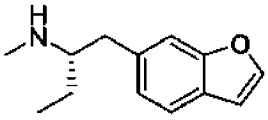
S-5-MBPB



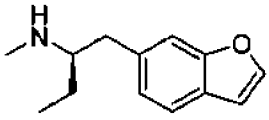
R-5-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

4. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-MBPB:



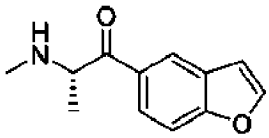
S-6-MBPB



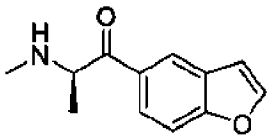
R-6-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

5. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-5-MAPB:



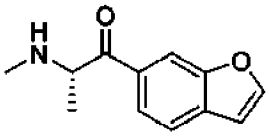
S-Bk-5-MAPB



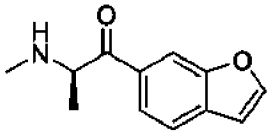
R-Bk-5-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

6. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-6-MAPB:



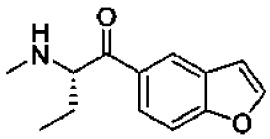
S-Bk-6-MAPB



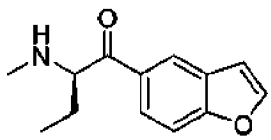
R-Bk-6-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

7. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-5-MBPB:



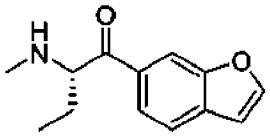
S-Bk-5-MBPB



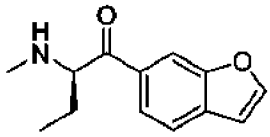
R-Bk-5-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

8. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-6-MBPB,



S-Bk-6-MBPB



R-Bk-6-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

9. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, причем смесь производит на человека более значительные энтактогенные эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

10. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая производит на человека более значительные зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

11. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая производит на человека более значительные зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

12. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

13. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

14. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

15. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

16. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

17. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

18. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

19. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

20. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

21. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

22. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

23. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

24. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

25. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-8, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

26. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-25, которая производит более значительный терапевтический эффект эмоциональной открытости, чем соответствующая рацемическая смесь.

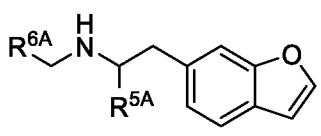
27. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-26, в которой одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

28. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-27, которая является прямым агонистом 5-HT_{1B} и высвобождающим серотонин веществом.

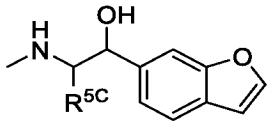
29. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 28, которая также является ингибитором обратного захвата серотонина.

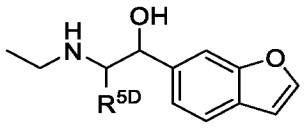
30. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 1-29, которая проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

31. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X:

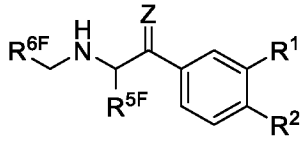

(I)

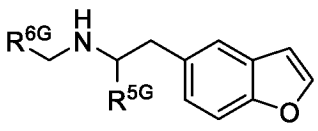
(II)

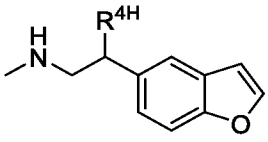

(III)

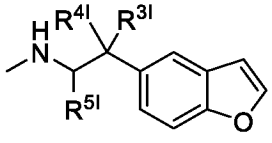

(IV)

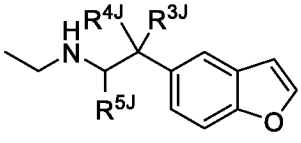
(V)


(VI)


(VII)


(VIII)


(IX)


(X)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

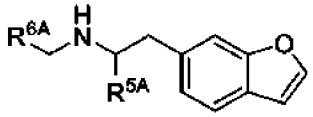
R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

Z выбран из O и CH_2.

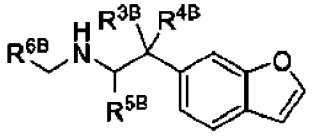
32. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

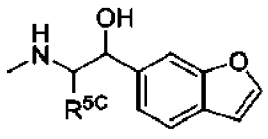
33. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы II:



(II)

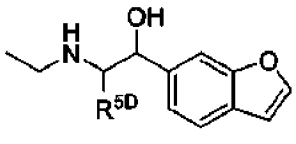
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

34. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы III:


(III)

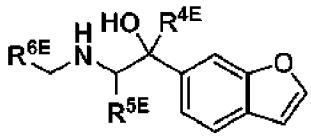
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

35. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы IV:


(IV)

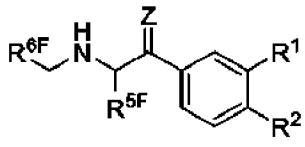
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

36. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы V:


(V)

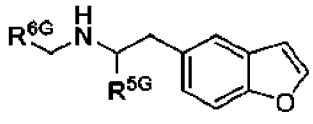
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

37. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VI:


(VI)

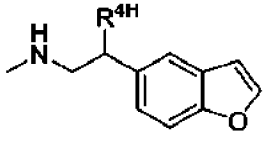
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

38. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VII:


(VII)

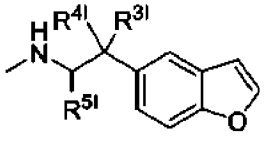
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

39. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VIII:


(VIII)

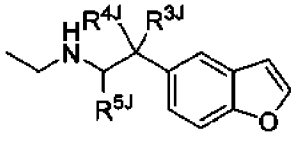
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

40. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы IX:


(IX)

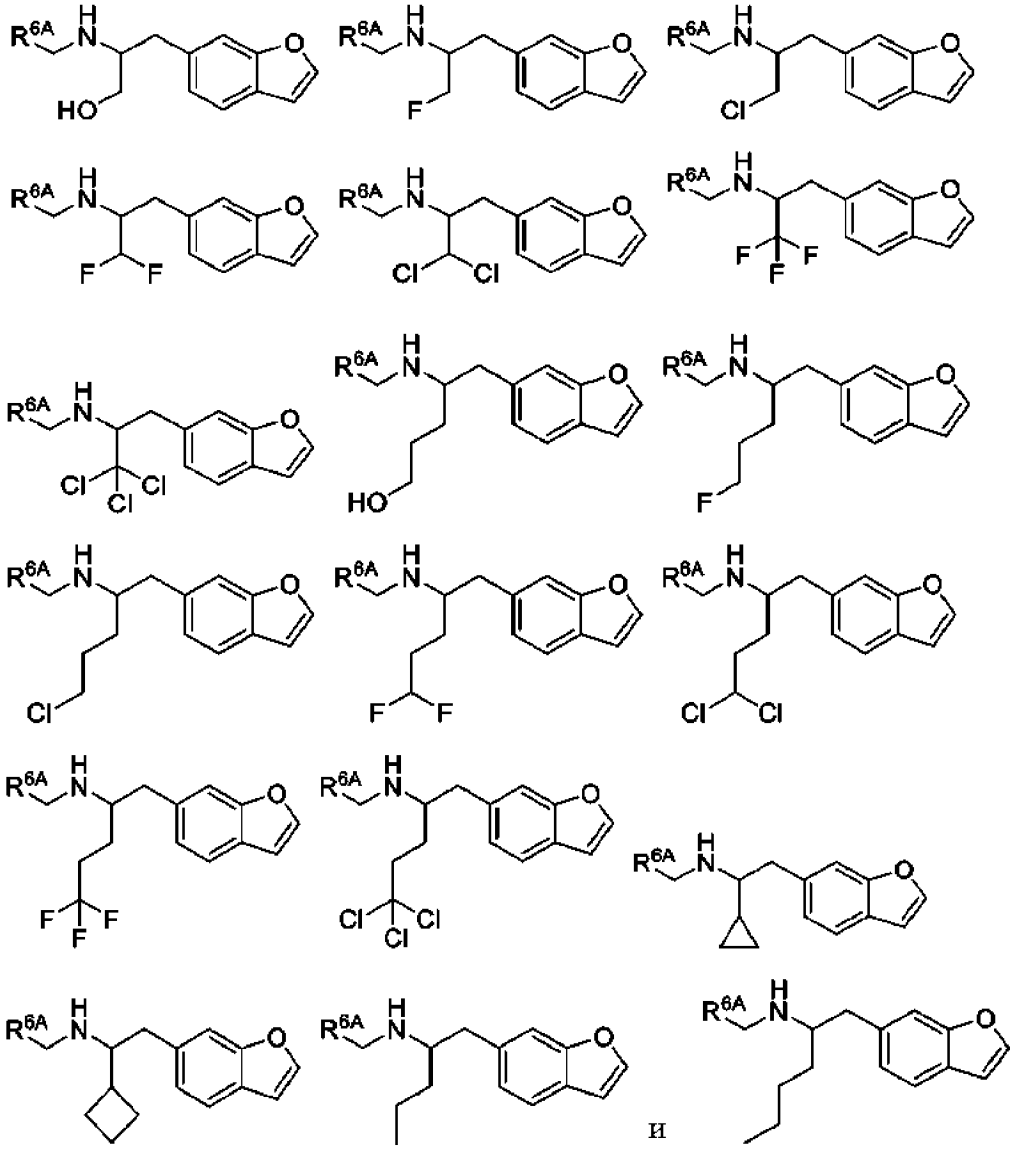
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

41. Соединение согласно варианту осуществления 31, причем соединение представляет собой соединение формулы X:


(X)

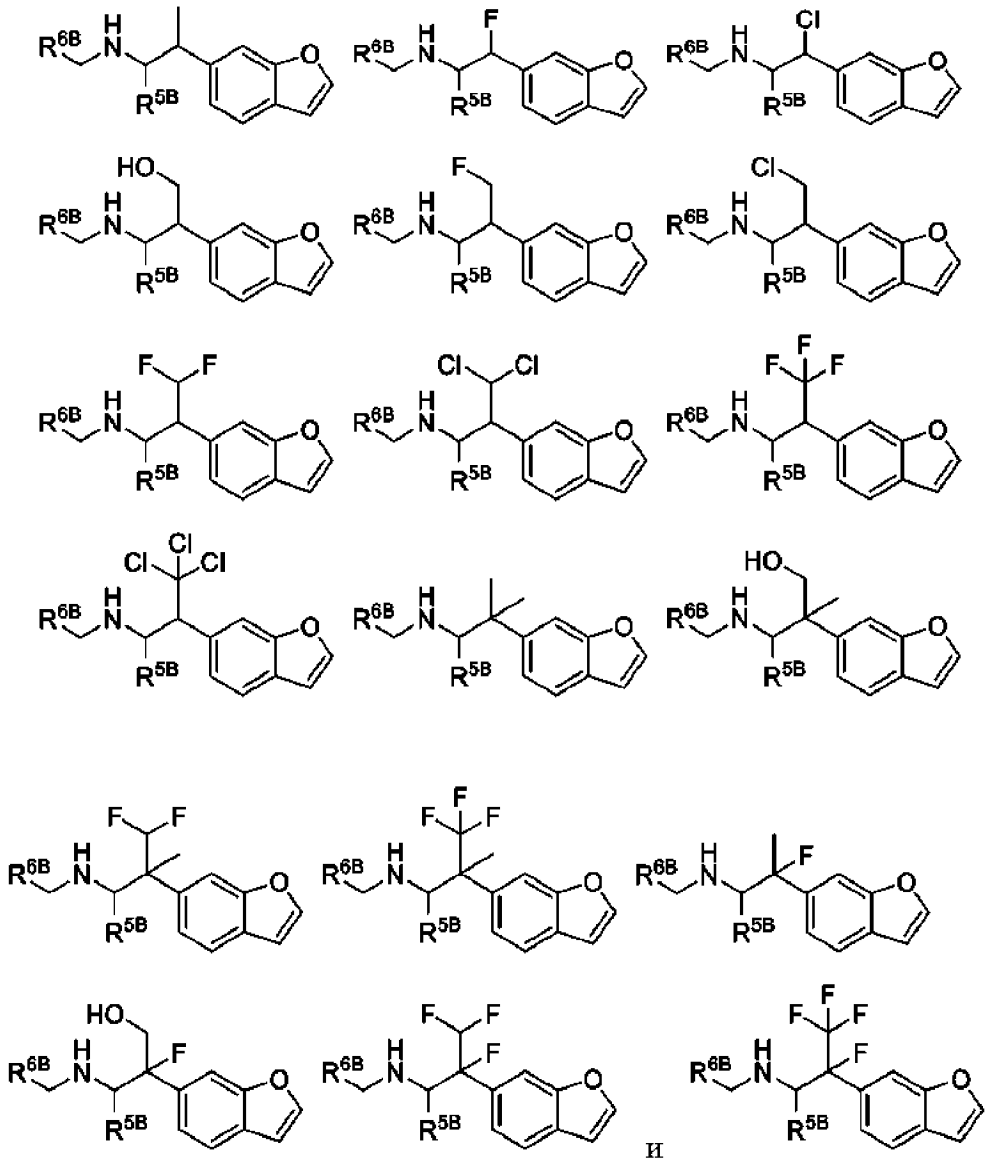
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

42. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 32, причем соединение выбрано из следующих:


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

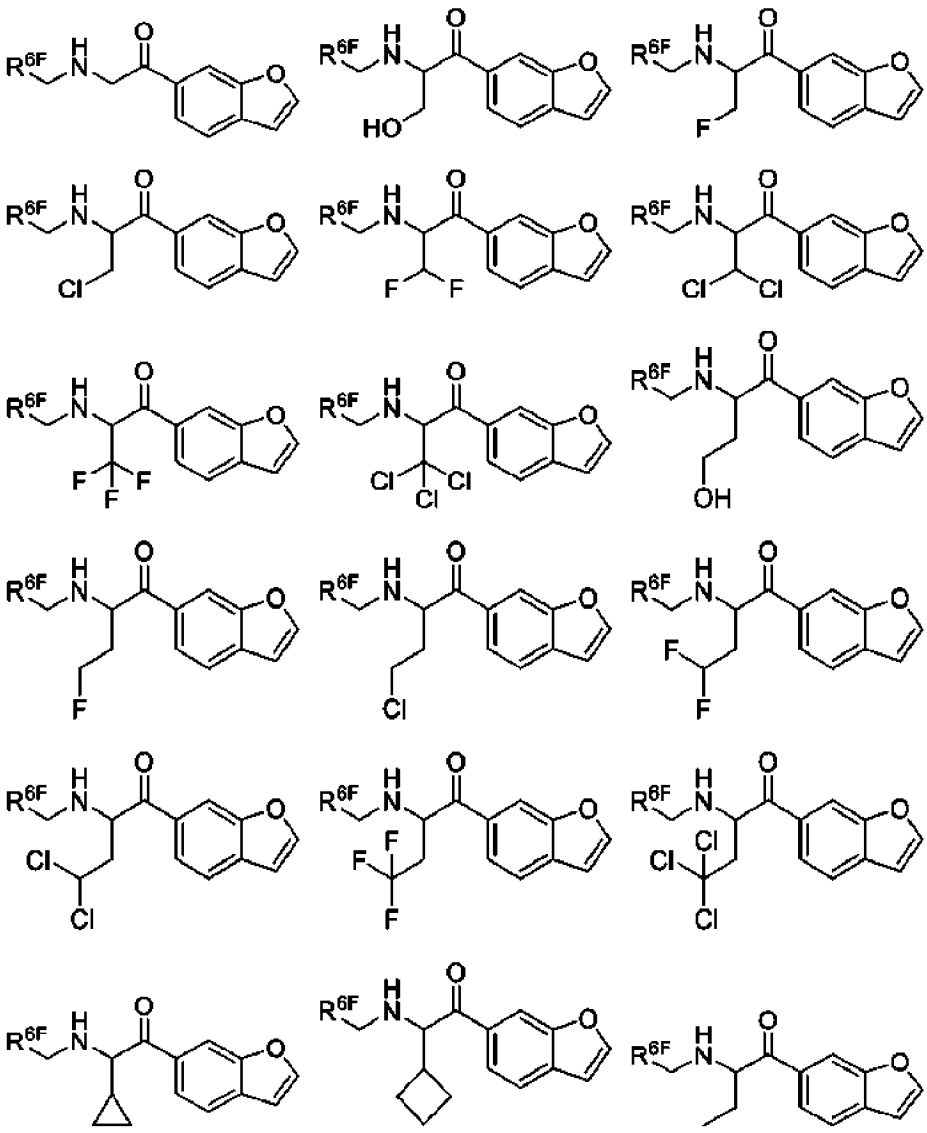
43. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 33, причем соединение выбрано из следующих:

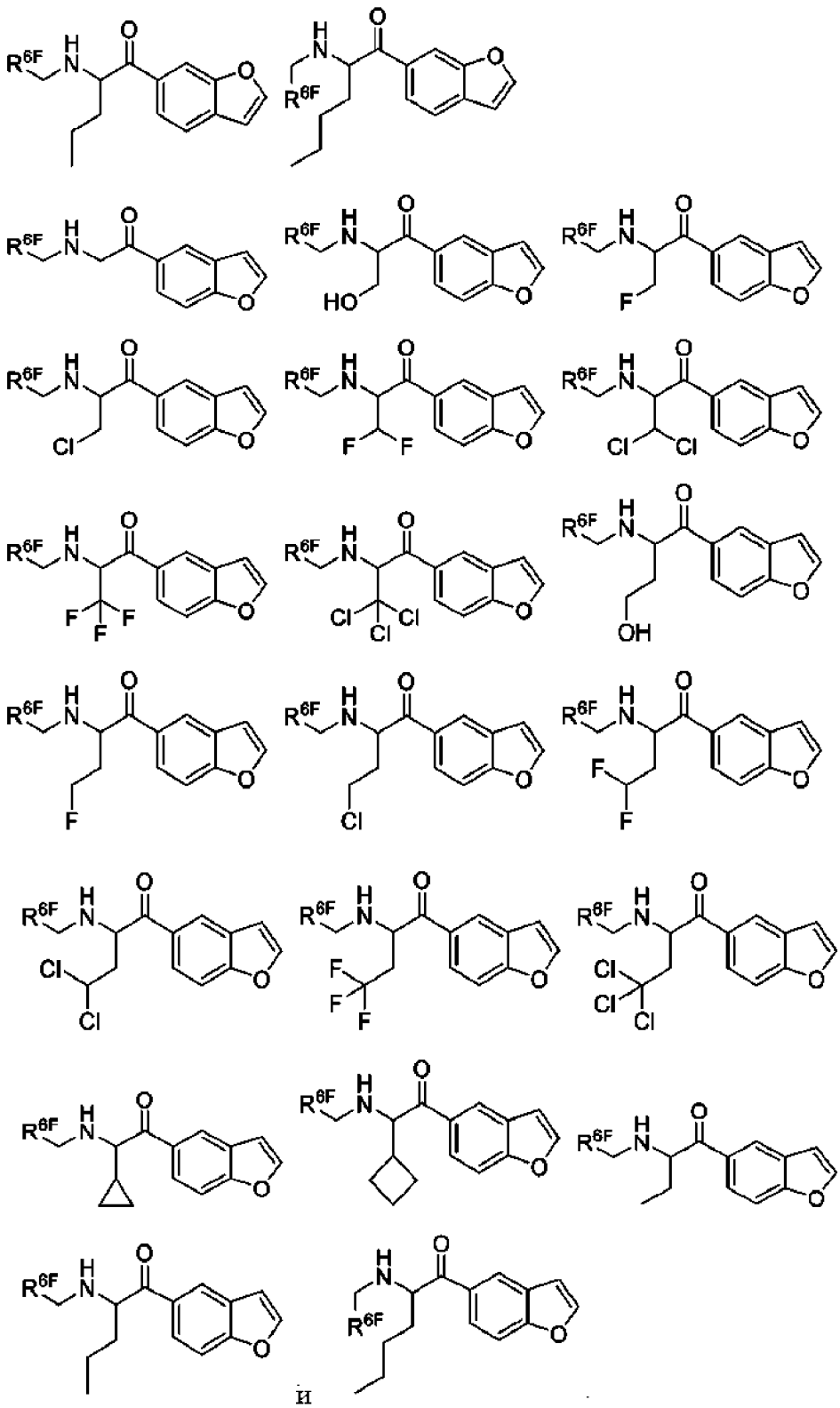


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

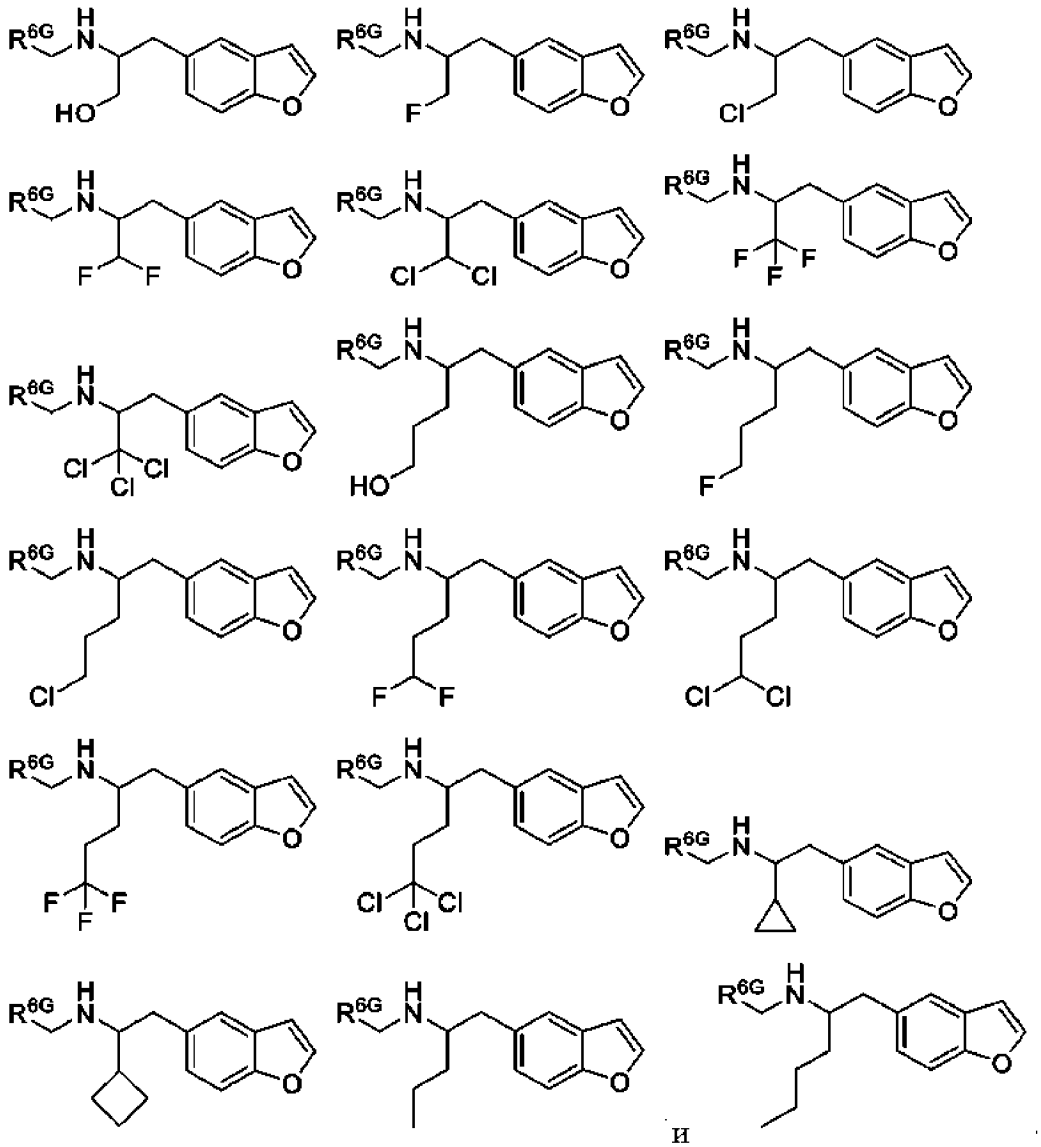
44. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 37, причем соединение выбрано из следующих:





или фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

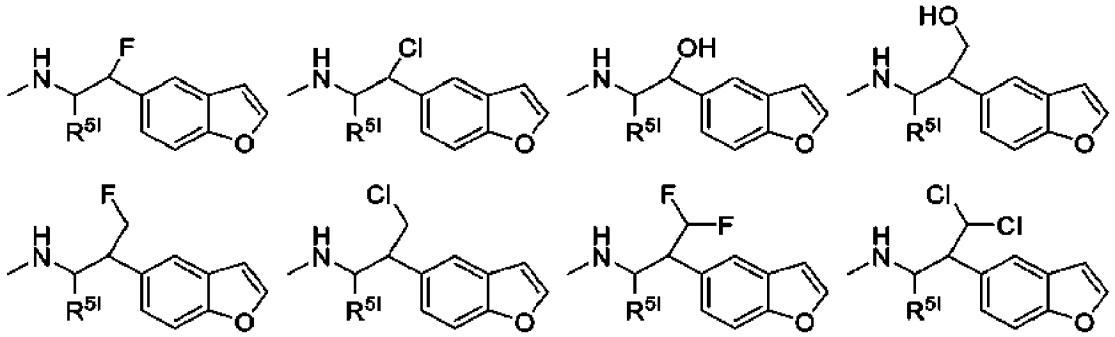
45. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 38, причем соединение выбрано из следующих:

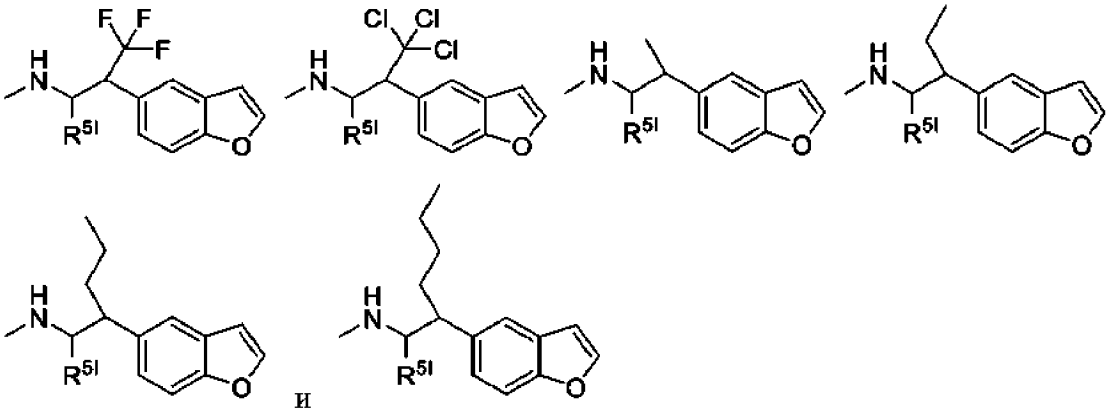


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

46. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 40, причем соединение выбрано из следующих:

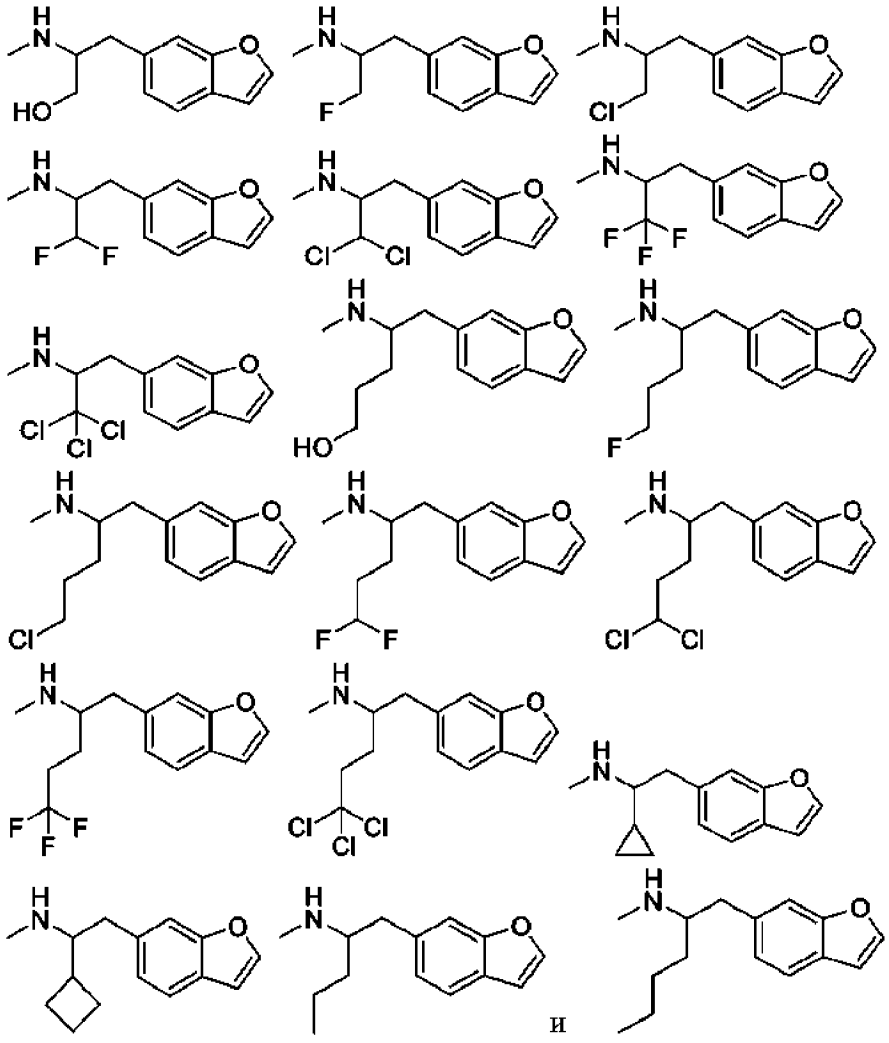




и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

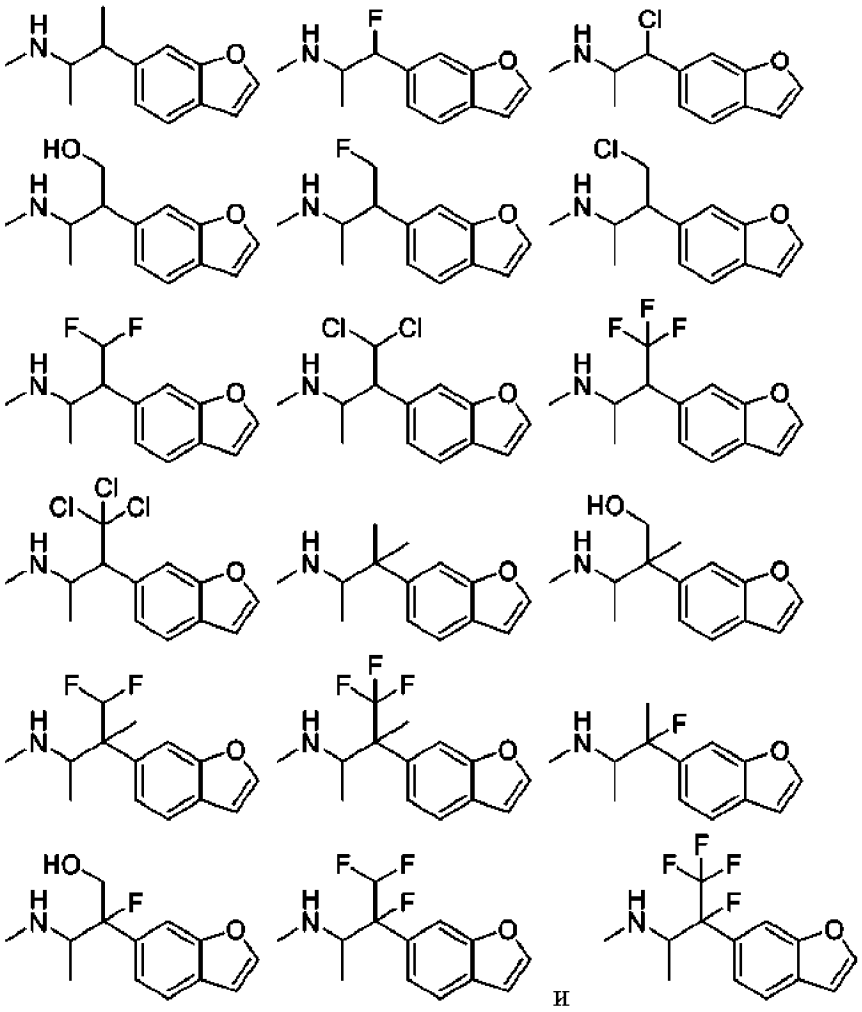
47. Соединение согласно варианту осуществления 42, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

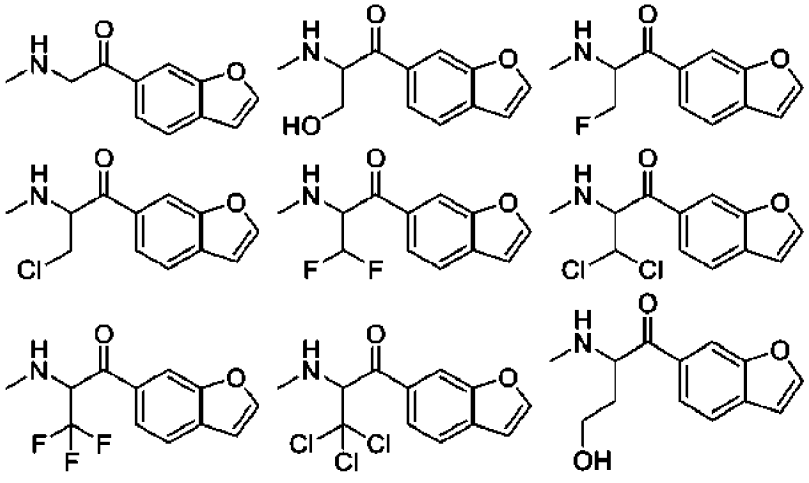
48. Соединение согласно варианту осуществления 43, причем соединение выбрано из следующих:

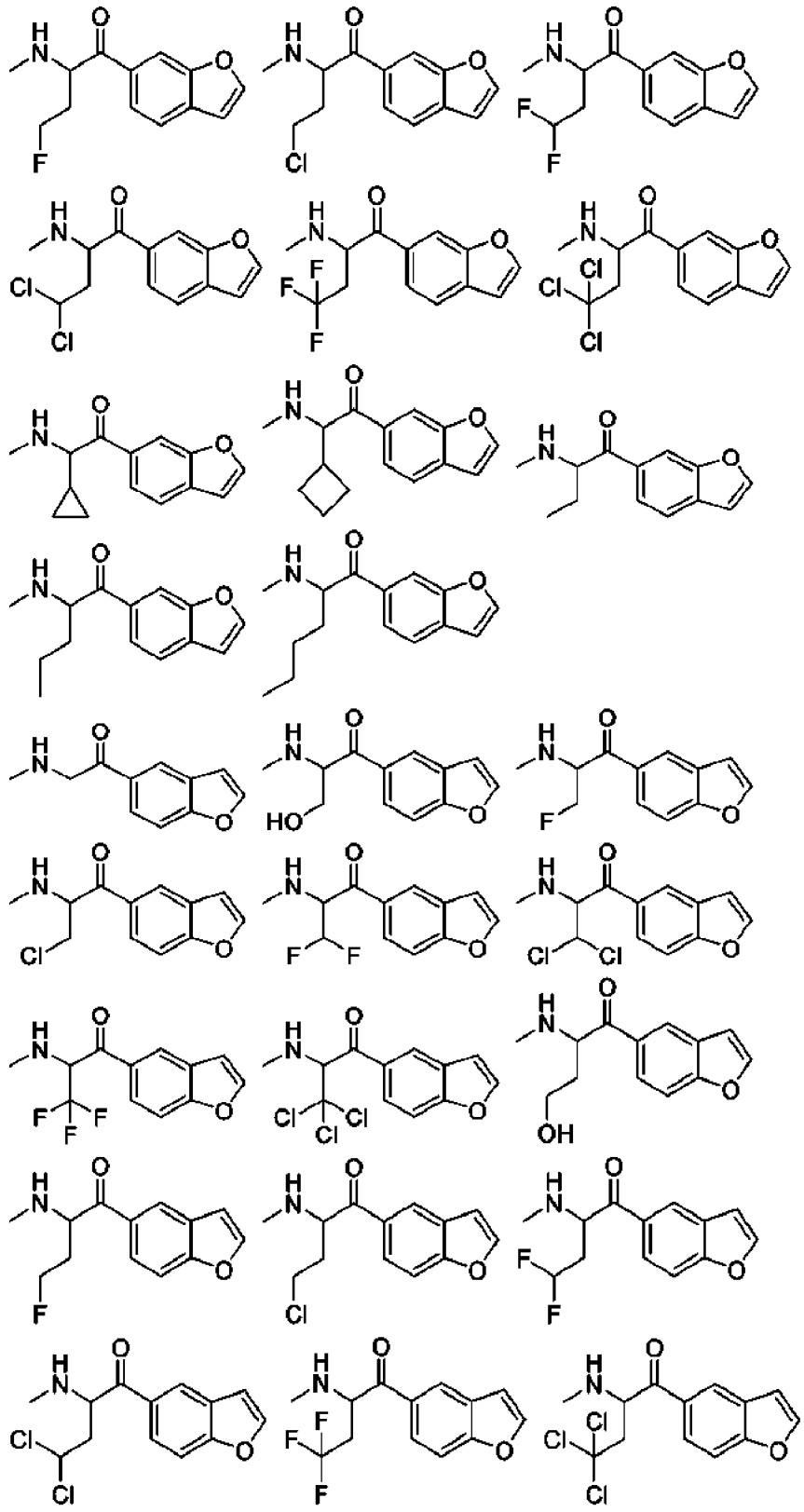


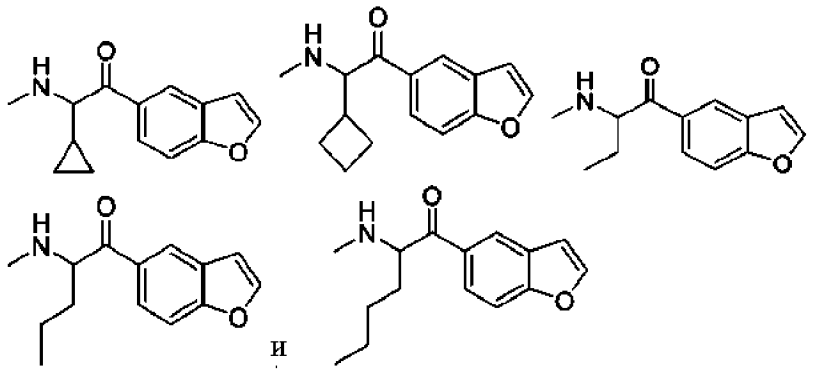
и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

49. Соединение согласно варианту осуществления 44, причем соединение выбрано из следующих:



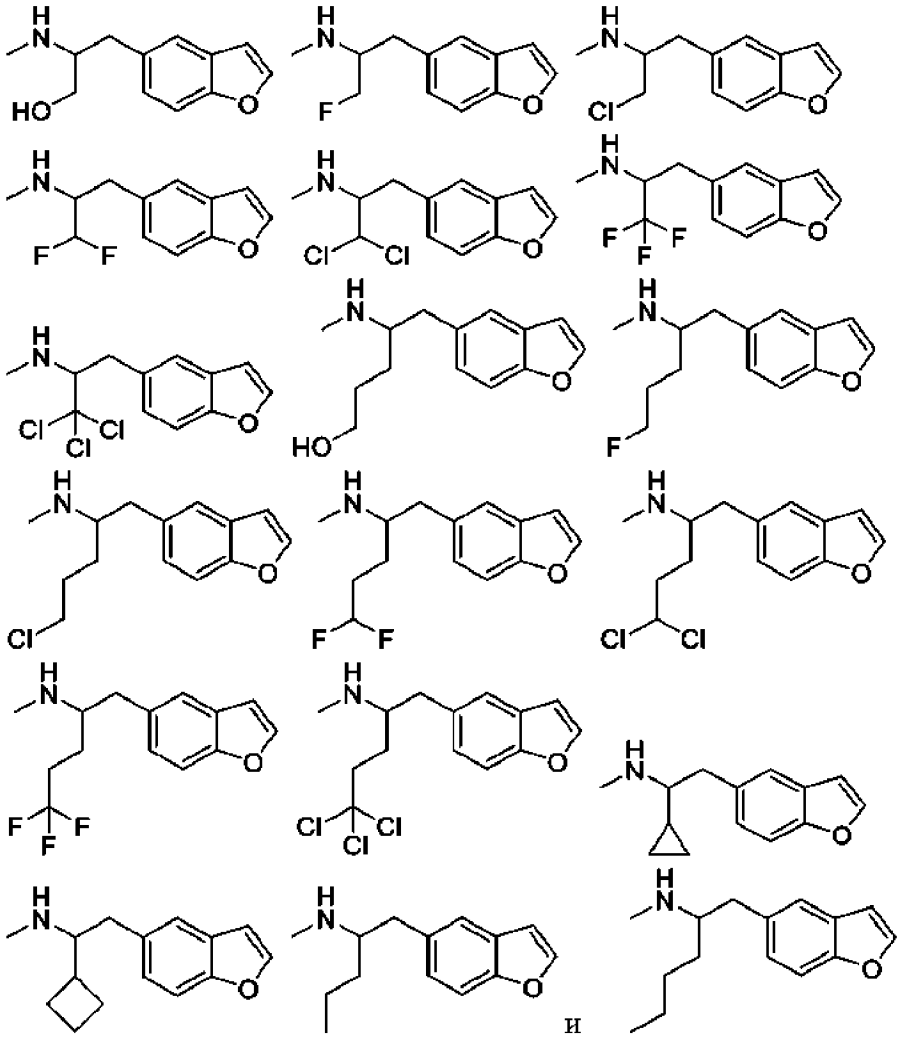




и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

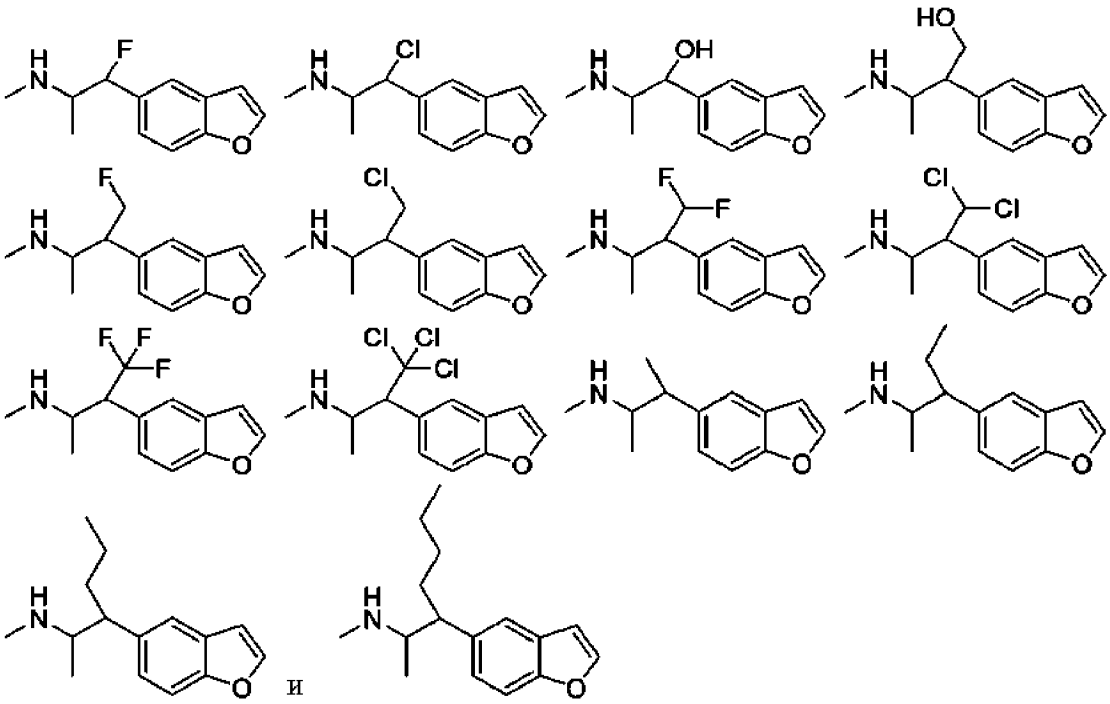
50. Соединение согласно варианту осуществления 45, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

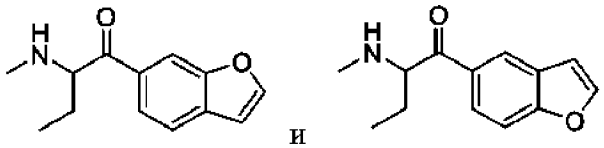
51. Соединение согласно варианту осуществления 46, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

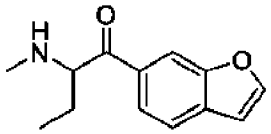
52. Соединение согласно варианту осуществления 31 или 37, причем соединение выбрано из следующих:



и

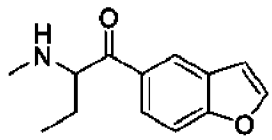
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

53. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31, 37, или 52, причем соединение имеет следующую структуру:



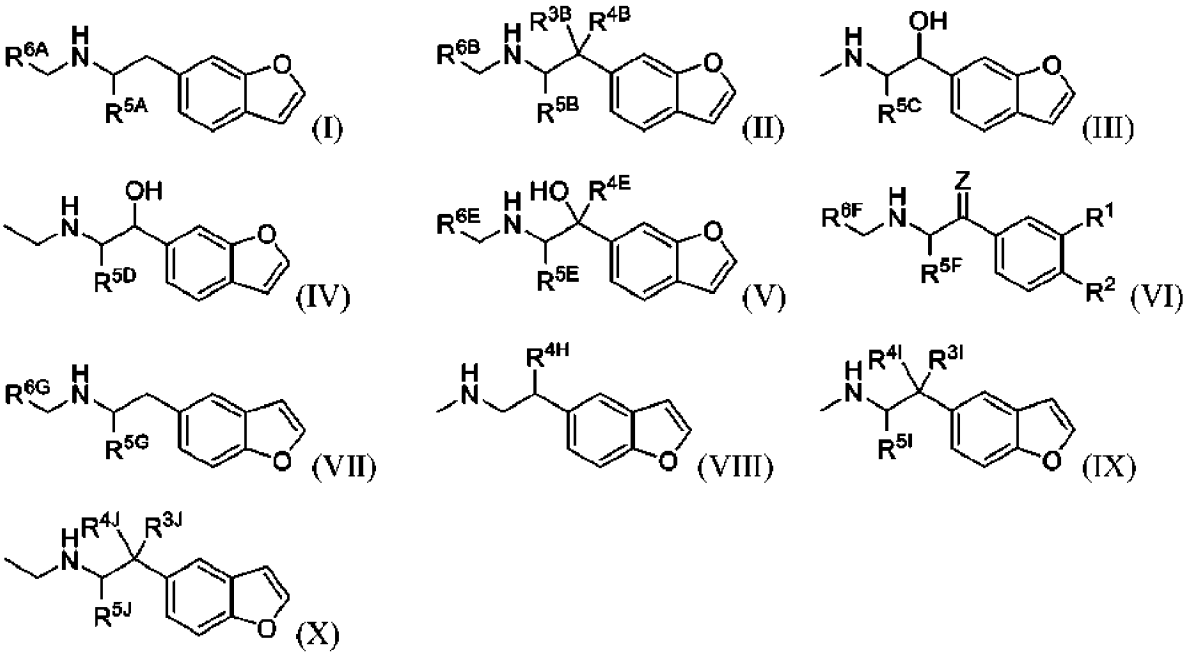
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

54. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31, 37, или 52, причем соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

55. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль,

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

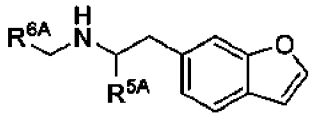
R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

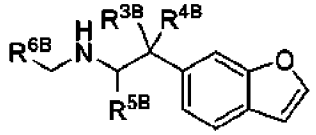
Z выбран из O и CH_2.

56. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы I:


(I)

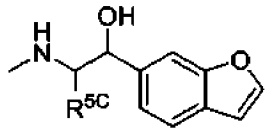
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

57. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы II:


(II)

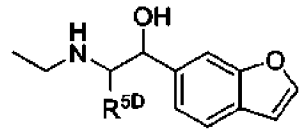
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

58. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы III:


(III)

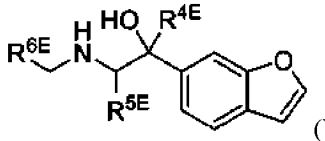
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

59. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы IV:


(IV)

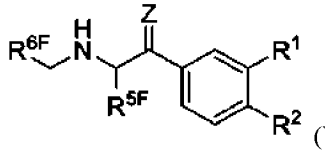
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

60. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы V:


(V)

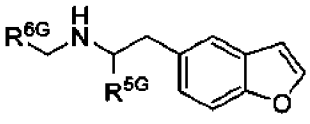
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

61. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VI:


(VI)

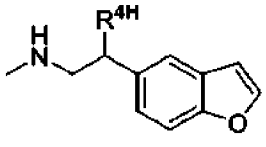
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

62. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VII:


(VII)

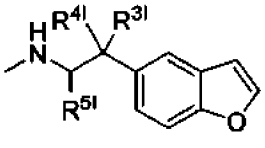
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

63. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VIII:


(VIII)

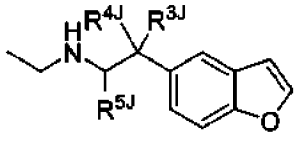
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

64. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы IX:


(IX)

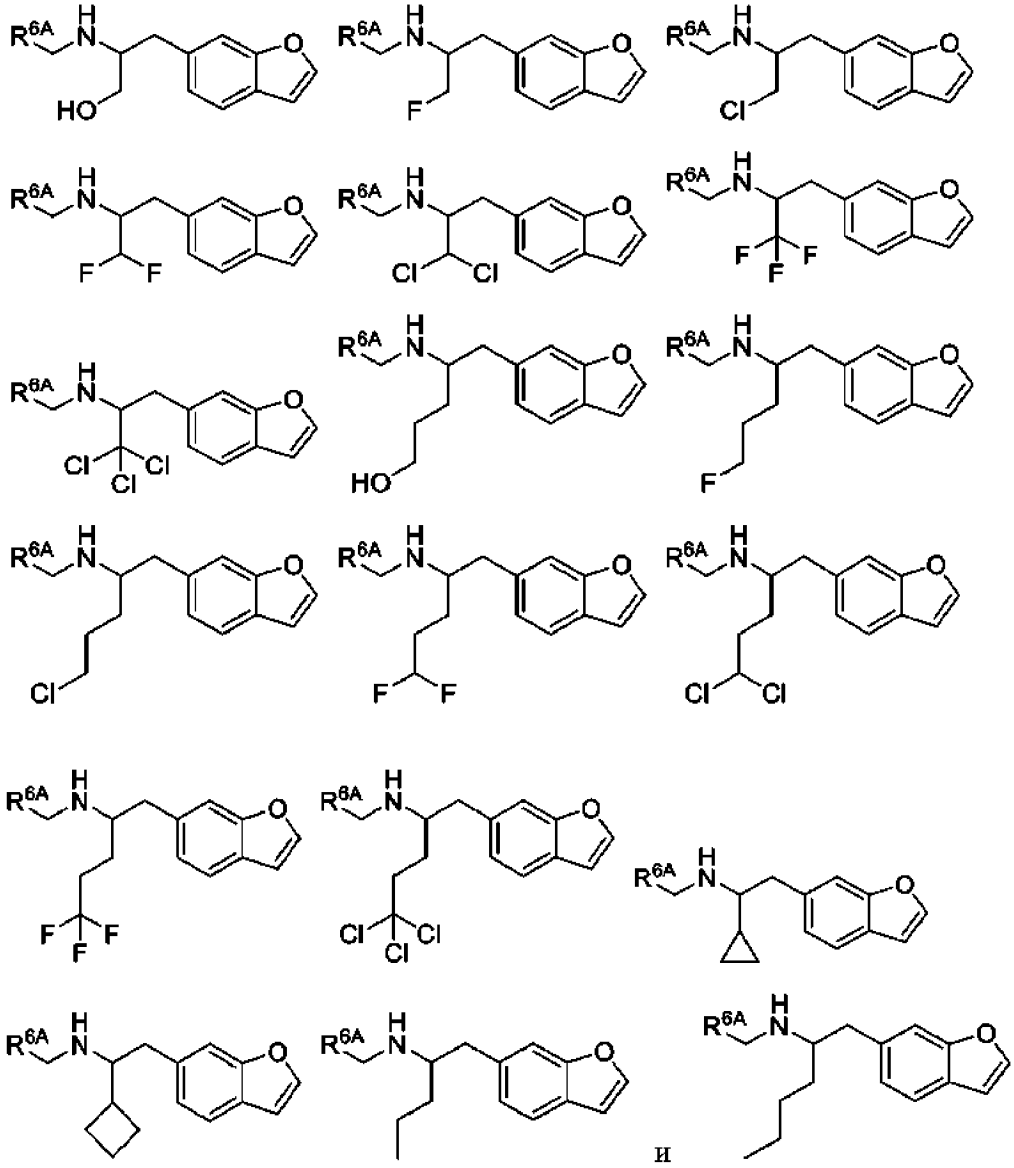
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

65. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55, причем соединение представляет собой соединение формулы X:


(X)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

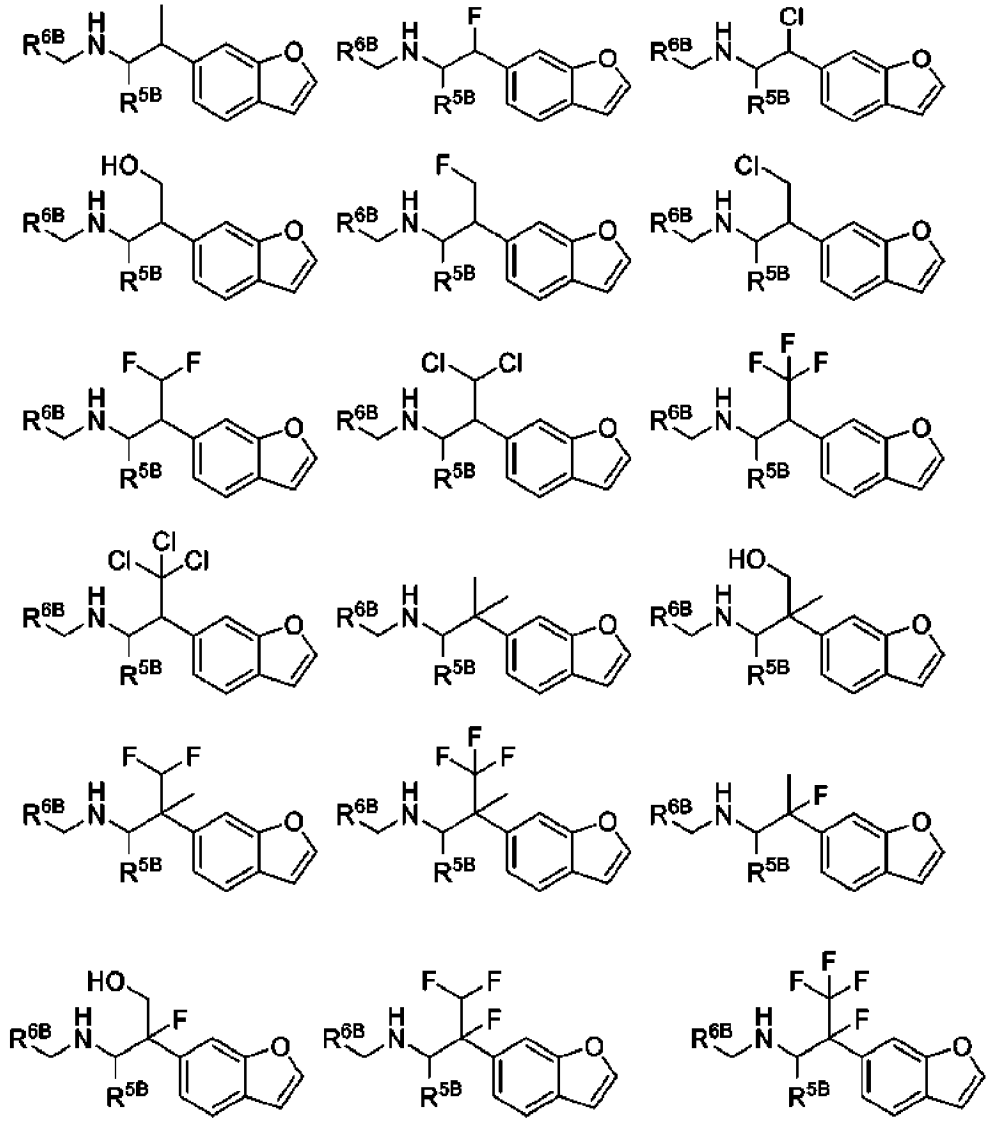
66. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 56, причем соединение выбрано из следующих:



и

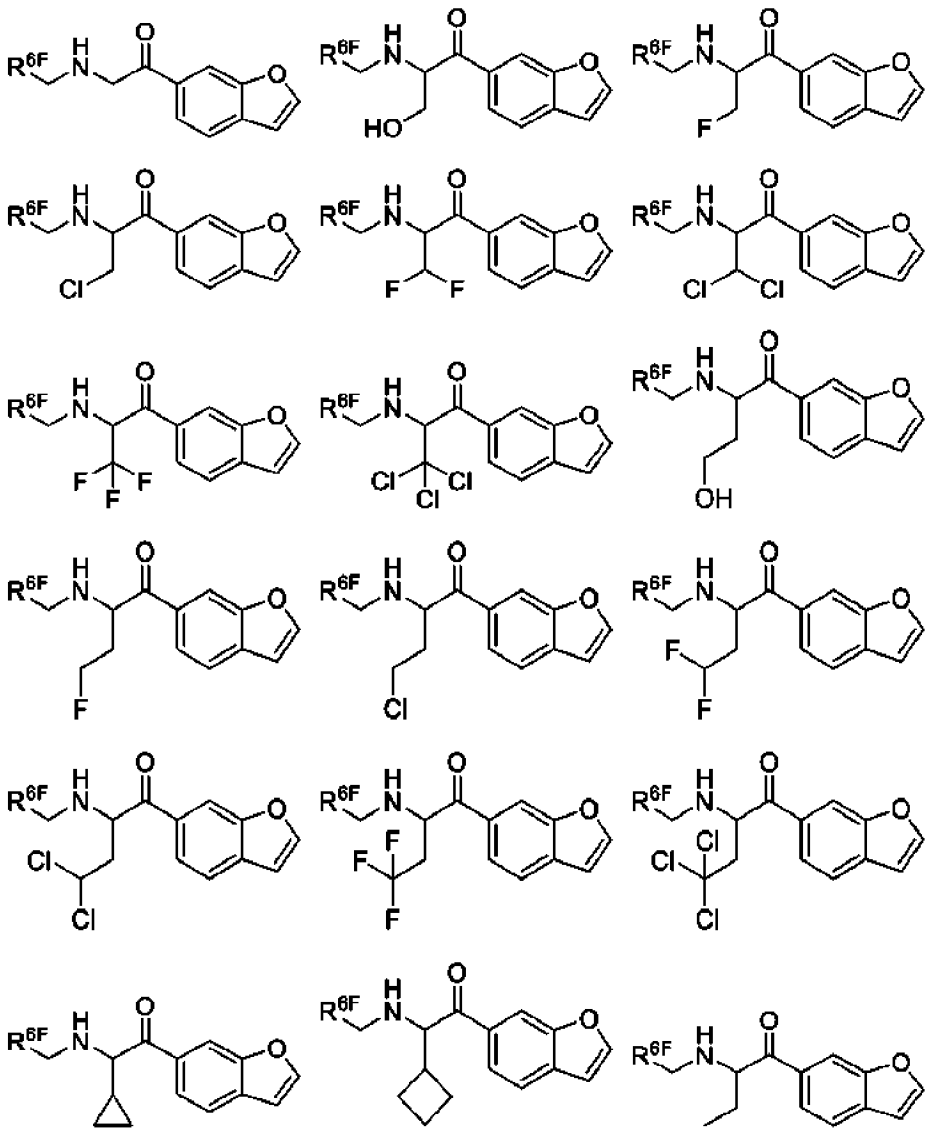
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

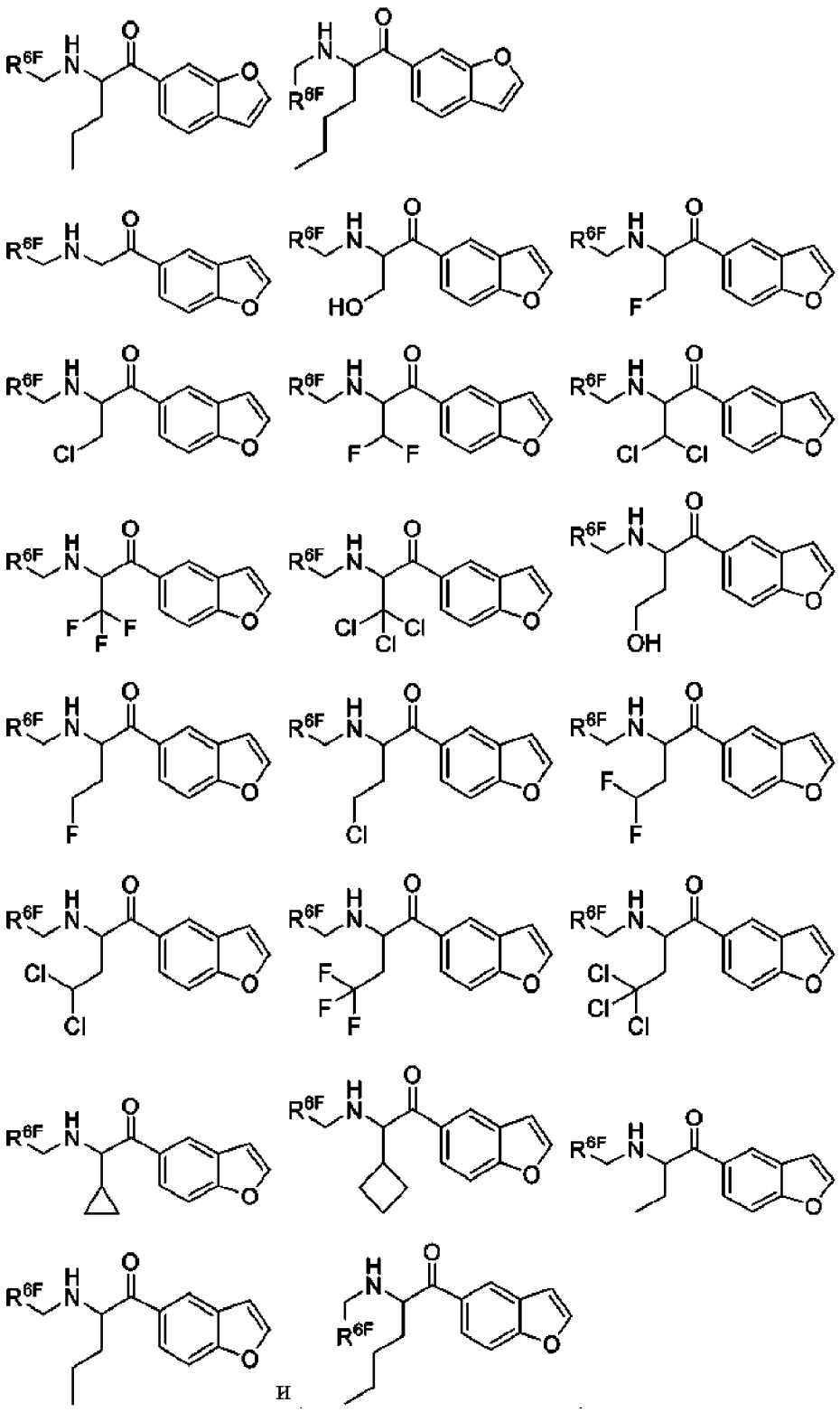
67. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 57, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

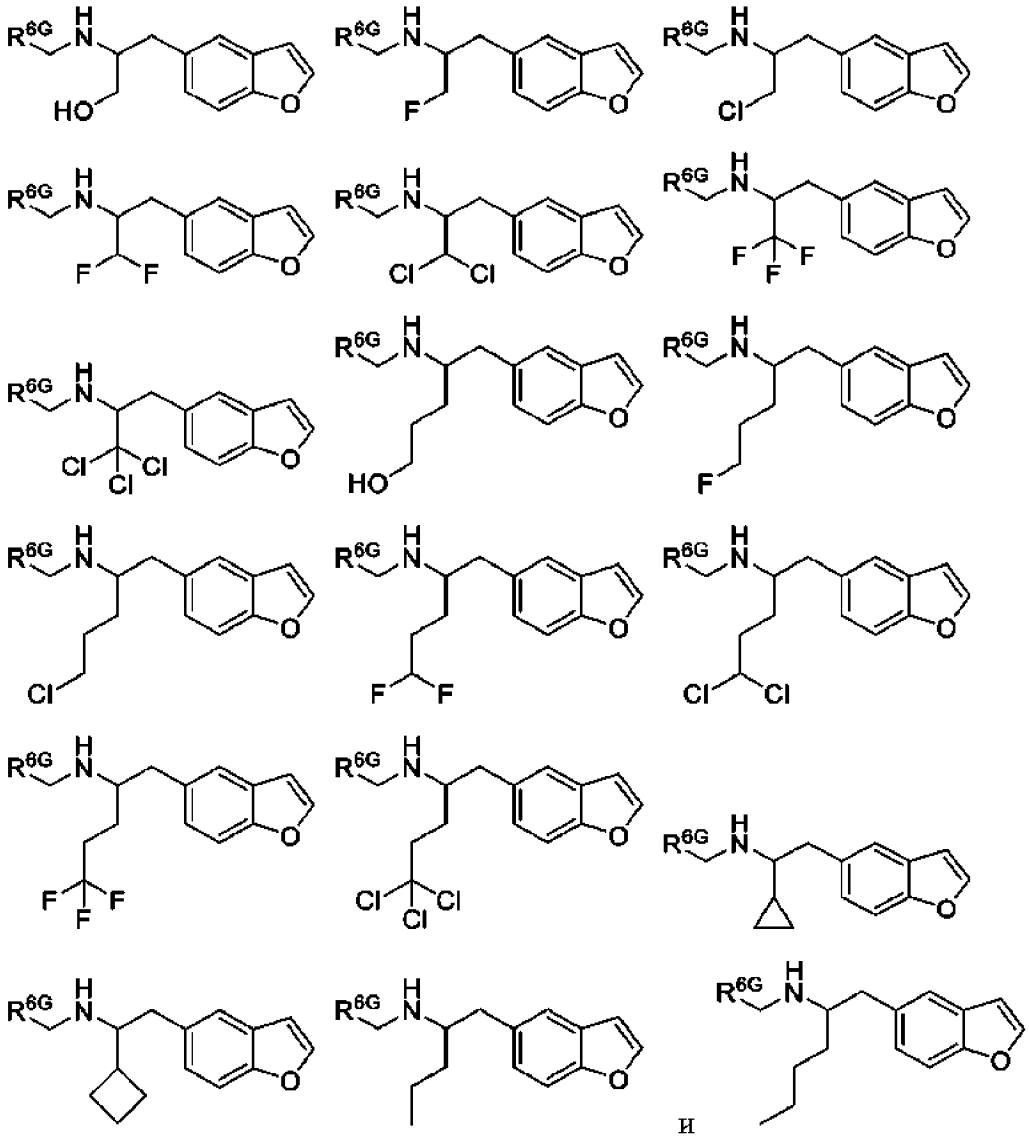
68. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 61, причем соединение выбрано из следующих:





или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

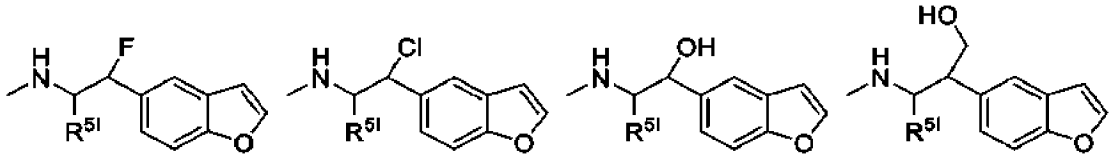
69. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 62, причем соединение выбрано из следующих:

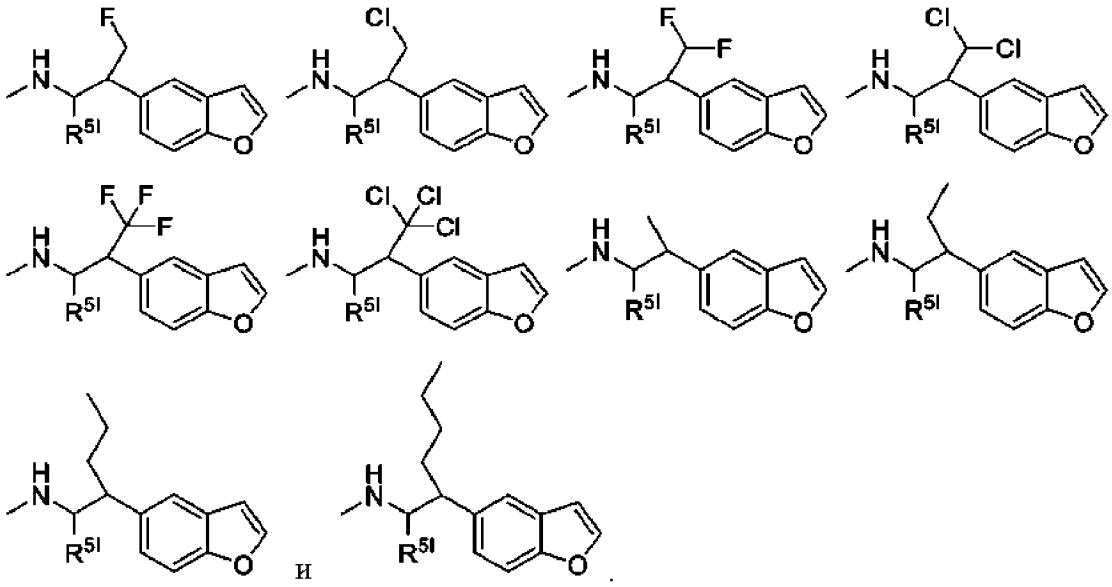


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

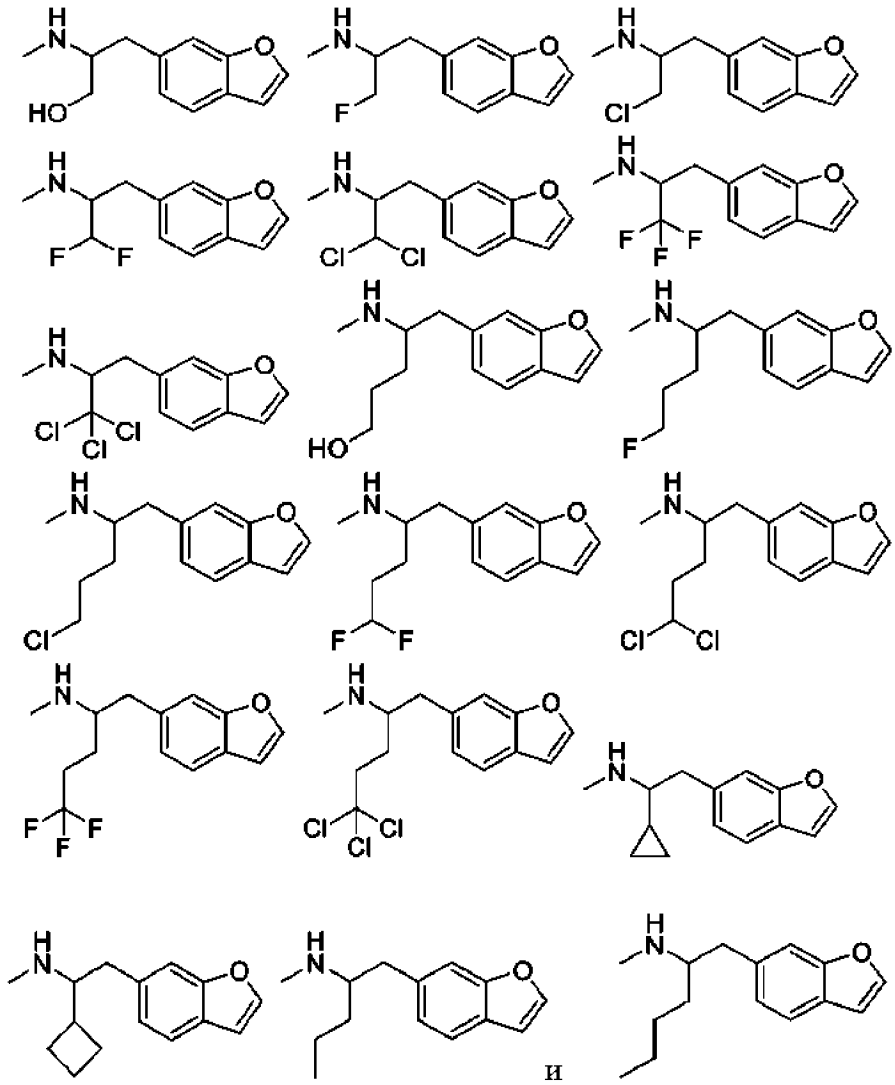
70. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 64, причем соединение выбрано из следующих:





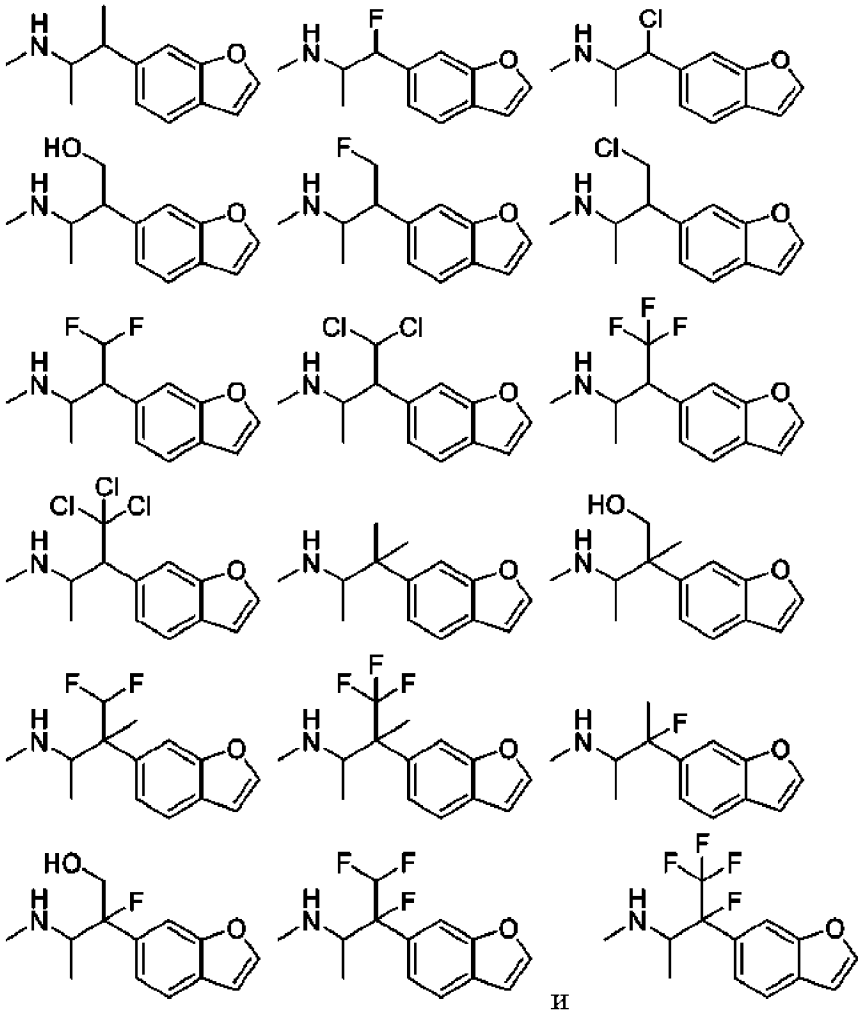
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

71. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 66, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

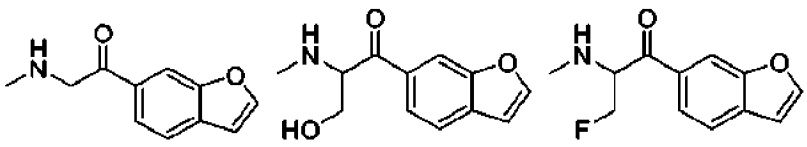
72. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 67, причем соединение выбрано из следующих:

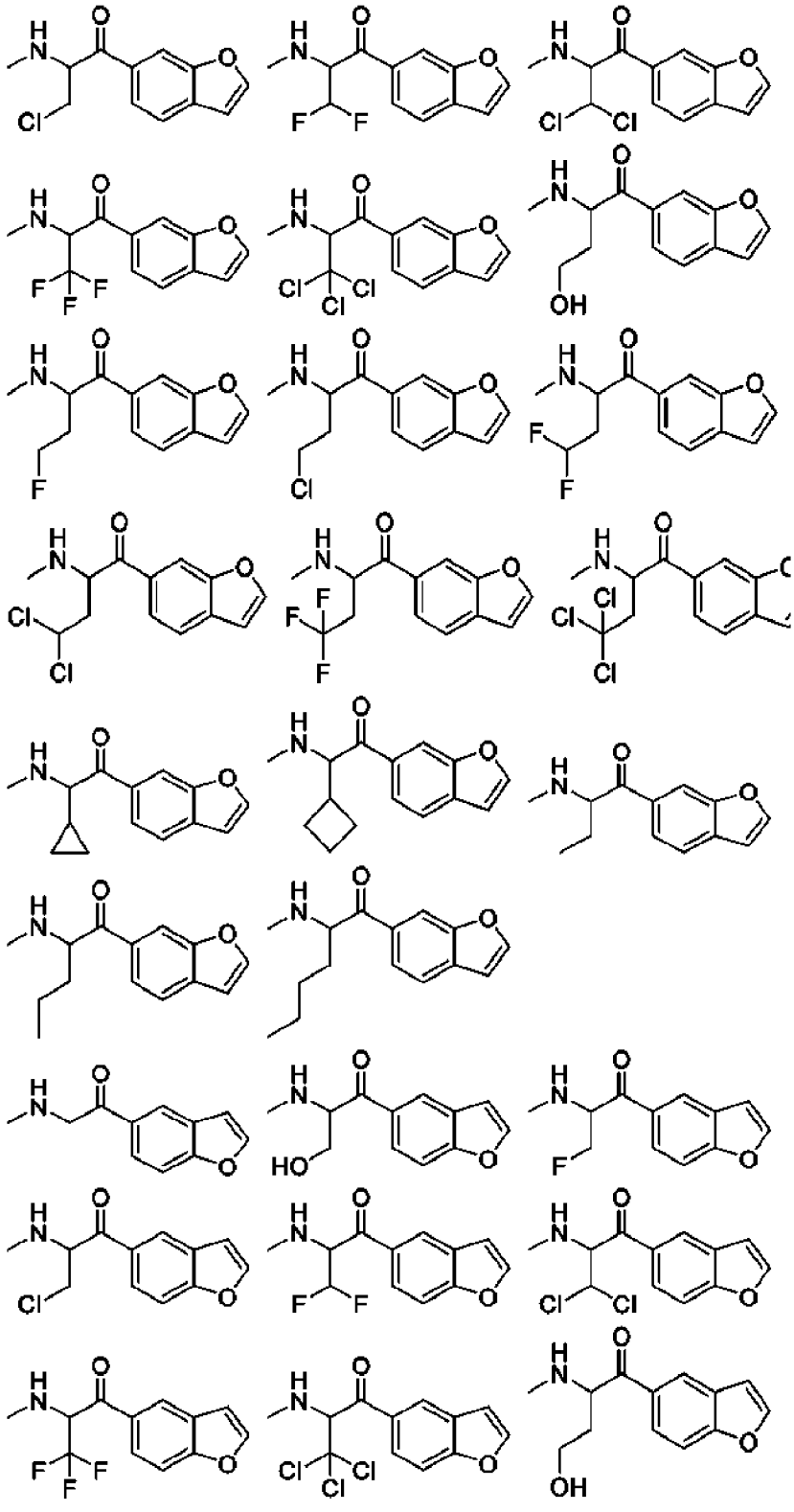


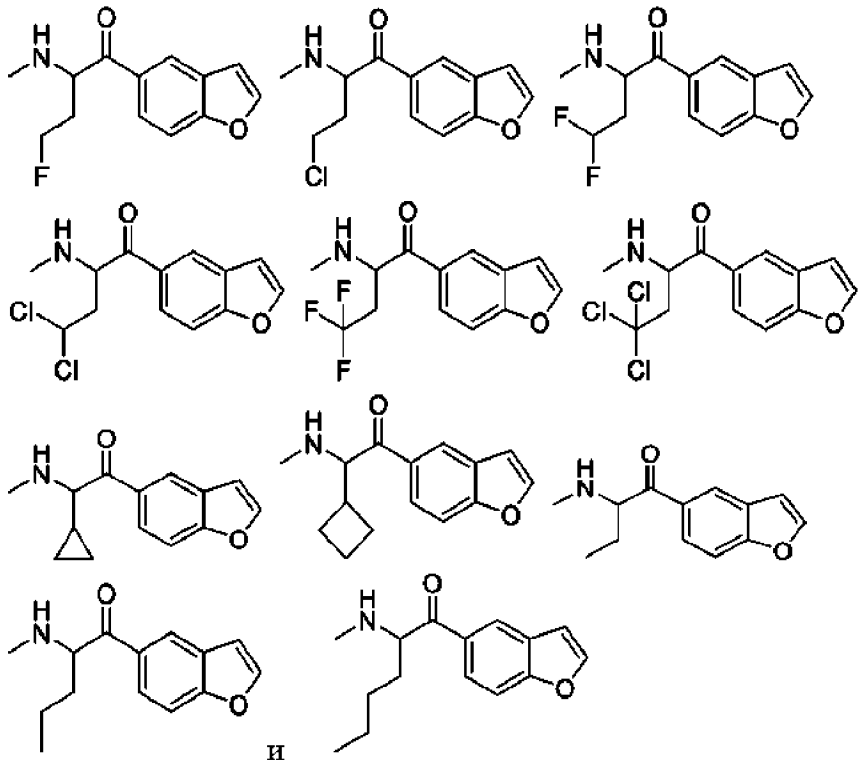
и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

73. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 68, причем соединение выбрано из следующих:



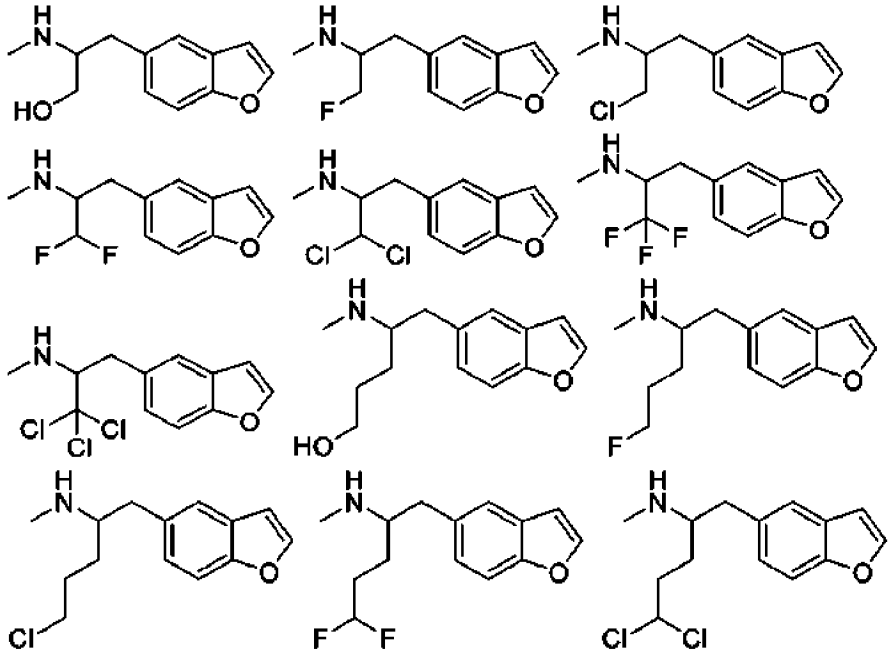


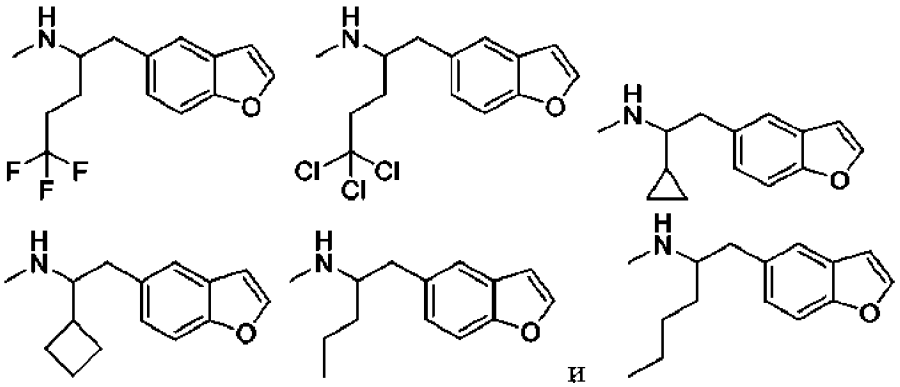


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

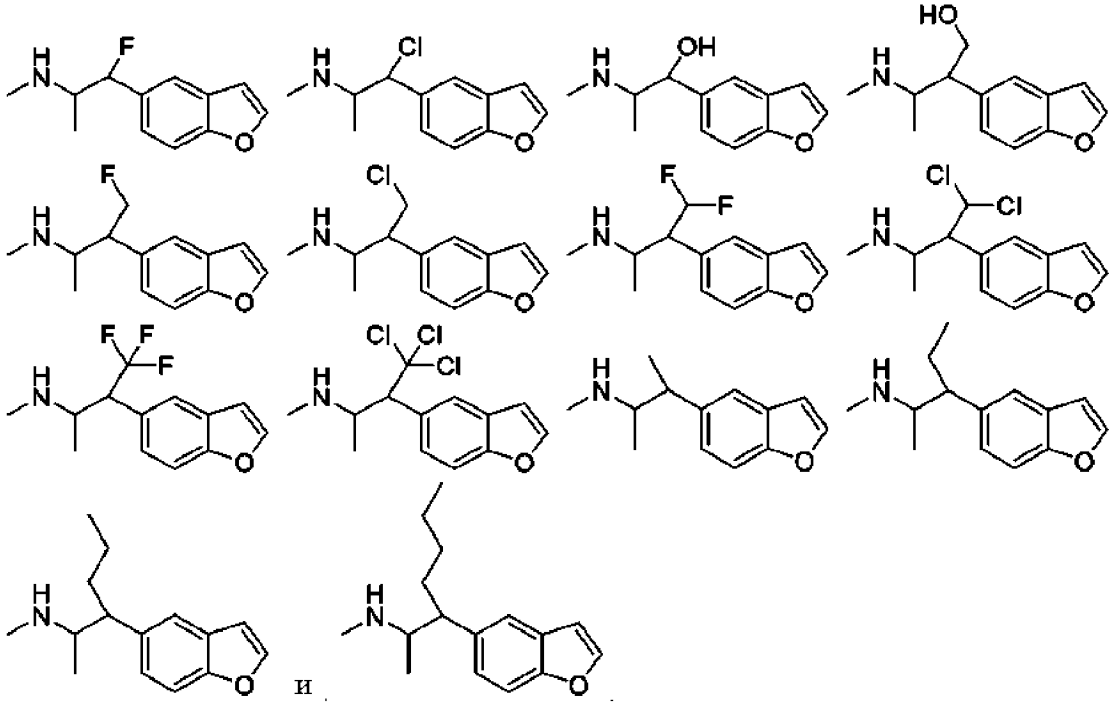
74. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 69, причем соединение выбрано из следующих:



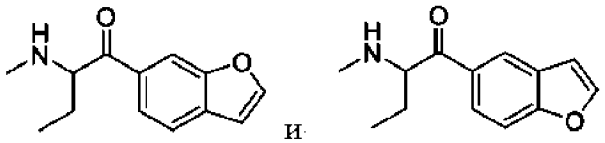


или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

75. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 70, причем соединение выбрано из следующих:

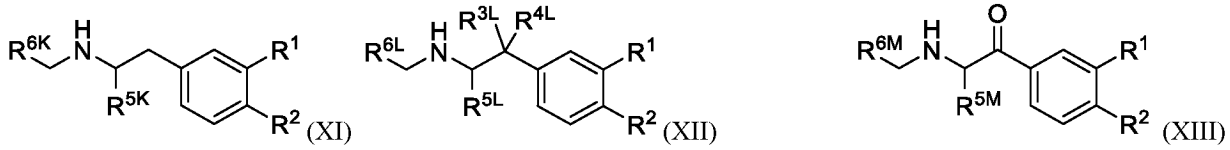


76. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 55 или 61, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

77. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII:



причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

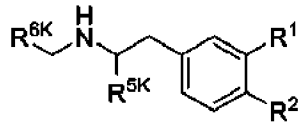
R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

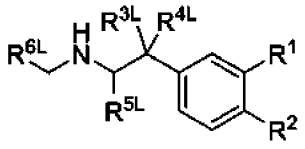
X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

78. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XI


(XI)

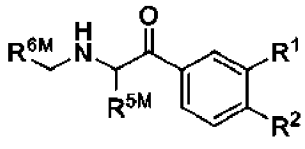
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

79. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XII


(XII)

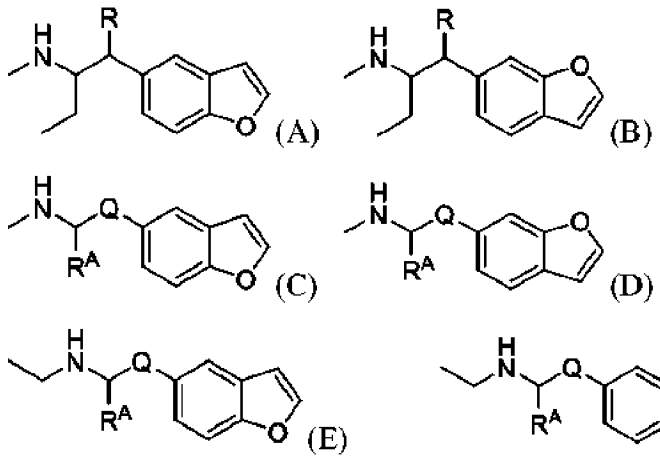
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

80. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XIII


(XIII)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

81. Согласно определенным вариантам осуществления предложена энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F:


(A) (B) (C) (D) (E) (F)

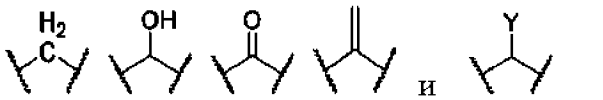
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль,

причем:

R представляет собой водород или гидроксил;

R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

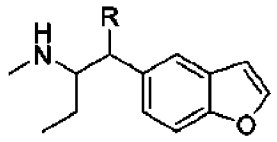
Q выбран из:



; и

Y представляет собой галоген.

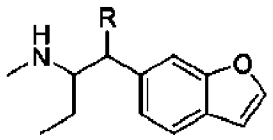
82. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы A



(A)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

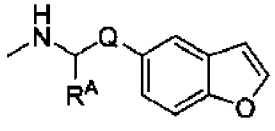
83. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы B



(B)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

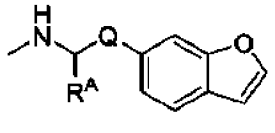
84. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы C



(C)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

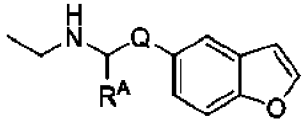
85. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы D



(D)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

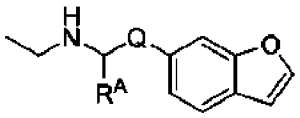
86. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы E



(E)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

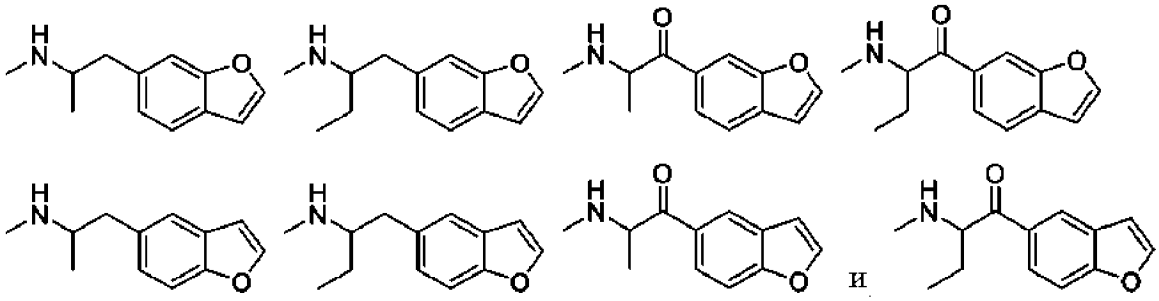
87. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение представляет собой соединение формулы F



(F)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

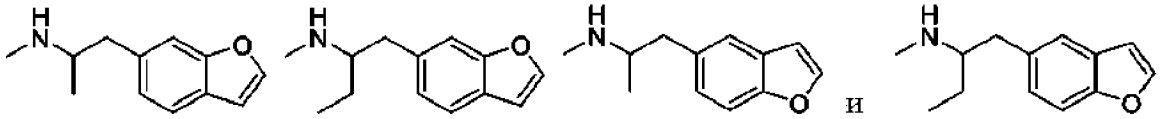
88. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

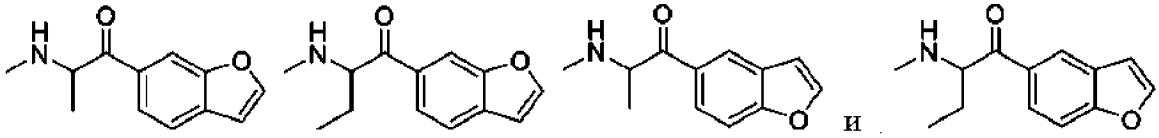
89. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

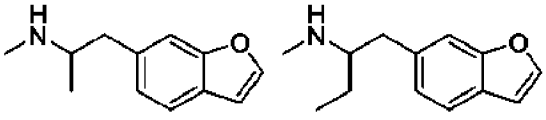
90. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



и

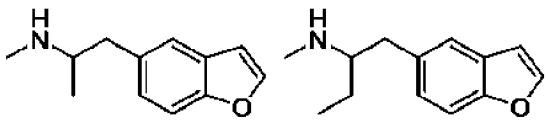
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

91. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



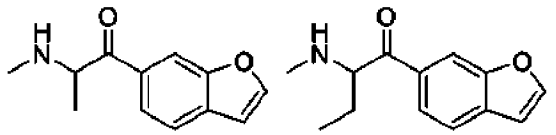
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

92. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение представляет собой:



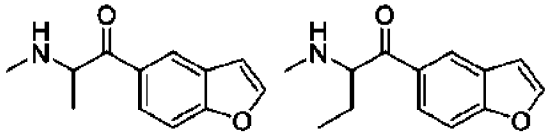
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

93. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

94. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 81 или 88, причем соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

95. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54, причем соединение производит энтактогенные эффекты на человека.

96. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54, причем соединение производит зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты на человека.

97. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54, причем соединение производит зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты на человека.

98. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54, причем соединение усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

99. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

100. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

101. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

102. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

103. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

104. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

105. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

106. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

107. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

108. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

109. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

110. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

111. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

112. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 или 95-111, которое производит терапевтический эффект эмоциональной открытости.

113. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 или 95-112, в котором одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

114. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 или 95-113, которое является прямым агонистом 5-HT_{1B} и высвобождающим серотонин веществом.

115. Соединение согласно варианту осуществления 114, которое также является ингибитором обратного захвата серотонина.

116. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 или 95-115, которое проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

117. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, причем смесь производит на человека более значительные энтактогенные эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

118. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая производит более значительные зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь на человека.

119. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая производит более значительные зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь на человека.

120. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

121. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

122. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

123. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

124. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

125. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

126. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

127. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

128. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

129. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

130. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

131. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

132. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

133. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

134. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94 или 117-133, которая производит более значительный терапевтический эффект эмоциональной открытости, чем соответствующая рацемическая смесь.

135. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94 или 117-134, в котором одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

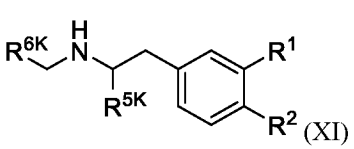
136. Энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 55-94 или 117-135, которая является прямым агонистом 5-HT1B и высвобождающим серотонин веществом.

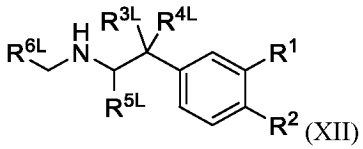
137. Энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 136, которая также является ингибитором обратного захвата серотонина.

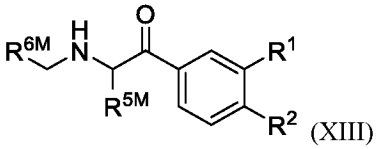
138. Энантиомерно обогащенная смесь согласно вариантам осуществления 55-94 или 117-137, которая проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

139. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения расстройства центральной нервной системы, включающий введение эффективного количества энантиомерно обогащенной смеси согласно любому из вариантов осуществления 1-138 нуждающемуся в этом хозяину.

140. Согласно определенным вариантам осуществления способ лечения расстройства центральной нервной системы у нуждающегося в этом хозяина, включающий введение эффективного количества соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

141. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм и диссоциативные расстройства у нуждающегося в этом хозяина, включающий введение эффективного количества энантиомерно обогащенного 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB, Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли.

142. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-141, причем хозяин является человеком.

143. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

144. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой социальное тревожное расстройство.

145. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

146. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

147. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.

148. Способ согласно варианту осуществления 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой булимию.

149. Способ согласно варианту осуществления 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой злоупотребление пищей.

150. Способ согласно варианту осуществления 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой анорексию.

151. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство привязанности.

152. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой шизофрению.

153. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в клинических условиях.

154. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в домашних или других неклинических условиях.

155. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение психотерапевтического сеанса.

156. Способ согласно любому из вариантов осуществления 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение консультационного сеанса.

157. Согласно определенным вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве соединение согласно любому из вариантов осуществления 31-54 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

158. Согласно определенным вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве энантиомерно обогащенную смесь или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-138 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

159. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится системно.

160. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится перорально.

161. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится в слизистую ткань.

162. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится ректально.

163. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится местно.

164. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится подкожно.

165. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится внутривенно.

166. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится внутримышечно.

167. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157 или 158, причем композиция вводится посредством ингаляции.

168. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме таблетки.

169. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме желатиновой капсулы.

170. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме капсулы.

171. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме водной эмульсии.

172. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме водного раствора.

173. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 157, причем композиция вводится в форме пилюли.

174. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 158, причем композиция вводится в форме защечной таблетки.

175. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 158, причем композиция вводится в форме подъязычной таблетки.

176. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 158, причем композиция вводится в форме подъязычной пластинки.

177. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 163, причем композиция вводится в форме крема.

178. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 163, причем композиция вводится в форме местного раствора.

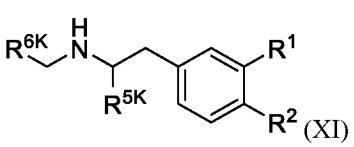
179. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 160, причем композиция вводится в форме водного раствора.

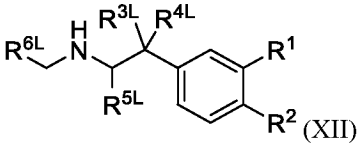
180. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 160, причем композиция вводится в форме порошка.

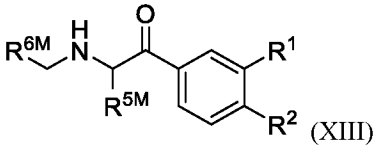
181. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 160, причем композиция вводится в форме аэрозоля.

182. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение или его энантиомерно обогащенная смесь или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-138, или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина.

183. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

184. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

185. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-184, причем хозяин является человеком.

186. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой тревожное расстройство.

187. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 186, причем тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

188. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 186, причем тревожное расстройство представляет собой социальное тревожное расстройство.

189. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

190. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

191. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

192. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.

193. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой булимию.

194. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой злоупотребление пищей.

195. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно варианту осуществления 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой анорексию.

196. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство привязанности.

197. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой шизофрению.

198. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в клинических условиях.

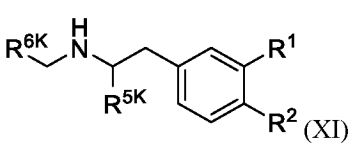
199. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в домашних условиях.

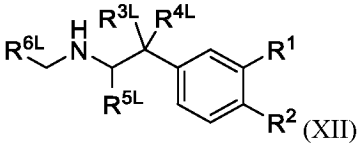
200. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение психотерапевтического сеанса.

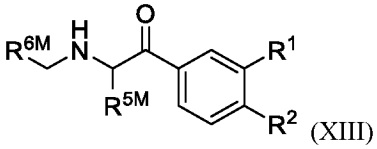
201. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь согласно любому из вариантов осуществления 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение консультационного сеанса.

202. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения или его энантиомерно обогащенной смеси или фармацевтически приемлемой соли согласно любой один согласно вариантам осуществления 55-138 или его фармацевтической композиции в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина.

203. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

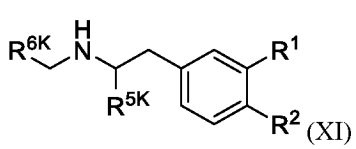
R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

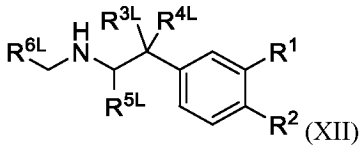
X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

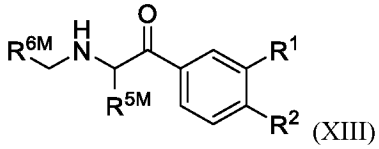
204. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в лечении расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

205. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любой один согласно вариантам осуществления 55-138 или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы у хозяина.

206. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

207. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые

расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

208. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-207, причем хозяин является человеком.

209. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой тревожное расстройство.

210. Применение согласно варианту осуществления 209, причем тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

211. Применение согласно варианту осуществления 209, причем тревожное расстройство представляет собой социальное тревожное расстройство.

212. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

213. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

214. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

215. Применение согласно любому из вариантов осуществления 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.

I. Определения

Когда представлены элементы согласно настоящему изобретению или его предпочтительные варианты осуществления, грамматические формы единственного числа и слово «указанный» предназначены для описания возможного присутствия одного или нескольких элементов. Термины «включающий», «содержащий» и «имеющий» предназначены в качестве включительных, но не исключительных, то есть они подразумевают возможность присутствии других элементов в дополнение к перечисленным элементам. Таким образом, термины «включающий», «может включать» и «включают» при использовании в настоящем документе имеют одинаковое значение и используются взаимозаменяемым образом с выражением «включающий, но без ограничения».

Когда представлен диапазон значений, следует понимать, что согласно вариантам осуществления он включает верхнее и нижнее предельные значения, а также каждое промежуточное значение между верхним и нижним предельными значениями данного диапазона.

Если не определено иное условие, все технические и научные термины в настоящем документе имеют такие значения, которые, как правило, понимает обычный специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. В том случае, если присутствует множество определений термина в настоящем документе, преобладающую силу имеют определения, представленные в данном разделе, если не указано иное условие. Дополнительные определения, которые могут содействовать ознакомлению с описанными вариантами осуществления, представлены следующим образом, и такие определения могут быть использованы для истолкования определенных терминов, когда указанные термины используются в настоящем документе. Однако примеры, представленные в определениях, как правило, не являются неисчерпывающими, и их не следует истолковывать в качестве ограничивающих настоящее изобретение.

Кроме того, следует понимать, что заместитель должен соответствовать правилам образования химических связей и ограничениям стерической совместимости в отношении конкретной молекулы, к которой он присоединяется.

Термин «расстройство ЦНС», который используется в настоящем документе, означает неврологическое состояние (состояние, которое, как правило, лечит невролог) или психиатрическое состояние (состояние, которое, как правило, лечит психиатр). Неврологические расстройства, как правило, представляют собой расстройства, которые воздействуют на структуру, биохимию или нормальное электрическое функционирование головного мозга, спинного мозга или других нервов. Психиатрические состояния, как правило, рассматриваются как психические расстройства, которые представляют собой, главным образом, аномалии мышления, ощущения или поведения, которые вызывают значительное стрессовое переживание или нарушение личностного функционирования. Таким образом, описанные соединения могут быть использованы в эффективном количестве, чтобы улучшать неврологическое или психиатрическое функционирование у нуждающегося в этом пациента. Неврологические показания представляют собой, но без ограничения, улучшение нейропластичности, в том числе лечение инсульта, травмы головного мозга, деменции и нейродегенеративных заболеваний. Соединения согласно настоящему изобретению можно рассматривать как психопатогены, то есть низкомолекулярные соединения, которые способны индуцировать быструю нейропластичность. Например, согласно определенным вариантам осуществления описанные соединения и композиции могут быть использованы для исправления заикания и других нарушений координации или для лечения болезни Паркинсона или шизофрении.

Термин «улучшение психиатрической функции» предназначен для описания психического здоровья и состояний организма, которые традиционно не лечат неврологи, но в некоторых случаях лечат психиатры, а также могут лечить психотерапевты, тренеры личностного роста, личные фитнес-тренеры, преподаватели медитации, консультанты и подобные специалисты. Например, предусмотрено, что описанные соединения будут позволять пациентам эффективно анализировать фактические или возможные события, которые обычно можно было бы рассматривать в качестве разочарования или даже крушения. Это распространяется на пациентов, которые имеют смертельные заболевания и планируют последние дни своей жизни и распоряжаются своим имуществом. Кроме того, это распространяется на пары, обсуждающие трудности своих отношений и способы их преодоления. Это также распространяется на людей, которые желают более эффективно планировать свою карьеру.

Термин «недостаточное функционирование нейротрансмиссии» используется в качестве синонима термина «расстройство ЦНС, которое неблагоприятно воздействует на нормальную здоровую передачу нервных импульсов».

Кроме того, настоящее изобретение распространяется на соединения, в том числе энантиомерно обогащенные соединения, и применение, таких соединений, как 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XII, формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E и формулы F, имеющие по меньшей мере одно желательное изотопное замещение атома в количестве, превышающем природную распространенность изотопа, то есть изотопно обогащенные. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но различные массовые числа, то есть одинаковое число протонов, но различные числа нейтронов.

Примерные изотопы, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, представляют собой изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{36}Cl, соответственно. Согласно одному неограничительному варианту осуществления изотопно меченные соединения могут находить применение в метаболических исследованиях (с применением ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с применением, например, ^{2}H или ^{3}H), технологиях обнаружения или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая исследования распределения лекарственного средства или носителя в тканях, или в лечении пациентов с применением радиоактивных изотопов. В частности, меченные ^{18}F соединение могут оказываться особенно желательными для исследований методами PET или SPECT. Изотопно меченные соединения согласно настоящему изобретению и соответствующие пролекарственные средства могут быть изготовлены, как правило, в результате осуществления процедур, описанных в схемах или в примерах и препаративных примерах, которые описаны ниже, посредством замещения изотопно немеченного реагента легко доступным изотопно меченным реагентом.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (^{2}H) и тритий (^{3}H) могут быть использованы в любом положении в описанных структурах, когда это обеспечивает достижение желательного результата. В качестве альтернативы или в качестве дополнения, могут быть использованы изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C.

Изотопные замещения, например, замещения дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один атом водорода замещается атомом дейтерия. Согласно определенным вариантам осуществления изотоп представляет собой изотоп, обогащенный по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 95 или 99% или более в любом положении, которое представляет интерес. Согласно одному неограничительному варианту осуществления дейтерий является обогащенным на 90, 95 или 99% в желательном положении.

Согласно одному неограничительному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия может быть произведено в соединениях или композициях, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному неограничительному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в составе группы, в качестве которой может быть выбрана любая из групп Q, Z, R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5} или R^{6}. Например, когда какие-либо из групп представляют собой или содержат, например, в результате замещения, метильную, этильную или метоксильную группу, то алкильный остаток может быть дейтерированным (согласно неограничительным вариантам осуществления получаются группы CDH_2, CD_2H, CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, $CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$, $OCDH_2$, OCD_2H или OCD_3 и т. д.). Соединения согласно настоящему изобретению также представляют собой изотопно меченные соединения, в которых один или несколько атомов имеют атомные массы, которые отличаются от атомной массы, традиционно существующей в природе. Примерные изотопы, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, представляют собой ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{18}F и ^{36}Cl.

Например, метильная группа на атоме азота в составе 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB может быть подвергнута метаболическому удалению, в результате которого образуются фармакологически активные метаболиты. Согласно некоторым вариантам осуществления 5-MAPB или 6-MAPB получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-метильной группы. Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB или 6-MBPB получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе

N-метильной группы. Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB или Bk-6-MAPB получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-метильной группы. Это приводит к повышению энергии активации для разрыва связи и замедляет образование метильных метаболитов. Аналогичным образом, два атома водорода в составе фуранового кольца могут быть замещены одним или двумя атомами дейтерия в целях замедления метаболического раскрытия фуранового кольца и образования гидроксилзамещенных метаболитов.

Аналогичным образом, метильная группа на атоме азота в соединении формулы A, формулы B, формулы C и формулы D согласно настоящему изобретению может быть подвергнута метаболическому удалению, в результате которого образуются фармакологически активные метаболиты. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы A или формулы B получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-метильной группы. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы C или формулы D получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-метильной группы. Первичные амины формулы C и формулы D согласно настоящему изобретению сохраняют терапевтические эффекты, проявляя при этом различные профили фармакологических эффектов. Соответственно, настоящее изобретение также распространяется на первичные аминные варианты соединений формулы C и формулы D, где это является применимым.

Этильная группа на атоме азота в соединениях формулы E и формулы F также может быть подвергнута метаболическому удалению, в результате которого образуются фармакологически активные метаболиты. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы E или формулы F получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-этильной группы. Первичные амины формулы E и формулы F согласно настоящему изобретению сохраняют терапевтические эффекты, проявляя при этом различные профили фармакологических эффектов. Соответственно, настоящее изобретение также распространяется на первичные аминные варианты соединений формулы E и формулы F, где это является применимым.

Метильная или этильная группа на атоме азота, где это является применимым, в составе 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XII также может быть подвергнута метаболическому удалению, в результате которого образуются фармакологически активные метаболиты. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XII получают в результате замещения атомами дейтерия некоторых или всех из трех атомов водорода в составе N-этильной или N-метильной группы. Первичные амины формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII и формулы XII согласно настоящему изобретению сохраняют терапевтические эффекты, проявляя при этом различные профили фармакологических эффектов.

Термин «изотопно меченный аналог» означает аналог, который представляет собой «дейтерированный аналог», «^{13}C-меченный аналог», или «дейтерированный/^{13}C-меченный аналог». Термин «дейтерированный аналог» означает соединение, описанное в настоящем документе, в котором H-изотоп, то есть водород/протий ($_{1}$H), замещен D-изотопом, то есть дейтерием (^{2}H). Замещение дейтерием может быть частичным или полным. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один атом

водорода замещен по меньшей мере одним атомом дейтерия. Согласно определенным вариантам осуществления изотоп представляет собой изотоп, обогащенный по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 95 или 99% или более в любом положении, которое представляет интерес. Согласно одному неограничительному варианту осуществления дейтерий является обогащенным на 90, 95 или 99% в желательном положении. Если не указано противоречащее условие, дейтерирование осуществляется по меньшей мере на 80% в выбранном положении. Дейтерирование нуклеозида может происходить в отношении любого замещаемого атома водорода, если это обеспечивает желательные результаты.

«Алкил» означает насыщенный или ненасыщенный, разветвленный, прямоцепочечный или циклический одновалентный углеводородный радикал, который образуется в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в составе исходного алкана, алкена или алкина. Типичные алкильные группы представляют собой метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т. д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т. д.; и т. п. Термин «алкил» следует понимать как распространяющийся на циклические алкильные радикалы, такие как циклопропил, циклобутил, и циклопентил.

«Алкил» означает радикалы, имеющие любую степень или уровень насыщения, то есть группы, содержащие исключительно простые связи между атомами углерода; группы, содержащие одну или несколько двойных связей между атомами углерода; группы, содержащие одну или несколько тройных связей между атомами углерода; и группы, содержащие в комбинации простые, двойные и тройные связи между атомами углерода. Когда предусмотрен конкретный уровень насыщения, используются термины «алканил», «алкенил» и «алкинил». Алкильная группа содержит предпочтительно от 1 до 26 атомов углерода и предпочтительнее от 1 до 10 атомов углерода.

«Галоген» или «гало» означает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I). В случае групп, содержащих два или более атомов галогенов, таких как $-CHX_2$ или $-CX_3$, и, например, в выражении «когда X представляет собой галоген», следует понимать, что каждый Y независимо выбран из группы галогенов.

«Гидрокси» означает радикал -OH.

«Оксо» означает двухвалентный радикал =O.

«Стереоизомеры» представляют собой энантиомеры, диастереомеры, компоненты рацемических смесей и их комбинации. Стереоизомеры могут быть получены или выделены согласно описанию в настоящем документе или с применением других способов.

«Изомеры» представляют собой стереоизомеры и геометрические изомеры, а также диастереомеры. Примерные геометрические изомеры представляют собой цис-изомеры или транс-изомеры по отношению к двойной связи. Другие изомеры также предусмотрены для соединений согласно настоящему изобретению. Изомеры могут быть использованы как в чистом виде, так и в виде смеси с другими изомерами соединений, которые описаны в настоящем документе.

«Агонизм» означает активацию рецептора или фермента под действием модулятора или агониста для осуществления биологической реакции.

«Агонист» означает модулятор, который образует связи с рецептором или ферментом и активирует рецептор для осуществления биологической реакции. В качестве неограничительного примера, термин

«агонист $5HT_{1B}$» может быть использован для обозначения соединения, которое по отношению к активности $5HT_{1B}$ проявляет значение EC_{50}, составляющее не более чем около 10, 25 или даже 50 мкМ. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «агонист» распространяется на полных агонистов или частичных агонистов. «Полный агонист» означает модулятор, который образует связи и активирует рецептор с максимальной реакцией, которую агонист может вызывать на рецепторе. «Частичный агонист» означает модулятор, который образует связи и активирует данный рецептор, но проявляет частичную эффективность, то есть менее чем максимальную реакцию на рецепторе по сравнению с полным агонистом.

«Антагонизм» означает инактивацию рецептора или фермента с применением модулятора или антагониста. Антагонизм рецептора имеет место, например, когда молекула образует связь с рецептором и не допускает возникновение активности.

«Антагонист» или «нейтральный антагонист» означает модулятор, который образует связи с рецептором или ферментом и блокирует биологическую реакцию. Антагонист не проявляет активность при отсутствии агониста или обратного агониста, но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения в биологической реакции.

«Соотношение DAT и SERT» означает тенденцию, которую проявляет вещество (например, соединение или лекарственное средство) к увеличению концентрации внеклеточного дофамина по отношению к увеличению концентрации внеклеточного 5-НТ. Высокие значения этого соотношения показывают большее увеличение концентрации дофамина, чем концентрации серотонина, в то время как меньшие значения показывают большее увеличение концентрации 5-НТ, чем концентрации дофамина. Точные значения зависят от используемого образца. Это соотношение вычисляется в настоящем документе по формуле $(DAT\ EC_{50})^{-1}/(SERT\ EC_{50})^{-1}$. В некоторых публикациях для вычисления этого соотношения используются значения IC_{50} ингибирования захвата вместо значений EC_{50} инициирования высвобождения, что зачастую приводит к значительно различающимся результатам для веществ, которые представляют собой высвобождающие моноамины вещества. Таким образом, важно проверять эти значения, принимая во внимание используемые исследования и измерения.

«IC_{50}» означает концентрацию вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая требуется для ингибирования биологического процесса на 50%. Например, IC_{50} означает половину (50%) максимальной ингибирующей концентрации (IC) вещества, которая определяется посредством соответствующего исследования. Аналогичным образом, EC_{50} означает концентрацию вещества, которая вызывает реакцию на среднем уровне между базовой активностью и максимальной активностью. В некоторых случаях значение IC_{50} или EC_{50} определяется с применением исследовательской системы в лабораторных условиях. Согласно некоторым вариантам осуществления при использовании в настоящем документе IC_{50} (или EC_{50}) означает концентрацию модулятора, которая требуется для ингибирования (или возбуждения) на 50% рецептора, например, $5HT_{1B}$.

«Модулировать» или «модулирование» или «модуляция» означает увеличение или уменьшение количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, а не ограничения, агонисты, частичные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы (например, положительный алостерический модулятор) связанного с белком G рецептора (например, $5\text{-}HT_{1B}$) представляют собой модуляторы рецептора.

«Нейропластичность» означает способность головного мозга изменять свою структуру и/или функцию в течение жизни субъекта. Примерные изменения головного мозга представляют собой, но без ограничения, способность к адаптации или реакции на внутренние и/или внешние стимулирующие факторы,

например, возникающие вследствие повреждения, а также способность производить новые нейриты, дендритные шипики и синапсы.

Термин «лечение» или «излечение» в отношении заболевания при использовании в данном контексте означает (i) ингибирование заболевания, то есть прекращение или замедление развития или прогрессирование заболевания или его клинических симптомов; или (ii) ослабление заболевания, то есть обеспечение регресса заболевания или его клинических симптомов. Например, ингибирование заболевания обычно включает профилактику. Следовательно, специалист в данной области техники должен понимать, что терапевтическое количество, которое необходимо для осуществления лечения в целях настоящего изобретения, будет представлять собой, например, такое количество, которое обеспечивает объективные показатели улучшения состояния пациентов, имеющих клинически диагностируемые симптомы. Обычный специалист в данной области техники должен понимать другие такие меры, преимущества и конечные точки или клинические результаты, рассматриваемые индивидуально или в комбинации.

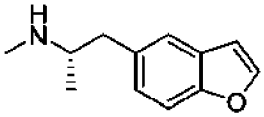
II. Соединения согласно настоящему изобретению

Энантиомерно обогащенная смесь представляет собой смесь, которая содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера содержит по меньшей мере 55% S-энантиомера и, как правило по меньшей мере около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, или более S-энантиомера. Энантиомерно обогащенная смесь R-энантиомера содержит по меньшей мере 55% R-энантиомера и, как правило по меньшей мере около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% R-энантиомера. Конкретное относительное содержание S- или R-энантиомера может быть выбрано в соответствии с потребностями пациента согласно предписаниям лечащего врача, чтобы сбалансировать желательный эффект.

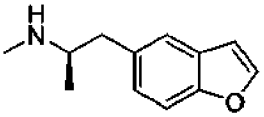
Термин «энантиомерно обогащенная смесь» при использовании в настоящей заявке не распространяется на рацемическую смесь, а также не распространяется на чистый изомер или практически чистый изомер. Тем не менее, следует понимать, что любое соединение, которое описано в настоящем документе как присутствующее в энантиомерно обогащенной форме, может быть использовано в форме практически чистого изомера, если при этом достигается цель какого-либо из конкретно перечисленных способов лечения, которые описаны в настоящем документе, в том числе, но без ограничения, 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, 5-Bk-5-MAPB, 6-Bk-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

Хиральный атом углерода при упоминании в настоящей заявке, как правило, представляет собой атом углерод, занимающий альфа-положение по отношению к аминогруппе во фрагменте фенилэтиламина. Разумеется, соединения могут содержать дополнительные хиральные центры, в результате которых образуются диастереомеры. Тем не менее, в настоящей заявке первичный хиральный атом углерода, который упоминается в термине «энантиомерно обогащенный», представляет собой атом углерода, занимающий альфа-положение по отношению к аминогруппе в образующихся структурах.

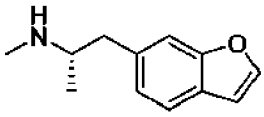
Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой энантиомерно обогащенный или энантиомерно практически чистый R-5-MAPB, S-5-MAPB, R-6-MAPB или R-6-MAPB или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль. Согласно одному варианту осуществления предложена фармацевтическая композиция, которая содержит в энантиомерно обогащенной смеси R- или S-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB:



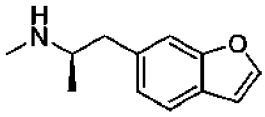
S-5-MAPB



R-5-MAPB



S-6-MAPB



R-6-MAPB

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения выделенные энантиомеры соединений проявляют улучшенное образование связей с желательными рецепторами и транспортерами, что имеет отношение к цели лечения психического расстройства или улучшения психического состояния.

Было обнаружено, что оказывается полезным присутствие указанных энтактогенных соединений в обогащенной S- или R-энантиомерами смеси, которая не представляет собой рацемическую смесь. Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве S-энантиомера 5-MAPB или 6-MAPB, увеличивают до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, в то время как энантиомерно обогащенный R-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты. Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой сбалансированную смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB или сбалансированную смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, посредством которой достигаются в заданной комбинации зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и зависимые от никотиновых или дофаминергических рецепторов терапевтические эффекты. Эффект может быть модулирован, насколько это является желательным для оптимального терапевтического эффекта.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и сокращает до минимума нежелательные никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты в результате введения нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Согласно следующему варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь R-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь R-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от никотиновых рецепторов или зависимые от дофаминергических рецепторов терапевтические эффекты и в то же время сокращает до минимума нежелательные эффекты при ее введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Неограничительные примерные нежелательные эффекты, которые могут быть сокращены до минимума посредством тщательного выбора баланса энантиомеров, представляют собой галлюциногенные эффекты, психоактивные эффекты (такие как стимуляция невоздержанности или седация), физиологические эффекты (такие как транзиторная гипертензия или подавление аппетита), токсические эффекты (такие как воздействие на головной мозг или печень), эффекты, вносящие вклад в аддиктивный потенциал (такие как эйфория или высвобождение дофамина), и/или другие побочные эффекты.

Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные смеси 5-MAPB, которые являются нерацемическими, проявляют в относительно большей степени некоторые терапевтические эффекты (такие как эмоциональная открытость) и в то же время проявляют в меньшей степени эффекты, связанные с аддиктивным потенциалом (такие как воспринимаемые «хорошие эффекты лекарственного средства», которые могут приводить к злоупотреблению, а не к открытости, которая приводит к более высокой степени спокойствия и умиротворения). Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой сбалансированную смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB или сбалансированная смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB,

посредством которой достигается заданная комбинация эмоциональных терапевтических эффектов и воспринимаемых эффектов настроения. Эффект может быть модулированным, насколько это является желательным для оптимального терапевтического эффекта.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB обеспечивает баланс эмоциональной открытости и воспринимаемых эффектов настроения в результате введения нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Согласно определенным вариантам осуществления оказывается предпочтительным применение обогащенной S- или R-энантиомерами смеси. Неожиданно было обнаружено, что энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве R-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB, увеличивают до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты, и что энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве S-энантиомер 5-MAPB или 6-MAPB, увеличивают до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты. Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена сбалансированная смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB или сбалансированная смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, которая обеспечивает достижение в заданной комбинации зависимых от серотониновых рецепторов терапевтических эффектов и зависимых от никотиновых рецепторов терапевтических эффектов.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и сокращает до минимума нежелательные никотиновые эффекты в результате введения нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Согласно следующему варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь R-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь R-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты и в то же время сокращает до минимума нежелательные эффекты при ее введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложены новые медицинские применения для соединений формул I-X и энантиомерно обогащенных композиций 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, 5-Bk-5-MAPB, 6-Bk-MAPB, Bk-5-MBPB, Bk-6-MBPB или соединений формул A-F посредством введения эффективного количества пациенту, такому как человек, для лечения расстройства ЦНС, в том числе, но без ограничения, для лечения следующих расстройств: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативные расстройства или любое другое расстройство, которое описано в настоящем документе, в том числе в разделе «предшествующий уровень техники».

Было обнаружено, что некоторые бензофурановые производные согласно настоящему изобретению являются прямыми агонистами 5-HT_{1B}. Известно очень мало веществ, которые являются агонистами 5-HT_{1B},

а также высвобождают 5-НТ, причем они проявляют значительную токсичность. В качестве одного такого примера можно привести мета-хлорфенилпиперазин (mCPP), который однако создает ощущение тревоги и вызывает головные боли, что ограничивает любое клиническое применение. Однако MDMA сам по себе не образует непосредственные связи с 5-HT_{1B} (Ray. 2010. PloS one, 5(2), e9019). Следует отметить агонизм 5-HT_{1B}, потому что косвенная стимуляция указанных рецепторов, которая является вторичной по отношению к повышению содержания внеклеточного серотонина, гипотетически является необходимой для общественно полезных эффектов MDMA (Heifets et al., Science Translational Medicine, 2019, 11(522)), в то время как другие аспекты энтактогенных эффектов были приписаны высвобождению моноаминов (например, Luethi & Liechti, Archives of Toxicology, 2020, 94(4), 1085-1133). Таким образом, уникальные соотношения стимуляции 5-HT_{1B} и высвобождения моноаминов, проявляемые описанными соединениями, обеспечивают различные профили терапевтических эффектов, которые оказываются недостижимыми для MDMA или других известных энтактогенов.

Соединения согласно настоящему изобретению проявляют селективность в отношении образца 5-НТ, что важно для терапевтического применения. Разнообразные подтипы рецептора 5-НТ могут индуцировать различные опыт ощущений для пациента. Агонизм рецептора 5-HT_{2A} может вызывать ощущения страха и галлюцинации, но агонизм 5-HT_{1B} считается связанным с общественно полезными эффектами энтактогенов. Разнообразные подтипы рецептора 5-НТ также могут вносить вклад в различные риски токсичности для пациента. Введение MDMA и других серотонинергических лекарственных средств связано с повышенным риском острой гипонатриемии. Как известно, стимуляция рецепторов 5-HT_2 является важным инициатором высвобождения антидиуретического гормона (Iovino et al., Current Pharmaceutical Design, 18, no. 30 (2012): 4714-4724).

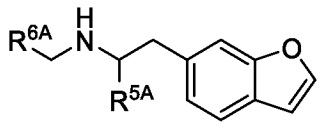
Неожиданно было обнаружено, что могут быть выбраны энантиомерные композиции согласно настоящему изобретению, которые являются неудовлетворительными агонистами 5-HT_{2A}, но проявляют активность по отношению к 5-HT_{1B}. Например, согласно описанию в неограничительном иллюстративном примере 6, для большинства соединений не проявляется агонистическая активность по отношению к 5-HT_{2A}, но проявляется агонистическая активность по отношению к 5-HT_{1B} в диапазоне, составляющем около от 5 до 0,0005 мкМ или от 3 до 0,10 мкМ. Важно отметить, что эффект агонистической активности в отношении 5-HT_{1B} возникает в результате непосредственного воздействия на рецептор, а не в качестве косвенного результата высвобождения серотонина. Обнаружение этого факта является неожиданным, потому что до настоящего времени это свойство не наблюдалось для энтактогена, включая MDMA. Согласно одному варианту осуществления селективность по отношению к рецептору 5-HT_{1B} по сравнению с рецептором 5-HT_{2A} обеспечивает более уравновешенный и терапевтически продуктивный опыт для пациента, проходящего лечение с применением соединения согласно настоящему изобретению.

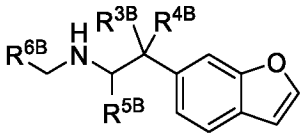
Уникальные соотношения стимуляции 5-HT_{1B} и высвобождения 5-НТ, которые проявляют описанные соединения, допускают различные профили терапевтических эффектов и побочных эффектов, которые не могут быть достигнуты с применением MDMA или других известных энтактогенов. Нежелательный эффект высвобождения 5-НТ может представлять собой гипонатриемию или потерю аппетита. Лекарственные средства, такие как d-фенфлурамин, которые высвобождают 5-НТ посредством взаимодействия с SERT, в результате чего усиливается агонизм всех серотониновых рецепторов, находили применение в качестве аноректиков. Аналогичным образом, известно, что MDMA резко подавляет аппетит (см., например, Vollenweider et al., Neuropsychopharmacology 19, no. 4 (1998): 241-251).

Соответственно, согласно описанию в неограничительном иллюстративном примере 9 энантиомерные композиции согласно настоящему изобретению имеют способность высвобождения 5-HT со значениями эффективности (EC_{50}) в диапазоне, составляющем приблизительно от 5 до 0,001 мкМ или от 1,3 до 0,003 мкМ. Таким образом, согласно следующему варианту осуществления селективность по отношению к рецептору 5-HT1B по сравнению с SERT-опосредованным высвобождением 5-HT допускает терапевтически продуктивный опыт для пациента, проходящего лечение с применением соединения согласно настоящему изобретению, при уменьшении других побочных эффектов от высвобождения серотонина, таких как потеря аппетита или риск гипонатриемии.

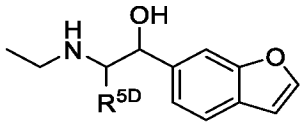
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединения, имеющие благоприятные профили селективности в отношении транспортеров нейротрансмиттеров. Баланс слабой активации NET (для снижения риска сердечно-сосудистой токсичности) и присутствия относительно низкого соотношения DAT и SERT (для увеличения терапевтического эффекта по отношению к аддиктивному потенциалу) представляет собой желательный признак энтактогенной терапии, который проявляют соединения и композиции согласно настоящему изобретению.

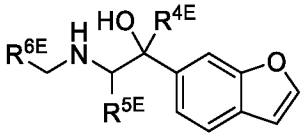
Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложены активные соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X:

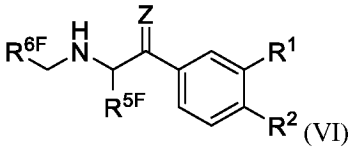

(I)

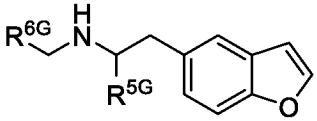

(II)

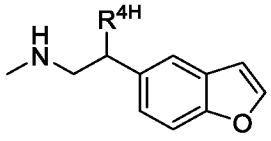
(III)

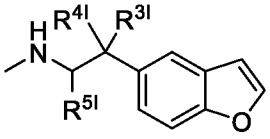

(IV)

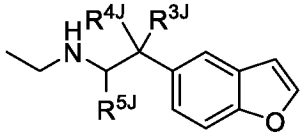

(V)


(VI)


(VII)


(VIII)


(IX)


(X)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

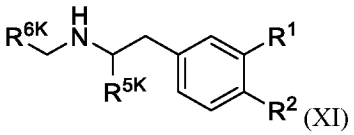
R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

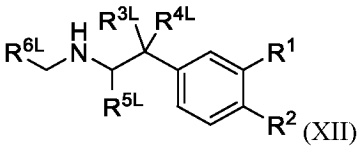
X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

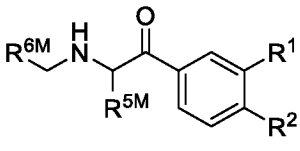
Z выбран из O и CH_2.

Соединения формул I-X могут находить применение в форме рацемических смесей, энантиомерно или диастереомерно обогащенных или практически чистых или чистых изомеров, насколько это является желательным для достижения цели терапии.

Согласно следующим вариантам осуществления настоящего изобретения включает энантиомерно обогащенные соединения формулы XI, формулы XII и формулы XIII или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

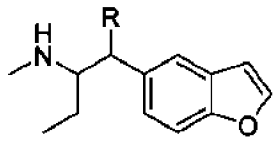
R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

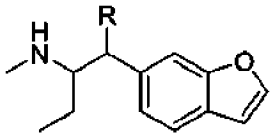
R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$.

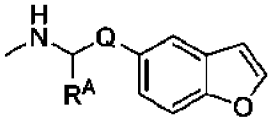
Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложено энантиомерно обогащенное соединение формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль, для любого из приложений, которые описаны в настоящем документе, посредством введения пациенту, такому как человек, энантиомерно обогащенного соединения в эффективном количестве для достижения желательного эффекта:



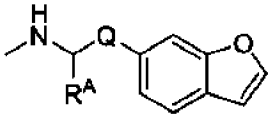
Формула A



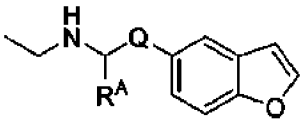
Формула B



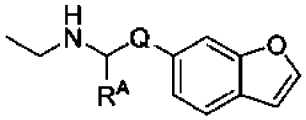
Формула C



Формула D



Формула E



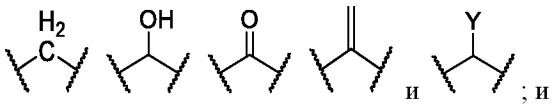
Формула F

причем:

R представляет собой водород или гидроксил.

R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$, или $-CH_2CH_2OH$;

Q выбран из:



; и

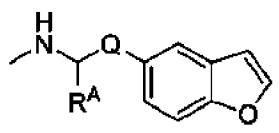
Y представляет собой галоген.

Согласно определенным аспектам указанных вариантов осуществления одно или несколько выбранных соединений формул I-XIII или формул A-F можно улучшать или «настраивать» посредством введения эффективного количества нуждающемуся в этом хозяину, такому как человек, в композиции, содержащей практически чистый энантиомер (или диастереомер, когда это актуально), или в качестве альтернативы, в энантиомерно обогащенной композиции, в которой содержание одного энантиомера преобладает над содержанием другого. Таким образом, согласно описанию, которое представлено выше, энантиомерные формы отличаются друг от друга по своему воздействию на разнообразные рецепторы 5-HT, дофаминовые рецепторы, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, и норэпинефриновые рецепторы, причем они производят переменные эффекты, и эти эффекты могут быть выбраны на основании желательного результата для пациента.

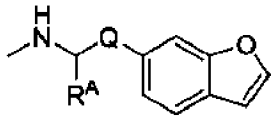
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения любое из выбранных соединений или их смесь вводится пациенту в эффективном количестве (фармакотерапия) в сочетании с психотерапией, улучшением когнитивного состояния или курсом личностного роста, или в качестве компонента рутинной медицинской терапии.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы A и формулы B являются галогенированными, например, посредством введения одного или нескольких атомов галогенов вместо одного или нескольких атомов водорода в составе этильной группы, присоединенной к альфа-атому углерода.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения, которые согласно определенным вариантам осуществления могут быть использованы в способах модуляции активности ЦНС и/или в способах лечения расстройства ЦНС, в том числе, но без ограничения, посттравматического стресса и адаптационных расстройств, включающих введение соединения формулы C или формулы D, или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула C

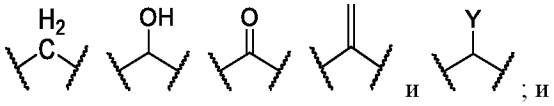


Формула D

причем:

R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$, или $-CH_2CH_2OH$;

Q выбран из:

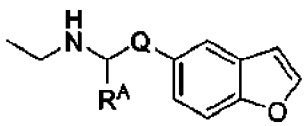


; и

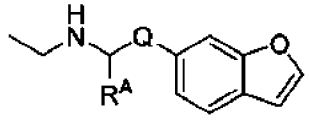
Y представляет собой галоген.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы C и формулы D являются галогенированными, например, посредством введения одного или нескольких атомов галогенов вместо одного или нескольких атомов водорода в составе алкильной группы, присоединенной к альфа-атому углерода, например, как определено в положении RA (например, галогенированные альфа-этильные или альфа-метильные соединения).

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения, которые могут быть использованы в способах модуляции активности ЦНС и/или в способах лечения расстройства ЦНС, в том числе, но без ограничения, посттравматического стресса и адаптационных расстройств, включающих введение соединения формулы E или формулы F, или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула E

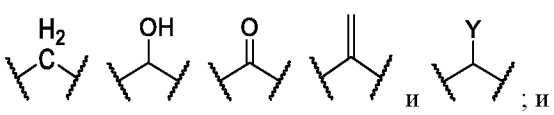


Формула F

причем:

R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$, или $-CH_2CH_2OH$;

Q выбран из:



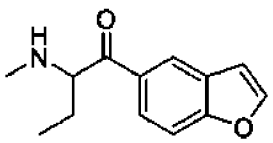
; и

Y представляет собой галоген.

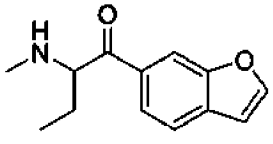
Согласно одному варианту осуществления соединения формулы E и формулы F являются галогенированными, например, посредством введения одного или нескольких атомов галогенов вместо одного или нескольких атомов водорода в составе алкильной группы, присоединенной к альфа-атому

углерода, например, как определено в положении RA (например, галогенированные альфа-этильные или альфа-метильные соединения).

Согласно настоящему изобретению также предложены энантиомерно обогащенные соединения Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль:



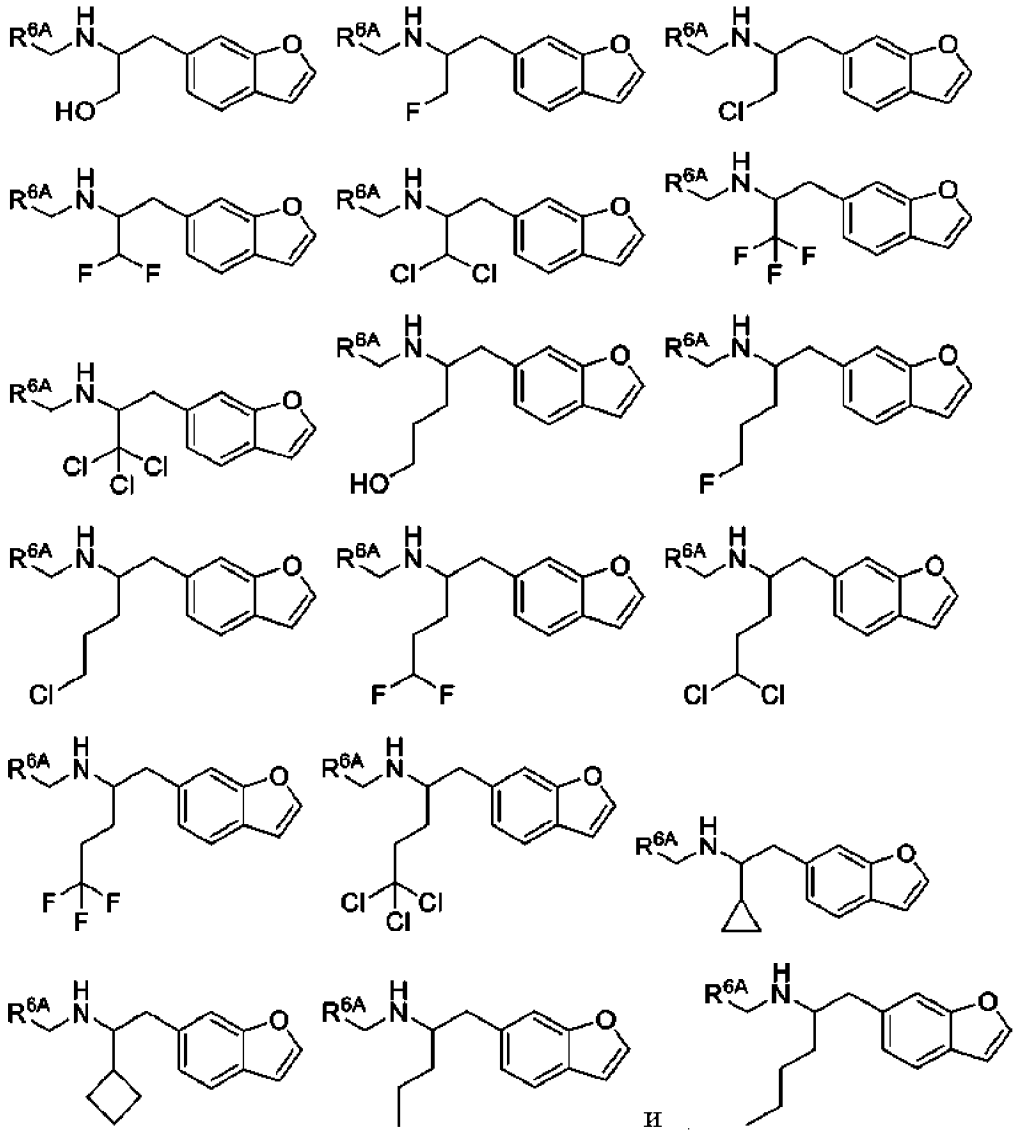
Bk-5-MBPB



Bk-6-MBPB

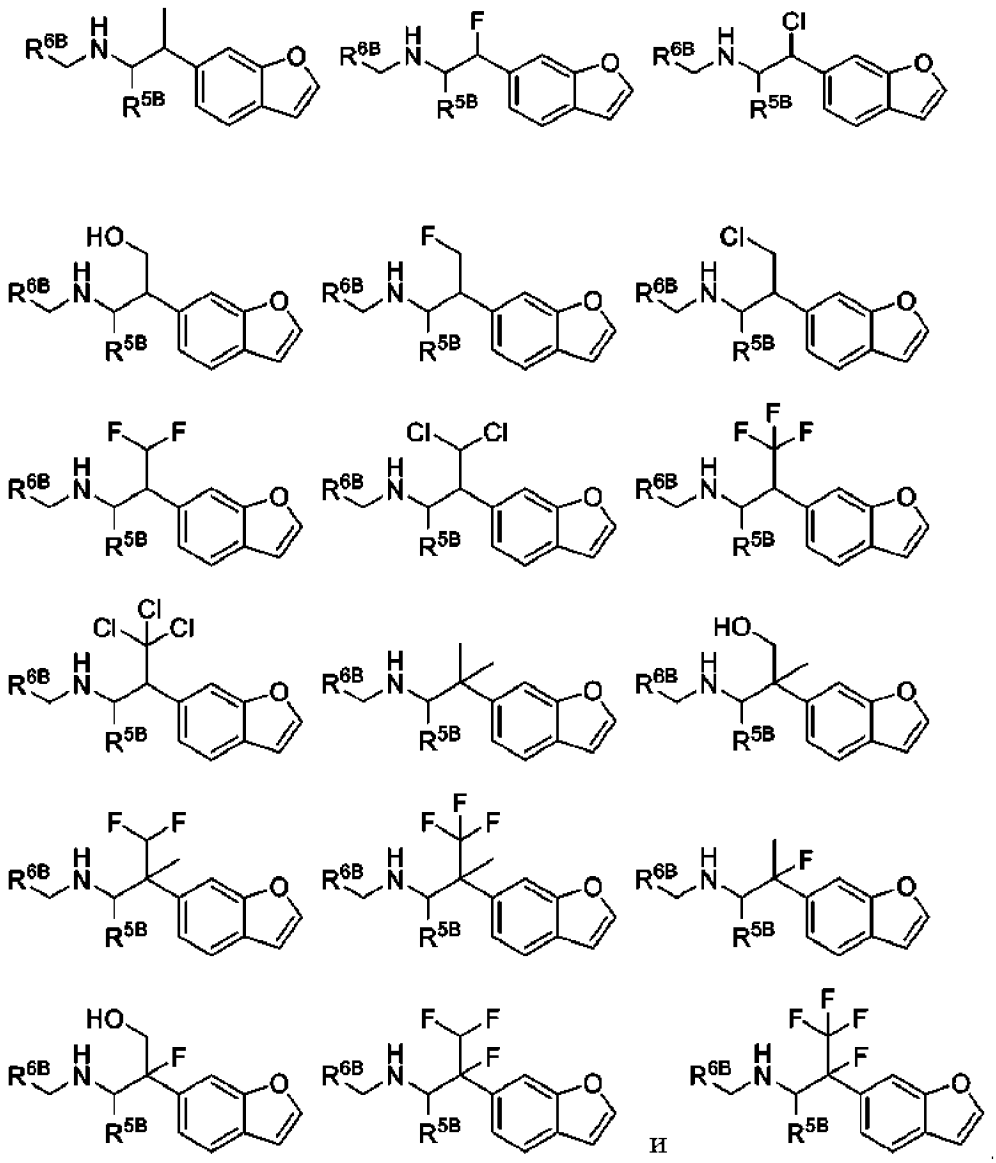
Соединения могут быть предложены в композиции, которая является энантиомерно обогащенной, такой как смесь энантиомеров, в который один энантиомер присутствует в избытке, в частности, в количестве, составляющем 60% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 90% или более, 95% или более, или 98% или более, в том числе 100%.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

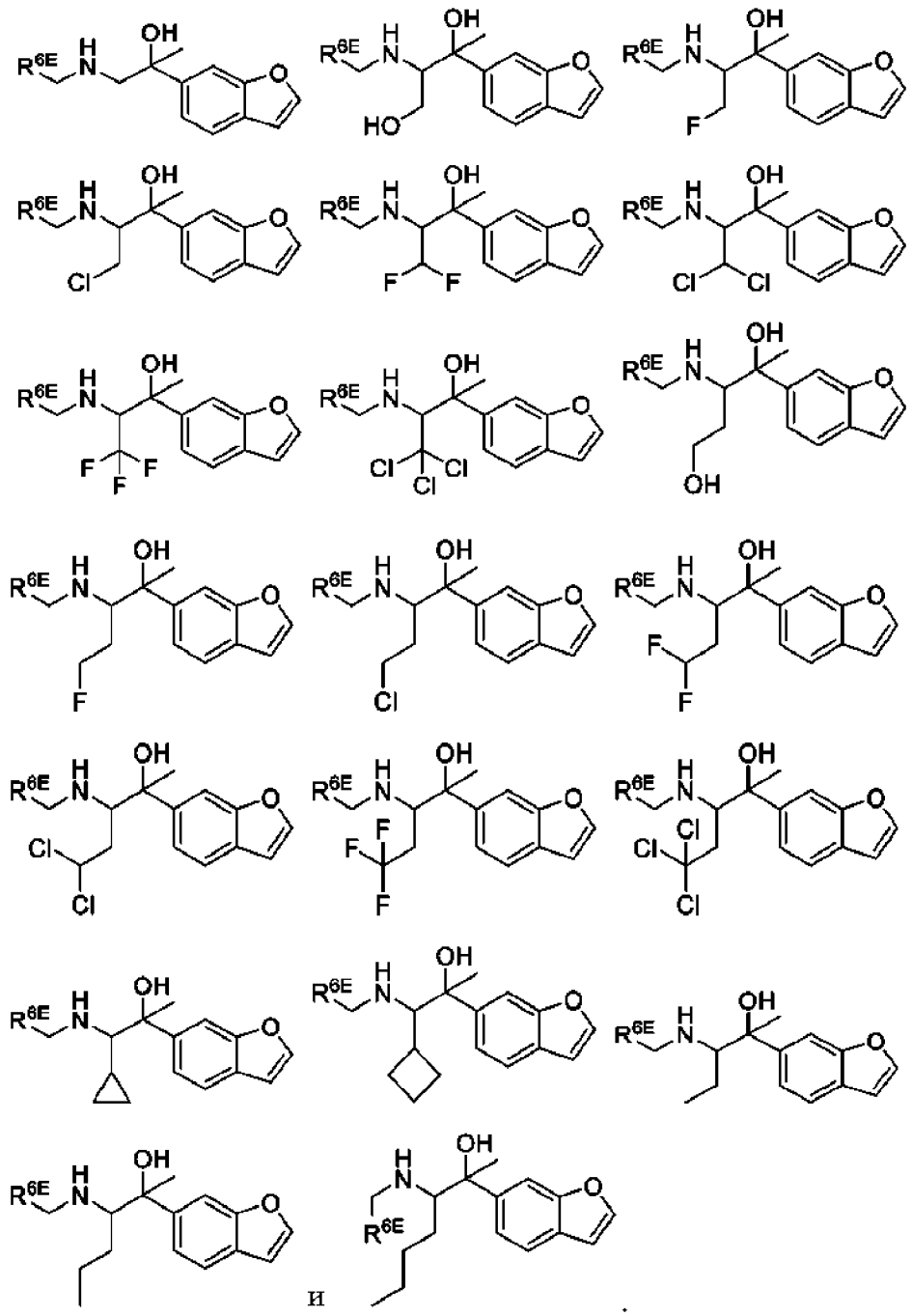


и

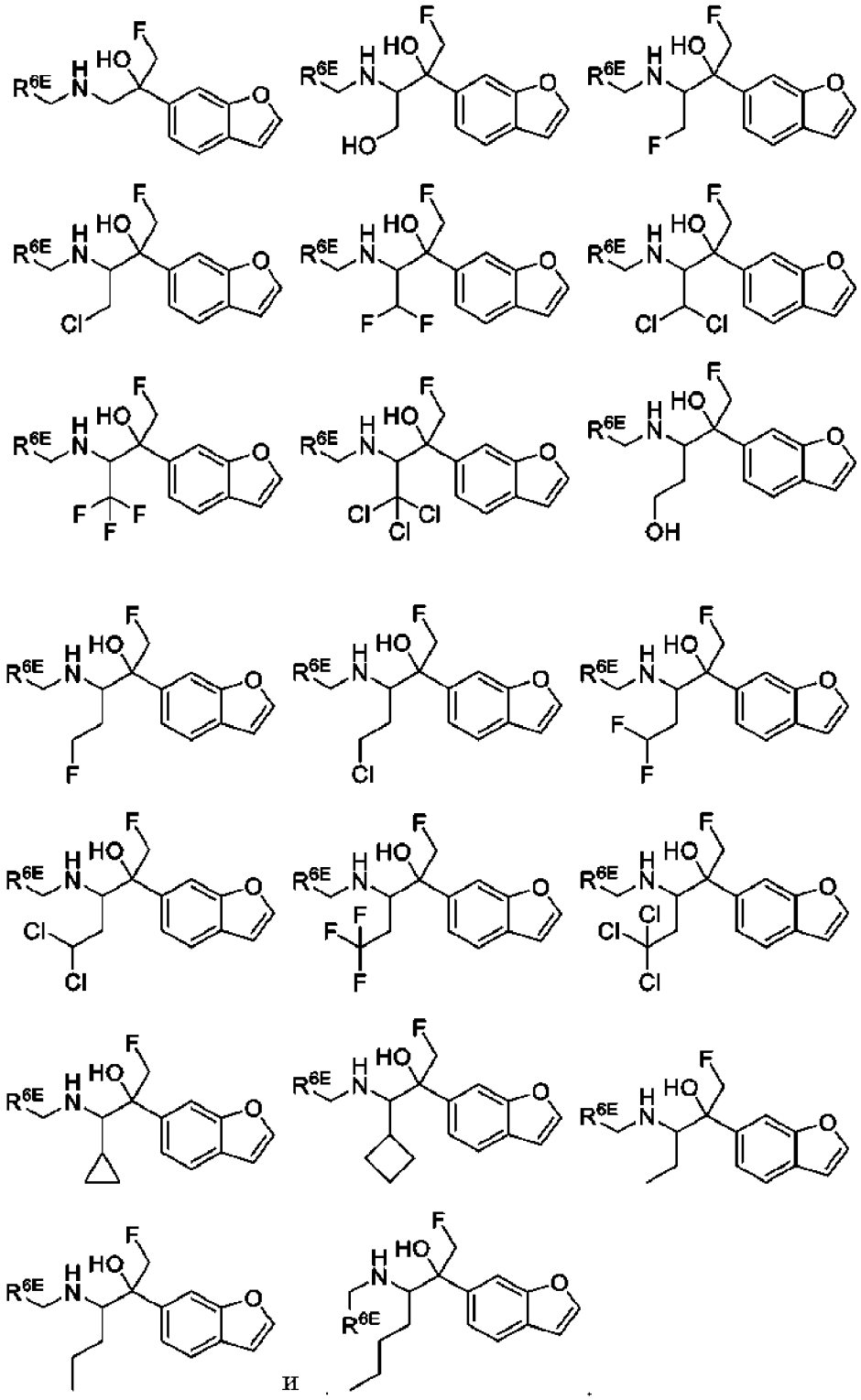
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



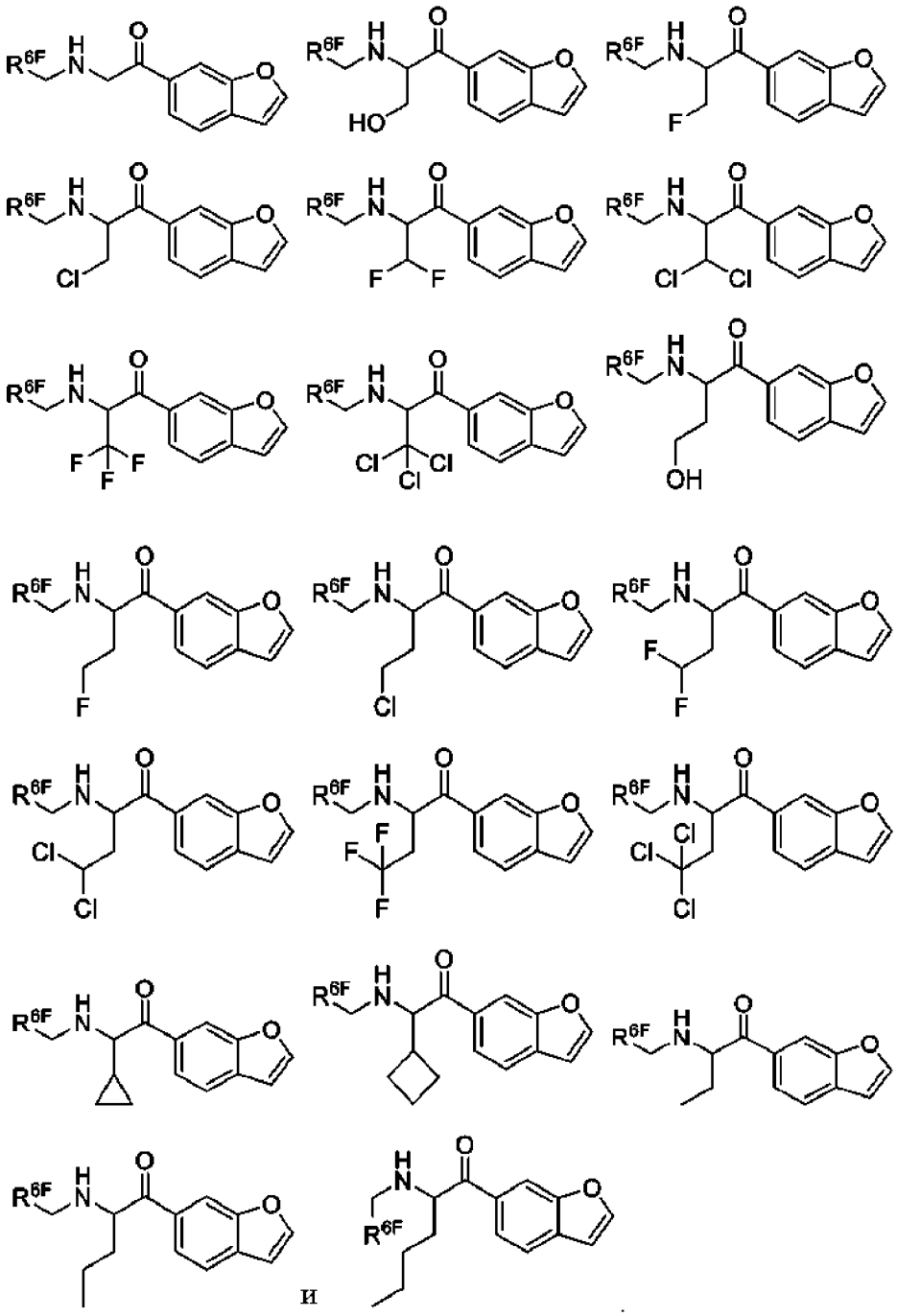
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



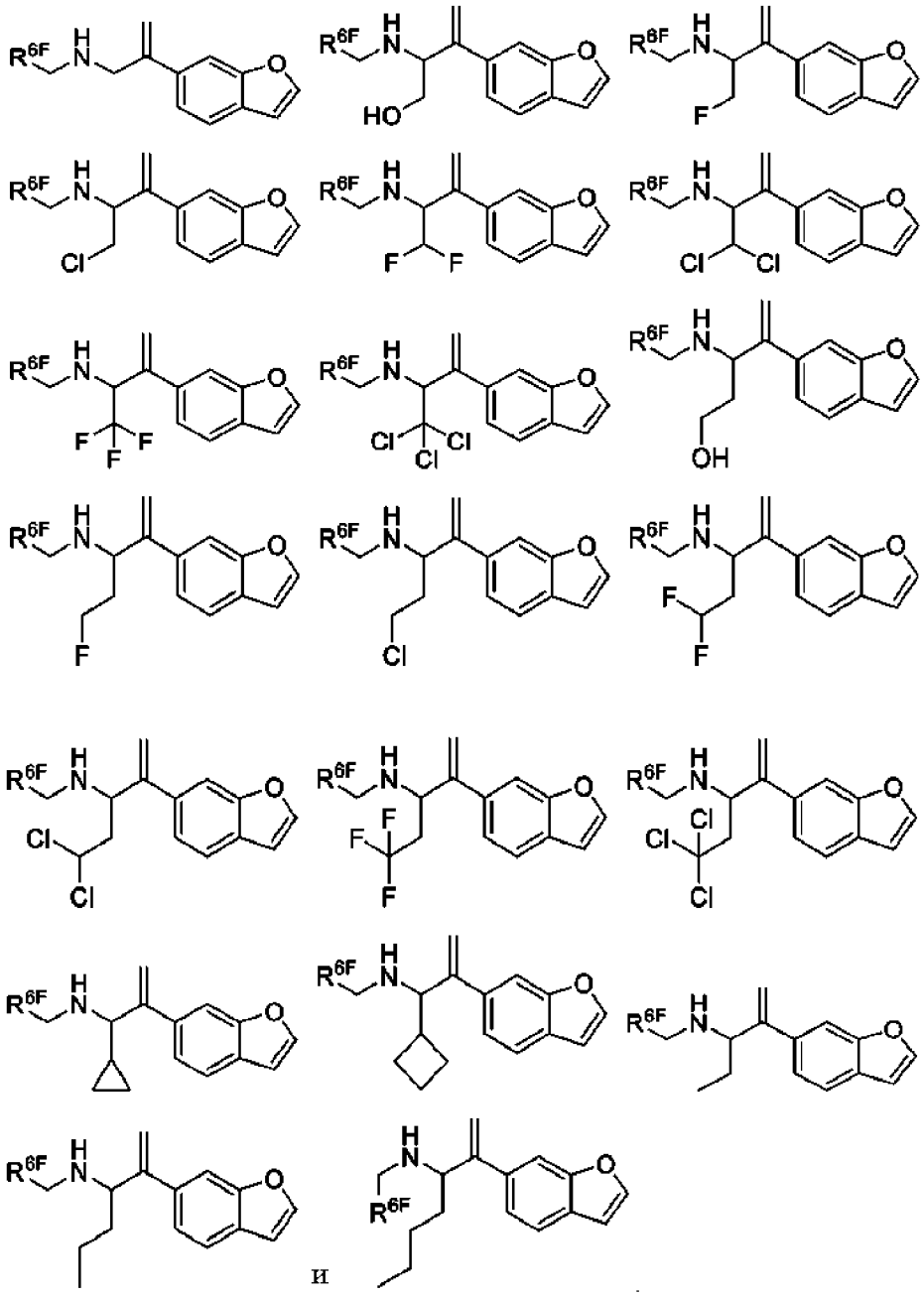
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



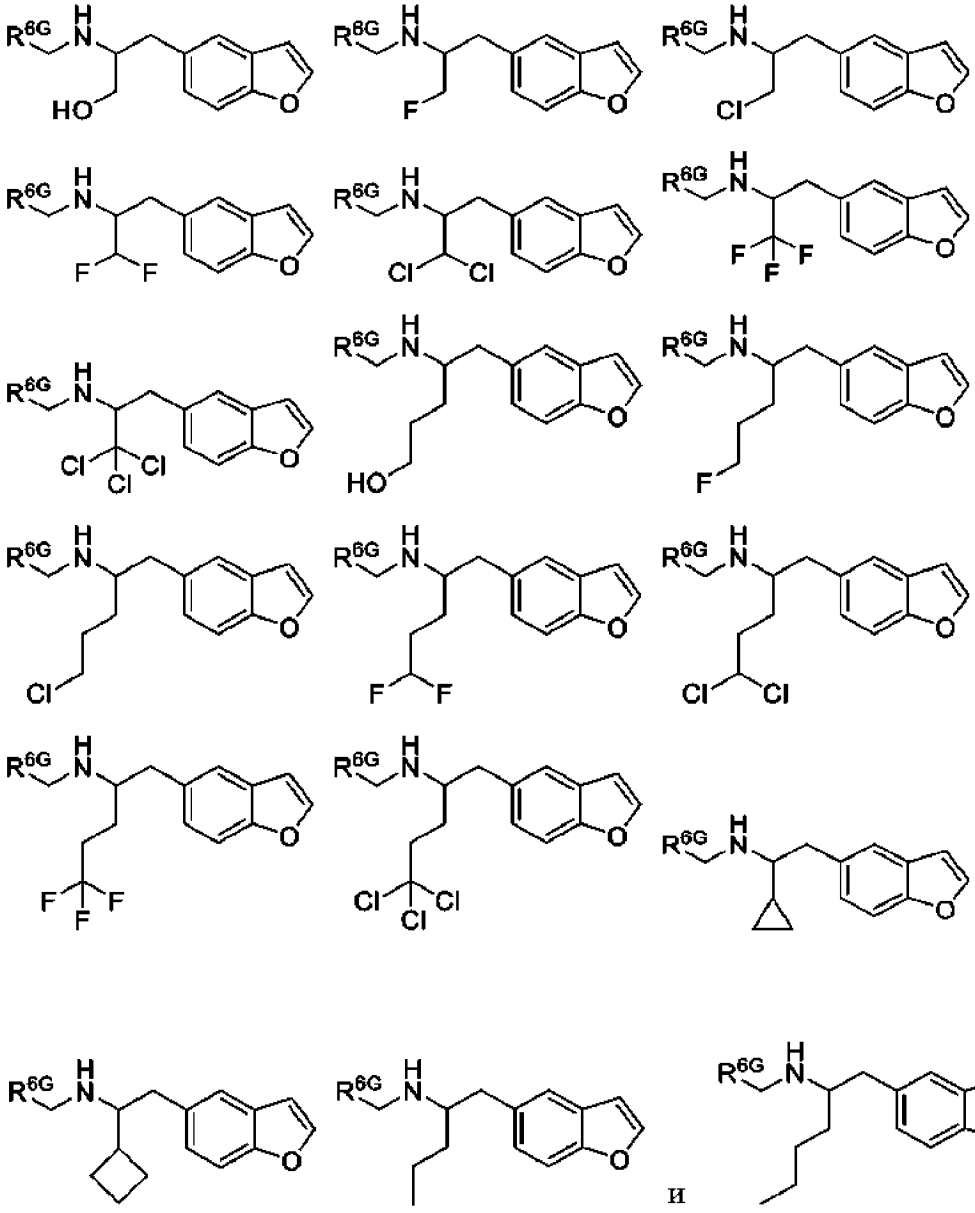
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

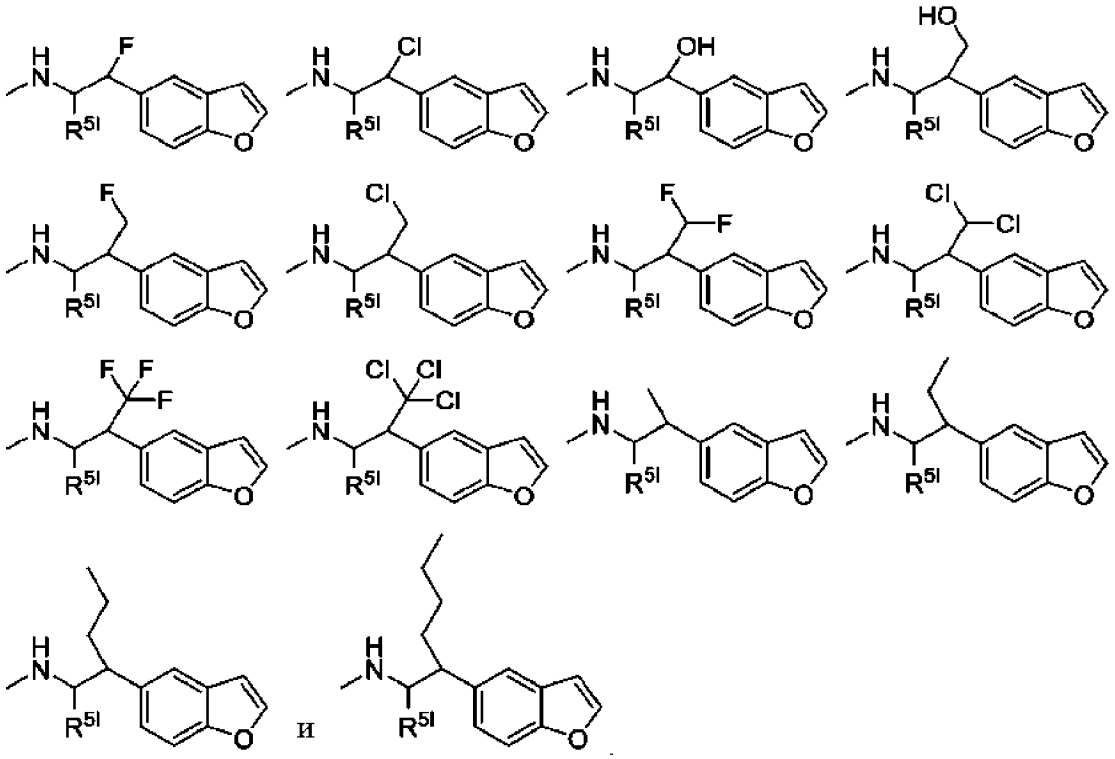


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

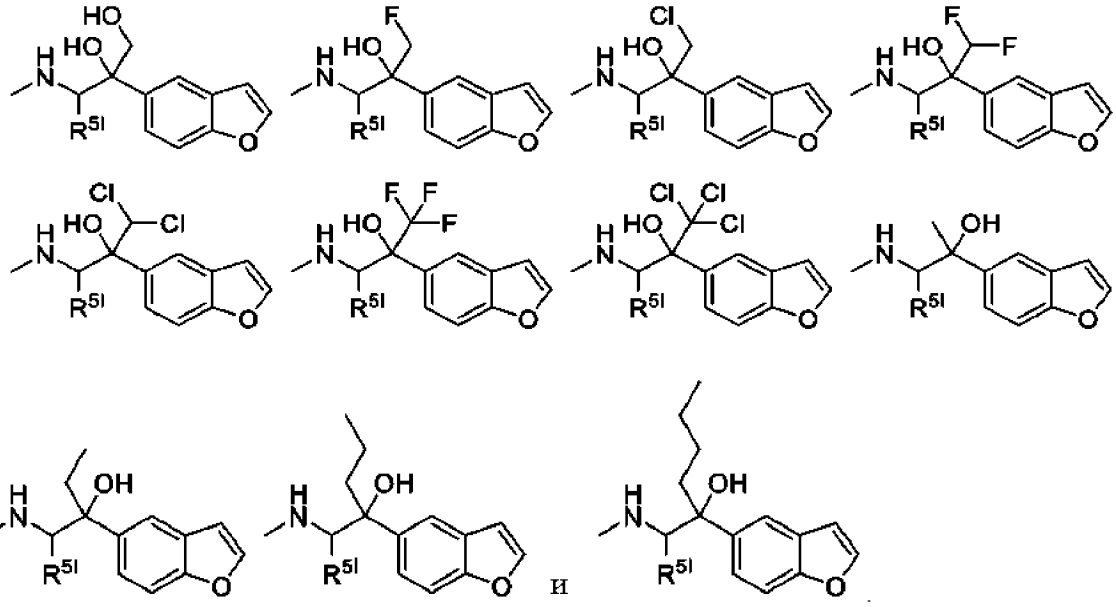


и

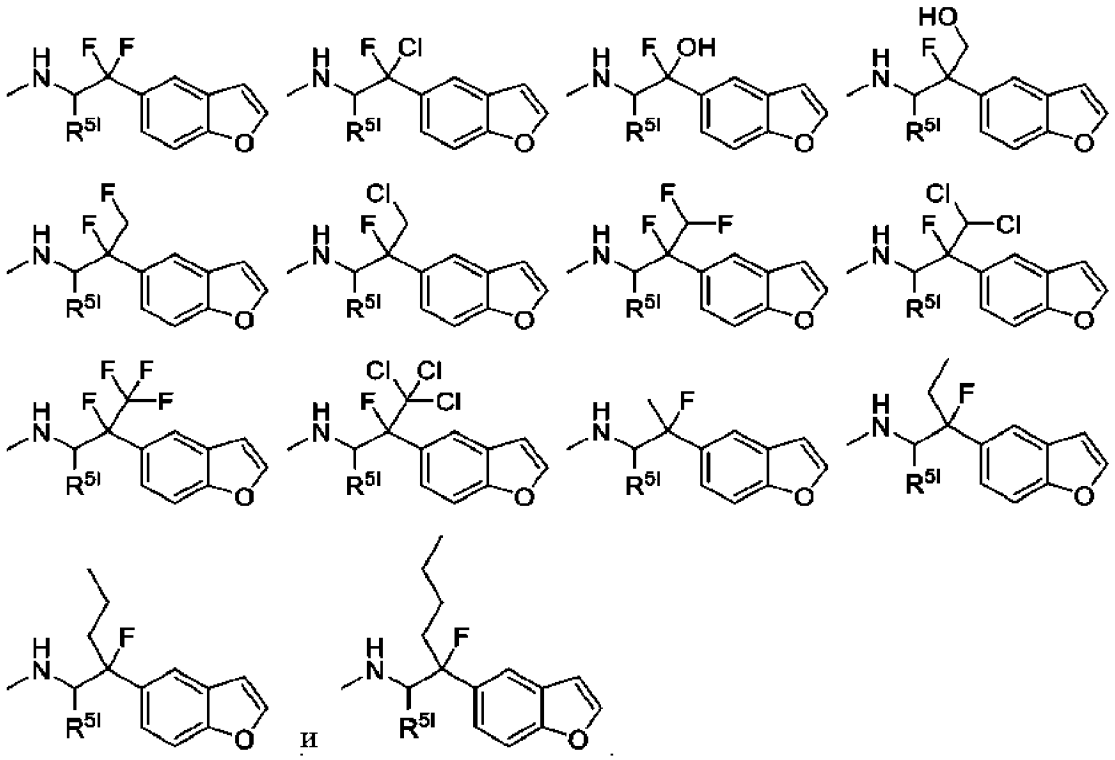
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



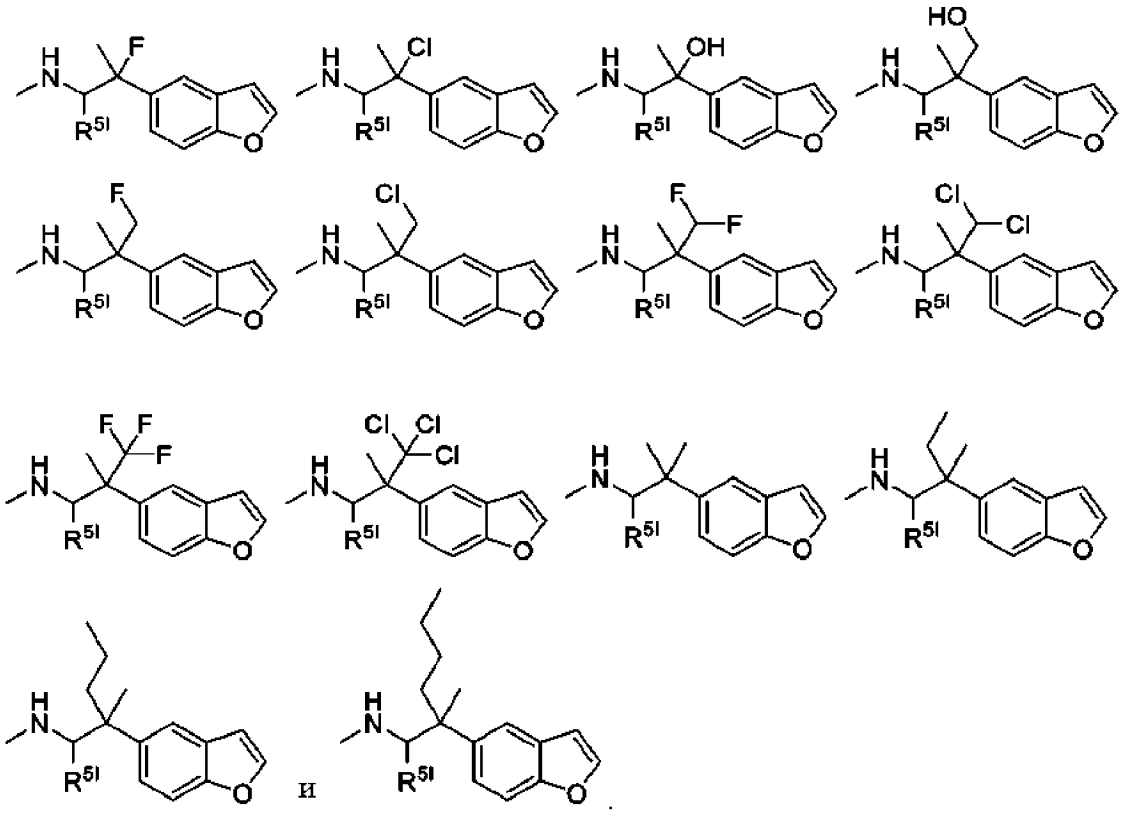
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



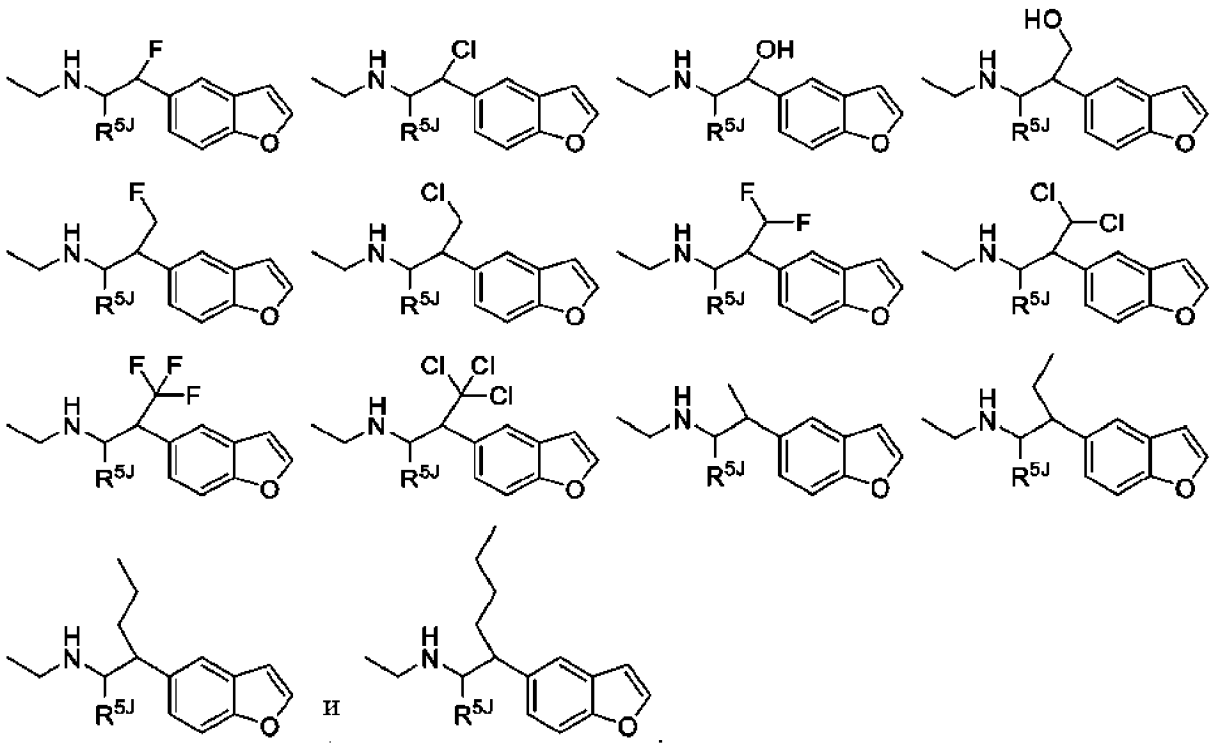
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



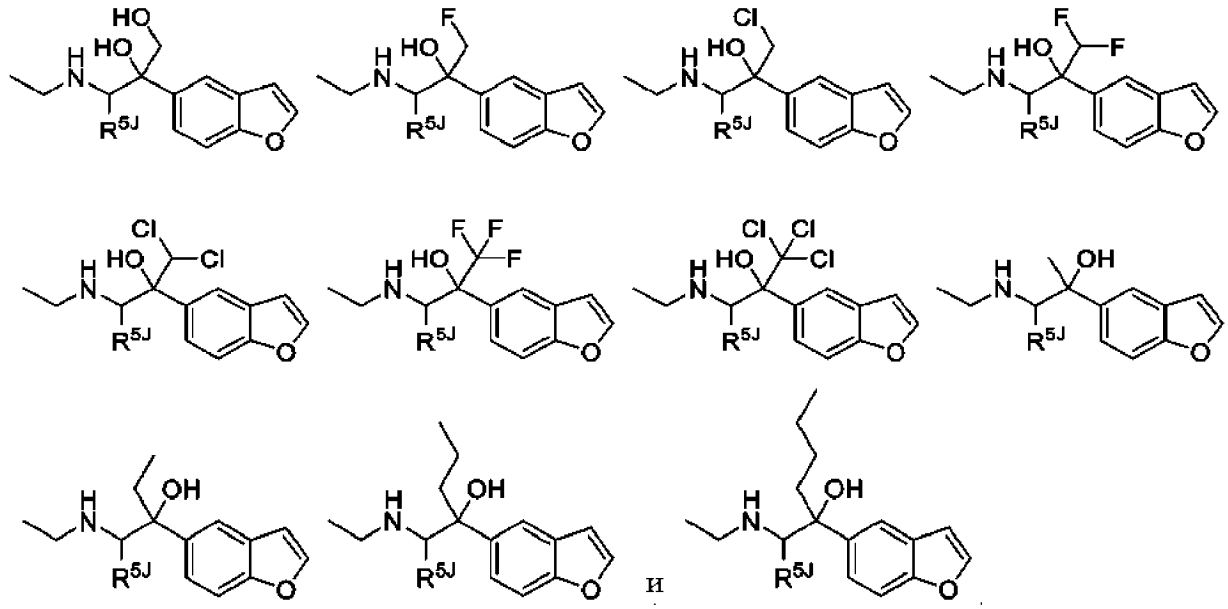
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



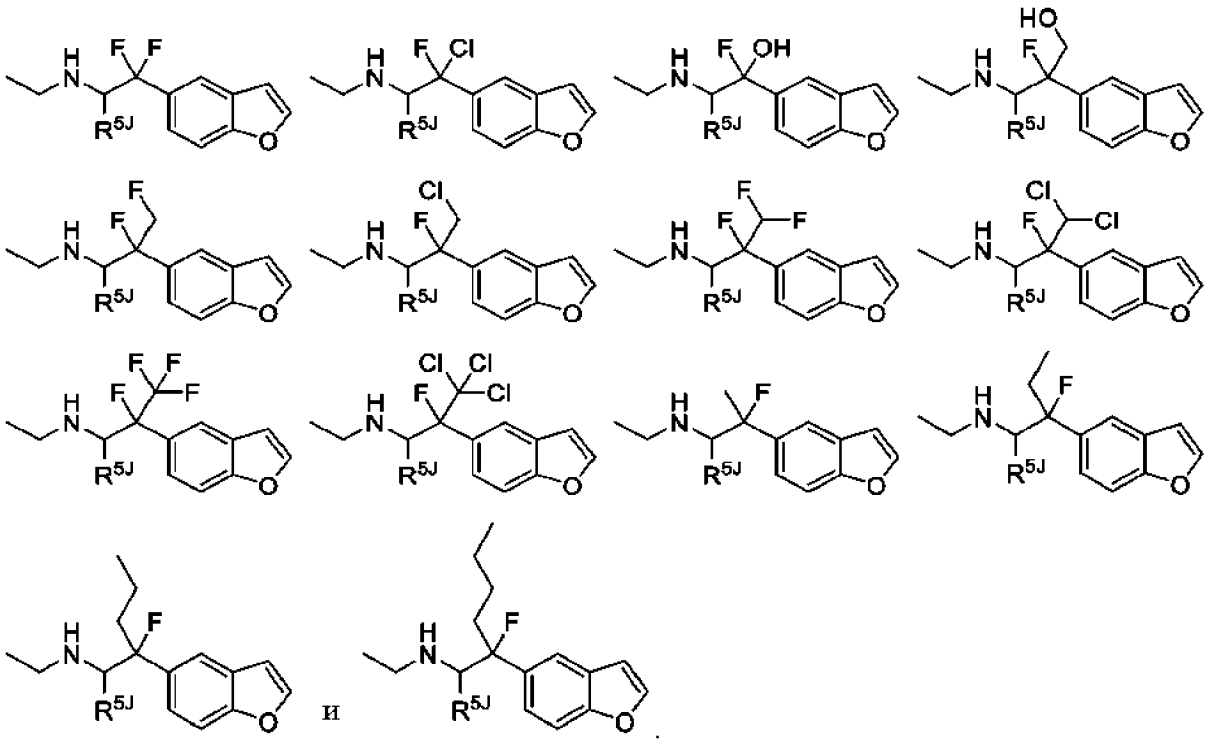
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



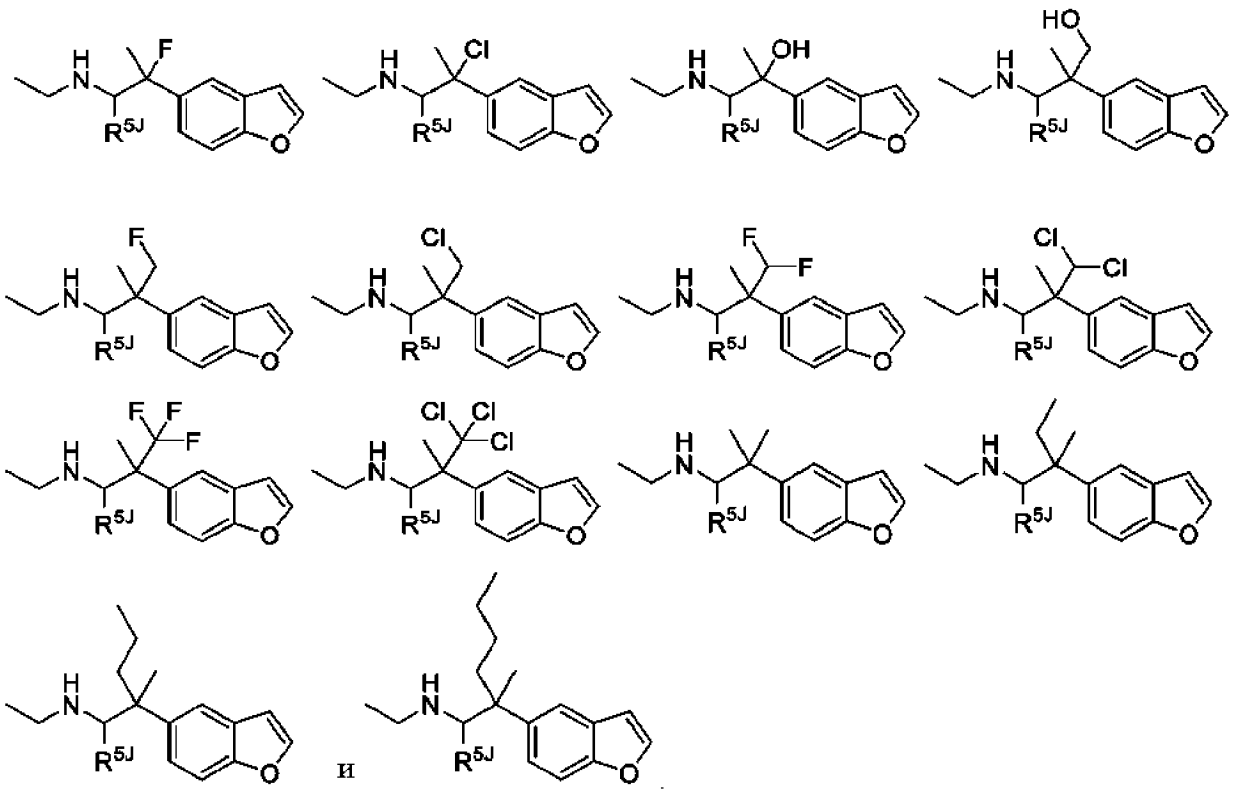
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



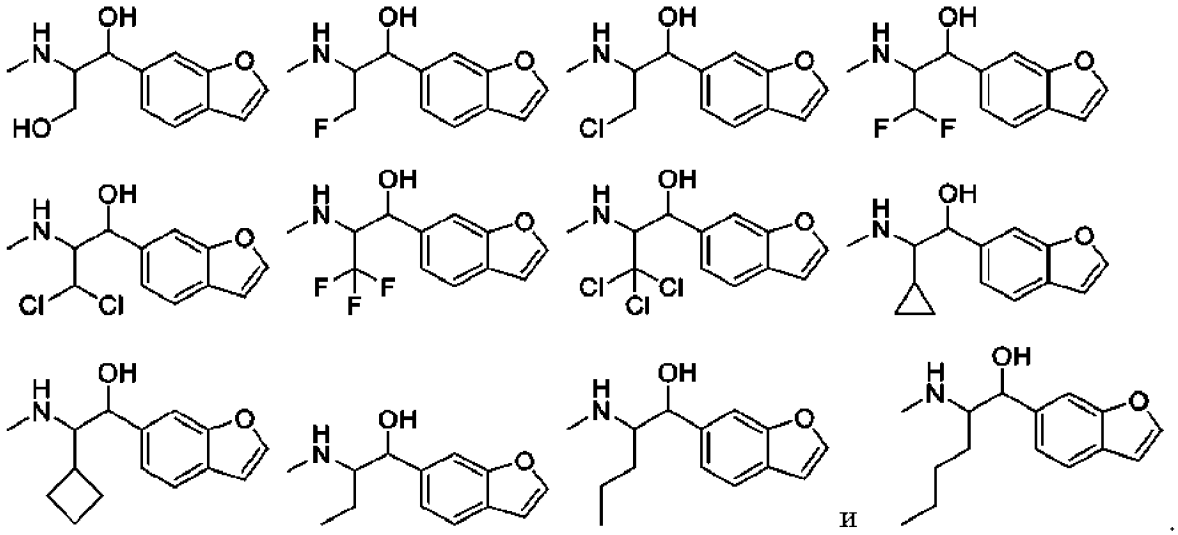
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

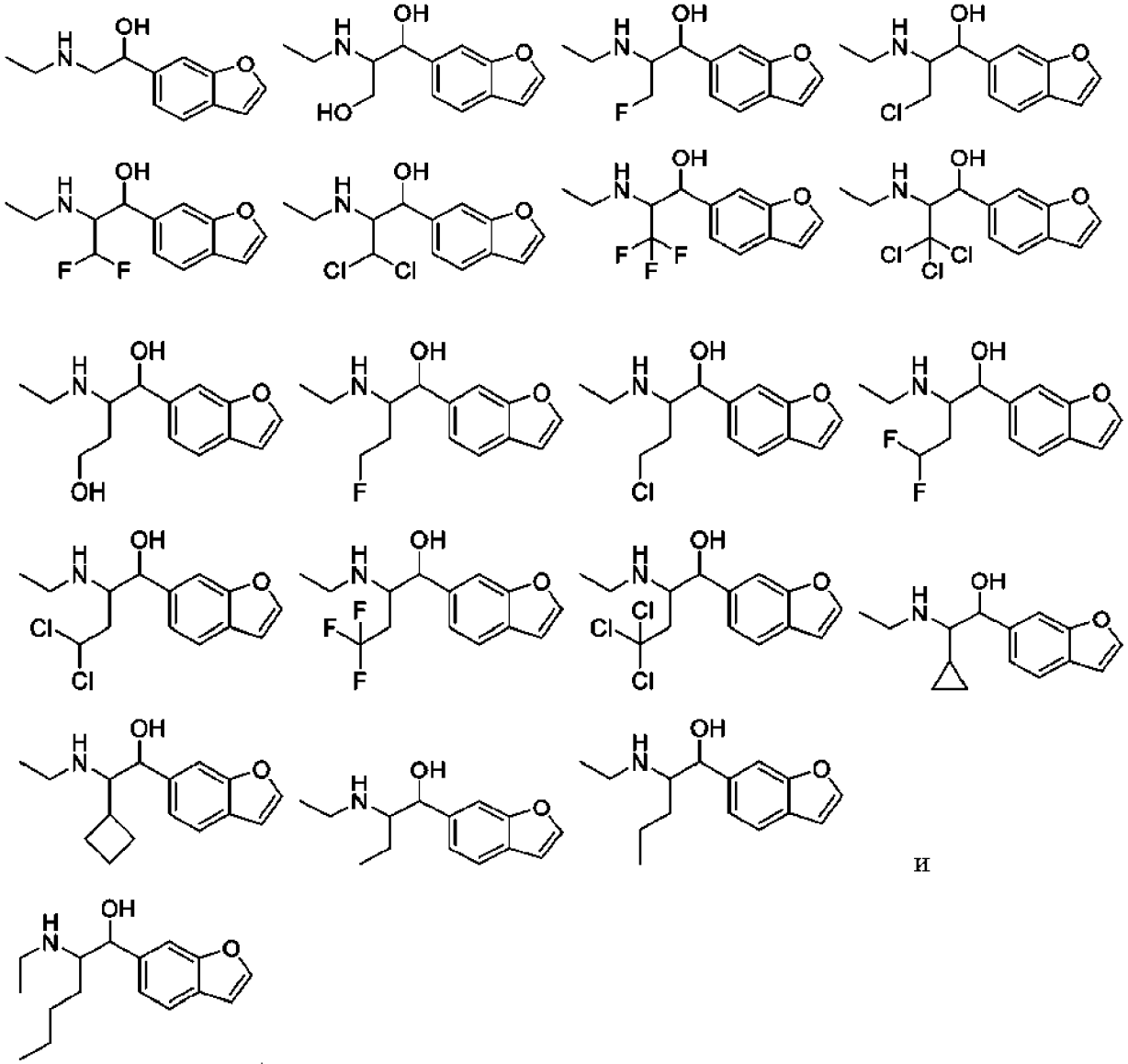


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



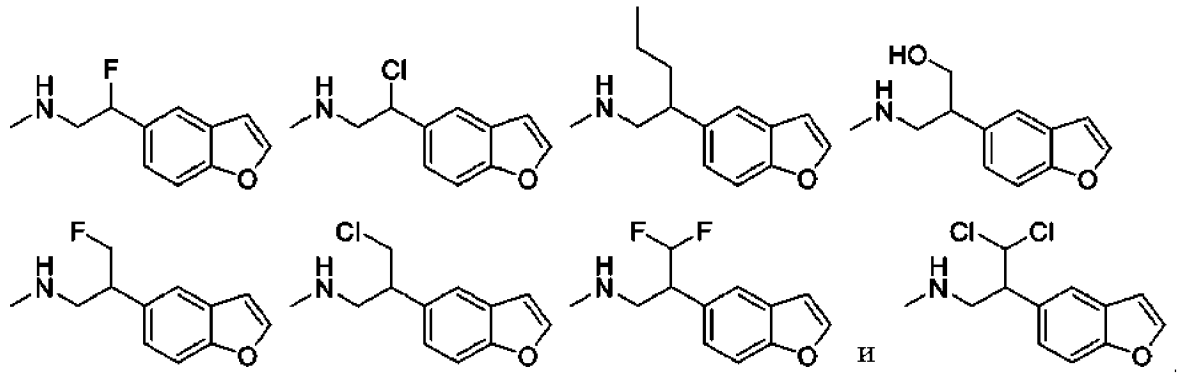
и

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

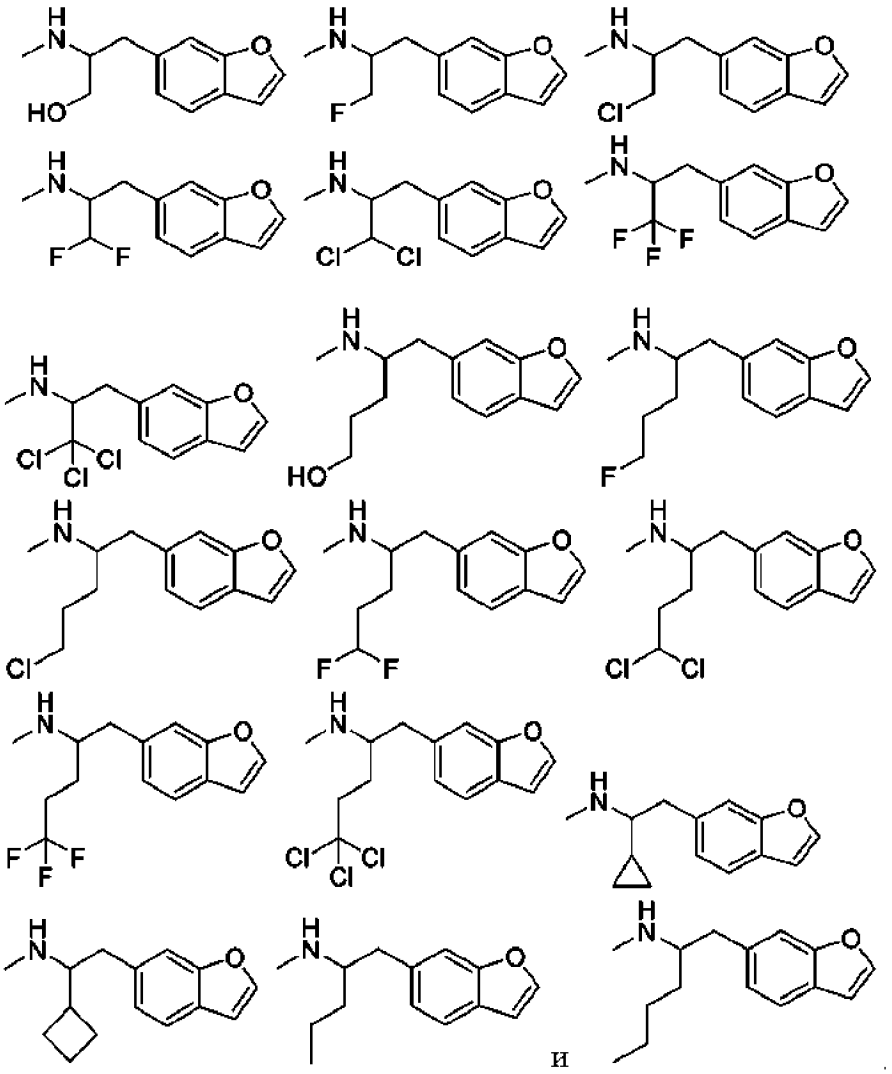


и

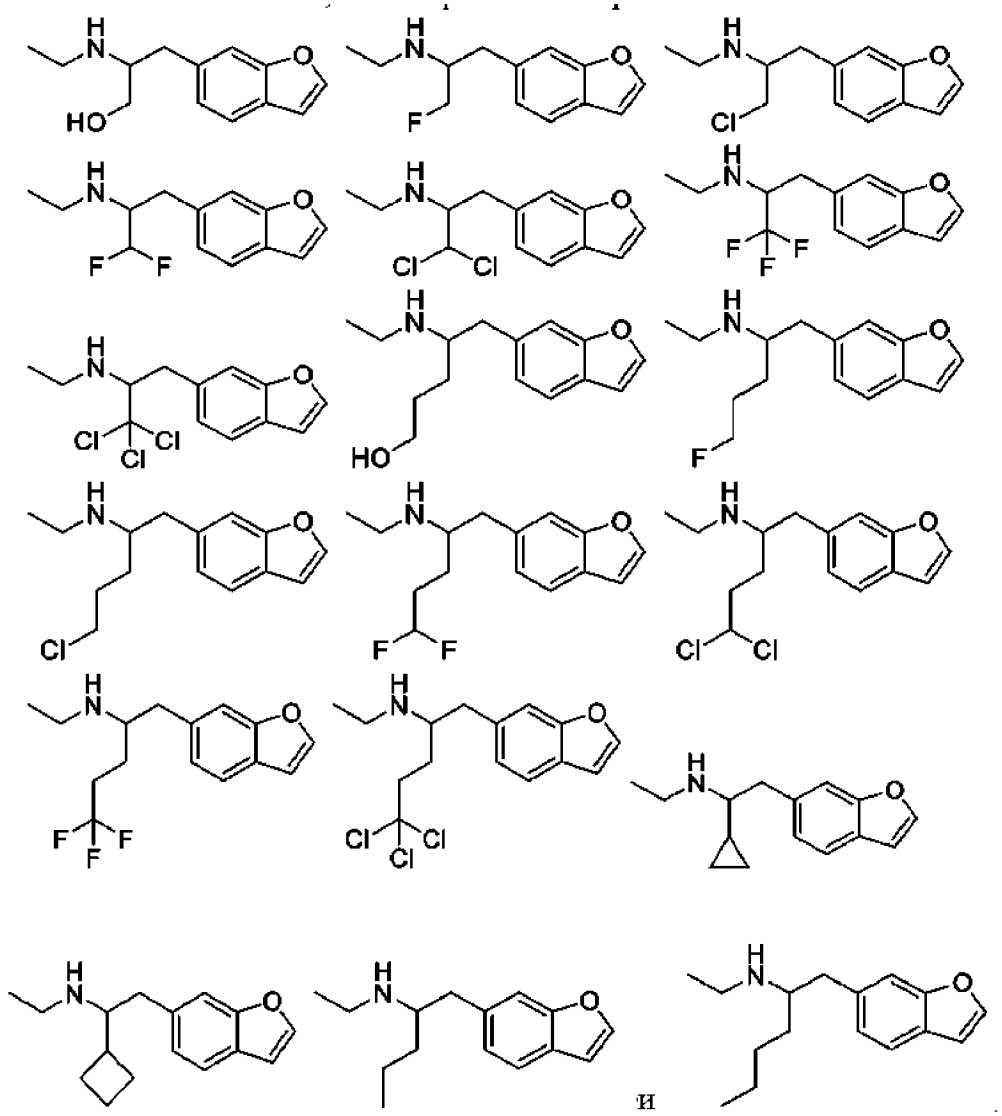
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

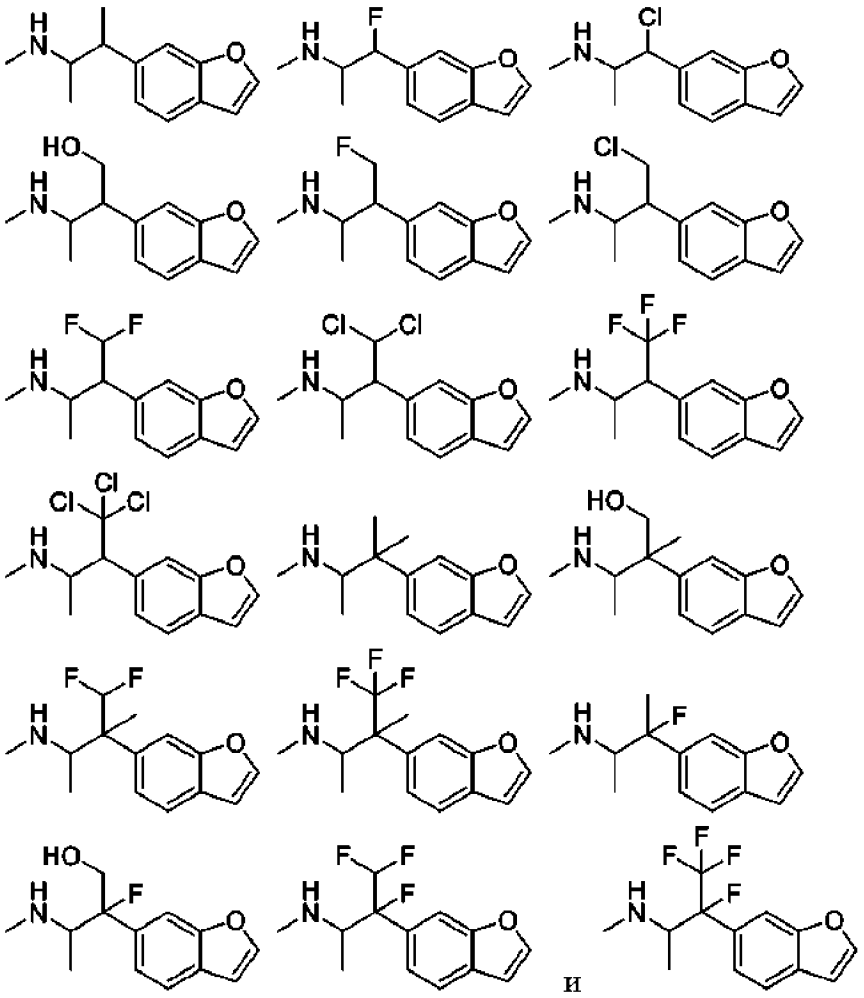


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



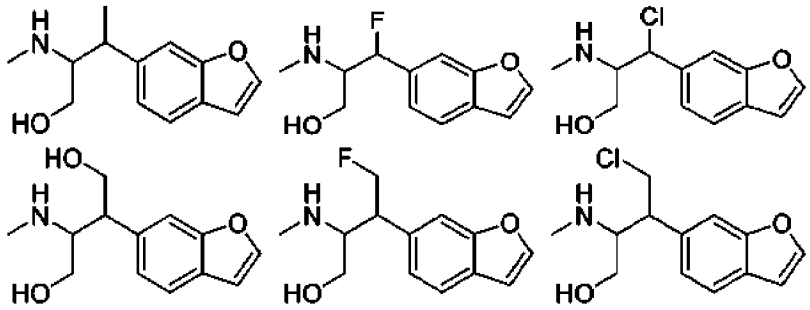
и

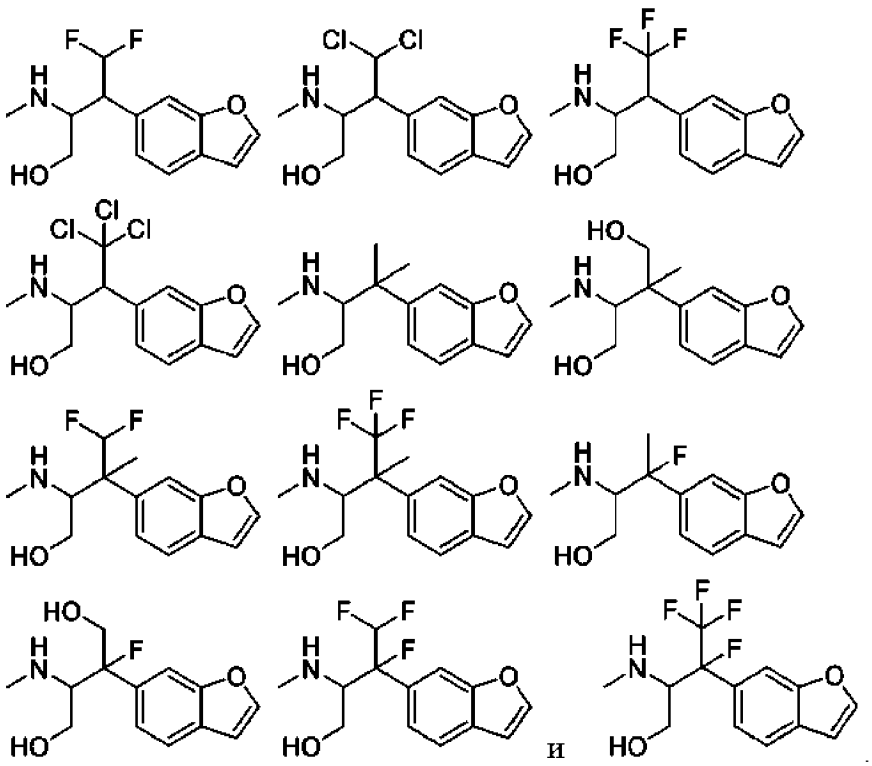
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



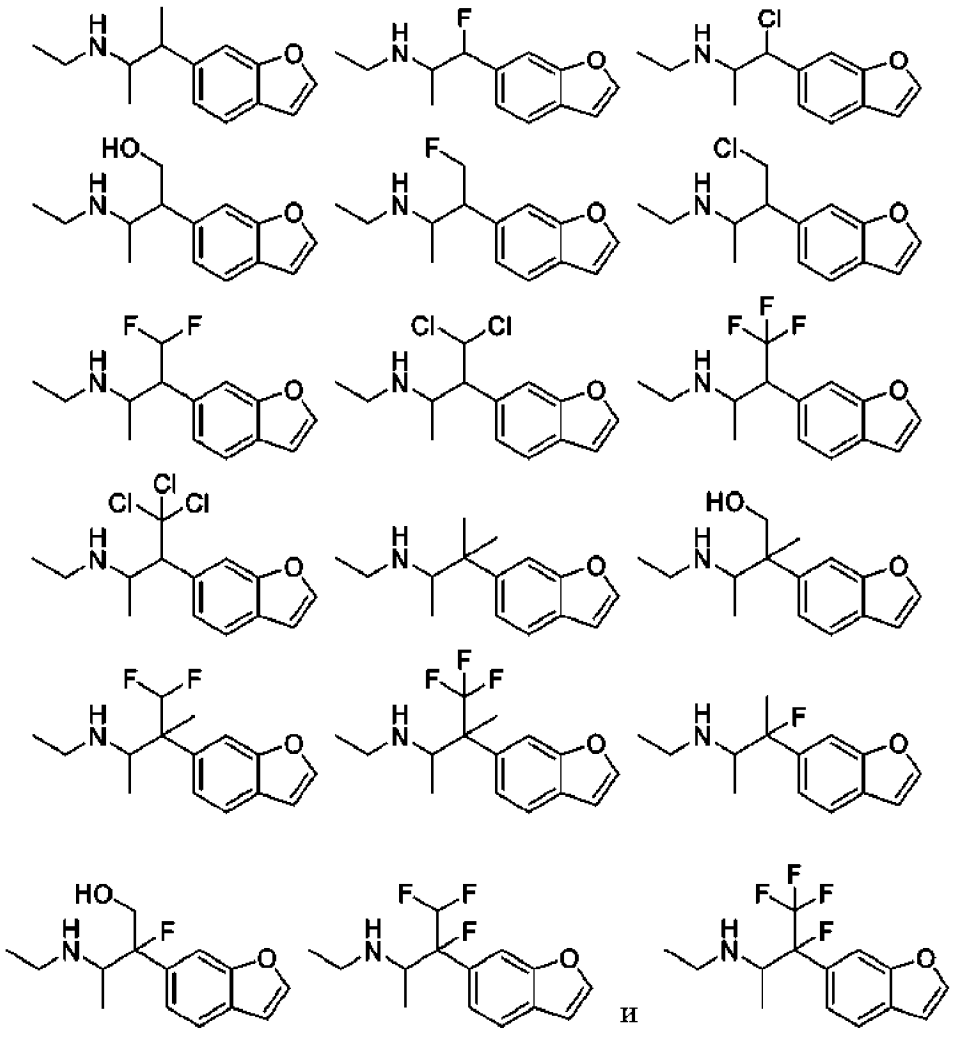
и .

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

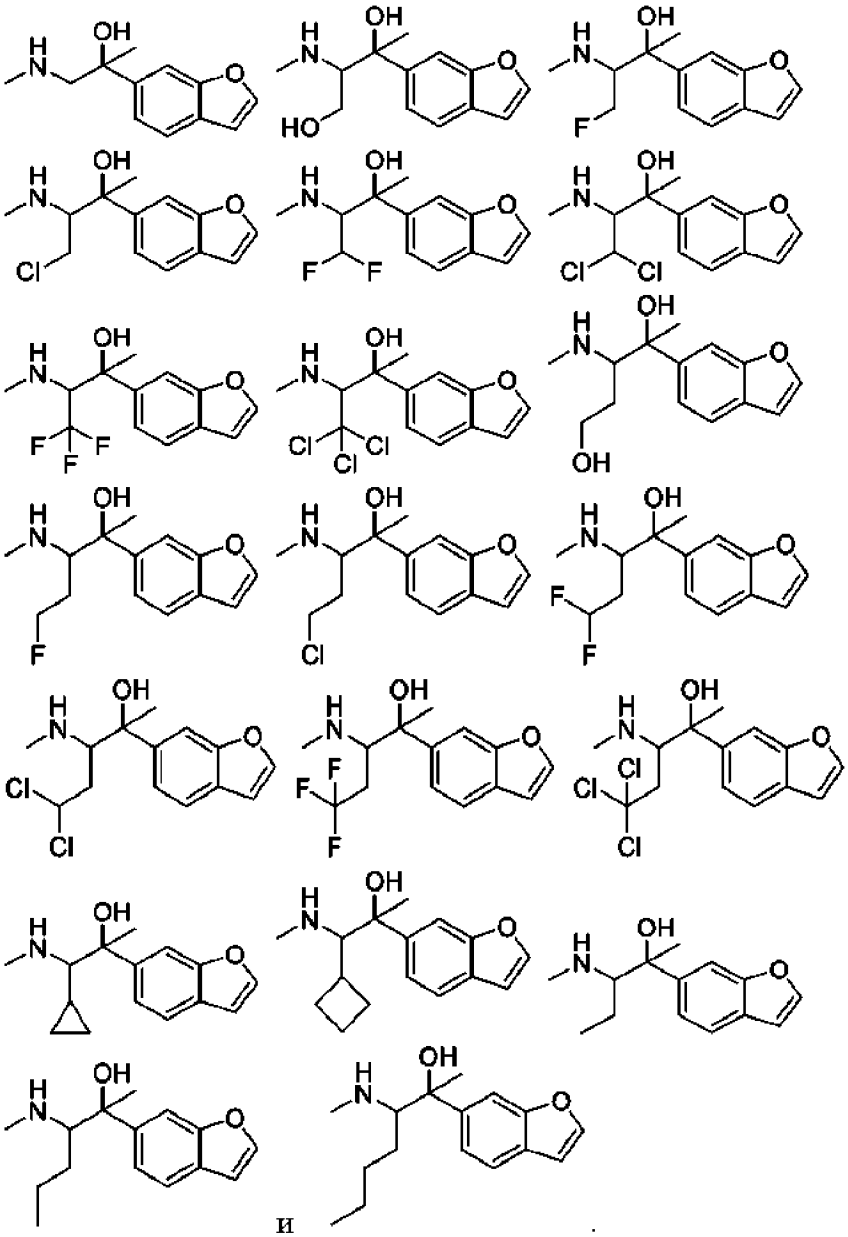




Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

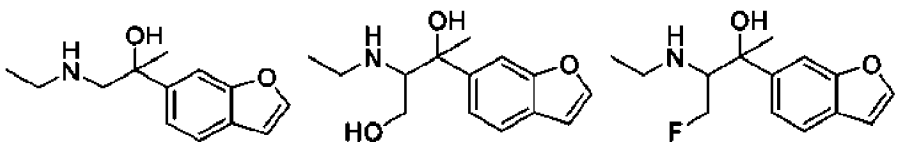


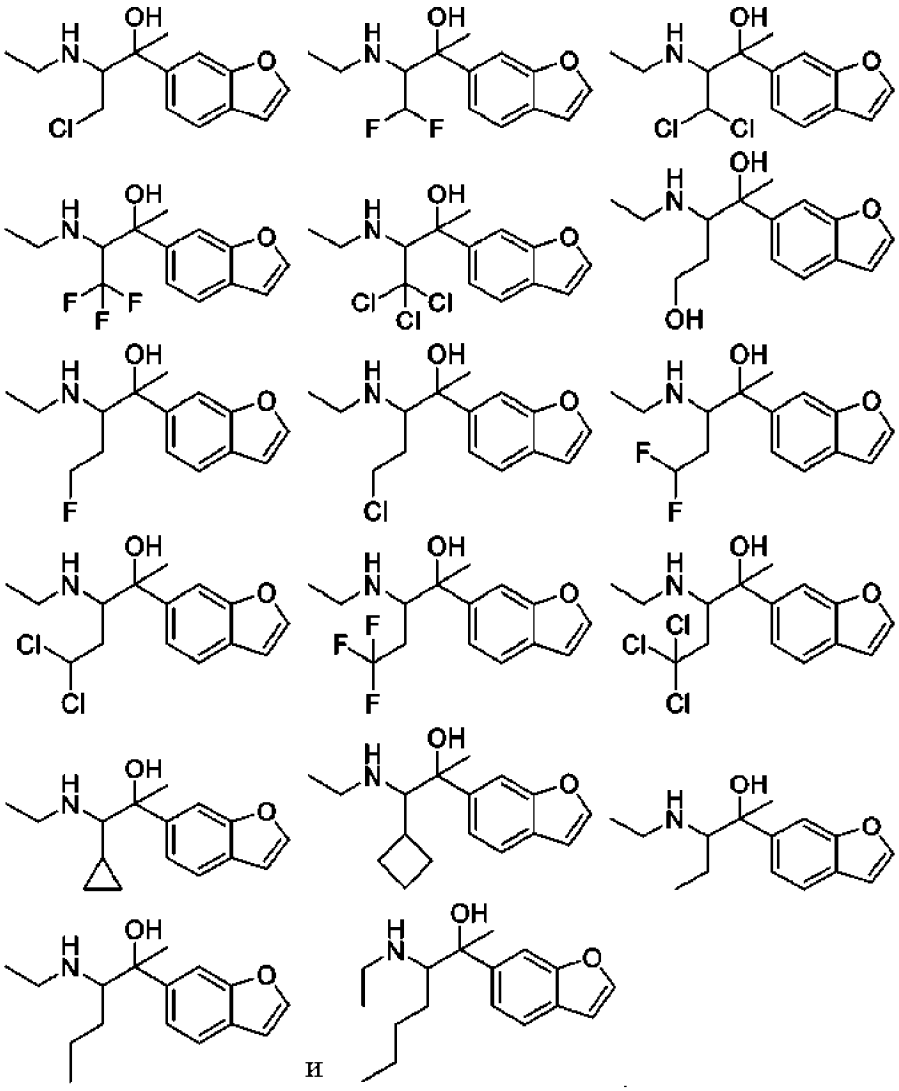
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



и .

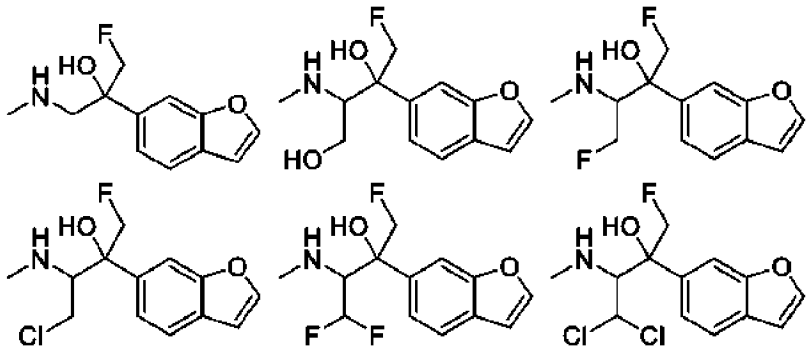
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

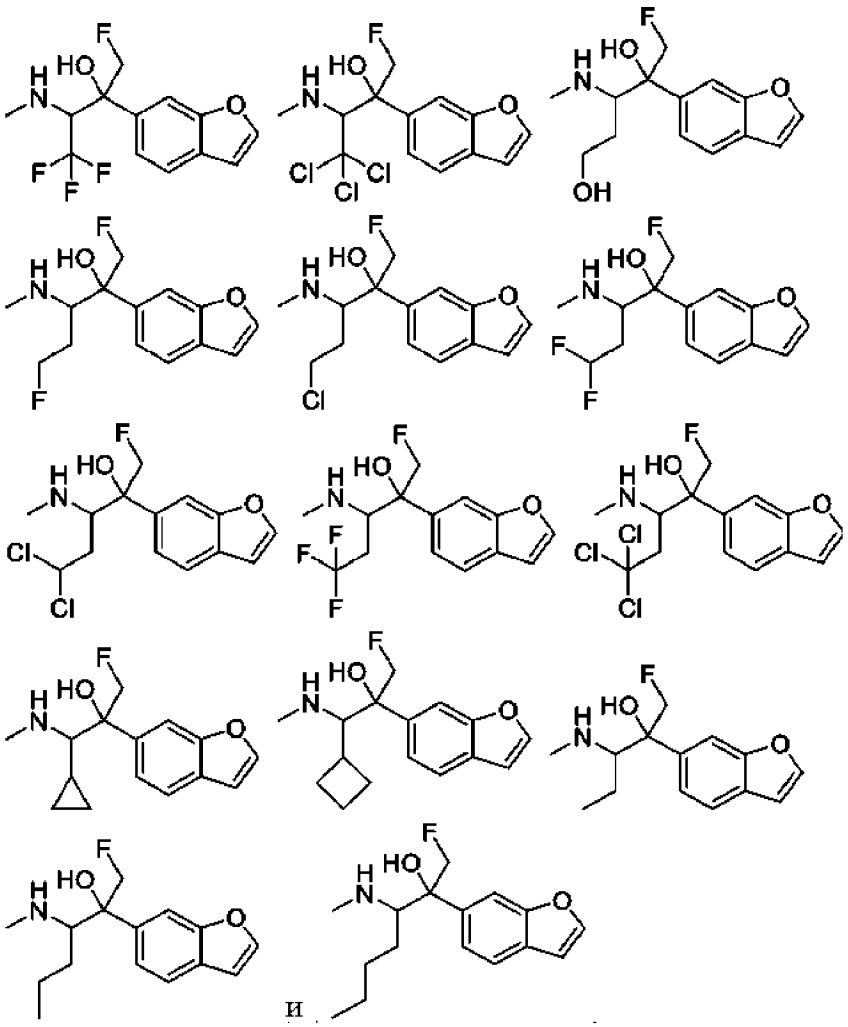




и

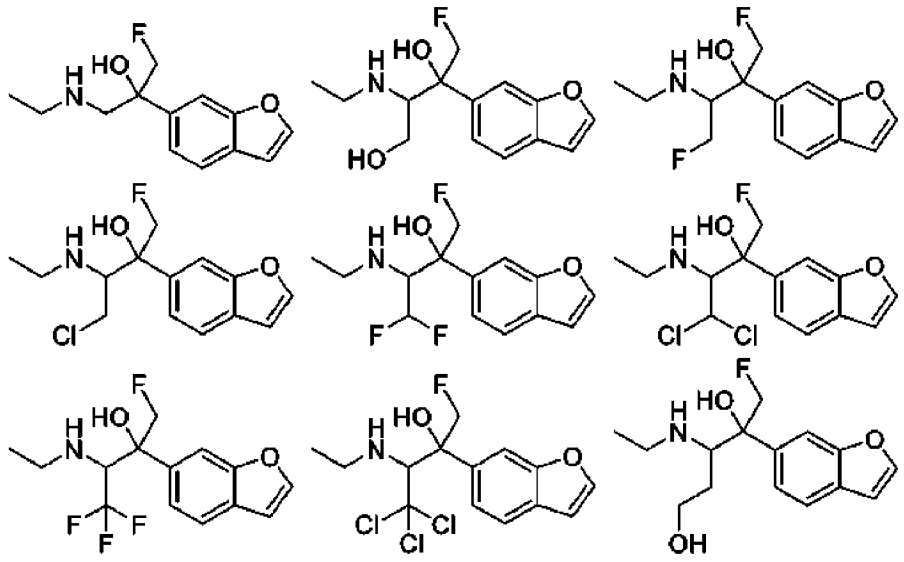
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

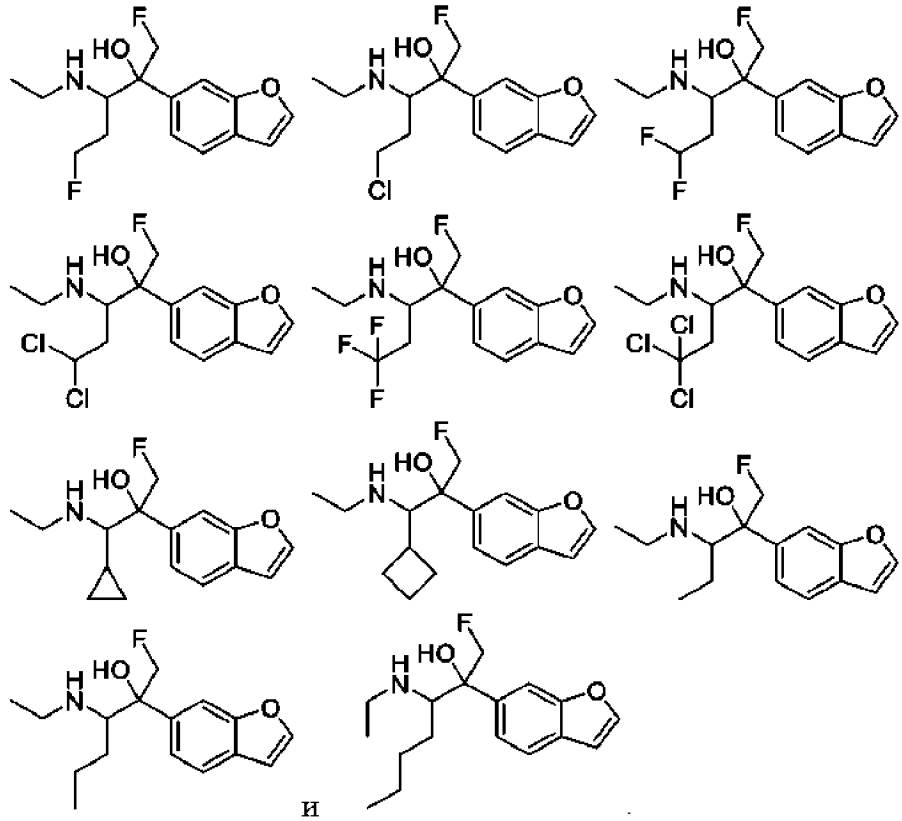




и

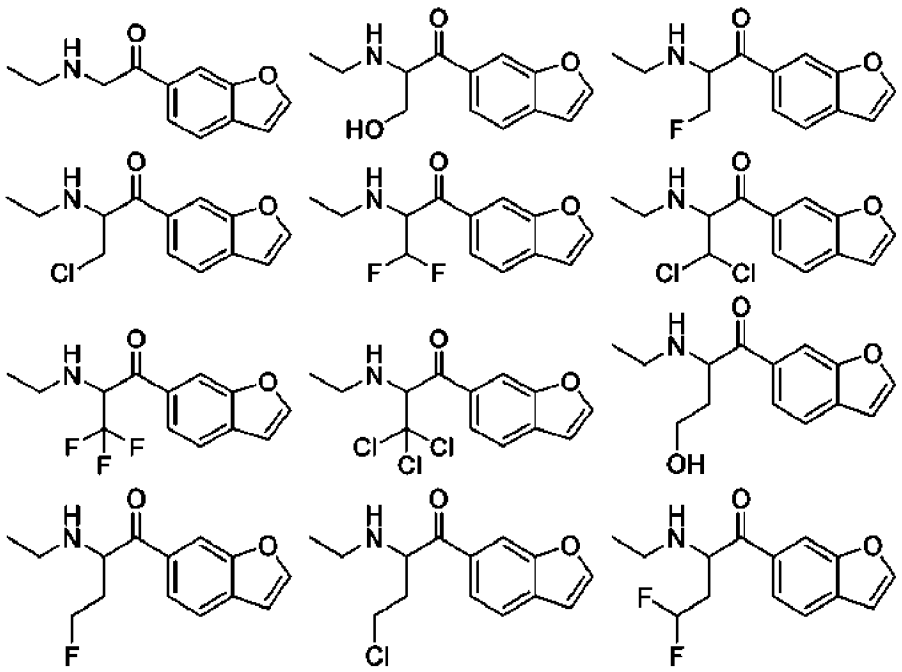
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

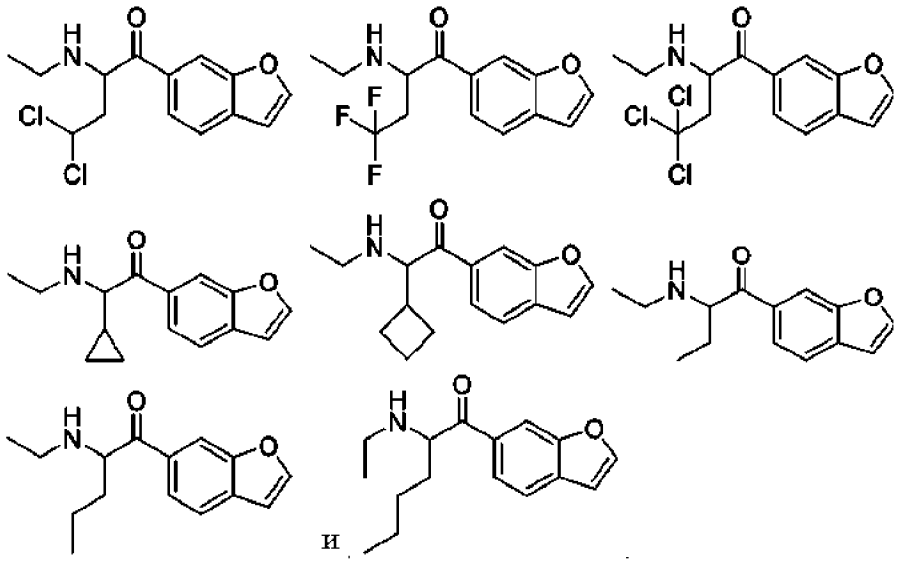




и

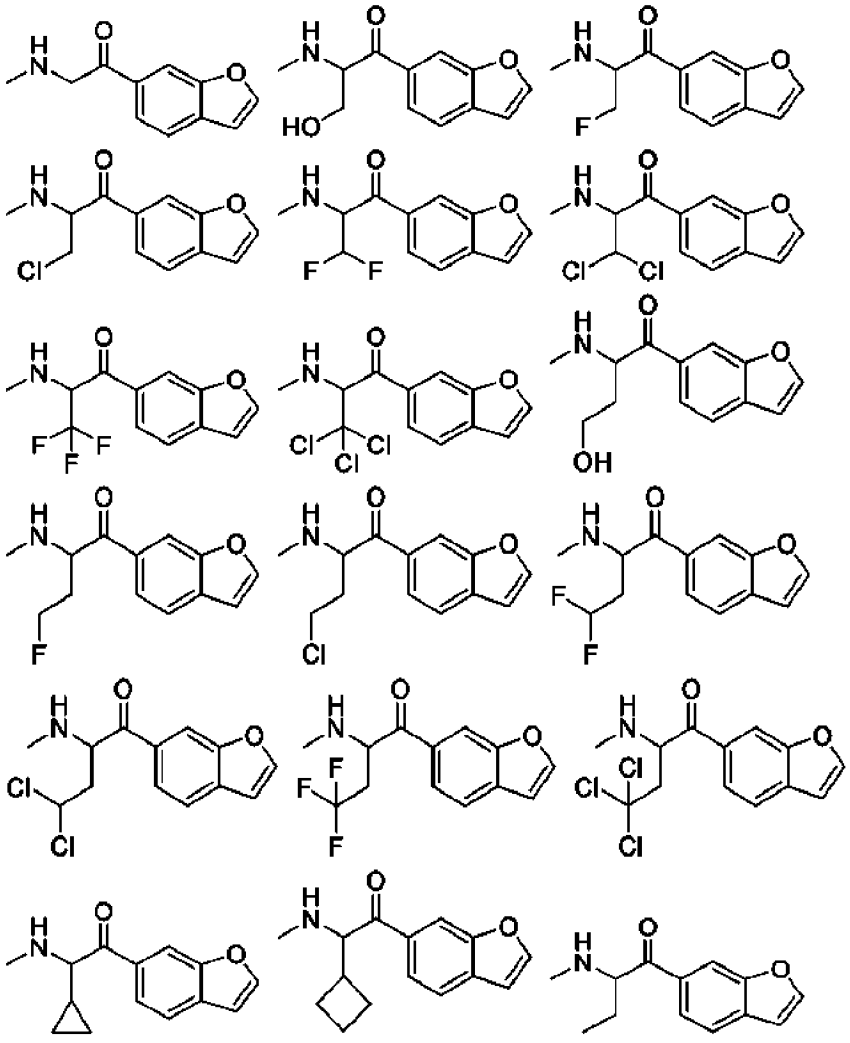
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

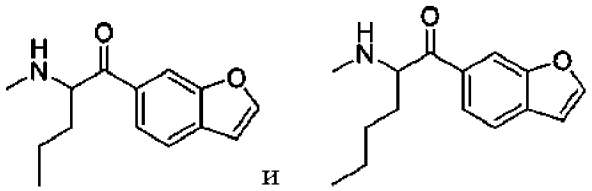




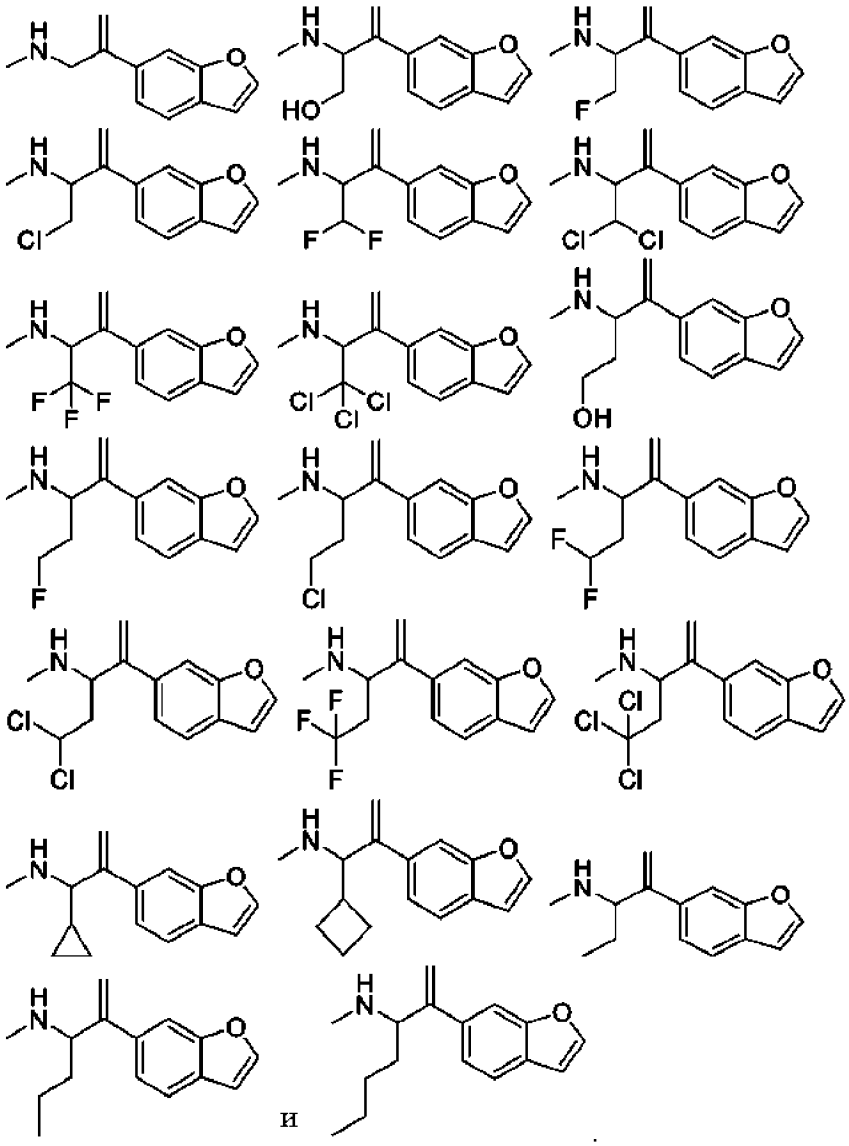
и

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

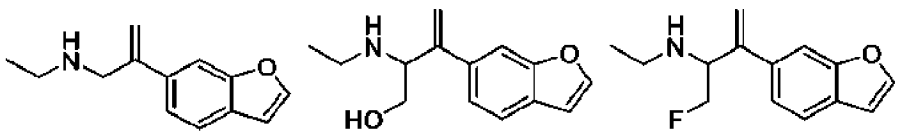


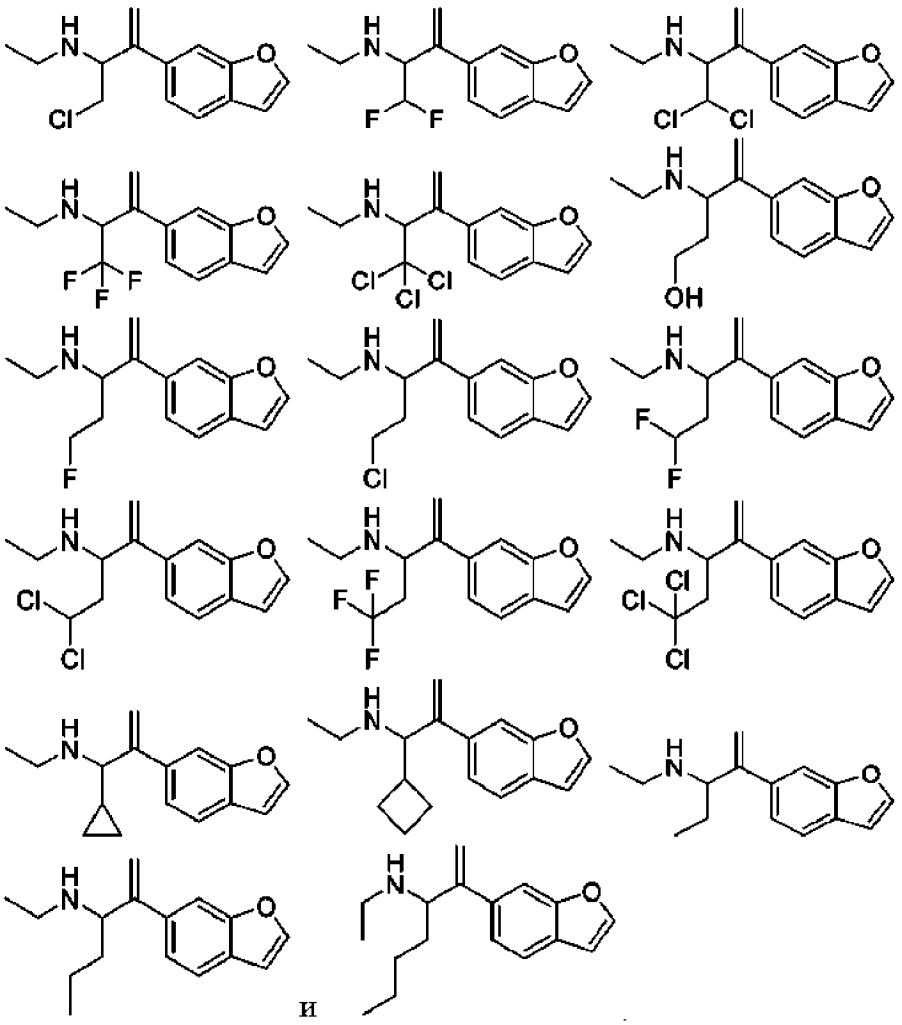


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



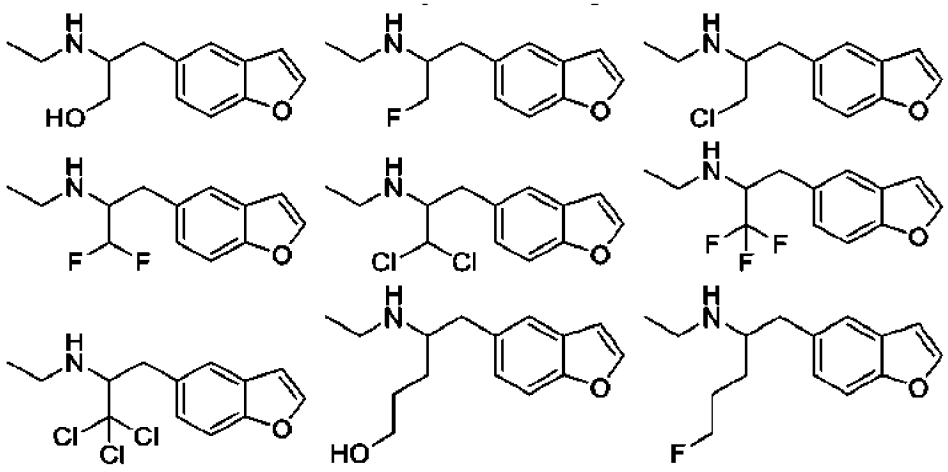
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

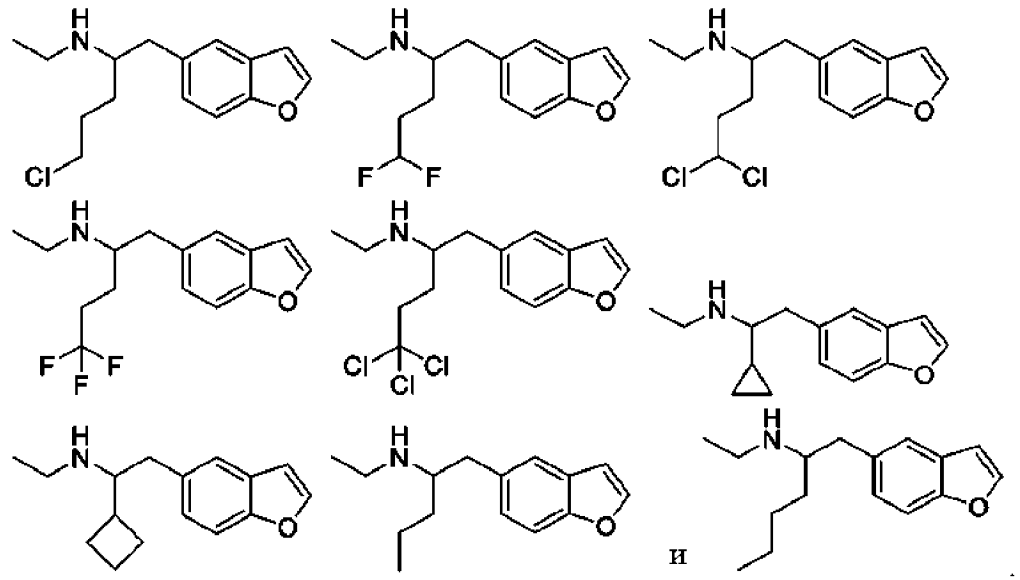




и

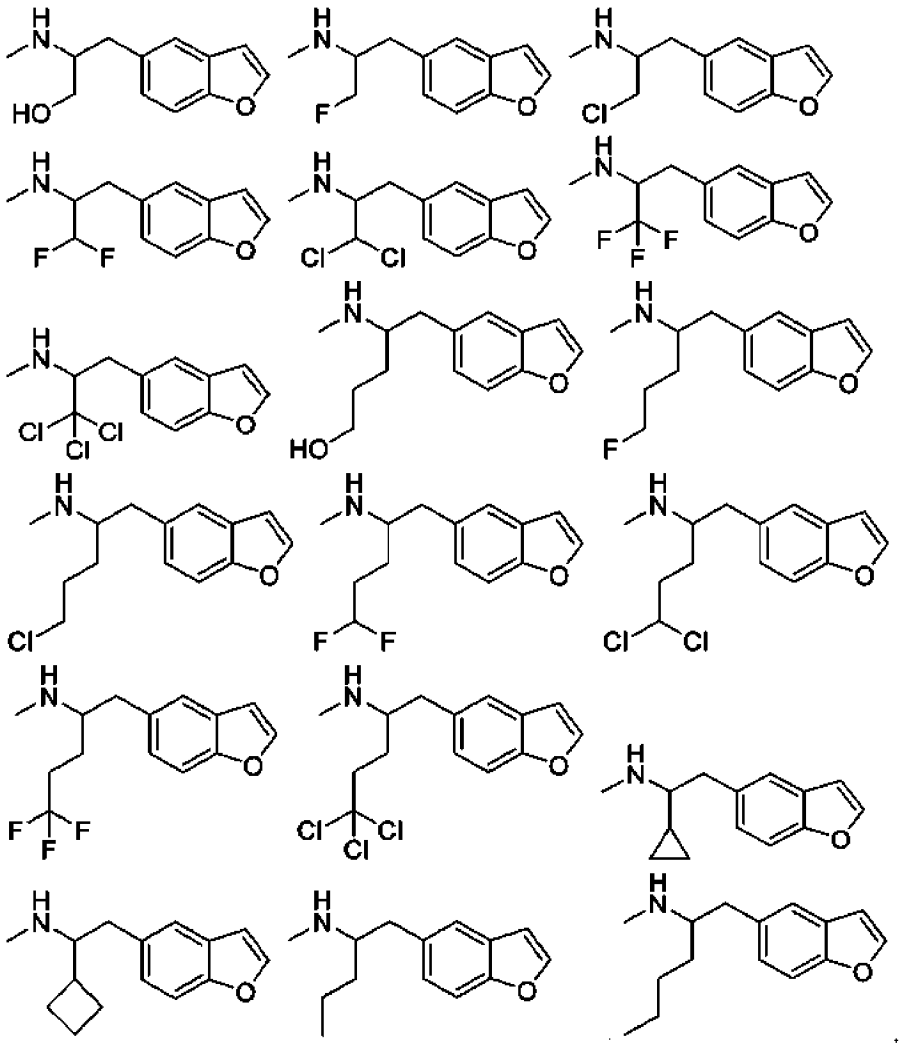
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



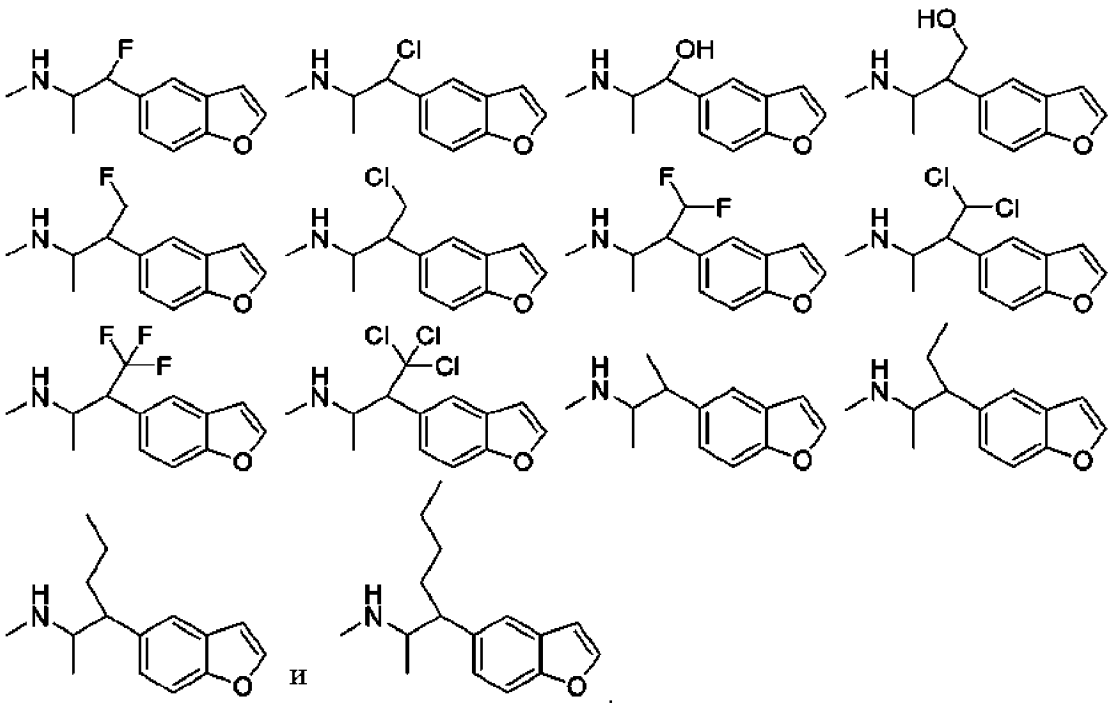


и

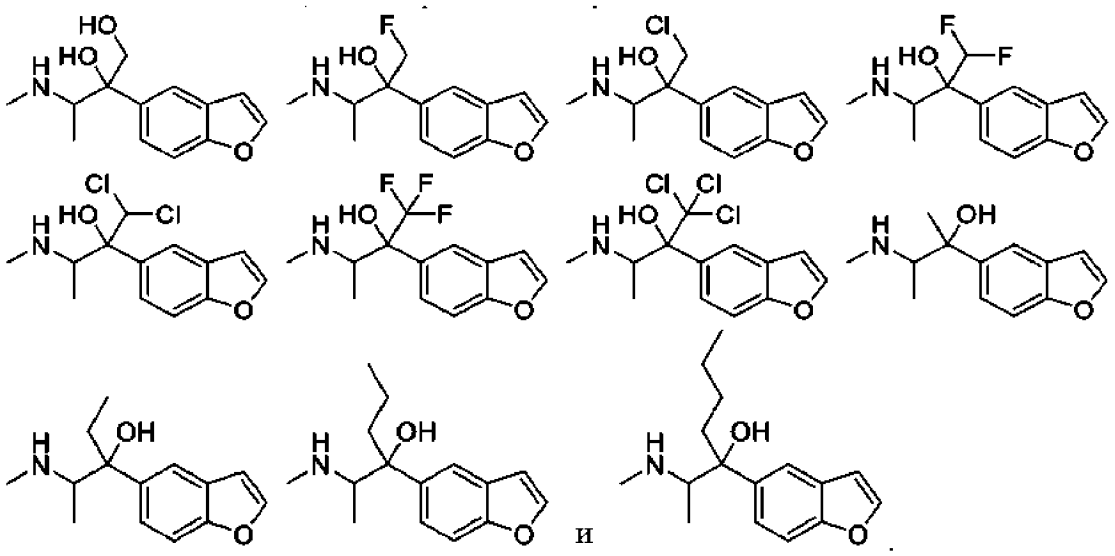
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



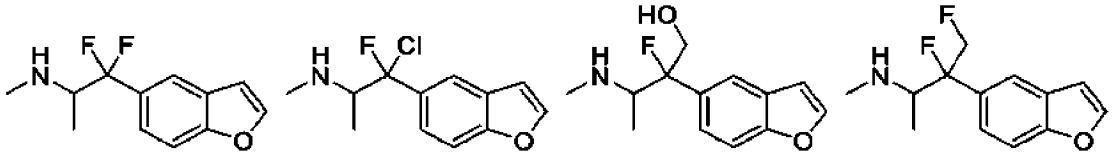
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

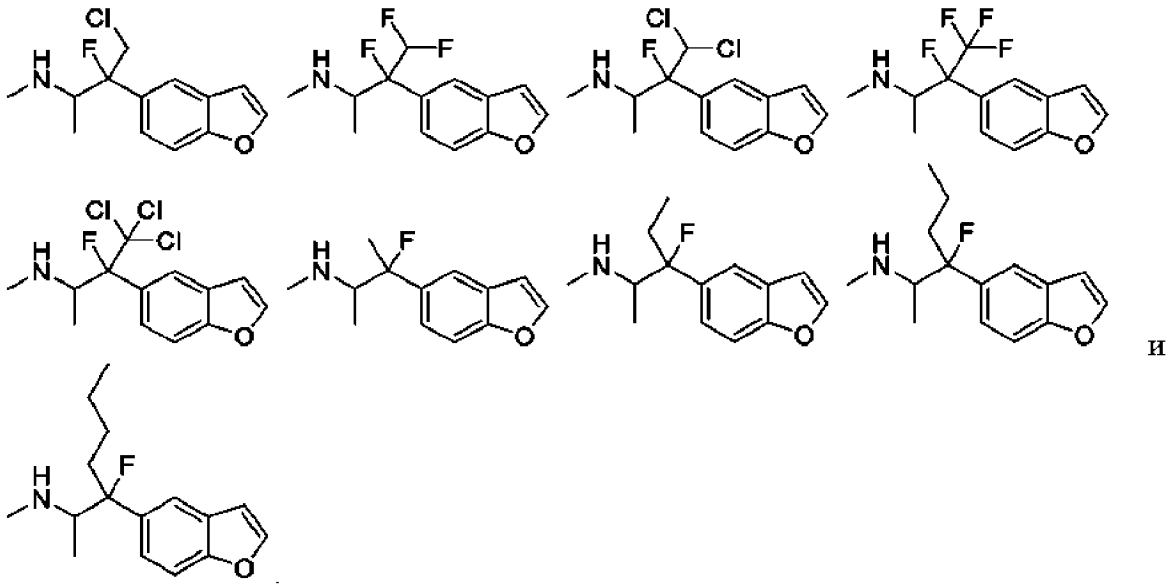


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



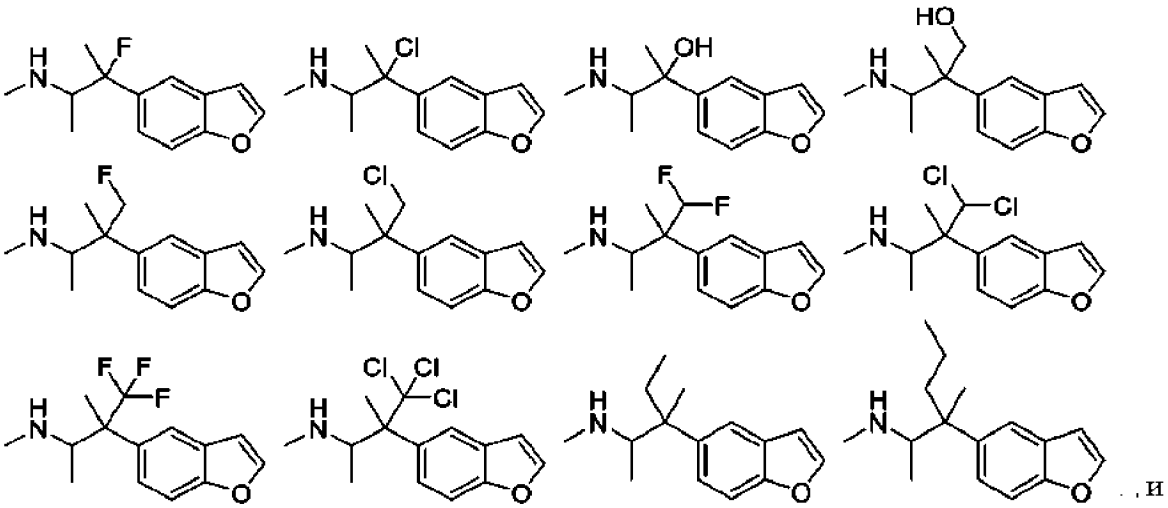
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



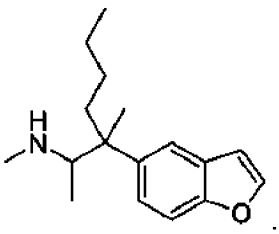


и

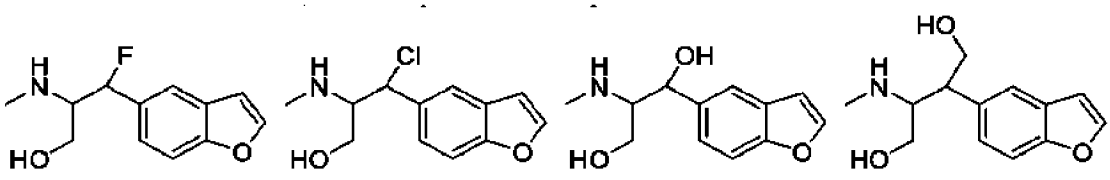
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

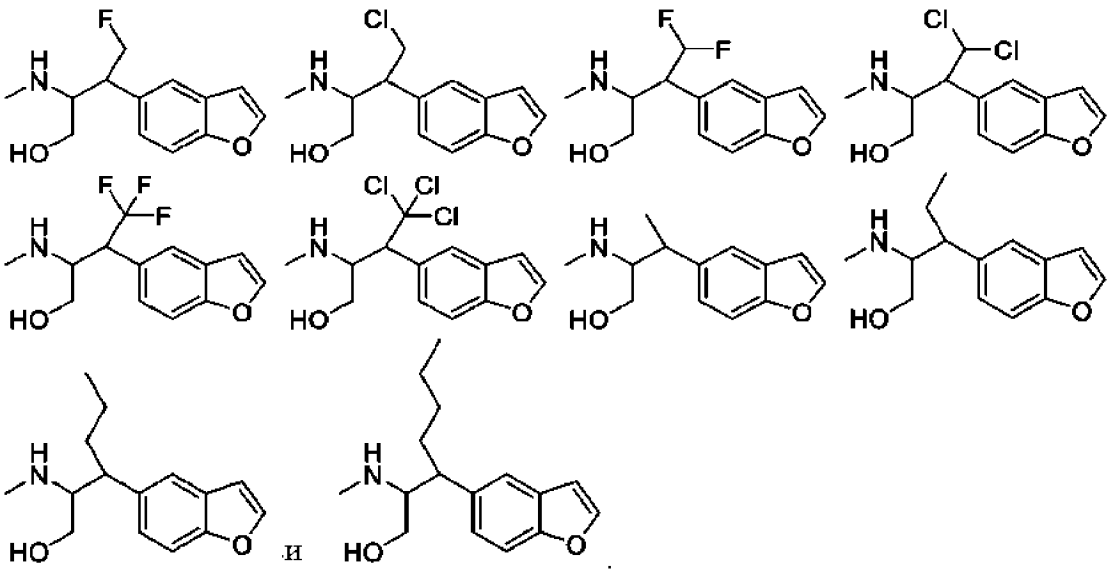


, и

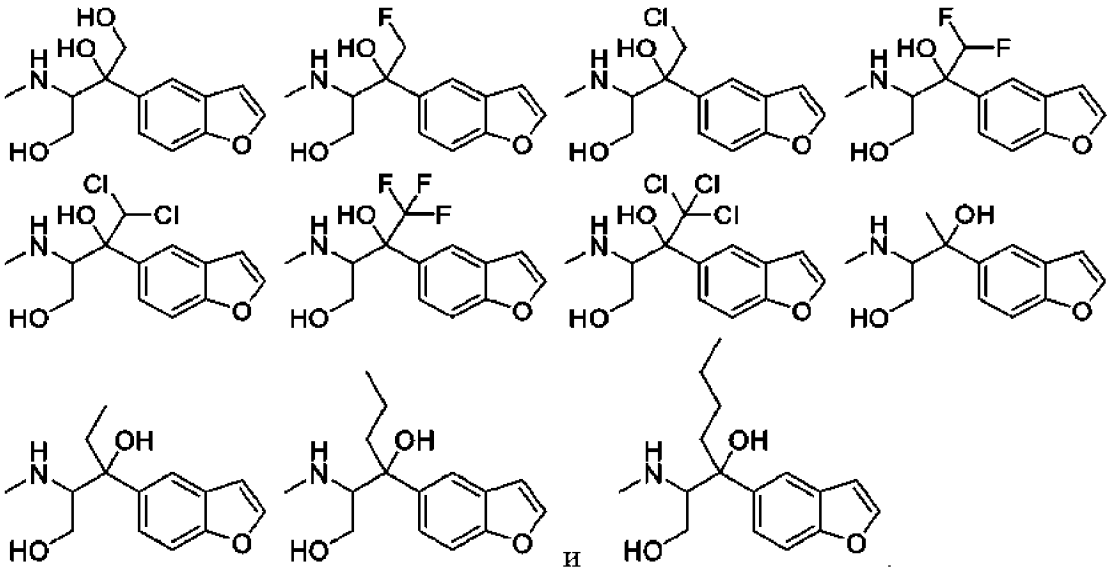


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

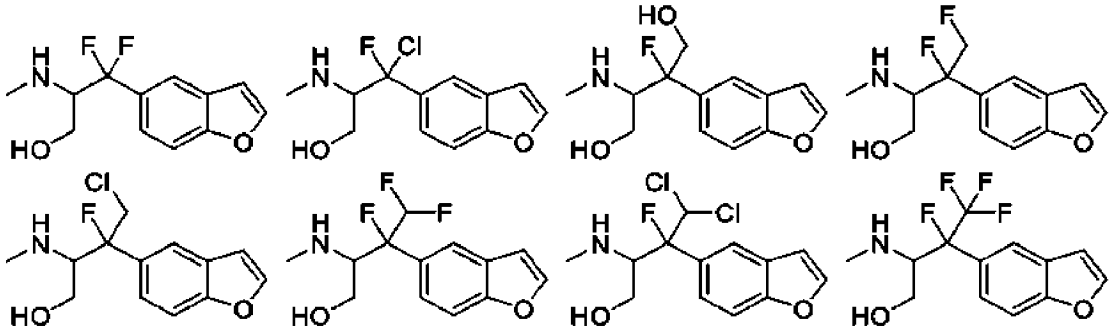


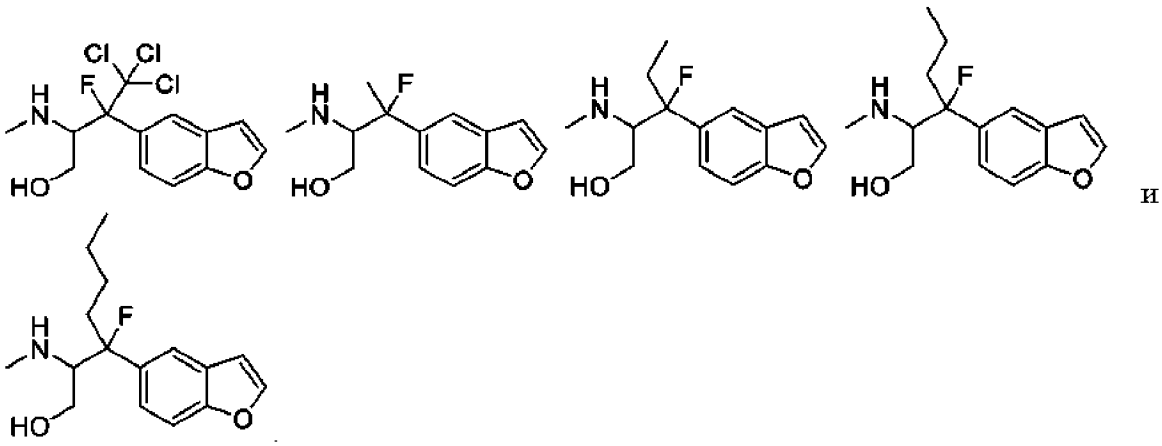


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

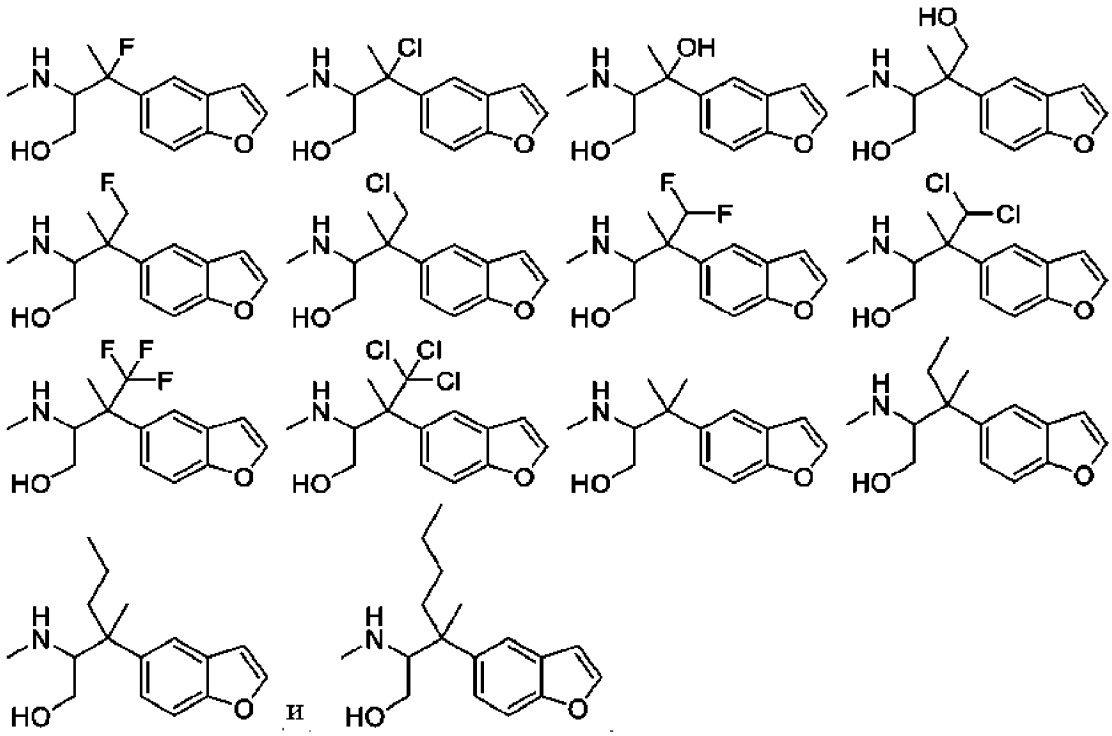


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

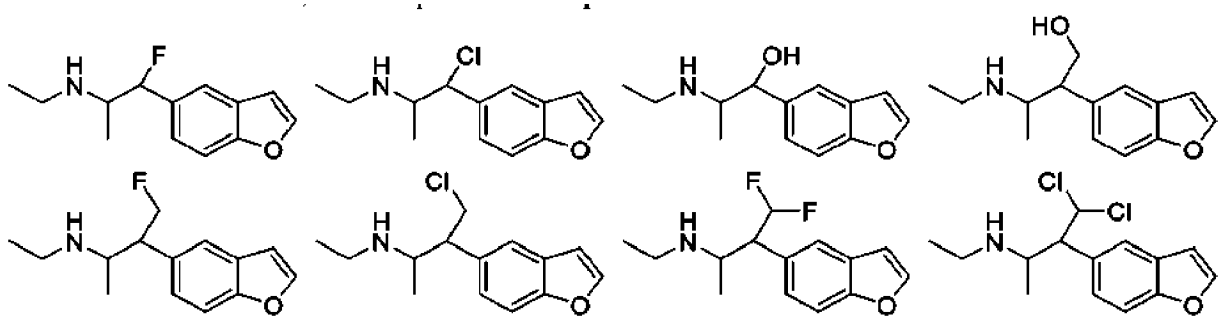


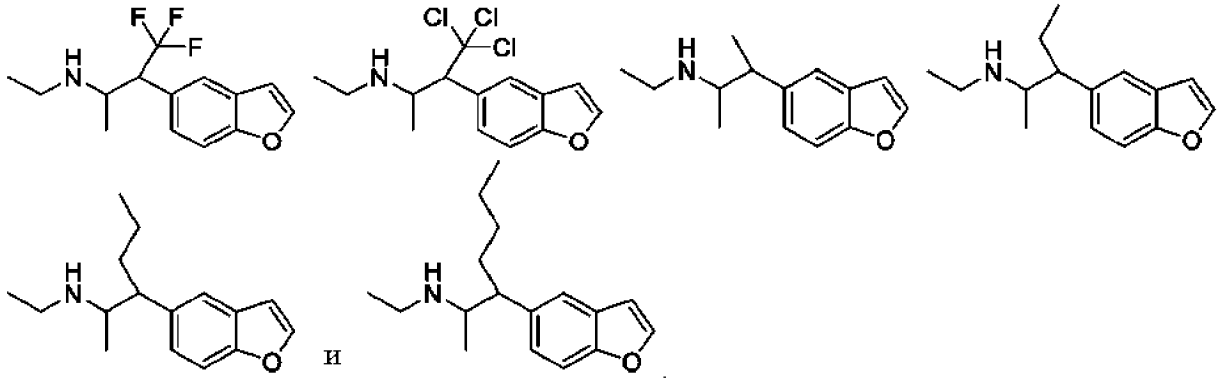


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

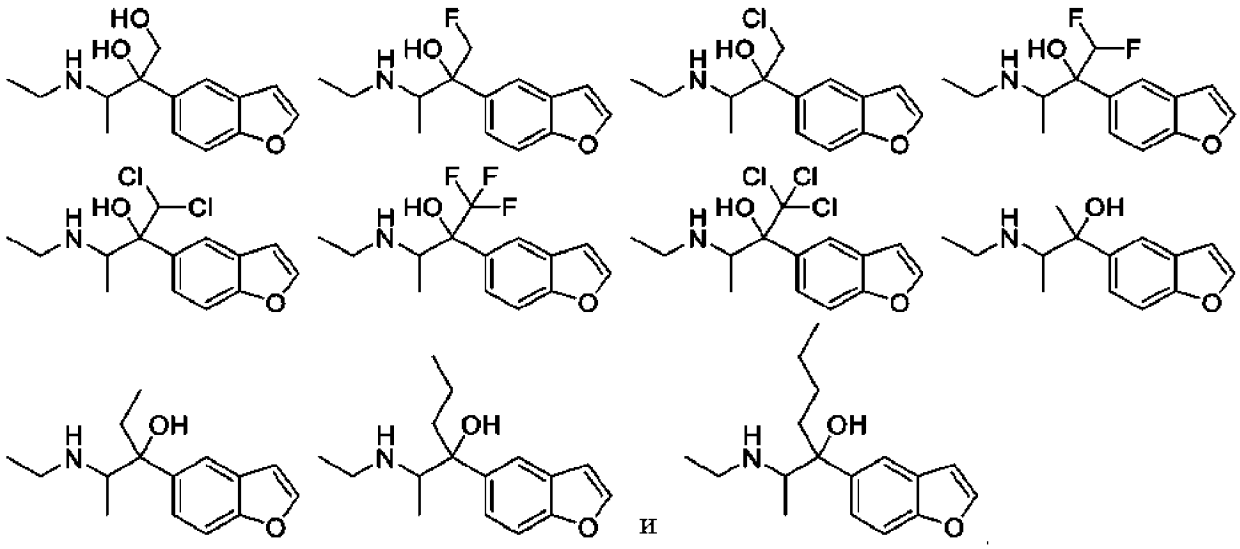


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

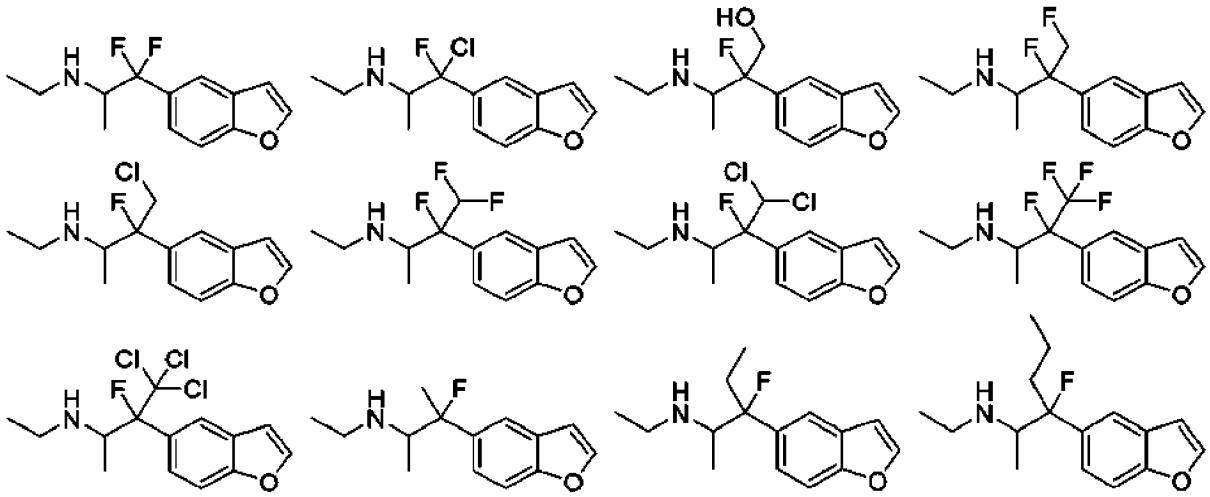


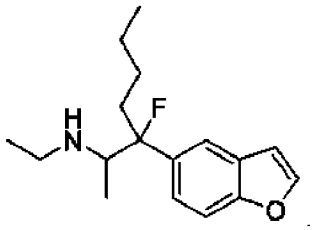


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

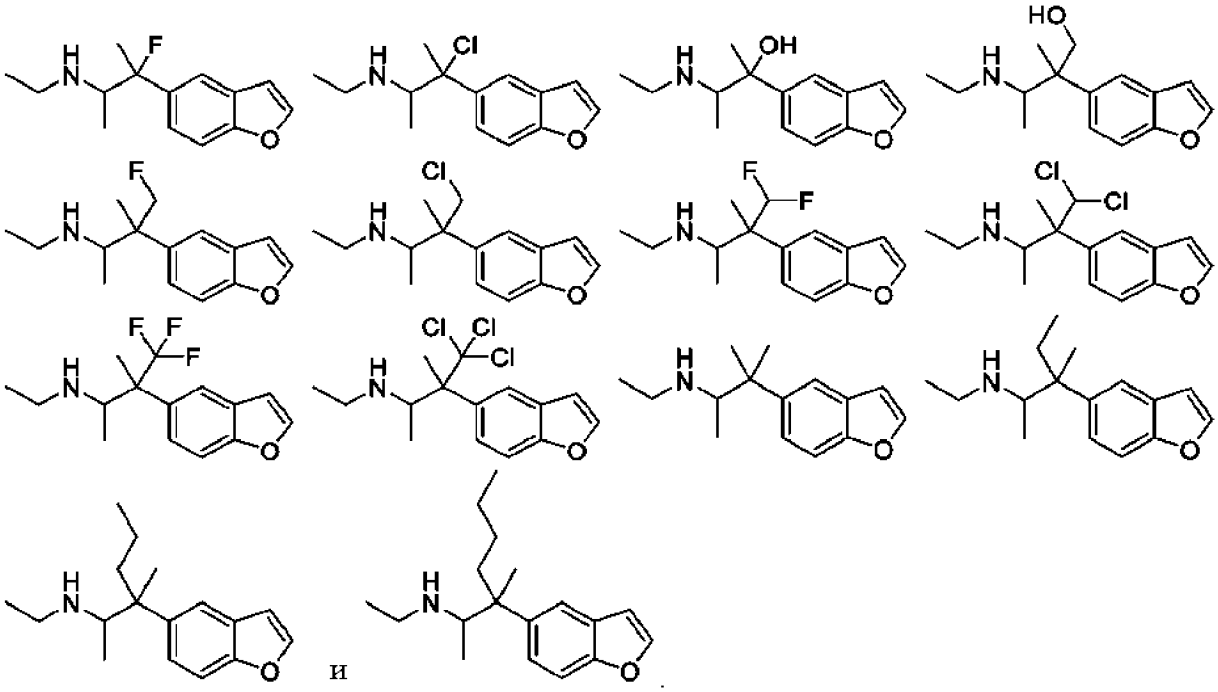


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

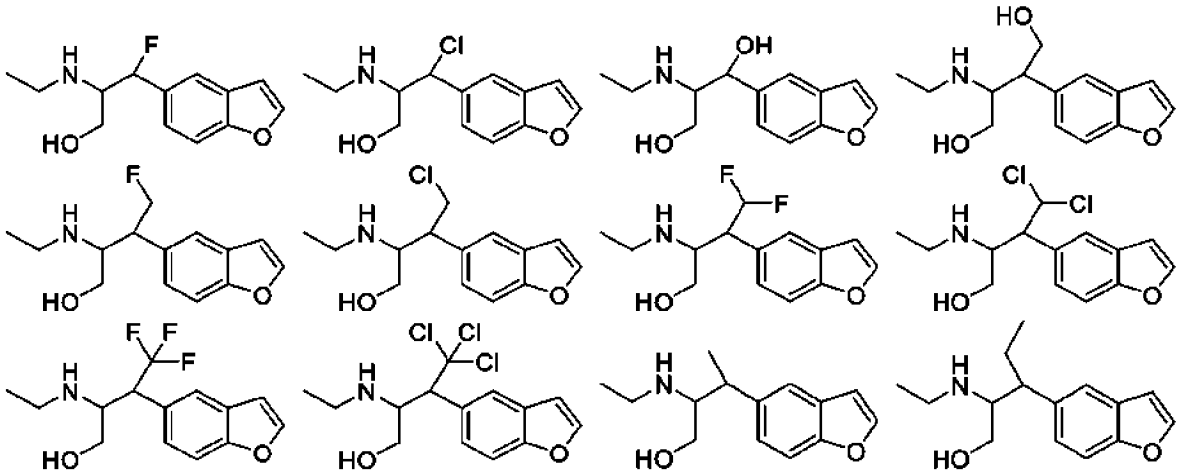


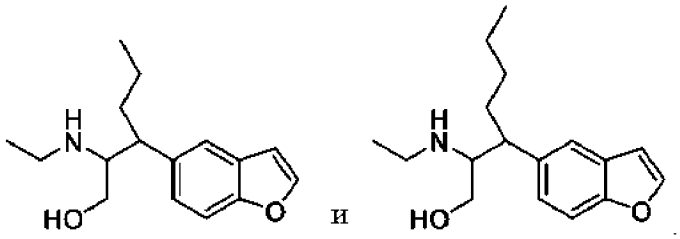
и 

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

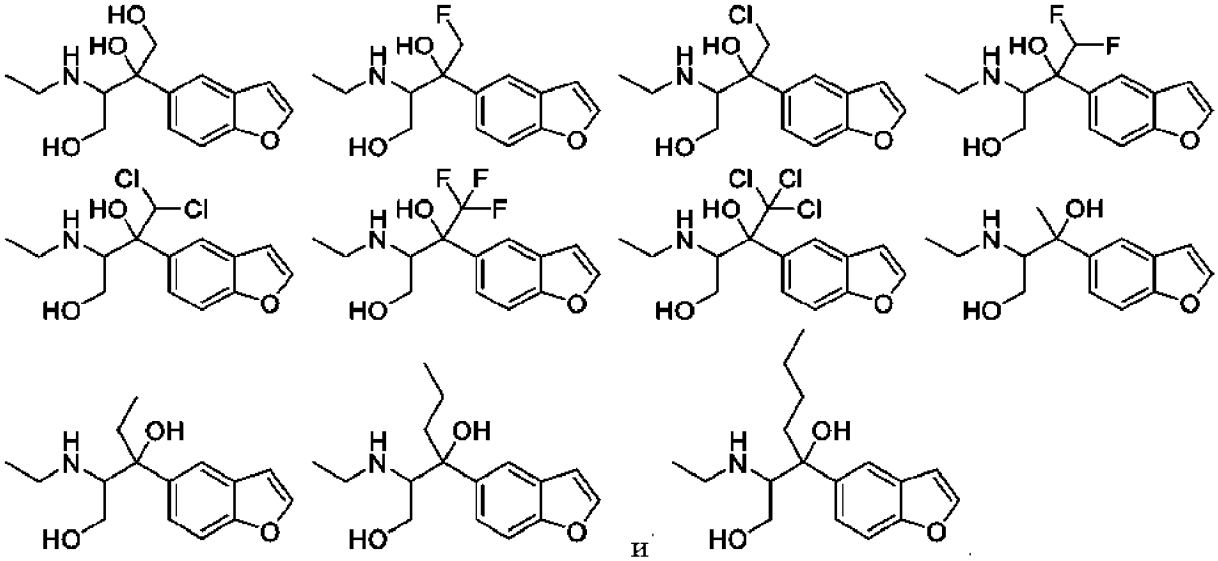


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

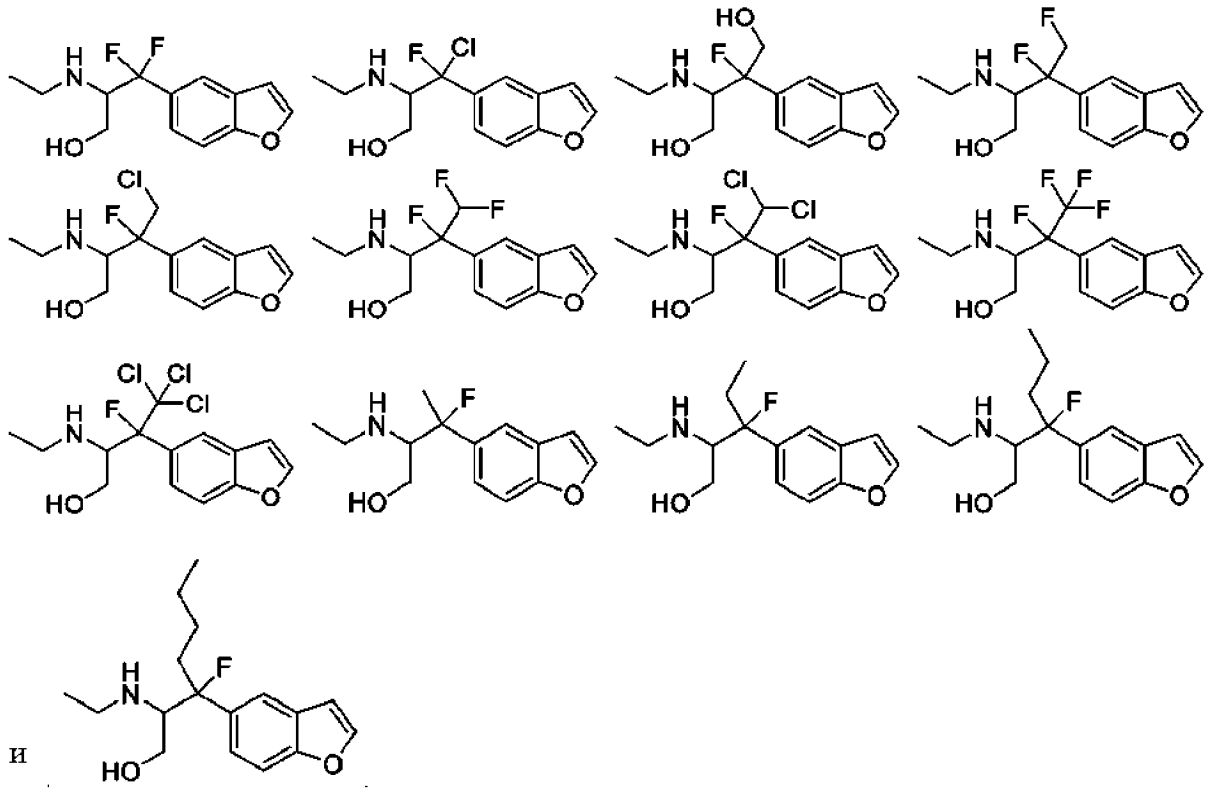




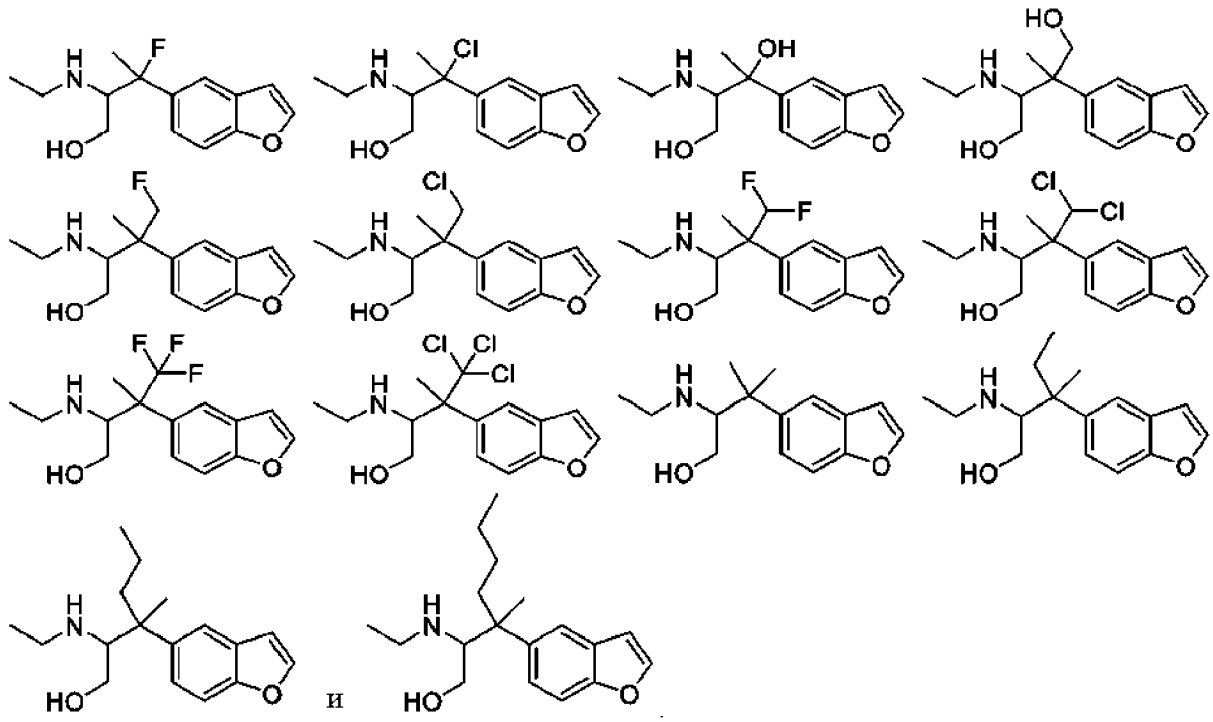
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



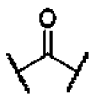
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



и

Определенные соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кетонную форму и их смеси. Соответственно, химические структуры, которые проиллюстрированы в настоящем документе, охватывают все возможные таутомерные формы проиллюстрированных соединений. Кето-енольная таутомерия, например, представляет собой обратимый перенос атома водорода от альфа-атома углерода, занимающего соседнее положение с карбонильной группой, и последующий перенос двойной связи. В растворе эти соединения будут самопроизвольно претерпевать кинетическое преобразование одного таутомера в другой до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие, причем, как правило, существует значительное предпочтение в пользу кетонного таутомера по сравнению с енольным таутомером, но это зависит от таких факторов, как растворитель, значение pH и температура. Кетонный и енольный таутомеры могут иметь различающиеся физико-химические свойства; однако поскольку в растворе они превращаются друг в друга, упоминание соединения в его кетонной форме (например, где Q представляет собой) следует понимать как означающее и представляющее собой соединение в его енольной форме (например, где Q представляет собой ), если иное условие четко не определено контекстом. Соединения также могут существовать в форме кольцевых и цепочечных таутомеров, как обсуждается ниже.

Получение энантиомерных соединений

В технике известны разнообразные способы получения оптически активных форм и определения активности. В таких способах предусмотрены стандартные процессы, которые описаны в настоящем документе, и другие аналогичные исследования, которые хорошо известны в технике. Примерные способы, которые могут быть использованы для получения оптических изомеров соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой, но без ограничения, следующие:

a) физическое разделение кристаллов, в результате которого вручную разделяются макроскопические кристаллы индивидуальных энантиомеров; эта технология может быть использована, в частности, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров (то есть материал представляет собой конгломерат), и кристаллы являются визуально различимыми;

b) одновременная кристаллизация, в результате которой индивидуальные энантиомеры раздельно кристаллизуются из раствора рацемата, и которая является возможной, только в том случае, если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии;

c) ферментативное разделение, в результате которого частичное или полное разделение рацемата происходит вследствие различных скоростей реакций энантиомеров с ферментом;

d) ферментативный асимметрический синтез, представляющий собой технологию синтеза, в результате которого по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция с получением энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желательного энантиомера;

e) химический асимметрический синтез, в результате которого желательный энантиомер синтезируют из ахирального предшественника в условиях, в которых в продукте образуется асимметрия (то есть хиральность), которая может быть достигнута с применением хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

f) разделение диастереомеров, в результате которого рацемическое соединение реагирует с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), и индивидуальные энантиомеры превращаются в диастереомеры; полученные в результате диастереомеры затем разделяют с применением хроматографии или кристаллизации вследствие приобретенных ими более четких структурных различий, и после этого хиральное вспомогательное вещество удаляют с получением желательного энантиомера;

g) асимметрические превращения первого и второго порядка, в результате которых диастереомеры из рацемата достигают равновесия с обеспечением преобладания в растворе диастереомера из желательного энантиомера, или когда предпочтительная кристаллизация диастереомера из желательного энантиомера нарушает равновесие таким образом, что в конечном итоге, в принципе, весь материал превращается в кристаллический диастереомер из желательного энантиомера; затем желательный энантиомер высвобождается из диастереомеров;

h) кинетическое разделение, представляющее собой частичное или полное разделение рацемата (или дополнительное разделение частично разделенного соединения) вследствие неравных скоростей реакций энантиомеров с хиральным энантиомерно обогащенным реагентом или катализатором в кинетических условиях;

i) энантиоспецифический синтез из энантиомерно обогащенных предшественников, в результате которого желательный энантиомер получается из нехиральных исходных материалов, и при этом стереохимическая целостность не нарушается или лишь минимально нарушается в ходе синтеза;

j) хиральная жидкостная хроматография, в результате которой энантиомеры рацемата разделяются в жидкой подвижной фазе вследствие их различающихся взаимодействий с неподвижной фазой; при этом неподвижная фаза может быть изготовлена из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, который способствует различающимся взаимодействиям;

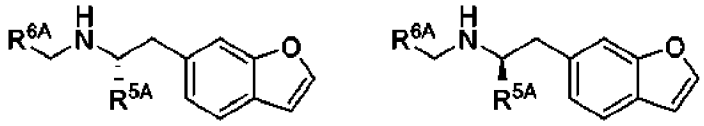
k) хиральная газовая хроматография, в результате которой рацемат испаряется, и энантиомеры разделяются вследствие их различающихся взаимодействий в газовой подвижной фазе с колонкой, в которой содержится неподвижная энантиомерно обогащенная хиральная адсорбирующая фаза;

l) экстракция с применением хиральных растворителей, в результате которой энантиомеры разделяются вследствие предпочтительного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе; и

m) перенос через хиральные мембраны, в результате которого рацемат находится в контакте с тонким мембранным барьером; как правило, этот барьер разделяет две смешивающиеся текучие среды, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как разность концентраций или давлений, вызывает предпочтительный перенос через мембранный барьер; при этом разделение происходит в результате энантиомерно обогащенной хиральной природы мембраны, которая допускает сквозное прохождение только одного энантиомера из рацемата.

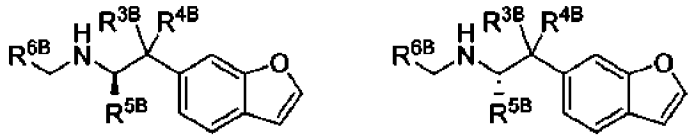
Когда существуют диастереомеры, соединения могут быть использованы в любой диастереомерной форме или в смеси форм, что обеспечивает соответствующий терапевтический эффект для пациента, как описано в настоящем документе. Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения могут быть введены в форме рацемической смеси, в форме R-энантиомера, в форме S-энантиомера или в форме энантиомерно обогащенной смеси, или в диастереомерной форме.

Следующие соединения показывают, где существуют первичные стереоцентры, когда обозначенная группа R не представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомеры согласно настоящему изобретению представляют собой следующие:



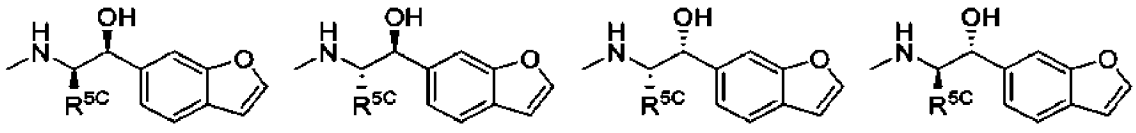
причем R^{5A} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



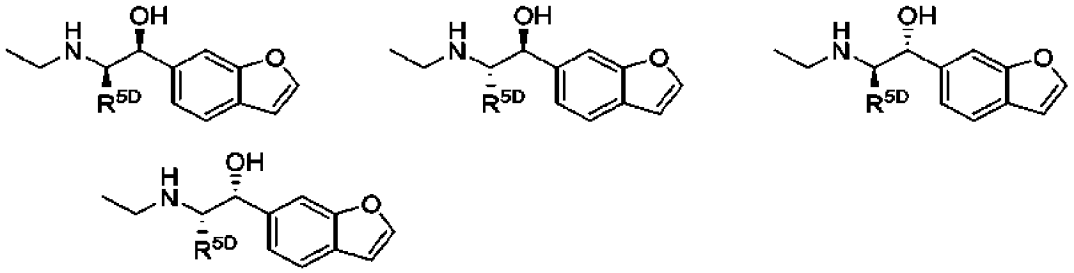
причем R^{5B} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



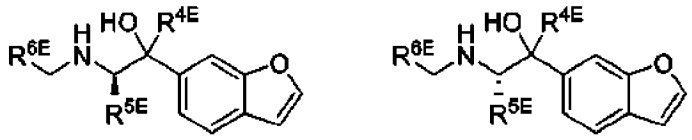
причем R^{5C} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



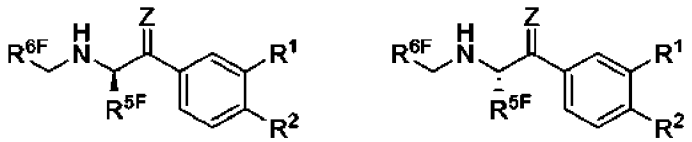
причем R^{5D} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



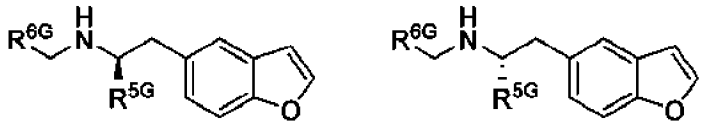
причем R^{5E} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



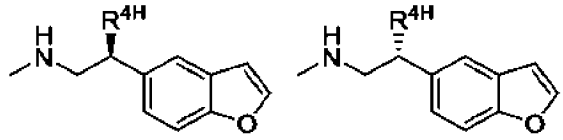
причем R^{5F} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



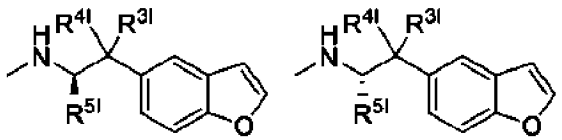
причем R^{5G} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:

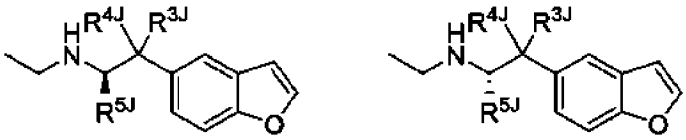


причем R^{4H} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:

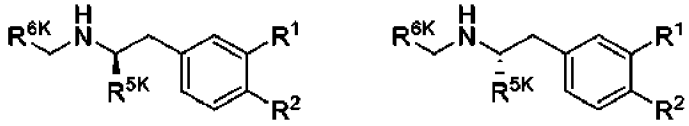


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



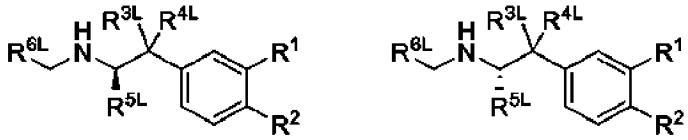
причем R^{5J} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



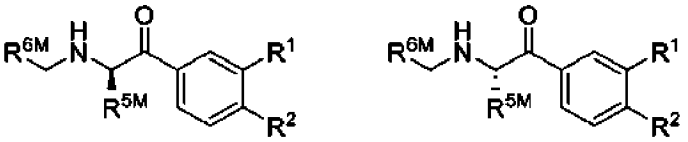
причем R^{5K} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



причем R^{5L} не представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения энантиомеры представляют собой следующие:



причем R^{5M} не представляет собой водород.

Энантиомерно обогащенные фармацевтические композиции

Хиральные соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением хиральной хроматографии из рацемического или энантиомерно обогащенного свободного амина. Фармацевтически приемлемые соли хиральных соединений могут быть получены в результате фракционной кристаллизации солей из рацемического или энантиомерно обогащенного свободного амина и хиральной кислоты. В качестве альтернативы, свободный амин может быть введен в реакцию с хиральным вспомогательным веществом, и энантиомеры могут быть разделены с применением хроматографии с последующим удалением хирального вспомогательного вещества и регенерацией свободного амина. Кроме того, разделение энантиомеров может быть осуществлено в любой соответствующий момент времени в процессе синтеза соединений согласно настоящему изобретению. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть получены с применением хирального синтеза.

Энантиомерно обогащенная смесь представляет собой смесь, которая содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера содержит по меньшей мере 55% S-энантиомера и, более конкретно, как правило по меньшей мере около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% S-энантиомера. Энантиомерно обогащенная смесь R-энантиомера содержит по меньшей

мере 55% R-энантиомера и, более конкретно, как правило по меньшей мере около 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% R-энантиомера.

Согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве R-энантиомер, чтобы увеличивать до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты. Согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенные смеси, которые содержат в большем количестве S-энантиомер, чтобы увеличивать до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты. Соответственно, согласно одному варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь S-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь S-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и сокращает до минимума нежелательные никотиновые эффекты в результате введения нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку. Согласно следующему варианту осуществления энантиомерно обогащенная смесь R-5-MAPB или энантиомерно обогащенная смесь R-6-MAPB увеличивает до максимума зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты и в то же время сокращает до минимума нежелательные эффекты при ее введении нуждающемуся в этом хозяину, например, млекопитающему, в том числе человеку.

Неограничительные примерные нежелательные эффекты, которые могут быть сокращены до минимума, представляют собой психоактивные эффекты (такие как стимуляция невоздержанности или седация), физиологические эффекты (такие как транзиторная гипертензия или подавление аппетита), токсические эффекты (такие как воздействие на головной мозг или печень), эффекты, вносящие вклад в аддиктивный потенциал (такие как эйфория или высвобождение дофамина), и другие побочные эффекты.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена сбалансированная смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB (не рацемат) или сбалансированная смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB (не рацемат), посредством которой достигаются в заданной комбинации зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты.

Согласно определенным вариантам осуществления предложены фармацевтические композиции энантиомерно обогащенных препаратов 5-MAPB или 6-MAPB. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция является обогащенной S-5-MAPB. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция является обогащенной R-5-MAPB. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция является обогащенной S-6-MAPB. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция является обогащенной R-6-MAPB.

Приведенный ниже пример 1 представляет собой неограничительный пример получения определенных энантиомерно обогащенных препаратов 5-MAPB, в которых содержатся S-5-MAPB и R-5-MAPB). Энантиомерно обогащенные препараты 6-MAPB, в которых содержатся S-6-MAPB, R-6-MAPB, могут быть получены аналогичным образом с применением рацемической соли 6-MAPB·HCl.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, в том числе энантиомерно обогащенные фармацевтические композиции, представляют собой:

a) S-5-MAPB;

b) R-5-MAPB;

c) S-6-MAPB;

d) R-6-MAPB;

e) варианты осуществления (a)-(d), в которых соединение представляет собой свободное основание;

f) варианты осуществления (a)-(d), в которых соединение представляет собой соль;

g) вариант осуществления (f), в котором соединение представляет собой гидрохлоридная соль;

h) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

i) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

j) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

k) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

l) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

m) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой более чем 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем 35% составляет R-энантиомер;

n) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой более чем 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем 10% составляет R-энантиомер;

o) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер;

p) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой менее чем 35% составляет S-энантиомер, в то время как более чем 65% составляет R-энантиомер;

q) смесь S-5-MAPB и R-5-MAPB, в которой менее чем 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем 90% составляет R-энантиомер;

r) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

s) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой более чем 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем 35% составляет R-энантиомер;

t) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой более чем 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем 10% составляет R-энантиомер;

u) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой 35% или менее составляет S-энантиомер, в то время как 65% или более составляет R-энантиомер;

v) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер; и

w) смесь S-6-MAPB и R-6-MAPB, в которой менее чем 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем 90% составляет R-энантиомер.

x) S-5-MBPB;

y) R-5-MBPB;

z) S-6-MBPB;

aa) R-6-MBPB;

bb) варианты осуществления (x)-(aa), в которых соединение представляет собой свободное основание;

cc) варианты осуществления (x)-(aa), в которых соединение представляет собой соль;

dd) вариант осуществления (cc), в котором соединение представляет собой гидрохлоридную соль;

ee) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

ff) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

gg) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

hh) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

ii) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

jj) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

kk) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

ll) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер;

mm) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой менее чем около 35% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 65% составляет R-энантиомер;

nn) смесь S-5-MBPB и R-5-MBPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер;

oo) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

pp) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

qq) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

rr) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой около 35% или менее составляет S-энантиомер, в то время как около 65% или более составляет R-энантиомер;

ss) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер; и

tt) смесь S-6-MBPB и R-6-MBPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер.

uu) S-Bk-5-MAPB;

vv) R-Bk-5-MAPB;

ww) S-Bk-6-MAPB;

xx) R-Bk-6-MAPB;

yy) варианты осуществления (uu)-(xx), в которых соединение представляет собой свободное основание;

zz) варианты осуществления (uu)-(xx), в которых соединение представляет собой соль;

aaa) вариант осуществления (zz), в котором соединение представляет собой гидрохлоридную соль;

bbb) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

ccc) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

ddd) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

eee) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

fff) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

ggg) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

hhh) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

iii) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер;

jjj) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой менее чем около 35% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 65% составляет R-энантиомер;

kkk) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер;

lll) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

mmm) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

nnn) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

ooo) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 35% или менее составляет S-энантиомер, в то время как около 65% или более составляет R-энантиомер;

ppp) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер; и

qqq) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер.

rrr) S-Bk-5-MBPB;

sss) R-Bk-5-MBPB;

ttt) S-Bk-6-MBPB;

uuu) R-Bk-6-MBPB;

vvv) варианты осуществления (rrr)-(uuu), в которых соединение представляет собой свободное основание;

www) варианты осуществления (rrr)-(uuu), в которых соединение представляет собой соль;

xxx) вариант осуществления (www), в котором соединение представляет собой гидрохлоридную соль;

yyy) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой содержится больше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

zzz) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

aaaa) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой содержится S-энантиомера, чем R-энантиомера;

bbbb) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой содержится меньше S-энантиомера, чем R-энантиомера;

cccc) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

dddd) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

eeee) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

ffff) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер;

gggg) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой менее чем около 35% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 65% составляет R-энантиомер;

hhhh) смесь S-Bk-5-MAPB и R-Bk-5-MAPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер;

iiii) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 65% составляет S-энантиомер, в то время как около 35% составляет R-энантиомер;

jjjj) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой более чем около 65% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 35% составляет R-энантиомер;

kkkk) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой более чем около 90% составляет S-энантиомер, в то время как менее чем около 10% составляет R-энантиомер;

llll) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 35% или менее составляет S-энантиомер, в то время как около 65% или более составляет R-энантиомер;

mmmm) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой около 35% составляет S-энантиомер, в то время как около 65% составляет R-энантиомер; и

nnnn) смесь S-Bk-6-MAPB и R-Bk-6-MAPB, в которой менее чем около 10% составляет S-энантиомер, в то время как более чем около 90% составляет R-энантиомер.

Следует понимать, что представленные выше варианты осуществления и классы согласно вариантам осуществления могут быть объединены с образованием дополнительных предпочтительных вариантов осуществления.

III. Способы лечения расстройств ЦНС, включая психические расстройства, и улучшения психического состояния

Согласно настоящему изобретению предложены способы и применения лечения расстройств ЦНС, включая, но без ограничения, психические расстройства согласно описанию в настоящем документе, в том числе посттравматический стресс и адаптационные расстройства, где предусмотрено введение бензофуранового соединения или его композиции или фармацевтически приемлемой соли или смеси солей согласно описанию в настоящем документе. Неожиданно было обнаружено, что указанные соединения проявляют многочисленные фармакологические свойства, которые являются благоприятными для их применения в качестве терапевтических средств и обеспечивают улучшение по сравнению с существующими терапевтическими средствами.

Согласно настоящему изобретению также предложены, например, способы лечения расстройств, в том числе, но без ограничения следующих расстройств: депрессия, дистимия, тревожное расстройство и фобические расстройства (в том числе генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматический стресс и адаптационные расстройства), расстройства приема пищи и пищевого поведения (в том числе злоупотребление пищей, булимия и нервная

анорексия), другие пищевые злоупотребления, дисморфофобия, алкоголизм, злоупотребление табаком, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства (в том числе антисоциальные, избегающие, пограничные, истерические, нарциссические обсессивно-компульсивные, параноидальные, шизоидные и шизотипические личностные расстройства), расстройства привязанности, аутизм и диссоциативные расстройства.

В дополнение к лечению разнообразных заболеваний и расстройств, используемые способы модуляции активности серотонинергической системы, в частности, могут находить применение для улучшения функционирования ЦНС состояниях, не представляющих собой заболевания, в частности, для уменьшения нейротизма и создания психологического защитного механизма личности, увеличения открытости опыту, повышение творческого потенциала и содействия принятию решений.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения или композиции в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, имеющего расстройство ЦНС, которое может представлять собой неврологическое состояние (которое, как правило, лечит невролог) или психиатрическое состояние (которое, как правило, лечит психиатр). Неврологические состояния, как правило, представляют собой расстройства, которые воздействуют на структуру, биохимию или нормальные электрические функции головного мозга, спинного мозга или других нервов. Психиатрические состояния, как правило, рассматриваются как психические расстройства, которые представляют собой, главным образом, аномалии мышления, ощущения или поведения, которые вызывают значительное стрессовое переживание или нарушение личностного функционирования.

Таким образом, описанные соединения могут находить применение в эффективном количестве в целях улучшения неврологического или психиатрического функционирования у нуждающегося в этом пациента. Неврологические показания представляют собой, но без ограничения, улучшение нейропластичности, в том числе лечение инсульта, травмы головного мозга, деменции и нейродегенеративных заболеваний. Согласно сообщениям MDMA имеет значение EC_{50}, составляющее 7,41 нМ, чтобы способствовать нейритогенезу, и значение E_{max}, превышающее приблизительно в два раза соответствующее значение для кетамина, что обеспечивает быстродействующие психиатрические преимущества, которые считаются опосредованными его способностью повышения нейропластичности, включая рост дендритных шипиков, ускорение синтеза синаптических белков и усиление синаптических реакций. См. На фиг. S3 в работе Ly et al. (Cell Reports, 23, no. 11 (2018): 3170-3182, https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022). Аналогичным образом, соединения согласно настоящему изобретению могут рассматриваться в качестве психопатогенов, представляющих собой низкомолекулярные соединения, которые способны индуцировать быструю нейропластичность (Olson, 2018, Journal of Experimental Neuroscience, 12, 1179069518800508. https://doi.org/10.1177%2F1179069518800508). Например, согласно определенным вариантам осуществления описанные соединения и композиции могут находить применение для исправления заикания и других нарушений координации или для лечения болезни Паркинсона или шизофрении.

Термин «улучшение психиатрической функции» предназначен для описания состояния психического здоровья и условий жизни, которые традиционно не лечат неврологи, но иногда лечат психиатры, а также могут лечить психотерапевты, тренеры личностного роста, личные фитнес-тренеры, преподаватели медитации, консультанты и подобные специалисты. Например, предусмотрено, что

описанные соединения будут позволять пациентам эффективно анализировать фактические или возможные события, которые обычно можно было бы рассматривать в качестве разочарования или даже крушения. Это распространяется на пациентов, которые имеют смертельные заболевания и планируют последние дни своей жизни и распоряжаются своим имуществом. Кроме того, это распространяется на пары, обсуждающие трудности своих отношений и способы их преодоления. Это также распространяется на людей, которые желают более эффективно планировать свою карьеру.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции и соединения могут находить применение в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, чтобы модулировать иммунную или воспалительную реакцию. Соединения, которые описаны в настоящем документе, изменяют содержание внеклеточного серотонина, который, как известно, воздействует на иммунное функционирование. MDMA производит резкие зависимые от времени усиления и ослабления иммунной реакции.

Следующие неограничительные примеры распространяются на любые расстройства, показания, способы применения или режимы дозирования, которые описаны в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 99 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли

или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли

или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли,

смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой

соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 99 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров соединений формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 99 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-

MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически

приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание R-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 99 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 95 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 90 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 85 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 80 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 75 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 70 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 65 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 60 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 процентов.

Согласно определенным вариантам осуществления хозяин, например, человек, для лечения принимает эффективное количество энантиомерно обогащенной смеси энантиомеров 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB, или их фармацевтически приемлемой соли, смешанной соли, изотопного производного или пролекарственного средства, в котором содержание S-энантиомера составляет более чем около 55 или 60 процентов.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, в том числе S-5-MAPB, R-5-MAPB, S-6-MAPB и/или R-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества 5-MBPB и/или 6-MBPB, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения формулы A и/или формулы B, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения формулы C и/или формулы D, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления предложен способы модуляции ЦНС у нуждающегося в этом млекопитающего, в

том числе человека, посредством введения фармацевтически эффективного количества соединения формулы XI, формулы XII и/или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение 5-MBPB и 6-MBPB или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение 5-MBPB и 6-MBPB или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение Bk-5-MBPB и Bk-6-MBPB или его фармацевтически приемлемой соли у нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение соединения формулы A и формулы B или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение соединения формулы C и формула D или его фармацевтически приемлемой соли у нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение соединения формулы E и формулы F или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с недостаточным функционированием нейротрансмиссии в ЦНС, включающий введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом хозяину.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение S-5-MAPB, R-5-MAPB, S-6-MAPB и/или R-6-MAPB, или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления S-5-MAPB, R-5-MAPB, S-6-MAPB и/или R-6-MAPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления S-5-MAPB,

R-5-MAPB, S-6-MAPB и/или R-6-MAPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено введение эффективного количества 5-MBPB и/или 6-MBPB, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции хозяину, как правило, человеку, для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB и/или 6-MBPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB и/или 6-MBPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединение формулы A или формулы B, или фармацевтически приемлемой соли или композиции в эффективном количестве для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A или формулы B, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A или формулы B или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения формулы C или формулы D, или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C или формулы D, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C или формулы D, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения формулы E и/или формулы F, или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения недостаточно адаптируемой реакции на воспринимаемые психологические угрозы. Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в контексте психотерапии. Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB или фармацевтически приемлемая соль или композиция вводится в качестве самостоятельного лечения.

Неограничительные примеры фармакотерапевтического применения

Психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста при проведении с применением соединений или фармацевтически приемлемых солей согласно описанию в настоящем документе, которые используются в качестве вспомогательного средства (далее в настоящем документе называется термином «фармакотерапия»), как правило, проводится в форме разделенных большими промежутками сеансов с одним, двумя или реже тремя или большим числом введений энтактогена в течение сеанса. Указанные сеансы могут проводиться с такой периодичностью, как один раз в неделю, но чаще они проводятся приблизительно один раз месяц или даже менее часто. В большинстве случаев для пациента требуется небольшое число сеансов фармакотерапии, составляющее от одного до трех, чтобы был достигнут значительный клинический прогресс, показатель которого представляет собой, например, уменьшение признаков и симптомов психического стрессового переживания, улучшение функционирования в некоторых аспектах жизни, достижение удовлетворительного решения некоторой проблемы или усиление ощущения близости и понимания какого-либо другого человека. Согласно некоторым вариантам осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного S-5-MAPB, R-5-MAPB, S-6-MAPB и/или R-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемой соли. В качестве альтернативы, психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного соединения формулы A и/или формулы B, или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного соединения формулы C и/или формулы D или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества энантиомерно обогащенного соединения формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII и/или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления психотерапия, улучшение когнитивного состояния или курс личностного роста проводится с применением эффективного количества соединения формулы XI, формулы XII и/или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль.

В следующих разделах подробно представлены примеры фармакотерапии. Хотя описаны общие процедуры, они предназначены в качестве иллюстративных и неограничительных примеров. Предусмотрено, что лечащий врач и терапевтическая группа могут по своему желанию назначать различные процедуры, которые не представляют собой описанные в настоящем документе, на основании своего клинического заключения с учетом потребностей пациента.

Примерные способы лечения также могут быть модифицированы с весьма незначительными изменениями для одновременного лечения нескольких пациентов, в том числе пар или семей. Следовательно, термин «пациент» следует понимать как означающий одного или нескольких человек.

Применение соединения или композиции согласно настоящему изобретению в комбинации с традиционной психотерапией или консультированием

Согласно одному варианту осуществления применение соединения или композиция согласно настоящему изобретению в качестве фармакотерапии интегрируется с проходящим курсом психотерапии или консультирования пациента (далее в настоящем документе кратко называется термином «психотерапия»). Если пациент, который нуждается в фармакотерапии, не проходит курс психотерапии, то можно начать этот курс психотерапии, а затем дополнить его фармакотерапией после того, как прописывающий врач и лечащий психотерапевт, терапевт, консультант, священнослужитель или другой аналогичный профессиональный специалист или другой человек, действующий под руководством такого профессионального специалиста (далее в настоящем документе называется термином «терапевт») соглашаются, что фармакотерапия является показанной, и что общение между пациентом и терапевтом было обеспечено в достаточном объеме, чтобы установить эффективное терапевтическое взаимодействие.

Если у пациента отсутствует опыт с применением фармакотерапии, то, как правило, происходит собеседование, в рамках которого терапевт или другие участники терапевтической группы отвечают на вопросы пациента и рассматривают его беспокойства в отношении лекарственного средства, а также объясняют пациенту план сеанса с применением фармакотерапии. Терапевт описывает типы ощущений, которые можно ожидать в течение сеанса фармакотерапии. Необязательно в некоторых частях этого собеседования могут быть использованы письменные, звуковые или интерактивные цифровые разъяснения, которые могут находить применение в процессе информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Терапевт может дополнительно предоставлять обязательства поддержки в процессе улучшения состояния здоровья и самочувствия пациента. В свою очередь, пациенту может быть предложено предоставить свои собственные обязательства (такие как запрет нанесения вреда самому себе или другим людям и воздержание от противопоказанных препаратов или лекарственных средств в течение достаточного периода до и после фармакотерапии).

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению (которые в настоящем документе, в качестве альтернативы, называются для удобства термином «лекарственные средства») вводятся за непродолжительное время до назначенного сеанса психотерапии или в течение сеанса, время которого необязательно выбирается таким образом, чтобы терапевтические эффекты начинались до времени начала психотерапевтического сеанса. Незадолго до введения лекарственного средства или в течение непродолжительного времени после его введения, как правило, терапевт осуществляет некоторое напоминание о взаимных обязательствах и предполагаемых мероприятиях в течение сеанса.

Психотерапевтический сеанс осуществляет терапевт, который необязательно может присутствовать в дистанционном режиме и находиться на связи с пациентом с применением средств связи, подходящих для дистанционного лечения или телемедицины, таких как телефон, видеосообщение или другие средства дистанционной двусторонней связи. Необязательно видеонаблюдение или другие средства наблюдения реакции или поведения пациента находят применение для документирования или записи сеанса. Терапевт использует свое клиническое суждение и доступные данные для регулирования сеанса в соответствии с потребностями пациента. Многие терапевты рассматривают свою ответственность в том, чтобы упрощать, а не направлять опыт пациента. В некоторых случаях терапевт может осуществлять молчаливое эмпатическое

слушание, в то время как в других случаях он может предоставлять более активную поддержку, чтобы способствовать пациенту в приближении к новым перспективам в своей жизни.

Предусмотрено, что терапевтические эффекты лекарственного средства позволят пациенту быстрее достигнуть терапевтического прогресса, чем это было бы возможно без его применения. Указанные эффекты представляют собой снижение нейротизма и усиление ощущений аутентичности. Пациенты часто способны спокойно рассматривать фактический или возможный опыт, который обычно представляет собой разочарование или даже крушение. Это может упрощать принятие решений и творческий подход в дополнение к психическому благосостоянию.

Необязательно лечащий врач может допускать второе или даже третье введение лекарственного средства или другого психотерапевтического средства в целях продолжения терапевтических эффектов. Необязательно фармацевтический препарат с модифицированным высвобождением используется, чтобы сделать это необязательным.

Поскольку продолжительность планового психотерапевтического сеанса может быть короче, чем терапевтические эффекты лекарственного средства, терапевт может предложить пациенту такую деятельность, которая будет дополнительно способствовать психотерапевтическому прогрессу после окончания психотерапевтического сеанса. В качестве альтернативы, терапевт может продолжить работу с пациентом до тех пор, пока терапевтические эффекты лекарственного средства не станут клинически минимальными.

В течение последующего нефармакологического психотерапевтического сеанса терапевт и пациент будут, как правило, обсуждать опыт пациента от фармакотерапического сеанса, и терапевт будет зачастую содействовать пациенту в воспоминании о терапевтических эффектах и помогать ему во внедрении полученного опыта в повседневную жизнь.

Фармакотерапические сеансы могут повторяться по мере необходимости на основании суждения лечащего терапевта и терапевтической группы с учетом потребностей пациента.

Применение соединения или композиции согласно настоящему изобретению за пределами традиционной психотерапии

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение или композиция вводится за пределами традиционной психотерапии. Этот примерный способ представляет собой более широкий и более гибкий подход к фармакотерапии, который не сосредоточен на наблюдении со стороны терапевта. Указанные фармакотерапевтические сеансы могут происходить в многочисленных различных спокойных и безопасных условиях, в том числе дома у пациента. Эти условия, как правило, выбирают таким образом, чтобы обеспечить спокойные условия с минимальными уровнями дестабилизации, когда пациент ощущает психологическую безопасность и эмоциональное спокойствие. Для пациента могут быть выбраны домашние условия, но, в качестве альтернативы, может быть использовано помещение в клинике, реабилитационном центре или гостинице.

Согласно одному альтернативному варианту осуществления лекарственное средство регулярно принимается пациентом для поддержания терапевтических концентраций активных соединений в крови. Согласно другому альтернативному варианту осуществления лекарственное средство принимается, по мере необходимости, для определенных психотерапевтических сеансов.

Необязательно может быть составлен перечень контрольных показателей для подготовки непосредственных условий в целях сокращения до минимума отвлекающих раздражений и увеличения до максимума терапевтических преимуществ или возможностей принятия решений. Этот перечень

контрольных показателей может включать такие условия, как молчание телефонов и других коммуникационных устройств, уборка и приведение в порядок помещения, приготовление легких закусок и напитков, составление списков воспроизведения соответствующих музыкальных произведений и предварительная организация транспортировки после окончания сеанса, если пациент не проходит фармакотерапию в домашних условиях.

Перед фармакотерапевтическим сеансом может быть произведено определение терапевтических или других жизненно важных целей (таких как, например, принятие решений, усиление творческих способностей или простое понимание жизни), на которых будет сосредоточен данный сеанс. Указанные цели могут быть необязательно определены заблаговременно при поддержке со стороны терапевта.

Необязательно терапевт может способствовать пациенту в выборе стимулов, таких как фотографии, видеоматериалы, сцены расширенной или виртуальной реальности, или небольшие объекты, такие как личные предметы, которые помогут пациенту сосредоточить внимание на целях сеанса или на жизненном пути пациента в более широком смысле. В качестве примеров, которые предназначены в качестве иллюстративных и неограничительных, указанные стимулы могут представлять собой фотографии пациентов в их молодом возрасте, что может усиливать самосострадание, или они могут представлять собой стимулы, имеющие отношение к травматическим случаям или фобиям, которые испытывает пациент, что может способствовать пациенту в переоценке и изменению своей реакции на такие стимулы. Необязательно пациент выбирает указанные стимулы без посторонней помощи (например, без участия терапевта) или не использует никакие стимулы. Необязательно стимулы выбираются в режиме реального времени по решению терапевта или с применением алгоритма на основе мероприятий сеанса в целях доведения до максимума пользы для пациента.

Если у пациента отсутствует опыт с применением фармакотерапии, то, как правило, происходит собеседование, в рамках которого терапевт или другие участники терапевтической группы отвечают на вопросы пациента и рассматривают его беспокойства в отношении лекарственного средства, а также объясняют пациенту план сеанса с применением фармакотерапии. Терапевт описывает типы ощущений, которые можно ожидать в течение сеанса фармакотерапии. Необязательно в некоторых частях этого собеседования могут быть использованы письменные, звуковые или интерактивные цифровые разъяснения, которые могут находить применение в процессе информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Терапевт может дополнительно предоставлять обязательства поддержки в процессе улучшения состояния здоровья и самочувствия пациента. В свою очередь, пациенту может быть предложено предоставить свои собственные обязательства (такие как запрет нанесения вреда самому себе или другим людям и воздержание от противопоказанных препаратов или лекарственных средств в течение достаточного периода до и после фармакотерапии).

Выбранные цели сеанса и любые обязательства или другие договоренности в отношении поведения между пациентом и терапевтической группы рассматриваются непосредственно перед введением лекарственного средства. В зависимости от фармацевтического препарата и пути введения, терапевтические эффекты лекарственного средства обычно начинаются в течение одного часа. Типичные терапевтические эффекты представляют собой уменьшение нейротизма и усиление ощущений аутентичности. Пациенты зачастую оказываются способными спокойно проанализировать опыт или возможный опыт, который обычно представляет собой разочарование или даже крушение. Это может упрощать принятие решений и усиливать творческие способности в дополнение к психическому благополучию.

Необязательно маски для сна и наушники с музыкой или успокаивающим фоном могут быть использованы для ослабления отвлекающих раздражений из окружающей среды. Необязательно система виртуальной реальности или реальности с эффектом присутствия может быть использована для создания стимулов, которые поддерживают терапевтический процесс. Необязательно стимулы выбираются в режиме реального времени по решению терапевта или с применением алгоритма на основе мероприятий сеанса в целях доведения до максимума пользы для пациента. Необязательно терапевт или другой человек, который хорошо известен пациенту, присутствует или является доступным поблизости или посредством телефона, видео или другого средства связи в том случае, если пациент желает разговаривать с ним, однако пациент может необязательно проходить сеанс без содействия терапевта. Необязательно пациент может писать или создавать художественное произведение, которое соответствует выбранным целям сеанса. Необязательно пациент может выполнять упражнения на растяжение или другие благоприятные движения тела, такие как упражнения по системе йоги («двигательная активность»).

Необязательно, согласно другим вариантам осуществления пациент может осуществлять двигательную активность, которая включает более интенсивные движения тела, такие как танец или другие упражнения по аэробике. В целях двигательной активности также может находить применение тренировочное оборудование, такое как беговая дорожка или велотренажер.

Согласно некоторым дополнительным варианта осуществления пациенту могут быть направлены музыкальные, визуальные, акустические сообщения или другие воспринимаемые стимулы. Необязательно указанные стимулы можно регулировать на основании движений или других измеряемых аспектов пациента. Такое регулирование может быть осуществлено терапевтом с применением или без применения компьютера, или исключительно компьютером в зависимости от вышеупомянутых аспектов, в том числе с применением алгоритма или искусственного интеллекта, и при этом термин «компьютер» в широком смысле означает любое электронное устройство, которое оказывается подходящим для таких целей, и которое пациент носит или прикрепляет к себе (например, наручные часы, браслеты для занятий спортом, портативные электронные устройства и другие персональные устройства; биодатчики или медицинские датчики; медицинские устройства), в том числе устройства, которые непосредственно присоединены к пациенту или подключены с помощью проводов или беспроводного соединения (в том числе настольные компьютеры, портативные компьютеры и ноутбуки; планшеты, смартфоны, другие мобильные устройства подобные устройства), и которые находятся внутри помещения для проведения терапии или действуют в дистанционном режиме (например, системы, основанные на использовании принципов облачных вычислений).

Например, измеряемые аспекты пациента (например, выражение лица, движения глаз, частота дыхания, частота сердечных сокращений, изменение цвета кожи, качество или насыщенность голоса пациента, ответы пациента на вопросы) от указанных приборов могут быть индивидуально преобразованы в баллы по стандартизованным шкалам в результате вычета типичных значений и последующего умножения на постоянные величины, и полученные баллы затем могут быть умножены на постоянные величины и суммированы с получением суммарного балла, который необязательно может быть преобразован посредством умножения на функцию связи, такую как логит-функция, для получения общего результата. Этот результат может быть использован для выбора или регулирования стимулов, например, для выбора музыки с более высоким или менее высоким значением биений в минуту или с более быстрыми или менее быстрыми нотами, для выбора изображений, аудио- или видеоматериалов с различной степенью эмоциональности или автобиографическим значением, или для выбора деятельности, в которой будет

принимать участие пациент (такой как специфические движения, запись предложений или медитационные заклинания).

Должно быть вполне понятным, что пациент может принимать участие в многочисленных терапевтически благоприятных видах деятельности, когда такое участие осуществляется после или в связи с введением соединения или композиции согласно настоящему изобретению, включая запись в отношении предварительно выбранной темы, участие в тренировках по системе йоги или другую двигательную активность, медитации, создание произведений искусства, просмотр фотографий или видеоматериалов, или эмоционально выразительных объектов, применение системы виртуальной реальности или расширенной реальности, личное собеседование и размышление в отношении предварительно выбранной проблемы или темы, и при этом следует понимать, что такая деятельность может происходить с участием или под руководством терапевта или без его участия или руководства.

Необязательно лечащий врач может допускать второе или даже третье введение лекарственного средства или другого психотерапевтического средства в целях продолжения терапевтических эффектов. Необязательно фармацевтический препарат с модифицированным высвобождением используется, чтобы сделать это необязательным.

Как правило, пациент остается в непосредственной близости до тех пор, пока острые терапевтические эффекты лекарственного средства не становятся клинически минимальными, причем обычно это происходит в течение восьми часов. После достижения этого результата сеанс считается завершенным.

В плане лечения часто предусмотрен последующий сеанс с терапевтом. Этот последующий сеанс осуществляется после того, как завершается фармакотерапевтический сеанс, зачастую на следующий день, но в некоторых случаях через несколько суток. В течение этого сеанса пациент обсуждает свои ощущения от фармакотерапевтического сеанса с терапевтом, который может помочь пациенту вспомнить терапевтические эффекты и способствовать внедрению полученного опыта в повседневную жизнь.

Фармакотерапевтические сеансы могут повторяться по мере необходимости на основании суждения лечащего врача и терапевтической группы с учетом потребностей пациента.

IV. Фармацевтические композиции и соли

Соединения и композиции, которые описаны в настоящем документе, могут быть введены в эффективном количестве в форме чистого химического вещества, но более распространенным является их введение в форме фармацевтической композиции хозяину, как правило, человеку, который нуждается в таком лечении, в эффективном количестве для лечения любого из расстройств, описанных в настоящем документе. Соединения или композиции, которые описаны в настоящем документе, могут быть введены перорально, местно, системно, парентерально, посредством ингаляции, инсуффляции или аэрозоля, через слизистую оболочку (например, защечную или подъязычную), подъязычно, трансдермально, ректально, внутривенно, внутриаортально, интракраниально, субдермально, внутрибрюшинно, внутримышечно, ингаляционно, интраназально, подкожно, трансназально или другими средствами в единичной дозе композиций, содержащих традиционный фармацевтически приемлемые носители. Такие композиции получают способами, которые хорошо известны в фармацевтической технике, и при этом такая композиция содержит по меньшей мере одно активное соединение (см., например, работу Remington «Фармацевтическая наука и практика», 21 издание 2005 года, издательство Lippincott Williams & Wilkins).

Фармацевтическая композиция может быть изготовлена как любая фармацевтически подходящая для применения форма, например, как аэрозоль, крем, гель, пилюля, раствор для инъекций или инфузий,

капсула, таблетка, сироп, трансдермальный пластырь, подкожный пластырь, сухой порошок, ингаляционная композиция, суппозиторий, защечная или подъязычная композиция, парентеральная композиция, офтальмологический раствор, или в составе медицинского устройства. Некоторые дозированные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяются на имеющие соответствующие размеры единичные дозы, содержащий активные компоненты в соответствующих количествах, например, в эффективных количествах для достижения желательной цели.

Таким образом, термин «фармацевтически приемлемый композиция» означает по меньшей мере одно соединение (которое может представлять собой смесь энантиомеров или диастереомеров, которые подробно описаны в настоящем документе) согласно настоящему изобретению, а также фармацевтически приемлемый наполнитель, вспомогательное вещество, разбавитель или другой носитель в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, который может являться пациентом.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой дозированную лекарственную форму, которая содержит от около 0,1 мг до около 1500 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг активных соединений и необязательно от около 0,1 мг до около 1500 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг дополнительного активного вещества в единичной дозированной лекарственной форме. Примеры представляют собой дозированные лекарственные формы, содержащие по меньшей мере 0,1, 1, 5, 10, 20, 25, 40, 50, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, или 750 мг активных соединений или соответствующей соли или смешанной соли.

Фармацевтические композиции, которые описаны в настоящем документе, могут быть изготовлены в любой подходящей дозированной лекарственной форме, в том числе в такой форме, как таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, водные пероральные дисперсии, водные пероральные суспензии, твердые дозированные лекарственные формы, в том числе пероральные твердые дозированные лекарственные формы, аэрозоли, композиции с регулируемым высвобождением, легкоплавкие композиции, шипучие композиции, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомные дисперсии, лиофилизированные композиции, пилюли, порошки, композиции с замедленным высвобождением, композиции с немедленным высвобождением, композиции с модифицированным высвобождением, композиции с пролонгированным высвобождением, композиции с пульсирующим высвобождением, состоящие из множества частиц композиции, а также смешанные композиции с немедленным высвобождением и регулируемым высвобождением. Вообще говоря, композиция должна быть введена в эффективном количестве, чтобы вводимое количество активных веществ согласно настоящему изобретению достигало в плазме уровня, сопоставимого с концентрациями, которые оказались эффективными в условиях организма в течение достаточного периода времени, чтобы вызывать желательный терапевтический эффект без аддиктивного потенциала.

В целях изготовления композиций, которые находят применение согласно настоящему изобретению, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют с применением вспомогательного вещества или помещают внутрь такого носителя, который может присутствовать в форме капсулы, пакетика, бумажного или другого контейнеров. Когда вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, последний может представлять собой твердый, полутвердый, или жидкий материал, который выступает в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут присутствовать как таблетки (в том числе перорально

дезинтегрирующиеся, проглатываемые, подъязычные, защечные и жевательные таблетки), пилюли, порошки, пастилки, лепешки, пероральные пленки, тонкие пластинки, пакетики, пакетики, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, взвеси, сиропы, аэрозоли (в твердой форме или в жидкой среде), мази, содержащие, например, вплоть до 10% по массе активных соединений, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, сухие порошки для ингаляции, жидкие препараты для испарения и ингаляции, местные препараты, трансдермальные пластыри, стерильные растворы для инъекций и стерильные упакованные порошки. Композиции могут быть изготовлены как композиции с немедленным высвобождением, композиции с регулируемым высвобождением, композиции с замедленным (пролонгированным) высвобождением или композиции с модифицированным высвобождением.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены множеством способов (внутривенно, перорально, трасндермально и т. д.), которые могут различаться для различных пациентов согласно их предпочтениям, сопутствующим заболеваниям, профилям побочных эффектов и других факторов. Согласно одному варианту осуществления в фармацевтической композиции предусмотрено присутствие с активными лекарственные средствами и других веществ, которые известны специалистам в данной области техники, такие как наполнители, носители, гели, кожные пластыри, пастилки или другие модификации, которые в составе препарата упрощают абсорбцию через разнообразные пути (такие как, но без ограничения, желудочно-кишечный, трасндермальный и т. д.) и/или пролонгируют действие лекарственных средств, и/или обеспечивают повышенные или более устойчивые сывороточные уровни, или усиливают терапевтический эффект активных лекарственных средств в комбинации.

Для изготовления композиции может оказаться необходимым измельчение активных соединений в целях обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активные соединения являются практически нерастворимыми, их обычно измельчают до размера частиц, составляющего более чем 200 меш. Если активные соединения являются в значительной степени водорастворимыми, размер частиц обычно регулируют посредством измельчения для обеспечения практически равномерного распределения в композиции, размер частиц которой составляет, например, около 40 меш.

Некоторые примерные подходящие вспомогательные вещества представляют собой лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, камедь акации, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовая камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, целлюлоза, вода, сироп и метилцеллюлоза. В композициях могут дополнительно содержаться, но без ограничения, смазочные вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консервирующие вещества, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подслащающие вещества; и ароматизирующие вещества. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, пролонгированное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту посредством использования процедур, которые известны в технике.

Композиции предпочтительно изготавливают в единичной дозированной лекарственной форме, причем каждая доза содержит по меньшей мере от около 0,05 до около 350 мг или менее, предпочтительнее по меньшей мере от около 5,0 до около 180 мг или менее активных ингредиентов. Термин «единичная дозированная лекарственная форма» означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичных доз для субъектов, представляющих собой человек и других млекопитающих, причем каждая единичная доза содержит вычисленное заданное количество активного материала для достижения

желательного терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Активные соединения проявляют свою эффективность в пределах широкого диапазона дозировок. Например, требуемые дозировки, как правило, находятся в пределах диапазона, составляющего по меньшей мере от около 0,01 до около 4 мг/кг или менее. Для лечения взрослого человека особенно предпочтительной является единичная доза в диапазоне, составляющем по меньшей мере от около 0,2 до около 3 мг/кг или менее.

Следует понимать, что фактически вводимое количество соединения будет определять терапевт в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, которое подлежит лечению, выбранный путь введения, фактически вводимые одно или несколько соединений, возраст, вес и реакция индивидуального пациента, а также степень симптомов пациента, и, таким образом, представленные выше диапазоны дозировки не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

В некоторых случаях дозировка на уровнях ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона может оказываться более чем достаточной, в то время как в других случаях значительно более высокие дозы могут быть использованы без создания каких-либо неблагоприятных побочных эффектов, при том условии, например, что такие повышенные дозы могут быть сначала разделены на несколько меньших доз для введения.

Как правило, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены и дозированы в соответствии с надлежащей медицинской практикой, с учетом способа и плана введения, предварительного и сопутствующего медикаментозного лечения и медицинских добавок, клинического состояния индивидуального пациента и степени соответствующего заболевания, возраста, пола, массы тела пациента и таких других факторов, которые являются существенными для медицинских работников, а также знания одного или нескольких конкретных используемых соединений. Таким образом, исходные и поддерживающие уровни дозировки могут различаться при переходе от одного пациента к другому, для индивидуальных пациентов с течением времени и для различных фармацевтических композиций, но обычный специалист в данной области техники должен быть способным определять эти уровни.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения порошок, содержащий активные вещества, которые описаны в настоящем документе, может быть изготовлен с применением одного или нескольких фармацевтических вспомогательных веществ и вкусоароматических добавок. Такой порошок может быть получен, например, в результате смешивания активных веществ согласно настоящему изобретению и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ с получением неупакованной смешанной композиции. Кроме того, согласно дополнительным вариантам осуществления предусмотрены суспендирующее вещество и/или смачивающее вещество. Эту неупакованную смесь разделяют на однородные единичные дозированные упаковки или содержащие множество доз упаковки. Термин «однородный» означает, что однородность неупакованной смеси в значительной степени сохраняется в течение упаковочного процесса.

Пероральные композиции

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения любые одно или несколько выбранных соединений содержатся в эффективном количестве в фармацевтически приемлемой пероральной дозированной лекарственной форме. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой 5-MBPB и/или 6-MBPB или его фармацевтически приемлемую

соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой соединение формулы A и/или формулы B, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой соединение формулы C и/или формулы D, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой соединение формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений представляют собой соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемую соль. Пероральные дозированные лекарственные формы могут представлять собой, но без ограничения, пероральные твердые дозированные лекарственные формы и пероральные жидкие дозированные лекарственные формы. Пероральные твердые дозированные лекарственные формы могут представлять собой, но без ограничения, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, порошки, гранулы, состоящие из множества частиц формы, шарики, сферы и/или любые их комбинации. Пероральные твердые дозированные лекарственные формы могут быть изготовлены как композиции с немедленным высвобождением, композиции с регулируемым высвобождением, композиции с пролонгированным (замедленным) высвобождением или композиции с модифицированным высвобождением.

Пероральные твердые дозированные лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как наполнители, разбавители, смазочные вещества, поверхностно-активные вещества, способствующие скольжению вещества, связующие вещества, диспергирующие вещества, суспендирующие вещества, разрыхлители, увеличивающие вязкость вещества, пленкообразующие вещества, способствующие грануляции добавки, ароматизирующие вещества, подсластители, покровные вещества, солюбилизирующие вещества и их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дозированные лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут присутствовать в такой форме, как таблетка (в том числе суспендирующаяся таблетка, легкоплавкая таблетка, жевательная таблетка, быстроразрушающаяся таблетка, шипучий таблетка или капсуловидная таблетка), пилюля, порошок (в том числе стерильный упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсула (в том числе мягкая или твердая капсула, например, капсула, изготовленная из желатина животного происхождения или гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) растительного происхождения, или «вскрываемая капсула»), твердая дисперсия, твердый раствор, биоразлагаемая дозированная лекарственная форма, композиции с регулируемым высвобождением, пульсирующее высвобождение дозированные лекарственные формы, состоящие из множества частиц дозированные лекарственные формы, шарики, гранулы или аэрозоль. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция присутствует в форме порошка. Согласно следующим вариантам осуществления фармацевтическая композиция присутствует в форме таблетки, в том числе легкоплавкой таблетки. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены как состоящая из одной капсулы или состоящая из множества

капсул дозированная лекарственная форма. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция вводится в форме двух, или трех или четырех капсул или таблеток.

Фармацевтические твердые дозированные лекарственные формы, которые описаны в настоящем документе, могут содержать активное вещество согласно настоящему изобретению, композиции, которые описаны в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, комплексообразующее вещество, ионный модулятор дисперсии, наполнитель, суспендирующее вещество, ароматизирующее вещество, подслащающее вещество, разрыхлитель, диспергирующее вещество, поверхностно-активное вещество, смазочное вещество, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющее вещество, пластификатор, стабилизатор, способствующее проникновению вещество, смачивающее вещество, пеногасящее вещество, антиоксидант, консервант, или одна или несколько их комбинаций.

В качестве альтернативы, фармацевтические твердые дозированные лекарственные формы, которые описаны в настоящем документе, могут содержать одно или несколько активных веществ согласно настоящему изобретению (то есть «одно или несколько активных веществ»; но для удобства в настоящем документе, термины «активное вещество» и «активные вещества» означают «одно или несколько активных веществ», если из контекста четко не следует, что подразумевается или является подходящим только одно вещество или только два или более веществ), а также одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, комплексообразующее вещество, ионный модулятор дисперсии, наполнитель, суспендирующее вещество, ароматизирующее вещество, подслащающее вещество, разрыхлитель, диспергирующее вещество, поверхностно-активное вещество, смазочное вещество, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющее вещество, пластификатор, стабилизатор, способствующее проникновению вещество, смачивающее вещество, пеногасящее вещество, антиоксидант, консервант, или одна или несколько их комбинаций.

Согласно следующим аспектам с применением стандартных процедур нанесения покрытия, таких как процедуры, описанные в работе Remington «Фармацевтические науки», 20 издание, 2000 г., получено пленочное покрытие, которым окружено активное вещество в композиции согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения являются покрытыми некоторые или все частицы активного вещества. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения являются микроинкапсулированными некоторые или все частицы активного вещества. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения некоторые или все частицы активного вещества представляют собой аморфный материал, покрытый и/или микроинкапсулированный с применением инертных вспомогательных веществ. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения частицы активного вещества не являются микроинкапсулированными и не являются покрытыми.

Подходящие носители для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой камедь акации, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трифосфат кальция, гидрофосфат калия, стеароиллактилат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит и подобные вещества.

Подходящие наполнители для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой лактоза, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105 и т. д.), порошкообразная целлюлоза, декстроза, декстраты, декстроза, декстран, крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахароза, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и подобные вещества.

Если это необходимо, подходящие разрыхлители для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или крахмалгликолят натрия, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлоза, такая как древесный продукт, микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, и Solka-Floc®, Ac-Di-Sol, метилцеллюлоза, кроскармеллоза, или сшитая целлюлоза, такая как сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза, или сшитая кроскармеллоза, сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия, сшитый полимер, такой как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глина, такая как Veegum® HV (алюмосиликат магния), камедь, такая как агар-агар, гуаровая камедь, камедь бобов рожкового дерева, камедь карайи, пектин или трагакантовая камедь, крахмалгликолят натрия, бентонит, натуральная губка, поверхностно-активное вещество, смола, такая как катионообменная смола, цитрусовая пульпа, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом и подобные вещества.

Связующие вещества придают когезионную способность композициям, представляющим собой твердые пероральные дозированные лекарственные формы: для композиций, представляющих собой наполненные порошком капсулы, связующие вещества содействуют в образовании пробки, которой могут быть наполнены имеющие мягкую оболочку или имеющие твердую оболочку капсулы, и в композициях, представляющих собой таблетки, связующие вещества обеспечивают, что таблетка сохраняется неповрежденной после прессования, а также способствуют обеспечению однородности смеси перед стадией прессования или наполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих вещества в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза (например, Hypromellose USP Pharmacoat-603, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoate HS-LF и HS), гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), микрокристаллическая декстроза, амилоза, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, трагакантовая камедь, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dipac®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®), лактоза, натуральная или синтетическая камедь, такая как камедь акации, трагакантовая камедь, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 и Povidone® K-12), лиственничный арабиногалактан, Veegum®, полиэтиленгликоль,

воски, альгинат натрия и подобные вещества. Обычно связующее вещество в количестве от 20 до 70%, как правило, находит применение в композициях, представляющих собой наполненные порошком желатиновые капсулы. Содержание связующего вещества в композициях, представляющих собой таблетки, зависит от того, осуществляется ли непосредственное прессование, влажное гранулирование, валковое уплотнение или применение других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами могут выступать в качестве регуляторов используемых связующих веществ. Специалисты в области техники изготовления композиций могут определять содержание связующих веществ для композиций, но в композициях, представляющих собой таблетки, обычное содержание связующих веществ составляет вплоть до 70%.

Подходящие смазочные вещества или способствующие скольжению вещества для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой стеариновая кислота, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, соли цинка, стеариновая кислота, стеарат натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и подобные вещества.

Подходящие разбавители для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой сахара (в том числе лактоза, сахароза и декстроза), полисахариды (в том числе декстраты и мальтодекстрин), полиолы (в том числе маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и подобные вещества.

Не растворяющиеся в воде разбавители представляют собой соединений, которые, как правило, используются в композиции фармацевтических веществ, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы и микрокристаллическая целлюлоза и микроцеллюлоза (например, имеющая плотность, составляющую около 0,45 г/см^3, например, Avicel®, порошкообразная целлюлоза) и тальк.

Подходящие смачивающие вещества для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой олеиновая кислота, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, четвертичные аммониевые соединения (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин E, токоферилполиэтиленгликольсукцинат (TPGS) и подобные вещества. Смачивающие вещества представляют собой поверхностно-активные вещества.

Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой докузат и соответствующие фармацевтически приемлемые соли, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полисорбаты, полоксамеры, соли желчной кислоты, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксид и пропиленоксид, например, Pluronic® (BASF), и подобные вещества.

Подходящие суспендирующие вещества для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную

массу, составляющую от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 18000, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и камедь акации, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, сахара, целлюлоза, такая как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полисорбат-80, полиэтоксилированный сорбитанмонолаурат, полиэтоксилированный сорбитанмонолаурат, повидон и подобные вещества.

Подходящие антиоксиданты для применения в твердых дозированных лекарственных формах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилгидроксианизол (BHA), аскорбат натрия, витамин E, токоферилполиэтиленгликольсукцинат (TPGS), аскорбиновая кислота, сорбиновая кислота и токоферол.

Композиции с немедленным высвобождением могут быть изготовлены в результате объединения суперразрыхлителей, таких как натриевая соль кроскармеллозы и различные сорта микрокристаллической целлюлозы в различных соотношениях. Чтобы способствовать дезинтеграции добавляют крахмалгликолят натрия.

Перечисленные выше добавки следует рассматривать исключительно в качестве примеров без ограничения типов добавок, которые могут содержаться в твердых дозированных лекарственных формах согласно настоящему изобретению. Количества таких добавок может легко определить специалист в данной области техники согласно конкретным желательным свойствам.

Пероральные жидкие дозированные лекарственные формы представляют собой растворы, эмульсии, суспензии и сиропы. Указанные пероральные жидкие дозированные лекарственные формы могут быть изготовлены с применением любого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, которое известно специалистам в области техники изготовления жидких дозированных лекарственных форм. В данном качестве могут присутствовать, например, вода, глицерин, сахарный сироп, спирт и их комбинации.

Жидкие дозированные лекарственные формы для перорального введения могут присутствовать как фармацевтически приемлемые эмульсии, сиропы, эликсиры, суспензии и растворы, в которых может содержаться неактивный разбавитель, такой как вода. Фармацевтические композиции и лекарственные средства могут быть изготовлены как жидкие суспензии или растворы с применением стерильной жидкости, такой как, но без ограничения, масло, вода, спирт, в которой присутствуют в комбинации указанные фармацевтически подходящие поверхностно-активные вещества, суспендирующие вещества, эмульгирующие вещества, которые могут быть добавлены для перорального или парентерального введения. Суспензии могут содержать масла. Такие масла представляют собой арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло и оливковое масло. Суспензионный препарат также может содержать сложные эфиры жирных кислот, таких как этилолеат, изопропилмиристат, глицериды жирных кислот и ацетилированные глицериды жирных кислот. Суспензионные композиции могут содержать спирты, такие как этанол, изопропиловый спирт, гексадециловый спирт, глицерин и пропиленгликоль. Простые эфиры, такие как полиэтиленгликоль, углеводородные нефтепродукты, такие как минеральное масло и вазелиновое масло, и вода также могут находить применение в суспензионных композициях.

Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы 5-MAPB и/или 6-MAPB и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы 5-MBPB и/или 6-MBPB и по меньшей

мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы соединений формулы A и/или формулы B и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы соединений формулы C и/или формулы D и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы соединений формулы E и/или формулы F и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления предложены композиции, которые содержат частицы соединений формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно диспергирующее вещество или суспендирующее вещество, для перорального введения нуждающемуся в этом субъекту.

Композиция может представлять собой порошок и/или гранулы для изготовления суспензии, и после смешивания с водой получается практически однородная суспензия. Согласно описанию в настоящем документе водная дисперсия может содержать аморфные и неаморфные частицы, которые имеют множество эффективных размеров, таким образом, что лекарственное средство абсорбируется в регулируемом режиме с течением времени. Согласно определенным вариантам осуществления водная дисперсия или суспензия представляет собой композицию с немедленным высвобождением. Согласно следующему варианту осуществления водная дисперсия, содержащая аморфные частицы, изготовлена таким образом, что некоторые из частиц согласно настоящему изобретению абсорбируются в течение, например, около 0,75 часов после введения, и остальные частицы абсорбируются в течение от 2 до 4 часов после абсорбции предшествующих частиц.

Согласно другим вариантам осуществления в результате добавления комплексообразующего вещества в водную дисперсия образуется более широкий диапазон частиц для пролонгирования фазы абсорбции активного вещества лекарственного средства таким образом, что 50-80% частиц абсорбируются в течение первого часа, и около 90% частиц абсорбируются в течение около 4 часов. Дозированные лекарственные формы для перорального введения могут представлять собой водные суспензии, выбранные из группы, которую составляют фармацевтически приемлемые водные пероральные дисперсии, эмульсии, растворы и сиропы. См. например, Singh et al., Encyclopedia of Pharm. Tech., второе издание, 754-757 (2002). В дополнение к активным веществам частиц согласно настоящему изобретению жидкие дозированные лекарственные формы могут содержать добавки, такие как (a) разрыхлители; (b) диспергирующие вещества;

(c) смачивающие вещества; (d) по меньшей мере один консервант; (e) повышающие вязкость вещества; (f) по меньшей мере одно подслащающее вещество; и (g) по меньшей мере одно ароматизирующее вещество.

Примерные разрыхлители для применения в водных суспензиях и дисперсиях представляют собой крахмал, например, натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или крахмалгликолят натрия, такой как Promogel® или Explotab®; целлюлоза, такой как древесный продукт, микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза, или сшитая целлюлоза, такой как сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза, или сшитая кроскармеллоза; сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия; сшитый полимер, такой как кросповидон; сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такой как альгинат натрия; глина, такой как Veegum® HV (алюмосиликат магния); камедь, такой как агар-агар, гуаровая камедь, камедь бобов рожкового дерева, камедь карайи, пектин, или трагакантовая камедь; крахмалгликолят натрия; бентонит; натуральная губка; поверхностно-активное вещество; смола, такой как катионообменная смола; цитрусовая пульпа; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом; и подобные вещества.

Согласно некоторым вариантам осуществления диспергирующие вещества, подходящие для водных суспензий и дисперсий, которые описаны в настоящем документе, являются известными в технике и представляют собой гидрофильные полимеры, электролиты, Tween® 60 или 80, PEG, поливинилпирролидон (PVP; известный под товарным наименованием Plasdone®), и диспергирующие вещества на углеводной основе, такие как, например, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы (например, HPC, HPC-SL и HPC-L), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы (например, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M и HPMC K100M), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (Plasdone®, например, S-630), 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полоксамеры (например, Pluronics F68®, F88® и F108®, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида); и полоксамины (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908® от компании BASF Corp. (Парсиппани, штат Нью-Джерси, США), который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, получаемый в результате последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину.

Согласно другим вариантам осуществления диспергирующее вещество выбрано из группы, в которую не входит одно из следующих веществ: гидрофильный полимеры; электролиты; Tween® 60 или 80; PEG; поливинилпирролидон (PVP); простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы (например, HPC, HPC-SL и HPC-L); простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы (например, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M и Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; метилцеллюлоза; гидроксиэтилцеллюлоза; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы; некристаллическая целлюлоза; алюмосиликат магния; триэтаноламин; поливиниловый спирт (PVA); 4-(1,1,3,3-

тетраметилбутил)-фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом; полоксамеры (например, Pluronics F68®, F88® и F108®, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида); или полоксамины (например, Tetronic 908® или Poloxamine 908®).

Смачивающие вещества (в том числе поверхностно-активные вещества), подходящие для водных суспензий и дисперсий, которые описаны в настоящем документе, являются известными в технике и представляют собой следующие: ацетиловый спирт, глицеринмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот (например, имеющиеся в продаже вещества Tween®, такие как например, Tween 20® и Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), и полиэтиленгликоли (например, Carbowax 3350®, Carbowax 1450® и Carpool 934® (Union Carbide)), олеиновая кислота, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, триацетин, витамин E, токоферилполиэтиленгликольсукцинат (TPGS), таурохолат натрия, симетикон, фосфатидилхолин и подобные вещества.

Подходящие консерванты для водных суспензий или дисперсий, которые описаны в настоящем документе, представляют собой сорбат калия, парабены (например, метилпарабен и пропилпарабен) и их соли, бензойная кислота и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как этиловый спирт или бензиловый спирт, фенольные соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как хлорид бензалкония. Консерванты, которые используются согласно настоящему изобретению, присутствуют в дозированной лекарственной форме в достаточной концентрации для ингибирования роста микроорганизмов.

Согласно одному варианту осуществления водная жидкая дисперсия может содержать метилпарабен и пропилпарабен в концентрации, составляющей по меньшей мере от около 0,01% до около 0,3% или менее метилпарабена по массе по отношению к массе водной дисперсии и по меньшей мере от около 0,005% до около 0,03% или менее пропилпарабена по массе по отношению к полной массе водной дисперсии. Согласно следующему варианту осуществления водная жидкая дисперсия может содержать метилпарабен в количестве, составляющем по меньшей мере от около 0,05 до около 0,1% или менее по массе, и пропилпарабен в количестве, составляющем по меньшей мере около от 0,01 до около 0,02% по массе по массе по отношению к полной массе водной дисперсии.

Подходящие повышающие вязкость вещества для водных суспензий или дисперсий, которые описаны в настоящем документе, представляют собой метилцеллюлоза, ксантановая камедь, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Plasdone® S-630, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, камедь акации, хитозаны и их комбинации. Концентрация повышающего вязкость вещества будет зависеть от выбранного вещества и желательной вязкости.

В дополнение к добавкам, которые перечислены выше, жидкие композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать инертные разбавители, которые обычно используются в технике, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие вещества, эмульгаторы и/или подсластители.

Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий 5-MAPB и/или 6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий 5-MBPB и/или 6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую

соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий соединение формулы A и/или формулы B или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий соединение формулы C и/или формулы D, или его фармацевтически приемлемую соль. Шипучие соли находят применение для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального введения. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок, содержащий соединение формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно одному варианту осуществления композиция для перорального введения представляет собой шипучий порошок содержащий соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемую соль. Шипучие соли находят применение для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального введения. Шипучие соли представляют собой гранулы или крупнозернистые порошки, содержащие лекарственное средство в сухой смеси, в которой обычно присутствуют бикарбонат натрия, лимонная кислота и/или винная кислота. Когда соли согласно настоящему изобретению добавляют в воду, кислоты и основание реагируют с высвобождением газообразного диоксида углерода, и в результате этого вызывается «шипение». Примерные шипучие соли представляют собой бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Любая комбинация кислоты и основания, которая приводит к высвобождению газообразного диоксида углерода, может быть использована вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот, при том условии, что ингредиенты являются подходящими для фармацевтического применения, и получаемое в результате значение pH составляет около 6,0 или выше.

Согласно настоящему изобретению таблетки, которые описаны в настоящем документе, могут быть получены с применением способов, которые хорошо известны в технике. В технике хорошо известны разнообразные способы получения дозированных лекарственных форм с немедленным высвобождением, модифицированным высвобождением, регулируемым высвобождением и пролонгированным высвобождением (например, в форме матричных таблеток, представляющих собой таблетки, содержащие один или несколько слоев с модифицированным, регулируемым или пролонгированным высвобождением и т. д.) и соответствующих носителей. Общепризнанные источники с описанием этих способов представляют собой: справочник Remington «Фармацевтическая наука и практика», редактор Alfonso R. Gennaro, 20 издание, издательство Lippincott Williams & Wilkins (Филадельфия, штат Пенсильвания, США); и работа Sheth et al. «Прессованные таблетки» в сборнике «Фармацевтические дозированные лекарственные формы», том 1, редакторы Lieberman и Lachtman, издательство Dekker, Нью-Йорк, 1980 г.

Согласно определенным вариантам осуществления твердые дозированные лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают в результате смешивания частиц активных веществ согласно настоящему изобретению с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами и образования неупакованной смешанной композиции. Когда определено, что указанная неупакованная смешанная композиция является однородной, это означает, что частицы активных веществ согласно настоящему изобретению диспергированы равномерно во всем объеме композиции таким образом, что композиция может быть легко разделена на одинаковые эффективные

единичные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Индивидуальные единичные дозировки также могут содержать пленочные покрытия, которые разрушаются после перорального введения или вступления в контакт с разбавителем. Согласно настоящему изобретению указанные композиции активных веществ могут быть изготовлены с применением традиционных фармацевтических технологий.

Традиционные фармацевтические технологии изготовления твердых дозированных лекарственных форм представляют собой один из следующих способов или их комбинацию: (1) сухое смешивание, (2) непосредственное прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) сплавление. См., например, работу Lachman et al. «Теория и практика промышленной фармации» (1986). Другие способы представляют собой, например, распылительное высушивание, дражирование, гранулирование расплава, гранулирование, распылительное высушивание в псевдоожиженном слое или нанесение покрытия (например, нанесение покрытия методом Вюрстера), тангенциальное покрытие, распыление сверху, таблетирование, экструзия и подобные способы.

Прессованные таблетки представляют собой твердые дозированные лекарственные формы, полученные посредством уплотнения неупакованных смешанных композиций, содержащих активные вещества согласно настоящему изобретению, которые описаны выше. Согласно разнообразным вариантам осуществления прессованные таблетки, которые предназначены для растворения в полости рта, содержат одно или несколько ароматизирующих веществ. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки представляют собой имеющие пленочное покрытие конечные прессованные таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления пленочное покрытие может обеспечивать замедленное высвобождение активных веществ согласно настоящему изобретению композиция. Согласно другим вариантам осуществления пленочное покрытие (например, покрытие Opadry® или сахарное покрытие) способствует комплаентности пациента. Пленочные покрытия, представляющие собой покрытия Opadry®, как правило, составляют от около 1% до около 3% массы таблетки. Пленочные покрытия для замедленного высвобождения обычно составляют от 2 до 6% массы таблетки или от 7 до 15% массы покрытой наслоенной распылением гранулы. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

Капсула может быть изготовлена, например, посредством помещения внутри капсулы описанный выше неупакованной смешанной композиции активных вещества согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиции (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкие желатиновые капсулы. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие HPMC. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции помещают во вскрываемые капсулы, причем капсула может быть проглочена, или капсула может быть открыта, и ее содержимое может быть высыпано на пищу перед едой. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения терапевтическая доза разделяется на несколько капсул (например, на две, три или четыре капсулы). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения полная доза активных веществ вводится в капсульной форме.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения ингредиенты (в том числе содержащие или не содержащие активное вещество) подвергают влажному гранулирования. На индивидуальных стадиях в процессе влажного гранулирования для изготовления таблетки осуществляют измельчение и просеивание ингредиентов, перемешивание сухого порошка, формирование влажной массы,

гранулирование, высушивание и заключительное измельчение. Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения к активным веществам композиции добавляют другие вспомогательные вещества фармацевтической композиции после того, как они подвергаются влажному гранулированию. В качестве альтернативы, ингредиенты могут быть подвергнуты сухому гранулированию, например, посредством прессования порошкообразной смеси с получением необработанной таблетки или «заготовки» с применением высокомощного ротационного таблеточного пресса. После этого заготовки разбиваются на гранулированные частицы посредством операции измельчения, как правило, посредством пропускания через осцилляционный гранулятор. Индивидуальные стадии представляют собой смешивание порошков, прессование (изготовление заготовок) и измельчение (помол заготовок или гранулирование). На любой из стадий не присутствует никакое влажное связующее вещество или влага.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция активных веществ подвергается сухому гранулированию с другими вспомогательными веществами в составе фармацевтической композиции. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиция активных веществ добавляется к другим вспомогательным веществам в составе фармацевтической композиции после того, как осуществляется сухое гранулирование.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции, которые описаны в настоящем документе, представляют собой твердые дисперсии. Способы изготовления таких твердых дисперсий известны в технике и раскрыты в патентах США № 4,343,789, № 5,340,591, № 5,456,923, № 5,700,485, № 5,723,269; и в патентной публикации США № 2004/0013734. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения твердые дисперсии содержат как аморфные, так и неаморфные активные вещества согласно настоящему изобретению и могут проявлять повышенную биодоступность по сравнению с традиционными композициями, содержащими активные вещества согласно настоящему изобретению. Согласно следующим вариантам осуществления настоящего изобретения композиции активных веществ, которые описаны в настоящем документе, представляют собой твердые растворы. Твердые растворы содержат вещество вместе с активным веществом и другими вспомогательными веществами таким образом, что в результате нагревания смеси происходит растворение лекарственного средства, и получаемая в результате композиция затем охлаждается с получением твердой смеси, из которой затем может быть изготовлена композиция, которую непосредственно помещают в капсулы или подвергают прессованию с получением таблеток.

Неограничительные примерные композиции для перорального введения

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
S-6-MAPB	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)

6-MBPB (100% R-энантиомера)	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы B (100% R-энантиомера)	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы D (100% R-энантиомера)	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Bk-6-MAPB (100% R-энантиомера)	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, получают посредством смешивания ингредиентов и заполнения твердых желатиновых капсул, содержащих по 340 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы F (100% R-энантиомера)	30,0
Крахмал	205,0
Альфа-липоевая кислота	100,0
Стеарат магния	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
R-5-MAPB	25,0

Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
6-MBPB (70% R-энантиомера, 30% S-энантиомера)	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы B (70% R-энантиомера, 30% S-энантиомера)	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы D (70% R-энантиомера, 30% S-энантиомера)	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Bk-6-MAPB (70% R-энантиомера, 30% S-энантиомера)	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблеточную композицию, содержащую перечисленные ниже ингредиенты. Компоненты смешивают и подвергают прессованию с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 240 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1

	таблетку)
Соединение формулы F (70% R-энантиомера, 30% S-энантиомера)	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-6-MAPB и S-6-MAPB. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
R-6-MAPB	20,0
S-6-MAPB	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-5-MBPB и 6-MBPB. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
5-MBPB (R-энантиомер)	20,0
6-MBPB (рацемический)	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-энантиомер соединения формулы A и рацемическое соединение формулы B. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	20,0
Соединение формулы B (рацемический)	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-энантиомер соединения формулы C и рацемическое соединение формулы D. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	20,0
Соединение формулы D (рацемический)	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до

60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	20,0
Bk-6-MAPB (рацемический)	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают таблетку, содержащую компоненты, которые перечислены ниже, в том числе R-энантиомер соединения формулы E и рацемическое соединение формулы F. Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу пропускают через сито 20 меш (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученными в результате порошками, а затем смесь пропускают через сито 16 меш (США). Изготовленные таким способом гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито 16 меш (США). Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (США), затем добавляют к гранулам, которые после перемешивания подвергают прессованию на таблеточной машине с получением таблеток, и масса каждой из них составляет 120 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	20,0
Соединение формулы F (рацемический)	10,0
Крахмал	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0
Поливинилпирролидон (в форме 10% раствора в воде)	4,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе R-5-MAPB и S-5-MAPB. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
S-5-MAPB	10,0
R-5-MAPB	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе R-6-MBPB и 5-MBPB. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
5-MBPB (рацемический)	10,0
6-MBPB (R-энантиомер)	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе рацемическое соединение формулы A и R-энантиомер соединения формулы B. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы A (рацемическое)	10,0
Соединение формулы B (R-энантиомер)	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе рацемическое соединение формулы C и R-энантиомер соединения формулы D. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы C (рацемическое)	10,0
Соединение формулы D (R-энантиомер)	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе R-Bk-6-MAPB и Bk-5-MAPB. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Bk-5-MAPB (рацемический)	10,0
Bk-6-MAPB (R-энантиомер)	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают капсулу, содержащую перечисленные ниже компоненты, в том числе рацемическое соединение формулы E и R-энантиомер соединения формулы F. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают,

пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 150 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы E (рацемическое)	10,0
Соединение формулы F (R-энантиомер)	30,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 15 мг S-5-MAPB, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 425 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
S-5-MAPB	15,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 100 мг R-5-MBPB, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 510 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
5-MBPB (R-энантиомер)	100,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 100 мг R-энантиомера соединения формулы A, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 510 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	100,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 100 мг R-энантиомера соединения формулы C, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 510 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	100,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 100 мг R-Bk-5-MAPB, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу,

крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 510 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	100,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую 100 мг R-энантиомера соединения формулы E, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы, причем каждая капсула содержит по 510 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	100,0
Крахмал	407,0
Стеарат магния	3,0

Композиции с пролонгированным высвобождением

В зависимости от желательного профиля высвобождения, фармацевтическая композиция, например, пероральная твердая дозированная лекарственная форма, может содержать в подходящих количествах вещества с регулируемым высвобождением, вещества с пролонгированным высвобождением и/или вещества с модифицированным высвобождением (например, вещества с замедленным высвобождением). Фармацевтические твердые пероральные дозированные лекарственные формы, содержащие активные вещества согласно настоящему изобретению, которые описаны в настоящем документе, могут быть затем использованы для изготовления активных веществ с модифицированным или регулируемым высвобождением согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дозированные лекарственные формы, которые описаны в настоящем документе, могут быть изготовлены как дозированные лекарственные формы с замедленным высвобождением, такие как имеющие кишечнорастворимое покрытие пероральные дозированные лекарственные формы с замедленным высвобождением, представляющие собой пероральные дозированные лекарственные формы, содержащие фармацевтические композиции согласно описанию в настоящем документе, в которых используется кишечнорастворимое покрытие, которое обеспечивает высвобождение в тонком кишечнике желудочно-кишечного тракта. Имеющая кишечнорастворимое покрытие дозированная лекарственная форма может представлять собой прессованную или формованную, или экструдированную таблетку/форму с покрытием или без покрытия, в которой содержатся гранулы, порошок, сферы, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, на которых присутствует или отсутствует покрытие. Имеющая кишечнорастворимое покрытие пероральная дозированная лекарственная форма также может представлять собой капсулу с покрытием или без покрытия, в которой содержатся гранулы, шарики или другие частицы твердого носителя или композиции, на которых присутствует или отсутствует покрытие. Кишечнорастворимые покрытия также можно использовать, чтобы изготавливать другие дозированные лекарственные формы с регулируемым высвобождением, в том числе дозированные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением и дозированные лекарственные формы с пульсирующим высвобождением.

Согласно другим вариантам осуществления активные вещества композиций, которые описаны в настоящем документе, вводятся с применением дозированных лекарственных форм с пульсирующим

высвобождением. Дозированные лекарственные формы с пульсирующим высвобождением, содержащие активные вещества согласно настоящему изобретению, которые описаны в настоящем документе, могут быть введены с применением разнообразных композиций, которые известны в технике. Например, такие композиции представляют собой композиции, которые описанный в патентах США № 5,011,692, № 5,017,381, № 5,229,135 и № 5,840,329. Другие дозированные лекарственные формы, которые являются подходящими для применения с активными веществами согласно настоящему изобретению, описаны, например, в патентах США № 4,871,549, № 5,260,068, № 5,260,069, № 5,508,040, № 5,567,441 и № 5,837,284.

Согласно одному варианту осуществления дозированная лекарственная форма с регулируемым высвобождением представляет собой твердая пероральная дозированная лекарственная форма с пульсирующим высвобождением, содержащая по меньшей мере две группы частиц, причем в каждой частице содержатся активные вещества согласно настоящему изобретению, которые описаны в настоящем документе. Первая группа частиц обеспечивает практически немедленное введение дозы активных веществ согласно настоящему изобретению посредством проглатывания субъектом. В первой группе у частиц может отсутствовать покрытые, или они могут содержать покрытие и/или изоляционный материал. Вторая группа частиц объединяет покрытые частицы, которые могут содержать по меньшей мере от около 2% до около 75% или менее, предпочтительно по меньшей мере от около 2,5% до около 70% или менее, или по меньшей мере от около 40% до около 70% или менее по отношению к массе полной дозы активных веществ согласно настоящему изобретению в вышеупомянутой композиции в смеси с одним или несколькими связующими веществами.

Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на 5-MAPB и/или 6-MAPB или на сердцевину, содержащую 5-MAPB и/или 6-MAPB. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на 5-MBPB и/или 6-MBPB, или на сердцевину, которая содержит 5-MBPB и/или 6-MBPB. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или на сердцевину, которая содержит Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или на сердцевину, которая содержит Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на соединение формулы A и/или формулы B, или на сердцевину, которая содержит соединение формулы A и/или формулы B. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на соединение формулы C и/или формулы D, или на сердцевину, которая содержит соединение формулы C и/или формулы D. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на соединение формулы E и/или формулы F, или на сердцевину, которая содержит соединение формулы E и/или формулы F. Согласно одному варианту осуществления покрытие, которое обеспечивает регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение, наносят на соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или на сердцевину, которая содержит соединение формулы I, формулы II, формулы III,

формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII.

Покрытие может содержать фармацевтически приемлемый ингредиент в количестве, достаточном, например, для того, чтобы обеспечивать замедленное высвобождение в течение, например, от около 1 часа до около 7 часов после проглатывания перед высвобождением активного вещества. Подходящие покрытия представляют собой одно или несколько различным образом разрушающихся покрытий, таких как, исключительно в качестве примера, чувствительные к значению pH покрытия (кишечнорастворимые покрытия), такие как акриловые смолы (например, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, и Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®), которые присутствуют индивидуально или в смесях с производными целлюлозы, например, с этилцеллюлозой, или кишечнонерастворимые покрытия, имеющие переменную толщину, для обеспечения дифференциального высвобождения композиции активных веществ согласно настоящему изобретению.

Другие многочисленные типы систем с регулируемым, замедленным или пролонгированным высвобождением известны обычному специалисту в данной области техники и являются подходящими для применения с композициями активных веществ согласно настоящему изобретению, которые описаны в настоящем документе. Примеры таких систем введения представляют собой системы на основе полимеров, таких как полимолочная и полигликолевая кислота, полиангидриды и поликапролактон, производные целлюлозы (например, этилцеллюлоза), пористые матрицы, системы на неполимерной основе, которые представляют собой липиды, в том числе стеролы, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; высвобождающие гидрогели системы; эластичные кремнийорганические полимерные системы; системы на пептидной основе; восковые покрытия, биоразлагаемые дозированные лекарственные формы, прессованные таблетки, в которых содержатся традиционные связующие вещества и подобные вещества. См., например, работы Liberman et al. «Фармацевтические дозированные лекарственные формы», второе издание, том 1, с. 209-214 (1990); Singh et al. «Энциклопедия фармацевтической технологии», второе издание, с. 751-753 (2002); патенты США № 4,327,725, № 4,624,848, № 4,968,509, № 5,461,140, № 5,456,923, № 5,516,527, № 5,622,721, № 5,686,105, № 5,700,410, № 5,977,175, № 6,465,014 и №6,932,983.

Согласно определенным вариантам осуществления системы с регулируемым высвобождением могут содержать обеспечивающий регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение материал, внедренный в матрицу с одним или несколькими из лекарственных средств, в то время как в других композициях материал с регулируемым высвобождением может быть нанесен на сердцевину, содержащую одно или несколько лекарственных средств. Согласно определенным вариантам осуществления одно лекарственное средство может быть внедрено в сердцевину, в то время как другое лекарственное средство может быть внедрено в покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления материалы представляют собой шеллак, акриловые полимеры, целлюлозные производные, поливинилацетатфталат и их смеси. Согласно другим вариантам осуществления материалы представляют собой Eudragit® серии E, L, RL, RS, NE, L, L300, S, 100-55, ацетат-фталат целлюлозы, альгинат Aquateric, ацетат-тримеллитат целлюлозы, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат и Cotteric.

В системах с регулируемым, замедленным или пролонгированным высвобождением может находить применение гидрофильный полимер, в том числе набухающий в воде полимер (например, натуральная или синтетическая камедь). Гидрофильный полимер может представлять собой любой фармацевтически приемлемый полимер, который набухает и расширяется в присутствии воды с медленным высвобождением активных веществ согласно настоящему изобретению. Указанные полимеры представляют собой полиэтиленоксид, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и подобные вещества.

Эксплуатационные характеристики акриловых полимеров (главным образом, их растворимость в биологических текучих средах) могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров, которые могут находить применение в матричных композициях или покрытий, представляют собой сополимеры метакриловой кислоты и аммиачнометакрилатные сополимеры. Материалы Eudragit серии E, L, S, RL, RS и NE от компании Rohm Pharma являются доступными как солюбилизированные в органических растворителях, водные дисперсии или сухие порошки. Материалы Eudragit серии RL, NE и RS не растворяются в желудочно-кишечном тракте, но обладают проникающей способностью и находят применение, главным образом, для действия в оболочной кишке. Материалы Eudragit серии E растворяются в желудке. Материалы Eudragit серии L, L-30D и S не растворяются в желудке, но растворяются в кишечнике; материалы Opadry Enteric также не растворяются в желудке, но растворяются в кишечнике.

Примерные подходящие целлюлозные производные для применения в матричных композициях или покрытиях представляют собой этилцеллюлоза и продукты реакции частичных ацетатных сложных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Эксплуатационные характеристики могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещение. Ацетат-фталат целлюлозы (CAP) растворяется при pH выше 6. Aquateric от компании FMC представляет собой систему на водной основе и представляет собой высушенный распылением псевдолатекс CAP с частицами мельче 1 мкМ. Другие компоненты материала Aquateric могут представлять собой Pluronic, Tween и ацетилированные моноглицериды. Другие подходящие целлюлозные производные представляют собой ацетат-тримеллитат целлюлозы (Eastman); метилцеллюлоза (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS); а также ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (например, AQOAT от компании Shin Etsu). Эксплуатационные характеристики могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, являются подходящими такие производные гидроксипропилметилцеллюлозы, как HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Эксплуатационные характеристики может варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие материалы, которые содержат ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, представляют собой AS-LG (LF), который растворяется при pH 5, AS-MG (MF), который растворяется при pH 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоких значениях pH. Указанные полимеры выпускаются в форме гранул или тонких порошков для изготовления водных дисперсий. Другое подходящее целлюлозное производное представляет собой гидроксипропилметилцеллюлоза.

Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие может содержать пластификатор и, возможно, другие покровные вспомогательные вещества, такие как красители, тальк, и/или стеарат магния, которые являются хорошо известными в технике. Подходящие пластификаторы представляют собой триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflec A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, глицерин,

сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры обычно содержат от 10 до 25% по массе пластификатора, в частности, такого как дибутилфталат, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат и триацетин. Традиционные технологии нанесения покрытий, такие как распыление или дражирование, находят применение для нанесения покрытий. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная дозированная лекарственная форма оставалась неповрежденной до тех пор, пока не будет достигнута желательная точка местного введения в кишечный тракт.

Для введения многослойной таблетки (например, такого введения, которое используется в технологии GeoMatrix™) используется матрица, содержащая гидрофильную сердцевину, в которой содержится активный ингредиент, и один или два непроницаемых или полупроницаемых полимерных покрытия. В этой технологии находят применение пленки или прессованные полимерные барьерные покрытия на одной или обеих сторонах сердцевины. Присутствие полимерных покрытий (например, таких как покрытия, которые используются в технологии GeoMatrix™) модифицирует скорости гидратации/набухания сердцевины и уменьшает площадь поверхности, которая является доступной для высвобождения лекарственного средства. Указанные частичные покрытия обеспечивают модуляцию профиля растворения лекарственного средства: они уменьшают скорость высвобождения из устройства и сдвигают типичную зависимую от времени скорость высвобождения в сторону постоянного высвобождения. Эта технология обеспечивает адаптируемые уровни регулируемого высвобождения конкретных активных веществ и/или одновременное высвобождение двух различных активных веществ с различными скоростями, которые могут быть достигнуты из единой таблетки. Комбинация слоев, все из которых имеют различные скорости набухания, гелеобразования и эрозии, используется для регулирования скорости высвобождение лекарственного средства в организме. Применение многослойной таблетки в результате частичного покрытия может воздействовать на скорости высвобождения и эрозии, и, таким образом, следует рассматривать превращение многослойной таблетки с воздействием на всех сторонах на желудочно-кишечные текучие среды после отделения барьерного слоя.

Многослойные таблетки, обеспечивающие в комбинации немедленное высвобождение и модифицированное/замедленное высвобождение двух различных активных веществ или две скорости высвобождения одного и того же лекарственного средства в единой дозированной лекарственной форме, могут быть изготовлены посредством применения гидрофильных и гидрофобных полимерных матриц. Могут быть изготовлены многослойные таблетки с повторяющимся действием двойного высвобождения, содержащие наружный прессованный слой с первоначальной дозой быстро разрушающейся в желудке матрицы и сердцевинный внутренний слой таблетки, изготовленный с применением компонентов, которые не растворяются в желудочной среде, но эффективно высвобождаются в кишечной среде.

Согласно одному варианту осуществления дозированная лекарственная форма представляет собой твердую пероральную дозированную лекарственную форму, которая представляет собой дозированную лекарственную форму с немедленным высвобождением, в результате которого более 80% активных веществ согласно настоящему изобретению высвобождаются в течение 2 часов после введения. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложена (например, твердая пероральная) дозированная лекарственная форма, которая представляет собой дозированную лекарственную форму с регулируемым высвобождением или пульсирующим высвобождением. В таких случаях высвобождение может обеспечивать, что, например, от 30 до 60% по массе частиц активных веществ согласно настоящему изобретению высвобождаются из дозированной лекарственной формы течение около 2 часов после введения

и около 90% по массе активных веществ согласно настоящему изобретению высвобождаются из дозированной лекарственной формы, например, в течение около 4 часов после введения. Согласно следующим вариантам осуществления дозированная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно активное вещество в форме с немедленным высвобождением и по меньшей мере одно активное вещество в форме с замедленным высвобождением или в форме с пролонгированным высвобождением. Согласно следующим вариантам осуществления дозированная лекарственная форма содержит по меньшей мере два активных вещества, которые высвобождаются с различными скоростями, что определяется посредством исследования растворения в лабораторных условиях или посредством перорального введения.

Композиции дозированных форм с разнообразными режимами высвобождения, которые обсуждаются выше, и другие композиции, которые известны специалистам в данной области техники, могут быть охарактеризованы соответствующим профилем разрушения. Этот профиль определяется выбранными условиями исследования. Таким образом, профиль разрушения может быть произведен для предварительно выбранного типа аппарата, скорости вала, температуры, объема и значения pH дисперсионной среды. Может быть получено несколько профилей разрушения. Например, первый профиль разрушения может быть измерен на уровне pH, который приближается к уровню pH желудка и составляет около 1,2; второй профиль разрушения может быть измерен на уровне pH, который приближается к уровню pH в одной точке кишечника, или на нескольких уровнях pH, которые приближаются к уровням pH в нескольких точках кишечника и составляют от около 6,0 до около 7,5 и, более конкретно, около от 6,5 до 7,0. Другой профиль разрушения может быть измерен с применением дистиллированной воды. Высвобождение композиций также может быть охарактеризовано соответствующими фармакокинетическими параметрами, например, такими как C_{max}, T_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$.

Согласно определенным вариантам осуществления регулируемое, замедленное или пролонгированное высвобождение одного или нескольких активных веществ содержащих фиксированные дозы комбинаций согласно настоящему изобретению может осуществляться в форме капсулы, имеющей оболочку, в которой содержится материал ограничивающей скорость мембраны, в том числе любой из материалов покрытий, которые обсуждаются выше, и которая наполнена частицами активными веществами согласно настоящему изобретению. Особенное преимущество этой конфигурации заключается в том, что капсула может быть получена независимо из частиц активного вещества согласно настоящему изобретению; таким образом, технологические условия, которые могли бы неблагоприятно воздействовать на лекарственное средство, могут быть использованы для изготовления капсулы.

В качестве альтернативы, композиция может содержать капсулу, имеющую оболочку, изготовленную из пористого или чувствительного к pH полимера, которая изготовлена с применением процесса термического формования. Другая альтернатива представляет собой оболочка капсулы в форме асимметричной мембраны, то есть мембраны, которая содержит тонкую оболочку на одной поверхности, в которой основную часть толщины составляет пористый материал с высокой проникающей способностью. Капсулы с асимметричными мембранами могут быть изготовлены посредством замены растворителя с фазовым обращением, в котором в растворе полимера, нанесенном на форму капсулы, индуцируется фазовое разделение в результате замены растворителя смешивающимся осадителем. Согласно следующему варианту осуществления при распылении слоев активных веществ согласно настоящему изобретению соответствующие частицы заполняют капсулу.

Примерный процесс нанесения посредством распыления слоев активных веществ согласно настоящему изобретению представляет собой процесс распыления в псевдоожиженном слое. Суспензии

активных вещества согласно настоящему изобретению или комплексные суспензии активных вещества согласно настоящему изобретению, которые описаны выше, могут быть нанесены распылением на содержащие сахар или микрокристаллическую целлюлозу (MCC) шарики (20-35 меш) с применением колоночной вставки Вюрстера при температуре на впуске от 50°C до 60°C и температуре воздуха от 30°C до 50°C. Суспензия, в которой полное содержание твердых частиц составляет от 15 до 20 мас.%, и которая содержит от 45 до 80 мас.% активных веществ согласно настоящему изобретению, от 10 до 25 мас.% гидроксиметилпропилцеллюлозы, от 0,25 до 2 мас.% лаурилсульфата натрия (SLS), от 10 до 18 мас.% сахарозы, от 0,01 до 0,3 мас.% симетиконовой эмульсии (30% эмульсии) и от 0,3 до 10% NaCl по отношению к полной массе твердых частиц, которые содержатся в суспензии, распыляется посредством распыления снизу на шарики через сопла диаметром 1,2 мм при скорости 10 мл/мин и давлении 1,5 бар до достижения наслаивания от 400 до 700% мас.% по сравнению с первоначальной массой шариков. Полученные в результате распыления слоев активных веществ согласно настоящему изобретению частицы или комплексные частицы, содержащие активные вещества согласно настоящему изобретению, содержат около от 30 до 70 мас.% активных веществ согласно настоящему изобретению по отношению к полной массе частиц.

Согласно одному варианту осуществления капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу размера 0. Согласно одному варианту осуществления капсула представляет собой устройство типа набухающей пробки. Согласно следующему варианту осуществления на устройство типа набухающей пробки набухающая пробка дополнительно наносят ацетат-фталат целлюлозы или сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула содержит по меньшей мере 40 мг (или по меньшей мере 100 мг или по меньшей мере 200 мг) активных веществ согласно настоящему изобретению и имеет полную массу, составляющую менее чем 800 мг (или менее чем 700 мг). Капсула может содержать множество шариков, содержащих активные вещества согласно настоящему изобретению, например, шариков, покрытых посредством напыления слоев. Согласно некоторым вариантам осуществления шарики содержат от 1 до 25% по массе активных веществ согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления на некоторые или все из шариков, содержащих активные вещества согласно настоящему изобретению, нанесено покрытие, которое составляет от 6 до 15% (или от 8 до 12%) полной массы шарика. В оптимизационной работе, как правило, предусмотрены пониженные уровни содержания, и шарик составляет от 30 до 60% конечной массы шарика. Капсула может содержать гранулированную композицию, и при этом гранулированная композиция содержит активные вещества согласно настоящему изобретению.

Капсула может содержать пероральную дозированную лекарственную форму с пульсирующим высвобождением активных веществ согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления в композициях содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Капсула может содержать пероральную дозированную лекарственную форму с пульсирующим высвобождением активных веществ согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления в композициях содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая 5-MAPB и/или 6-MAPB, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной

лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая соединения формулы A и/или формулы B, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая соединения формулы A и/или формулы B, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая соединения формулы C и/или формулы D, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая соединения формулы C и/или формулы D, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая соединения формулы E и/или формулы F, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая соединения формулы E и/или формулы F, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Согласно одному варианту осуществления в композиции содержатся: (a) первая единичная доза, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль, которая высвобождается практически немедленно после перорального введения дозированной лекарственной формы пациенту; (b) вторая единичная доза, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль, которая высвобождается в течение приблизительно от 2 до 6 часов после введения дозированной лекарственной формы пациенту.

Для капсул с пульсирующим высвобождением, содержащих шариков, на шарики может быть нанесено покрытие, которое составляет от 6 до 15% (или от 8 до 12%) полной массы шариков. Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие представляет собой покрытие, которое не растворяется при значении pH от 1 до 2 и растворяется при значении pH, составляющем более чем 5,5. Согласно другим вариантам осуществления капсула с пульсирующим высвобождением содержит множество шариков,

изготовленных с возможностью модифицированного высвобождения, и по меньшей мере одно вещество согласно настоящему изобретению, например, распыляется для гранулирования в целях немедленного высвобождения.

Согласно некоторым вариантам осуществления частицы, которые высвобождают активные вещества согласно настоящему изобретению, могут быть модифицированы посредством обеспечивающего модифицированное высвобождение покрытия, такого как кишечнорастворимое покрытие, с применением ацетат-фталата целлюлозы или посредством обеспечивающего пролонгированное высвобождение покрытия, содержащего сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата. Согласно одному варианту осуществления кишечнорастворимое покрытие может присутствовать в количестве, составляющем от около 0,5 до около 15 мас.%, более конкретно, от около 8 до около 12 мас.% по отношению к массе, например, покрытых послойным напылением частиц. Согласно одному варианту осуществления послойно напыленные частицы, на которые нанесены обеспечивающие замедленное и/или пролонгированное высвобождение покрытия, могут наполнять капсулу с модифицированным высвобождением, в которой имеющие кишечнорастворимое покрытие частицы и обеспечивающие немедленное высвобождение частицы шариков согласно настоящему изобретению наполняют мягкую желатиновую капсулу. Дополнительные подходящие вспомогательные вещества также могут присутствовать в капсуле вместе с покрытыми частицами. Непокрытые частицы высвобождают активное вещество согласно настоящему изобретению немедленно после введения, в то время как покрытые частицы не высвобождают активное вещество согласно настоящему изобретению до тех пор, пока указанные частицы не поступают в кишечник. Желательные профили пульсирующего высвобождения также могут быть получены посредством регулирования соотношения покрытых и непокрытых частиц. Согласно некоторым вариантам осуществления для получения желательного высвобождения массовое соотношение между непокрытыми и покрытыми частицами составляет, например, 20/80, или 30/70, или 40/60, или 50/50.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения распыленные послойно активные вещества могут быть спрессованы с получением таблеток с применением обычно используемых фармацевтических вспомогательных веществ. В целях изготовления имеющих кишечнорастворимое покрытие таблеток может быть использован любой соответствующий способ образования покрытия, например, нанесение покрытия в псевдоожиженном слое с применением колонки Вюрстера, послойное нанесение порошкового покрытия с применением дражировочных устройств или ротационных устройств для нанесения покрытий; сухое покрытие с применением технологии двойного прессования; нанесение покрытий на таблетки с применением пленочной технологии и подобные способы. См., например, патент США № 5,322,655 и Remington «Справочник по фармацевтическим наукам», глава 90 «Нанесение покрытий на фармацевтические дозированные лекарственные формы», 1990 г.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения распыленные послойно активные вещества, которые описаны выше, и одно или несколько вспомогательных веществ перемешивают в сухом состоянии и подвергают прессованию с получением массы, такой как таблетка, которая имеет достаточную твердость для обеспечения фармацевтической композиции, которая практически разрушается в течение менее чем около 30 минут, менее чем около 35 минут, менее чем около 40 минут, менее чем около 45 минут, менее чем около 50 минут, менее чем около 55 минут или менее чем около 60 минут после перорального введения, в результате этого происходит высвобождение композиции активных веществ согласно настоящему изобретению в текучую среду желудочно-кишечного тракта. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения частицы, содержащие распыленные послойно активные

вещества, или комплексные частицы, содержащие распыленные послойно активные вещества с кишечнорастворимыми покрытиями, которые описаны выше, и одно или несколько вспомогательных веществ перемешивают в сухом состоянии и подвергают прессованию с получением массы, такой как таблетка

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения композицию с пульсирующим высвобождением активного вещества составляют первая единичная доза, в которой содержится композиция, изготовленная из гранул активного вещества согласно настоящему изобретению, изготовленных с применением процедуры распылительного высушивания или распылительного гранулирования, или композиция, изготовленная из комплексных гранул активного вещества согласно настоящему изобретению, изготовленных с применением процедуры распылительного высушивания или распылительного гранулирования без кишечнорастворимых или обеспечивающих пролонгированное высвобождение покрытий, и вторая единичная доза, в которой содержатся частицы распыленного послойно активного вещества согласно настоящему изобретению или комплексные частицы распыленного послойно активного вещества согласно настоящему изобретению с кишечнорастворимыми или обеспечивающими пролонгированное высвобождение покрытиями. Согласно одному варианту осуществления активное вещество перемешиваю во влажном или сухом состоянии и подвергают прессованию с получением массы, представляющей собой таблетку с пульсирующим высвобождением.

Согласно определенным вариантам осуществления связующие вещества, смазочные материалы и разрыхлители смешивают (во влажном или сухом состоянии) с распыленным послойно активным веществом согласно настоящему изобретению в целях изготовления пригодной для прессования смеси. Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую 5-MBPB и/или 6-MBPB. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно определенным вариантам осуществления связующие вещества, смазочные материалы и разрыхлители смешивают (во влажном или сухом состоянии) с распыленным послойно активным веществом согласно настоящему изобретению в целях изготовления пригодной для прессования смеси. Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая 5-MAPB и/или 6-MAPB и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую 5-MAPB и/или 6-MAPB. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая 5-MAPB и/или 6-MAPB присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки.

Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы A и/или формулы B, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую соединение формулы A и/или формулы B. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы A и/или формулы B, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы C и/или формулы D, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую соединение формулы C и/или формулы D. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы C и/или формулы D, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы E и/или формулы F и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую соединение формулы E и/или формулы F. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы E и/или формулы F, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Согласно одному варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX,

формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, и единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, подвергаются раздельному прессованию, а затем подвергаются совместному прессованию для изготовления двухслойной таблетки. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая другое фармакологическое средство, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII. Согласно следующему варианту осуществления единичная доза, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, присутствует в форме наружного покрытия и полностью покрывает вторую единичную дозу, содержащую другое фармакологическое средство.

Системные композиции

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать любые выбранные соединения согласно настоящему изобретению для любого из описанных показаний в форме, подходящей для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, а также могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Примерные подходящие водные и неводные носители, разбавители, растворители или наполнители представляют собой вода, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор и подобные вещества), соответствующие подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Кроме того, активные вещества согласно настоящему изобретению могут быть растворены в концентрациях, составляющих более чем около 1 мг/мл, для чего применяются водорастворимые бета- циклодекстрины (например, бета-сульфобутилциклодекстрин и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, посредством применения покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и посредством применения поверхностно-активных веществ.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые являются подходящими для подкожной инъекции, также могут содержать добавки, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие вещества. Предотвращение роста микроорганизмов могут обеспечивать разнообразные противобактериальные и противогрибковые вещества, такие как парабены, бензойная кислота, бензиловый спирт, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и подобные вещества. Кроме того, может оказаться желательным содержание изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и подобные вещества. Пролонгированная абсорбция лекарственного средства в предназначенной для инъекции фармацевтической форме может быть обеспечена посредством применения вещества, которое замедляет абсорбцию, такого как моностеарат алюминия и желатин. Композиции согласно настоящему изобретению, которые предназначены для пролонгированного высвобождения посредством подкожной или внутримышечной инъекции, могут избегать метаболизма, и будут необходимы пониженные дозировки активных веществ согласно настоящему изобретению для поддержания их содержания в плазме на уровнях, составляющих около 50 нг/мл. В таких композициях размер частиц активных веществ согласно настоящему изобретению и диапазон размеров частиц активных веществ согласно настоящему изобретению можно использовать, чтобы регулировать высвобождение лекарственного средства путем регулирования скорости растворения в жировой или мышечной ткани.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая 5-MAPB и/или 6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы A и/или формулы B, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы C и/или формулы D, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как дозированная лекарственная форма, подходящая для парентерального применения. В качестве дозированной лекарственной формы могут быть выбраны, в частности, но без ограничения, лиофилизированный порошок, раствор или суспензия (например, суспензия пролонгированного действия).

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая 5-MBPB и/или 6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая 5-MAPB и/или 6-MAPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы A и/или формулы B, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы C и/или формулы D, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы E и/или формулы F, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы

III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемую соль, изготовлена как местная дозированная лекарственная форма. В качестве местной дозированной лекарственной формы могут быть выбраны, в частности, но без ограничения, пластырь, гель, паста, крем, эмульсия, линимент, бальзам, лосьон и мазь.

В другой предпочтительной композиции, используемой в способах согласно настоящему изобретению, находят применение устройства для трансдермального введения, так называемые пластыри. Такие трансдермальные пластыри могут быть использованы для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений согласно настоящему изобретению в регулируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для введения фармацевтических веществ хорошо известно в технике. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывного или пульсирующего высвобождения фармацевтических веществ, или для введения по требованию.

Часто оказывается желательным или необходимым введение фармацевтической композиции в головной мозг, в том числе непосредственно или косвенно. В технологиях непосредственного введения обычно предусмотрено помещение катетера для введения лекарственного средства в желудочковую систему хозяина в целях обхода гематоэнцефалического барьера. В технологиях косвенного введения, которые, как правило, оказываются предпочтительными, обычно предусмотрено составление композиций, которые обеспечивают маскировку лекарственного средства посредством превращения гидрофильных лекарственных средств в липидорастворимые лекарственные средства или пролекарственные средства. Как правило, маскировку обеспечивают посредством блокировки гидроксильных, карбонильных, сульфатных и первичных аминных групп, которые присутствуют в составе лекарственного средства, чтобы придать лекарственному средству более высокую растворимость в липидах и пригодность для переноса через гематоэнцефалический барьер. В качестве альтернативы, введению гидрофильных лекарственных средств может способствовать внутриартериальная инфузия гипертонических растворов, посредством которой может временно открываться гематоэнцефалический барьер.

Неограничительные примеры композиций для системного введения

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг S-6-MAPB. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
S-6-MAPB	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг R-5-MBPB. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
R-5-MBPB	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг соединения формулы A. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг соединения формулы C. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг R-Bk-5-MAPB. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
R-Bk-5-MAPB	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают суппозиторий, содержащий 25 мг соединения формулы E. Активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, которые предварительно расплавляют с применением минимального необходимого количества тепла. После этого смесь выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью, составляющей 2,0 г, и выдерживают для охлаждения.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	25,0
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг S-5-MAPB на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
S-5-MAPB	50,0 мг

Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг R-5-MBPB на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
5-MBPB (R-энантиомер)	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг R-энантиомера соединения формулы A на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
Соединение формулы A (R-энантиомер)	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг R-энантиомера соединения формулы C на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
Соединение формулы C (R-энантиомер)	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг R-Bk-5-MAPB на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления суспензию, содержащую 50 мг R-энантиомера соединения формулы E на дозу, составляющую 5,0 мл, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито 10 меш (США), а затем смешивают с предварительно изготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Бензоат натрия, вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют в процессе перемешивания. После этого добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Ингредиент	Количество
Соединение формулы E (R-энантиомер)	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)	50,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусоароматизирующее вещество и красящее вещество	достаточное количество
Очищенная вода	до 5,0 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для внутривенного введения получают с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество
R-6-MAPB	250,0 мг
Изотонический водный раствор хлорида натрия	1000 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для внутривенного введения получают с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество
Соединение формулы B (R-энантиомер бета-кетона)	250,0 мг
Изотонический водный раствор хлорида натрия	1000 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для внутривенного введения получают с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество
Соединение формулы D (R-энантиомер бета-кетона)	250,0 мг
Изотонический водный раствор хлорида натрия	1000 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для внутривенного введения получают с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество
Bk-6-MAPB (R-энантиомер)	250,0 мг
Изотонический водный раствор хлорида натрия	1000 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для внутривенного введения получают с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество
Соединение формулы F (R-энантиомер)	250,0 мг
Изотонический водный раствор хлорида натрия	1000 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)

R-5-MAPB	10,0
Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)
6-MBPB (S-энантиомер)	10,0
Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)
Соединение формулы B (S-энантиомер)	10,0
Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)
Соединение формулы D (S-энантиомер)	10,0
Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)
Bk-6-MAPB (S-энантиомер)	10,0

Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному неограничительному варианту осуществления композицию для местного применения получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Белый мягкий парафин нагревают до расплавленного состояния. Жидкий парафин и эмульгирующий воск добавляют и перемешивают до растворения. Добавляют активный ингредиент и продолжают перемешивание до образования дисперсии. После этого смесь охлаждают до перехода в твердое состояние.

Ингредиент	Количество (г)
Соединение формулы F (70% S-энантиомера, 30% R-энантиомера)	10,0
Эмульгирующий воск	30,0
Жидкий парафин	20,0
Белый мягкий парафин	до 100

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 10 мг S-5-MAPB, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
S-5-MAPB	10,0
Глицерин	210,5
Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 20 мг R-5-MBPB, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
5-MBPB (R-энантиомер)	20,0
Глицерин	210,5

Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 20 мг R-энантиомера соединения формулы A, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	20,0
Глицерин	210,5
Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 20 мг R-энантиомера соединения формулы C, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	20,0
Глицерин	210,5
Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 20 мг R-Bk-5-MAPB, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь

медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	20,0
Глицерин	210,5
Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному варианту осуществления подъязычную или защечную таблетку, содержащую 20 мг R-энантиомера соединения формулы E, получают с применением следующих ингредиентов. Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон объединяют друг с другом посредством непрерывного перемешивания и поддержания температуры, составляющей около 90°C. Когда полимеры переходят в раствор, этот раствор охлаждают до температуры, составляющей около 50-55°C, и в полученную смесь медленно добавляют лекарственное средство. Гомогенную смесь разливают в формы, изготовленные из инертного материала, и образуется содержащая лекарственное средство диффузионная матрица, толщина которой составляет около 2-4 мм. Эту диффузионную матрицу затем разрезают на индивидуальные таблетки, имеющие соответствующий размер.

Ингредиент	Количество (мг на 1 таблетку)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	20,0
Глицерин	210,5
Вода	143,0
Цитрат натрия	4,5
Поливиниловый спирт	26,5
Поливинилпирролидон	15,5

Согласно одному неограничительному варианту осуществления жидкую композицию для испарения, содержащую R-5-MPBP, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активную смесь перемешивают и добавляют в устройство для испарения жидкости.

Ингредиент	Количество (единицы)
5-MPBP (R-энантиомер)	500 мг
Пропиленгликоль	2 мл
Глицерин	2 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления жидкую композицию для испарения, содержащую соединение формулы A, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активную смесь перемешивают и добавляют в устройство для испарения жидкости.

Ингредиент	Количество (единицы)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	500 мг
Пропиленгликоль	2 мл
Глицерин	2 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления жидкую композицию для испарения, содержащую соединение формулы C, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активную смесь перемешивают и добавляют в устройство для испарения жидкости.

Ингредиент	Количество (единицы)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	500 мг
Пропиленгликоль	2 мл
Глицерин	2 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления жидкую композицию для испарения, содержащую R-Bk-5-MAPB, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активную смесь перемешивают и добавляют в устройство для испарения жидкости.

Ингредиент	Количество (единицы)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	500 мг
Пропиленгликоль	2 мл
Глицерин	2 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления жидкую композицию для испарения, содержащую соединение формулы E, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активную смесь перемешивают и добавляют в устройство для испарения жидкости.

Ингредиент	Количество (единицы)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	500 мг
Пропиленгликоль	2 мл
Глицерин	2 мл

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
S-5-MAPB	5
Лактоза	95

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
5-MAPB (R-энантиомер)	5
Лактоза	95

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
Соединение формулы A (R-энантиомер)	5
Лактоза	95

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
Соединение формулы C (R-энантиомер)	5
Лактоза	95

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер)	5
Лактоза	95

Согласно одному неограничительному варианту осуществления получают композицию в форме сухого порошка для инсуффляции, содержащую перечисленные ниже компоненты. Активную смесь перемешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Ингредиент	Масса (%)
Соединение формулы E (R-энантиомер)	5
Лактоза	95

Фармацевтически приемлемые соли

Соединения, которые описаны в настоящем документе, в том числе энантиомерно обогащенные смеси, могут быть введены, если это желательно, в форме фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли. Смешанная соль может оказаться подходящей для применения в целях увеличения растворимости активных веществ, изменения фармакокинетических параметров или регулируемого высвобождения, или в других целях.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой амины и, таким образом, основания, которые, следовательно, реагируют с неорганическими и органическими кислотами с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединения, которые представляют собой свободные амины, являются маслянистыми и имеют пониженную устойчивость при комнатной температуре. В этом случае может оказаться предпочтительным превращение свободных аминов в соответствующие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты в целях простоты обращения и введения, потому что согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой твердое вещество при комнатной температуре.

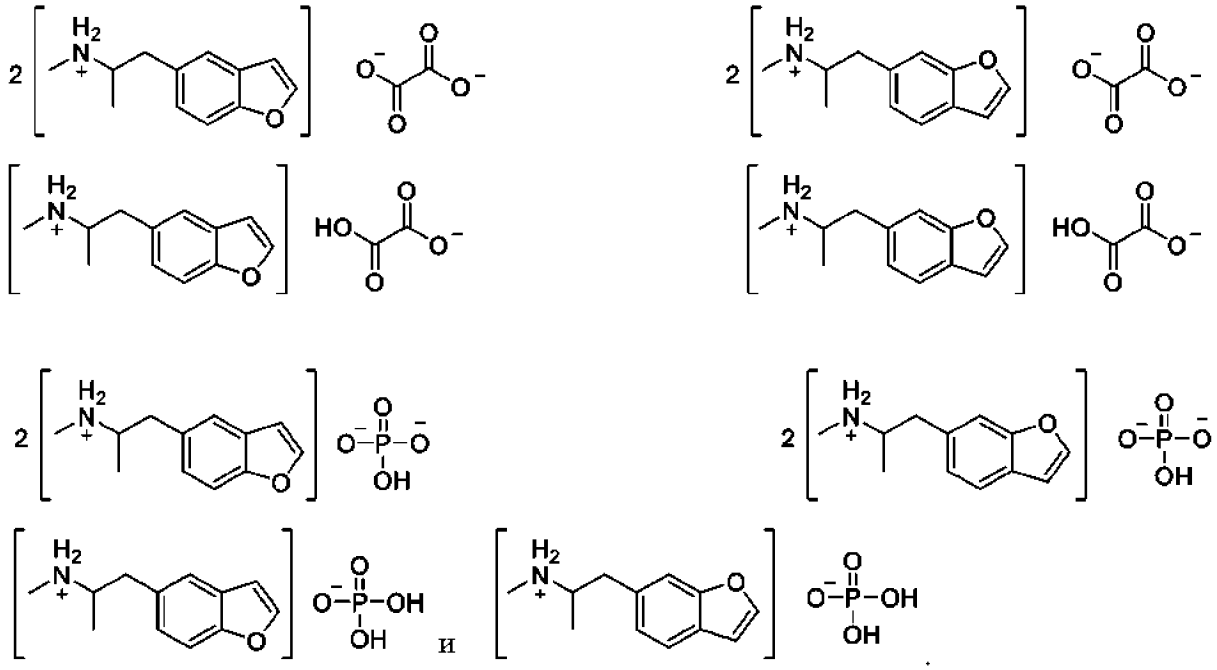
Кислоты, которые обычно используются для получения таких солей, представляют собой неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и подобные вещества, а также органические кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и подобные вещества. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения вводятся в форме оксалатных солей. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения соединения вводятся в форме фосфатных солей.

Примерные соли представляют собой, но без ограничения, следующие: 2-гидроксиэтансульфонат, 2-нафталинсульфонат, 3-гидрокси-2-нафтоат, 3-фенилпропионат, ацетат, адипинат, альгинат, амзонат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бутират, кальций этилендиаминтетраацетат, камфорат, камфорсульфонат, камсилат, карбонат, цитрат, клавулариат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этилендиаминтетраацетат, эдизилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликолиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексанфторфосфат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, лаурилсульфонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафтилат, напсилат, никотинат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пантотенат, пектинат, персульфат, фосфат, фосфат/дифосфат, пикрат, пивалат, полигалактонурат, пропионат, п-толуолсульфонат, сахарат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, ундеканоат, валерат и подобные соли.

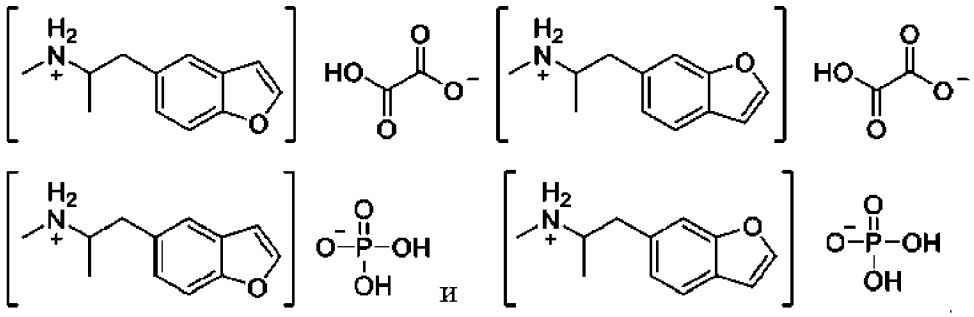
В качестве альтернативы, примерные соли представляют собой 2-гидроксиэтансульфонат, 2-нафталинсульфонат, 2-напсилат, 3-гидрокси-2-нафтоат, 3-фенилпропионат, 4-ацетамидобензоат, ацефиллинат, ацетат, ацетурат, адипинат, альгинат, аминосалицилат, соль аммония, амзонат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бутират, этилендиаминтетраацетат кальция, соль кальция, камфокарбонат, камфорат, камфорсульфонат, камсилат, карбонат, холат, цитрат, клавулариат, циклопентанпропионат, ципионат, d-аспартат, d-камсилат, d-лактат, деканоат, дихлорацетат, диглюконат, додецилсульфат, эдентат, этилендиаминтетраацетат, эдизилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, этилсульфат, финнарат, фумарат, фурат, фузидат, галактарат (мукат), галактонурат, галлат, гентисат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гликолиларсанилат, гемисульфат, гептаноат (энантат), гептаноат, гексанфторфосфат, гексаноат, гексилрезорцинат, изетионт, гибензат, гидрабамин, гидробромид, гидробромид/бромид, гидрохлорид, гидройодид, гидроксид, гидроксибензоат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, изетионат, l-аспартат, l-камсилат, l-лактат, лактат, лактобионат, лаурат, лаурилсульфонат, соль лития, соль магния, малат, малеат, малонат, манделат, мезотартрат, мезилат, метансульфонат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, миристат, аммониевая соль N-метилглюкамина, нападизилат, нафтилат, напсилат, никотинат, нитрат, октаноат, олеат, оротат, оксалат, п-толуолсульфонат, пальмитат, памоат, пантотенат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, фосфат, фосфат/дифосфат, пикрат, пивалат, полигалактонурат, соль калия, пропионат, пирофосфат, сахарат, салицилат, салицилсульфат, соль натрия, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, терефталат, тиоцианат, тиосалицилат, тозилат, триброфенат, триэтиодид, ундеканоат, ундециленат, валерат, валпроат, ксинафоат, соль цинка и подобные вещества (см. работу Berge et al. «Фармацевтические соли», J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19). Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, в которых содержится гидрохлоридный анион.

В рабочих примерах 12-15, 17-19, 21-24 и 26 представлены неограничительные примеры солей примерных соединений, полученных согласно настоящему изобретению или предназначенных для применения в способах согласно настоящему изобретению. Хотя здесь представлены соли 5-MAPB или 6-MAPB, посредством замещения могут быть получены соли любого из соединений, которые описаны в настоящем документе, в том числе, но без ограничения 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-

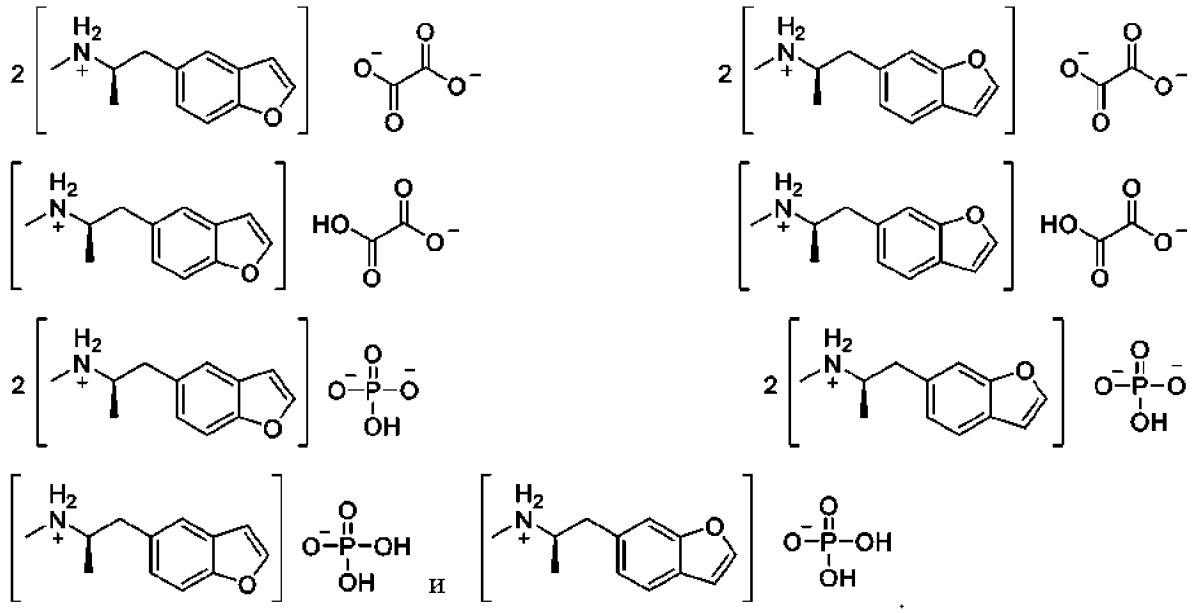
MBPB или Bk-6-MBPB. Соединения могут быть использованы в виде солей или смешанных солей в энантиомерно обогащенной форме или в практически чистой энантиомерной форме. Неограничительные примеры представляют собой оксалатные и фосфатные соли (при этом MAPB представлен исключительно в качестве примера для простоты описания, но вместо него может присутствовать любое из других соединений, которые описаны в настоящем документе):



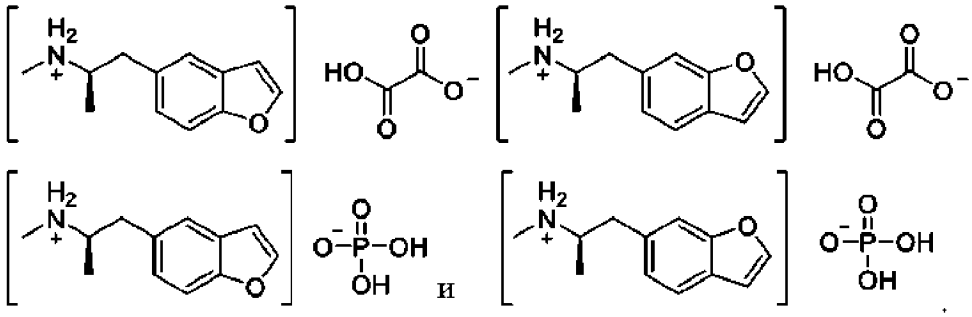
Согласно определенным иллюстративным неограничительным вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 5-MAPB или 6-MAPB, в том числе соль энантиомерно обогащенного 5-MAPB или 6-MAPB, выбрана из следующих:



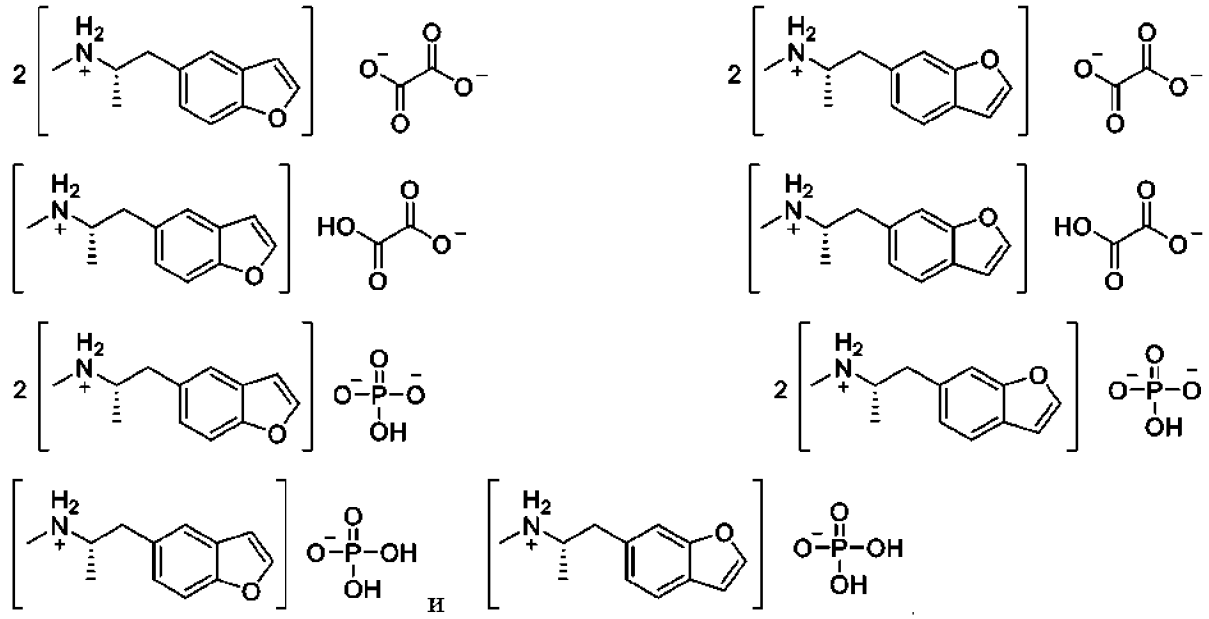
Согласно определенным иллюстративным неограничительным вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 5-MAPB или 6-MAPB, в том числе соль энантиомерно обогащенного 5-MAPB или 6-MAPB, выбрана из следующих:



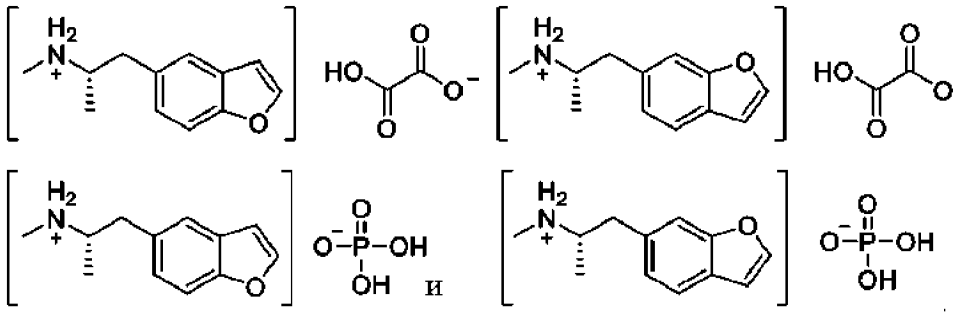
Согласно определенным иллюстративным неограничительным вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 5-MAPB или 6-MAPB, в том числе соль энантиомерно обогащенного 5-MAPB или 6-MAPB, выбрана из следующих:



Согласно определенным иллюстративным неограничительным вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 5-MAPB или 6-MAPB, в том числе соль энантиомерно обогащенного 5-MAPB или 6-MAPB, выбрана из следующих:



Согласно определенным иллюстративным неограничительным вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 5-MAPB или 6-MAPB, в том числе соль энантиомерно обогащенного 5-MAPB или 6-MAPB, выбрана из следующих:



Пролекарственные средства

Согласно определенным аспектам настоящему изобретению соединения вводят в качестве пролекарственных средств. Пролекарственные средства представляют собой соединения, которые подвергаются метаболизму или иному преобразованию внутри организма с образованием одного или нескольких активных фармакологических веществ, представляющих интерес. Таким образом, пролекарственное средство будет содержать «активный» компонент (например, Bk-5-MBPB, Bk-6-MBPB, 5-MBPB, 6-MBPB, 5-MAPB, 6-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MAPB, или соединение формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F и фрагмент пролекарственного средства). Примеры представляют собой присоединение аминокислоты к амину, который может быть удален внутри организма под действием эстераз или аналогичных ферментов, и реакции кетонной группы с образованием простых эфиров енолов, сложных эфиров енолов и иминов. Пролекарственные средства часто (хотя и необязательно) проявляют меньшую фармакологическую активность или остаются неактивными до превращения в исходное лекарственное средство. Это осуществляется в организме посредством химической или биологической реакции. В некоторых случаях фрагмент или химические вещества, которые образуются из него, также могут проявлять благоприятные эффекты, в том числе усиление терапевтических эффектов, уменьшение нежелательных побочных эффектов, или иным образом изменять фармакокинетические или

фармакодинамические параметры активного лекарственного средства. Когда химическое вещество, которое образуется из фрагмента пролекарственного средства, проявляет благоприятные эффекты, которые вносят вклад в общие благоприятные эффекты введения пролекарственного средства, то образующееся химическое вещество рассматривается как «вспомогательное лекарственное средство».

Типы пролекарственных средств, которые предусмотрены в пределах объема настоящего изобретения, представляют собой соединения, которые преобразуются в различных органах или зонах организма (таких как, например, печень, почка, желудочно-кишечный тракт, легкое, ткань) в высвобождающиеся активные соединения. Например, пролекарственные средства для печени содержат активные соединения, с которыми конъюгируется полимер или химический фрагмент, который не высвобождается до тех пор, пока на не начинают воздействовать цитохромные ферменты печени, и метаболизм цитохрома P450 (CYP) включает деалкилирование, дегидрирование, восстановление, гидролиз, окисление и разрыв ароматических колец. Пролекарственные средства для почки содержат активные соединения, с которыми конъюгированы L-гамма-глутаминовые или N-ацетил-L-гамма-глутаминовые фрагменты, таким образом, что они подвергаются метаболизму под действием гамма-глутамил-транспепсидазы до того, как они становятся биоактивными. В качестве альтернативы, с соединениями могут быть конъюгированы алкилглюкозидные фрагменты с образованием пролекарственных средств на основе гликозилирования. Пролекарственные средства для пищеварительного или желудочно-кишечного тракта представляют собой такие, где активные соединения, например, находятся в составе микросфер или наносфер, которые не разлагаются до тех пор на эти сферы не воздействует кислая среда; связываются с амидами, которые противостоят биохимическому разложению до достижения значения pH ободочной кишки; или конъюгируются с линейным полисахаридом, таким как пектин, который замедляет активацию до тех пор, пока на комбинацию не воздействуют бактерии в ободочной кишке. Помимо указанных примерных форм пролекарственных средств, многие другие формы также известны обычным специалистам в данной области техники.

V. Комбинированная терапия

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция может быть введена хозяину, например, человеку, который может являться пациентом, с эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе соединений согласно настоящему изобретению или других активных соединений, в комбинации, вместе с одним или несколькими другими активными соединениями, а также одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями, и/или вспомогательными веществами.

Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения соединение входит в состав фармацевтического препарата вместе с другими активными соединениями, что увеличивает терапевтическую эффективность, уменьшает нежелательные эффекты, увеличивает устойчивость/срок хранения и/или изменяет фармакокинетические параметры. Такие другие активные соединения представляют собой, но без ограничения, антиоксиданты (такие как альфа-липоат в форме кислоты или соли, аскорбат в форме кислоты или соли, селен или N-ацетилцистеин); агонисты или антагонисты H2-рецептора (такие как фамотидин); стимуляторы (такие как декстроамфетамин, амфетамин, лисдексамфетамин или метамфетамин); энтактогены (такие как MDMA); противовоспалительные средства (такие как ибупрофен или кетопрофен); ингибиторы матриксных металлопротеиназ (такие как доксициклин); ингибиторы нопалин-синтазы (NOS) (такие как S-метил-L-тиоцитруллин); ингибиторы протонного насоса (такие как омепразол); ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (такие как силденафил);

лекарственные средства с сердечно-сосудистыми эффектами (бета-антагонисты, такие как пропранолол, смешанные альфа- и бета-антагонисты, такие как карведилол, альфа-антагонисты, такие как празосин, агонисты рецептора имидалолина, такие как рилменидин или моксонидин; антагонисты серотонина, такие как кетансерин или лисурид); блокаторы транспортера норэпинефрина (такие как ребоксетин); модуляторы ацетилхолин-никотиновых рецепторов (такие как бупропион, гидроксибупропион, метилликаконитин, мемантин или мекамиламин); усиливающие кислотность желудочно-кишечного тракта вещества (такие как аскорбиновая кислота или гидрохлорид глутаминовой кислоты); подщелачивающие вещества (такие как бикарбонат натрия), антагонисты рецепторов NMDA (такие как кетамин); или агонисты серотониновых рецепторов (такие как 5-метокси-N-метил-N-изопропилтриптамин, псилоцин или псилоцибин). Ингредиенты могут присутствовать в форме иона, свободного основания или соли и могут представлять собой изомеры или пролекарственные средства.

Фармакологические средства, которые обеспечивают комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, могут представлять собой объединенные дозированные лекарственные формы или отдельные дозированные лекарственные формы, предназначенные для практически одновременного введения. Кроме того, фармакологические средства, которые обеспечивают комбинированную терапию, могут быть введены последовательно, причем любое терапевтическое соединение может быть введено согласно требованию режима для двухстадийного введения. Для режима двухстадийного введения может требоваться последовательное введение активных веществ или разделенное промежутками введение отдельных активных веществ.

Период времени несколькими стадиями введения может находиться в диапазоне от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармакологического средства, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения в плазме и кинетический профиль фармакологического средства. Суточные изменения концентрации целевой молекулы также могут определять оптимальный интервал между дозами. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в процессе введения другого фармакологического средства (одновременное введение), или оно может быть введено до или после другого фармакологического средства вводится (последовательное введение).

В тех случаях, где в комбинациях фиксированных доз содержатся два (или более) лекарственных средств согласно настоящему изобретению, которые являются несовместимыми, перекрестное загрязнение может быть предотвращено, например, посредством введения лекарственных средств в различных слоях лекарственных средств в составе пероральной дозированной лекарственной формы с включением одного или нескольких барьерных слоев между различными слоями лекарственных средств, причем в одном или нескольких барьерных слоях содержатся один или несколько инертных/нефункциональных материалов.

Согласно определенным предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения композиции представляют собой комбинации фиксированных доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного другого фармакологического средства. Комбинации композиций фиксированных доз могут представлять собой, но без ограничения, следующие комбинации в форме однослойной монолитной таблетки или многослойной монолитной таблетки или в форме сердцевины таблетки в таблетке или многослойной многодисковой таблетки, или шариков внутри капсулы или таблеток внутри капсулы.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений 5-MBPB и/или 6-MBPB и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений 5-MBPB и/или 6-MBPB и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений 5-MAPB и/или 6-MAPB и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений 5-MAPB и/или 6-MAPB и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений формулы A и/или формулы B и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений формулы A и/или формулы B и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений формулы C и/или формулы D и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений формулы C и/или формулы D и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением другие фармакологические средства, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений формулы E и/или формулы F и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз с пролонгированным высвобождением соединений формулы E и/или формулы F и с замедленным и/или пролонгированным высвобождением других фармакологических средств, которые содержатся в единой дозированной лекарственной форме.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с пролонгированным высвобождением соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с пролонгированным высвобождением соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, и других фармакологических средств.

Согласно одному варианту осуществления комбинации фиксированных доз представляют собой терапевтически эффективные комбинации фиксированных доз композиций с немедленным высвобождением соединений 5-MAPB и/или 6-MAPB и другие фармакологические средства.

Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз 5-MAPB и/или 6-MAPB с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз 5-MBPB и/или 6-MBPB с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз соединений формулы A и/или формулы B с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз соединений формулы C и/или формулы D с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз соединений формулы E и/или формулы F с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением

комбинаций фиксированных доз Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB с другим фармакологическим средством. В таких композициях могут содержаться одно или несколько активных веществ в составе гидрофильной или гидрофобной полимерной матрицы. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли, с другим фармакологическим средством. Согласно одному варианту осуществления многослойные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением получают с применением комбинаций фиксированных доз 5-MAPB и/или 6-MAPB с другим фармакологическим средством. Например, в гидрофильном полимере могут содержаться гуаровая камедь, гидроксипропилметилцеллюлоза и ксантановая камедь в качестве веществ, образующих матрицу. Содержащие смазочные вещества композиции могут быть подвергнуты прессованию с применением способа влажного гранулирования.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложены многочисленные вариации фармацевтических доз каждого лекарственного средства в комбинации, что подробно обсуждается ниже. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложены разнообразные формы препаратов, в том числе формы с применением твердых и жидких веществ с немедленным или замедленным, или пролонгированным высвобождением. Как известно специалистам в данной области, оказываются возможными вариации многочисленных типов.

Фармацевтические комбинации, содержащие декстроамфетамин

Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB и/или 6-MBPB или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и 5-MBPB и/или 6-MBPB (с солью или без нее) составляет около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления 5-MAPB и/или 6-MAPB или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB может

представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и 5-MAPB и/или 6-MAPB (с солью или без нее) составляет около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A и/или формулы B или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы A и/или формулы B может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A и/или B подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и соединения формулы A и/или формулы B (с солью или без нее) составляет около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или формулы D или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы C и/или формулы D может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или D подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и соединения формулы C и/или формулы D (с солью или без нее) составляет около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы E и/или формулы F может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или F подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и соединения формулы E и/или формулы F (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его

фармацевтически приемлемая соль составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Согласно одному варианту осуществления 5-MAPB и/или 6-MAPB или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 2 мг, 4 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг. Требуемое количество декстроамфетамина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение декстроамфетамина (с солью или без нее) и 5-MAPB и/или 6-MAPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9 или около 1:10 по массе.

Фармацевтические комбинации с MDMA

Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB и/или 6-MBPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит от около по меньшей мере 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около 15-60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Требуемое количество MDMA будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и 5-MBPB и/или 6-MBPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления 5-MAPB и/или 6-MAPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит от около по меньшей мере 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция включает между около 15-60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Требуемое количество MDMA будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и 5-MAPB и/или 6-MAPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A и/или формулы B содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит от около по меньшей мере 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция включает между около 15-60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы A и/или формулы B может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A и/или формулы B подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и соединения формулы A и/или формулы B (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или формулы D содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около от 15 до 60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы C и/или формулы D может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или формулы D подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и соединения формулы C и/или формулы D (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около от 15 до 60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой

соли. Соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция включает между около 15-60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около от 15 до 60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы E и/или формулы F может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и соединения формулы E и/или формулы F (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около от 15 до 60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления

соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится MDMA или его фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит по меньшей мере от около 5 до около 180 мг или менее MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит около от 15 до 60 мг MDMA или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соотношение MDMA (с солью или без нее) и соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль (с солью или без нее) составляет по меньшей мере около 3:1, около 2:1, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4 или около 1:5 по массе.

Фармацевтические комбинации, содержащие псилоцибин

Согласно одному варианту осуществления 5-MBPB и/или 6-MBPB или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MBPB и/или 6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы A и/или формулы B или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы A и/или формулы B может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту

осуществления соединение формулы A и/или B подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или формулы D или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы C и/или формулы D может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы C и/или D подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MAPB и/или Bk-6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или формулы F содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, , 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы E и/или формулы F может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы E и/или F подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, , 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления 5-MAPB и/или 6-MAPB или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение 5-MAPB и/или 6-MAPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Согласно одному варианту осуществления Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB содержится в фармацевтической композиции, в которой также содержится псилоцибин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,01 мг, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг. Требуемое количество псилоцибина будет варьироваться в зависимости от потребностей пациента. Соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB может представлять собой рацемическое соединение, R- или S-энантиомер, или энантиомерно обогащенную смесь R- или S-энантиомеров. Согласно одному варианту осуществления соединение Bk-5-MBPB и/или Bk-6-MBPB подвергается дейтерированию, и при этом от одного до пяти атомов водорода замещаются атомами дейтерия.

Неограничительные примеры комбинированных композиций

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулы, содержащие S-5-MAPB, R-5-MAPB и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
S-5-MAPB	30,0
R-5-MAPB	10,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулы, содержащие дейтерированный R-5-MBPB, R-6-MBPB и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают

через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
5-MBPB (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	10,0
6-MBPB (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	30,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую дейтерированное соединение формулы A, дейтерированное соединение формулы B и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы A (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	10,0
Соединение формулы B (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	30,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую дейтерированное соединение формулы C, дейтерированное соединение формулы D и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы C (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	10,0
Соединение формулы D (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	30,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую дейтерированный R-Bk-5-MAPB, дейтерированный R-Bk-6-MAPB и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Bk-5-MAPB (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	10,0
Bk-6-MAPB (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	30,0
Сульфат амфетамина	5,0

Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую дейтерированное соединение формулы E, дейтерированное соединение формулы F и сульфат амфетамина получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы E (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	10,0
Соединение формулы F (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	30,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую дейтерированный R-6-MBPB и сульфат амфетамина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
6-MBPB (R-энантиомер, D3-N-дейтерированный)	40,0
Сульфат амфетамина	5,0
Крахмал	109,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую R-6-MAPB, S-6-MAPB, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
R-6-MAPB	30,0
S-6-MAPB	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую энантиомерно обогащенный 5-MBPB, энантиомерно обогащенный 6-MBPB, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
5-MBPB (70% R-энантиомера)	30,0

6-MBPB (70% S-энантиомера)	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую энантиомерно обогащенное соединение формулы A, энантиомерно обогащенное соединение формулы B, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы A (70% R-энантиомера)	30,0
Соединение формулы B (70% S-энантиомера)	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую энантиомерно обогащенное соединение формулы C, энантиомерно обогащенное соединение формулы D, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы C (70% R-энантиомера)	30,0
Соединение формулы D (70% S-энантиомера)	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую энантиомерно обогащенный Bk-5-MAPB, энантиомерно обогащенный Bk-6-MAPB, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Bk-5-MAPB (70% R-энантиомера)	30,0
Bk-6-MAPB (70% S-энантиомера)	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Согласно одному неограничительному варианту осуществления капсулу, содержащую энантиомерно обогащенное соединение формулы E, энантиомерно обогащенное соединение формулы F, и гидрохлорид псилоцибина, получают с применением перечисленных ниже ингредиентов. Активные ингредиенты, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито 20 меш (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы, причем каждая из них содержит по 155 мг.

Ингредиент	Количество (мг на 1 капсулу)
Соединение формулы E (70% R-энантиомера)	30,0
Соединение формулы F (70% S-энантиомера)	10,0
Гидрохлорид псилоцибина	2,0
Альфа-липоевая кислота	40,0
Крахмал	72,0
Стеарат магния	1,0

Можно легко понять, что перечисленные выше примерные композиции представляют собой исключительно иллюстрации. Соответственно, следует понимать, что указание на одно или несколько конкретных соединений, аналогичным образом, является иллюстративным, и одно или несколько соединений в любом из неограничительных примеров комбинированных композиций может быть заменено одним или несколькими из других соединений согласно настоящему изобретению. Аналогичным образом, любое из других активных соединений (например, сульфат амфетамина или гидрохлорид псилоцибина согласно описанию, которое представлено выше) может быть заменено различными другими активными соединениями, что может быть осуществлено и для неактивных соединений.

Кроме того, для любого соединения из S-5-MAPB, R-5-MAPB, S-6-MAPB, R-6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, соединения формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E и формулы F, или для любых других активных соединений согласно настоящему изобретению замещение соединения соответствующим пролекарственным средством, свободным основанием, солью или гидрохлоридной солью следует понимать просто как обеспечение альтернативного вариант осуществления, который все же находится в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, композиции в пределах объема настоящего изобретения следует понимать как неограничительные примеры, в которых могут присутствовать дополнительные активные или неактивные соединения и ингредиенты.

Тип композиции, которая находит применение для введения соединений, используемых в способах согласно настоящему изобретению, как правило, может быть определен одним или несколькими из используемых о соединений, типом фармакокинетического профиля, желательного для пути введения одного или нескольких соединений, и состоянием пациента.

VI. Режимы дозировки

Соединения или фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены хозяину в любом количестве и с любой периодичностью для достижения целей настоящего изобретения при использовании лечащим врачом или, в качестве альтернативы, нуждающимся в этом хозяином, как правило, человеком, насколько это является необходимым или желательным.

Согласно определенным вариантам осуществления композиция согласно описанию в настоящем документе вводится только в течение регулируемого консультативного сеанса, и ее введение осуществляется только один раз или, возможно, 2, 3, 4, 5 или большее число раз в течение повторяющихся консультативных сеансов для лечения психического расстройства согласно описанию в настоящем документе.

Согласно другим вариантам осуществления композиция согласно описанию в настоящем документе вводится за пределами регулируемого консультативного сеанса, и при этом возможно ее самостоятельное введение, по мере необходимости, возможно, 2, 3, 4, 5 или большее число раз для лечения психического расстройства согласно описанию в настоящем документе.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения композиция может быть введена в рутинных условиях в целях психического благосостояния или для энтактогенного лечения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены с применением разнообразных доз, путей введения и режимов дозировки на основании показаний и потребностей пациента. Неограничительные примеры терапевтического применения представляют собой отдельные психотерапевтические сеансы, применение по потребности для лечения эпизодических расстройств и непрерывное применение для лечения субхронических и хронических расстройств.

Психотерапевтические сеансы

Для некоторых показаний лекарственное средство принимают в течение отдельных психотерапевтических или других благоприятных для здоровья сеансов. Предусмотрено, что указанные сеансы, как правило, разделяются более чем пятью периодами полувыведения лекарственного средства и для большинства пациентов осуществляются обычно от одного до пяти раз в течение года.

Для указанных сеансов, как правило, оказывается желательным индицирование четко воспринимаемых энтактогенных эффектов, что будет упрощать быстрый терапевтический прогресс. Неисчерпывающие примеры пероральных доз лекарственного средства, которые производят четко воспринимаемые энтактогенные эффекты, представляют собой дозы от около 40 до около 120 мг нерацемического 5-MAPB, от около 40 до около 120 мг нерацемического 6-MAPB, от около 50 до около 300 мг 5-MBPB, от около 50 до около 300 мг 6-MBPB, от около 75 до около 500 мг BK-5-MAPB, от около 75 до около 500 мг BK-6-MAPB, от около 75 до около 800 мг BK-5-MBPB, от около 75 до около 800 мг BK-6-MBPB.

Предусмотрено, что лекарственное средство вводится один раз или, в более редких случаях, два или три раза в течение одного терапевтического сеанса. В таких случаях, как правило, каждая последующая доза составляет половину или меньшую часть предшествующей дозы. Многократные дозы в течение сеанса обычно вводятся, потому что чувствительность пациента к лекарственному средству была неизвестной, и была использована чрезмерно низкая первоначальная доза, или потому что пациент получает продуктивный сеанс, и оказывается желательным увеличение продолжительности терапевтических эффектов. Препараты с регулируемым высвобождением могут находить применение для увеличения продолжительности терапевтических эффектов от однократного введения лекарственного средства. В тех случаях, где осуществляется многократное введение в течение сеанса, предусмотрено, что индивидуальные дозы буду снижаться таким образом, чтобы концентрации в плазме оставались в пределах желательного терапевтического диапазона.

Неограничительные и неисчерпывающие примеры показаний, при которых могут оказываться благоприятными психотерапевтические сеансы, представляют собой депрессия, дистимия, тревожное расстройство и фобические расстройства, а также расстройства питания, пищевого поведения и злоупотребления пищей, дисморфофобия, алкоголизм, злоупотребление табаком, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм и диссоциативные расстройства. Кроме того,

предусмотрены в качестве примеров ситуации, в которых для пациента оказывается благоприятным психотерапевтический сеанс, и которые представляют собой ситуации, где происходит уменьшение нейротизма или создается психологический защитный механизм личности, увеличивается открытость опыту, повышаются творческие способности или усиливается способность принятия решений.

Применение по потребности для лечения эпизодических расстройств

Для некоторых показаний, таких как социальное тревожное расстройство, где у пациента существует потребность в восстановлении после эпизодического возникновения расстройства, предусмотрено, что лекарственное средство следует принимать по мере необходимости, но что его введения должны быть разделены промежутками, составляющими более чем пять периодов полувыведения лекарственного средства, для предотвращения биологического накопления и образования переносимости.

Для лечения эпизодических расстройств четко воспринимаемые энтактогенные эффекты зачастую оказываются нежелательными, поскольку они могут неблагоприятно воздействовать на некоторые аспекты функционирования. Неисчерпывающие примеры пероральных доз лекарственного средства, которые производят слабовыраженные и слабовоспринимаемые терапевтические эффекты, представляют собой дозы, составляющие от около 10 до около 60 мг нерацемического 5-MAPB, от около 10 до около 60 мг нерацемического 6-MAPB, от около 10 до около 100 мг 5-MBPB, от около 10 до около 100 мг 6-MBPB, от около 20 до около 150 мг BK-5-MAPB, от около 20 до около 150 мг BK-6-MAPB, от около 20 до около 200 мг BK-5-MBPB и от около 20 до около 200 мг BK-6-MBPB.

Неограничительные и неисчерпывающие примеры показаний, при которых может оказываться благоприятным эпизодическое лечение, представляют собой такие же показания, которые представлены предшествующем разделе, при том условии что клинически значительные признаки и симптомы ухудшаются эпизодически или прогнозируемым образом.

Непрерывное применение для лечения субхронических и хронических расстройств

Для некоторых показаний, таких как расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, воспалительные состояния и неврологические показания, в том числе лечение инсульта, травма головного мозга, деменция, а также нейродегенеративные заболевания, когда для пациента требуется непрерывное лечение, предусмотрено, что лекарственное средство следует принимать один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. Для некоторых показаний (субхронические расстройства), таких как лечение инсульта или травматического повреждения головного мозга, предусмотрено, что продолжительность лечения будет ограничена по времени, и дозирование будет сокращаться по мере выздоровления пациента. Примерный режим сокращения дозирования представляет собой уменьшение дозы на 10% в неделю по отношению к первоначальной дозе в течение девяти недель. В случае других (хронических) расстройств, таких как деменция, предусмотрено, что лечение будет продолжаться при том условии, что пациент продолжает получать клинически значительные преимущества.

Для лечения субхронических и хронических расстройств четко воспринимаемые энтактогенные эффекты зачастую оказываются нежелательными. Неисчерпывающие примеры пероральных доз лекарственного средства, которые производят слабовыраженные и слабовоспринимаемые терапевтические эффекты при постоянном применении, представляют собой дозы, составляющие от около 5 до около 60 мг нерацемического 5-MAPB, от около 5 до около 60 мг нерацемического 6-MAPB, от около 5 до около 100 мг 5-MBPB, от около 5 до около 100 мг 6-MBPB, от около 10 до около 150 мг BK-5-MAPB, от около 10 до около 150 мг BK-6-MAPB, от около 10 до около 200 мг BK-5-MBPB и от около 10 до около 200 мг BK-6-MBPB.

Неограничительные и неисчерпывающие примеры субхронических и хронических расстройств, для которых может оказаться благоприятным регулярное лечение, представляют собой мигрень, головные боли (например, кластерная головная боль), нейродегенеративные расстройства, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, инсульт, травматическое повреждение головного мозга, синдром фантомной конечности и другие состояния, в которых оказывается желательным повышение нейронной пластичности.

VII. Примеры

Пример 1. Получение энантиомерно обогащенных препаратов

Рацемический 5-MAPB·HCl (чистота не менее чем 99,9%) был приобретен у компании Chemical Collective (Нидерланды). Энантиомерное обогащение 2 г 5-MAPB·HCl было осуществлено с применением метода сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), подробное описание которого представлено ниже.

Метод препаративной СФХ

Колонка: 2,1 × 25,0 см Chiralpak AD-H (Chiral Technologies, Вест Честер, штат Пенсильвания, США)

Вспомогательный растворитель CO_2 (растворитель B): изопропанол, содержащий 0,25% изопропиламина

Изократический метод: 15% вспомогательного растворителя при скорости 90 г/мин

Давление в системе: 100 бар

Температура колонки: 25 градусов Цельсия

Разбавитель образца: смесь изопропанола и метанола в соотношении 3:2

Метод аналитической СФХ

Колонка: 4,6 × 250 мм × 3 мкм Chiralpak AD-H (Chiral Technologies, Вест Честер, штат Пенсильвания, США)

Вспомогательный растворитель CO_2 (растворитель B): изопропанол, содержащий 0,1% изопропиламина

Изократический метод: 10% вспомогательного растворителя при скорости 3 мл/мин

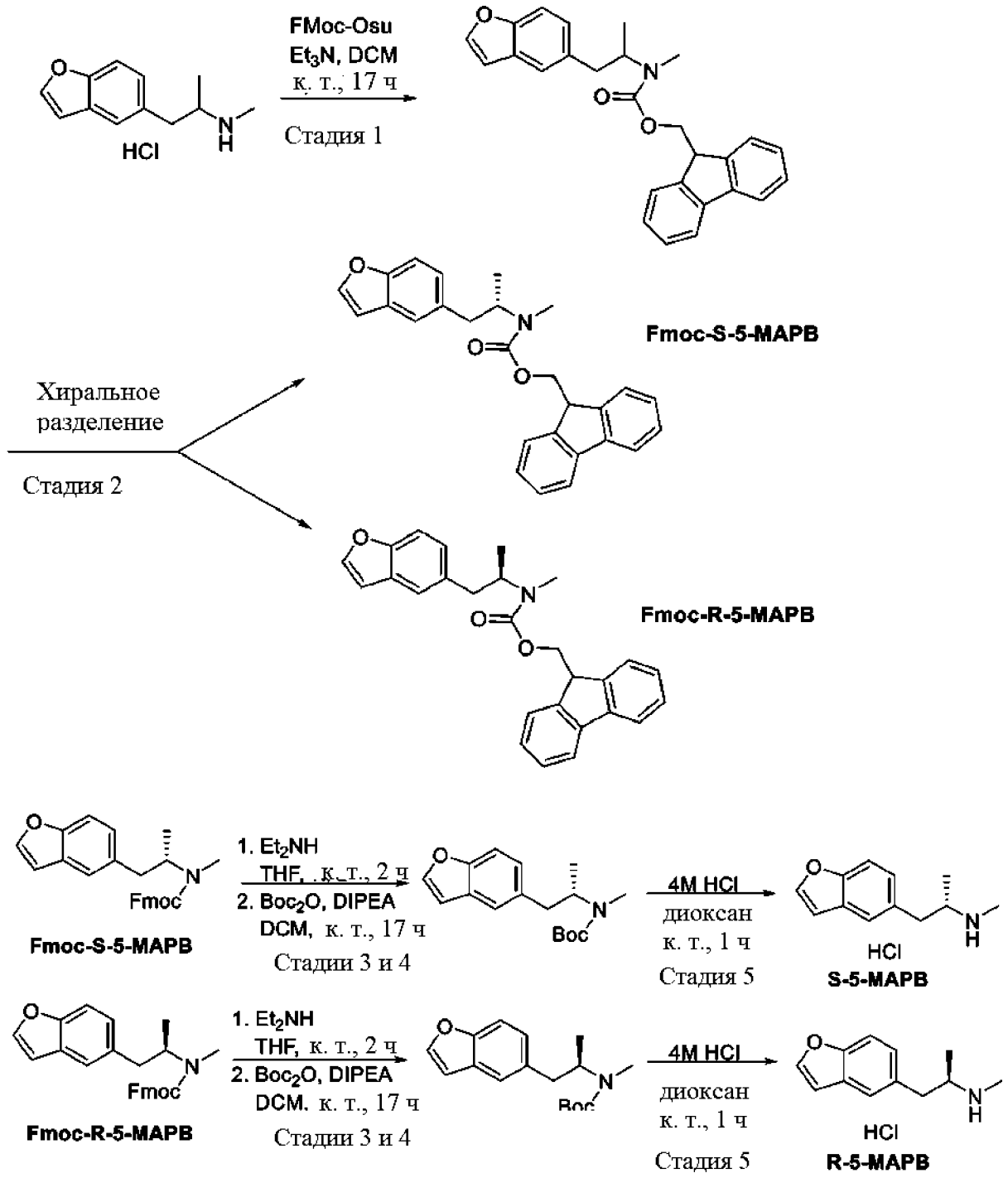
Давление в системе: 125 бар

Температура колонки: 40 градусов Цельсия

Разбавитель образца: изопропанол

Поскольку близкие значения времени удерживания энантиомеров привело к перекрыванию пиков, полное энантиомерное разделение не было осуществлено. Сбор трех изолятов позволит выделить два обогащенных образца и «долину». Собранные фракции высушивали с применением ротационного испарителя при 40°C, промывали ацетонитрилом и переносили в соответствующие конечные контейнеры с применением метанола. Первый изолят имел энантиомерный избыток 30%, химическую чистоту 99,1%, и сухую массу 227 мг, представляя собой свободное основание. Второй изолят имел энантиомерный избыток 33,2%, химическую чистоту 98,5% и сухую массу 250 мг, представляя собой свободное основание.

Разделение R-5-MAPB и S-5-MAPB



Хиральное разделение на стадии 2 было осуществлено следующим методом.

Метод разделения СФХ

Колонка: 30,0 x 250 мм Regis Reflect C-амилоза A, 5 мкм (Regis Technologies, Мортон Гров, штат Иллинойс, США)

Подвижная фаза: 30% CO_2 + 70% MeOH

Скорость потока: 30 г/мин

Давление в системе: 140 бар

Температура колонки: 35 градусов Цельсия

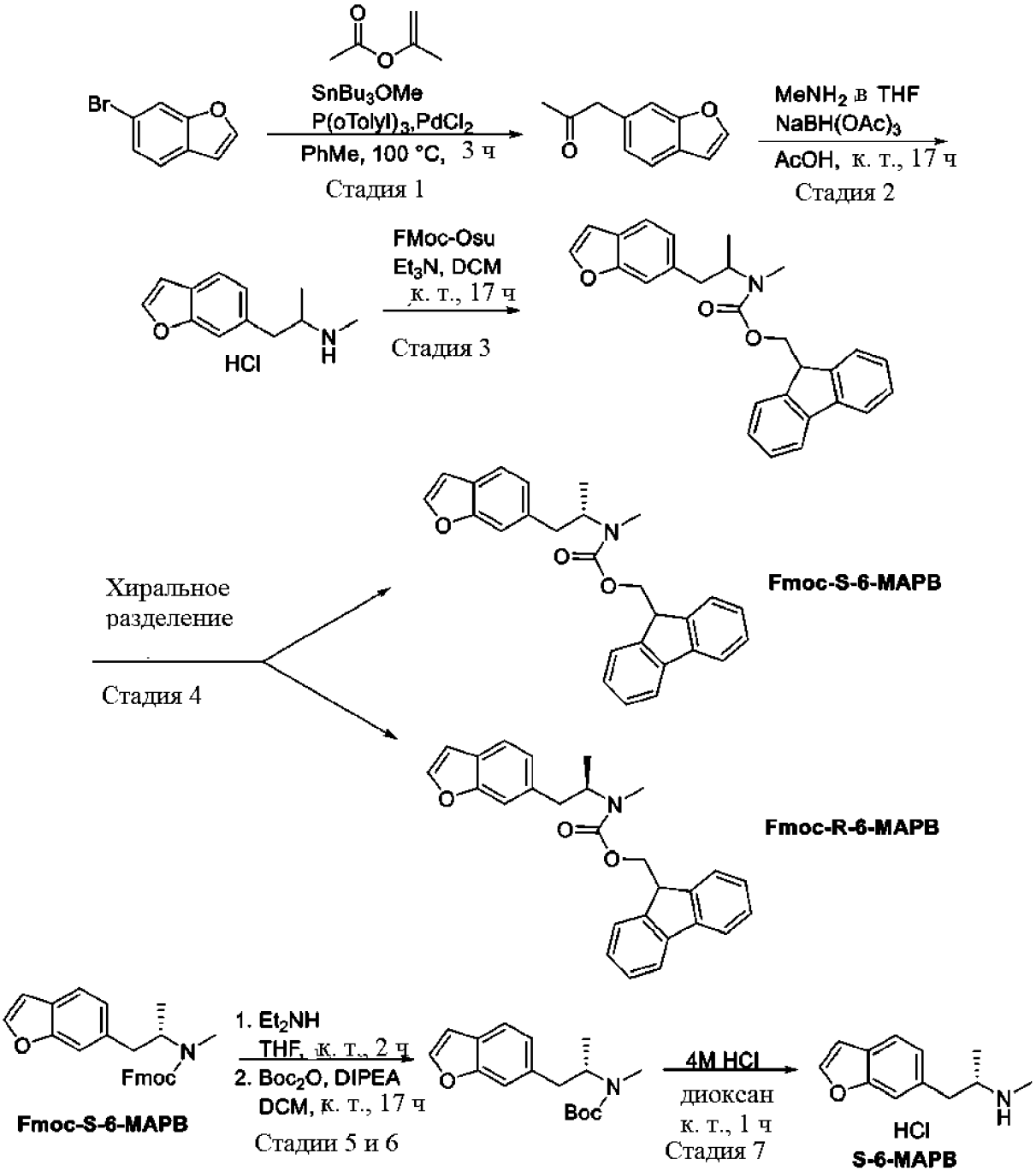
Ультрафиолетовый детектор: 240 нм

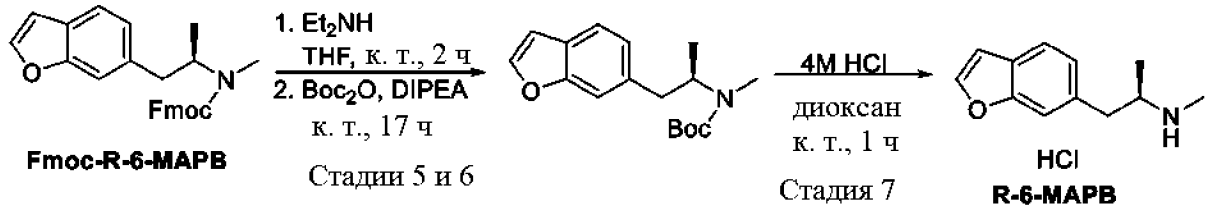
Разбавитель: метанол

Энантиомеры были идентифицированы методами ЯМР ^{1}H и ЖХ/МС. Хроматография была использована для оценки чистоты. S-5-MAPB имел химическую чистоту 98,49% и энантиомерный избыток 99,46%. R-5-MAPB имел химическую чистоту 88,13% и энантиомерный избыток 99,46%.

R-6-MAPB и S-6-MAPB были получены с применением 6-бромбензофурана в качестве исходного материала, как представлено на следующей схеме.

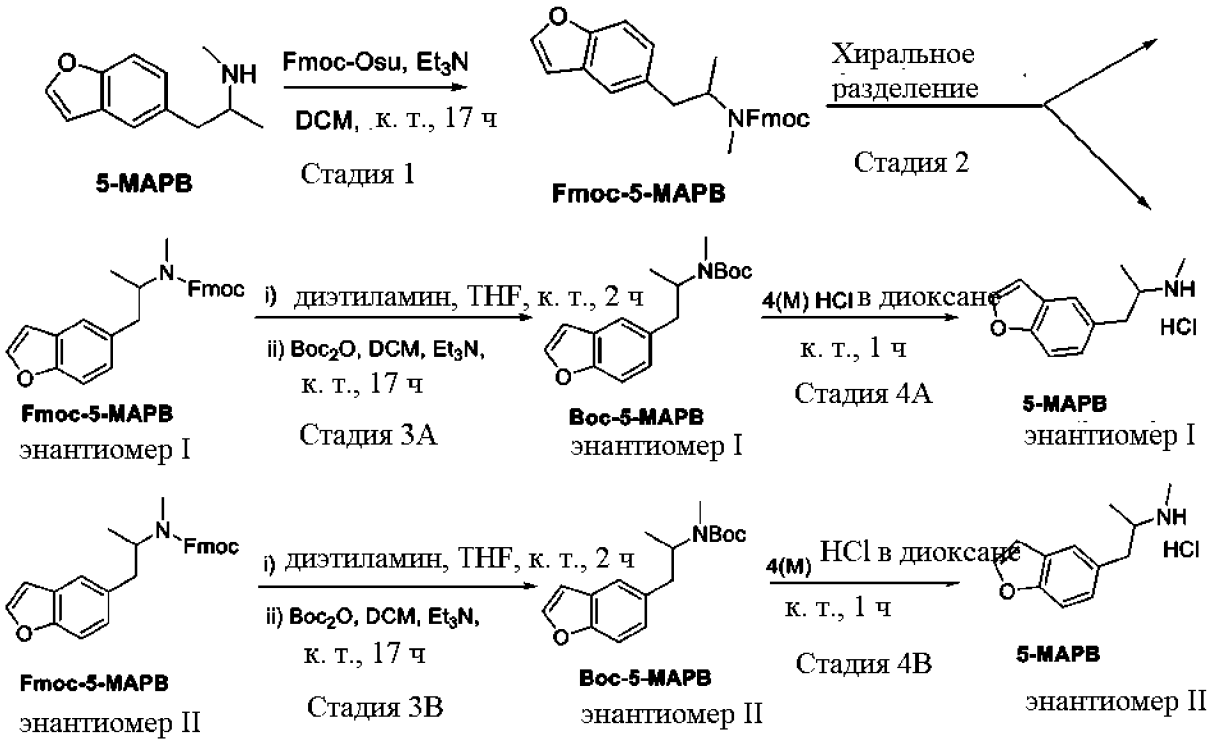
Синтез и разделение R-6-MAPB и S-6-MAPB





Метод хирального разделения, используемый на стадии 4, был таким же, как в случае S-5-MAPB и R-5-MAPB. В результате этого были получены S-6-MAPB, который имел химическую чистоту 98,86% и энантиомерный избыток 100%, и образец R-6-MAPB, который имел химическую чистоту 96,34% и энантиомерный избыток 100%.

Разделение S-5-MAPB и R-5-MAPB



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий неочищенный 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амин (5-MAPB) (2,0 г, 10,56 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20,0 мл), добавляли Et_3N (2,94 мл, 21,13 ммоль, 2,0 экв.) и Fmoc-osu (5,34 г, 15,85 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и продолжали перемешивание при той же температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (наблюдение с применением ЖХ-МС), в реакционную смесь добавляли воду (20 мл), органическую фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением раствора (0-10%) этилацетата в гексане, получая (9H-флуорен-9-ил)метил(1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (Fmoc-5-MAPB) (3,6 г, 83%) в виде липкой жидкости.

Стадия 2: После хирального разделения методом СФХ получали Fmoc-5-MAPB-энантиомер I (1,5 г) и Fmoc-5-MAPB-энантиомер II (1,7 г) в виде липкой жидкости.

Fmoc-5-MAPB-энантиомер I: ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92-7,88 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s ,1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,15 (m,

1H), 3,91 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,64 (d, J = 19,96 Гц, 3H), 1,23-0,76 (m, 3H), ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{27}H_{25}NO_3$ вычислено 411, найдено 412,4 $[M + H]^+$.

Fmoc-5-MAPB-энантиомер II: ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92-7,83 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 8H), 7,12 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (d, J = 19,36 Гц, 3H) 1,28-1,06 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{27}H_{25}NO_3$ вычислено 411, найдено 412,50 $[M + H]^+$.

Стадия 3A: В перемешиваемый раствор, содержащий (9H-флуорен-9-ил)метил (1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (600 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли диэтиламин (1,52 мл, 14,59 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель испаряли, остаток повторно растворяли в дихлорметане (20 мл), в раствор добавляли Boc-ангидрид (0,67 мл, 2,92 ммоль, 2,0 экв.) и Et_3N (0,82 мл, 5,839 ммоль, 4,0 экв.) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции органическую фазу промывали водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографически с применением геля диоксида кремния (100-200 меш), элюируя раствором 0-5% этилацетата в гексане и получая трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (7-энантиомер I) (400 мг, 94%) в виде липкой бесцветной жидкости. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 2,77 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{23}NO_3$ вычислено 289, найдено 234 [M - трет-бутил]$^+$.

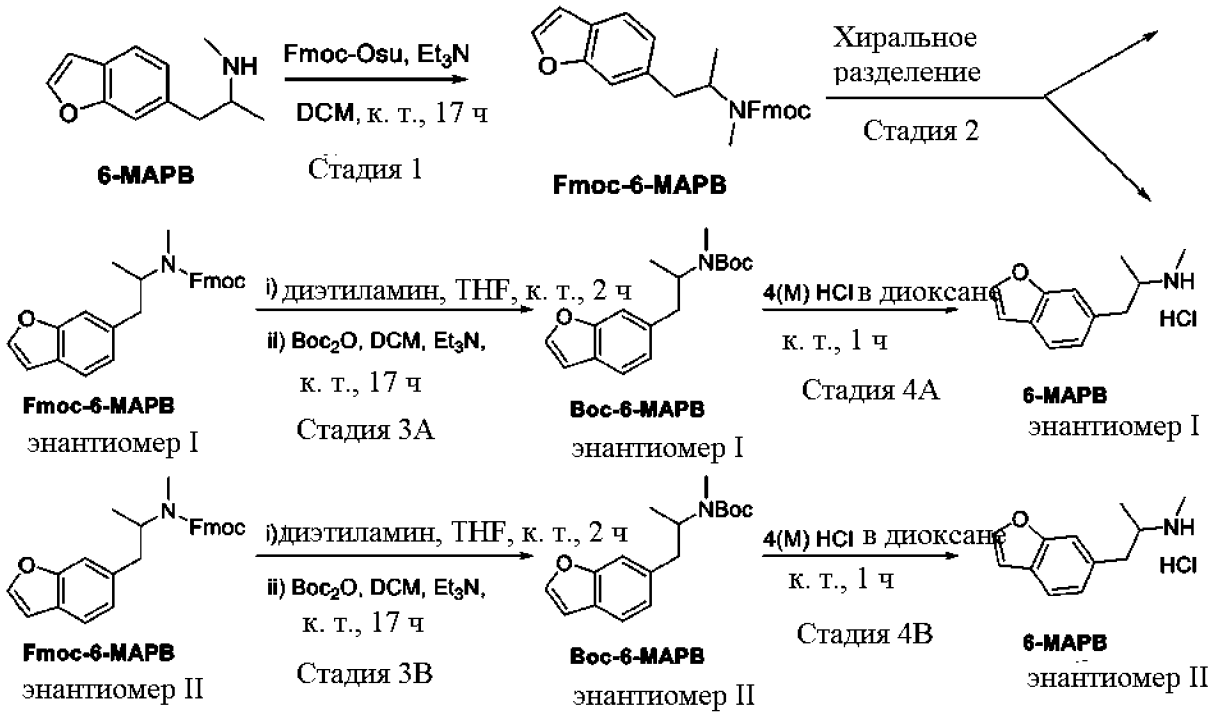
Стадия 3B: В перемешиваемый раствор, содержащий (9H-флуорен-9-ил)метил (1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (1 г, 2,43 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли диэтиламин (2,5 мл, 24,30 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель испаряли, остаток повторно растворяли в дихлорметане (20 мл), в раствор добавляли Boc-ангидрид (1,1 мл, 4,86 ммоль, 2,0 экв.) и Et_3N (1,4 мл, 9,72 ммоль, 4,0 экв.) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции органическую фазу промывали водой (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колоночной хроматографии, элюируя раствором 0-5% этилацетата в гексане и получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (600 мг, 79%) в виде липкой бесцветной жидкости. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, J = 1,68 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,04 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 2,77 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{23}NO_3$ вычислено 289, найдено 234 [M - трет-бутил]$^+$.

Стадия 4A: В перемешиваемый раствор трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (7-энантиомер 1) (1,8 г, 6,228 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 30% этилацетата в гексане) растворители выпаривали, и неочищенный продукт промывали дважды , используя диэтиловый эфир (2 × 30 мл) и пентан, и, наконец, высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (1,1 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,87-8,82 (bs, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,28Hz, 1H), 6,93 (S, 1H), 3,39 (bs, 1H), 3,26 (q, 1H), 2,77 (q, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,11 (d,

J = 6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189, найдено 190 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,64%. Абсолютная конфигурация была определена в результате сравнения с аутентичными образцами.

Стадия 4B: В перемешиваемый раствор, содержащий трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (7-энантиомер II) (1,7 г, 5,87 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 30% этилацетата в гексане) растворители выпаривали, и неочищенный продукт промывали дважды , используя диэтиловый эфир (2 × 30 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид (R)-1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (соединение-9-энантиомер II) (1 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,82 (bs, 2H), 7,99 (d, J = 2,12 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 8,44 Гц, 6,56 Гц, 2H), 7,21 (dd, J = 1,08 Гц, 8,32 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,44 Гц, 1H), 3,39 (bs, 1H), 3,25-3,21 (q, 1H), 2,77-2,71 (q, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,10 (t, J = 6,48 Гц, 12,12 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для C12H15NO вычислено 189, найдено 190,1 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 99,84%. Абсолютная конфигурация была определена в результате сравнения с аутентичными образцами.

Разделение S-6-MAPB и R-6-MAPB



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амин (6-MAPB) (2,5 г, 13,22 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли Et_3N (9,27 мл, 66,13 ммоль) и Fmoc-Osu (5,34 г, 15,87 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (10 мл), и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (100-200 меш), элюируя раствором 10-20% этилацетата в гексане и получая (9H-флуорен-9-ил)метил (1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамат (4,5 г, 82,6%) в виде бесцветной липкой жидкости.

Стадия 2: Разделение изомеров Int-3 осуществляли методом СФХ.

Разделение методом СФХ представлено ниже

Колонка: REGIS REFLECT C-амилоза A (30,0 × 250 мм), 5 мкм

Скорость потока 30 г/мин

Подвижная фаза: 30% CO_2 + 70% MeOH

Абсолютное давление: 140 бар

Температура: 35°C

Ультрафиолетовый детектор: 240 нм

Разбавитель: MeOH

Методом СФХ разделяли 6,0 г неочищенного продукта и получали около по 2,5 г каждой фракции (пик 1 и пик 2).

Пик 1 был получен через 4,83 мин и пик 2 был получен через 5,63 мин. Как показали наблюдения, группа Fmoc удалялась в течение хирального разделения и производила примеси с желательными соединениями.

Пик 1 (6-MAPB энантиомер I)

ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6): δ 7,91 (m, 2H), 7,60-7,12 (m, 6H), 6,85 (bs, 1H), 4,40-4,16 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 2,64 (d, J = 17,92 Гц, 1H), 1,14-0,81 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{27}H_{25}NO_3$ вычислено 411,18, найдено 412,3 $[M + H]^+$.

Пик 2 (6-MAPB энантиомер II)

ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6): δ 7,92-7,83 (m, 2H), 7,58-7,32 (m, 4H), 7,27 (bs, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40-4,16 (m, 3H), 2,81 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 2,64 (d, J = 17,18 Гц, 2H), 1,08-0,81 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{27}H_{25}NO_3$ вычислено 411, найдено 412 $[M + H]^+$.

Стадия 3A и 3B: Каждый Fmoc-защищенный энантиомер 6-MAPB (2,5 г, 6 ммоль, неполная чистота) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали диэтиламином (4 ,4 мл, 60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% этилацетата в гексане) растворитель испаряли, остаток повторно растворяли в дихлорметане (30 мл), затем в раствор добавляли Boc-ангидрид (2,7 мл, 11,84 ммоль) и Et_3N (3,3 мл, 23,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения реакции органическую фазу промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографически с применением геля диоксида кремния (100 -200 меш), элюируя раствором 0-5% этилацетата в гексане и получая Boc-6-MAPB энантиомеры I и II (1,5 г, 85%) в виде липкой бесцветной жидкости.

Boc-6-MAPB энантиомер I: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,90 (d, J = 1,68 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{23}NO_3$ вычислено 289,17, найдено 290,3 $[M + H]^+$.

Boc-6-MAPB энантиомер II: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,90 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,33 (bs, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,32 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{23}NO_3$ вычислено 289,17, найдено 290,1 $[M + H]^+$.

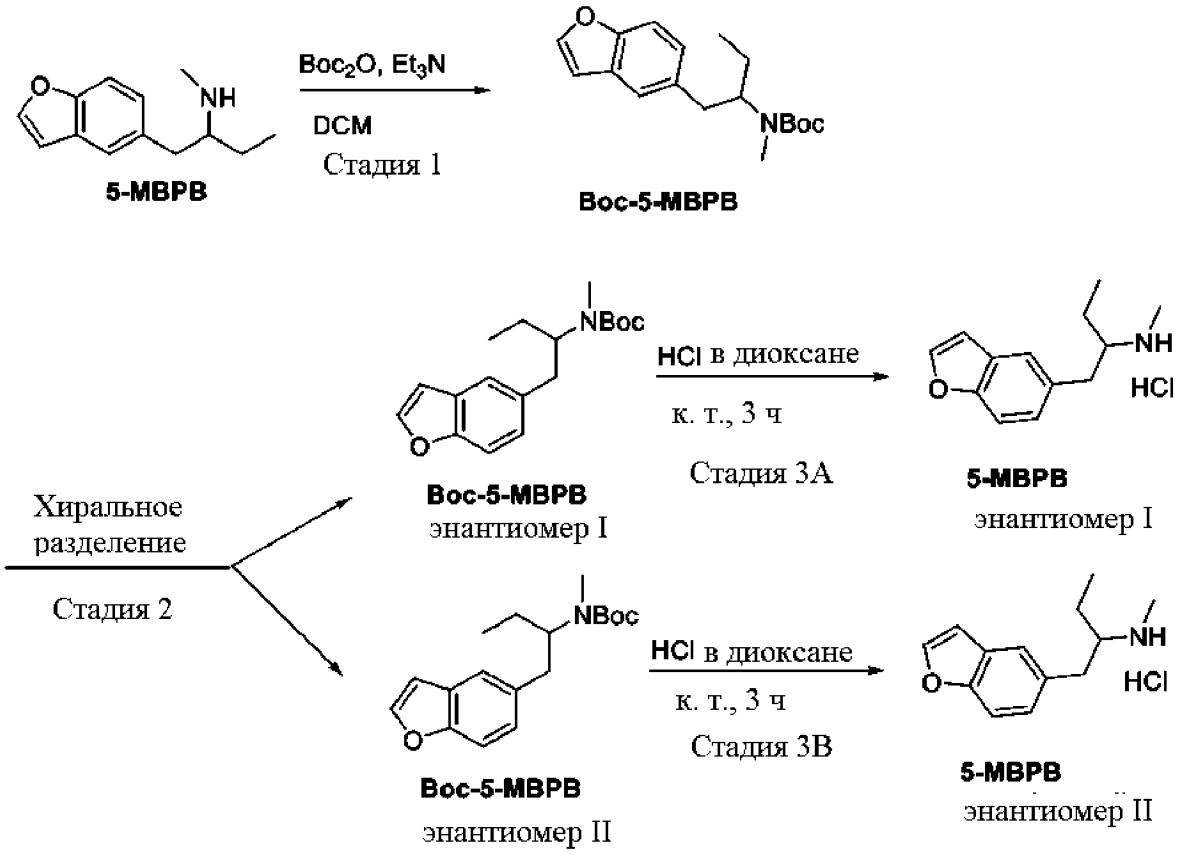
Стадии 4A и 4B: Boc-6-MAPB энантиомеры I и II (2,0 г, 6,92 ммоль, 1 экв.) раздельно растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции растворитель

испаряли; остаток перетирали с гексаном, получая чистый желательный гидрохлорид амина как белый твердый 6-MAPB энантиомер I (1,24 г, 94%) и 6-MAPB энантиомер II (1,25 г, 95,44%).

6-MAPB энантиомер I ЯМР: ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,05 (s, 2H), 7,96 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,80-2,75 (q, 1H), 2,56 (t, J = 5,16 Гц, 5,24 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 6,44 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189,12, найдено 190,38 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 98,86%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 100%. Абсолютная стереохимия была определена в результате сравнения с аутентичным образцом.

6-MAPB энантиомер II ЯМР: ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,01 (bs, 2H), 7,96 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 1,48 Гц, J = 0,6 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,80-2,75 (q, 1H), 2,57-2,55 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189,12, найдено 190,29 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 260 нм) 96,34%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,93%. Абсолютная стереохимия была определена в результате сравнения с аутентичным образцом.

Разделение S-5-MBPB и R-5-MBPB



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилбутан-2-амин (5-MBPB) (3,3 г, 17,55 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (7,38 мл, 52,66 ммоль, 3,0 экв.). Затем Boc-ангидрид (6,04 мл, 26,33 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в реакционную смесь при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 5% этилацетата в гексане, Rf 0,5), реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (20 мл) и, наконец, раствором NaCl. Дихлорметановую часть высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)бутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-5-MBPB) (4,8 г, 90%) в виде светло-желтой жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,95 (d, J = 15,16 Гц, 1H), 7,47-

7,40 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,91-0,77 (m, 3 H).

Стадия 2: Разделение изомеров Boc-5-MBPB осуществляли с применением СФХ.

Метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Метод СФХ:

Колонка: Chiralpak AY-H (250 × 21 мм), 5 мкм

Скорость потока: 21,0 мл/мин

Подвижная фаза: гексан/этанол/изопропиламин в соотношении 80/20/0,1

Растворимость: MeOH

Длина волны 246 нм

Продолжительность операции: 25 мин

Использовали 4,8 г неочищенного продукта и после разделения получали около по 1,8 г энантиомера I и энантиомера II.

Энантиомер I был получен через 4,13 мин.

Энантиомер II был получен через 5,57 мин.

Boc-5-MBPB энантиомер I: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,91 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 9H), 0,85-0,79 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{25}NO_3$ вычислено 303, найдено 204 $[M\text{-Boc} + H]^+$.

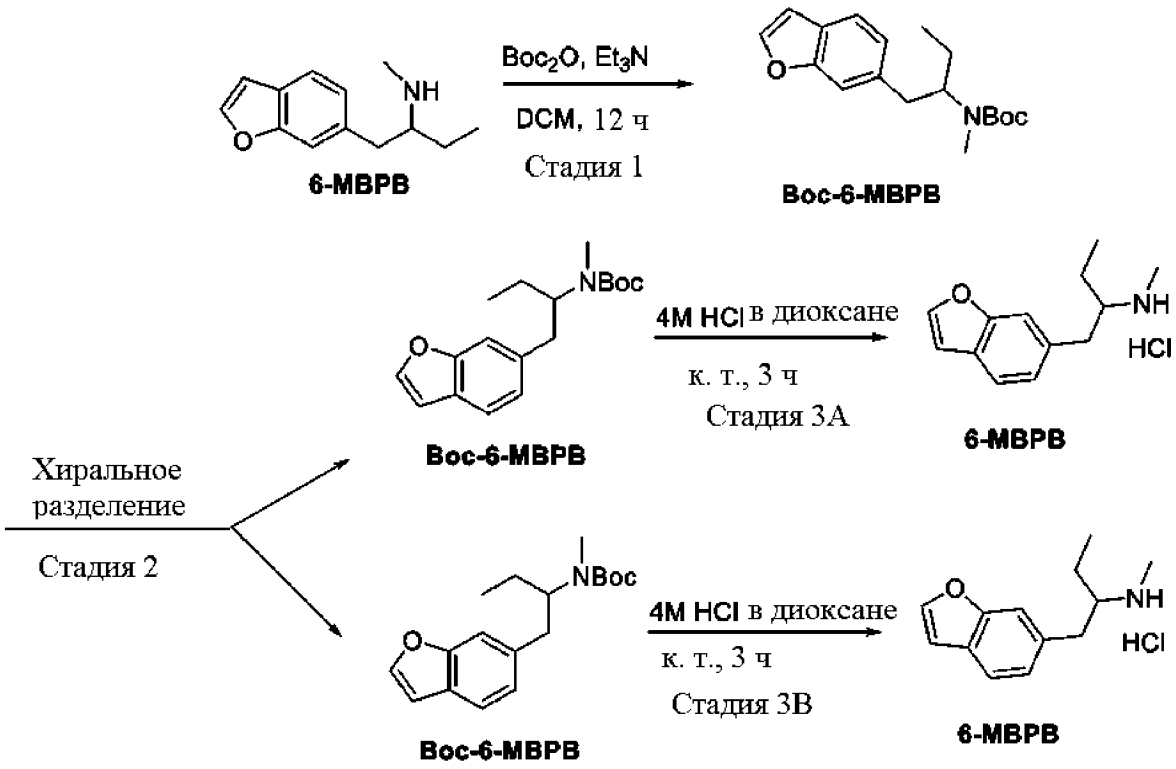
Boc-5-MBPB энантиомер II: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,91 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,12 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,29-4,08 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 9H), 0,85-0,79 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{25}NO_3$ вычислено 303, найдено 204 $[M\text{-Boc} + H]^+$.

Стадия 3A и 3B: После хирального разделения Boc-5-MBPB энантиомер I и Boc-5-MBPB энантиомер II (1,7 г, 5,6 ммоль, 1,0 экв.) раздельно растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции растворитель испаряли; остаток перетирали с гексаном, получая чистый желательный гидрохлорид амина как белый твердый 5-MBPB энантиомер I (1,3 г, ~100%) и 5-MBPB энантиомер I (1,1 г, 96%).

5-MBPB энантиомер I: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,24 Гц, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,44 Гц, J = 7,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 240 нм) 99,65%.

5-MBPB энантиомер II: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,76 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,44 Гц, J = 7,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204,1 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,81%.

Разделение S-6-MBPB и R-6-MBPB



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилбутан-2-амин (6-MBPB) (5,0 г, 19,70 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) добавляли триэтиламин (8,29 мл, 59,11 ммоль, 3,0 экв.). Затем Boc-ангидрид (6,78 мл, 29,55 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в реакционную смесь при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 5% этилацетата в гексане) реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (20 мл), а затем раствором NaCl. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)бутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-6-MPBP) (6,7 г, 83%) в виде светло-желтой жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Гц, J = 7,32 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 9H), 0,82-0,76 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{25}NO_3$ вычислено 303, найдено 304,14 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 99,70%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 52,87% и чистота (λ 250 нм) 47,13%.

Стадия 2: Разделение изомеров Int-9 осуществляли с применением СФХ.

Метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Колонка: Chiralpak AY-H (250 × 21 мм), 5 мкм

Скорость потока: 21,0 мл/мин

Подвижная фаза: гексан/этанол/изопропиламин в соотношении 80/20/0,1

Растворимость: MeOH

Длина волны: 246 нм

Продолжительность операции: 25 мин

Методом СФХ разделяли 5,0 г неочищенного продукта и получали около по 2,2 г каждой фракции (энантиомер I и энантиомер II).

Энантиомер I был получен через 3,78 мин и энантиомер II был получен через 9,29 мин.

Boc-6-MPBP энантиомер I: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Гц, J = 7,32 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,88 (bs, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,01-2,71 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 9H), 0,82 (d, J = 7,32 Гц, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для C18H25NO3 вычислено 303, найдено 204,12 [M - BocH]$^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 95,08%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 100%.

Boc-6-MPBP энантиомер II: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Гц, J = 7,32 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 9H), 0,82-0,75 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{25}NO_3$ вычислено 303, найдено 204,12 [M - BocH]$^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 99,68%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,95%.

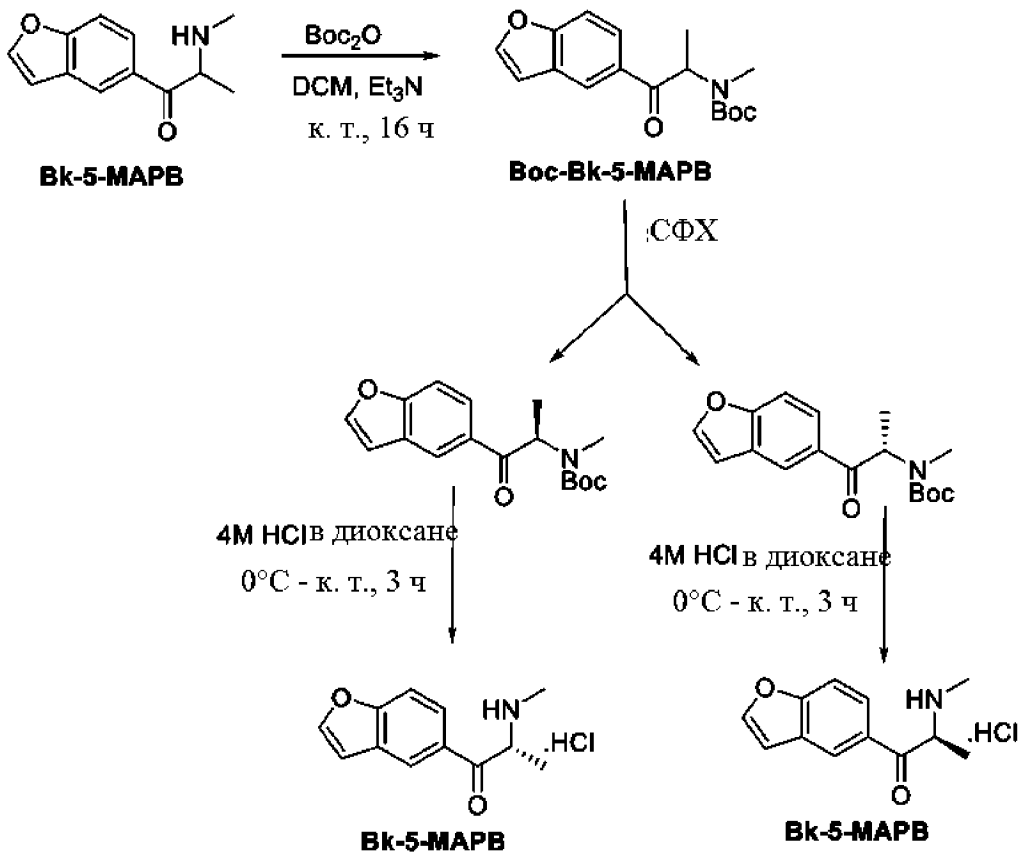
Стадия 3A и 3B: После хирального разделения Boc-6-MPBP энантиомер I и Boc-6-MPBP энантиомер II (2,2 г, 7,26 ммоль, 1 экв.) раздельно растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции растворитель испаряли; остаток перетирали с гексаном, получая чистый желательный гидрохлорид амина как белый твердый 6-MPBP энантиомер I (2,05 г, 95,49%) и 6-MPBP энантиомер II (2,02 г, 94,09%).

6-MPBP энантиомер I: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,08-8,91 (m, 2H), 7,96 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,903 (t, J = 7,44 Гц, 7,56 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204 [M + H]$^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 97,42%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 100%.

6-MPBP энантиомер II: ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,98-8,83 (m, 2H), 7,96 (d, J = 2,16 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,84 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,38-3,16 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,55 (t, J = 3,2 Гц, J = 5,28 Гц, 3H), 1,62-1,50 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,44 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204 [M + H]$^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 240 нм) 99,59%. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 100%.

Разделение Bk-5-MAPB

К Bk-5-MAPB присоединяли Boc-защитную группу. После этого разделение изомеров Boc-Bk-5-MAPB осуществляли с применением СФХ и после хирального разделения оба изомера Boc-Bk-5-MAPB были лишены защитных групп с получением (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB. Каждая процедура описана ниже.



Синтез Boc-Bk-5-MAPB: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (16-5) (5,2 г, 25,61 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (50 мл), добавляли триэтиламин (7,39 мл, 51,23 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (11,75 мл, 51,23 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-5-MAPB) в виде желтой липкой смолы (3,9 г, 50%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,52 Гц, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 1,12 Гц, 1H), 5,80 (q, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$.

Разделение изомеров с применением СФХ

Разделение изомеров промежуточного соединения Boc-Bk-5-MAPB было осуществлено с применением СФХ, и метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Колонка: (R,R) Whelk-01 (4,5 мм × 250 мм), 5 мкм

Скорость потока: 2 г/мин

Подвижная фаза: 75% CO_2 + 25% изопропанола

Абсолютное давление: 100 бар

Температура: 35°C

Ультрафиолетовый детектор: 220 нм

Разбавитель: изопропанол

После разделения с применением СФХ были выделены 1,8 г промежуточного соединения Boc-Bk-5-MAPB изомера 1 и 1,9 г промежуточного соединения Boc-Bk-5-MAPB изомера 2. Результаты исследования промежуточного соединения Boc-Bk-5-MAPB изомера 1 и промежуточного соединения Boc-Bk-5-MAPB изомера 2 представлены ниже.

Boc-Bk-5-MAPB изомер 1: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33-8,22 (bs, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,79- 5,28 (m, 1H), 2,77-2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 235 нм) 99,12%.

Boc-Bk-5-MAPB изомер 2: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,30-8,22 (bs, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8,48 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,79-5,28 (m, 1H), 2,77-2,60 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для C17H21NO4 вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$. Хиральная ВЭЖХ: чистота (λ 235 нм) 100%.

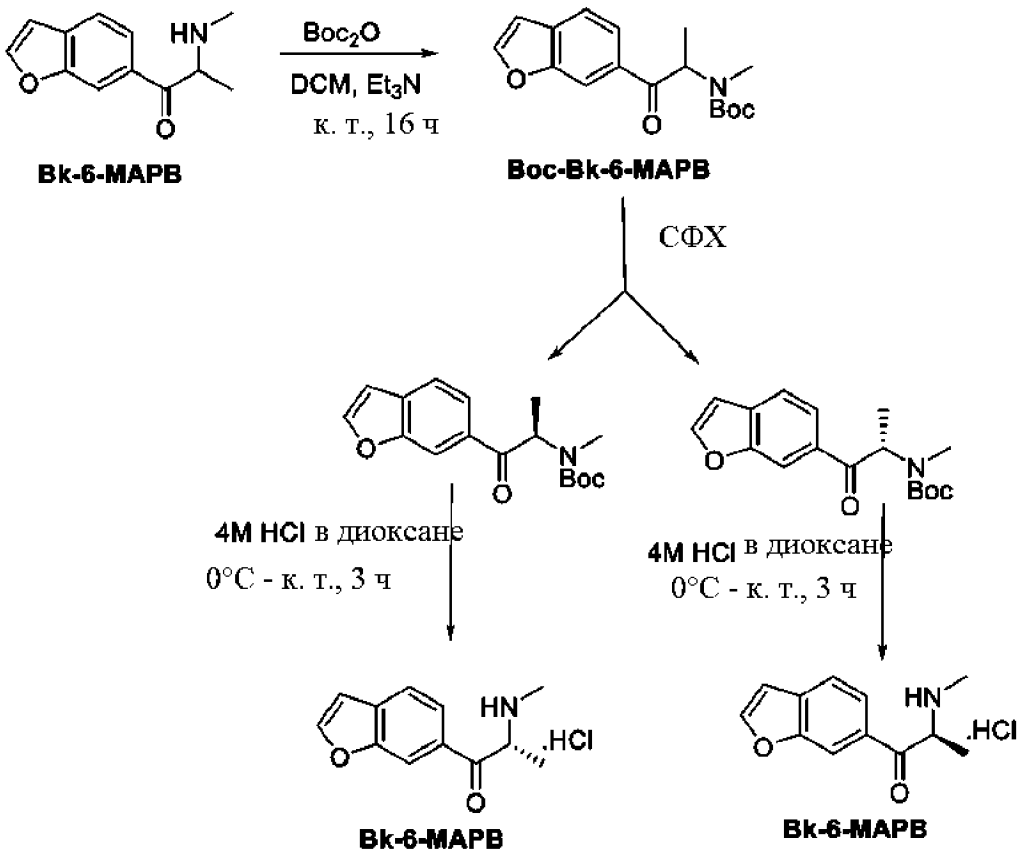
Синтез (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB: Оба хиральных промежуточных соединения затем были лишены защитных групп с применением раствора 4 М HCl в 1,4-диоксане согласно описанию в синтезе 16 с получением двух изомеров Bk-5-MAPB. Результаты исследования (-)-Bk-5-MAPB изомера 1 и (+)-Bk-5-MAPB изомера 2 представлены ниже.

(-)-Bk-5-MAPB изомер 1: После лишения защитных групп Bk-5-MAPB изомер 1 был получен в виде беловатого твердого вещества (1,1 г, 96%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,16 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 7,56 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,04Hz , 1H), 5,25 (d, J = 7,04 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,04 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 203,9 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 230 нм) 99,19%.

(+)-Bk-5-MAPB изомер 2: После лишения защитных групп Bk-5-MAPB изомер 2 был получен в виде беловатого твердого вещества (1,1 г, 96%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,44 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,16 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,72 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,84 Гц, 1H), 5,27 (q, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,08 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 240 нм) 99,24%.

Разделение Bk-6-MAPB

К Bk-6-MAPB присоединяли Boc-защитные группы. После этого разделение изомеров Boc-Bk-6-MAPB осуществляли с применением СФХ и после хирального разделения оба изомера Boc-Bk-6-MAPB были лишены защитных групп с получением (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB. Каждая процедура описана ниже.



Синтез Boc-Bk-6-MAPB: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (Bk-6-MAPB) (3 г, 14,77 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (4,26 мл, 29,55 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (6,78 мл, 29,55 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-6-MAPB) в виде желтой липкой смолы (2,5 г, 55%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20-8,11 (bs, 1H), 7,93-7,85 (bd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,77-5,31 (m, 1H), 2,76-2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$.

Разделение изомеров с применением СФХ

Разделение изомеров Boc-Bk-6-MAPB было осуществлено с применением СФХ, и метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Колонка: (R,R) Whelk-01 (4,5 мм × 250 мм), 5 мкм

Скорость потока 2 г/мин

Подвижная фаза: 75% CO_2 + 25% изопропанола

Абсолютное давление: 100 бар

Температура: 35°C

Ультрафиолетовый детектор: 220 нм

Разбавитель: изопропанол

После разделения с применением СФХ были выделены 1,5 г Boc-Bk-6-MAPB изомера 1 и 1,2 г Boc-Bk-6-MAPB изомера 2. Результаты исследования промежуточного соединения Boc-Bk-6-MAPB изомера 1 и промежуточного соединения Boc-Bk-6-MAPB изомера 2 представлены ниже.

Boc-Bk-6-MAPB изомер 1: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20-8,11 (s, 1H), 7,93-7,84 (dd, J = 8,36 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,78-5,28 (m, 1H), 2,77-2,61 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$.

Boc-Bk-6-MAPB изомер 2: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20-8,11 (s, 1H), 7,93-7,83 (dd, J = 8,04 Гц, 30,44 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,77-5,28 (m, 1H), 2,77-2,61 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС(ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 [M + H]+.

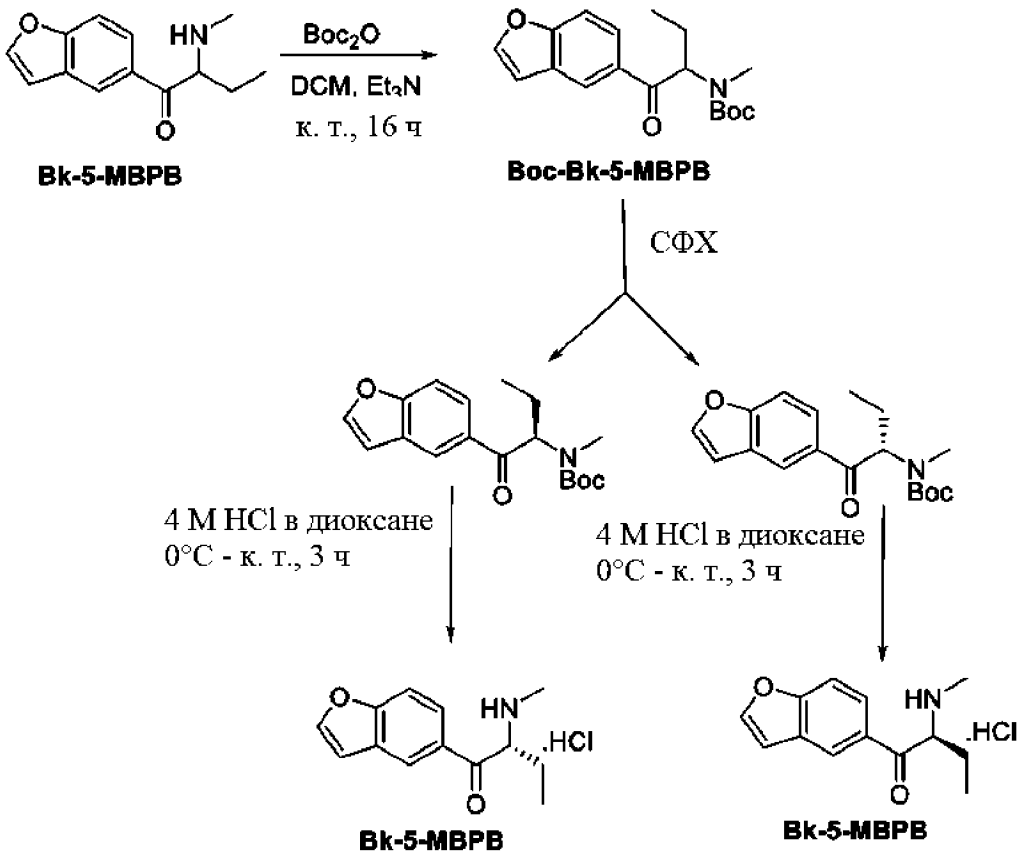
Синтез (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB: Оба хиральных промежуточных соединения затем были лишены защитных групп с применением раствора 4 М HCl в 1,4-диоксане согласно описанию в синтезе 17 с получением двух изомеров Bk-6-MAPB. Результаты исследования (-)-Bk-6-MAPB изомера 1 и (+)-Bk-6-MAPB изомера 2 представлены ниже.

(-)-Bk-6-MAPB: После лишения защитных групп (-)-Bk-6-MAPB был получен в виде белого твердого вещества (1,1 г, 87%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,65 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 1,7Hz, 1H), 5,01 (bs, 1H), 2,89 (bs, 3H), 1,84 (d, J = 7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]_+$. ВЭЖХ: чистота (λ 300 нм) 99,63%.

(+)-Bk-6-MAPB: После лишения защитных групп (+)-Bk-6-MAPB был получен в виде белого твердого вещества (1,1 г, 92%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,03 (bs, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,76 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 300 нм) 99,75%.

Разделение Bk-5-MBPB

К Bk-5-MBPB присоединяли Boc-защитные группы. После этого разделение изомеров Boc-Bk-5-MBPB осуществляли с применением СФХ и после хирального разделения оба изомера Boc-Bk-5-MBPB были лишены защитных групп с получением (-)-Bk-5-MBPB и (+)-Bk-5-MBPB. Каждая процедура описана ниже.



Синтез Boc-Bk-5-MBPB: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино) бутан-1-он (Bk-5-MBPB) (2,3 г, 10,59 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (3,05 мл, 21,19 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (4,86 мл, 21,19 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-5-MBPB) в виде желтой липкой смолы (1,7 г, 50%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,76 Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,62(m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,96 (m, 3H). Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

Разделение изомеров с применением СФХ

Разделение изомеров Boc-Bk-5-MBPB было осуществлено с применением СФХ, и метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Колонка: (R,R) Whelk-01 (4,5 мм × 250 мм), 5 мкм

Скорость потока 2 г/мин

Подвижная фаза: 75% CO_2 + 25% изопропанола

Абсолютное давление: 100 бар

Температура: 35°C

Ультрафиолетовый детектор: 220 нм

Разбавитель: изопропанол

После разделения с применением СФХ были выделены 1,6 г Boc-Bk-5-MBPB изомера 1 и 1,5 г Boc-Bk-5-MBPB изомера 2. Результаты исследования для обоих изомеров представлены ниже.

Boc-Bk-5-MBPB изомер 1: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,56 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,96 (m, 3H). Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

Boc-Bk-5-MBPB изомер 2: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,68 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 0,76 Гц, 1H), 5,62 (m, 1H), 2,67 (s, 4H), 1,96 (m, 3H), 1,52(s, 9H), 0,98 (m, 4H). Дополнительный пик присутствовал в алифатической области. Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

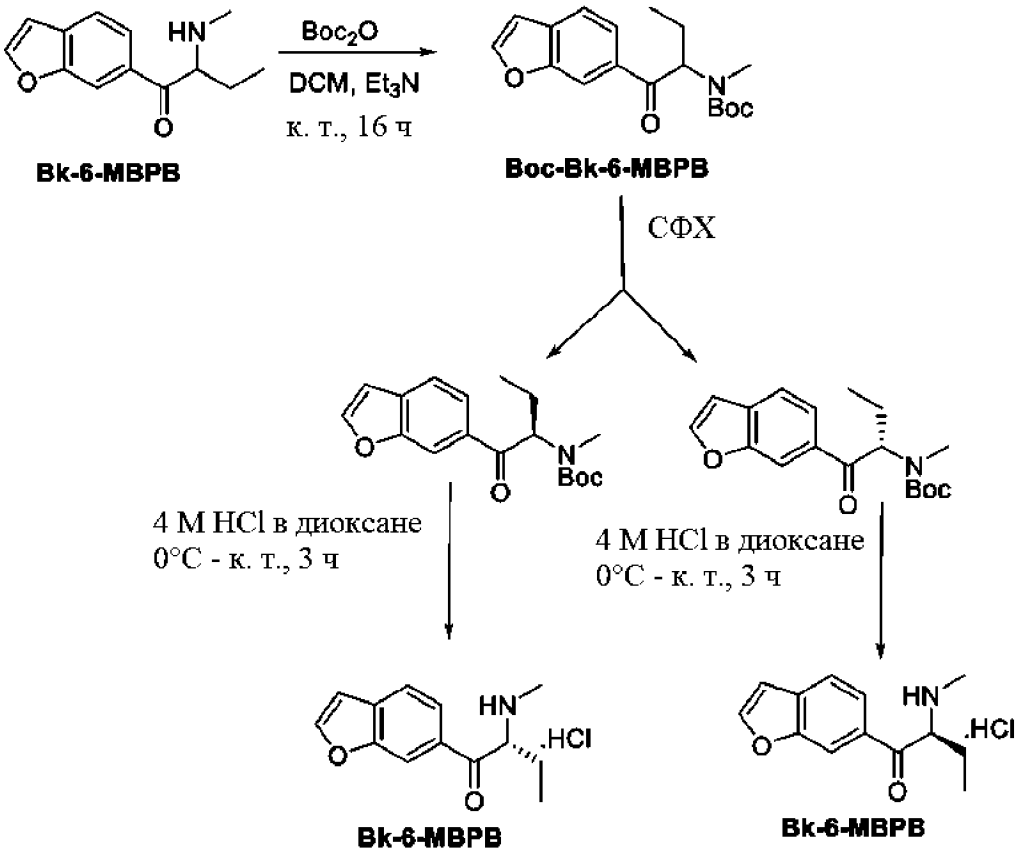
Синтез (-)-Bk-5-MBPB и (+)-Bk-5-MBPB: Оба хиральных промежуточных соединения затем были лишены защитных групп с применением раствора 4 М HCl в 1,4-диоксане согласно описанию в синтезе 18 с получением двух изомеров Bk-5-MBPB. Результаты исследования (-)-Bk-5-MBPB изомера 1 и (+)-Bk-5-MBPB изомера 2 представлены ниже.

(-)-Bk-5-MBPB: После лишения защитных групп (-)-Bk-5-MBPB был получен в виде белого твердого вещества (1,43 г, 99%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 1,32 Гц, 8,68 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,68 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,04 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,78 (t, J = 7,44 Гц, 7,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 99,33%.

(+)-Bk-5-MBPB: После лишения защитных групп (+)-Bk-5-MBPB был получен в виде белого твердого вещества (1,33 г, 92%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,50 (bs, 2H), 8,48 (d, J = 0,84 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,64 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 0,78 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР: для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 98,15%.

Разделение Bk-6-MBPB

К Bk-6-MBPB присоединяли Boc-защитную группу. После этого разделение изомеров Boc-Bk-6-MBPB осуществляли с применением СФХ, и после хирального разделения оба изомера Boc-Bk-6-MBPB были лишены защитных групп с получением (-)-Bk-6-MBPB и (+)-Bk-6-MBPB. Каждая процедура описана ниже.



Синтез Boc-Bk-6-MBPB: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-он (Bk-6-MBPB) (2,75 г, 12,65 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (3,65 мл, 25,31 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (5,8 мл, 25,31 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-6-MBPB) в виде желтой липкой смолы (3,4 г, 84%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,63 (bm, 1H), 6,80 (bs, 1H), 5,61 (t, J = 5,64 Гц, 8,88 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (q, 2H), 1,55 (s, 9H), 0,98 (m, 3H). Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 [M + H]+.

Разделение изомеров с применением СФХ

Разделение изомеров Boc-Bk-6-MBPB осуществляли с применением СФХ, и метод разделения с применением СФХ представлен ниже.

Колонка: (R,R) Whelk-01 (4,5 мм × 250 мм), 5 мкм

Скорость потока 2 г/мин

Подвижная фаза: 80% CO_2 + 25% изопропанола

Абсолютное давление: 100 бар

Температура: 35°C

Ультрафиолетовый детектор: 220 нм

Разбавитель: изопропанол

После разделения с применением СФХ были выделены 1 г Boc-Bk-6-MBPB изомера 1 и 900 мг Boc-Bk-6-MBPB изомера 2. Результаты исследования для каждого изомера представлены ниже.

Boc-Bk-6-MBPB изомер 1: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,99 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

Boc-Bk-6-MBPB изомер 2: ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,99 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 218 $[M - Boc+H]^+$.

Синтез (-)-Bk-6-MBPB и (+)-Bk-6-MBPB: Оба хиральных промежуточных соединения затем были лишены защитных групп с применением раствора 4 М HCl в 1,4-диоксане согласно описанию в синтезе 19 с получением двух изомеров Bk-6-MBPB. Результаты исследования (-)-Bk-6-MBPB изомера 1 и (+)-Bk-6-MBPB изомера 2 представлены ниже.

(-)-Bk-6-MBPB: После лишения защитных групп (-)-Bk-6-MBPB был получен в виде белого твердого вещества (1,4 г, 97%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,69 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,00 (bs, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 99,14%.

(+)-Bk-6-MBPB: После лишения защитных групп (+)-Bk-6-MBPB был получен в виде беловатого твердого вещества (1,4 г, 97%). ЯМР ^{1}H(400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,61 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,03 (bs, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,44 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 99,44%.

Определение удельного вращения

Удельное вращение было определено для индивидуальных энантиомеров с применением поляриметра Jasco P-2000 (натриевая лампа 589, длина оптического пути 1 дм, температура 20°C, приблизительная концентрация 1 г/100 мл). Этанол был использован в качестве растворителя для бета-кетонных соединений, в то время как дистиллированная вода была использована для других соединений. Для каждого соединения выполняли по десять измерений.

Соединение	Удельное вращение	Среднеквадратическое отклонение
S-5-MAPB	13,4	0,3
R-5-MAPB	-14,3	0,2
S-6-MAPB	14,7	0,1
R-6-MAPB	-14,3	0,2
5-MBPB энантиомер 1	18,9	0,5
5-MBPB энантиомер 2	нет данных	нет данных
6-MBPB энантиомер 1	19,6	0,9
6-MBPB энантиомер 2	нет данных	нет данных
BK-5-MAPB пик 1	-53,6	0,1
BK-5-MAPB пик 2	56	0,2
BK-6-MAPB пик 1	-49	0,2

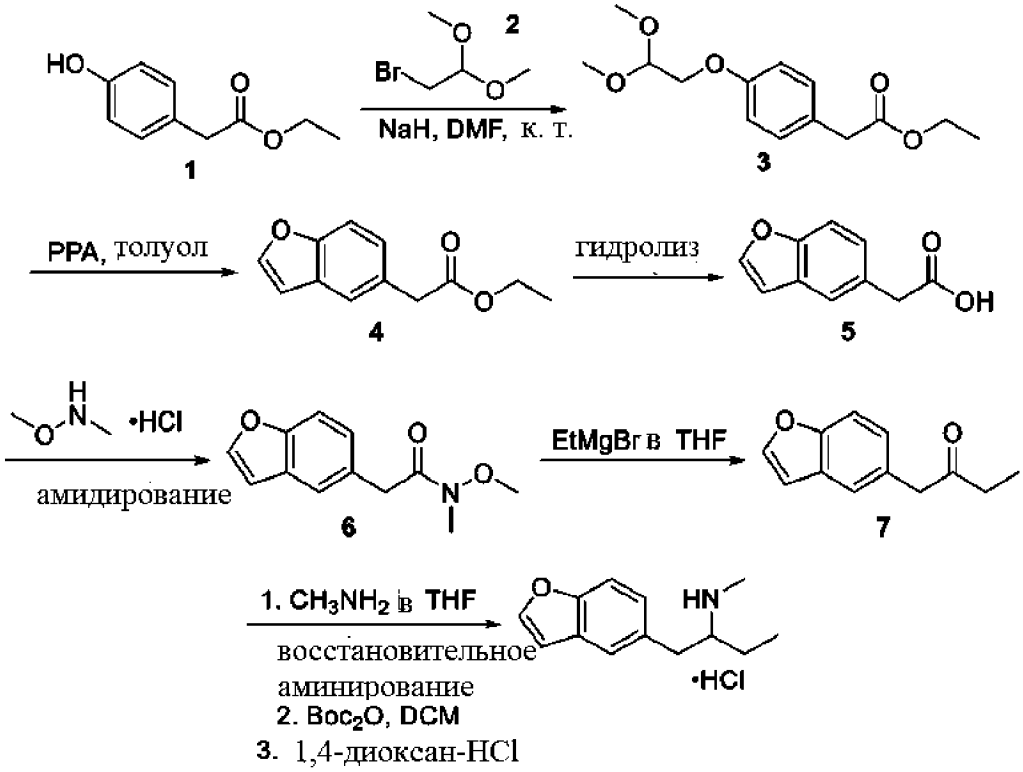
BK-6-MAPB пик 2	47,1	0,2
BK-5-MBPB пик 1	-15,6	0,2
BK-5-MBPB пик 2	14,1	0,2
BK-6-MBPB пик 1	-6,7	0,1
BK-6-MBPB пик 2	5,6	0,2

Пример 2. Синтез выбранных соединений согласно настоящему изобретению

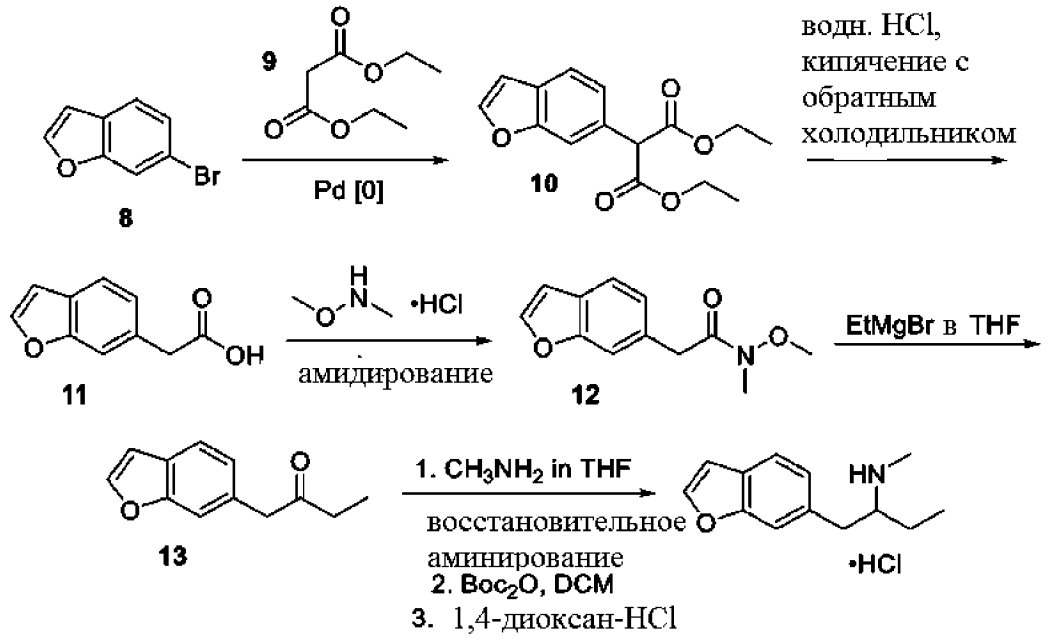
Способы синтеза соединений, которые описаны в настоящем документе, и/или исходных материалов описаны в технике или являются вполне очевидными для специалиста в данной области техники с учетом общих источников, хорошо известных в технике; см., например, следующие издания: Green et al., «Защитные группы в органической химии» (Wiley, второе издание, 1991 г.); Harrison et al., «Справочник по методам органического синтеза», т. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996 гг.); Beilstein, «Справочник по органической химии» (Институт органической химии Beilstein, Франкфурт, Германия); Feiser et al., «Реагенты для органического синтеза», т. 1-17 (Wiley Interscience); Trost et al., «Общий органический синтез» (Pergamon Press, 1991 г.); Theilheimer, «Методы синтеза в органической химии», т. 1-45 (Karger, 1991 г.); March, «Современная органическая химия» (Wiley Interscience, 1991 г.); Larock, «Общие органические превращения» (VCH Publishers, 1989 г.); Paquette, «Энциклопедия реагентов для органического синтеза» (John Wiley & Sons, 1995 г.), которые могут быть использованы для синтеза соединений согласно настоящему изобретению.

Дополнительный список литературы составляют следующие работы: Taniguchi et al., 2010, Journal of Mass Spectrometry, 45(12), 1473-1476; Shulgin & Shulgin, 1992, PiHKAL, Chemical Love Story, Transform Press, Berkeley CA; Glennon et al., 1986, J. Med. Chem., 29(2), 194-199; Nichols et al., 1991, J. Med. Chem., 34(1), 276-281; Kedrowski et al., 2007. Organic Letters, 9(17), 3205-3207; Heravi & Zadsirjan, 2016, Current Organic Synthesis, 13(6), 780-833; Keri et al., 2017. European J. Med. Chem., 138, 1002-1033; Pérez-Silanes et al., 2001, J. Heterocyclic Chem, 38(5), 1025-1030; а также ссылочная литература в этих работах.

Синтез 1. 5-MBPB

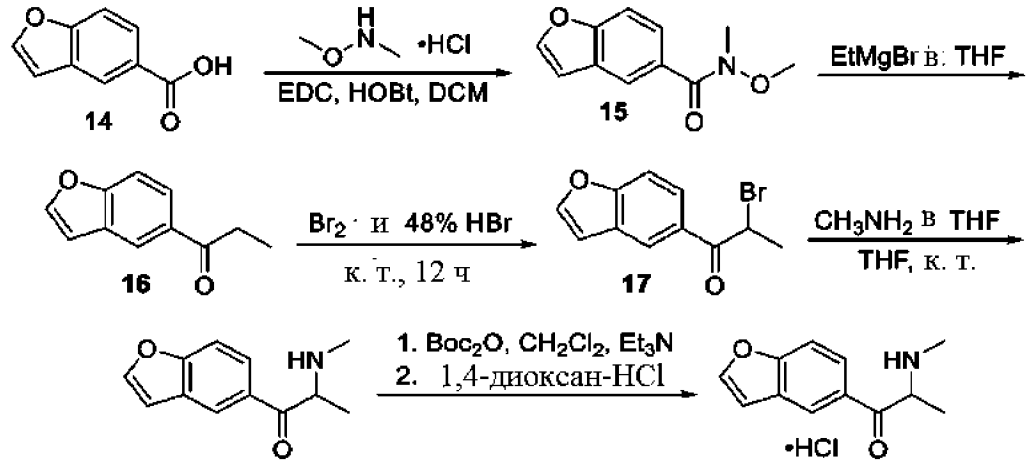


Синтез 2. 6-MBPB

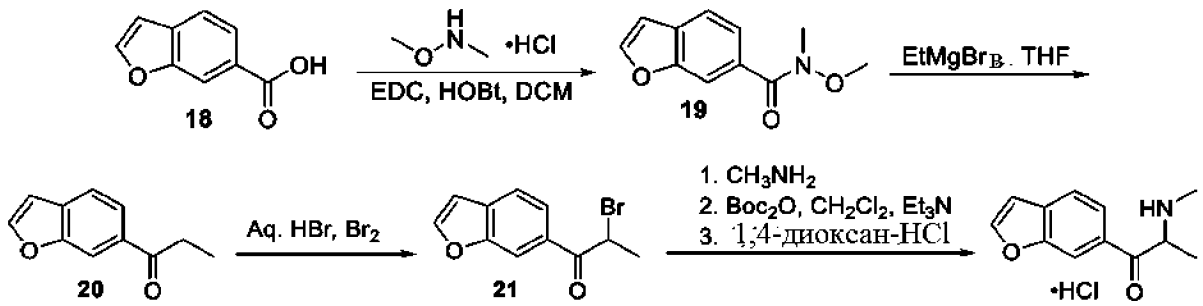


Другие варианты указанных веществ могут быть синтезированы, например, с применением следующих способов, которые предложили López и его коллеги (López et al., British Journal of Pharmacology, 2012, 167(2): 407-420). Кроме того, 5-MAPB и 6-MAPB могут быть получены аналогичным образом с применением способов синтеза, которые представлены в настоящем документе для 5-MBPB и 6-MBPB, с применением MeMgBr в тетрагидрофуране вместо EtMgBr в тетрагидрофуране на третьей стадии.

Синтез 3. Bk-5-MAPB

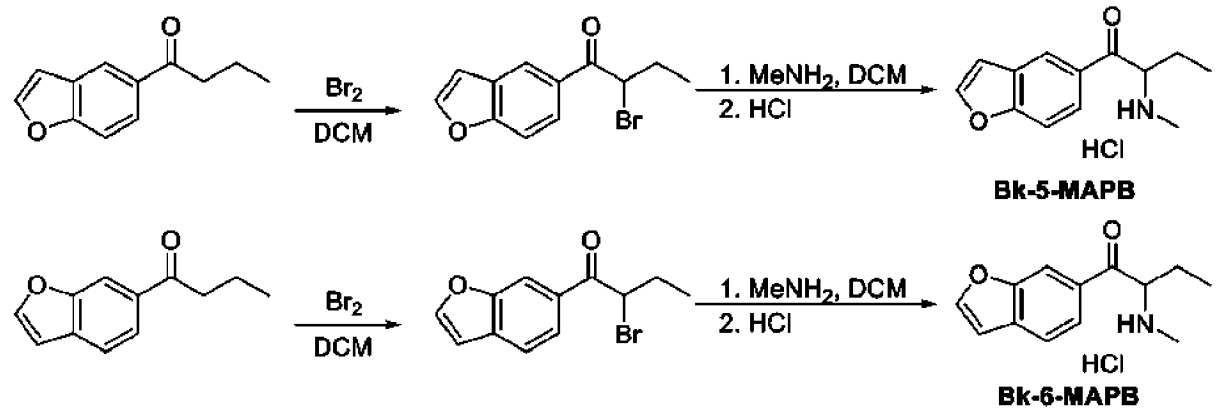


Синтез 4. Bk-5-MAPB

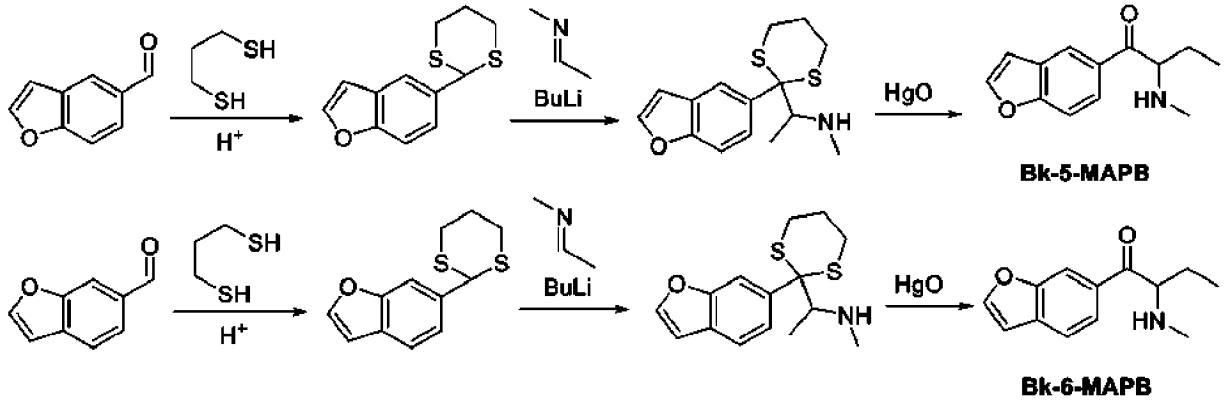


Другие варианты указанных веществ могут быть синтезированы, например, с применением следующих способов, которые предложили López и его коллеги (López et al., British Journal of Pharmacology, 2012, 167(2): 407-420). Кроме того, Bk-5-MBPB и Bk-6-MBPB могут быть получены аналогичным образом с применением способов синтеза, которые представлены в настоящем документе для Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB, с применением пропилмагнийбромида в тетрагидрофуране вместо EtMgBr в тетрагидрофуране на второй стадии.

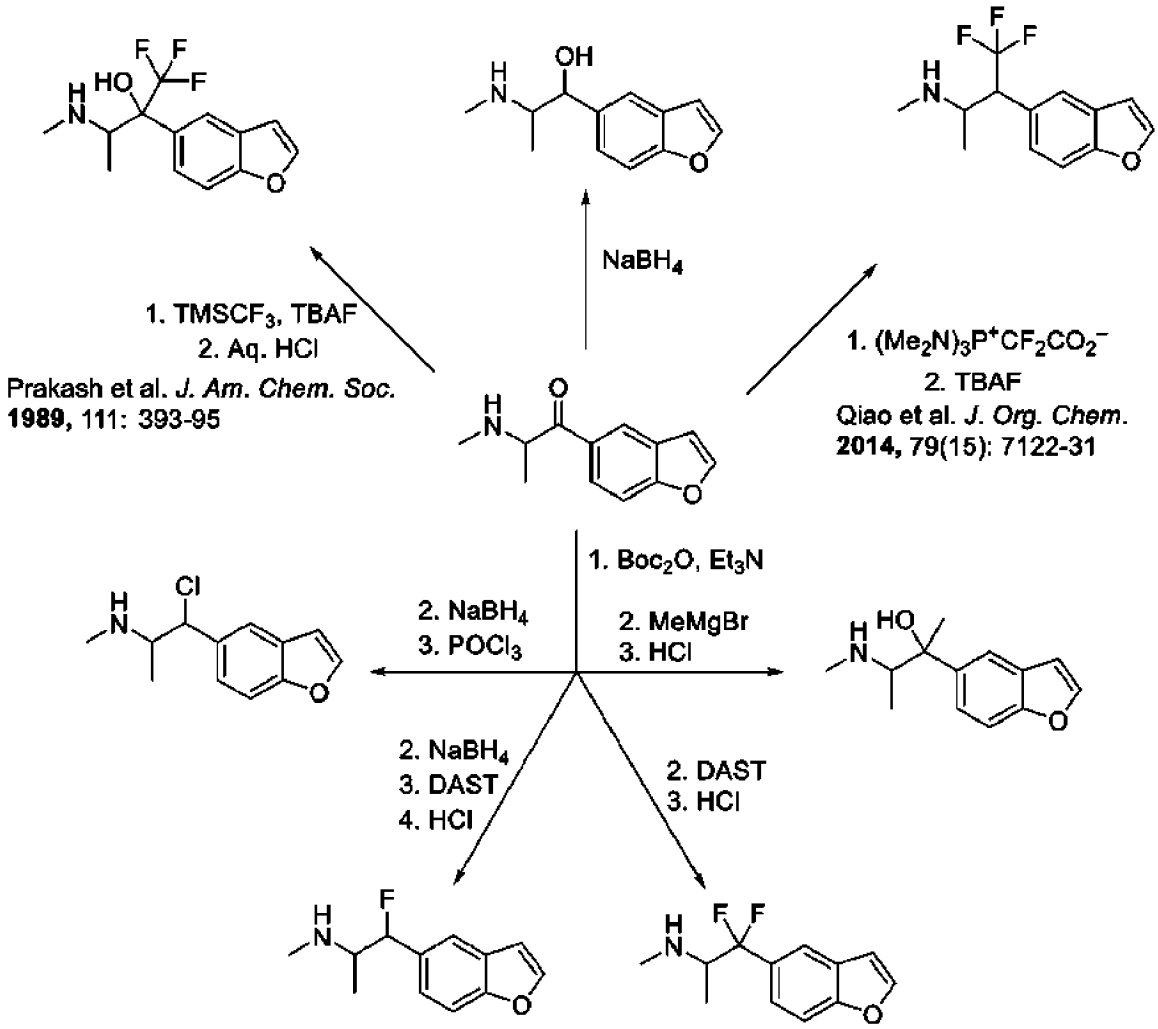
Синтез 5. Альтернативный способ синтеза Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB



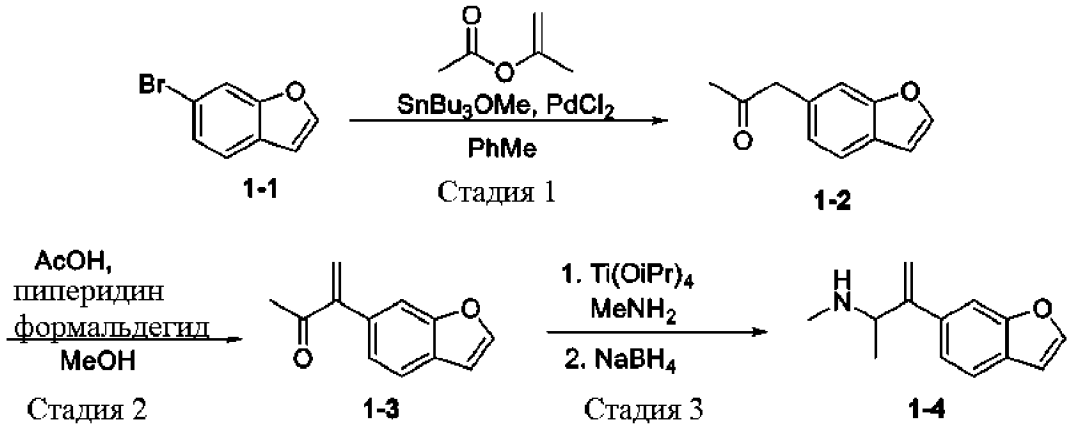
Синтез 6. Альтернативный способ синтеза Bk-5-MAPB и Bk-6-MAPB



Синтез 7. Получение производных Bk-5-MAPB



Синтез 8. Синтез 3-(бензофуран-6-ил)-N-метилбут-3-ен-2-амина (соединение 1-4)



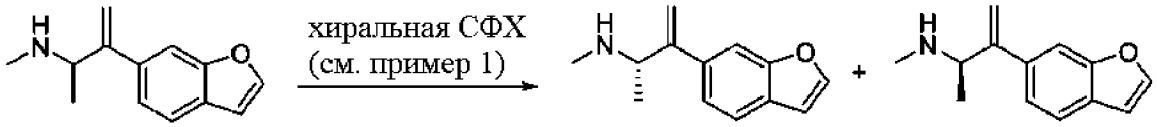
Стадия 1: В круглодонную колбу загружали соединение 1-1, метоксид трибутилолова и хлорид палладия(II). После этого колбу откачивали и три раза наполняли безводным азотом, а затем добавляли толуол и изопропенилацетат. Реакционный раствор затем перемешивали при нагревании в атмосфере азота до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 1-2. Этот неочищенный материал

может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

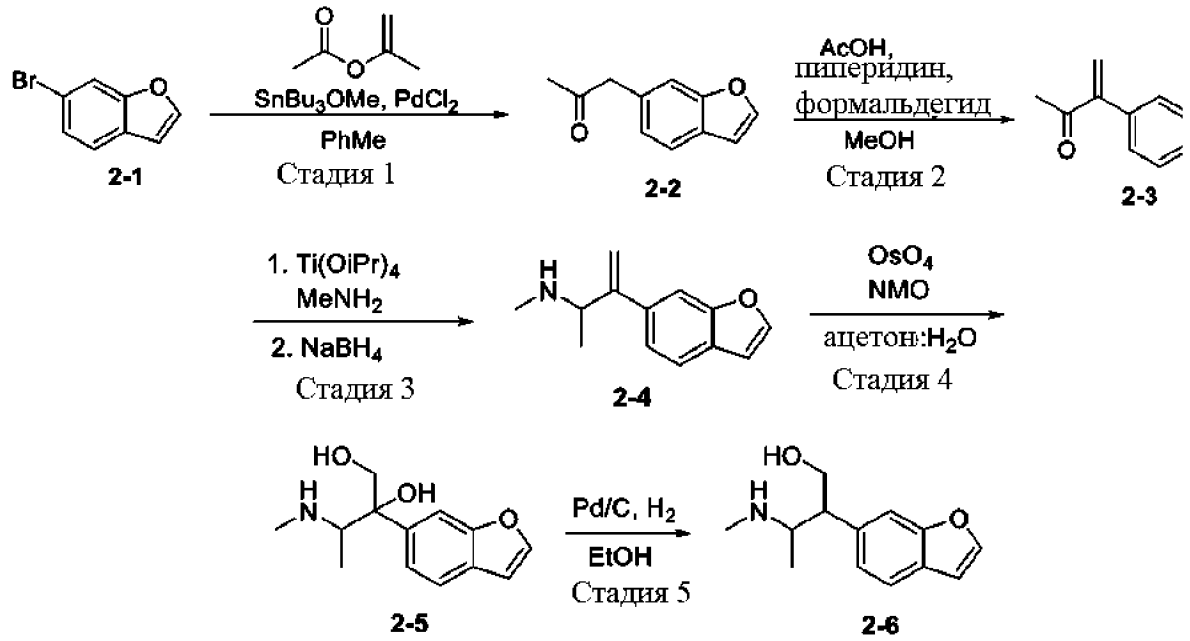
Стадия 2: В круглодонную колбу загружали соединение 1-2, уксусную кислоту, пиперидин и формальдегид. После этого добавляли метанол, чтобы растворить реакционные компоненты, и смесь перемешивали до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 1-3. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 3: В круглодонной колбе соединение 1-3, метиламин, и изопропоксид титана(IV) растворяли в этаноле и перемешивали в атмосфере азота. Когда не оставалось соединения 1-3, что определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода, колбу открывали на непродолжительное время и медленно добавляли борогидрид натрия. Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 1-4. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Индивидуальные энантиомеры соединения 1-4 могут быть разделены с применением способов, которые описаны в настоящем документе. Например, условия хиральной СФХ представлены в примере 1. После выделения чистых энантиомеров они могут быть снова смешаны в любом соотношении, которое необходимо для получения желательных эффектов.



Синтез 9. Синтез 2-(бензофуран-6-ил)-3-(метиламино)бутан-1-ола (соединение 2-6)



Стадия 1: В круглодонную колбу загружали соединение 2-1, метоксид трибутилолова и хлорид палладия(II). После этого колбу откачивали и три раза наполняли безводным азотом, а затем добавляли толуол и изопропенилацетат. Реакционный раствор затем перемешивали при нагревании в атмосфере азота до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-2. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 2: В круглодонную колбу загружали соединение 2-2, уксусная кислота, пиперидин, и формальдегид. После этого добавляли метанол, чтобы растворить реакционные компоненты, и смесь перемешивали до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-3. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

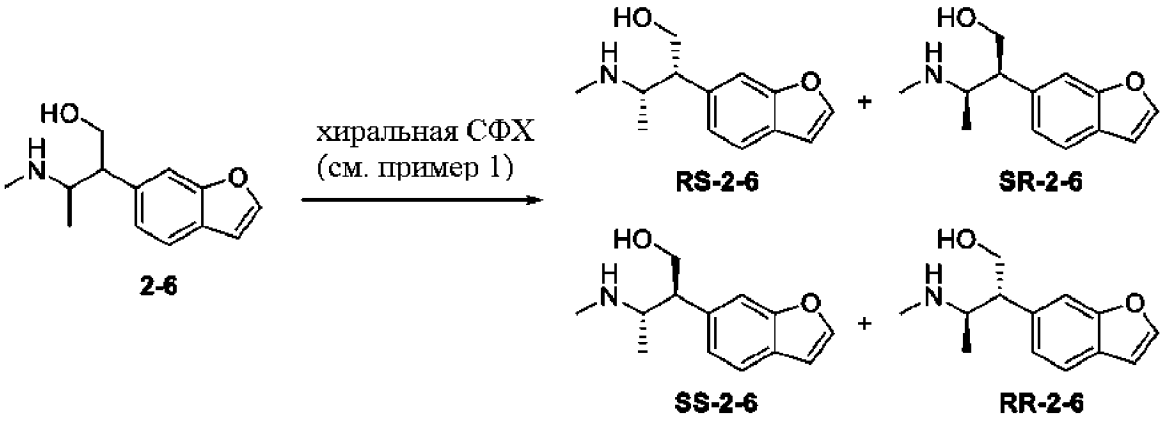
Стадия 3: В круглодонной колбе соединение 2-3, метиламин, и изопропоксид титана(IV) растворяли в этаноле и перемешивали в атмосфере азота. Когда не оставалось соединения 2-3, что определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода, колбу открывали на непродолжительное время и медленно добавляли борогидрид натрия. Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-4. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 4: В круглодонную колбу, содержащую соединение 2-4, растворенное в смеси ацетона и воды, добавляли N-метилморфолин-N-оксид (NMO) и каталитическое количество тетраоксида осмия.

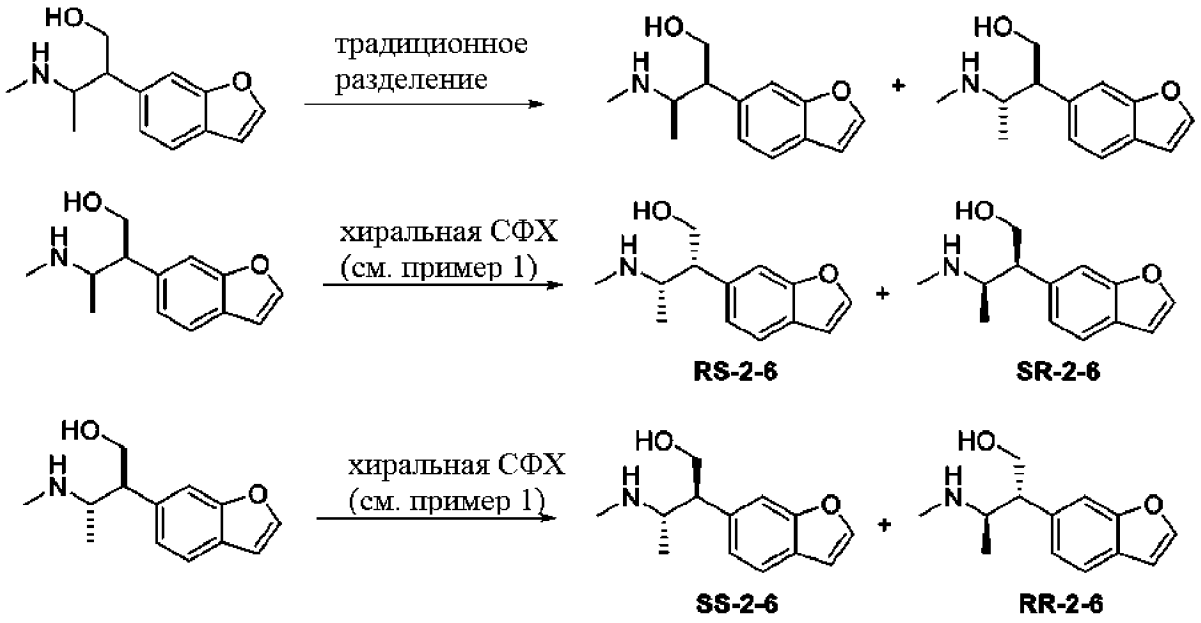
Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-5. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 5: Круглодонную колбу, содержащую соединение 2-5 и палладий на углероде, откачивали при пониженном давлении и три раза наполняли азотом. После этого в колбу добавляли этанол, и через полученную в результате смесь барботировали газообразный водород в процессе перемешивания. После вытеснения азотной атмосферы водородом реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через диатомит и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-6. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

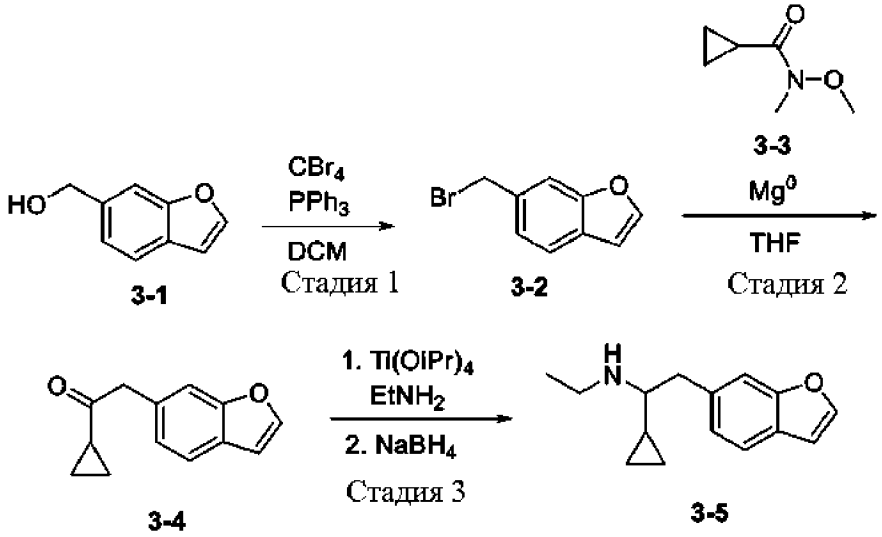
Индивидуальные энантиомеры 2-6 могут быть разделены с применением способов, которые описаны в настоящем документе. Например, условия хиральной СФХ представлены в примере 1. После выделения чистых энантиомеров они могут быть снова смешаны в любом соотношении, которое необходимо для получения желательных эффектов.



В качестве альтернативы, диастереомеры могут быть сначала разделены с применением традиционных ахиральных способов очистки, таких как хроматография с применением геля диоксида кремния или препаративная ВЭЖХ. Два очищенных диастереомера затем могут быть дополнительно разделены на энантиомеры согласно описанию.



Синтез 10. Синтез 2-(бензофуран-6-ил)-1-циклопропил-N-этилэтан-1-амина (Соединение 3-5)



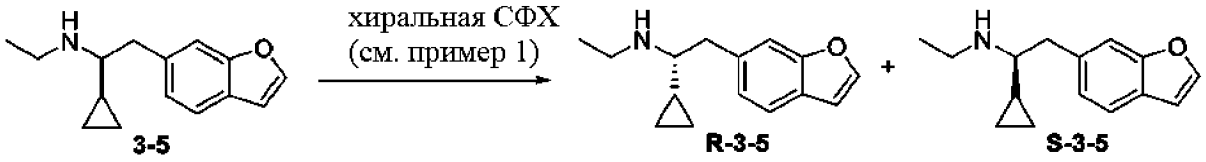
Стадия 1: В круглодонную колбу, содержащую соединение 3-1, растворенное в дихлорметане, добавляли трифенилфосфин и тетрабромметан. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 3-2. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 2: В круглодонную колбу загружали свежеактивированный металлический магний, затем откачивали при пониженном давлении и три раза наполняли азотом. После этого добавляли безводный тетрагидрофуран, и реакционный раствор охлаждали до температуры -78°C, а затем медленно добавляли соединение 3-2. После прекращения самопроизвольного нагревания реакционной смеси медленно добавляли безводный раствор соединения 3-3. Полученную в результате смесь выдерживали для постепенного нагревания до комнатной температуры в течение ночи. После этого реакционную смесь гасили в атмосфере азота с применением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную в результате смесь

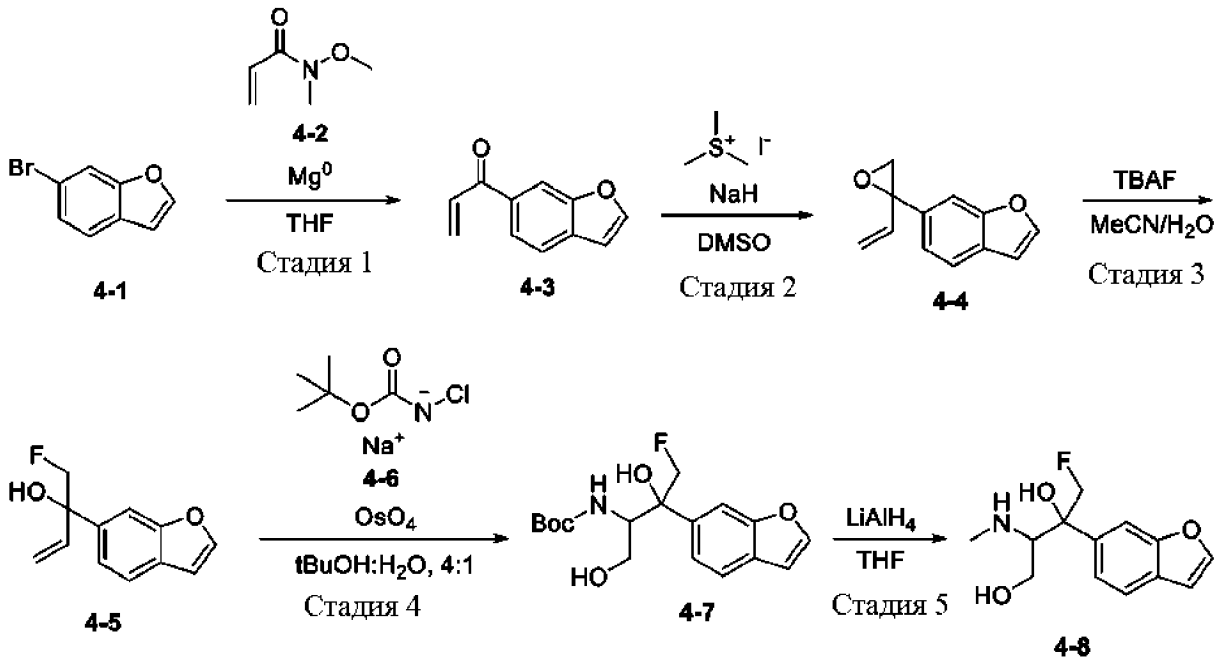
затем разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После этого фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения 3-4. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 3: В круглодонной колбе 3-4, этиламин и изопропоксид титана(IV) растворяли в этаноле и перемешивали в атмосфере азота. Когда не оставалось соединения 3-4, что определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода, колбу открывали на непродолжительное время и медленно добавляли борогидрид натрия. Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 3-5. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Индивидуальные энантиомеры соединений 3-5 могут быть разделены с применением способов, которые описаны в настоящем документе. Например, условия хиральной СФХ представлены в примере 1. После выделения чистых энантиомеров они могут быть снова смешаны в любом соотношении, которое необходимо для получения желательных эффектов.



Синтез 11. Синтез 3-(бензофуран-6-ил)-4-фтор-2-(метиламино)бутан-1,3-диола (Соединение 4-8)



Стадия 1: В круглодонную колбу загружали свежеактивированный металлический магний, затем откачивали при пониженном давлении и три раза наполняли азотом. После этого добавляли безводный тетрагидрофуран, и реакционный раствор охлаждали до температуры -78°C, а затем медленно добавляли

соединение 4-1. После прекращения самопроизвольного нагревания реакционной смеси медленно добавляли безводный раствор соединения 4-2. Полученную в результате смесь выдерживали для постепенного нагревания до комнатной температуры в течение ночи. После этого реакционную смесь гасили в атмосфере азота с применением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную в результате смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После этого фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения 4-3. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 2: В круглодонную колбу загружали якорь для магнитной мешалки, безводный DMSO и йодид триметилсульфония. После откачивания колбы с удалением атмосферного воздуха и ее трехкратного заполнения сухим азотом в колбу медленно добавляли NaH. После прекращения выделения газообразного водорода из реакционного раствора медленно добавляли безводный раствор соединения 4-3 в DMSO. Реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи для нагревания до комнатной температуры. После этого реакционную смесь гасили в атмосфере азота с применением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную в результате смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После этого фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения 4-4. Этот неочищенный материал может быть перенесен на следующую стадию без дополнительной очистки или очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

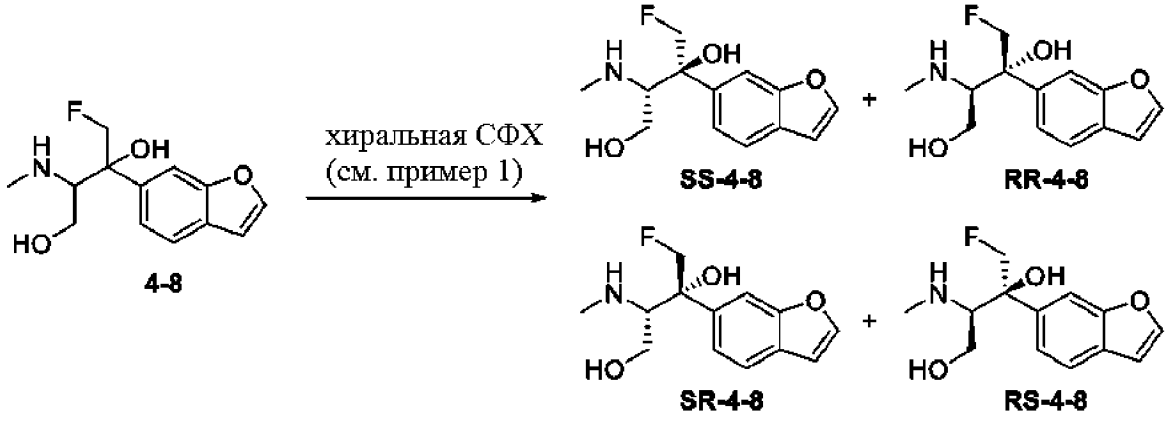
Стадия 3: В круглодонную колбу загружали якорь для магнитной мешалки, соединение 4-4 и фторид тетрабутиламмония (TBAF). После этого реагенты растворяли в водном растворе ацетонитрила, нагревали до температуры несколько ниже температуры кипячения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Протекание реакции до завершения наблюдали с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 3-5. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

Стадия 4: В круглодонную колбу загружали якорь для магнитной мешалки, соединение 4-6, тетраоксид осмия и соединение 4-5. После этого реагенты растворяли в водном растворе трет-бутилового спирта (4:1). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной смеси регио- и диастереоизомеров соединения 4-7. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

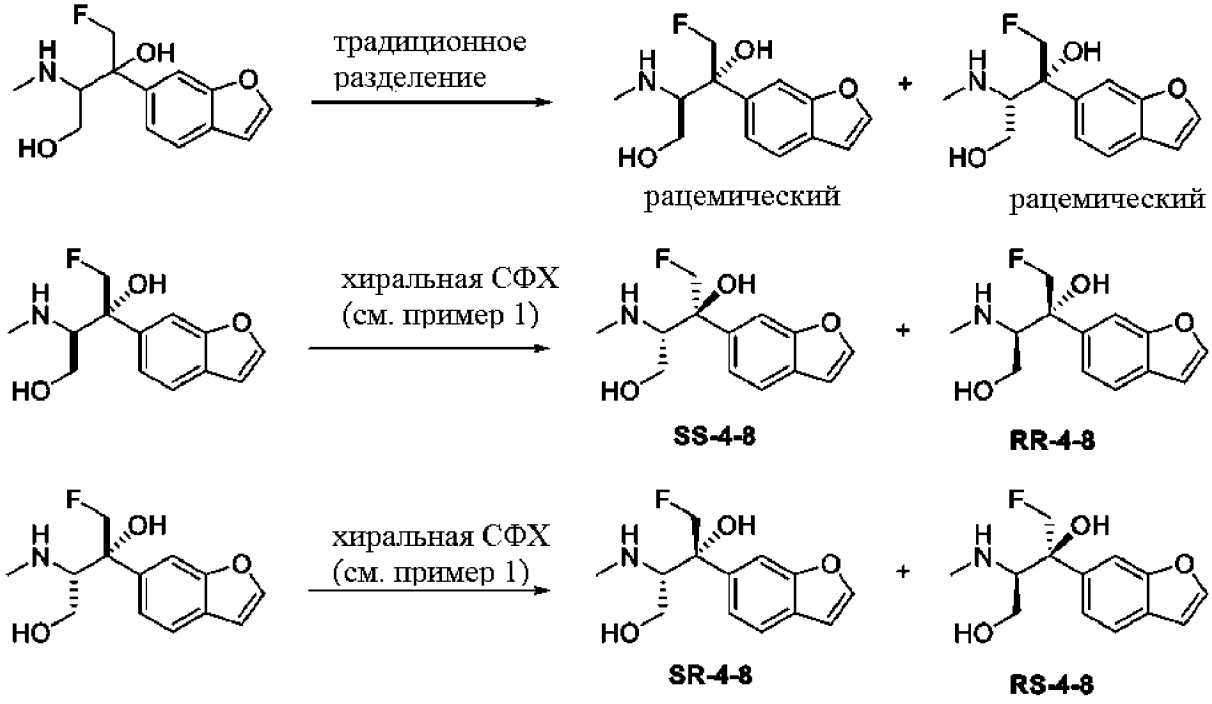
Стадия 5: В высушенную пламенем круглодонную колбу загружали якорь для магнитной мешалки, соединение 4-7 и безводный THF. Полученный в результате раствор охлаждали до температуры -78°C, а затем медленно добавляли $LiAlH_4$ с помощью шприца. Полученную в результате смесь выдерживали для медленного нагревания до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции, которое определяли с применением ТСХ, ВЭЖХ или другого аналитического метода. После завершения реакции смесь разбавляли диэтиловым эфиром, медленно гасили водным раствором NaOH, а затем дополнительно

гасили водой. Полученную в результате суспензию разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 4-8. Этот неочищенный материал может быть очищен с применением стандартных методов, известных в технике, для получения чистого соединения.

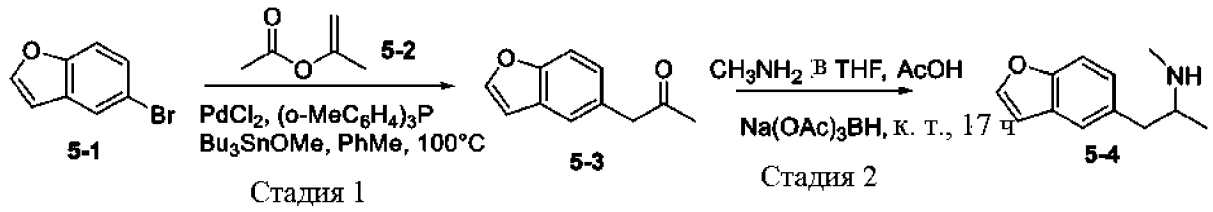
Индивидуальные энантиомеры соединений 4-8 могут быть разделены с применением способов, которые описаны в настоящем документе. Например, условия хиральной СФХ представлены в примере 1. После выделения чистых энантиомеров они могут быть снова смешаны в любом соотношении, которое необходимо для получения желательных эффектов.



В качестве альтернативы, диастереомеры могут быть сначала разделены с применением традиционных ахиральных способов очистки, таких как хроматография с применением геля диоксида кремния или препаративная ВЭЖХ. Два очищенных диастереомера затем могут быть дополнительно разделены на энантиомеры согласно описанию.



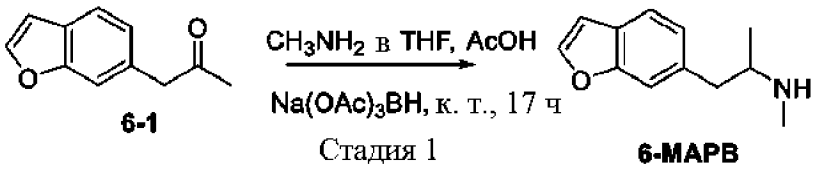
Синтез 12. Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (5-MAPB)



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 5-бромбензофуран (5-1) (20 г, 101,52 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (400 мл), добавляли три(о-толил)фосфин (1,84 г, 6,09 ммоль, 0,06 экв.), метоксид трибутилолова (48,89 мл, 152,28 ммоль, 1,5 экв.) и изопропенилацетат (16,99 мл, 156,34 ммоль, 1,54 экв.). После этого затем полученную в результате реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли хлорид палладия(II) (1,26 г, 7,10 ммоль, 0,07 экв.), и полученную в результате реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в этилацетате и фильтровали через слой целита, промывали водой, и насыщенный раствор фторида калия, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая 1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-он (5-3) в виде светло-желтой смолы (17 г, 96%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 1,52 Гц, 8,44 Гц, 1H), 6,92 (bs, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,12 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{10}O_2$ вычислено 174, найдено 175 $[M + H]^+$.

Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-он (5-3) (16,0 г, 91,84 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (70 мл) добавляли метиламин (2М в тетрагидрофуране) (230 мл, 460 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем $Na(OAc)_3BH$ (29,2 г, 137,77 ммоль, 1,5 экв.) добавляли порциями в реакционную смесь и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амин (5-MAPB) (16,0 г, 92%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,56 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,49 (bs, 1H), 2,94 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,08 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189, найдено 190 $[M + H]^+$.

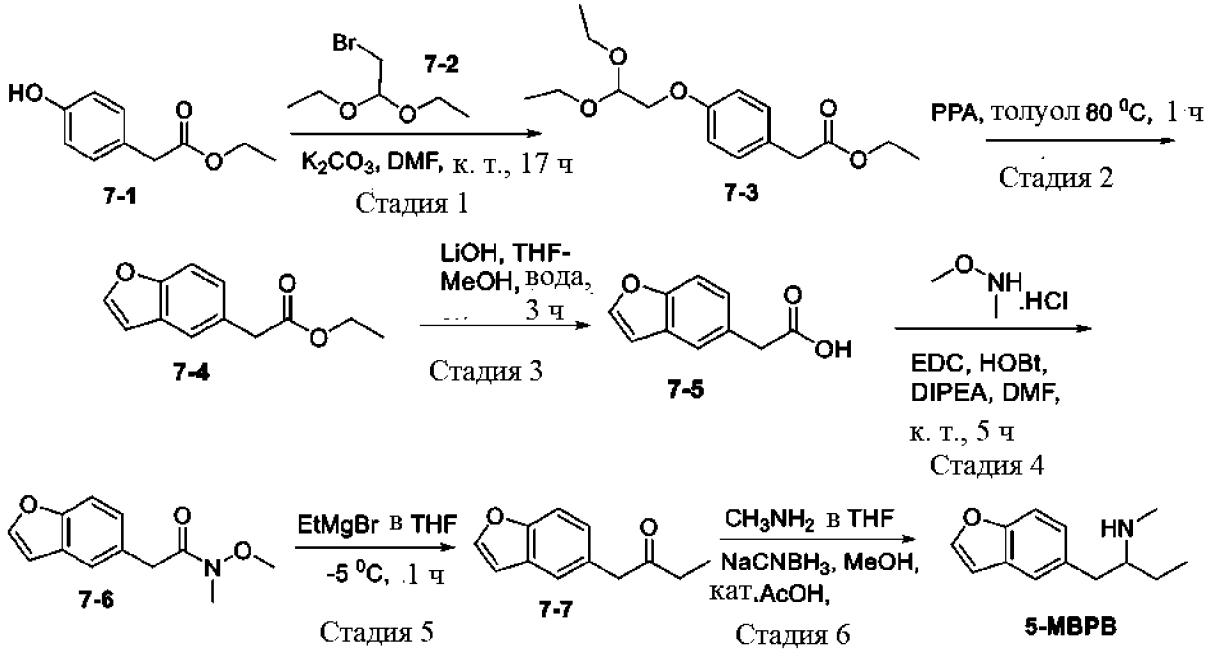
Синтез 13. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амина (6-MAPB)



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-он (6-1) (7 г, 40,23 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли метиламин (100 мл, раствор 2 М в метаноле, 200 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут $Na(OAc)_3BH$ (12,7 г, 60,34 ммоль) добавляли в реакционную

смесь и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% MeOH в дихлорметане) избыток растворителя испаряли при пониженном давлении, подщелачивали раствором карбоната натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Полученный неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амин (6-MAPB) (7 г) направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,90 (d, J = 1,92 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,68 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 0,91-0,85 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189,12, найдено 190,07 $[M + H]^+$.

Синтез 14. Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилбутан-2-амина (5-MBPB)



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий этил-2-(4-гидроксифенил)ацетат (7-1) (40 г, 222,22 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (36,76 мл, 244,4 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (250 мл) добавляли карбонат калия (92 г, 666,66 ммоль, 3,0 экв.) и нагревали при температуре 100°C в течение 17 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% этилацетата в гексане), смесь гасили охлажденной льдом водой (500 мл) и экстрагировали раствором 30% этилацетата в гексане (1 л). Затем органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали методом колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (100-200 меш), элюируя раствором 0-10% этилацетата в гексане и получая желательные соединения этил-2-(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)ацетат (7-3) (20 г, 30%) в виде бесцветной жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,17 (d, J = 8,56 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 8,52 Гц, 2H), 4,78 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,93 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,70-3,44 (m, 6H), 1,18-1,08 (m, 9H).

Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий этил-2-(4-(2,2-диэтоксиэтокси)фенил)ацетат (7-3) (20 г, 74,62 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли полифосфорную кислоту (PPA) (21,94 г, 223,8 ммоль, 3,0 экв.) и нагревали при температуре 80°C в течение 3 часов в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили охлажденной льдом водой (100 мл) и экстрагировали раствором 30% этилацетата в гексане (300 мл). Затем органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия,

высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографически с применением геля диоксида кремния (100-200 меш), элюируя хроматографическую колонку раствором 0-2% этилацетата в гексане и получая желательный этил-2-(бензофуран-5-ил)ацетат (7-4) (4,0 г, 26%) в виде бесцветной жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,97 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,44 Гц, 2H), 7,20 (t, J = 1,36 Гц, J = 8,48 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,92 Гц, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7 Гц, J = 7,2Hz, 3H).

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий этил-2-(бензофуран-5-ил)ацетат (7-4) (4 г, 19,6 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли MeOH (20 мл), а затем добавляли гидроксид лития (1,4 г, 58,82 ммоль, 3,0 экв.) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 60% этилацетата в гексана), избыток растворителя испаряли, остаток подкисляли раствором 1 М HCl в условиях охлаждения льдом и экстрагировали раствором 10% MeOH в дихлорметане. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (7-5) (3,3 г, 95%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,68 Гц, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,92 (bs, 1H), 3,64 (s, 2H).

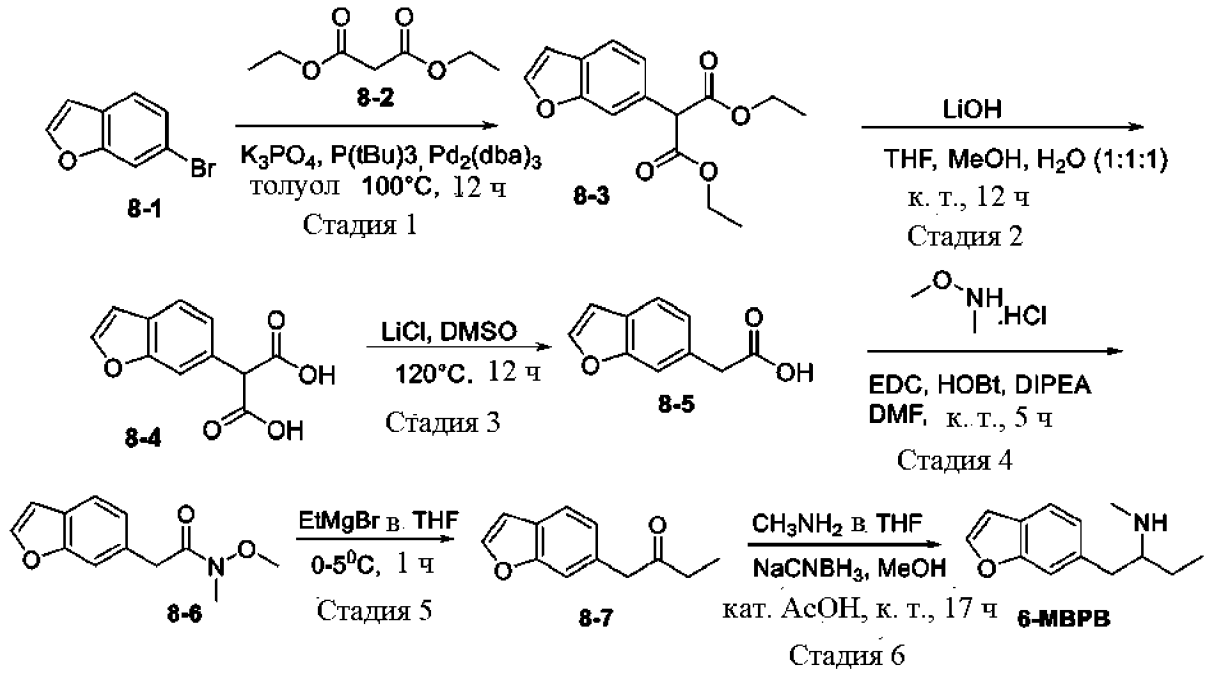
Стадия 4: В перемешиваемый раствор, содержащий 2-(бензофуран-5-ил)уксусную кислоту (7-5) (3,3 г, 18,75 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (DIPEA) (9,8 мл, 56,25 ммоль, 3,0 экв.), 1-этил-3-3-диметиламинопропил-карбодиимид (EDCI) (3,93 г, 20,62 ммоль, 1,1 экв.) и гидроксибензотриазол (HOBT) (3,79 г, 28,12 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли амид Вайнреба (2 г, 20,62 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 30% этилацетата в гексане) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2 или 3 раза холодной водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(бензофуран-5-ил)-N-метокси-N-метилацетамид (7-6) (4 г, 97%) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d6): δ 7,95 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 1,36 Гц, 8,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

Стадия 5: В перемешиваемый раствор, содержащий 2-(бензофуран-5-ил)-N-метокси-N-метилацетамид (7-6) (4 г, 18,26 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл), этил магний бромид (1 М, 27,39 мл, 27,39 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в капельном режиме при температуре 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографически с применением геля диоксида кремния (100 -200 меш), элюируя хроматографическую колонку раствором 10-20% этилацетата в гексане и получая желательный 1-(бензофуран-5-ил)бутан-2-он (7-7) (3,2 г, 93%) в виде желтой жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,96 (d, J = 1,92 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,36 Гц, 1H), 6,91 (bs, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,24 Гц, J = 7,28 Гц, 3H).

Стадия 6: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)бутан-2-он (7-7) (3,2 г, 17,02 ммоль, 1,0 экв.) и метанол (20 мл), добавляли метиламин (43 мл, раствор 2 М в метаноле, 85,1 ммоль,

5,0 экв.), а затем добавляли каталитическое количество уксусной кислоты (0,5 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли $NaCNBH_3$ (3,2 г, 51,06 ммоль, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 5% MeOH в этилацетате, Rf 0,2), избыток растворителя испаряли при пониженном давлении, остаток подщелачивали раствором карбоната натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл), получая неочищенный 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилбутан-2-амин (5-MBPB) (3,3 г, 95%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,72 Гц, 1H), 2,82-2,61 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,95-0,75 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$.

Синтез 15. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилбутан-2-амина (6-MBPB)



Стадия 1: Раствор, содержащий диэтилмалонат (8-2) (20,42 мл, 134,01 ммоль, 1,1 экв.) и K_3PO_4 (51,65 г, 243,65 ммоль, 2 экв.) в толуоле (120 мл) продували азотом в течение 10 мин. После этого в реакционную смесь добавляли $P(t\text{-}Bu)_3$ (12,45 г, 24,36 ммоль, 0,2 экв.), а затем 6-бромбензофуран (8-1) (24 г, 121,82 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (2,31 г, 2,43 ммоль, 0,02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и продолжали перемешивании при температуре 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ и ЖХ-МС смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Затем реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (100-200 меш), элюируя раствором 0-10% этилацетата в гексане и получая диэтил-2-(бензофуран-6-ил)малонат (8-3) (15 г, 44%) в виде бесцветной жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,01 (d, J = 2,12 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 8,04 Гц, J = 7,44 Гц, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,96 (bs, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,21-4,08 (m, 4H), 1,20-1,15 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): для C15H16O5 вычислено 276, найдено 277 $[M + H]^+$.

Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий диэтил-2-(бензофуран-6-ил)малонат (8-3) (15 г, 54,34 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл), добавляли MeOH (50 мл), а затем добавляли гидроксид

лития (5,7 г, 135,87 ммоль, 2,5 экв.) в воде (50 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 5% MeOH в дихлорметане), избыток растворителя испаряли, и остаток подкисляли раствором 1 М HCl в условиях охлаждения льдом и экстрагировали раствором 10% MeOH в дихлорметане. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бензофуран-6-ил)малоновой кислоты (8-4) (11,5 г, 96%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,71 (s, 2H), 7,99 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,29 (d, J = 14,68 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 1,84 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_8O_5$ вычислено 220, найдено 219 $[M - H]^+$.

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий 2-(бензофуран-6-ил)малоновую кислоту (8-4) (11,5 г, 52,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (50 мл), добавляли LiCl (4,39 г, 104,54 ммоль, 2,0 экв.) и воду (5 мл) и нагревали при температуре 120°C в течение 12 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: 100% этилацетат, Rf 0,6), реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Затем органический слой экстрагировали и высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенную 2-(бензофуран-6-ил)уксусную кислоту (8-5) (9 г, 97,73%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,03 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 0,92 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H).

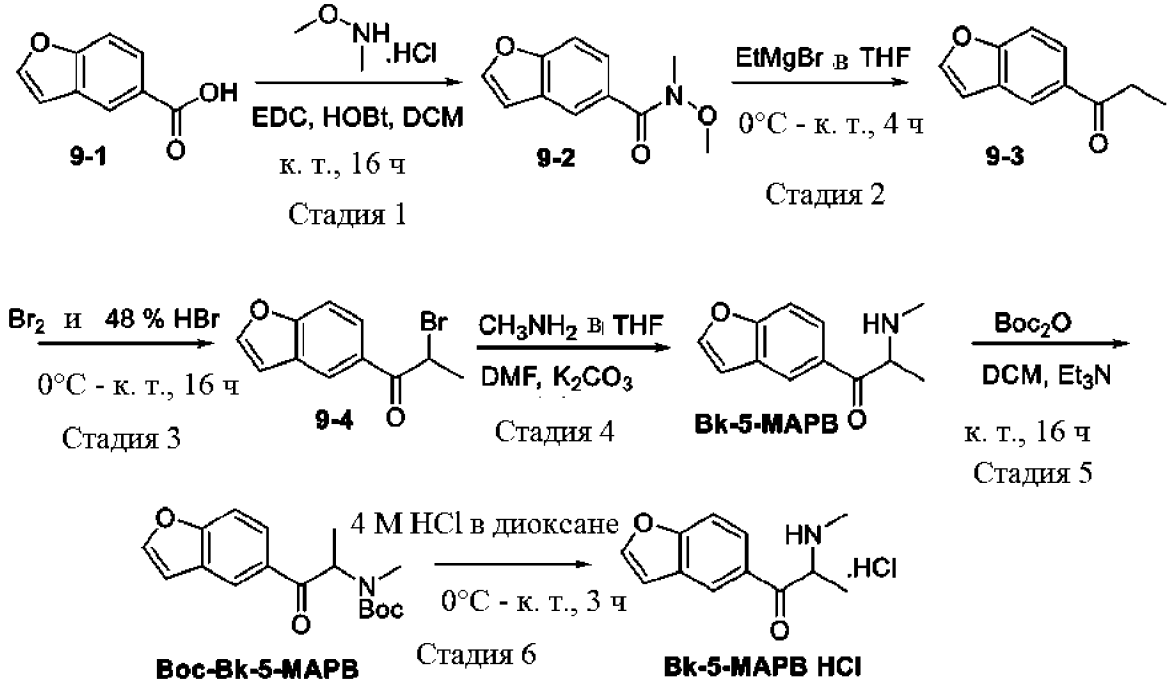
Стадия 4: В перемешиваемый раствор, содержащий 2-(бензофуран-6-ил)уксусную кислоту (8-5) (9,0 г, 51,13 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (15 мл), добавляли DIPEA (26,74 мл, 153,40 ммоль, 3,0 экв.), EDCI (10,74 г, 56,25 ммоль, 1,1 экв.) и HOBT (8,62 г, 63,92 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после этого добавляли амид Вайнреба (5,45 г, 56,25 ммоль, 1,1 экв.), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 30% этилацетата в гексане) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали 2 или 3 раза холодной водой, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(бензофуран-6-ил)-N-метокси-N-метилацетамид (8-6) (8,0 г, 71%) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,91 (bs, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_3$ вычислено 219, найдено 220 $[M + H]^+$.

Стадия 5: В перемешиваемый раствор, содержащий 2-(бензофуран-6-ил)-N-метокси-N-метилацетамид (8-6) (8,0 г, 36,53 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл), добавляли в капельном режиме этилмагнийбромид (1 М, 54,79 мл, 54,79 ммоль, 1,5 экв.) при температуре 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл) и промывали раствором хлорида натрия, а затем высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографически с применением геля диоксида кремния (100 -200 меш), элюируя хроматографическую колонку раствором 10-20% этилацетата в гексане и получая 1-(бензофуран-6-ил)бутан-2-он (8-7) (6,0 г, 87%) в виде желтой жидкости. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, J = 2,16 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08

(d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 0,76 Гц, J = 1,12 Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{12}O_2$ вычислено 188, найдено 189 $[M + H]^+$.

Стадия 6: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)бутан-2-он (8-7) (6,0 г, 31,91 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл), добавляли метиламин (79,78 мл, раствор 2 М в метаноле, 159,57 ммоль, 5,0 экв.), а затем добавляли каталитическое количество уксусной кислоты (1,0 мл). После перемешивания в течение 15 минут в смесь добавляли $NaCNBH_3$ (56,03 г, 95,74 ммоль, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, подвижная фаза: раствор 10% MeOH в этилацетате) избыток растворителя испаряли при пониженном давлении, остаток подщелачивали раствором карбоната натрия (60 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл). После этого высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)-N-метилбутан-2-амин (6-MBPB) (5,0 г, 77%), который направляли на следующую стадию без очистки. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,90 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 1,08 Гц, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,36 Гц, J = 7,40 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{17}NO$ вычислено 203, найдено 204,43 $[M + H]^+$.

Синтез 16. Синтез Bk-5-MAPB·HCl



Стадия 1. Синтез N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамида (9-2): В перемешиваемый раствор, содержащий бензофуран-5-карбоновую кислоту (9-1) (10 г, 61,72 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (100 мл), добавляли DIPEA (32 мл, 185,18 ммоль, 3 экв.), а затем добавляли EDC·HCl (13 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) и HOBT (12,5 г, 92,59 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут. После этого гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (6,62 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в полученную в результате реакционную смесь, которую выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 20% этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь

дважды экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 20:80 и получая чистый N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамид (9-2) в виде желтой липкой смолы (10,6 г, 83%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 1,08 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{11}NO_3$ вычислено 205, найдено 206 [M + H]+.

Стадия 2. Синтез 1-(бензофуран-5-ил) пропан-1-она (9-3): В перемешиваемый раствор, содержащий N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамид (9-2) (14 г, 68,22 ммоль, 1 экв.) добавляли сухой THF (250 мл) при температуре 0°C и добавляли раствор 3 М этилмагнийбромида в диэтиловом эфире (45 мл, 136,44 ммоль, 2 экв.) в реакционную смесь, которую выдерживали в процессе перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 20% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом(2 × 100 мл), затем промывали водой и после этого концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 1-(бензофуран-5-ил) пропан-1-он (9-3) в виде желтого твердого вещества (10 г, 84%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, J = 1,48 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 1,72 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 6,68 Гц, 1H), 7,53(d, J = 8,72 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 1,56 Гц, 1H), 3,08 (q, 2H), 1,24 (t, J = 7,24 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{10}O_2$ вычислено 174, найдено 175 [M + H]+.

Стадия 3: Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромпропан-1-она (9-4): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)пропан-1-он (9-3) (9 г, 51,66 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (90 мл), добавляли раствор 48% бромистоводородной кислоты в воде (133 мл, 1653,27 ммоль, 32 экв.) и бром (2,91 мл, 56,83 ммоль, 1,1 экв.) в капельном режиме при температуре 0°C, и реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), а затем промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистое соединение 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромпропан-1-он (9-4) в виде желтой липкой смолы (9 г, 68%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 1,52 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,76 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,72 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 5,39 (q, 1H), 1,93 (t, J = 6,6Hz, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{19}BrO_2$ вычислено 253, найдено 254 [M + H]+.

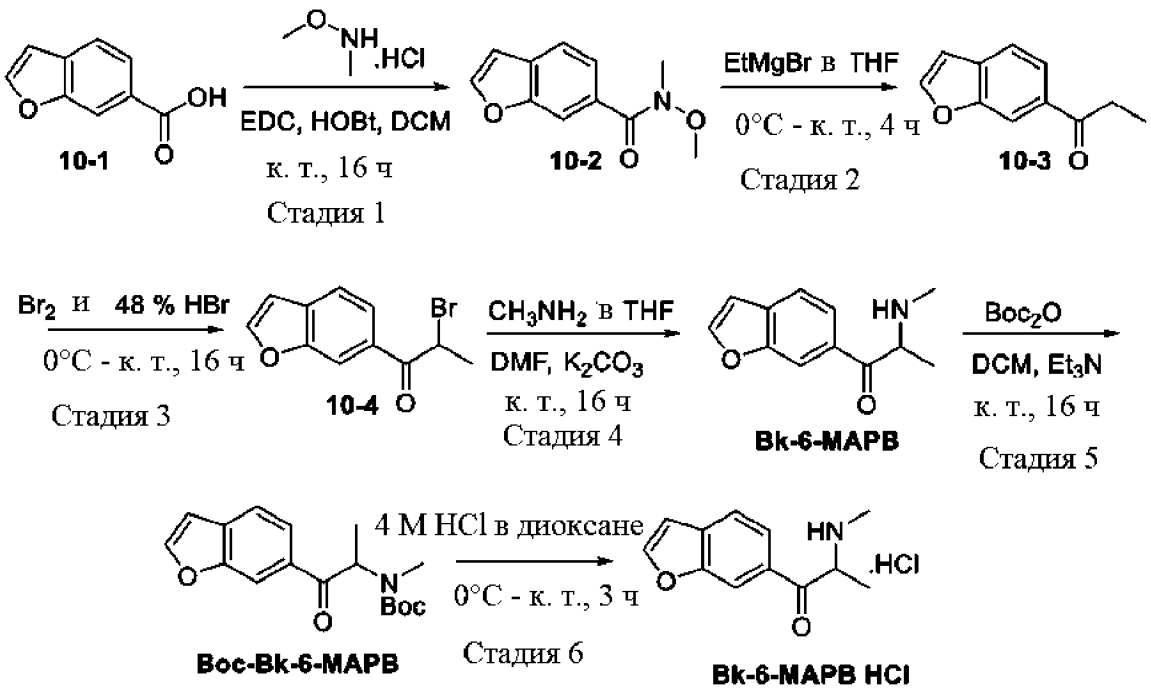
Стадия 4. Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (9-5): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромпропан-1-он (9-4) (9 г, 35,57 ммоль, 1 экв.) в сухом диметилформамиде (90 мл) добавляли карбонат калия (7,36 г, 53,36 ммоль, 1,5 экв.) и раствор 2 М метиламина в тетрагидрофуране (106,5 мл, 213,43 ммоль, 6 экв.) в герметично закрытой круглодонной колбе, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ,

раствор 10% этилацетата в гексане) неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), и промывали водой (2 × 100 мл) и концентрированный водный раствор хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (9-5) в виде желтой липкой смолы (5,4 г, 74%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,27 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,52 Гц, 8,68 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,31 (q, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (Boc-Bk-5-MAPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (9-5) (5,2 г, 25,61 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (50 мл), добавляли триэтиламин (7,39 мл, 51,23 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (11,75 мл, 51,23 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-5-MAPB) в виде желтой липкой смолы (3,9 г, 50%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,52 Гц, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 1,12 Гц, 1H), 5,80 (q, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$.

Стадия 6. Синтез гидрохлорид 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (Bk-5-MAPB·HCl): В перемешиваемый раствор, содержащий трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил) карбамат (Boc-Bk-5-MAPB) (1,8 г, 5,94 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (15 мл), добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) растворители испаряли, неочищенный продукт дважды промывали, используя диэтиловый эфир (2 × 50 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (Bk-5-MAPB·HCl) (1,3 г, 91%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,52 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,26 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 1,72 Гц, 1H), 7,58 (bd, J = 9,12 Гц, 1H), 6,86 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,82 (q, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 98,40%.

Синтез 17. Синтез Bk-6-MAPB·HCl



Стадия 1. Синтез N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамида (10-2): В перемешиваемый раствор, содержащий бензофуран-6-карбоновую кислоту (10-1) (10 г, 61,72 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (100 мл), добавляли DIPEA (32 мл, 185,18 ммоль, 3 экв.), а затем добавляли EDC·HCl (13 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) и HOBT (12,5 г, 92,59 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (6,62 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в полученную в результате реакционную смесь, которую выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 20% этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 20:80 и получая чистый N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамид (10-2) в виде желтой липкой смолы (11,4 г, 90%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,88 (bs, 1H), 7,70 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,79 (d, J = 1,16 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{11}NO_3$ вычислено 205, найдено 206 $[M + H]^+$.

Стадия 2. Синтез 1-(бензофуран-6-ил) пропан-1-она (10-3): В перемешиваемый раствор, содержащий N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамид (10-2) (10 г, 48,73 ммоль, 1 экв.), добавляли сухой THF (150 мл) при температуре 0°C, а затем раствор 3 М этилмагнийбромида в диэтиловом эфире (32,4 мл, 97,46 ммоль, 2 экв.), и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 20% этилацетата в гексане) гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), а затем промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 1-(бензофуран-6-ил) пропан-1-он

(10-3) в виде желтого твердого вещества (7 г, 82%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,24 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Гц, 1H), 6,81 (t, J = 0,76 Гц и 0,92 Гц, 1H), 3,08 (q, 2H), 1,25 (t, J = 7,28 Гц и 7,24 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{10}O_2$ вычислено 174, найдено 175 $[M + H]^+$.

Стадия 3. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромпропан-1-она (10-4): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)пропан-1-он (10-3) (3 г, 17,22 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (30 мл), добавляли водный раствор 48% бромистоводородной кислоты (30 мл, 551 ммоль, 32 экв.) и бром (0,97 мл, 18,94 ммоль, 1,1 экв.) в капельном режиме при температуре 0°C и реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), а затем промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистое соединение 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромпропан-1-он (10-4) в виде желтой липкой смолы (1,9 г, 43,6%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20 (bs, 1H), 7,94 (bd, J = 8,16 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,68 (bd, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (bs, 1H), 5,37 (q, 1H), 1,93 (d, J = 6,68 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{19}BrO_2$ вычислено 252, найдено 253 $[M + H]_+$.

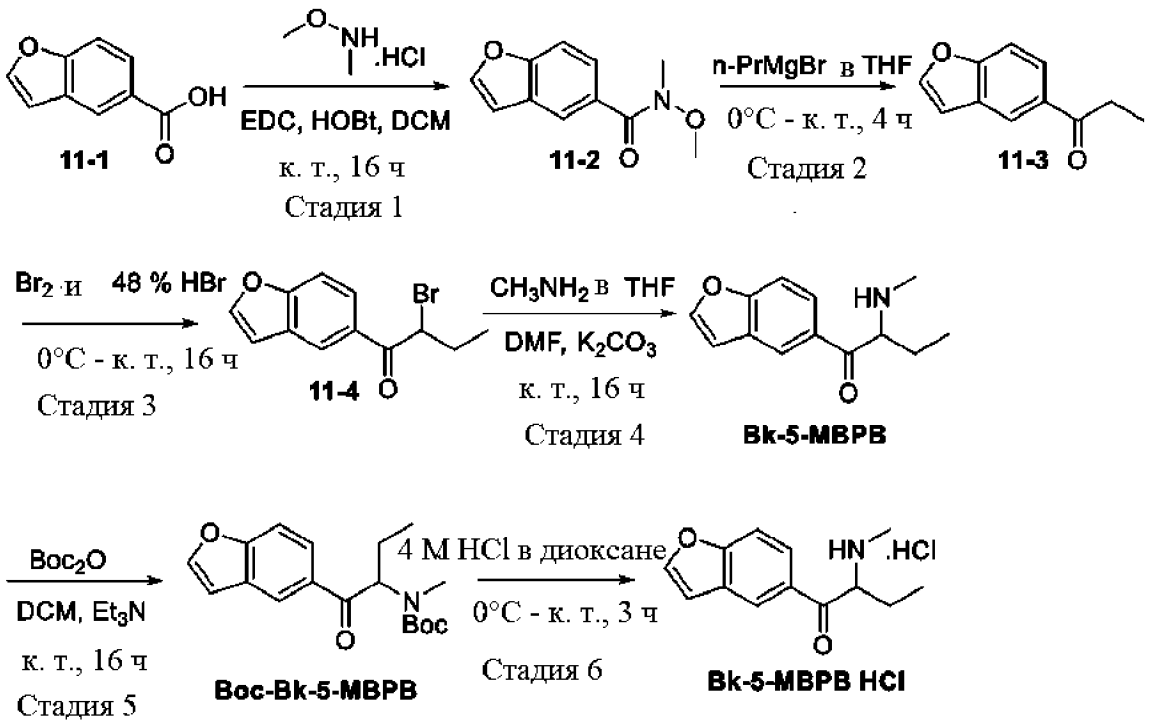
Стадия 4. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (Bk-6-MAPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромпропан-1-он (16-4) (3,8 г, 15 ммоль, 1 экв.) в сухом диметилформамиде (30 мл), добавляли карбонат калия (3,1 г, 22,53 ммоль, 1,5 экв.) и раствор 2 М метиламина в тетрагидрофуране (45 мл, 90,11 ммоль, 6 экв.) в герметично закрытой круглодонной колбе, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане), неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл) и промывали водой (2 × 50 мл) и концентрированный водный раствор хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (Bk-6-MAPB) в виде желтой липкой смолы (3 г, 98%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (q, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,96 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (Boc-Bk-6-MAPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (Bk-6-MAPB) (3 г, 14,77 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл), добавляли триэтиламин (4,26 мл, 29,55 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (6,78 мл, 29,55 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил) карбамат (Boc-Bk-6-MAPB) в виде желтой липкой смолы (2,5 г, 55%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$):

δ 8,20-8,11 (bs, 1H), 7,93-7,85 (bd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,77-5,31 (m, 1H), 2,76-2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (m, 3H). Были обнаружены ротамеры. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{17}H_{21}NO_4$ вычислено 303, найдено 304 $[M + H]^+$.

Стадия 6. Синтез гидрохлорида 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (Bk-6-MAPB·HCl): В перемешиваемый раствор, содержащий трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксопропан-2-ил)(метил) карбамат (Boc-Bk-6-MAPB) (1,5 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (15 мл), добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) растворитель испаряли, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 50 мл) и пентан, и высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (Bk-6-MAPB·HCl) (1,1 г, 92%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,90 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (bd, J = 6,88 Гц, 1H), 7,72 (bd, J = 8,16 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (bs, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,08 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{13}NO_2$ вычислено 203, найдено 204 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 99,85%.

Синтез 18. Синтез Bk-5-MBPB·HCl



Стадия 1. Синтез N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамида (11-2): В перемешиваемый раствор, содержащий бензофуран-5-карбоновая кислота (11-1) (10 г, 61,72 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (100 мл), добавляли DIPEA (32 мл, 185,18 ммоль, 3 экв.), а затем добавляли EDC·HCl (13 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) и HOBT (12,5 г, 92,59 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (6,62 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в полученную в результате реакционную смесь, которую выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 20% этилацетата в гексане) реакционную смесь дважды

экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии и геля диоксида кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 20:80 и получая чистый N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамид (11-2) в виде желтой липкой смолы (10,6 г, 83%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 1,08 Гц,1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{11}NO_3$ вычислено 205, найдено 206 $[M + H]^+$.

Стадия 2. Синтез 1-(бензофуран-5-ил) бутан-1-она (11-3): В перемешиваемый раствор, содержащий N-метокси-N-метилбензофуран-5-карбоксамид (11-2) (5 г, 24,37 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при температуре 0°C, добавляли раствор 2 М н-пропилмагнийбромида в тетрагидрофуране (24,4 мл, 48,73 ммоль, 2 экв.), и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 20% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом дважды (2 × 75 мл) а затем промывали водой и после этого концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 1-(бензофуран-5-ил)бутан-1-он (11-3) в виде желтого твердого вещества (4,5 г, 98%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, J = 1,56 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 1,72 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,72 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 1,88 Гц, 1H), 2,99 (t, J = 7,28 Гц, 7,36 Гц, 2H), 1,83 (q, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{12}O_2$ вычислено 188, найдено 189 $[M + H]^+$.

Стадия 3. Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромбутан-1-она (11-4): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)бутан-1-он (11-3) (3 г, 15,95 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (30 мл), добавляли раствор 48% бромистоводородной кислоты в воде (41,3 мл, 510,63 ммоль, 32 экв.) и бром (0,89 мл, 17,55 ммоль, 1,1 экв.) в капельном режиме при температуре 0°C, и реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл), и промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистое соединение 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромбутан-1-он (11-4) в виде желтой липкой смолы (3,2 г, 75%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 1,32 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 1,52 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,72 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,14 (t, J = 7,04 Гц, 7,08 Гц, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,64 Гц, 7,28 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{11}BrO_2$ вычислено 267, найдено 268 $[M + H]^+$.

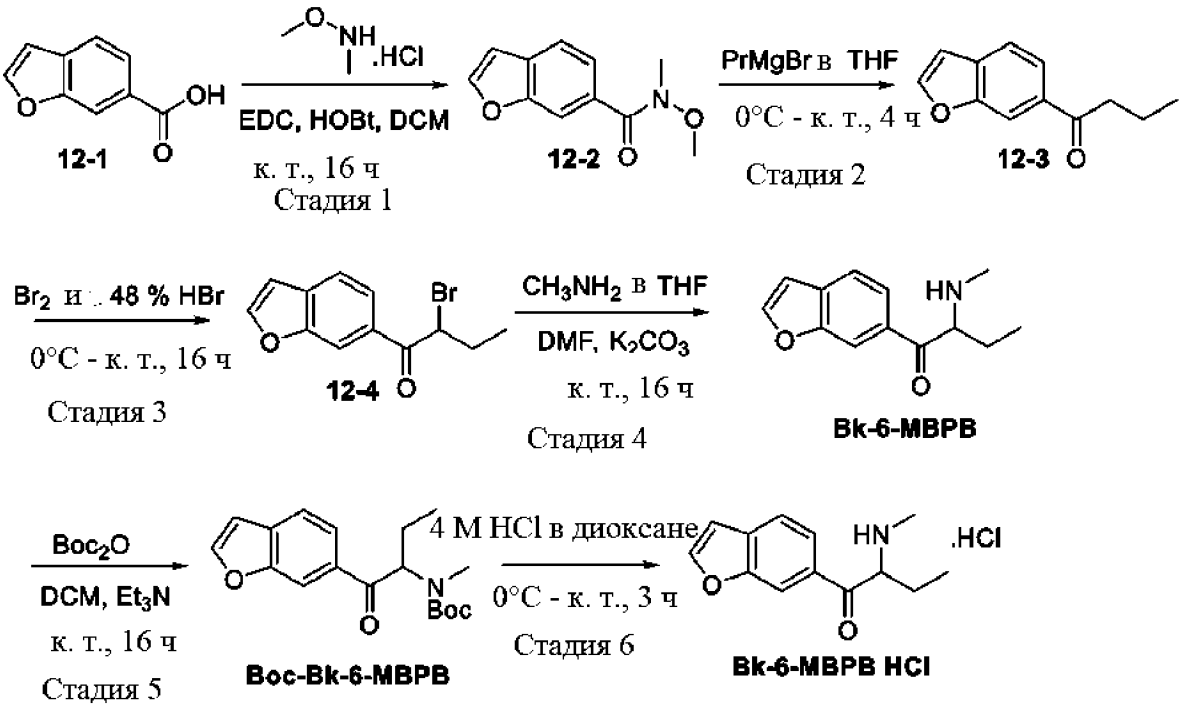
Стадия 4. Синтез 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино) бутан-1-она (11-5): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-бромбутан-1-он (11-4) (3,2 г, 11,98 ммоль, 1 экв.) в сухом диметилформамиде (30 мл), добавляли карбонат калия (2,48 г, 17,97 ммоль, 1,5 экв.) и раствор 2 М метиламина в тетрагидрофуране (36 мл, 71,91 ммоль, 6 экв.) в герметично закрытой круглодонной колбе, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10%

этилацетата в гексане), летучие вещества испаряли, и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл) и промывали водой (2 × 50 мл) и концентрированный водный раствор хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)бутан-1-он (Bk-5-MBPB) в виде желтой липкой смолы (2,3 г, 88%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, J = 1,12 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 1,40 Гц, 8,64 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 1,16 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 5,76 Гц, 5,80 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,44 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]_+$.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамата (Boc-Bk-5-MBPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино) бутан-1-он (Bk-5-MBPB) (2,3 г, 10,59 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл), добавляли триэтиламин (3,05 мл, 21,19 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (4,86 мл, 21,19 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-5-MBPB) в виде желтой липкой смолы (1,7 г, 50%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,76 Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,62(m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,96 (m, 3H). Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

Стадия 6. Синтез гидрохлорида 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)бутан-1-она (Bk-5-MBPB·HCl): В перемешиваемый раствор, содержащий трет-бутил-(1-(бензофуран-5-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-5-MBPB) (1,5 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (15 мл), добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) растворитель испаряли, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 30 мл) и пентан, и высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид 1-(бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)бутан-1-она (Bk-5-MBPB·HCl) (1,15 г, 95%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,51 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,41 (bs, 1H), 2,22 (bs, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,03 (t, J = 6,28 Гц, 6,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 220 нм) 96,94%.

Синтез 19. Синтез Bk-6-MBPB·HCl



Стадия 1. Синтез N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамида (12-2): В перемешиваемый раствор, содержащий бензофуран-6-карбоновую кислоту (12-1) (10 г, 61,72 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (100 мл), добавляли DIPEA (32 мл, 185,18 ммоль, 3 экв.), а затем EDC·HCl (13 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) и HOBT (12,5 г, 92,59 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота при комнатной температуре, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (6,62 г, 67,90 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в полученную в результате реакционную смесь, которую выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 20% этилацетата в гексане) реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии и геля диоксида кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 20:80 и получая чистый N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамид (12-2) в виде желтой липкой смолы (10,6 г, 83%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,97 (bs, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{11}NO_3$ вычислено 205, найдено 206 $[M + H]^+$.

Стадия 2. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)бутан-1-она (12-3): В перемешиваемый раствор, содержащий N-метокси-N-метилбензофуран-6-карбоксамид (12-2) (10 г, 48,73 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (100 мл), при температуре 0°C добавляли раствор 2 М н-пропилмагнийбромида в тетрагидрофуране (48,73 мл, 97,46 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 20% этилацетата в гексане) гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом дважды (2 × 200 мл), а затем промывали водой и после этого концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)бутан-1-он (12-3) в виде желтого твердого вещества (9 г, 98%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2

Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,16 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 3,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{12}O_2$ вычислено 188, найдено 189 $[M + H]^+$.

Стадия 3. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромбутан-1-она (12-4): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)бутан-1-он (12-3) (4,6 г, 24,46 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (50 мл), добавляли раствор 48% бромистоводородной кислоты в воде (42,51 мл, 782,97 ммоль, 32 экв.) и бром (1,37 мл, 26,91 ммоль, 1,1 экв.) в капельном режиме при температуре 0°C, и реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), а затем промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромбутан-1-он (12-4) в виде желтой липкой смолы (3,8 г, 58%). ЯМР ^1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,16 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,04 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (t, J = 7,12 Гц, 6,72 Гц, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,28 Гц, 7,32 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{11}BrO_2$ вычислено 267, найдено 268 $[M + H]^+$.

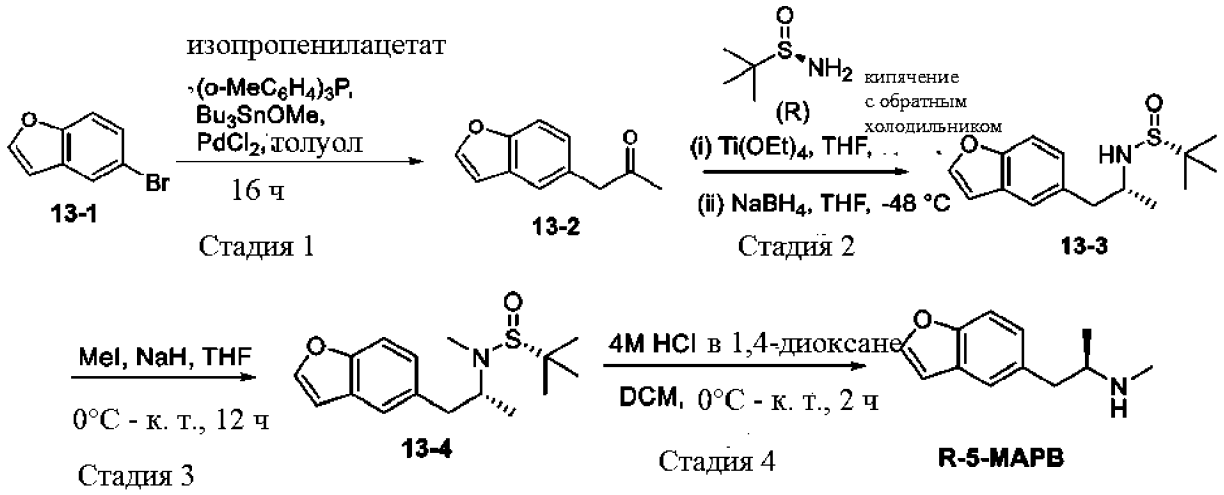
Стадия 4. Синтез 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-она (Bk-6-MBPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-бромбутан-1-он (12-4) (3,8 г, 14,22 ммоль, 1 экв.) в сухом диметилформамиде (40 мл), добавляли карбонат калия (2,94 г, 21,33 ммоль, 1,5 экв.) и раствор 2 М метиламина в тетрагидрофуране (42,5 мл, 85,37 ммоль, 6 экв.) в герметично закрытой круглодонной колбе, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) летучие вещества испаряли, и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), промывали водой (2 × 50 мл) и концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенный органический растворитель высушивали над безводным сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-он (Bk-6-MBPB) в виде желтой липкой смолы (2,75 г, 89%). ЯМР ^1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J = 0,96 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 1Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,36 Гц, 5,48 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,44 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамата (Boc-Bk-6-MBPB): В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-он (Bk-6-MBPB) (2,75 г, 12,65 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (30 мл), добавляли триэтиламин (3,65 мл, 25,31 ммоль, 2 экв.) и Boc-ангидрид (5,8 мл, 25,31 ммоль, 2 экв.), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель испаряли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая чистый трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-

оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-6-MBPB) в виде желтой липкой смолы (3,4 г, 84%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,63 (bm, 1H), 6,80 (bs, 1H), 5,61 (t, J = 5,64 Гц, 8,88 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (q, 2H), 1,55 (s, 9H), 0,98 (m, 3H). Был обнаружен ротамер. ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{18}H_{23}NO_4$ вычислено 317, найдено 318 $[M + H]^+$.

Стадия 6. Синтез гидрохлорида 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-она (Bk-6-MBPB·HCl): В перемешиваемый раствор, содержащий трет-бутил-(1-(бензофуран-6-ил)-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (Boc-Bk-6-MBPB) (1,5 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (15 мл), добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) растворители выпаривали, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 50 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид 1-(бензофуран-6-ил)-2-(метиламино)бутан-1-она (Bk-6-MBPB·HCl) (1 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^{1}H(400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 1,88 Гц, 1H), 4,99 (bs, 1H), 2,86 (bs, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,05 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{13}H_{15}NO_2$ вычислено 217, найдено 218 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 300 нм) 99,68%.

Синтез 20. Синтез (R)-1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (R-5-MAPB)



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 5-бромбензофуран (13-1) (20 г, 101,52 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (400 мл), добавляли три(о-толил)фосфин (1,84 г, 6,091 ммоль, 0,06 экв.), метоксид трибутилолова (48,89 мл, 152,28 ммоль, 1,5 экв.) и изопропенилацетат (16,99 мл, 156,34 ммоль, 1,54 экв.), и полученную в результате реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 15 минут. Затем хлорид палладия(II) (1,26 г, 7,10 ммоль, 0,07 экв.) добавляли в реакционную смесь, и полученную в результате реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 10% этилацетата в гексане) реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом (2 × 400 мл), промывали водой и насыщенным раствором фторида калия, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 10:90, получая 1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-он (13-2) в виде светло-желтой смолы (17 г, 96%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6):

δ 7,96 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 1,52 Гц, 8,44 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 0,76 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,12 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{10}O_2$ вычислено 174, найдено 175 $[M + H]^+$.

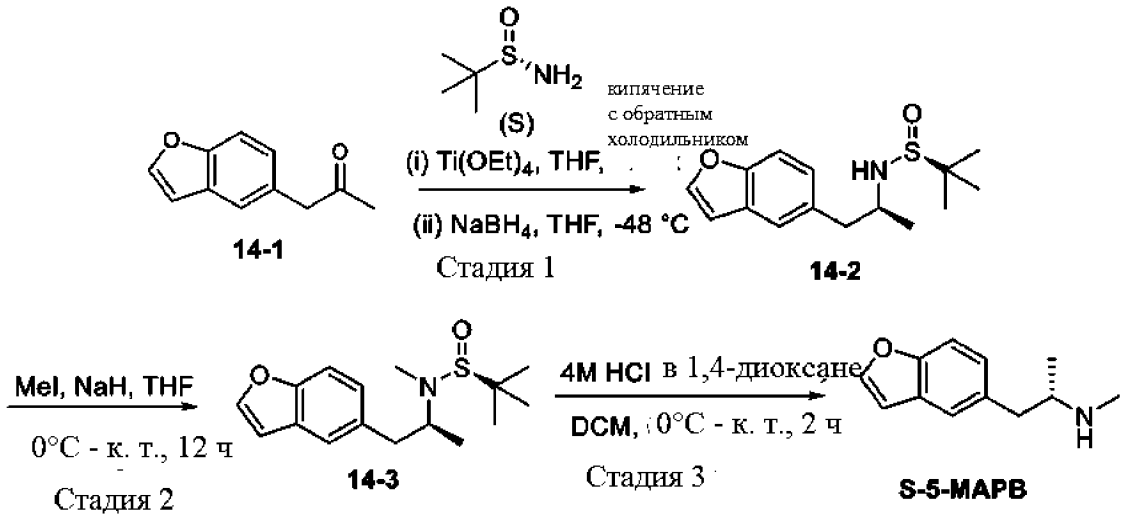
Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-он (13-2) (9 г, 51,66 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (150 мл), добавляли $Ti(OEt)_4$ (37,91 мл, 180,82 ммоль, 3,5 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,26 г, 51,66 ммоль, 1 экв.) (растворенный в 30 мл сухого тетрагидрофурана), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 70°C в течение 12 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане), реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, а затем постепенно до температуры -48°C, в реакционную смесь добавляли $NaBH_4$ (7,81 г, 206,65 ммоль, 4 экв.) (растворенный в 30 мл сухого тетрагидрофурана) при температуре -48°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре -48°C в течение 3 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь доводили до комнатной температуры и гасили метанолом и насыщенным раствором хлорида натрия (до наблюдения белого осадка). После этого реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (2 × 150 мл) и этилацетатом (2 × 150 мл) и концентрировали при пониженном давлении с удалением летучих веществ. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный (R)-N-((R)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (13-3) в виде желтой липкой смолы (14 г, 96%). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,32 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 7,76 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 6,04 Гц , 1H), 3,48 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,09 (s, 12H), 1,08 (m, 3H) ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{15}H_{21}NO_2S$ вычислено 279, найдено 280 $[M + H]_+$.

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий (R)-N-((R)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (13-3) (15 г, 53,57 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) (в герметично закрытой трубке), добавляли NaH (60%) (4,28 г, 107,14 ммоль, 2 экв.) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 0°C в течение 30 минут. Затем йодметан (6,7 мл, 107,14 ммоль, 2 экв.) добавляли при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили водой со льдом, экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и смеси этилацетата и гексана в объемном соотношении 50:50 в качестве элюента, получая (R)-N-((R)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (13-4) в виде светло-желтой смолы (8 г, 50,9%). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,4, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,64 Гц, 3H), 1,02 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для C16H23NO2S вычислено 293, найдено 294 $[M + H]^+$.

Стадия 4: В перемешиваемый раствор, содержащий (R)-N-((R)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (13-4) (10,5 г, 37,58 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (50 мл) добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (100 мл) при температуре 0°C, а затем полученную в результате

реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 30% этилацетата в гексане) растворители выпаривали, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 60 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая гидрохлорид (R)-1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (R-5-MAPB) (5,8 г, 81%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (bs, 2H), 7,99 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,38 (bs, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,28 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$ вычислено 189, найдено 190 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 210 нм) 99,26%.

Синтез 21. Синтез (S)-1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (S-5-MAPB)

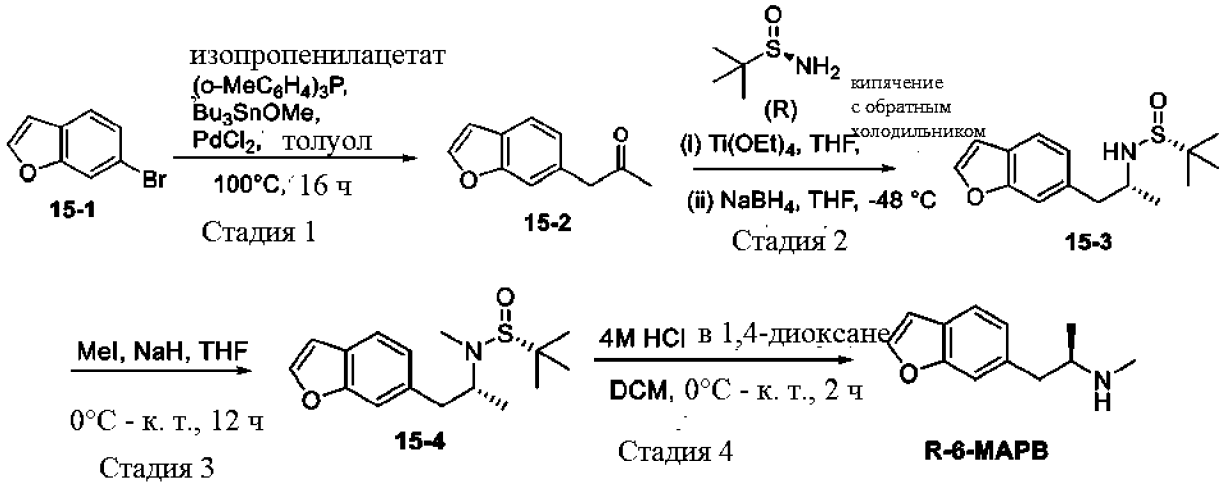


Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-он (14-1) (5 г, 28,70 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (100 мл), добавляли $Ti(OEt)_4$ (21,06 мл, 100,45 ммоль, 3,5 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,47 г, 28,73 ммоль, 1 экв.) (растворенный в 20 мл сухого тетрагидрофурана), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 70°C в течение 12 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, затем постепенно охлаждали до температуры -48°C, и $NaBH_4$ (4,34 г, 114,81 ммоль, 4 экв.) (растворенный в 20 мл сухого тетрагидрофурана) добавляли в реакционную смесь при температуре -48°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре -48°C в течение 3 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 50% этилацетата в гексане)реакционную смесь доводили до комнатной температуры и гасили метанолом и насыщенным раствором хлорида натрия (до наблюдения белого осадка). После этого реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (2 × 100 мл) и этилацетатом (2 × 100 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих веществ. После этого реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный (S)-N-((S)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14-2) в виде желтой липкой смолы (6,5 г, 81%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,36 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 6,36 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 5,96 Гц , 1H), 3,48 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,18 (m, 12H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{15}H_{21}NO_2S$ вычислено 279, найдено 280 $[M + H]^+$.

Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий (S)-N-((S)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14-2) (7 г, 25 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) (в герметично закрытой трубке) добавляли NaH (60%) (2 г, 50 ммоль, 2 экв.) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 0°C в течение 30 минут. Затем йодметан (3,11 мл, 50 ммоль, 2 экв.) добавляли при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили водой со льдом, экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и смеси этилацетата и гексана в объемном соотношении 50:50 в качестве элюента, получая (S)-N-((S)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (14-3) в виде светло-желтой смолы (4 г, 54%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,4 Гц, 9,04 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,2, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (m, 3H), 1,07 (S, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{16}H_{23}NO_2S$ вычислено 293, найдено 294 $[M + H]^+$.

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий (S)-N-((S)-1-(бензофуран-5-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (14-3) (7 г, 23,89 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (35 мл) добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (70 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 30% этилацетата в гексане) растворитель испаряли, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 60 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая (S)-гидрохлорид 1-(бензофуран-5-ил)-N-метилпропан-2-амина (S-5-MAPB) (5 г, 97%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,06 (bs, 2H), 7,99 (d, J = 1,88 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,32 Гц, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,77 (q, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Гц, 3H), ЖХ-МС (ИЭР): для C12H15NO вычислено 189, найдено 190 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,81%.

Синтез 22. Синтез (R)-1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амина (R-6-MAPB)



Стадия 1: Смесь, содержащую 6-бромбензофуран (15-1) (10 г, 50,761 ммоль), три (о-толил)фосфин (0,92 г, 3,046 ммоль), метоксид трибутилолова (24,4 мл, 76,14 ммоль) и изопропенилацетат (8,49 мл, 78,17 ммоль) в толуоле (200 мл), дегазировали в атмосфере азота в течение15 минут. Затем в эту реакционную

смесь добавляли хлорид палладия(II) (0,63 г, 3,55 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 100°C в течение 16 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 10% этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через слой целита и промывали водой (100 мл) и дихлорметаном (100 мл). Реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в объемном соотношении 20:80 и получая чистый 1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-он (15-2) в виде светло-желтой жидкости (7,0 г, 79%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 1,12 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,13 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{11}H_{10}O_2$ вычислено 174, найдено 175 $[M + H]^+$.

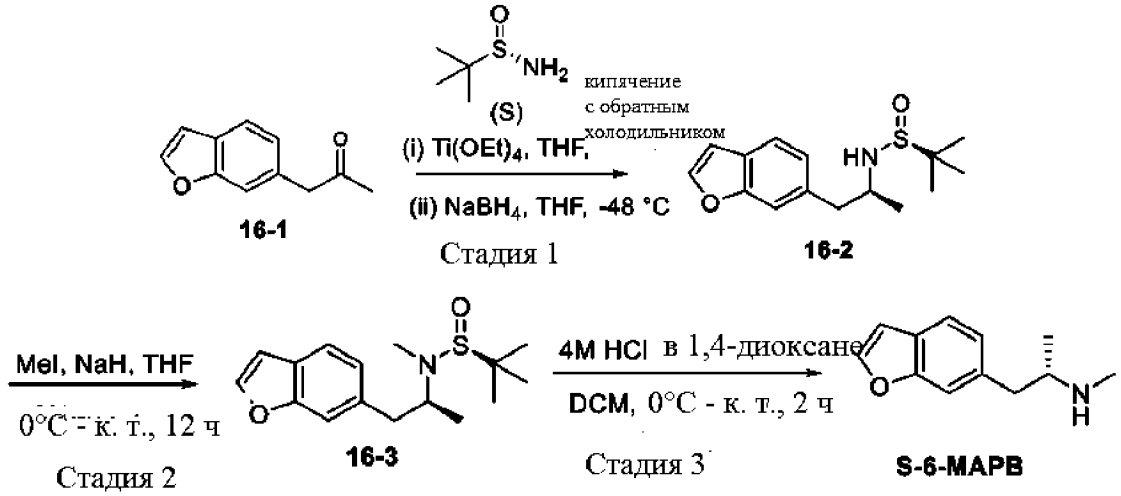
Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-он (15-2) (5,5 г, 31,60 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл), добавляли $Ti(OEt)_4$ (23,20 мл, 110 ммоль), а затем 2-метилпропан-2-сульфинамид (R) (растворенный в 5 мл тетрагидрофурана) (3,82 г, 31,60), и реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 70°C в течение 12 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, а затем в нее добавляли $NaBH_4$ (4,8 г, 126,4 ммоль) добавляли при температуре -45°C, и после этого реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре -45°C в течение 2,5 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) и ЖХ-МС. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем ее гасили метанолом и насыщенным раствором хлорида натрия (наблюдали белый осадок). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита метанола и дихлорметаном, а затем растворитель испаряли при пониженном давлении для удаления летучих веществ. После этого реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл) и промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный (R)-N-((R)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (15-3) (8,0 г), который был использован для следующей стадии без дополнительной очистки. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,08 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 1,04 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,08 (m, 12H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{15}H_{21}NO_2S$, вычислено 279, найдено 280 $[M + H]^+$.

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий неочищенный (R)-N-((R)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (15-3) (8,0 г, 28,67 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл), порциями добавляли NaH (60%) (2,2 г, 57,34 ммоль) при температуре 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут, после этого йодметан (3,54 мл, 57,34 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Завершение реакции наблюдали с применением ТСХ (раствор 20% этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли холодной водой (100 мл), дважды экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), и органический слой промывали раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и раствора 15-20% этилацетата

в гексане, получая чистый (R)-N-((R)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (15-4) (4,0 г, 47%) в виде бесцветного липкого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,91 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,04 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 1,36 Гц, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 13,42 Гц 1H), 2,84 (dd, J = 13,38 Гц 1H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,68 Гц, 3H), 1,02 (S, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{16}H_{23}NO_2S$, вычислено 293, найдено 294 $[M + H]^+$.

Стадия 4: В перемешиваемый раствор, содержащий (R)-N-((R)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (15-4) (9,4 г, 32,03 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), добавляли раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (30,0 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 10% этилацетата в гексане) растворители выпаривали, остаток растворяли в метаноле, к нему добавляли диэтиловый эфир для осаждения и, наконец, фильтровали, получая чистый гидрохлорид (R)-1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амина (R-6-MAPB) (6,1 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (bs, 2H), 7,96 (d, J = 2,08 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,52 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,48 Гц, 1H), 3,41 (bs, 1H), 3,30 (dd, J = 13,28 Гц, 1H), 2,80 (dd, J = 13,2 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{16}ClNO$, вычислено 189, найдено 190 $[M + H]^+$. ВЭЖХ: чистота (λ 250 нм) 99,58%.

Синтез 23. Синтез (S)-1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амина (S-6-MAPB)



Стадия 1: В перемешиваемый раствор, содержащий 1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-он (16-1) (5 г, 28,70 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (21,06 мл, 100,45 ммоль, 3,5 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,47 г, 28,73 ммоль, 1 экв.) (растворенный в 20 мл сухого тетрагидрофурана), и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 70°C в течение 12 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, затем постепенно охлаждали до температуры -48°C, и в реакционную смесь добавляли $NaBH_4$ (4,34 г, 114,81 ммоль, 4 экв.) (растворенный в 20 мл сухого тетрагидрофурана) при температуре -48°C, а затем полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре -48°C в течение 3 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь доводили до комнатной температуры и гасили метанолом и насыщенным раствором хлорида натрия (до наблюдения белого осадка). После этого реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали слой целита метанолом (2 × 100 мл) и этилацетатом (2 × 100 мл) и

концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих веществ. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный (S)-N-((S)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (16-2) в виде желтой липкой смолы (7,5 г, 93%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, J = 2,08 Гц 1H), 7,56 (d, J = 7,92 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 1,84 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 6,08 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,10 (m, 9H), 1,08 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{15}H_{21}NO_2S$, вычислено 279, найдено 280 $[M + H]^+$.

Стадия 2: В перемешиваемый раствор, содержащий (S)-N-((S)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (16-2) (8 г, 28,67 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) (в герметично закрытой трубке) добавляли NaH (60%) (2,28 г, 57,26 ммоль, 2 экв.) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 0°C в течение 30 минут. Затем йодметан (3,56 мл, 57,26 ммоль, 2 экв.) добавляли при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции под наблюдением с применением ТСХ (раствор 50% этилацетата в гексане) реакционную смесь гасили водой со льдом, экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем концентрированным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с применением колоночной хроматографии, геля диоксида кремния и смеси этилацетата и гексана в объемном соотношении 50:50 в качестве элюента, получая (S)-N-((S)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (16-3) в виде светло-желтой смолы (4,5 г, 53%). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, J = 1,84 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,84 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,96 Гц, 1H), 6,90 (S, 1H), 3,57 (d, J = 7,32 Гц, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,02 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{16}H_{23}NO_2S$, вычислено 293, найдено 294 $[M + H]^+$.

Стадия 3: В перемешиваемый раствор, содержащий (S)-N-((S)-1-(бензофуран-6-ил)пропан-2-ил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (16-3) (5,4 г, 18,40 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (45 мл) добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (90 мл) при температуре 0°C, и полученную в результате реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (наблюдение с применением ТСХ, раствор 30% этилацетата в гексане) растворитель испаряли, и неочищенный продукт промывали дважды, используя диэтиловый эфир (2 × 100 мл) и пентан, а затем высушивали при пониженном давлении, получая (S)-1-(бензофуран-6-ил)-N-метилпропан-2-амин гидрохлорид S-6-MAPB (3,5 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,01 (bs, 2H), 7,96 (d, J = 2,04 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,64 Гц, 1H), 3,44 (bs, 1H), 3,30 (q, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,48 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): для $C_{12}H_{15}NO$, вычислено 189, найдено 190 [M + H]+. ВЭЖХ: чистота (λ 200 нм) 99,61%.

Пример 3. Агонизм по отношению к рецепторам nAChR α4β2

Автоматизированная система фиксации потенциала IonFlux™ была использована для измерения активности S-5-MAPB, R-5-MAPB в отношении рецепторов nAChR α4β2 (Eurofins, каталожный номер CYL3106) при экспрессии в клетках HEK-293 согласно описанию в работе Yehia & Wei, Current Protocols in Pharmacology, 2020, 88(1). Ацетилхолин был использован в качестве положительного контроля. Результаты демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют активность в качестве

агонистов с энантиоселективными эффектами, и при этом R-энантиомеры проявляют более высокую эффективность.

Пример 4. Сывороточные концентрации серотонина в качестве показателя взаимодействий лекарственного средства с транспортером серотонина (SERT, SLC6A4)

Сывороточные концентрации серотонина были измерены с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и флуоресцентного детектора. Прокол вены использовали для сбора по меньшей мере 1 мл образца, который центрифугировали и получали сыворотку, которую замораживали до температуры ниже -20°C в течение 2 часов после сбора. Результаты исследования демонстрируют устойчивое и энантиоселективное увеличение сывороточной концентрации серотонина, показывая, что S-энантиомеры проявляют более высокую эффективность в высвобождении серотонина.

Пример 5. Исследование методом закапывания шариков для изменения уменьшения тревожного расстройства и нейротизма

Исследование методом закапывание шариков представляет собой модель неофобии, тревожного расстройства и обсессивно-компульсивного поведения, которая была предложена как обладающая прогностической достоверностью для исследования новых антидепрессантов и анксиолитических средств. Была четко установлена чувствительность к эффектам SSRI, а также к высвобождающим серотонин веществам, таким как фенфлурамин и MDMA (De Brouwer et al., Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience, 2019, 19(1), 1-39).

Исследование представляло собой помещение стандартного числа шариков без закапывания на поверхность слоя подстилочного материала в пределах зоны исследования. После этого мышей помещали на эту зону, где они находились в течение стандартного периода времени и имели возможность изучать окружающую среду. Результат измерения в данном исследование представлял собой число закопанных шариков, которое было определено с применением программного обеспечения для автоматического счета или с участием наблюдателей в условиях маскирования данных. Общая двигательная активность, часто измеряемая как полное пройденное расстояние, была использована в качестве контрольного измерения. Соединения, которые ослабляют тревожное расстройство, нейротизм или обсессивно-компульсивное поведение, вызывают уменьшение числа закопанных шариков. Рацематы и индивидуальные энантиомеры 5-MAPB, 6-MAPB, BK-5-MAPB и BK-5-MBPB были оценены с применением исследования закапывания шариков. Результаты, которые представлены графически на фиг. 2-6, демонстрируют, что каждое исследованное соединение проявляло эффект модуляции ЦНС в течение 30 минут. Каждое исследованное соединение, кроме Bk-5-MAPB, проявляло различия в активности между двумя возможными энантиомерами. Неожиданно сильное неаддитивное взаимодействие также наблюдалось между энантиомерами 5-MAPB.

В то время как доза 0,6 мг/кг любого энантиомера оказалась неэффективной, четкие эффекты наблюдались, когда два энантиомера вводили одновременно в количестве 1,2 мг/кг в виде рацемата, что проиллюстрировано на фиг. 5. С другой стороны, другие соединения проявляли около линейные взаимодействия, когда эффекты рацемата с достаточным приближением представляли собой суммы эффектов индивидуальных энантиомеров.

На основании этого обнаружения потенциальных неаддитивных эффектов были проведены дополнительные эксперименты, в которых варьировалось соотношение энантиомеров 5-MAPB. С учетом предшествующих результатов были получены следующие комбинации доз:

- 0 мг/кг S-энантиомера + 0 мг/кг R-энантиомера;

- 0,3 мг/кг S-энантиомера + 0 мг/кг R-энантиомера;
- 0,6 мг/кг S-энантиомера + 0 мг/кг R-энантиомера;
- 1,2 мг/кг S-энантиомера + 0 мг/кг R-энантиомера;
- 0 мг/кг S-энантиомера + 0,3 мг/кг R-энантиомера;
- 0 мг/кг S-энантиомера + 0,6 мг/кг R-энантиомера;
- 0 мг/кг S-энантиомера + 1,2 мг/кг R-энантиомера;
- 0,6 мг/кг S-энантиомера + 0,15 мг/кг R-энантиомера;
- 0,6 мг/кг S-энантиомера + 0,3 мг/кг R-энантиомера;
- 0,6 мг/кг S-энантиомера + 0,45 мг/кг R-энантиомера; и
- 0,6 мг/кг S-энантиомера + 0,6 мг/кг R-энантиомера.

Полученные в результате данные были проанализированы с применением линейной модели, в которой закапывание шариков было спрогнозировано по дозе S, дозе R и периоду взаимодействия. Полная модель была значимой (F-статистика: 20,3 на 3 и 216 DF, значение p: < 0,001, поправка R^2: 0,2091), и наблюдались значительные эффекты дозы S (значение T -4,382, p < 0,001), дозы R (значение T -2,388, p = 0,018) и периода взаимодействия (значение T -2,073, p = 0,039). Это подтвердило неожиданный эффект взаимодействия, когда оба энантиомера были введены одновременно, что невозможно было объяснить дозой любого из индивидуальных энантиомеров.

Экспериментальные методы закапывания шариков

Эксперименты по закапыванию шариков проводили обученные и сотрудники в соответствии с действующими положениями для экспериментов с лабораторными животными. Операции с животными были проведены с такой осторожностью, чтобы сократить их стресс до минимального уровня.

Лабораторные животные

В качестве подопытных животных были использованы мыши Swiss CD1 в возрасте 5-6 недель, которые предварительно не подвергались никаким экспериментам.

Условия содержания

Размещение

Групповое размещение (по 8-9 мышей в клетке): клетки евростандарта 1290D типа III от компании Tecniplast (Италия) из прозрачного поликарбоната (глубина = 42,5 см; ширина = 26,6 см; высота = 15,5 см; площадь = 820 $см^2$). Клетки покрыты решеткой из нержавеющей стали для размещения корма и бутылки. Корм и вода разделены съемным разделителем

Подстилка	Aspen Small от компании SDS Dietex (Франция)
Оборудование	Отделения
Температура	21,5 ± 1,5°C
Влажность	50 ± 30% (измеряется, но не регулируется)
Вентиляция	Свежий воздух, 12-25 объемов в час
Освещение	20-30 люкс
Цикл день/ночь	Нормальный цикл 12 ч/12 ч; включение света 8:00-20:00 / отключение света 20:00-8:00
Корм	Корм для крыс и мышей A04 от компании Safe (Франция), доступный по потребности
Питье	Водопроводная вода, доступная по потребности

Экспериментальные зоны

Для проведения эксперимента были использованы восемь плексигласовых прозрачных открытых ящиков (длина = 42 см, ширина = 42 см, высота = 40 см), наполненных слоем опилок высотой 5 см. На

опилки помещали двадцать пять бесцветных стеклянных шариков диаметром 15 мм с равными промежутками по 5 см.

Процедура исследования

Исследование осуществляли в течение темной фазы в стандартизированных условиях при температуре, составляющей 22,0 ± 1,5°C, и искусственном освещении (20 люкс) на уровне прибора с низким уровнем окружающего шума, поступающего, главным образом, от вентиляционной системы и экспериментального прибора.

Исследуемые соединения или плацебо (наполнитель) вводили внутрибрюшинно за 30 минут перед индивидуальным помещением животных в экспериментальный прибор для проведения получасового сеанса.

Число шариков, закопанных по меньшей мере на 2/3, считали в конце сеанса как первичный результат измерения. Результаты обычно представляли собой обратные значения (относительное число шариков, оставшихся незакопанными) и были выражены как разностные величины по отношению к плацебо, причем планки погрешности показывают 95% доверительные интервалы.

Пример 6. Исследование центров связывания в лабораторных условиях

Для выбранных соединения согласно настоящему изобретению была исследована агонистистическая и антагонистическая активность по отношению к 5-HT_{1B} и 5-HT_{2A}, и результаты представлены в таблице 1. Кроме того, для выбранных соединений были исследованы антагонистическая активность по отношению к адренергическим рецепторам β_2, ингибирование MAO-A и способность ингибировать никотиновые ацетилхолиновые рецепторы α4/β2. Результаты представлены в таблице 2.

Методы исследования антагонистов вторичных посредников cAMP адренергических рецепторов β_2

Для данного исследования была использована группа линий клеток яичника китайского хомячка CHO-K1, которые устойчиво экспрессировали немаркированные GPCR (сопряженный с G-белком рецептор), которые эндогенно отправляют сигналы через cAMP (циклический аденозинмонофосфат). В исследованиях cAMP HitHunter® наблюдалась активация GPCR через вторичных посредников Gi и Gs с направлением сигналов в формате однородного невизуализированного исследования с применением комплементации фрагментов ферментов (EFC) DiscoverX и β-галактозидазы в качестве функционального конечного результата.

Фермент был разделен на две комплементарные части: ферментный акцептор (EA) и ферментный донор (ED). В процессе исследования экзогенно введенный ED, слитый с cAMP (ED-cAMP), конкурировал с эндогенно произведенным cAMP за связывание с анти-cAMP-специфическим антителом. Активная β-галактозидаза образовывалась в результате комплементации экзогенного EA к любому несвязанному комплексу ED-cAMP. Активный фермент мог затем превращать хемилюминесцентный, производя выходной сигнал, который может быть обнаружен на стандартном считывающем устройстве для микропланшетов.

Линии клеток культивировали, используя замороженный концентрированный материал, согласно стандартным процедурам. Клетки засевали в полный объем 20 мкл имеющих белые стенки 384-луночных микропланшетов и инкубировали при температуре 37°C в течение соответствующего периода времени перед исследованием. Модуляция cAMP была определена с применением исследования DiscoverX HitHunter cAMP XS+.

Исследуемые соединения были исследованы при десяти концентрациях, причем наиболее высокая концентрация составляла 30 или 10 мкМ, и последующие концентрации были вычислены с коэффициентом разбавления 0,33.

Для определения агониста клетки инкубировали с образцом (при этом присутствовал форсколин EC80, чтобы индуцировать реакцию, если происходило измерение сигнала вторичного посредника Gi). Среда была удалена из клеток путем аспирации и заменена 15 мкл реагента, содержащего HBSS (сбалансированный соляной раствор Хэнка) / 10 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) и антитело cAMP XS+ в соотношении 2:1. Промежуточные разбавления концентрированного образца были осуществлены, чтобы получить образец 4X в исследуемом буферном растворе, в котором необязательно содержался форсколин 4X EC80. В клетки добавляли 5 мкл образца 4X и инкубировали при температуре 37°C или при комнатной температуре в течение 30 или 60 минут, соответственно. Конечная концентрация исследуемого наполнителя составляла 1%.

Для определения антагониста клетки предварительно инкубировали с образцом, а затем осуществляли стимуляцию агониста при концентрации EC_{80}. Среда была удалена из клеток путем аспирации и заменена 15 мкл реагента, содержащего HBSS (сбалансированный соляной раствор Хэнка) / 10 мМ HEPES и антитело cAMP XS+ в соотношении 2:1. 5 мкл соединения 4X добавляли в клетки и инкубировали при температуре 37°C или при комнатной температуре в течение 30 минут. 5 мкл агониста 4X EC80 добавляли в клетки и инкубировали при температуре 37°C или при комнатной температуре в течение 30 или 60 минут. Для связанных с Gi рецепторов GPCR был использован форсколин EC80.

После инкубации с соответствующим соединением исследуемый сигнал производили посредством инкубации с 20 мкл лизисного коктейля cAMP XS+ ED/CL в течение одного часа с последующей инкубацией с 20 мкл реагента cAMP XS+ EA в течение трех часов при комнатной температуре. Микропланшеты считывали после создания сигнала, используя прибор PerkinElmer EnVision™ для детектирования хемилюминесцентного сигнала.

Активность соединений анализировали, используя автоматизированную информационную аналитическую систему (CBIS) от компании ChemInnovation (Сан-Диего, штат Калифорния, США). Для исследований в режиме антагониста Gs процентное ингибирование было вычислено по формуле: 100% × (1 - (среднее значение RLU (относительная интенсивность сигнала люминесценции) исследуемого образца - среднее значение RLU контрольного наполнителя) / (среднее значение RLU контроля EC80 - среднее значение RLU контрольного наполнителя)).

Исследования агонистов и антагонистов 5-HT2A и 5-HT2B

Исследование DiscoveRx Calcium NWPLUS было использовано для обнаружения изменений содержания внутриклеточного кальция, о котором сигнализирует увеличение флуоресценции красителя в клетках, экспрессирующих рецепторы $5\text{-}HT_{2A}$. Сигнал измеряли, используя флуоресцентное считывающее устройство для планшетов, оборудованное гидравлическим управлением и способное обнаруживать быстрые изменения флуоресценции при стимуляции с применением соединений.

Для проведения исследования линии клеток культивировали, используя замороженный концентрированный материал, согласно стандартным процедурам. Клетки (по 10000 клеток на лунку) засевали в полный объем 50 мкл (200 клеток/мкл) в имеющие черные стенки и прозрачное дно покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты и инкубировали при температуре 37°C в течение соответствующего периода времени перед исследованием. Концентрация DMSO для всех считываемых данных составляла $\leq 0{,}2\%$.

Исследования были осуществлены в буферном растворе 1X DyeLoading, содержащем краситель 1X (набор DiscoverX, Calcium No WashPLUS, каталожный номер 90-0091), добавку 1X A и 2,5 мМ пробенецид в HBSS / 20 мМ HEPES. Пробенецид был получен в свежем состоянии. Перед исследованием в клетки

вводили краситель. Среда была удалена из клеток путем аспирации и заменена 25 мкл буферного раствора для введения красителя. Исследуемые соединения были исследованы при десяти концентрациях, причем наиболее высокая концентрация составляла 30 или 10 мкМ, и последующие концентрации были вычислены с коэффициентом разбавления 0,33. Клетки с исследуемым образцом инкубировали в течение 45 минут при температуре 37°C и затем в течение 20 минут при комнатной температуре. После введения красителя клетки удаляли из инкубатора и добавляли 25 мкл соединения 2X в HBSS / 20 мМ HEPES с применением FLIPR (флуоресцентное считывающее устройство для визуализации планшетов) Tetra от компании MDS. Для исследований 5-HT_{2A} серотонин и альтансерин были использованы в качестве сравнительного контроля агониста и антагониста. Для исследований 5-HT_{2B} указанные соединения представляли собой серотонин и LY272015.

Для определения антагониста клетки предварительно инкубировали с образцом, а затем осуществляли стимуляцию агониста при концентрации EC80. После введения красителя клетки удаляли из инкубатора и добавляли 25 мкл образца 2X. Клетки инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте для выравнивания температуры планшета. После инкубации определение антагониста инициировали посредством добавления 25 мкл соединения 1X с агонистом 3X EC80 с применением FLIPR.

Агонистическая активность соединений была измерена с применением FLIPR Tetra. Мобилизацию кальция наблюдали в течение 2 минут с пятисекундным считыванием базовой линии. Площадь под кривой показаний FLIPR была вычислена для считывания в течение 2 минут. Активность соединений анализировали, используя автоматизированную информационную аналитическую систему (CBIS) от компании ChemInnovation (Сан-Диего, штат Калифорния, США). Процентная активность была вычислена по формуле: 100% × (среднее значение RFU ((относительная интенсивность сигнала флуоресценции) исследуемого образца - среднее значение RFU контрольного наполнителя) / (среднее значение MAX RFU контрольного лиганда - среднее значение RFU контрольного наполнителя). Для исследования в режиме антагониста процентное ингибирование было вычислено по формуле 100% × (1 - (среднее значение RFU исследуемого образца - среднее значение RFU контрольного наполнителя) / (среднее значение RFU контроля EC80 - среднее значение RFU контрольного наполнителя)).

Исследование ингибирования MAO-A

MAO-A и исследуемые соединения предварительно инкубировали при температуре 37°C в течение 15 минут перед добавлением субстрата. Исследуемые соединения были исследованы при десяти концентрациях, причем наиболее высокая концентрация составляла 30 или 10 мкМ, и последующие концентрации были вычислены с коэффициентом разбавления 0,33. Реакция была инициирована посредством добавления кинурамина и инкубировали при температуре 37°C в течение 30 минут. Реакция была прекращена посредством добавления NaOH. Количество образовавшегося 4-гидрохинона было определено с использованием спектрофлуометрических считываемых данных с детектором на длине волны изучения 380 нм и длине волны возбуждения 310 нм. Клоргилин (IC_{50} 0,00438 мкМ) был использован в качестве положительного контроля.

Исследование блокирования ионных каналов никотинового ацетилхолинового рецептора α4β2 (nAchRa4/b2)

Линии клеток культивировали, используя замороженный концентрированный материал, согласно стандартным процедурам. Клетки засевали в полный объем 20 мкл в имеющие черные стенки и прозрачное

дно покрытые поли-D-лизином 384-луночные микропланшеты и инкубировали при температуре 37°C в течение соответствующего периода времени перед исследованием.

Исследования были осуществлены в буферном растворе 1X Dye Loading, содержащем краситель 1X и 2,5 мМ свежеполученный пробенецид в случае его применения.

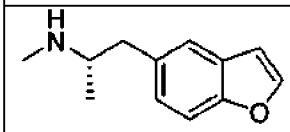
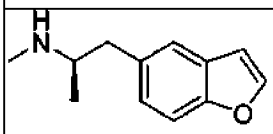
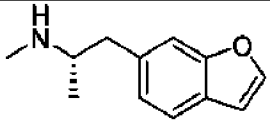
Исследуемые соединения были исследованы при десяти концентрациях, причем наиболее высокая концентрация составляла 30 или 10 мкМ, и последующие концентрации были вычислены с коэффициентом разбавления 0,33.

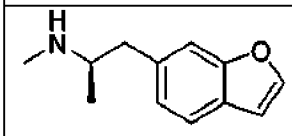
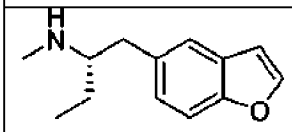
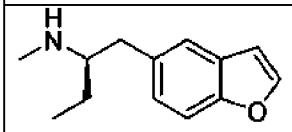
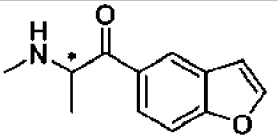
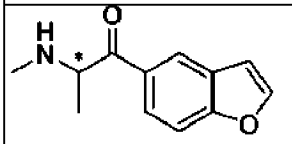
Перед исследованием в клетки вводили краситель, а затем их инкубировали в течение 30-60 минут при температуре 37°C. Для определения антагониста клетки предварительно инкубировали с образцом. Дигидро-β-эритроидин был использован в качестве положительного контроля. Промежуточное разбавление концентрированных образцов осуществляли для получения образца 2-5X в исследуемом буферном растворе.

После введения красителя клетки удаляли из инкубатора и 10-25 мкл образца 2-5X добавляли в клетки в присутствии агониста EC80, соответственно. Клетки инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте для выравнивания температуры планшета. Концентрация носителя составляла 1%.

Активность соединений была измерена на приборе FLIPR Tetra от компании MDS и проанализирована с применением информационной аналитической системы (CBIS) от компании ChemInnovation (Сан-Диего, штат Калифорния, США). Процентное ингибирование было вычислено с применением следующей формулы: ингибирование (%) = 100% × (1 - (среднее значение RLU исследуемого образца - среднее значение RLU контрольного наполнителя) / (среднее значение RLU контроля EC80 - среднее значение RLU контрольного наполнителя)).

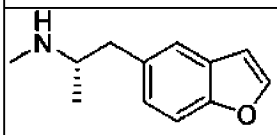
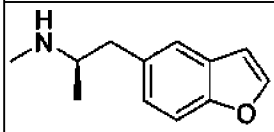
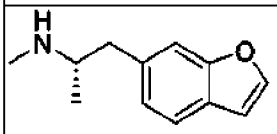
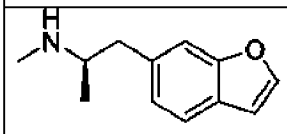
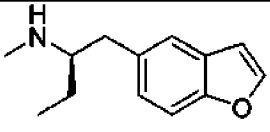
Таблица 1. Агонистическая и антагонистическая активность в отношении 5-HT_{1B} и 5-HT_{2A}

Соединение	Агонист $5HT_{1B}$ (мкМ)	Агонист $5HT_{2A}$ (мкМ)	Антагонист $5HT_{2A}$ (мкМ)	Агонист $5HT_{2B}$ (мкМ)	Антагонист $5HT_{2B}$ (мкМ)
 S-5-MAPB [1-(1-бензофуран-5-ил)пропан-2-ил](метил)амин	0,16	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
 R-5-MAPB [1-(1-бензофуран-5-ил)пропан-2-ил](метил)амин	0,98	2,40	5,34	нет данных	0,36
	0,10	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

S-6-MAPB [1-(1-бензофуран-6-ил)пропан-2-ил](метил)амин					
 R-6-MAPB [1-(1-бензофуран-6-ил)пропан-2-ил](метил)амин	1,48	4,62	нет данных	нет данных	0,40
 S-5-MBPB [1-(1-бензофуран-5-ил)бутан-2-ил](метил)амин	3,06	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
 R-5-MBPB [1-(1-бензофуран-5-ил)бутан-2-ил](метил)амин	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
 Энантиомер 1 BK-5-MAPB 1-(1-бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он	0,08	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
 Энантиомер 2 BK-5-MAPB 1-(1-бензофуран-5-ил)-2-(метиламино)пропан-1-	3,07	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

он					

Таблица 2. Антагонистическая активность по отношению к адренергическому рецептору β_2, ингибирование МАО-А и активность блокирования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов α4/β2 для выбранных соединений

Соединение	Антагонист адренергического рецептора β_2 (мкМ)	Ингибитор МАО-А (мкМ)	Блокатор nAChR(α4/β2) (мкМ)
 S-5-MAPB [1-(1-бензофуран-5-ил)пропан-2-ил](метил)амин	нет данных	1,29	нет данных
 R-5-MAPB [1-(1-бензофуран-5-ил)пропан-2-ил](метил)амин	нет данных	3,94	4,24
 S-6-MAPB [1-(1-бензофуран-6-ил)пропан-2-ил](метил)амин	нет данных	5,39	нет данных
 R-6-MAPB [1-(1-бензофуран-6-ил)пропан-2-ил](метил)амин	4,06	2,12	7,41
 S-5-MBPB [1-(1-бензофуран-5-ил)бутан-2-	нет данных	2,66	9,98

ил](метил)амин			
R-5-MBPB [1-(1-бензофуран-5-ил)бутан-2-ил](метил)амин	нет данных	нет данных	6,33

Пример 7. Исследование агониста вторичного посредника рецепторов cAMP 5-HT$_{1B}$

Исследование агониста вторичного посредника рецепторов cAMP 5-HT$_{1B}$ была использована группа линий клеток яичника китайского хомячка CHO-K1, которые устойчиво экспрессировали немаркированные GPCR (сопряженный с G-белком рецептор), которые эндогенно отправляют сигналы через cAMP (циклический аденозинмонофосфат). В исследованиях cAMP HitHunter® наблюдалась активация GPCR через вторичных посредников Gi и Gs с направлением сигналов в формате однородного невизуализированного исследования с применением комплементации фрагментов ферментов (EFC) DiscoverX и β-галактозидазы в качестве функционального конечного результата.

Фермент был разделен на две комплементарные части: ферментный акцептор (EA) и ферментный донор (ED). В процессе исследования экзогенно введенный ED, слитый с cAMP (ED-cAMP), конкурировал с эндогенно произведенным cAMP за связывание с анти-cAMP-специфическим антителом. Активная β-галактозидаза образовывалась в результате комплементации экзогенного EA к любому несвязанному комплексу ED-cAMP. Активный фермент мог затем превращать хемилюминесцентный, производя выходной сигнал, который может быть обнаружен на стандартном считывающем устройстве для микропланшетов.

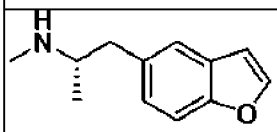
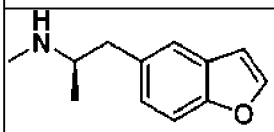
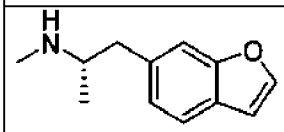
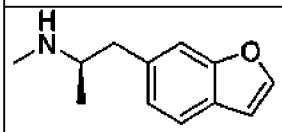
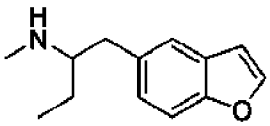
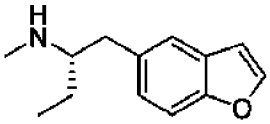
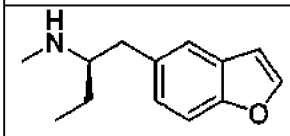
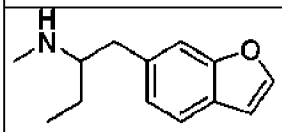
Линии клеток культивировали, используя замороженный концентрированный материал, согласно стандартным процедурам. Клетки засевали в полный объем 20 мкл имеющих белые стенки 384-луночных микропланшетов и инкубировали при температуре 37°C в течение соответствующего периода времени перед исследованием. Модуляция cAMP была определена с применением исследования DiscoverX HitHunter cAMP XS+.

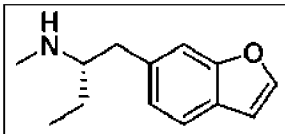
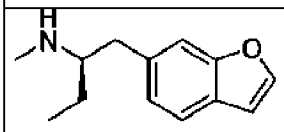
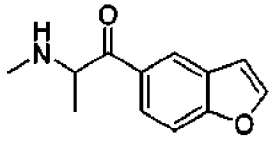
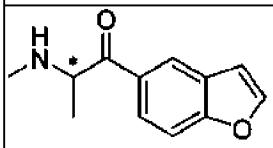
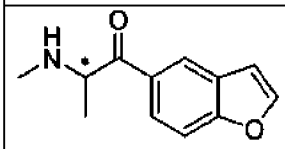
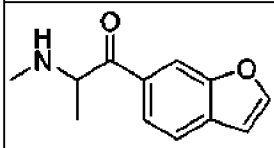
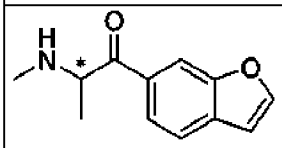
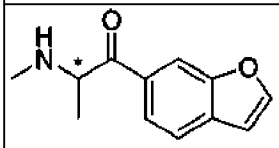
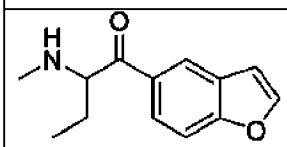
Для определения агониста клетки инкубировали с образцом (при этом присутствовал форсколин EC80, чтобы индуцировать реакцию, если происходило измерение сигнала вторичного посредника Gi). Среда была удалена из клеток путем аспирации и заменена 15 мкл реагента, содержащего HBSS (сбалансированный соляной раствор Хэнка) / 10 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) и антитело cAMP XS+ в соотношении 2:1. Промежуточные разбавления концентрированного образца были осуществлены, чтобы получить образец 4X в исследуемом буферном растворе, в котором необязательно содержался форсколин 4X EC80. В клетки добавляли 5 мкл образца 4X и инкубировали при температуре 37°C или при комнатной температуре в течение 30 или 60 минут, соответственно. Конечная концентрация исследуемого наполнителя составляла 1%. Результаты представлены в таблице 3.

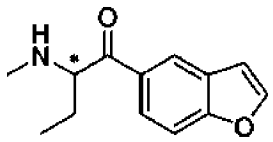
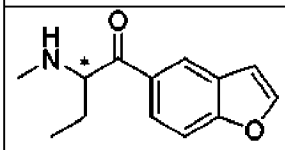
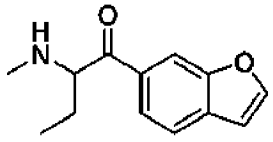
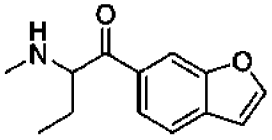
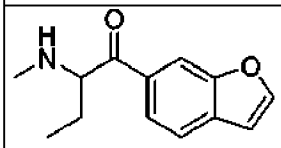
Неожиданно некоторые бензофурановые производные согласно настоящему изобретению оказались агонистами рецепторов 5-HT$_{1B}$. Ранее не была документирована непосредственная стимуляция рецепторов 5-HT$_{1B}$ с применением лекарственных средств, производящих подобные MDMA эффекты, и сам MDMA не связывается с рецепторами 5-HT$_{1B}$ (Ray, 2010, PloS one, 5(2), e9019). Согласно гипотезе косвенная стимуляция рецепторов 5-HT$_{1B}$, вторичная по отношению к повышению содержания внеклеточного серотонина, требуется для общественно полезных эффектов MDMA (Heifets et al., Science Translational Medicine, 2019, 11(522)), в то время как другие аспекты энтактогенных эффектов связаны с высвобождением моноаминов (например, Luethi & Liechti, Archives of Toxicology, 2020, 94(4), 1085-1133).

Таким образом, согласно одному варианту осуществления уникальные соотношения стимуляции рецепторов 5-HT_{1B} и высвобождения моноаминов, которые проявляют описанные соединения, делают возможными различные профили терапевтических эффектов, которые не могут быть достигнуты с применением MDMA или других известных энтактогенов.

Таблица 3. Агонистические эффекты N-алкилбензофурановых соединений в отношении 5-HT_{1B}

Соединение	Рецепторы 5-HT_{1B} EC_{50} (мкМ)	Коэффициент Хилла
 S-5-MAPB	0,16147	1,08
 R-5-MAPB	0,98089	1,13
 S-6-MAPB	0,10166	1,21
 R-6-MAPB	1,48187	1,14
 Рацемический 5-MBPB	5,82237	0,96
 S-5-MBPB	3,0638	1,5
 R-5-MBPB	> 10	
 Рацемический 6-MBPB	1,95124	0,89

 S-6-MBPB	1,72234	1,1131
 R-6-MBPB	5,75045	0,8121
 Рацемический-BK-5-MAPB	0,13951	0,91
 (-)-BK-5-MAPB	0,0777	1,5
 (+)-BK-5-MAPB	3,06782	1,05
 Рацемический BK-6-MAPB	0,5373	0,99
 (-)-BK-6-MAPB	0,28804	0,8339
 (+)-BK-6-MAPB	>10	
 Рацемический BK-5-MBPB	19,64355	1,01

 (-)-BK-5-MBPB	6,61190	1,6241
 (+)-BK-5-MBPB	>30	
 Рацемический BK-6-MBPB	> 30	
 (-)-BK-6-MBPB	7,51594	1,9551
 (+)-BK-6-MBPB	>30	

Пример 8. Исследование захвата функционального антагониста транспортера серотонина человека (SERT, SLC6A4)

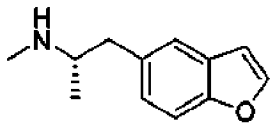
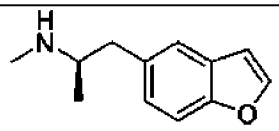
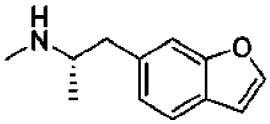
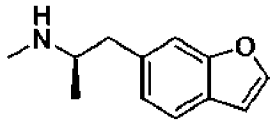
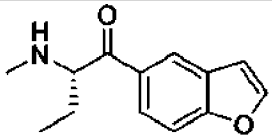
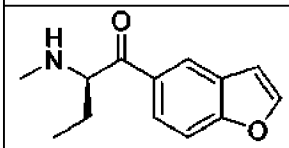
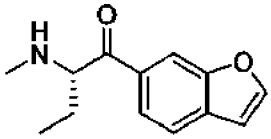
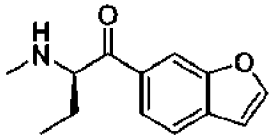
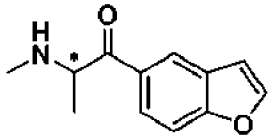
Бензофурановые производные были исследованы в отношении ингибирования транспортера 5-HT человека (hSERT), экспрессированного в клетках CHO, с применением исследования радиолиганда антагониста (M. Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol., 1999, 368: 277-283). Связывание соединения было вычислено как процентное ингибирование связывания 2 нМ меченного тритием имипрамина с применением сцинтилляционного метода, и константы ингибирования (Ki) были вычислены с применением уравнения Ченга-Прусоффа. Исследуемые соединения были проанализированы в трех экспериментах для концентраций 300, 94,868, 30, 9,4868, 0,3 и 0,94868 мкМ.

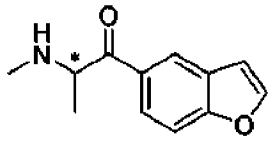
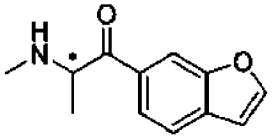
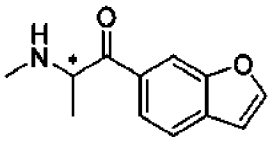
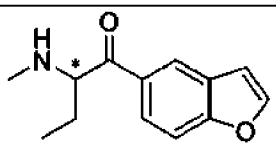
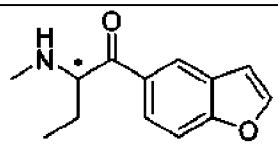
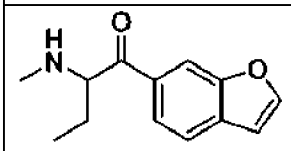
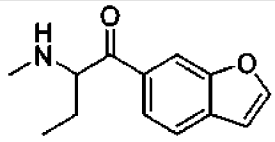
Все исследованные соединения проявляли ингибирование hSERT в исследованных концентрациях. Однако в двух случаях (энантиомеры 5-MBPB) наименьшая концентрация, составляющая 0,94868 мкМ, оказалась чрезмерно высокой для точной оценки значений IC_{50} и значений Ki. Для S-(+)-5-MBPB значение IC_{50} оказалось вблизи 0,094868 мкМ, в то время как для R-(-)-5-MBPB значение IC_{50} оказалось вблизи 0,94868 мкМ.

Когда соединения представляют собой субстраты для моноаминовых транспортеров, а не только ингибиторы, как известно, значения IC_{50} недооценивают их эффективность в отношении взаимодействия с указанными транспортерами (M. Ilic et al., Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 673).

Таблица 4. Исследование захвата функционального антагониста транспортера серотонина человека

Соединение	SERT IC_{50} (мкМ)	SERT Ki (мкМ)

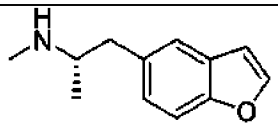
 S-(+)-5-MAPB	3,40	1,50
 R-(-)-5-MAPB	2,70	1,20
 S-(+)-6-MAPB	6,70	3,10
 R-(-)-6-MAPB	24,0	11,0
 S-(+)-5-MBPB	< 0,95	нет данных
 R-(-)-5-MBPB	< 0,95	нет данных
 S-(+)-6-MBPB	2,70	1,20
 R-(-)-6-MBPB	5,70	2,60
 (-)-BK-5MAPB	6,90	3,20

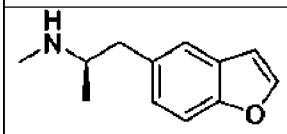
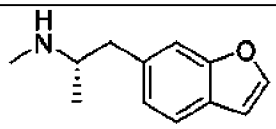
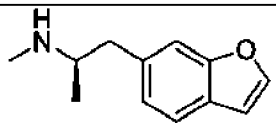
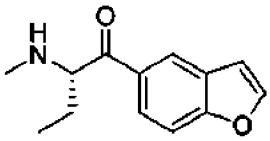
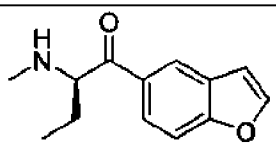
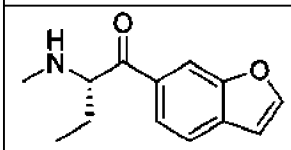
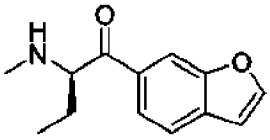
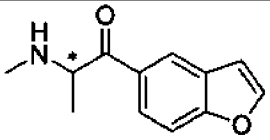
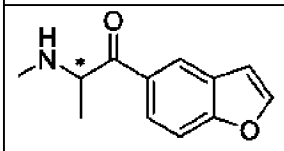
 (+)-BK-5MAPB	38,0	17,0
 (-)-BK-6MAPB	12,0	5,40
 (+)-BK-6MAPB	110	51,0
 (-)-BK-5MBPB	1,60	0,720
 (+)-BK-5MBPB	6,50	3,00
 (-)-BK-6MBPB	3,70	1,70
 (+)-BK-6MBPB	29,0	13,0

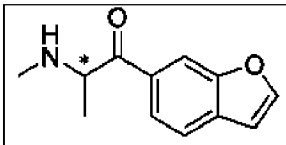
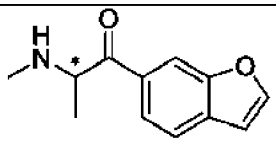
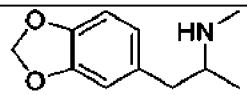
Пример 9. Воздействие замещенных бензофуранов на внеклеточный серотонин

Выбранные соединения согласно настоящему изобретению были исследованы в отношении их воздействия на внеклеточный серотонин и сопоставлены с MDMA. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Воздействие замещенных бензофуранов на внеклеточный серотонин

Соединение	Ингибирование захвата меченного тритием 5-HT в SERT, IC_{50} (нМ)	Высвобождение меченного тритием 5-HT через SERT, EC_{50} (нМ)
	60,4 ± 2,8	13,0 ± 1,2

S-5-MAPB		
 R-5-MAPB	149,6 ± 8,6	29,3 ± 3,7
 S-6-MAPB	90,9 ± 5,9	20,6 ± 2,7
 R-6-MAPB	622,6 ± 31,2	111,9 ± 17,5
 S-5-MBPB	123,7 ± 35,8	31,2 ± 14,3
 R-5-MBPB	211,7 ± 36,2	49,5 ± 27,1
 S-6-MBPB	216,8 ± 45,8	54,1 ± 33,9
 R-6-MBPB	702,5 ± 261,7	171,7 ± 82,2
 (-)-BK-5-MAPB	284,4 ± 11,9	80,0 ± 13,7
 (+)-BK-5-MAPB	2087,0 ± 151,0	438,8 ± 72,5

 (-)-BK-6-MAPB	274,6 ± 13,0	72,2 ± 16,6
 (+)-BK-6-MAPB	5466,0 ± 424,0	1283,0 ± 268,0
 MDMA	384,5 ± 32,8	94,3 ± 13,6

Соединения оказались эффективными для быстрого повышения уровня внеклеточного серотонина, в результате которого производятся быстрые терапевтические эффекты. На фиг. 7A-12B представлены результаты исследования в лабораторных условиях синаптосомы крысы, которое демонстрируют ингибирование обратного захвата серотонина и высвобождение соединений, представленных в таблице 5. На фиг. 7A графически представлено влияние RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB на захват 5HT, и на фиг. 7B графически представлено влияние RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB на высвобождение 5HT. На фиг. 8A графически представлено влияние RS-6-MBPB, R-6-MBPB и S-6-MBPB на захват 5HT, и на фиг. 8B графически представлено влияние RS-6-MBPB, R-6-MBPB и S-6-MBPB на высвобождение 5HT. На фиг. 9A и фиг. 9B графически представлено влияние R-5-MAPB и S-5-MAPB на захват и высвобождение серотонина, соответственно. На фиг. 10A и фиг. 10B графически представлено влияние R-6-MAPB и S-6-MAPB на захват и высвобождение серотонина, соответственно. На фиг. 11A и фиг. 11B графически представлено влияние (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB на захват и высвобождение серотонинв, соответственно. На фиг. 12A и фиг. 12B графически представлено влияние (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB на захват и высвобождение серотонина, соответственно.

Самцы крыс линии Спрег-Доули от компании Charles River (Кингстон, штат Нью-Йорк, США) были использованы для синаптосомных исследований. Крысы были размещены группами со свободным доступом к корму воде и циклом, состоящим из 12 часов светлого времени и 12 часов темного времени со сменой в 07:00 часов. Крыс подвергали эвтаназии с применением углекислотного наркоза и получали синаптосомы из головного мозга с применением стандартных процедура (R. B. Rothman и M. H. Baumann. Моноаминные транспортеры и психостимулирующие лекарственные средства. European Journal of Pharmacology, 2003, 479(1-3), 23-40). Исследования захвата и высвобождения транспортеров были осуществлены согласно описанию в предшествующих работах (Solis et al. Различное воздействие N-алкилированных аналогов 4-метиламфетамина (4-MA) на моноаминные транспортеры и аддиктивный потенциал. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(10), 1950-1961). Вкратце, синаптосомы были получены из цельного головного мозга, кроме хвостатого ядра и мозжечка, для исследований серотонинового (5-HT) транспортера (SERT).

Для исследования ингибирования захвата SERT использовали 5 нМ меченного тритием 5-HT. Чтобы оптимизировать захват для единственного транспортера немеченные блокаторы были использованы для предотвращения захвата меченного тритием 5-HT посредством конкуренции транспортеров. Ингибирование захвата было инициировано посредством инкубации синаптосом с различными дозами

исследуемого соединения и меченного тритием 5-HT в фосфатном буферном растворе Кребса. Исследование захвата было прекращено посредством быстрой фильтрации при пониженном давлении, и сохраненная радиоактивность была количественно измерена с применением жидкостного сцинтилляционного счетчика (Baumann et al. Мощные кокаиноподобные воздействия 3,4-метилендиоксипировалерона (MDPV), основного компонента психоактивных стимуляторов. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(4), 552-562). Результаты экспериментов представлены на фиг. 7A (для RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB), на фиг. 8A (для RS-6-MBPB, R-6-MBPB и S-6-MBPB), на фиг. 9A (для R-5-MAPB и S-5-MAPB), на фиг. 10A (для R-6-MAPB и S-6-MAPB), на фиг. 11A (для (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB) и на фиг. 12A (для (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB).

В целях исследования высвобождения 5 нМ меченный тритием 5-HT был использован для SERT. Во всех буферных растворах, используемые в исследовании высвобождения, содержался 1 мкМ резерпин, чтобы блокировать везикулярный захват субстратов. Исследование селективности высвобождения было оптимизировано для одного транспортера посредством применения немеченных блокаторов для предотвращения захвата меченного тритием 5-HT в результате конкуренции транспортеров. В синаптосомы был предварительно введен радиомеченный субстрат в фосфатном буферном растворе Кребса в течение одного часа для достижения равновесного состояния. Исследование высвобождения было инициировано посредством инкубации синаптосом, в которые было введено исследуемое лекарственное средство в различных концентрациях. Высвобождение было прекращено посредством быстрой фильтрации при пониженном давлении, и сохраненная радиоактивность была количественно измерена с применением жидкостного сцинтилляционного счетчика. Результаты экспериментов представлены на фиг. 7B (для RS-5-MBPB, R-5-MBPB и S-5-MBPB), на фиг. 8B (для RS-6-MBPB, R-6-MBPB и S-6-MBPB), на фиг. 9B (для R-5-MAPB и S-5-MAPB), на фиг. 10B (для R-6-MAPB и S-6-MAPB), на фиг. 11B (для (-)-Bk-5-MAPB и (+)-Bk-5-MAPB) и на фиг. 12B (для (-)-Bk-6-MAPB и (+)-Bk-6-MAPB).

Воздействие исследуемых лекарственных средств на высвобождение выражено в процентах по отношению к максимальному высвобождению, причем максимальное высвобождение (то есть 100% E_{max}) определено как высвобождение, которые вызывает тирамин в дозах, которые инициировали полное высвобождение высвобождаемого трития синаптосомами (100 мкМ тирамина для условий исследования SERT). Воздействие исследуемых лекарственных средств на ингибирование захвата и высвобождение было проанализировано методом нелинейной регрессии. Значения зависимой от дозы реакции для ингибирования захвата и высвобождения были аппроксимированы по уравнению $Y(x) = Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) / (1+ 10exp[(logP_{50} - logx)] \times n)$, где x представляет собой концентрацию исследуемого соединения, Y(x) представляет собой измеренную реакцию, Ymax представляет собой аксимальную реакцию, P_{50} представляет собой значение IC_{50} (концентрация, которая обеспечивает полумаксимальную реакцию ингибирования захвата) или EC_{50} (концентрация, которая обеспечивает полумаксимальное высвобождение), и n представляет собой угловой коэффициент Хилла.

Аналогичным образом, ткань хвостатого ядра может быть использована для дофаминового транспортера (DAT), и цельный головной мозг, кроме хвостатого ядра и мозжечка, может быть использован для исследований норэпинефринового транспортера (NET). Для других исследований ингибирования захвата 5 нМ меченный тритием дофамин или меченный тритием норэпинефрин используется для исследований DAT или NET, соответственно. Чтобы оптимизировать захват для одного транспортера, используют немеченные блокаторы, которые предотвращают захват меченного тритием медиатора посредством конкуренции транспортеров. Ингибирование захвата инициируется посредством инкубации

синаптосом с различными дозами исследуемого соединения и меченого тритием медиатора в фосфатном буферном растворе Кребса. Исследование захвата было прекращено посредством быстрой фильтрации при пониженном давлении, и сохраненная радиоактивность была количественно измерена с применением жидкостного сцинтилляционного счетчика (Baumann et al. Мощные кокаиноподобные воздействия 3,4-метилендиоксипировалерона (MDPV), основного компонента психоактивных стимуляторов. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(4), 552-562).

В качестве альтернативы, для аналогичных исследований высвобождения 9 нМ меченный тритием MPP+ был использован в качестве радиомеченного субстрата для DAT и NET. Все буферные растворы для исследования высвобождения содержали 1 мкМ резерпин, чтобы блокировать везикулярный захват субстратов. Селективность исследования высвобождения была оптимизирована для одного транспортера посредством применения немеченных блокаторов для предотвращения захвата меченного тритием MPP+ или меченного тритием 5-HT в результате конкуренции транспортеров. В синаптосомы предварительно вводили радиомеченный субстрат в фосфатном буферном растворе Кребса в течение одного часа для достижения равновесного состояния. Исследование высвобождения было инициировано посредством инкубации синаптосом, в которые было предварительно введено исследуемое лекарственное средство в различных концентрациях. Высвобождение было прекращено посредством быстрой фильтрации при пониженном давлении, и сохраненная радиоактивность была количественно измерена с применением жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Пример 10. Исследование абсорбции в лабораторных условиях

Была оценена проникающая способность 10 мкМ RS-5-MAPB в исследуемых линиях клеток Caco-2, MDCKII, и MDR1-MDCKII (Таблица 6). Были измерены оба направления AB и BA, когда присутствовал или отсутствовал Pgp-специфический ингибитор (верапамил), ингибитор MRP1 (MK571) и ингибитор (KO143) представителя 2 (ABCG2/BCRP) подсемейства G cATP-связывающей кассеты. Исследования были осуществлены дважды, и значения усредняли. Результаты подтверждают, что RS-5-MAPB хорошо абсорбировался, и дают основания предполагать, что он активно транспортируется с осуществлением механизма, который не был ингибирован верапамилом.

Таблица 6. Исследования абсорбции RS-5-MAPB в лабораторных условиях

	Проникающая способность (кажущийся коэффициент проницаемости, 10^{-6} см/с)		
Система и условия исследования	A-B	B-A	B-A / A-B
MDCKII, pH 7,4/7,4	82,1	19,8	0,241
MDR1-MDCKII, pH 7,4/7,4	68,7	20,5	0,298
MDR1-MDCKII, pH 7,4/7,4 + верапамил	42,8	30,4	0,710
Caco-2, pH 7,4/7,4	81	29,1	0,359
Caco-2, pH 7,4/7,4 + верапамил	37,6	23	0,612
Caco-2, pH 7,4/7,4 + KO143	75,3	14	0,186

Пример 11. Выделение свободного основания 5-MAPB / жидкость-жидкостная экстракция

Жидкость-жидкостная экстракция (LLE) была использована для отделения свободного основания 5-MAPB от гидрохлорида 5-MAPB (5-MAPB·HCl) с применением условий, которые представлены в таблице 7. На фиг. 13 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма 5-MAPB·HCl (для 50 мг 5-MAPB·HCl, 1 объем растворителя представляет собой эквивалент 50 мкл). Описанный ниже метод был использован для

получения порошковой рентгеновской дифрактограммы свободного основания 5-MAPB, которая представлена на фиг. 14.

Таблица 7. Жидкость-жидкостная экстракция RS-свободного основания 5-MAPB

Эксперименты по жидкость-жидкостной экстракции			
Номер эксперимента	Противоион	Растворитель (плотность)	Процедура / примечания
5-MAPB	NaOH	EtOAc (0,902 г/мл)	50 мг 5-MAPB (гидрохлоридная соль) + 10 объемов растворителя + концентрированный водный раствор NaOH (молярное соотношение 1,1:1) + дополнительная вода (всего 10 объемов воды)
5-MAPB	NaOH	DCM (1,33 г/мл)	50 мг 5-MAPB (гидрохлоридная соль) + 10 объемов растворителя + концентрированный водный раствор NaOH (молярное соотношение 1,1:1) + дополнительная вода (всего 10 объемов воды)

Пример 12. Процедура получения порошковых рентгеновских дифрактограмм

Порошковые рентгеновские дифрактограммы образца 1A, образца 2A, образца 4A, образца 4B, образца 4C и образца 10 были получены для RS-5-MAPB·HCl. Описанный ниже метод был использован для получения порошковых рентгеновских дифрактограмм, которые представлены на фиг. 13, фиг. 14, фиг. 15, фиг. 16, фиг. 17, фиг. 18, фиг. 19, фиг. 23, фиг. 24, фиг. 25, фиг. 26, фиг. 27, фиг. 28, фиг. 29, фиг. 30 и фиг. 31. Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали, используя дифрактометр Rigaku Miniflex Plus. Описание прибора и метода представлены ниже в таблице 8.

Таблица 8. Процедура получения порошковых рентгеновских дифрактограмм

Прибор:	Rigaku Miniflex Plus S/N ZD06186
Держатель образца:	Алюминиевый круглый держатель образца с кремниевой пластиной нулевого фона
Диапазон сканирования:	от 3° до 40° 2θ
Ось сканирования:	2θ/θ
Режим сканирования:	непрерывный
Ширина шага	0,02°
Скорость сканирования:	0,62°/мин
Длина волны:	Cu Kα 1,54 Å
Генератор рентгеновского излучения:	30 кВ/15 мА
Детектор:	сцинтилляционный счетчик
Щель рассеивания:	4,2°
Приемная щель:	0,3 мм

Пример 13. Исследования солей 5-MAPB в ацетоне или в смеси метанола и воды

Исследования солей 5-MAPB были проведены с применением условий, представленных в таблице 9. Всего в экспериментах из RS-5-MAPB·HCl были получены 30 солей для 15 противоионов в двух различных растворителях, представляющих собой ацетон и смесь метанола и воды в соотношении 90:10. Описанный ниже метод был использован для получения порошковых рентгеновских дифрактограмм, которые представлены на фиг. 15 и фиг. 16 (для 40 мг 5-MAPB·HCl, 1 объем растворителя = 40 мкл).

Таблица 9. Эксперименты по исследованию солей

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
HCl	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, получали суспензию после перемешивания в течение ~30 минут, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 3 часов при температуре 40°C, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Образец 1A
HBr	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, превращалось в гель в течение приготовления образца для порошковой рентгеновской дифрактографии, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_2SO_4	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали	Образец 4A

		при температуре 40°C, получали суспензию после перемешивания в течение ~30 минут, суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	
HNO_3	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Винная кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Щавелевая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 6 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Образец 9A, проявляющий некоторые пики щавелевой кислоты
Малеиновая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 6 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Образец 10A
Яблочная кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Лимонная кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10	Нет данных (гель)

		объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	
Салициловая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Гиппуровая	Ацетон	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HCl	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 1A
HBr	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали	Образец 2A

		методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	
H_2SO_4	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HNO_3	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Винная кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в	Нет данных (гель)

		течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 7 суток, и эксперимент прекращали	
Янтарная кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 6 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 9A
Малеиновая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 7 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 10A
Яблочная кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Лимонная кислота	Смесь метанола и	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в	Нет данных (гель)

	воды в соотношении 90:10	молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	
Фумаровая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Салициловая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Гиппуровая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств RS-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель представляет собой ацетон, метанол, воду или смесь метанола и воды.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с противоионами HCl, HBr, H_3PO_4, щавелевой кислоты и малеиновой кислоты. Согласно определенным вариантам осуществления растворители, используемые для получения солевых форм RS-5-MAPB, представляют собой ацетон и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления соотношение метанола и воды составляет 9:1.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 4A получают, используя H_3PO_4 и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления образец 4A получают, используя H_3PO_4 и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 4A получают, используя H_3PO_4 и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 2A получают, используя HBr и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 2A получают, используя HBr и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Пример 14. Исследования солей 5-MAPB в дихлорметане или смеси этанола и воды

Исследования солей 5-MAPB были проведены, как представлено ниже в таблице 10. Всего в экспериментах из RS-5-MAPB·HCl были получены 30 солей для 15 противоионов в двух различных растворителях, представляющих собой дихлорметан и смесь этанола и воды в соотношении 90:10. Описанный ниже метод был использован для получения порошковых рентгеновских дифрактограмм, которые представлены на фиг. 17 и фиг. 18 (для 40 мг 5-MAPB, 1 объем растворителя = 40 мкл).

Таблица 10. Эксперименты по исследованию солей

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
HCl	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, и твердое вещество, полученное в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 1A
HBr	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в	Нет данных (гель)

		молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	
H_2SO_4	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Образец 4B
HNO_3	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в	Нет данных (гель)

		течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	
Винная кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре и центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 9A
Малеиновая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывалось твердое вещество,	Образец 10A

		которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	
Яблочная кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Лимонная кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Салициловая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Гиппуровая кислота	DCM	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HCl	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, и твердое вещество, полученное в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 1A
HBr	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, и твердое вещество, полученное в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 2A
H_2SO_4	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор	Образец 4B

		выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, и твердое вещество, полученное в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре, разжижалось при поглощении влаги из атмосферы в течение приготовления образца для порошковой рентгеновской дифрактографии, его повторно открывали для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 7 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи	
HNO_3	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Винная кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной	Нет данных (гель)

		температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	
Янтарная кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 7 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 9A
Малеиновая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Образец 10A
Яблочная кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор	Нет данных (гель)

		выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	
Лимонная кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, температуру увеличивали до 40°C после испарения в течение 6 суток при комнатной температуре, после испарения в течение 10 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Салициловая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Гиппуровая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при комнатной температуре, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, в	Нет данных (гель)

		течение 4 суток в результате испарения при комнатной температуре образовывался гель, и эксперимент прекращали	

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств RS-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель представляет собой дихлорметан этанол, воду или смесь этанола и воды.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с противоионами HCl, HBr, H_3PO_4, щавелевой кислоты и малеиновой кислоты. Согласно определенным вариантам осуществления растворители, используемые для получения солевых форм RS-5-MAPB, представляют собой дихлорметан (DCM) и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления соотношение этанола и воды составляет 9:1.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и DCM. Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 1A получают, используя HCl и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 4B получают, используя H_3PO_4 и DCM. Согласно определенным вариантам осуществления образец 4B получают, используя H_3PO_4 и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 4B получают, используя H_3PO_4 и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и DCM. Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 9A получают, используя щавелевую кислоту и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и DCM. Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 10A получают, используя малеиновую кислоту и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления образец 2A получают, используя HBr и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 2A получают, используя HBr и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Пример 15. Исследования солей 5-MAPB в тетрагидрофуране

Исследования солей 5-MAPB были проведены, как представлено ниже в таблице 11. Всего в экспериментах из RS-5-MAPB·HCl были получены 30 солей для 15 противоионов в тетрагидрофуране. Описанный ниже метод был использован для получения порошковых рентгеновских дифрактограмм, которые представлены на фиг. 19. (для 40 мг 5-MAPB 1 объем растворителя = 40 мкл).

Таблица 11. Эксперименты по исследованию солей

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской

			дифрактографии
HBr	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_2SO_4	THF	Раствор, содержащий 50 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,5 (0,5 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_2SO_4	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H3PO4	THF	Раствор, содержащий 50 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,33 (0,33 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, суспензия образовывалась после перемешивания в течение ночи при температуре 40°C, ее центрифугировали, твердое вещество разжижалось при поглощении влаги из атмосферы, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	THF	Раствор, содержащий 50 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,5 (0,5 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, образовывалась суспензия, которую центрифугировали и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами	Образец 4C

		ДСК и ТГА	
H_3PO_4	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HNO_3	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Винная кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Яблочная кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и	Нет данных (гель)

		эксперимент прекращали	
Лимонная кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, суспензия образовывалась после перемешивания в течение ночи при температуре 40°C, центрифугировали, твердое вещество разжижалось при поглощении влаги из атмосферы, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Салициловая кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Гиппуровая кислота	THF	Раствор, содержащий 40 мг 5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор открывали для испарения в течение ночи, образовывался аморфный гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств RS-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы RS-5-MAPB были получены с противоионами HCl, HBr, H3PO4, щавелевая кислота, и малеиновая кислота. Согласно определенным вариантам осуществления растворители, используемые для получения солевых форм RS-5-MAPB, содержали тетрагидрофуран (THF).

Согласно определенным вариантам осуществления образец 4C получают, используя H_3PO4 и THF.

Пример 16. Выделение свободного основания 5-MAPB / жидкость-жидкостная экстракция

Жидкость-жидкостная экстракция (LLE) была использована для отделения свободного основания 5-MAPB от образца 1A (5-MAPB·HCl, чистый энантиомер) с применением условий, которые представлены в таблице 12 (для 2 г 5-MAPB·HCl, чистый энантиомер, 1 объем растворителя представляет собой эквивалент 2 мл).

Таблица 12. Отделение свободного основания S-5-MAPB от энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)

Противоион	Растворитель (плотность)	Процедура / примечания
NaOH	EtOAc (0,902 г/мл)	Раствор, содержащий 2 г энантиомера образца 1A (в виде гидрохлоридной соли) + 10 объемов растворителя + концентрированный водный раствор NaOH (молярное соотношение 1,1:1) + дополнительную воду (всего 10 объемов воды), не растворялся в 10 объемах этилацетата, переходил в раствор и изменял цвет после добавления NaOH, этилацетатную фазу удаляли.

Пример 17. Исследования солей образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) в ацетоне или смеси метанола и воды

Исследования солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были проведены, как представлено ниже в таблице 13. В экспериментах из энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были получены 24 соли для 12 противоионов (HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, HNO_3, метансульфоновая, янтарная, щавелевая, малеиновая, фумаровая кислоты, L-аргинин, L-лизин) в двух различных растворителях, представляющих собой ацетон и смесь метанола и воды. Описанный ниже метод был использован для получения изображений на фиг. 24, фиг. 25 и фиг. 26 (для 35 мг энантиомера образца 1A, 1 объем растворителя = 35 мкл, (API = энантиомер образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)).

Таблица 13. Эксперименты по исследованию солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
HCl	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, которую центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 1A
HBr	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном	Энантиомер образца 2A

		соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	
H_2SO_4	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, которую центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 4A
HNO_3	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи	Нет данных (гель)

		открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	
Янтарная кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 4 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 8A
Малеиновая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 4 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-аргинин	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при	Нет данных (гель)

		температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	
L-лизин	Ацетон	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HCl	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 1A
HBr	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи	Энантиомер образца 2A
H_2SO_4	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в	Нет данных (гель)

		течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	
H_3PO_4	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
HNO_3	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали методом	Энантиомер образца 8A

		порошковой рентгеновской дифрактографии	
Малеиновая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 3 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-аргинин	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-лизин	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель после испарения в течение 6 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств S-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с противоионами HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, HNO_3, метансульфоновой, янтарной, щавелевой, малеиновой, фумаровой кислот, L-аргинина и L-лизинп. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель представляет собой ацетон, метанол, воду или смесь метанола и воды.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 4A (образец 4AE) получают, используя H_3PO_4 и ацетон.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 8A (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 8A (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 8AE энантиомер (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 2A (образец 2AE) получают, используя HBr и ацетон. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 2A (образец 2AE) получают, используя HBr и смесь метанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 2AE получают, используя HBr и смесь метанола и воды в соотношении 90:10.

Пример 18. Эксперименты по исследованию солей образца 1A чистого энантиомера S-5-MAPB в тетрагидрофуране или смеси этанола и воды

Эксперименты по исследованию солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были проведены, как представлено ниже в таблице 14. В экспериментах из энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были получены 24 соли для 12 противоионов (HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, HNO_3, метансульфоновая, янтарная, щавелевая, малеиновая, фумаровая кислоты, L-аргинин, L-лизин) в двух различных растворителях, представляющих собой тетрагидрофуран и смесь этанола и воды. Описанный ниже метод был использован для получения изображений, представленных на фиг. 27, фиг. 28, фиг. 29 и фиг. 30. Для 35 мг энантиомера образца 1A 1 объем растворителя = 35 мкл; (API = энантиомер образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)).

Таблица 14. Эксперименты по исследованию солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
HCl	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, которую центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 1A
HBr	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов	Энантиомер образца

		растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	2A
H_2SO_4	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, которую центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 4A
HNO_3	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов	Нет данных (гель)

		растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	
Щавелевая кислота	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 2 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 8A
Малеиновая кислота	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-аргинин	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-лизин	THF	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном	L-лизин

		соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 5 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	
HCl	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 1A
HBr	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 2 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 2A
H_2SO_4	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество,	Энантиомер образца 4A

		полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	
HNO_3	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Щавелевая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 2 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 8A
Малеиновая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в	Нет данных (гель)

		течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	
Фумаровая кислота	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 5 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методами ДСК и ТГА	Энантиомер образца 10A
L-аргинин	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-лизин	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств S-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с противоионами следующих кислот: HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, HNO_3, метансульфоновая, янтарная, щавелевая, малеиновая, фумаровая кислоты, L-аргинин, и L-лизин. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, этанол, воду или смесь этанола и воды.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и THF. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам

осуществления энантиомер образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 4A (образец 4AE) получают, используя H_3PO_4 и THF. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 4A (образец 4AE) получают, используя HCl и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 4A (образец 4AE) получают, используя HCl и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 8A (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и THF. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 8A (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 8A (образец 8AE) получают, используя щавелевую кислоту и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 2A (образец 2AE) получают, используя HBr и THF. Согласно определенным вариантам осуществления энантиомер образца 2A (образец 2AE) получают, используя HBr и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 2AE получают, используя HBr и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 10A (образец 10AE) получают, используя фумаровую кислоту и смесь этанола и воды. Согласно определенным вариантам осуществления образец 10AE получают, используя фумаровую кислоту и смесь этанола и воды в соотношении 90:10.

Пример 19. Эксперименты по исследованию солей чистого энантиомера образца 1A S-5-MAPB в ацетонитриле

Эксперименты по исследованию солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были проведены, как представлено ниже в таблице 15. В экспериментах из энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB) были получены 13 солевых образцов для 10 противоионов в одном растворителе (ACN, ацетонитрил). Описанный ниже метод был использован для получения изображений, представленных на фиг. 31. Использовали 35 мг энантиомера образца 1A, 1 объем растворителя = 35 мкл; (API = энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)).

Таблица 15. Эксперименты по исследованию солей энантиомера образца 1A (чистый энантиомер S-5-MAPB)

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
HCl	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 1A

HBr	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 2A
H_2SO_4	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,5 (0,5 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, превращалось в гелеобразное вещество в течение приготовления образца для порошковой рентгеновской дифрактографии, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_2SO_4	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,33 (0,33 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, которую центрифугировали, получая твердое вещество, которое превращалось в гелеобразное вещество в течение приготовления образца для порошковой рентгеновской дифрактографии, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
H_3PO_4	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов	Нет данных (гель)

		растворителя + противоион в молярном соотношении 1:0,5 (0,5 экв. противоион), перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	
H_3PO_4	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	Энантиомер образца 4A
HNO_3	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Метансульфоновая кислота	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение ночи, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Янтарная кислота	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
Фумаровая кислота	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном	Нет данных (гель)

		соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, гель образовывался после испарения в течение 2 суток, и эксперимент прекращали	
L-аргинин	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)
L-лизин	ACN	Раствор, содержащий 35 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, после испарения в течение 5 суток образовывался гель, и эксперимент прекращали	Нет данных (гель)

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены в молярном соотношении 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств S-5-MAPB. Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с применением избыточных количеств солей.

Согласно определенным вариантам осуществления солевые формы S-5-MAPB были получены с противоионами следующих кислот: HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, HNO_3, метансульфоновая, янтарная, щавелевая, малеиновая, фумаровая, L-аргинин и L-лизин. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 1A (образец 1AE) получают, используя HCl и ацетонитрил (ACN).

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 2A (образец 2AE) получают, используя HBr и ацетонитрил (ACN).

Согласно определенным вариантам осуществления энантиомера образца 4A (образец 4AE) получают, используя H_3PO_4 и ацетонитрил (ACN).

Пример 20. Термографическая процедура дифференциальной сканирующей калориметрии

Термограммы были получены методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с применением прибора ДСК Perkin Elmer Pyris 1 с охлаждающим устройством Intracooler. Кроме того, термограммы были получены методом термогравиметрического анализа (ТГА) с применением прибора ТГА Perkin Elmer 7. Подробное описание приборов и методов представлено в следующей таблице. Кристаллические образцы, полученные в течение экспериментов с солевыми образцами, были

дополнительно исследованы методом ДСК и ТГА. Подробное описание приборов и методов представлено ниже в таблице 16. Описанный ниже метод был использован для получения изображений, представленных на фиг. 35, фиг. 36, фиг. 37, фиг. 38, фиг. 39, фиг. 40, фиг. 41, фиг. 42, фиг. 43, фиг. 44, фиг. 45 и фиг. 46.

Таблица 16. Термографическая процедура ДСК/ТГА

Прибор:	ДСК Perkin Elmer Pyris 1 с охлаждающим устройством Intracooler (серийный номер 537N7063001)	ТГА Perkin Elmer 7 (серийный номер 519N7100203)
Держатель образца:	термические опорные стандартные алюминиевые кюветы 6,7 мм	алюминиевые тигли Mettler Toledo 40 мкл
Сканируемый температурный диапазон:	от 30°C до 250°C	30°C до 300°C
Скорость сканирования:	10°C/мин	10°C/мин
Продувание:	Азот, 20 $см^3$/мин	

Пример 21. Исследование увеличения размеров и устойчивости

Было выполнено исследование увеличения количества выбранных солей (образцы 1A, 2A и 10A) до около 70 мг. Образцы 1A и 10A были успешно увеличены в размерах, однако оказалась безуспешной попытка увеличения размера образца 2A (вместо него был получен новый образец 2B). Все три образца были затем исследованы в отношении устойчивости в твердом состоянии, как представлено ниже в таблице 17 (API = 5-МАРВ·HCl).

Таблица 17. Увеличение размеров и устойчивость образцов 1A, 2A и 10A

Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Порошковая рентгеновская дифрактограмма (влажный осадок)	Порошковая рентгеновская дифрактограмма (высушенный в вакууме образец)	Порошковая рентгеновская дифрактограмма (образец в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%)
HCl (образец 1A)	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 70 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после	Образец 1A	Образец 1A	Образец 1A

		перемешивания в течение около 6 часов раствор открывали для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 2 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, ДСК, и ТГА, анализировали методом оптической микроскопии, около 10 мг выдерживали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после выдерживания в течение 1 суток и анализировали			

		методом порошковой рентгеновской дифрактографии			
HBr (образец 2A)	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 70 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение около 6 часов раствор открывали для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение 2 суток, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, ДСК, и ТГА,	Образец 2B	Образец 2B	Образец 2B

		анализировали методом оптической микроскопии, около 10 мг выдерживали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после выдерживания в течение 1 суток и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии			
Малеиновая кислота (образец 10A)	DCM	Раствор, содержащий 65 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение около 6 часов раствор открывали для испарения, после испарения в течение 7 суток образовывалось твердое вещество, которое анализировали	Образец 10A	Образец 10A	Образец 10A

		методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, ДСК, и ТГА, анализировали методом оптической микроскопии, около 10 мг выдерживали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после выдерживания в течение 1 суток и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии			

Пример 22. Исследование растворимости в среде, имитирующей кишечный сок в состоянии натощак (FaSSIF)

Образцы 1A, 2B и 10A увеличенных размеров были исследованы в отношении их растворимости в сред FaSSIF V2, как представлено ниже в таблице 18. Было обнаружено, что все три образцы проявляли растворимость выше 10 мг/мл и оставались в растворе после перемешивания в течение ночи.

Таблица 18. Исследование растворимости образцов 1A, 2B и 10A в среде FaSSIF

Процедура / примечания	Растворимость	Порошковая рентгеновская

		дифрактограмма
К 10 мг образца 1A среду FaSSIF V2 добавляли порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 1 мл, перемешивание продолжали в течение ночи, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	>10 мг/мл	Нет данных (в растворе)
К 10 мг образца 2B среду FaSSIF V2 добавляли порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 1 мл, перемешивание продолжали в течение ночи, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	>10 мг/мл	Нет данных (в растворе)
К 10 мг образца 10A среду FaSSIF V2 добавляли порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 1 мл, перемешивание продолжали в течение ночи, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	>10 мг/мл	Нет данных (в растворе)

Пример 23. Исследование увеличения размеров и устойчивости

Было выполнено исследование увеличенного количества выбранных солей (энантиомеры образцов 1A, 4A и 8A) до около 250 мг. Были успешно увеличены размеров всех энантиомеров образцов 1A, 4A и 8A. Все три образца затем были исследованы в отношении устойчивость в твердом состоянии, как представлено ниже в таблице 19 (API = чистый энантиомер S-5-MAPB).

Таблица 19. Исследование увеличения размеров и устойчивости энантиомеров образцов 1A, 4A, 8A

Протиовион	Растворитель	Процедура / примечания	Порошковая рентге-новская дифракто-грамма (перемешив ание в течение ночи)	Порошковая рентге-новская дифракто-грамма (перемешиван ие в течение 2 суток)	Порошковая рентге-новская дифракто-грамма (высуши-вание при пониженном давлении)	Порошковая рентге-новская дифракто-грамма (выдержи-вание в условиях температуры 40°C и относительн ой влажности 75%)
HCl (образец 1A)	THF	Раствор, содержащий 240 мг API + 10 объемов растворителя +	Энантиомер образца 1A	Энантиомер образца 1A	Энантиомер образца 1A	Энантиомер образца 1A

		противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, образец которой (0,5 мл) фильтровали при пониженном давлении в течение 30 минут, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, перемешивание продолжали, суспензию после перемешивания в течение 2 суток фильтровали при пониженном давлении в течение 30 минут, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом оптической микроскопии, порошковой рентгеновской дифракции, ДСК и ТГА, около 10 мг выдерживали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после				

		выдерживания в течение 1 суток и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии				
H_3PO_4 (образец 4A)	Ацетон	Раствор, содержащий 250 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, после перемешивания в течение ночи образовывалась суспензия, образец которой (0,5 мл) фильтровали при пониженном давлении в течение 30 минут, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, перемешивание продолжали, суспензию после перемешивания в течение 2 суток фильтровали при пониженном давлении в течение 30 минут, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом оптической микроскопии, порошковой	Энантиомер образца 4A	Энантиомер образца 4A	Энантиомер образца 4A	Энантиомер образца 4A

		рентгеновской дифрактографии, ДСК и ТГА, около 10 мг выдерживали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после выдерживания в течение 1 суток и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии				
Щавелевая кислота (образец 8A)	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 240 мг API + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии, высушивали в течение ночи при температуре 40°C в вакуумной печи, анализировали методом оптической микроскопии, порошковой рентгеновской дифрактографии, ДСК и ТГА, около 10 мг выдерживали в условиях	нет данных	Энантиомер образца 8A	Энантиомер образца 8A	Энантиомер образца 8A

		температуры 40°C и относительной влажности 75%, извлекали после выдерживания в течение 1 суток и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии				

Пример 24. Исследование растворимости в среде FaSSIF

Приблизительная растворимость энантиомеров образцов 1A, 4A и 8A с увеличением размеров была измерена в среде FaSSIF V2, как представлено ниже в таблице 20. Было обнаружено, что энантиомеры образцов 1A и 4A проявляли растворимость выше 10 мг/мл. Энантиомер образца проявлял растворимость от 10 мг/мл до 5 мг/мл. Все три образца оставались в растворе после перемешивания в течение ночи.

Таблица 20. Исследование растворимости образцов 1A, 4A и 8A в среде FaSSIF

Процедура / примечания	Растворимость, мг/мл	Порошковая рентгеновская дифрактограмма
К 10 мг образца 1A добавляли среду FaSSIF V2 порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 1 мл, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	>10	Нет данных (в растворе)
К 10 мг образца 4A добавляли среду FaSSIF V2 порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 1 мл, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	>10	Нет данных (в растворе)
К 10 мг образца 8A добавляли среду FaSSIF V2 порциями по 1 мл со скоростью 1 мл/5 мин до образования раствора, который перемешивали при комнатной температуре, растворение происходило после добавления 2 мл, вещество оставалось в растворе после перемешивания в течение ночи, и эксперимент прекращали	5 < S <10	Нет данных (в растворе)

Пример 25. Выделение/ жидкость-жидкостная экстракция свободного основания R-5-MAPB

Жидкость-жидкостная экстракция (LLE) была использована для отделения свободного основания R-5-MAPB от гидрохлорида R-5-MAPB (R5-MAPB·HCl) с применением условий, которые представлены в таблице 21. На фиг. 47 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма R-5-MAPB·HCl. На этой порошковой рентгеновской дифрактограмме представлен R-энантиомер образца IA (для 300 мг 5R-MAPB·HCl, 1 объем растворителя составляет эквивалент 300 мкл).

Таблица 21. Свободное основание R-5-MAPB из R-5-MAPB·HCl

Противоион	Растворитель (плотность)	Процедура / примечания
NaOH	EtOAc (0,902 г/мл)	300 мг R-5-MAPB·HCl + 10 объемов растворителя + концентрированный водный раствор NaOH (молярное соотношение 1,1:1) + дополнительная вода (всего 10 объемов воды)

Пример 26. Эксперименты по исследованию солей чистого энантиомера R-5-MAPB

Эксперименты по исследованию солей чистого энантиомера R-5-MAPB были проведены, как представлено ниже в таблице 22. Все кристаллические соли проявляли такую же дифрактограмму, как образец 1A, которая представляла собой дифрактограмму, наблюдаемую для R-5-MAPB·HCl, используемого в качестве исходного материала в примере 25 (для 27 мг R-5-MAPB, 1 объем растворителя = 27 мкл).

Таблица 22. Эксперименты по исследованию солей чистого энантиомера R-5-MAPB

Номер	Противоион	Растворитель	Процедура / примечания	Результат порошковой рентгеновской дифрактографии
1	HCl	Ацетон	Раствор, содержащий 27 мг R-5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	R-энантиомер образца 1A
2	HCl	Смесь метанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 27 мг R-5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	R-энантиомер образца 1A
3	HCl	THF	Раствор, содержащий 27 мг R-5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, суспензию после перемешивания в течение ночи центрифугировали с получением твердого вещества, которое анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	R-энантиомер образца 1A

4	HCl	Смесь этанола и воды в соотношении 90:10	Раствор, содержащий 27 мг R-5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, раствор выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи открытым для испарения, твердое вещество, полученное после испарения в течение ночи, анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	R-энантиомер образца 1A
5	HCl	ACN	Раствор, содержащий 27 мг R-5-MAPB + 10 объемов растворителя + противоион в молярном соотношении 1:1, перемешивали при температуре 40°C, твердый осадок образовывался из раствора после перемешивания в течение ночи, твердое вещество выделяли и анализировали методом порошковой рентгеновской дифрактографии	R-энантиомер образца 1A

Пример 27. Исследование высвобождения нерацемического моноаминового транспортера человека (hMAT) 5-MAPB

На основании результатов исследования закапывания шариков, в котором нерацемические смеси энантиомеров 5-MAPB проявляли неаддитивные эффекты, последующие измерения высвобождения серотонина и дофамина в лабораторных условиях были осуществлены с применение клеток, которые экспрессировали моноаминовые транспортеры человека, в том числе серотониновый (hSERT) и дофаминовый (hDAT) транспортеры. Были осуществлены изменения высвобождения серотонина и дофамина в лабораторных условиях с применением клеток яичников китайского хомячка, которые экспрессировали транспортеры серотонина (hSERT) или дофамина (hDAT) человека. В этих исследованиях были получены неожиданные результаты, согласно которых нерацемические смеси 5-MAPB проявляли меньшее соотношение DAT и SERT, чем S-энантиомер или рацемат. Эти неожиданные результаты предполагают, что нерацемические смеси могут проявлять уменьшенный аддиктивный потенциал, чем S-энантиомер или рацемат. Прогнозирование указанных результатов было бы невозможным на основании активности индивидуальных энантиомеров или рацемата.

Таблица 23. Воздействие 5-MAPB на DAT и SERT

	EC_{50} DAT (среднее значение ± среднеквадратическая ошибка, нМ)	EC_{50} SERT (среднее значение ± среднеквадратическая ошибка, нМ)	Соотношение DAT/cERT*
S-5-MAPB	258 ± 99	67 ± 15	0,26
75% S-5-MAPB	632 ± 113	80 ± 7	0,13
RS-5-MAPB	459 ± 48	90 ± 16	0,20
75% R-5-MAPB	794 ± 182	122 ± 13	0,15
R-5-MAPB	1951 ± 401	184 ± 3	0,09

*Здесь соотношения DAT/cERT вычислены как (DAT EC_{50})$^{-1}$ / (SERT EC_{50})$^{-1}$, где большее число показывает более высокую селективность DAT

Представленные данные показывают, что смеси энантиомеров, которые не являются рацемическими, проявляют меньшие соотношения DAT/cERT, чем простая рацемическая смесь. Это могло бы представлять собой результат взаимодействий между свойствами индивидуальных энантиомеров в отношении ингибирования обратного захвата и индуцирования высвобождения.

Методы измерения высвобождения hSERT

Клетки яичника китайского хомячка, экспрессирующие SERT человека, засевали в планшет Cytostar™ (PerkinElmer), содержащий стандартную культуральную среду, за сутки до эксперимента при одинаковой плотности (5000 клеток/исследование). Клетки инкубировали в течение ночи в атмосфере 5% CO_2 при температуре 37°C. В день эксперимента среду заменяли инкубационным буферным раствором (140 мМ NaCl, 4,8 мМ KCl, 1,2 мМ $MgSO_4$, 0,1 мМ KH_2PO_4, 10 мМ HEPES, pH 7,4) с единой концентрацией меченного тритием серотонина, составляющей 150 нМ. В экспериментах по сопоставлению высвобождения в не содержащем радиолиганды инкубационном буферном растворе и в инкубационном буферном растворе, содержащем меченный тритием серотонин, было определено, что в последнем случае производится сигнал более высокой устойчивости. Таким образом, это было использовано для экспериментов.

В контрольных лунках специфичность захвата hSERT была подтверждена посредством добавления сравнительного контрольного вещества, представляющего собой имипрамин (100 мкМ).

Были использованы два контрольных раствора: (1) чистый буферный раствор (содержащий DMSO в концентрации 1%, что соответствовало состоянию исследуемого соединения) в целях проверки фонового уровня высвобождения; и (2) раствор, содержащий одно сравнительное соединение (субстрат SERT), представляющее собой норфенфлурамин в концентрации 100 мкМ, что делало возможным вычисление относительного значения E_{max}. Экспериментальные исследования с изменением концентрации DMSO от 0,1 до 3% показали, что сигнал уменьшался при повышении концентрации DMSO, но что при содержании 1% DMSO сохранялись хорошие свойства.

Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение различного времени инкубации и определяли счетчиком радиоактивность. Исследуемые соединения были измерены при концентрациях, составляющих 10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8},10^{-7},10^{-6}, 10^{-5} и 10^{-4} М. Каждый эксперимент осуществляли в двух экземплярах (n = 2), и результаты вычисляли для двух значений времени ингибирования (60 и 90 минут).

Методы измерения высвобождения hDAT

Клетки яичника китайского хомячка, экспрессирующие SERT человека, засевали в планшет Cytostar™, содержащий стандартную культуральную среду, за сутки до эксперимента при одинаковой плотности (2500 клеток/исследование). Клетки инкубировали в течение ночи в атмосфере 5% CO_2 при температуре 37°C. В день эксперимента среду заменяли инкубационным буферным раствором (TrisHCl 5 мМ, 120 мМ NaCl, 5,4 мМ KCl, 1,2 мМ $MgSO_4$,1,2 мМ $CaCl_2$, глюкоза 5 мМ, 7,5 мМ HEPES, pH 7,4) с единой концентрацией меченного тритием дофамина, составляющей 300 нМ. В экспериментах по сопоставлению высвобождения в не содержащем радиолиганды инкубационном буферном растворе и в инкубационном буферном растворе, содержащем меченный тритием дофамин, было определено, что в последнем случае производится сигнал более высокой устойчивости. Таким образом, это было использовано для экспериментов.

В контрольных лунках специфичность захвата DAT была подтверждена добавлением сравнительного контрольного вещества, представляющего собой ингибитор дофамина GBR 12909 (10 мкМ).

Для всех исследований, были использованы три контрольных раствора: (1) буферный раствор, содержащий только радиолиганд, для проверки контрольного уровня высвобождения, (2) буферный раствор, содержащий 1% DMSO (растворитель используемый для солюбилизации исследуемых соединений), (3) раствор 100 мкМ амфетамина в 1% DMSO, который позволяет вычислить относительное значение E_{max}.

Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение различного времени инкубации и определяли счетчиком радиоактивность. Исследуемые соединения были измерены при концентрациях, составляющих 10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8},10^{-7},10^{-6}, 10^{-5} и 10^{-4} М. Каждый эксперимент осуществляли в двух экземплярах (n = 2), и результаты вычисляли для двух значений времени ингибирования (60 и 90 минут).

Статистический анализ

Значения EC_{50}/IC_{50} вычисляли, используя пакеты R drm (модель зависимости дозы), (для аппроксимации регрессионной модели) и LL.4 (для определения структуры логарифмически-логистической регрессионной модели). Значения были аппроксимированы для следующей функции:

f(x) = C + (d - c)/(1 + exp(b (log(x) - log(e)))

где b = коэффициент Хилла, c = минимальное значение, d = максимальный значение, и e = EC50/IC50.

Значения были вычислены для обоих экспериментальных повторов и обоих периодах устойчивого ингибирования (60 и 90 минут), и в результате этого были получены четыре оценки для каждого соединения и транспортера. Эти четыре значения были усреднены с получением конечной оценки для каждого соединения и транспортера. Среднеквадратические ошибки среднего также были вычислены на основании этих четырех значений.

Пример 28. Воздействие нерацемического 5-MAPB на человека

Воздействие неерацемического 5-MAPB·HCl были исследованы с участием здоровых людей при четырех различных соотношениях энантиомеров в присутствии рацемата в качестве контроля:

- 54 мг S и 0 мг R (100% S)
- 47 мг S и 7 мг R (87% S)
- 36 мг S и 18 мг R (67% S)
- 27 мг S и 27 мг R (50% S)
- 7 мг S и 47 мг R (13% S)

По два исследования были осуществлены для каждого соотношения, за исключением соотношения 13% S, для которого было осуществлено только одно исследование. Исследования были проведены с интервалами, составляющими по меньшей мере 72 часа.

5-MAPB·HCl растворяли в 1,5 мл дистиллированной воды и вводили в половинных дозах с интервалом, составляющим 1 час. Начиная через 3 часа после введения, таблетки, содержащие 250 мг аскорбиновой кислоты, и капсулы, содержащие 300 мг альфа-липоевой кислоты, принимались по потребности (приблизительно каждый час для всех четырех введений).

Результаты измерения представляли собой оценки от 0 до 100 и означали «хорошие эффекты лекарственного средства» (сокращенно «хорошие эффекты»), «неудовлетворительные эффекты лекарственного средства» (сокращенно «неудовлетворительные эффекты»), и «эмоциональную открытость» (сокращенно «открытость»), которые были сопоставимы с визуальными аналоговыми оценками (см., например, работу Morean et al., Psychopharmacology, 2013, 227(1), 177-192) и вербальными оценками (Mendelson et al. 1996. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 60(1), 105-114), которые обычно находят применение в психофармакологических исследованиях. Измерения проводили приблизительно через

каждые 2 часа вплоть до 6 часов и анализировали максимальные оценки в течение сеанса. Кроме того, показатель хороших эффектов лекарственного средства по отношению к эмоциональной открытости, вычисленный как (открытость - хорошие эффекты) / (200, теоретическая максимальная сумма открытости и хороших эффектов), определяли в каждый момент времени и анализировали максимальное значение. Для здоровых добровольцев хорошие оценки можно рассматривать в качестве прогнозируемого аддиктивного потенциала. Соответственно, этот показатель может быть использован в качестве показателя баланса терапевтического эффекта (эмоциональной открытости) по отношению к аддиктивному потенциалу.

Исторические данные для двух исследований с применением 50 мг RS-5-MAPB·HCl от одного субъекта также были использованы в анализе для сравнения. Способы получения указанных данных были аналогичными, за исключением того, что дозы были введены как болюс, и условия различались.

В приведенной ниже таблице 24 представлены максимальные значения для индивидуальных измерений и для показателя соотношения открытости и хороших эффектов с усреднением по всем сеансам (N = 2, за исключением 13% S-5-MAPB, где N = 1). В качественном отношении для всех условий были получены незначительные эмоциональные эффекты, представляющие собой ослабление отрицательного воздействия и повышение устойчивости настроения без сенсорного расстройства. Для 100% S были обнаружены эффекты уменьшения продолжительности по сравнению с условиями применения R-энантиомера. Основной результат заключался в том, что нерацемические смеси проявляли повышенный показатель соотношения открытости и хороших эффектов, и это позволяло предположить, что они обладали большей способностью обеспечения эмоциональной открытости с одновременным сокращением до минимума относительного аддиктивного потенциала.

Таблица 24. Самостоятельные оценки участников для энантиомерно обогащенного 5-MAPB

Состояние	Хорошие эффекты	Неудовлетворительные эффекты	Открытость	Соотношение открытости и хороших эффектов
100% S-5-MAPB	55%	1%	65%	0,17
87% S-5-MAPB	40%	5%	65%	0,20
67% S-5-MAPB	37%	5%	55%	0,21
RS-5-MAPB	50%	10%	45%	-0,03
13% S-5-MAPB	13%	15%	15%	0,05

Пример 29. Оценка энтактогенного эффекта уменьшения нейротизма

Энтактогенный эффект уменьшения нейротизма может быть измерен как уменьшение социального тревожного расстройства с применением пересмотренной краткой шкалы страха отрицательной оценки (BFNE) (Carleton et al., Depression and Anxiety, 2006, 23(5), 297-303; Leary, Personality and Social Psychology Bulletin, 1983, 9(3), 371-375). Этот опросник с применением 12-балльной шкалы Ликерта позволяет измерять опасение и стрессовое переживание, вызванное беспокойствами в отношении пренебрежительного отношения или враждебности других лиц. Для оценки находит применение пятибалльная шкала Ликерта, в которой минимальное, среднее и максимальное значения отмечены как «значительно ниже нормального», «нормальное» и «значительно выше нормального». Исследование с применением шкалы BFNE может проводиться предварительно и повторяться в течение действия терапевтических эффектов лекарственного средства. Участников просят ответить на вопрос об ощущениях в течение последнего часа или, в качестве альтернативы, в течение действия эффектов лекарственного средства. Результаты с вычетом базовой линии, как правило, находят применение в статистических моделях.

Пример 30. Оценка энтактогенного эффекта аутентичности

Энтактогенный эффект аутентичности может быть измерен с применением опросника аутентичности (Kernis & Goldman, Advances in Experimental Social Psychology, 2006, 38, 283-357), который был модифицирован в работе Baggott et al. (Journal of Psychopharmacology, 2016, 30.4: 378-87). Применение и система оценки в этом опроснике почти идентичны тем, которые использованы в BFNE. Опросник аутентичности состоит из следующих пунктов, каждый из которых оценивается по шкале от 1 до 5, с противоположной шкалой для выбранных пунктов, как указано в работе Kernis & Goldman:

- Я запутался в своих чувствах.
- Я чувствую, что буду притворяться, что мне что-то нравится, хотя на самом деле это не так.
- Хорошо это или плохо, но я осознаю, кто я на самом деле.
- Я понимаю, почему я верю в то, что собираюсь сделать.
- Я хочу, чтобы люди, с которыми я близок, понимали мои сильные стороны.
- Я активно понимаю, какие из аспектов моего «я» сочетаются друг с другом, чтобы сформировать мое ядро или истинное «я».
- Мне очень некомфортно объективно, учитывая мои ограничения и недостатки.
- Я чувствую, что использовал бы свое молчание или кивок головой, чтобы выразить согласие с чьим-либо утверждением или позицией, даже если я действительно не согласен.
- Я очень хорошо понимаю, почему я делаю то, что делаю.
- Я готов изменить себя ради других, если вознаграждение будет достаточно желательным.
- Мне было бы легко притворяться кем-то другим, кроме себя настоящего.
- Я хочу, чтобы люди, с которыми я близок, понимали мои слабости.
- Мне трудно критически оценивать себя. (без изменений)
- Я не в контакте со своими самыми глубокими мыслями и чувствами.
- Я чувствую, что хотел бы показать своим близким, как сильно я забочусь о них.
- Мне трудно принять свои личные недостатки, поэтому я стараюсь представить их более позитивно.
- Я чувствую, что идеализирую близких мне людей, вместо того, чтобы объективно видеть их такими, какие они есть на самом деле.
- Если бы их спросили, близкие мне люди могли бы точно описать, какой я человек.
- Я предпочитаю игнорировать свои самые мрачные мысли и чувства.
- Я осознаю моменты, когда я не являюсь собой.
- Я могу отличить те аспекты себя, которые важны для моей сути или истинного «я», от тех, которые не важны.
- Близкие мне люди были бы шокированы или удивлены, если бы узнали, что я храню внутри себя.
- Мне важно понимать потребности и желания тех, с кем я близок.
- Я хочу, чтобы близкие мне люди понимали меня настоящего, а не только мою публичную персону или «имидж».
- Я мог действовать в соответствии с моими личными ценностями, даже если другие критиковали меня или отвергали меня за это.
- Если бы у меня и у моего близкого человека были разногласия, я бы предпочел проигнорировать проблему, чем конструктивно решить ее.
- Я чувствую, что буду делать то, чего не хочу, просто чтобы не разочаровывать людей.

● Мое поведение выражает мои ценности.

● Я активно пытаюсь понять себя как можно лучше.

● Я чувствую, что лучше буду чувствовать себя хорошо, чем объективно оценивать свои личные ограничения и недостатки.

● Мое поведение выражает мои личные потребности и желания.

● У меня есть «фальшивое лицо», которое должны видеть другие.

● Я чувствую, что потрачу много энергии на достижение целей, которые очень важны для других людей, даже если они не важны для меня.

● Я не в курсе того, что для меня важно.

● Я стараюсь блокировать любые неприятные чувства, которые у меня возникают по отношению к себе.

● Я сомневаюсь, действительно ли я знаю, чего хочу достичь в своей жизни.

● Я слишком критичен к себе.

● Я осведомлен о своих мотивах и желаниях.

● Я чувствую, что буду отрицать обоснованность любых комплиментов, которые я получаю.

● Я придаю большое значение тому, чтобы близкие мне люди понимали, кто я на самом деле.

● Мне трудно принять то, чего я достиг, и чувствовать себя хорошо.

● Если кто-то указывал на один из моих недостатков или делал на нем акцент, я быстро старался выбросить его из головы и забыть.

● Близкие мне люди могли рассчитывать на то, что я такой, какой я есть, независимо от того, в какой обстановке мы находились.

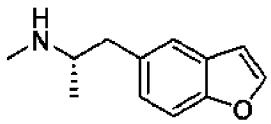
● Моя открытость и честность в близких отношениях чрезвычайно важны для меня.

● Я готов терпеть негативные последствия, выражая свое истинное мнение о предметах.

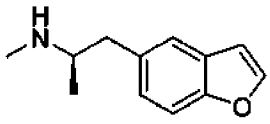
Хотя настоящее изобретение описано в рамках конкретных вариантов осуществления и приложений, не предусмотрено, что указанные описания каким-либо образом ограничивают его объем какими-либо из таких вариантов осуществления и приложений, и следует понимать, что многочисленные модификации, замены, изменения и вариации описанных вариантов осуществления, приложений и подробностей согласно настоящему изобретению, которые проиллюстрированы в настоящем документе, могут быть произведены специалистами в данной области техники без отклонения от идеи настоящего изобретения и выхода за пределы объема настоящего изобретения, согласно описанию в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 5-MAPB:



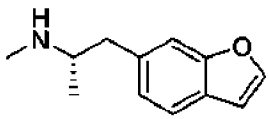
S-5-MAPB



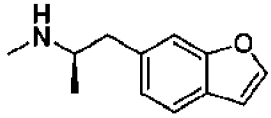
R-5-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

2. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-MAPB:



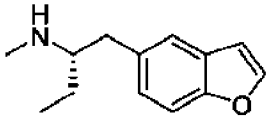
S-6-MAPB



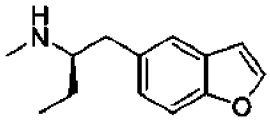
R-6-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

3. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 5-MBPB:



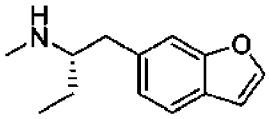
S-5-MBPB



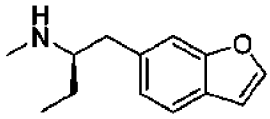
R-5-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

4. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-MBPB:



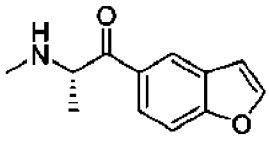
S-6-MBPB



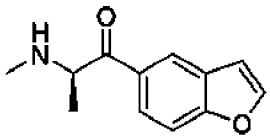
R-6-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

5. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-5-MAPB:



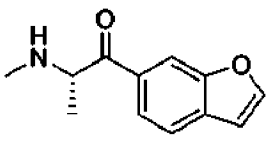
S-Bk-5-MAPB



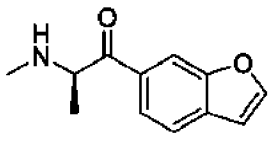
R-Bk-5-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

6. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-6-MAPB:



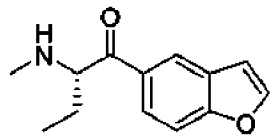
S-Bk-6-MAPB



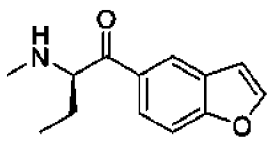
R-Bk-6-MAPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

7. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-5-MBPB:



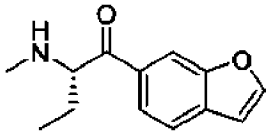
S-Bk-5-MBPB



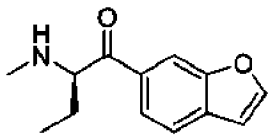
R-Bk-5-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

8. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера 6-Bk-6-MBPB:



S-Bk-6-MBPB



R-Bk-6-MBPB

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанные соли.

9. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, причем смесь производит на человека более значительные энтактогенные эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

10. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая производит на человека более значительные зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

11. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая производит на человека более значительные зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

12. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

13. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

14. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

15. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

16. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

17. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

18. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

19. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

20. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

21. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

22. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

23. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

24. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

25. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-8, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

26. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-25, которая производит более значительный терапевтический эффект эмоциональной открытости, чем соответствующая рацемическая смесь.

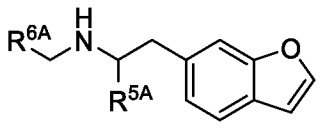
27. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-26, в которой одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

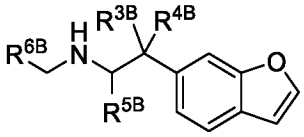
28. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-27, которая является прямым агонистом 5-HT_{1B} и высвобождающим серотонин веществом.

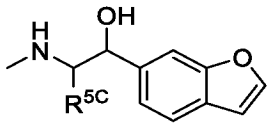
29. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 28, которая также является ингибитором обратного захвата серотонина.

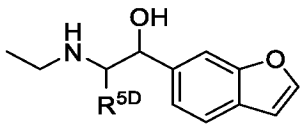
30. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 1-29, которая проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

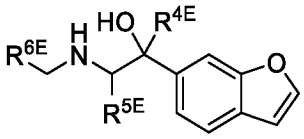
31. Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X:

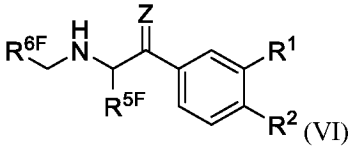

(I)

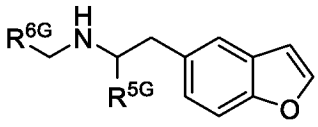

(II)

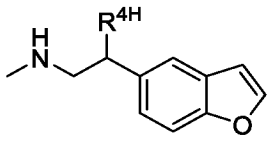

(III)

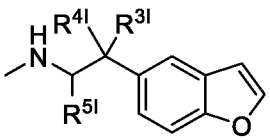

(IV)

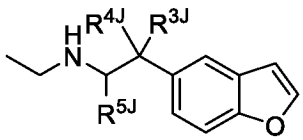

(V)


(VI)


(VII)


(VIII)


(IX)


(X)

или их фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль,

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

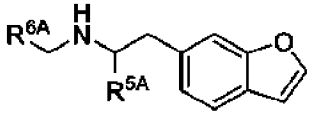
R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

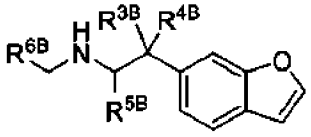
Z выбран из O и CH_2.

32. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы I:


(I)

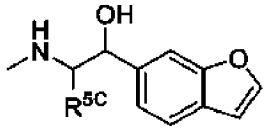
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

33. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы II:


(II)

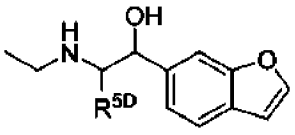
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

34. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы III:


(III)

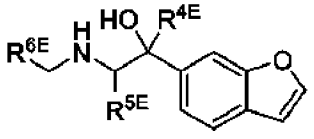
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

35. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы IV:


(IV)

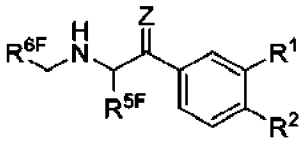
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

36. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы V:


(V)

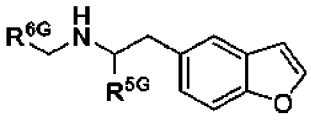
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

37. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VI:


(VI)

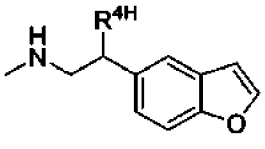
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

38. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VII:


(VII)

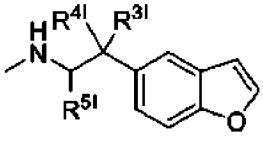
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

39. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы VIII:


(VIII)

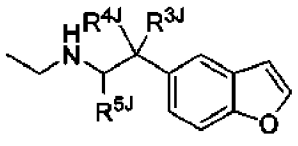
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

40. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы IX:


(IX)

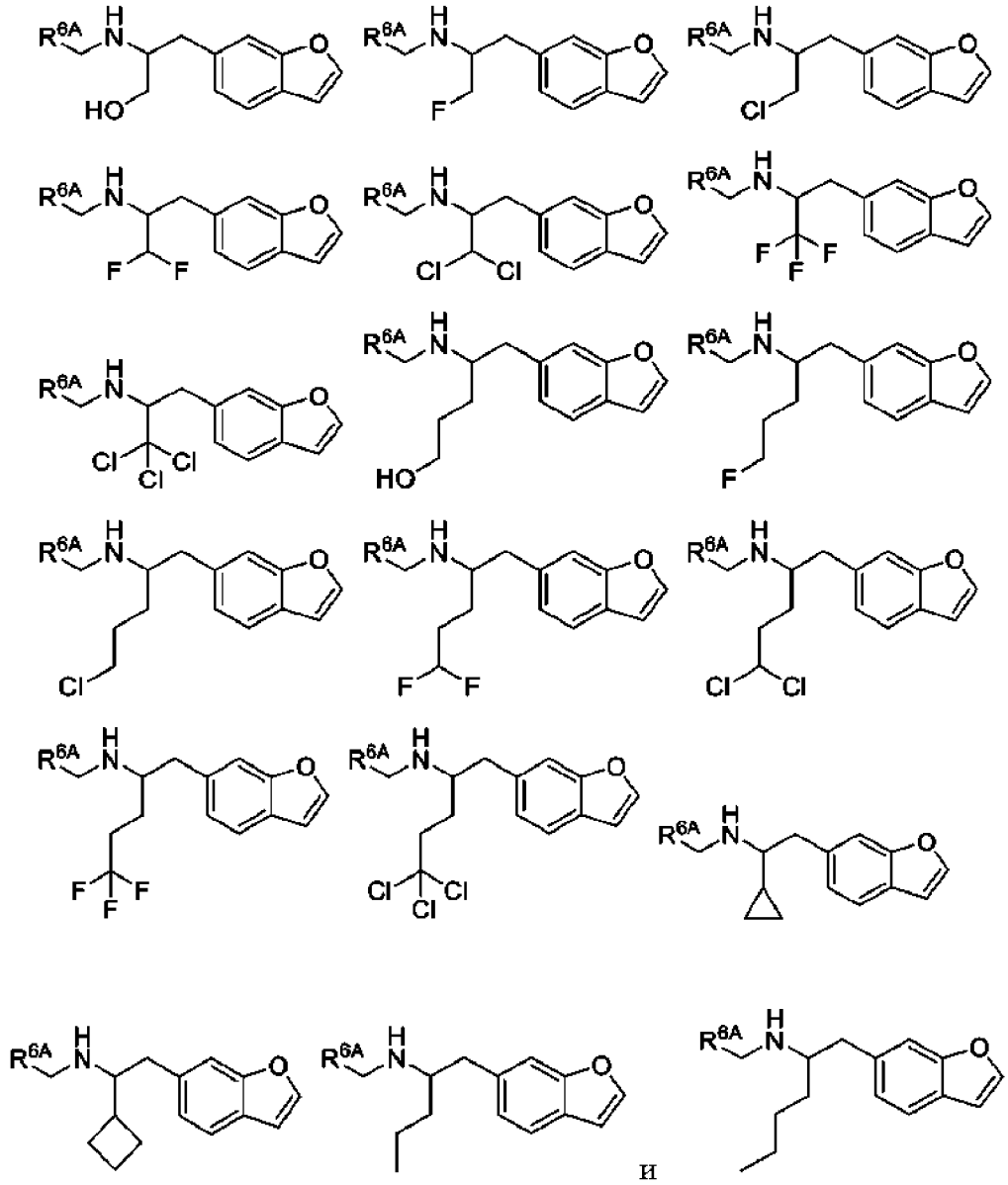
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

41. Соединение по п. 31, причем соединение представляет собой соединение формулы X:


(X)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

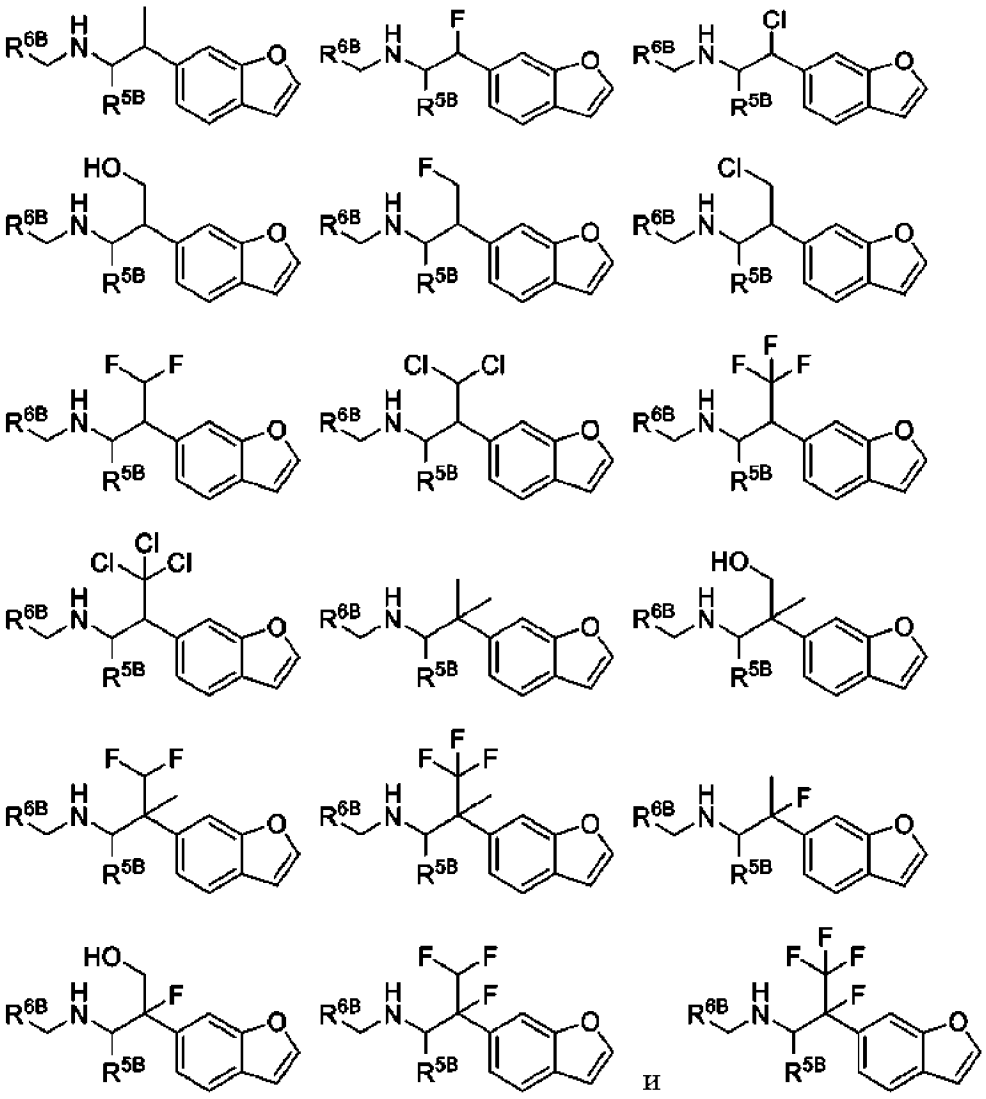
42. Соединение по п. 31 или 32, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

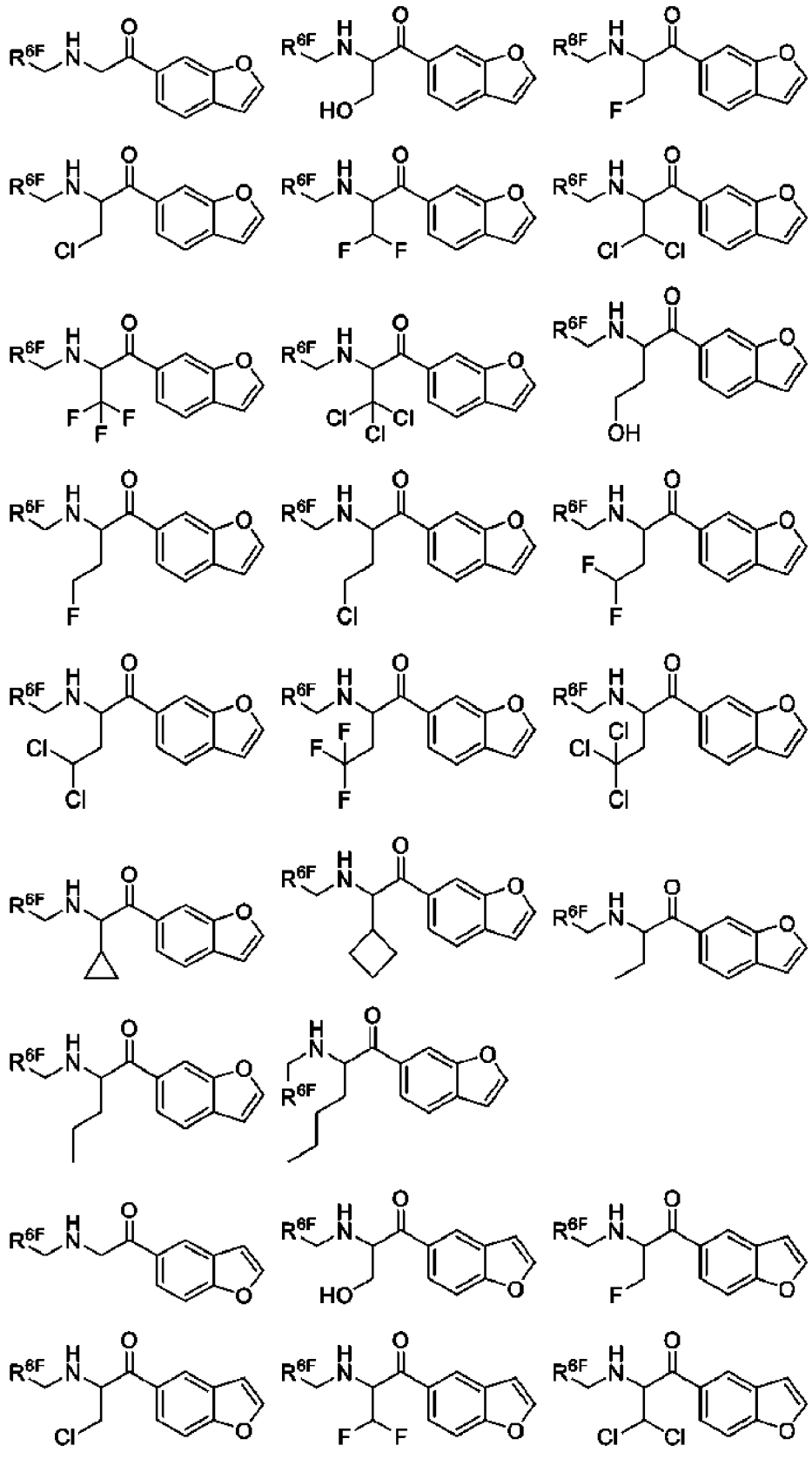
43. Соединение по п. 31 или 33, причем соединение выбрано из следующих:

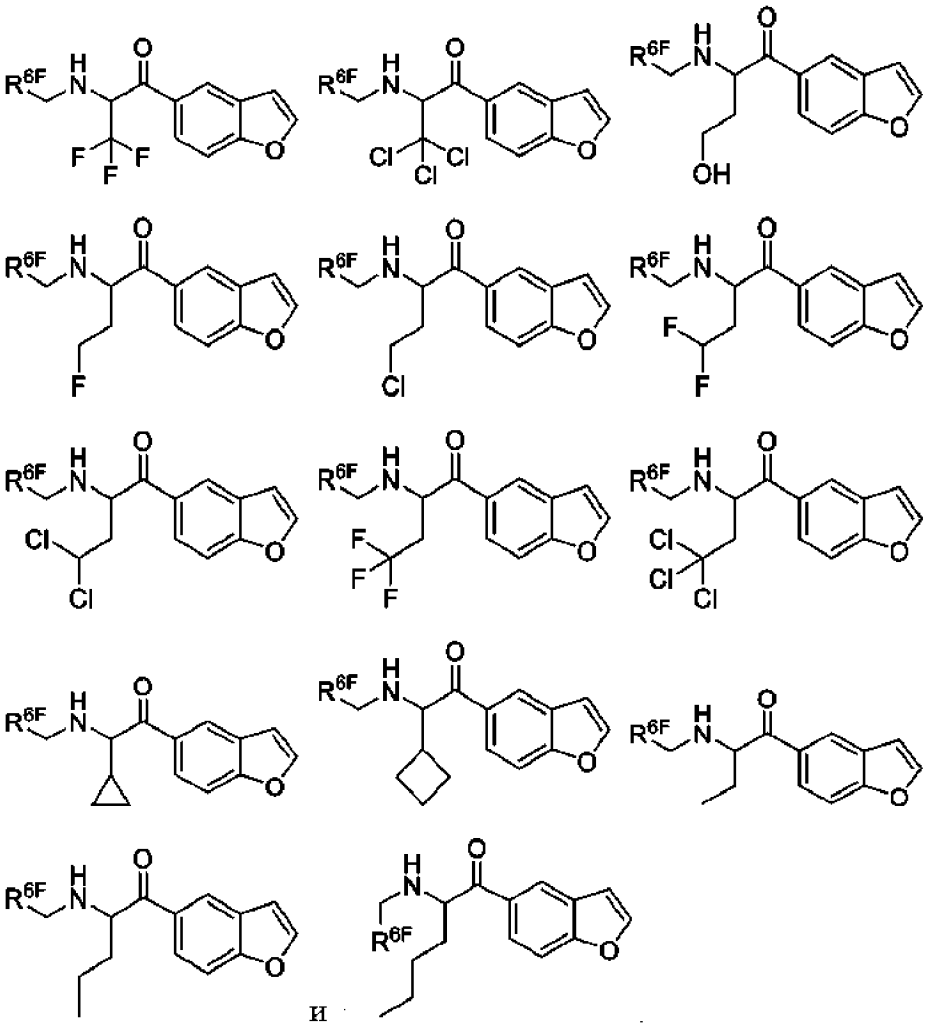


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

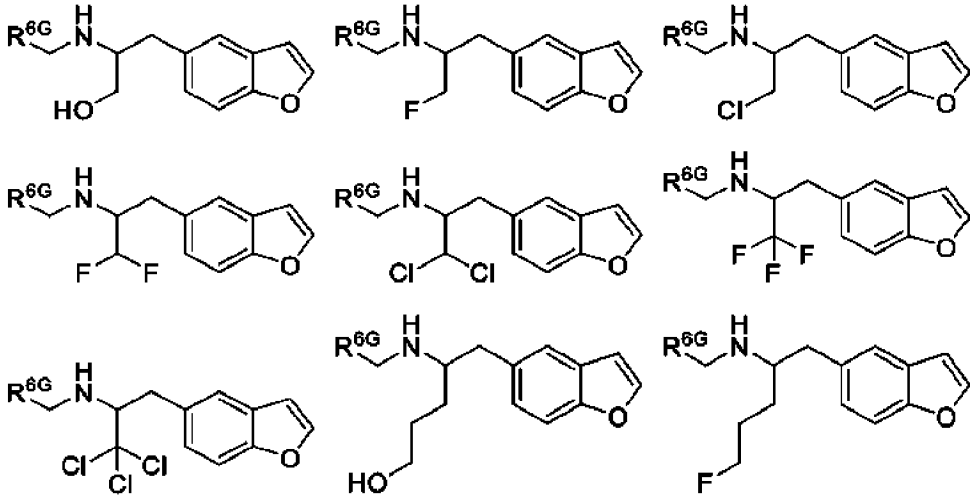
44. Соединение по п. 31 или 37, причем соединение выбрано из следующих:

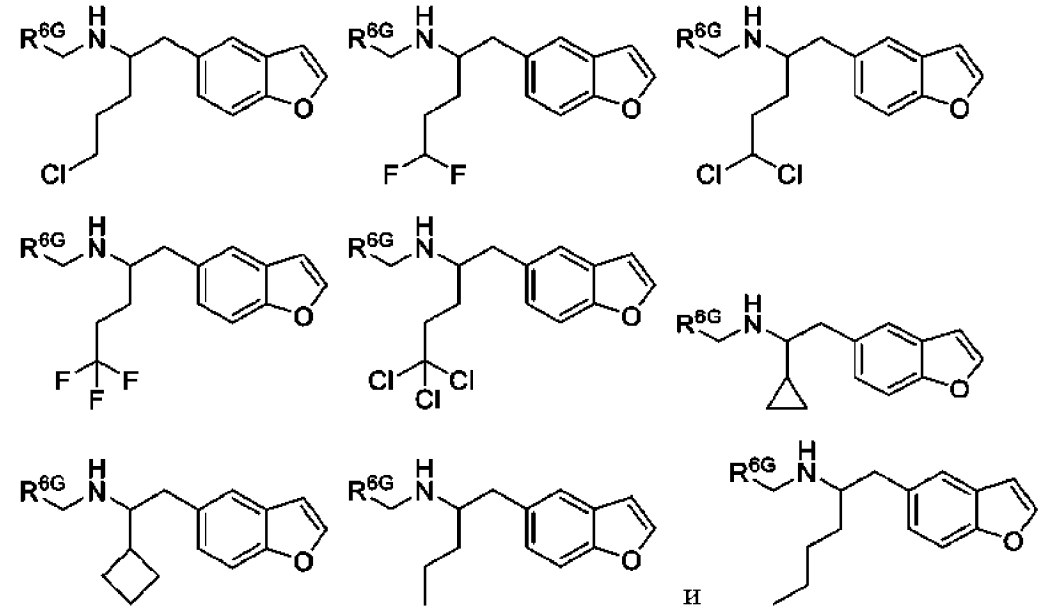




или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

45. Соединение по п. 31 или 38, причем соединение выбрано из следующих:

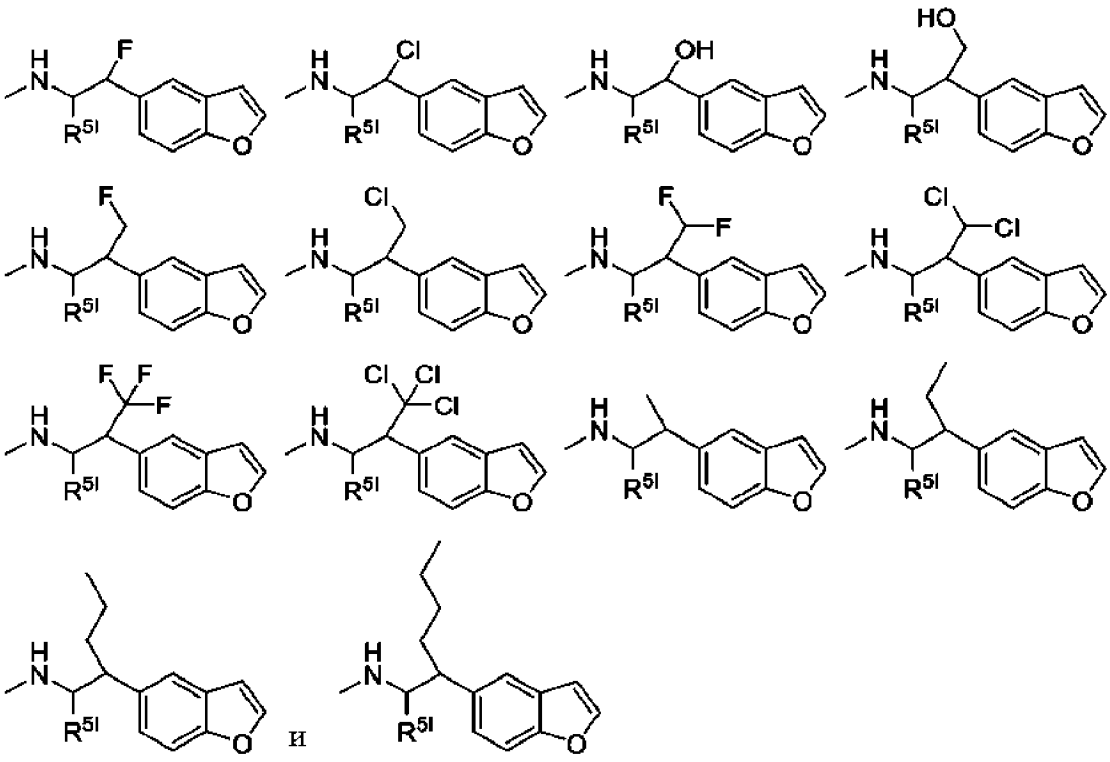




и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

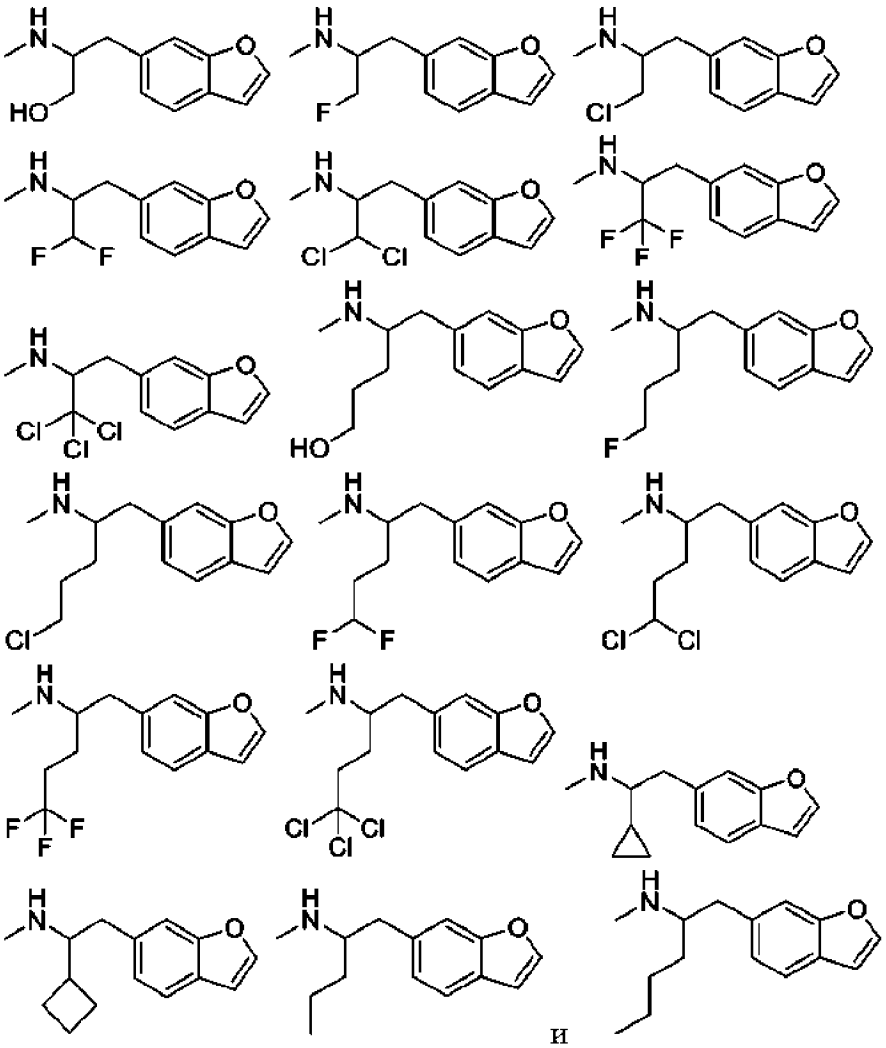
46. Соединение по п. 31 или 40, причем соединение выбрано из следующих:



и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

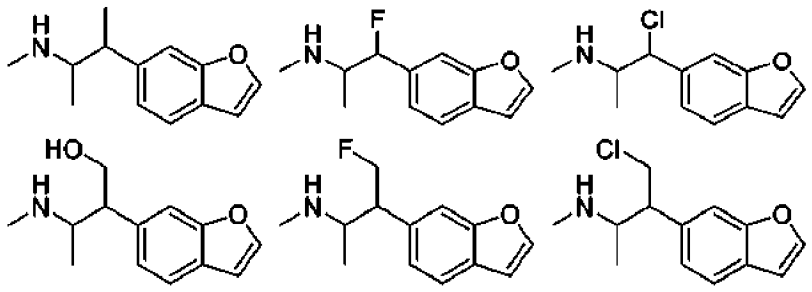
47. Соединение по п. 42, причем соединение выбрано из следующих:

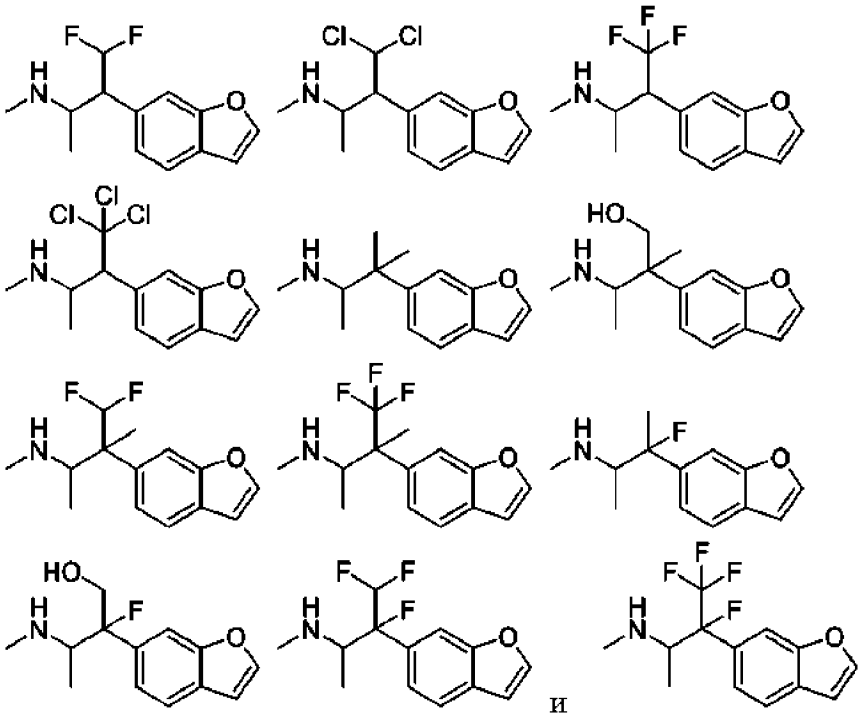


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

48. Соединение по п. 43, причем соединение выбрано из следующих:

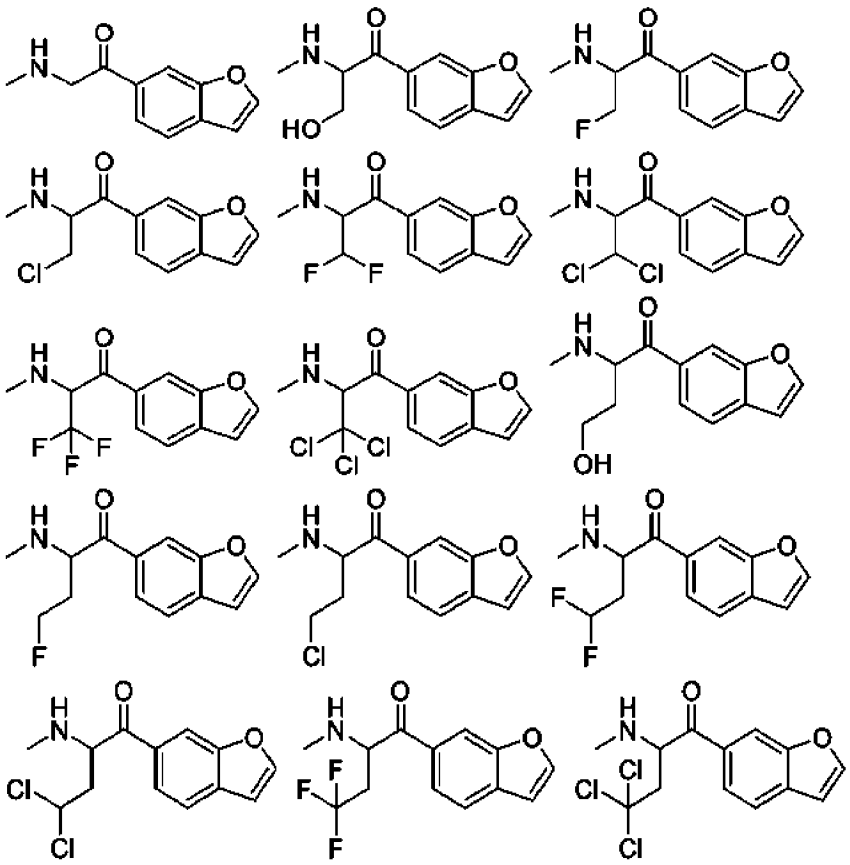


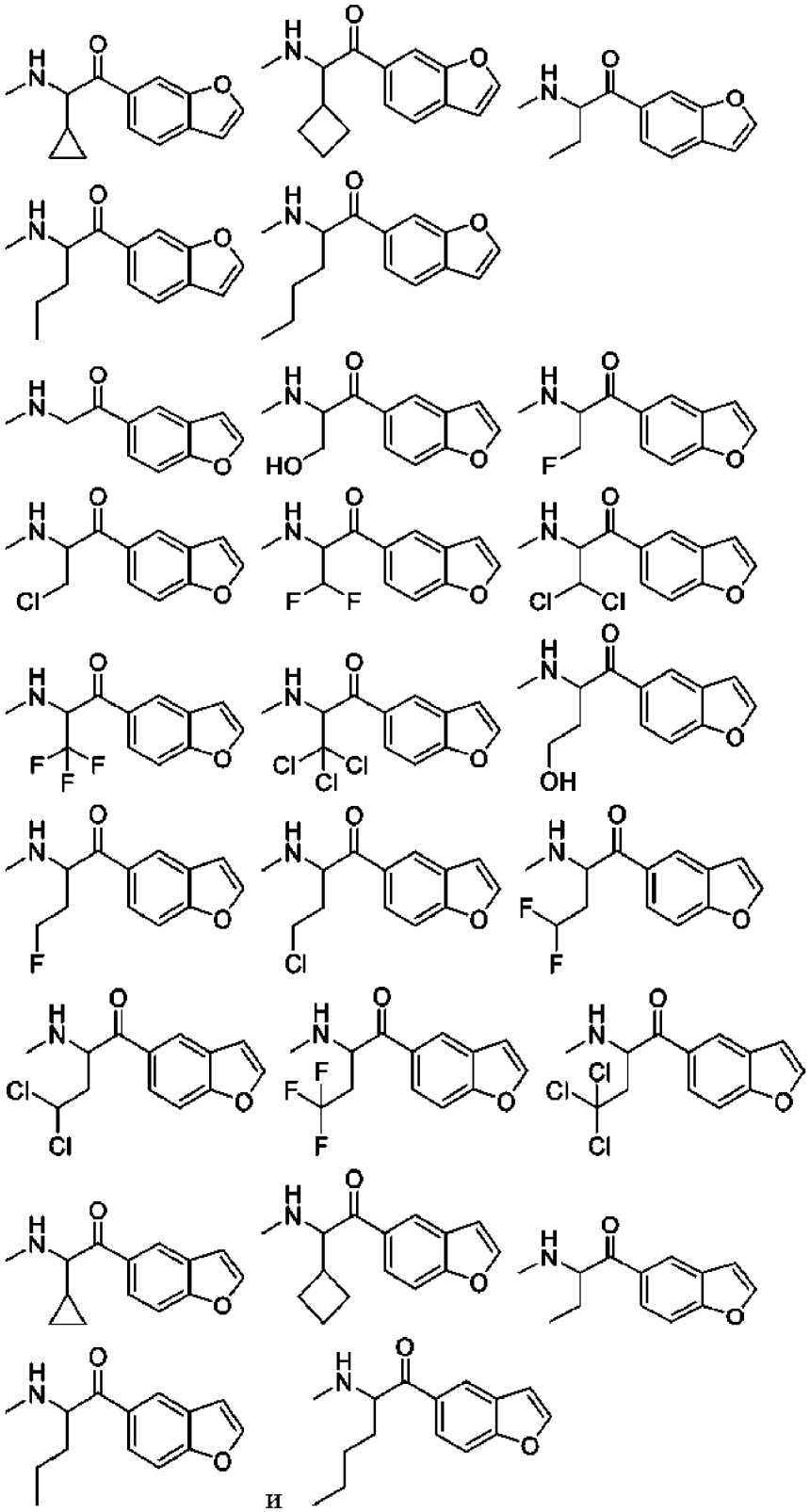


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

49. Соединение по п. 44, причем соединение выбрано из следующих:

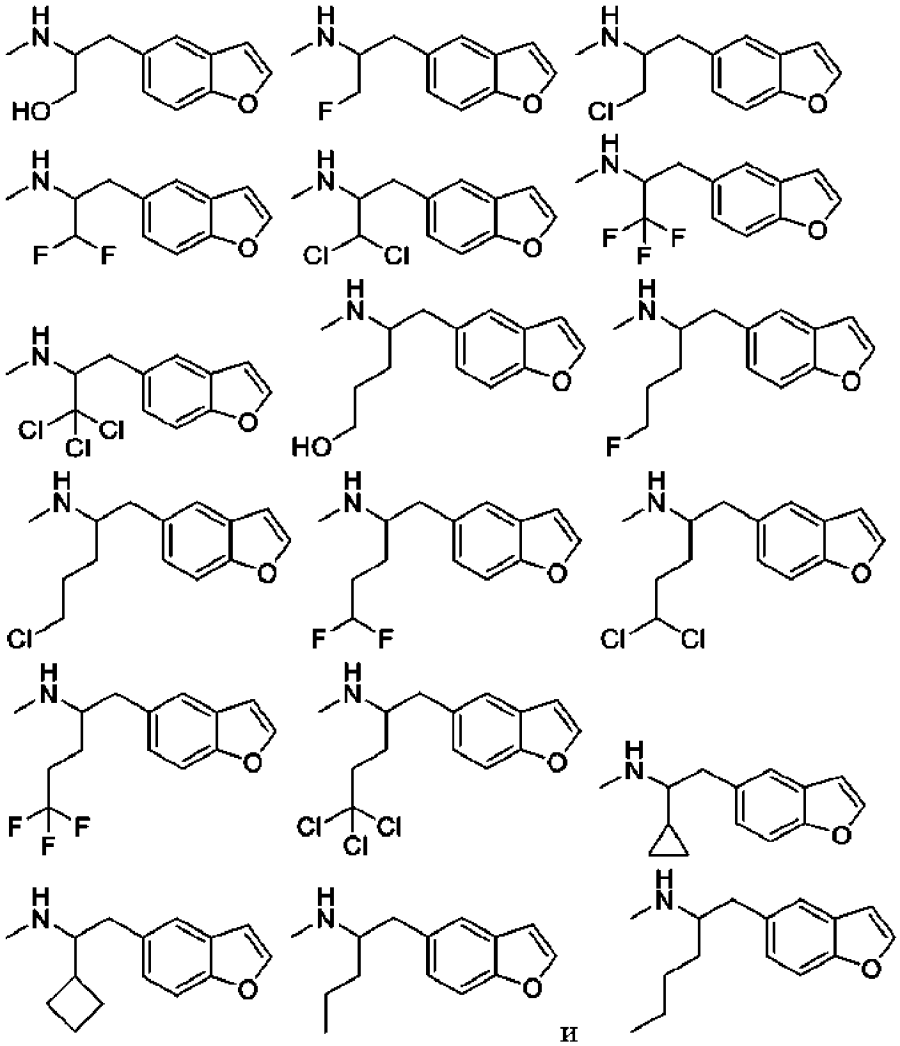




и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

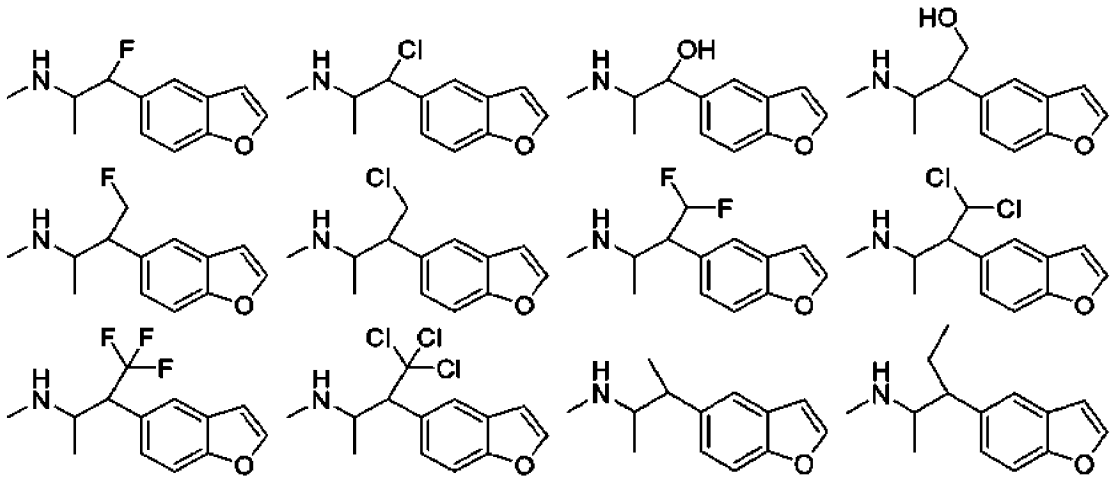
50. Соединение по п. 45, причем соединение выбрано из следующих:

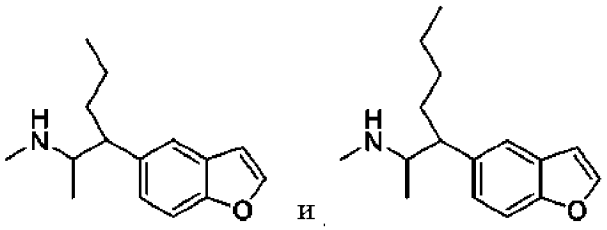


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

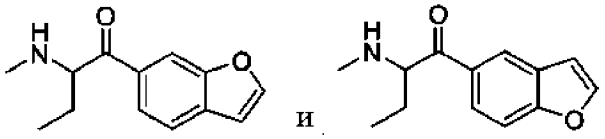
51. Соединение по п. 46, причем соединение выбрано из следующих:





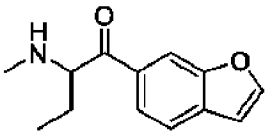
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

52. Соединение по п. 31 или 37, причем соединение выбрано из следующих:



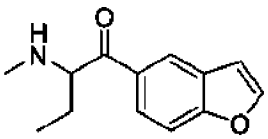
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

53. Соединение по любому из пп. 31, 37, или 52, причем соединение имеет следующую структуру:



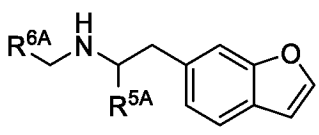
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

54. Соединение по любому из пп. 31, 37, или 52, причем соединение имеет следующую структуру:

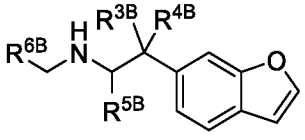


или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

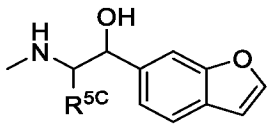
55. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X:



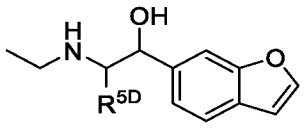
(I)



(II)

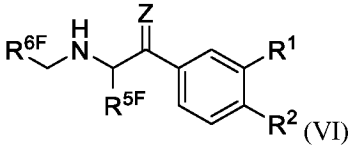


(III)

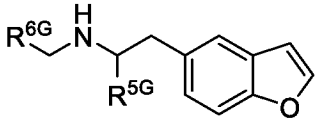


(IV)

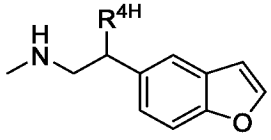
(V)



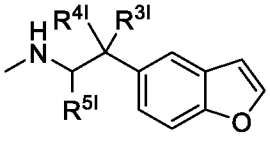
(VI)



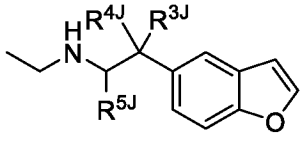
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3B} и R^{4B} независимо выбраны из -H, -X, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3B} и R^{4B} не представляет собой -H;

R^{3I} и R^{4I} независимо выбраны из -H, -X, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$ и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I} и R^{4I} не представляет собой -H;

R^{3J} и R^{4J} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4E} выбран из C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$;

R^{4H} выбран из -X, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2X$ и $-CHX_2$;

R^{5A} и R^{5G} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила, когда R^{5A} представляет собой C_2-алкил или H, R^{6A} не представляет собой -H, и когда R^{5G} представляет собой -H или C_2-алкил, R^{6G} не представляет собой -H;

R^{5B} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила;

R^{5C} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5D}, R^{5E}, R^{5F} и R^{5J} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, когда R^{5F} представляет собой -H или C_1-алкил, R^{6F} не может представлять собой -H, и когда R^{5J} представляет собой C_1-алкил, по меньшей мере один из R^{3J} и R^{4J} не представляет собой H;

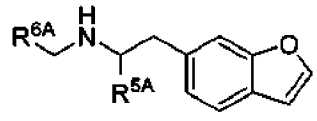
R^{5I} выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила, причем по меньшей мере один из R^{3I}, R^{4I} и R^{5I} не представляет собой C_1-алкил;

R^{6A}, R^{6B}, R^{6E}, R^{6F} и R^{6G} независимо выбраны из -H и $-CH_3$;

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br; и

Z выбран из O и CH_2.

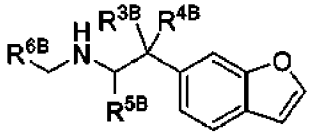
56. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

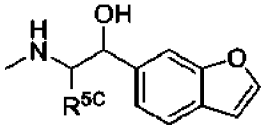
57. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

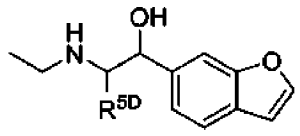
58. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы III:



(III)

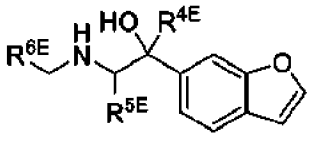
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

59. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы IV:


(IV)

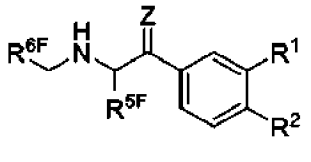
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

60. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы V:


(V)

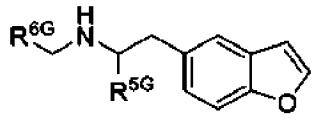
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

61. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VI:


(VI)

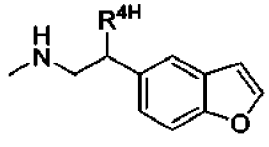
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

62. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VII:


(VII)

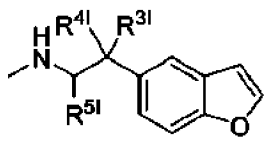
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

63. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы VIII:


(VIII)

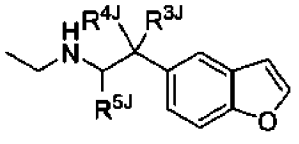
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

64. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы IX:


(IX)

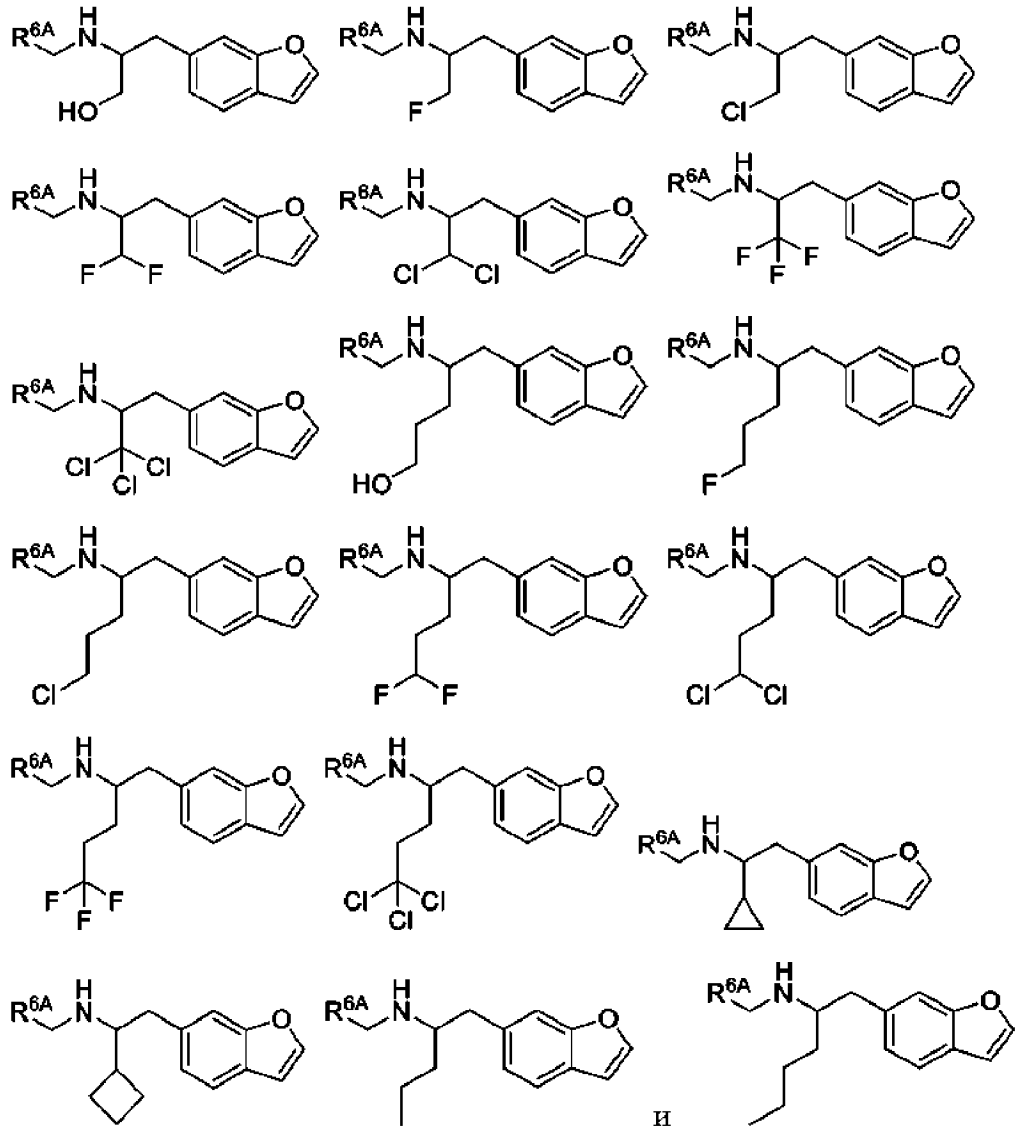
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

65. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55, причем соединение представляет собой соединение формулы X:


(X)

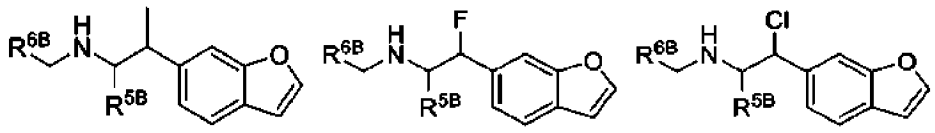
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

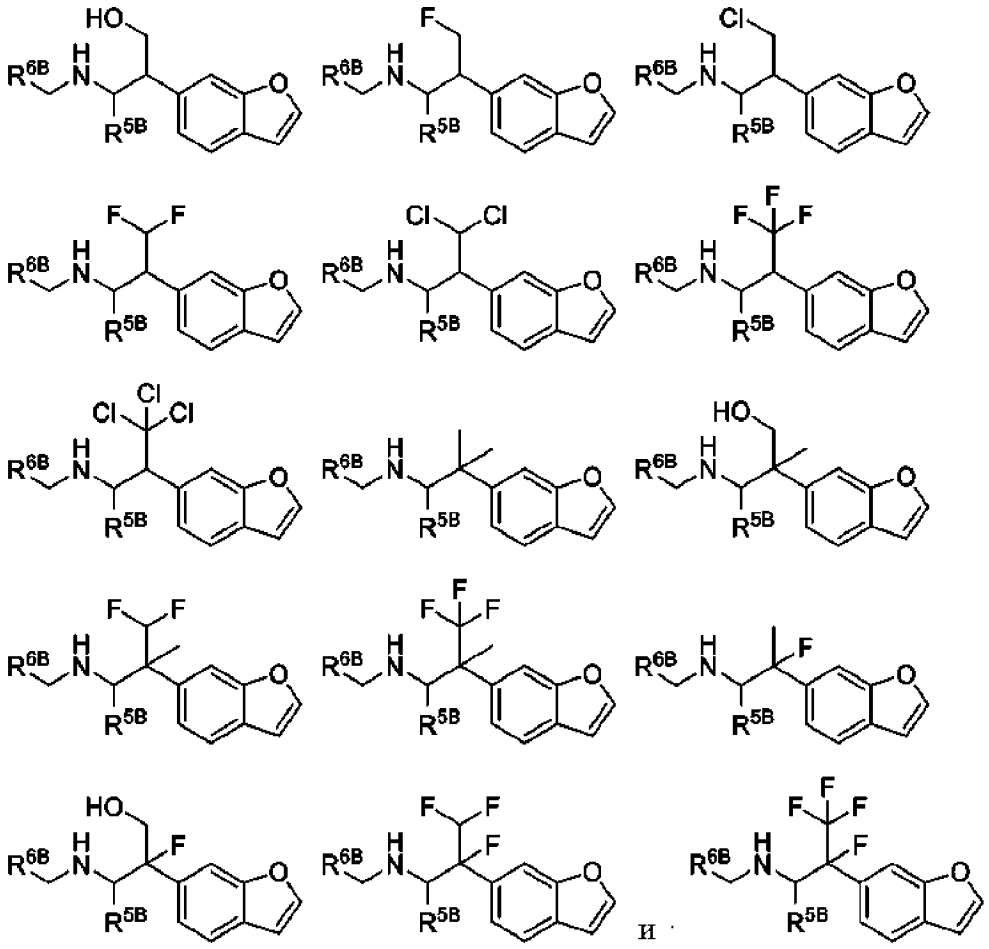
66. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 56, причем соединение выбрано из следующих:


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

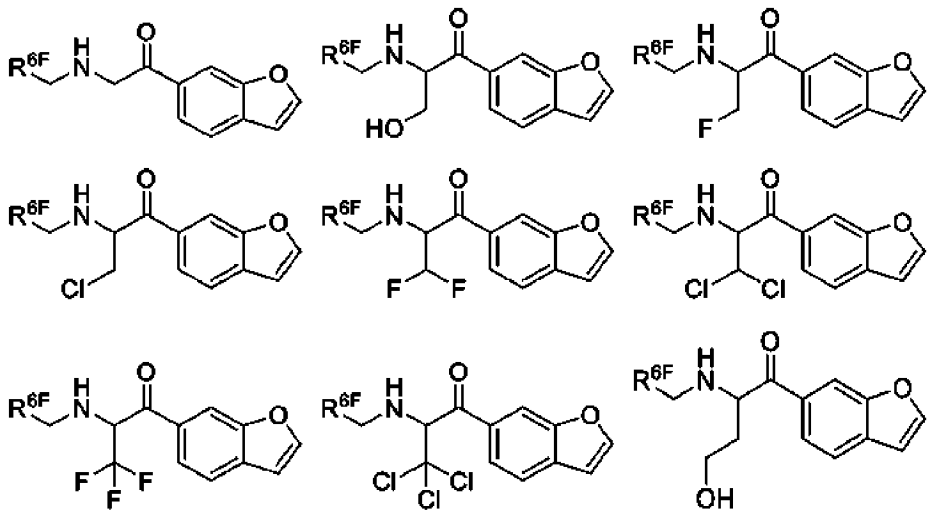
67. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 57, причем соединение выбрано из следующих:

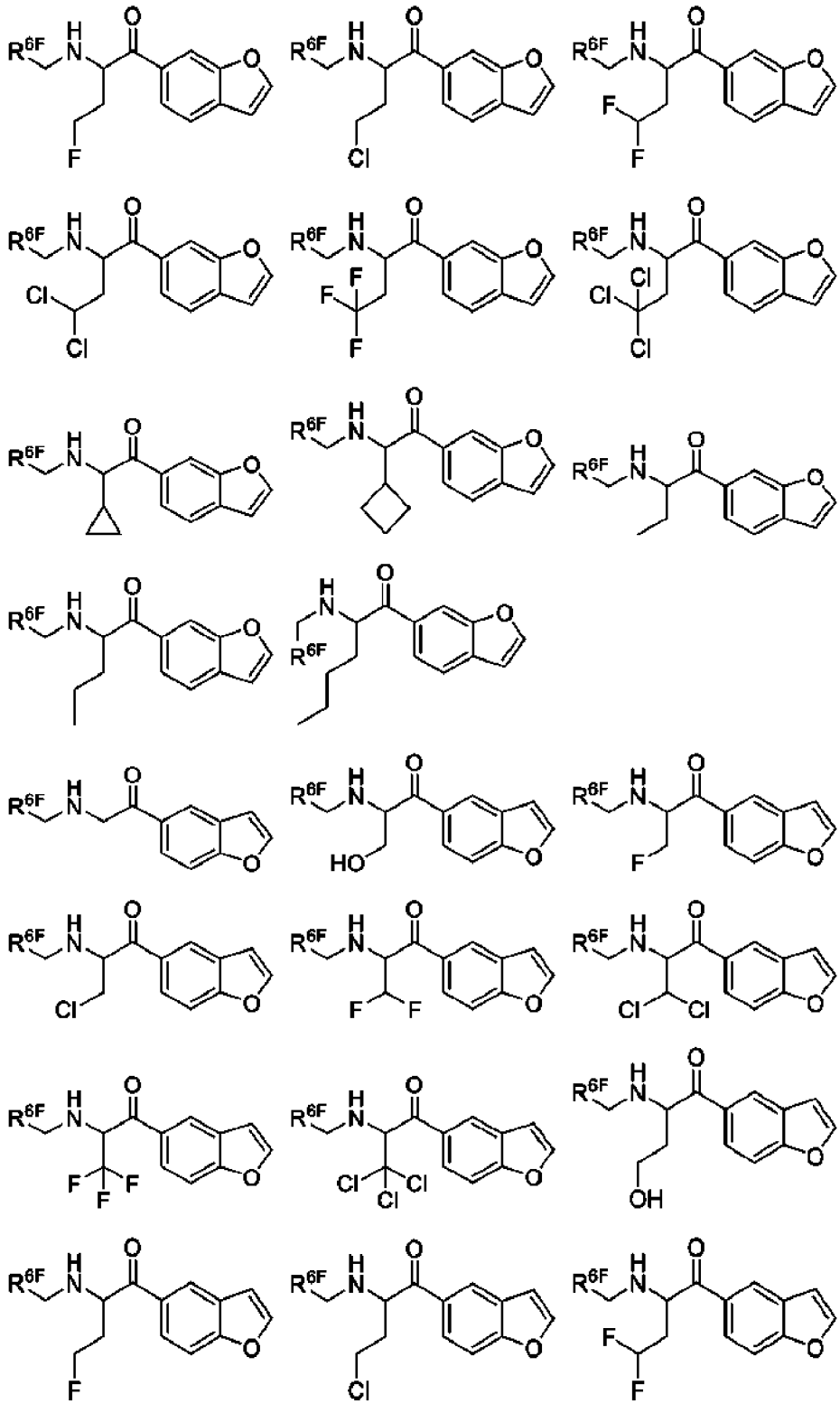


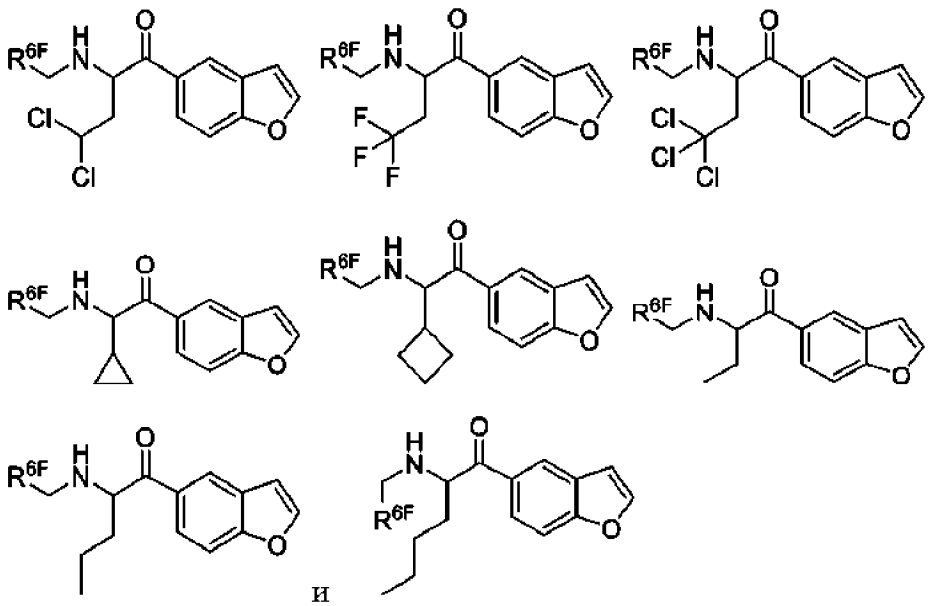


или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

68. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 61, причем соединение выбрано из следующих:



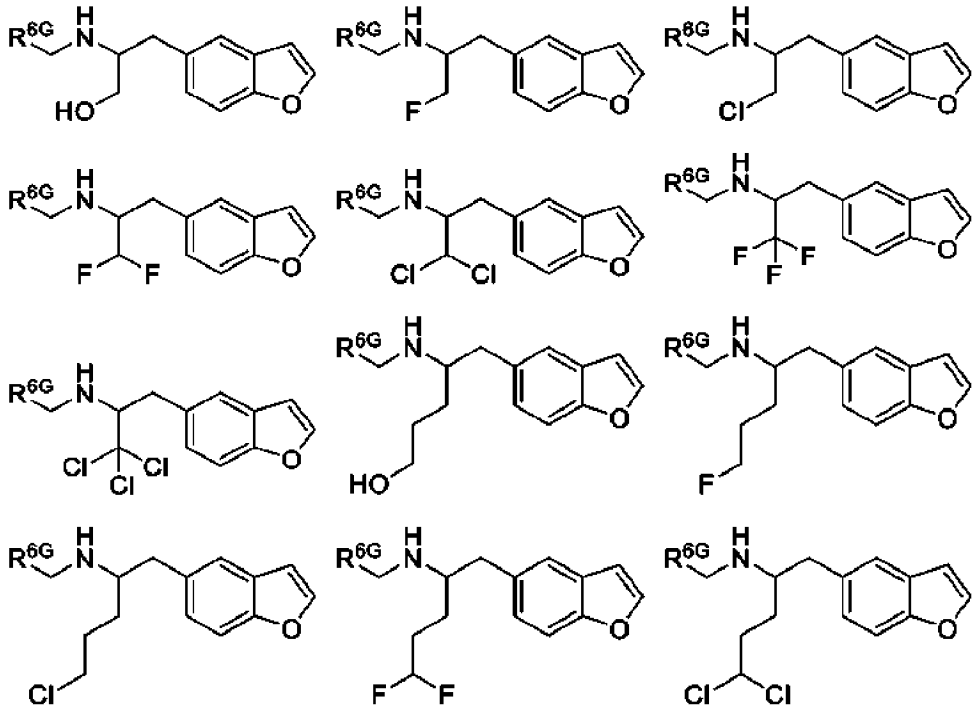


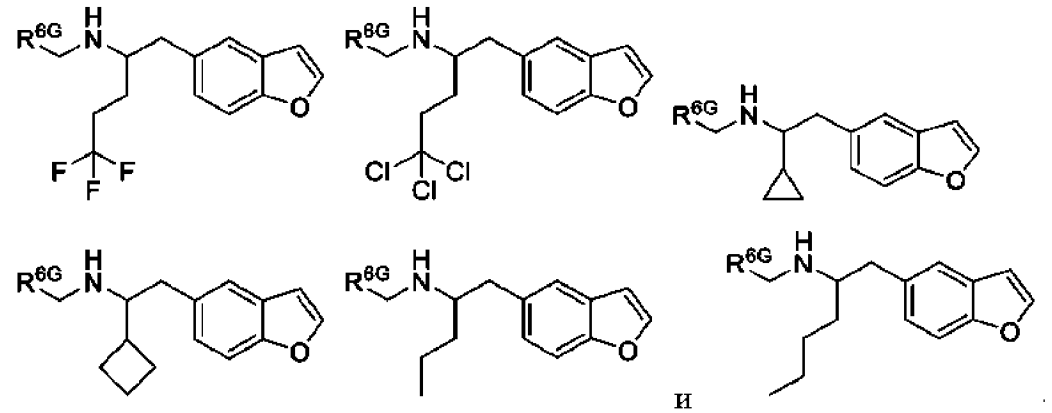


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

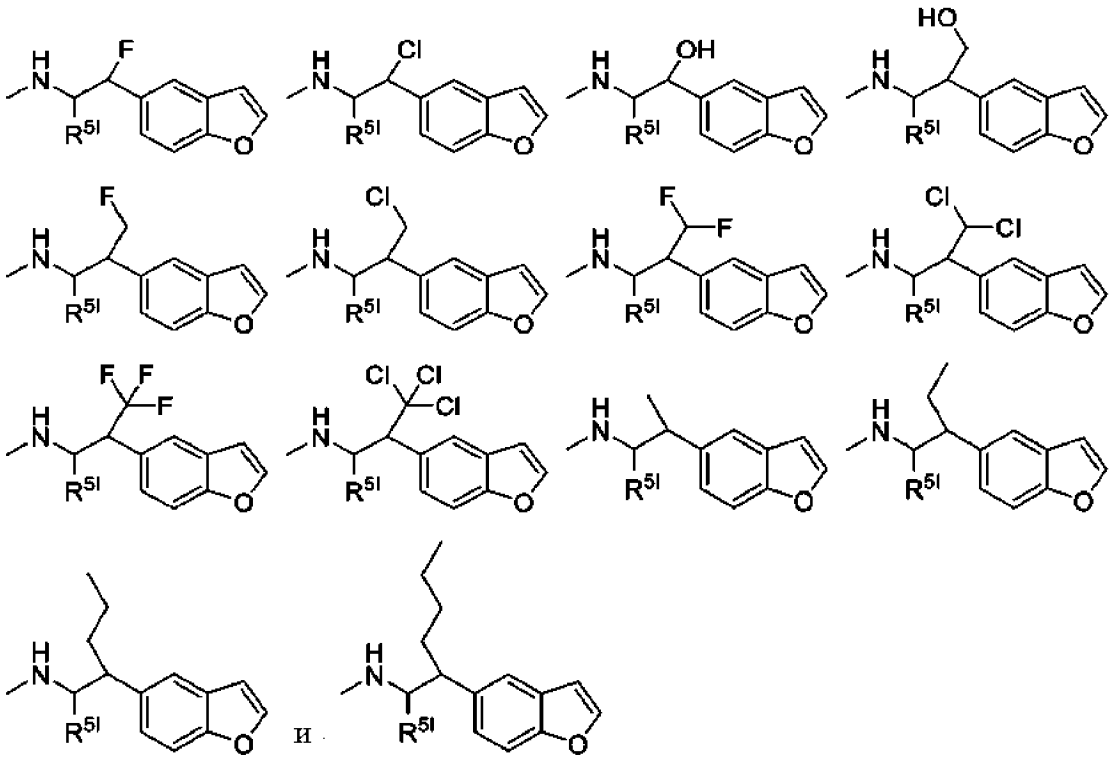
69. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 62, причем соединение выбрано из следующих:





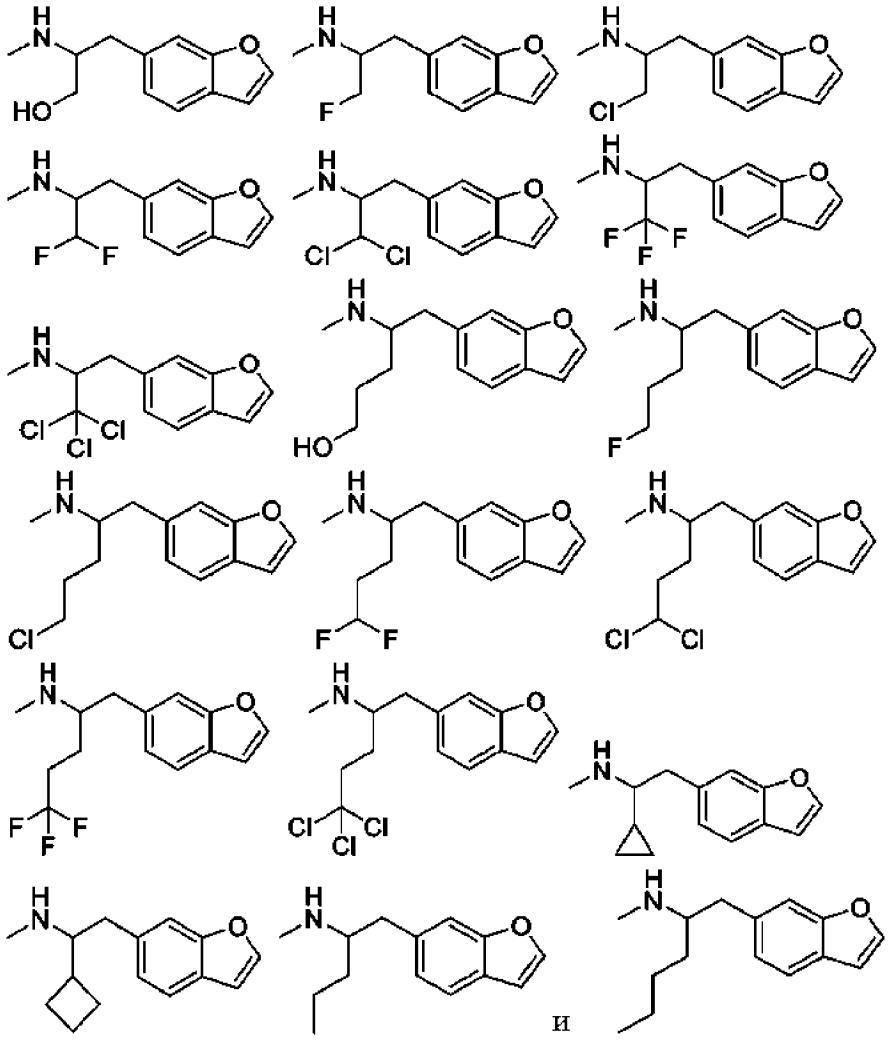
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

70. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 64, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

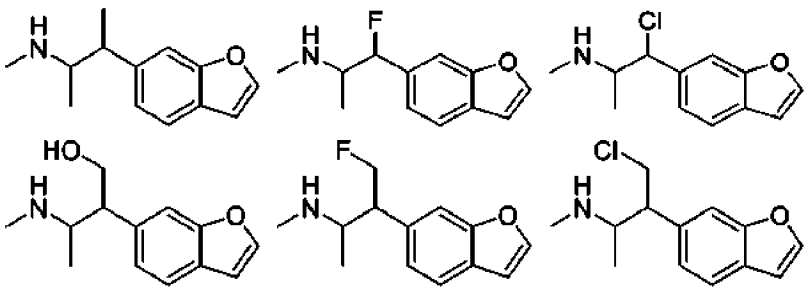
71. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 66, причем соединение выбрано из следующих:

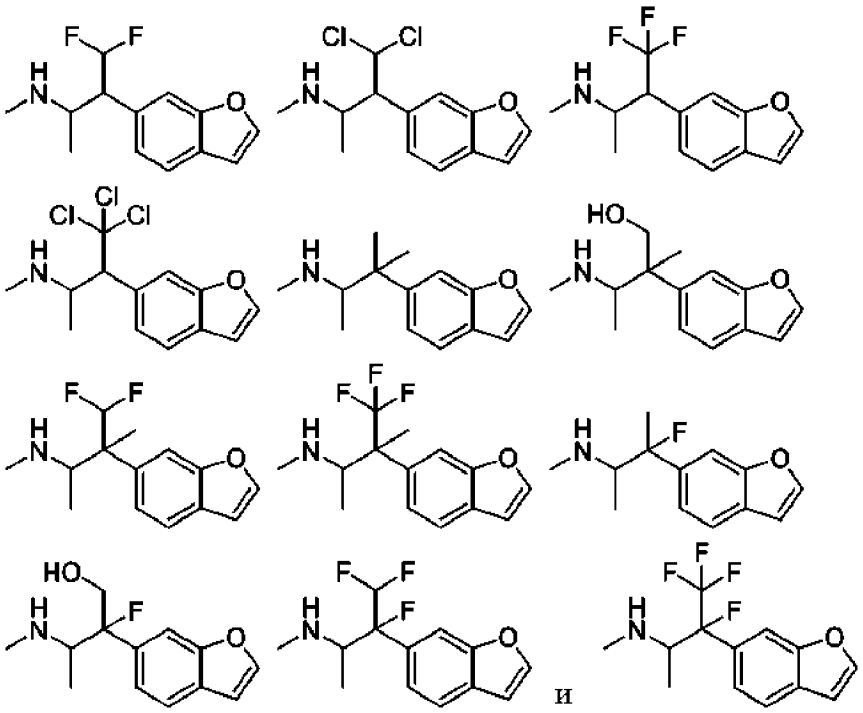


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

72. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 67, причем соединение выбрано из следующих:

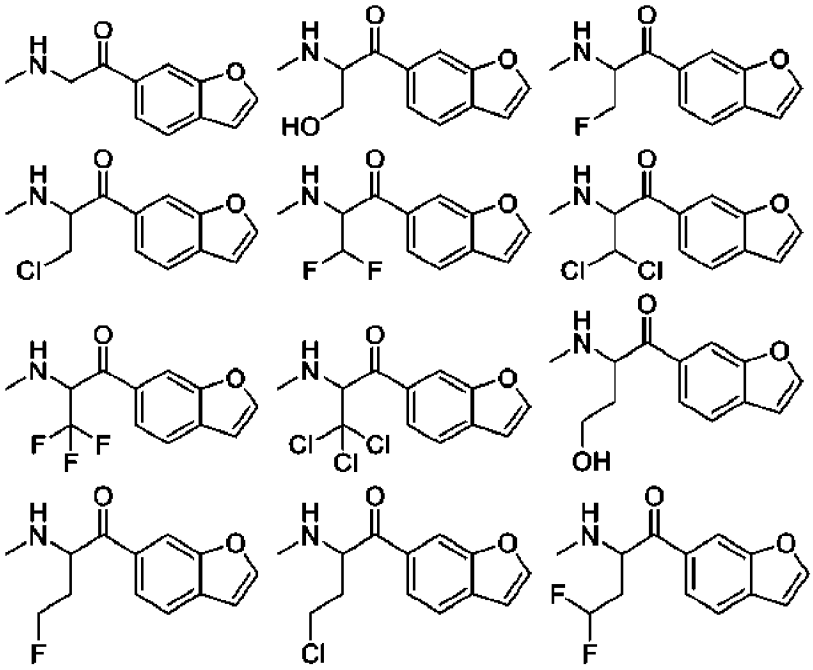


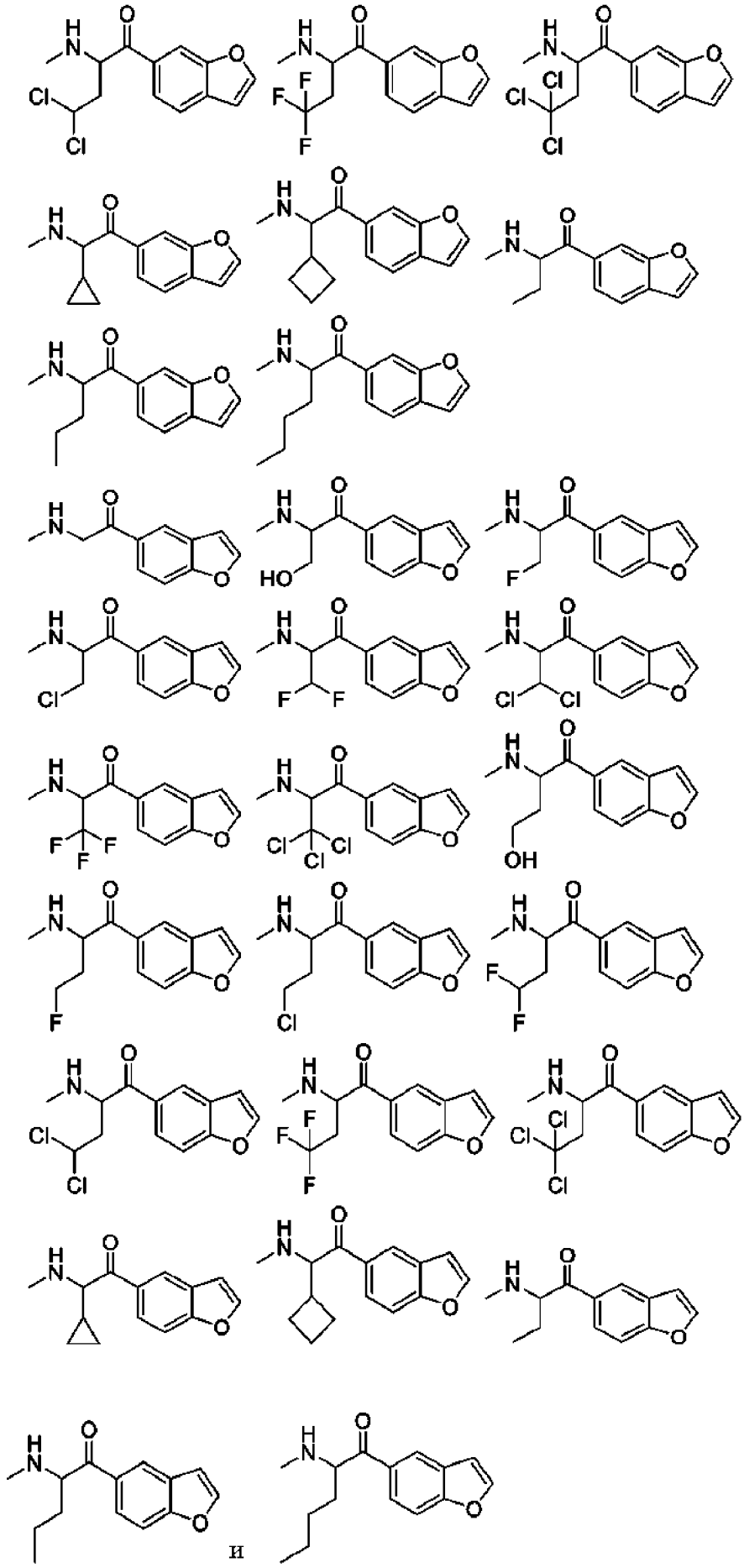


и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

73. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 68, причем соединение выбрано из следующих:

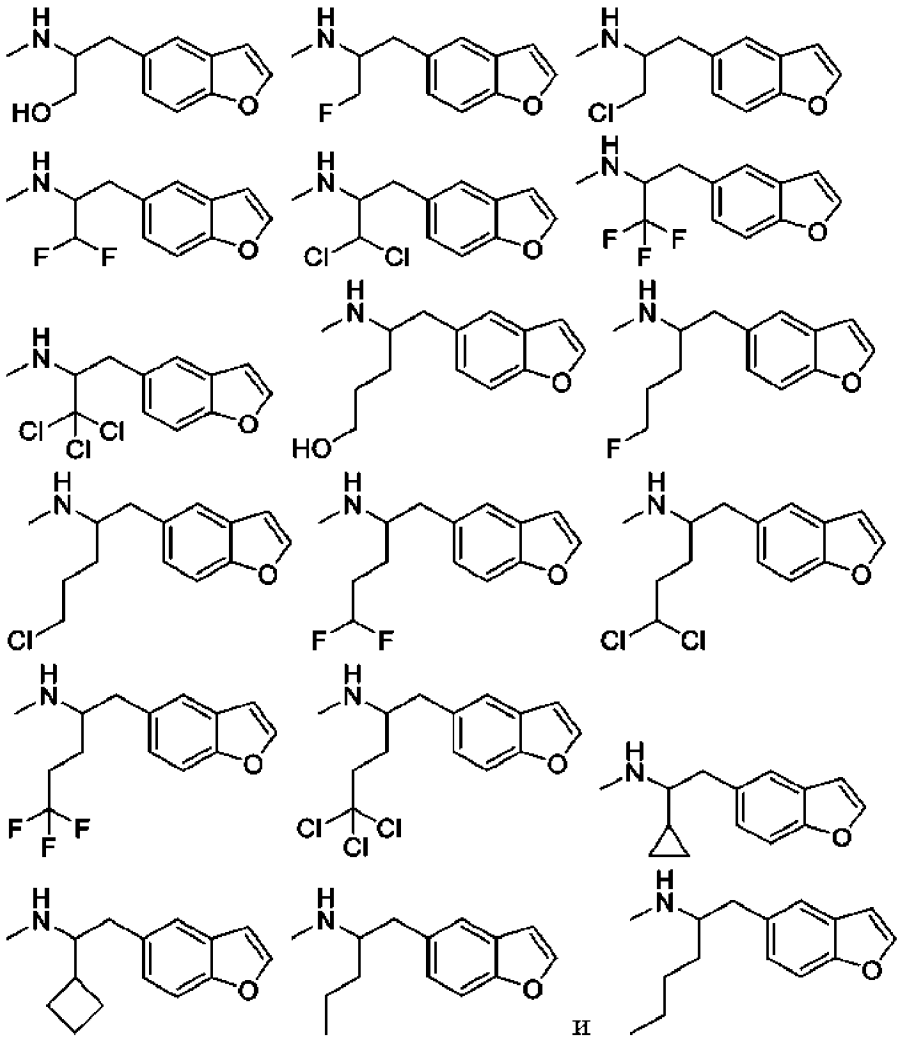




и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

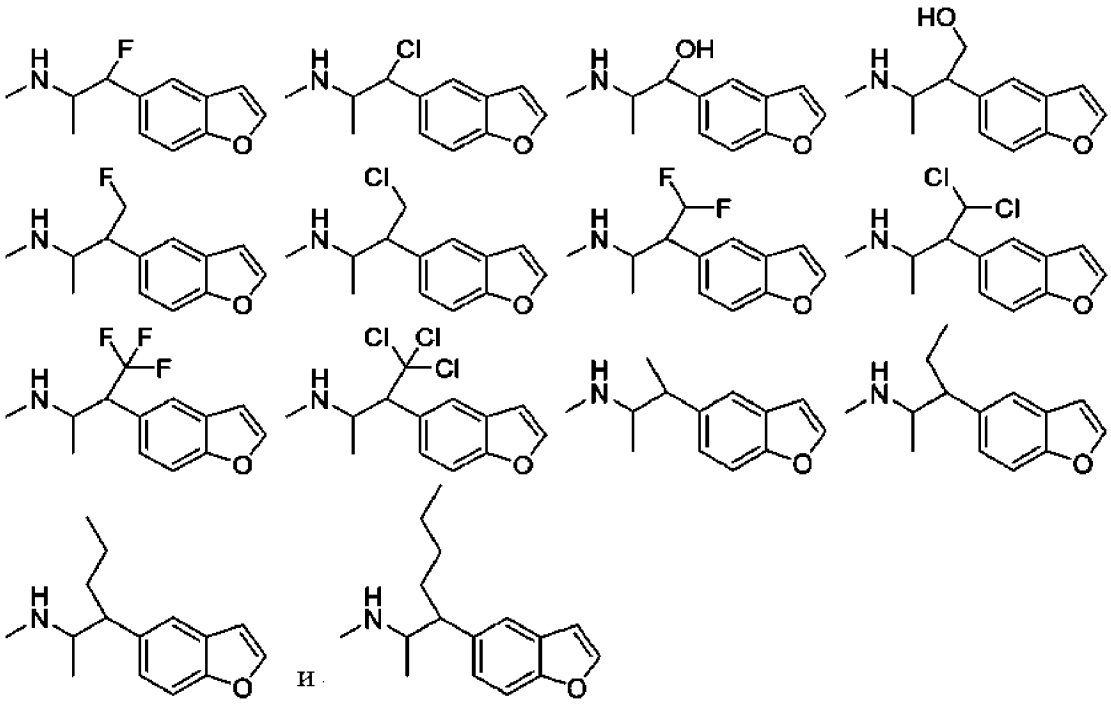
74. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 69, причем соединение выбрано из следующих:



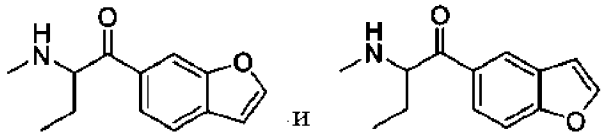
и

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

75. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 70, причем соединение выбрано из следующих:

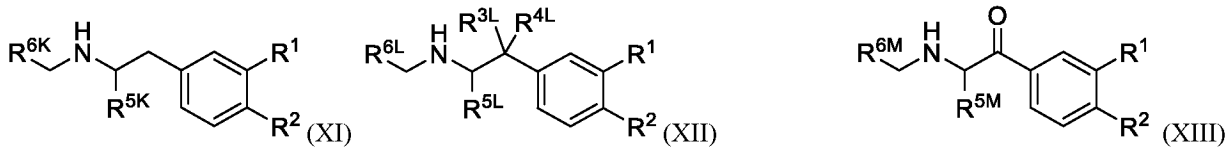


76. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 55 или 61, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

77. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII:



причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

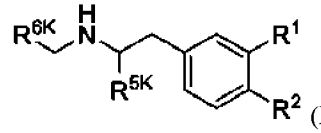
R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

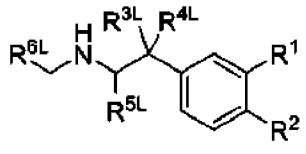
X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

78. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XI


(XI)

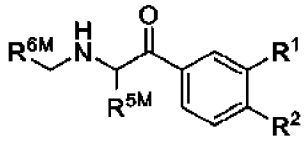
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

79. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XII


(XII)

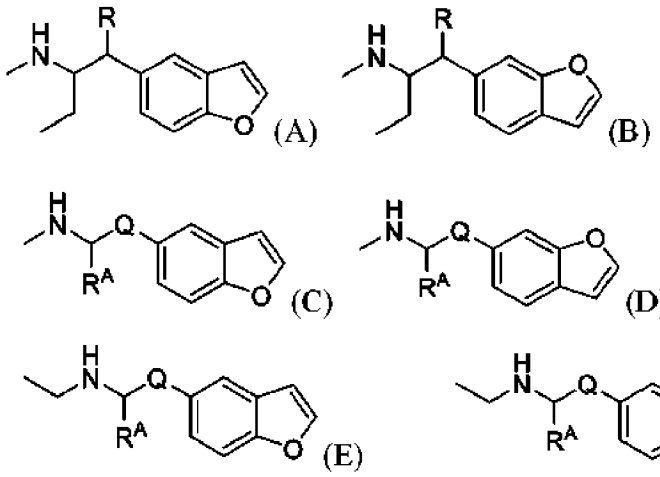
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

80. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 77, причем соединение представляет собой соединение формулы XIII


(XIII)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

81. Энантиомерно обогащенная смесь S-энантиомера и R-энантиомера соединения формулы A, формулы B, формулы C, формулы D, формулы E или формулы F:


(A) (B) (C) (D) (E) (F)

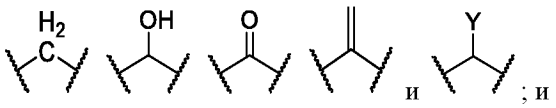
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль,

причем:

R представляет собой водород или гидроксил;

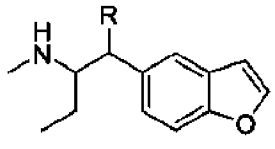
R^A представляет собой $-CH_3$, $-CH_2Y$, $-CHY_2$, $-CY_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CHY_2$, $-CH_2CY_3$, $-CH_2OH$, или $-CH_2CH_2OH$;

Q выбран из:


и ; и

Y представляет собой галоген.

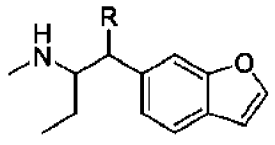
82. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы A



(A)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

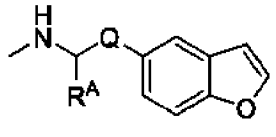
83. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы B



(B)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

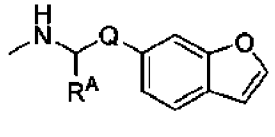
84. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы C



(C)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

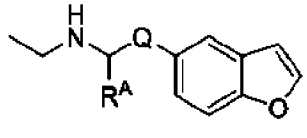
85. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы D



(D)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

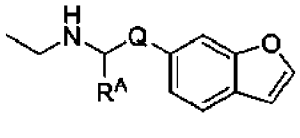
86. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы E



(E)

или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

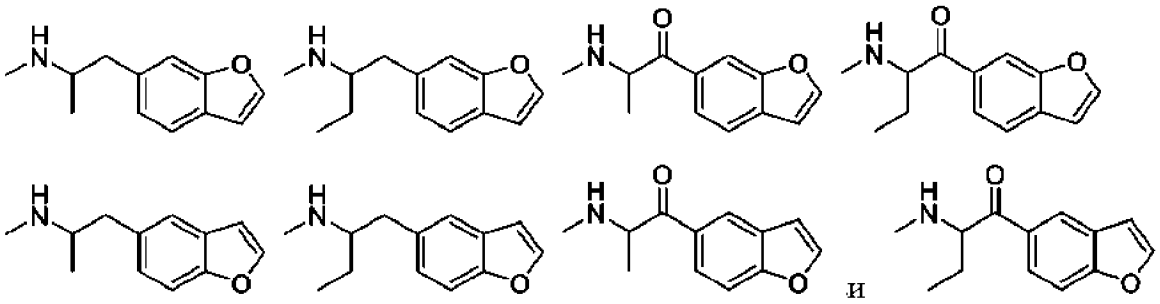
87. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение представляет собой соединение формулы F



(F)

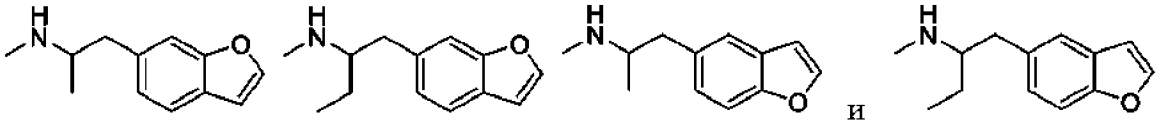
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

88. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81, причем соединение выбрано из следующих:



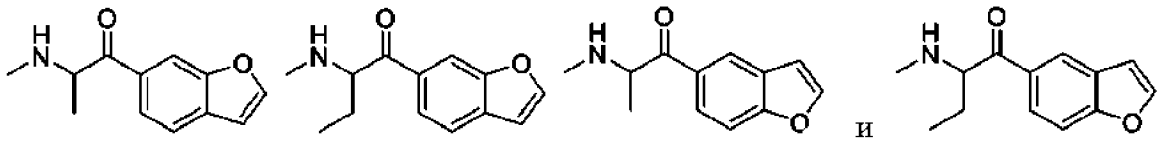
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

89. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



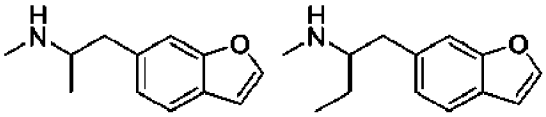
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

90. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



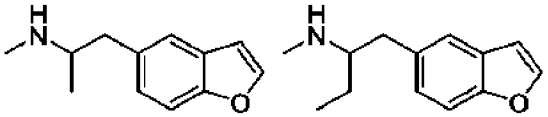
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

91. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



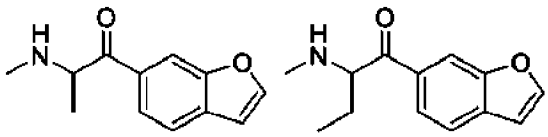
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

92. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение представляет собой:



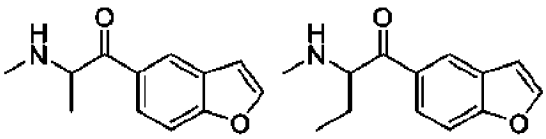
или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

93. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение выбрано из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

94. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 81 или 88, причем соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль.

95. Соединение по любому из пп. 31-54, причем соединение производит энтактогенные эффекты на человека.

96. Соединение по любому из пп. 31-54, причем соединение производит зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты на человека.

97. Соединение по любому из пп. 31-54, причем соединение производит зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты на человека.

98. Соединение по любому из пп. 31-54, причем соединение усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

99. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

100. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

101. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

102. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

103. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

104. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

105. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

106. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

107. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

108. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

109. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

110. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

111. Соединение по любому из пп. 31-54 в энантиомерно обогащенной форме, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

112. Соединение по любому из пп. 31-54 или 95-111, которое производит терапевтический эффект эмоциональной открытости.

113. Соединение по любому из пп. 31-54 или 95-112, в котором одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

114. Соединение по любому из пп. 31-54 или 95-113, которое является прямым агонистом 5-HT_{1B} и высвобождающим серотонин веществом.

115. Соединение по п. 114, которое также является ингибитором обратного захвата серотонина.

116. Соединение по любому из пп. 31-54 или 95-115, которая проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

117. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, в котором смесь производит на человека более значительные энтактогенные эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь.

118. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая производит более значительные зависимые от никотиновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь на человека.

119. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая производит более значительные зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты, чем соответствующая рацемическая смесь на человека.

120. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая усиливает зависимые от серотониновых рецепторов терапевтические эффекты и ослабляет никотиновые эффекты или дофаминергические эффекты на человека.

121. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет галлюциногенный эффект по сравнению с рацематом.

122. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет нежелательный психоактивный эффект по сравнению с рацематом.

123. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет физиологический эффект по сравнению с рацематом.

124. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет токсический эффект по сравнению с рацематом.

125. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит энантиомеры в балансе, который ослабляет аддиктивный потенциал по сравнению с рацематом.

126. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 60% S-энантиомера.

127. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 70% S-энантиомера.

128. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 80% S-энантиомера.

129. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 90% S-энантиомера.

130. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 60% R-энантиомера.

131. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 70% R-энантиомера.

132. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 80% R-энантиомера.

133. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94, которая содержит по меньшей мере около 90% R-энантиомера.

134. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94 или 117-133, которая производит более значительный терапевтический эффект эмоциональной открытости, чем соответствующая рацемическая смесь.

135. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94 или 117-134, в котором одна или несколько фармацевтически приемлемых солей выбраны из гидрохлорида, сульфата, аспартата, сахарата, фосфата, оксалата, ацетата, соли с анионом аминокислоты, глюконата, малеата, малата, цитрата, мезилата, нитрата или тартрата, или их смеси.

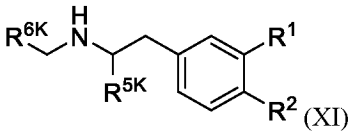
136. Энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 55-94 или 117-135, которая является прямым агонистом 5-HT_{1B} и высвобождающим серотонин веществом.

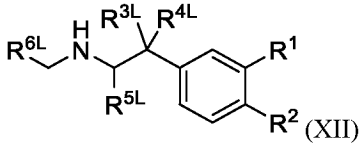
137. Энантиомерно обогащенная смесь по п. 136, которая также является ингибитором обратного захвата серотонина.

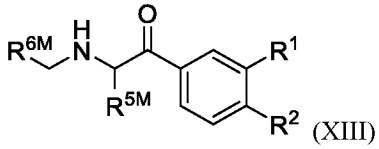
138. Энантиомерно обогащенная смесь по пп. 55-94 или 117-137, которая проявляет минимальный или нулевой агонизм по отношению к 5-HT_{2A}.

139. Способ лечения расстройства центральной нервной системы, включающий введение эффективного количества энантиомерно обогащенной смеси по любому из пп. 1-138 нуждающемуся в этом хозяину.

140. Способ лечения расстройства центральной нервной системы у нуждающегося в этом хозяина, включающий введение эффективного количества соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

141. Способ лечения расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм и диссоциативные расстройства у нуждающегося в этом хозяина, включающий введение эффективного

количества энантиомерно обогащенного 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB, Bk-6-MBPB, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли.

142. Способ по любому из пп. 139-141, причем хозяин является человеком.

143. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

144. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой социальное тревожное расстройство.

145. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

146. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

147. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.

148. Способ по п. 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой булимию.

149. Способ по п. 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой злоупотребление пищей.

150. Способ по п. 147, причем расстройство пищевого поведения представляет собой анорексию.

151. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство привязанности.

152. Способ по любому из пп. 139-142, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой шизофрению.

153. Способ по любому из пп. 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в клинических условиях.

154. Способ по любому из пп. 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в домашних условиях.

155. Способ по любому из пп. 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение психотерапевтического сеанса.

156. Способ по любому из пп. 139-152, в котором соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение консультационного сеанса.

157. Фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве соединение по любому из пп. 31-54 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

158. Фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве энантиомерно обогащенную смесь или соединение по любому из пп. 1-138 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

159. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится системно.

160. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится перорально.

161. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится в слизистую ткань.

162. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится ректально.

163. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится местно.

164. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится подкожно.

165. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится внутривенно.

166. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится внутримышечно.

167. Фармацевтическая композиция по п. 157 или 158, причем композиция вводится посредством ингаляции.

168. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме таблетки.

169. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме желатиновой капсулы.

170. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме капсулы.

171. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме водной эмульсии.

172. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме водного раствора.

173. Фармацевтическая композиция по п. 157, причем композиция вводится в форме пилюли.

174. Фармацевтическая композиция по п. 158, причем композиция вводится в форме защечной таблетки.

175. Фармацевтическая композиция по п. 158, причем композиция вводится в форме подъязычной таблетки.

176. Фармацевтическая композиция по п. 158, причем композиция вводится в форме подъязычной пластинки.

177. Фармацевтическая композиция по п. 163, причем композиция вводится в форме крема.

178. Фармацевтическая композиция по п. 163, причем композиция вводится в форме местного раствора.

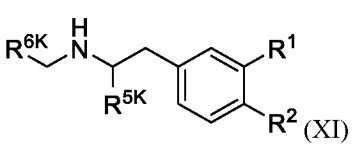
179. Фармацевтическая композиция по п. 160, причем композиция вводится в форме водного раствора.

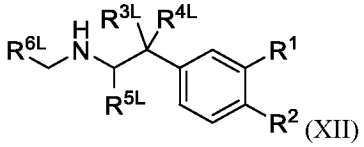
180. Фармацевтическая композиция по п. 160, причем композиция вводится в форме порошка.

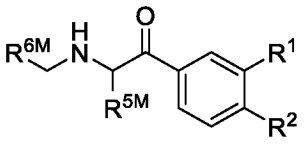
181. Фармацевтическая композиция по п. 160, причем композиция вводится в форме аэрозоля.

182. Соединение или его энантиомерно обогащенная смесь или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-138, или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина.

183. Соединение формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемая соль или смешанная соль, или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

184. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

185. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-184, причем хозяин является человеком.

186. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой тревожное расстройство.

187. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по п. 186, причем тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

188. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по п. 186, причем тревожное расстройство представляет собой социальное тревожное расстройство.

189. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

190. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

191. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

192. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.

193. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по п. 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой булимию.

194. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по п. 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой злоупотребление пищей.

195. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по п. 192, причем расстройство пищевого поведения представляет собой анорексию.

196. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство привязанности.

197. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-185, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой шизофрению.

198. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в клинических условиях.

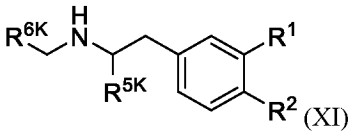
199. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в домашних условиях.

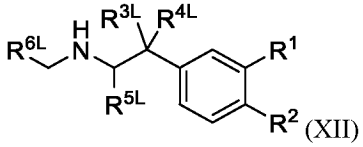
200. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение психотерапевтического сеанса.

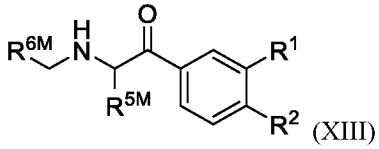
201. Соединение или энантиомерно обогащенная смесь по любому из пп. 182-197, причем соединение или энантиомерно обогащенная смесь вводится в течение консультационного сеанса.

202. Применение соединения или его энантиомерно обогащенной смеси или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 55-138 или его фармацевтической композиции в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина.

203. Применение соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли или его фармацевтической композиции в лечении расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

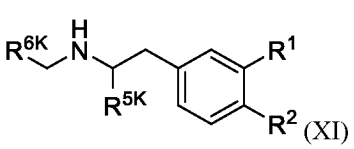
X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

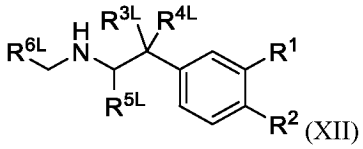
204. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в лечении расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или

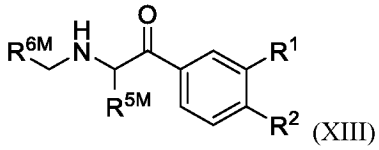
диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

205. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 55-138 или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы у хозяина.

206. Применение соединения формулы XI, формулы XII или формулы XIII, или его фармацевтически приемлемой соли или смешанной соли или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы у хозяина:


(XI)


(XII)


(XIII)

причем:

R^1 и R^2 совместно образуют -OCH=CH- или -CH=CHO-;

R^{3L} и R^{4L} независимо выбраны из -H, -X, -OH, C_1-C_4-алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$ и $-CX_3$, причем по меньшей мере один из R^{3L} и R^{4L} не представляет собой -H;

R^{5K} выбран из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_2-C_4-алкила;

R^{5L} и R^{5M} независимо выбраны из -H, $-CH_2OH$, $-CH_2X$, $-CHX_2$, $-CX_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2X$, $-CH_2CHX_2$, $-CH_2CX_3$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкила; и

R^{6K}, R^{6L} и R^{6M} независимо выбраны из -H и $-CH_3$; и

X независимо выбран из -F, -Cl и -Br.

207. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы, выбранного из следующих: депрессия, дистимия, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, адаптационные расстройства, расстройства приема пищи и пищевого поведения, пищевые злоупотребления, дисморфофобия, физическая зависимость от наркотика или алкоголя, злоупотребление наркотиками или наркологические расстройства, дезорганизованные расстройства поведения, расстройство контроля импульсивного поведения, игровые расстройства, патологическое влечение к азартным играм, потеря памяти, старческое слабоумие, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, личностные расстройства, расстройства привязанности, аутизм или диссоциативное расстройство у нуждающегося в этом хозяина, причем соединение является энантиомерно обогащенным 5-MAPB, 6-MAPB, 5-MBPB, 6-MBPB, Bk-5-MAPB, Bk-6-MAPB, Bk-5-MBPB или Bk-6-MBPB.

208. Применение по любому из пп. 202-207, причем хозяин является человеком.

209. Применение по любому из пп. 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой тревожное расстройство.

210. Применение по п. 209, причем тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство.

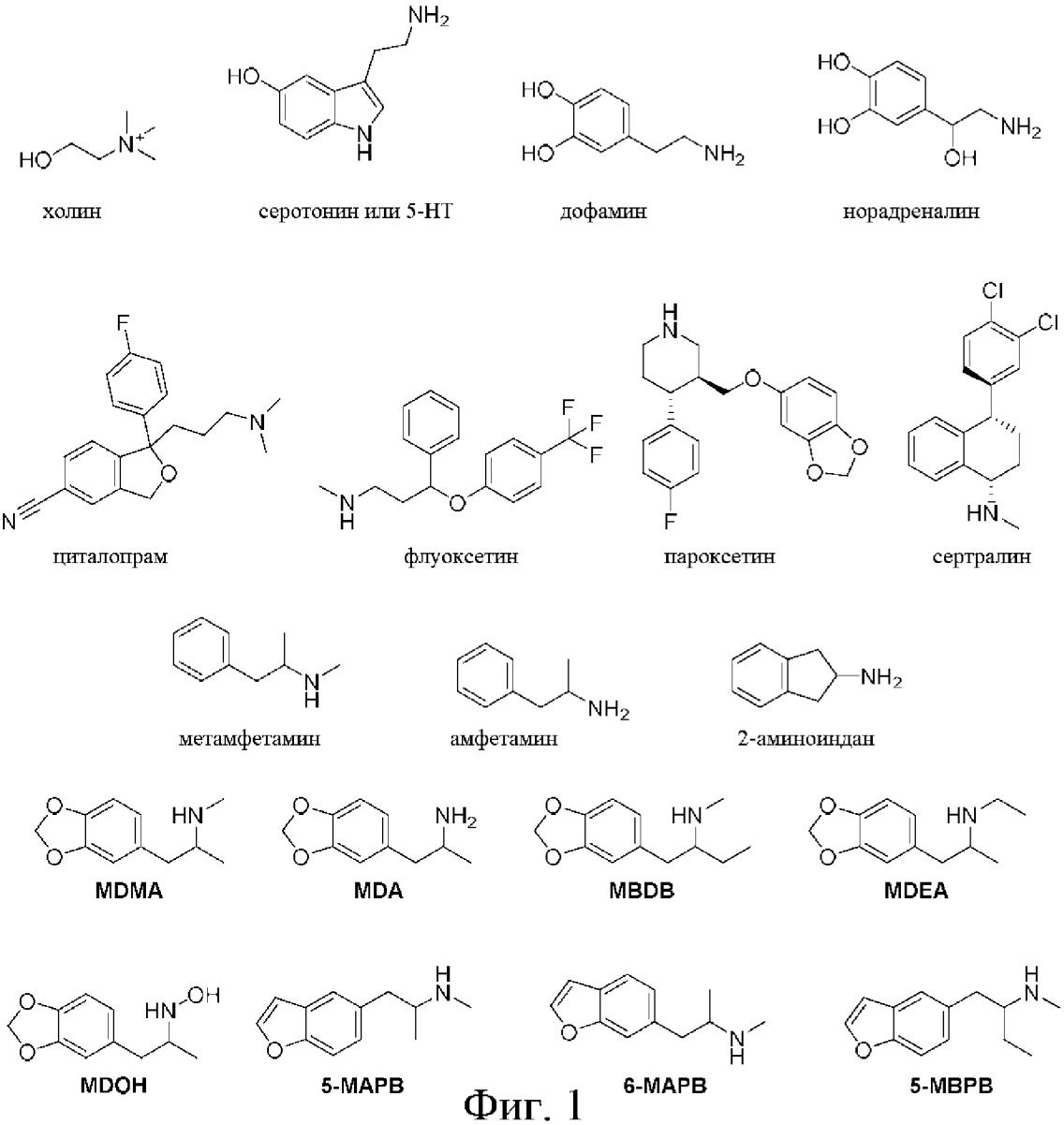
211. Применение по п. 209, причем тревожное расстройство представляет собой социальное тревожное расстройство.

212. Применение по любому из пп. 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой депрессию.

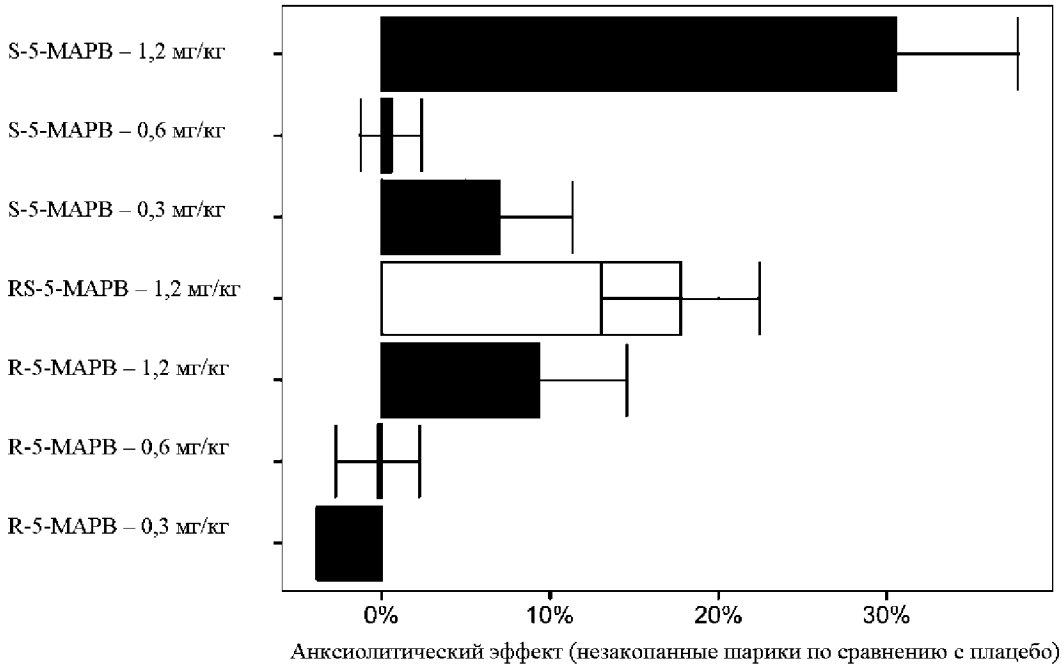
213. Применение по любому из пп. 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

214. Применение по любому из пп. 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой физическую зависимость от наркотика или алкоголя.

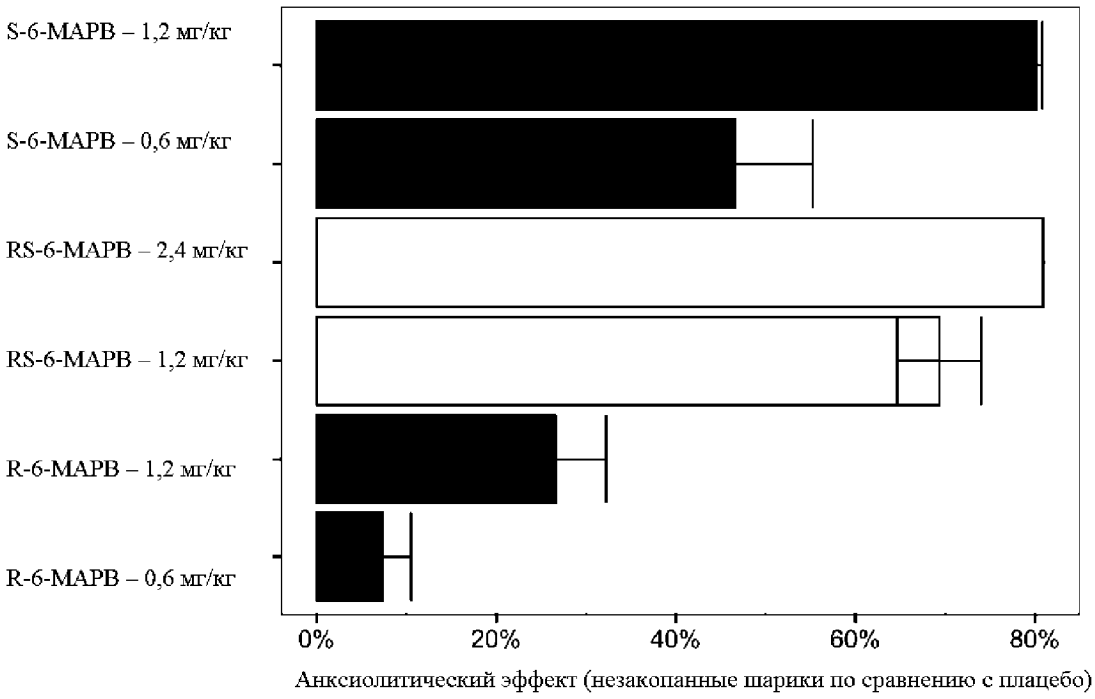
215. Применение по любому из пп. 202-208, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство пищевого поведения.


холин
серотонин или 5-НТ
дофамин
норадреналин
циталопрам
флуоксетин
пароксетин
сертралин
метамфетамин
амфетамин
2-аминоиндан
MDMA
MDA
MBDB
MDEA
MDOH
5-MAPB
6-MAPB
5-MBPB

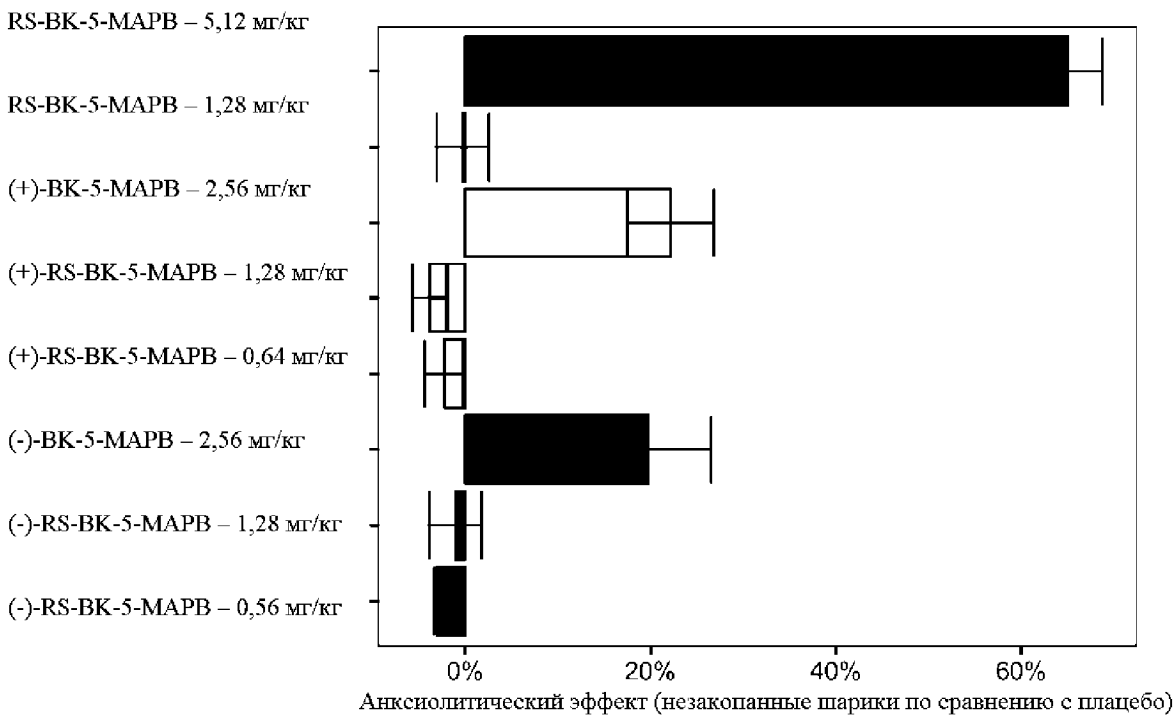
Фиг. 1


S-5-MAPB – 1,2 мг/кг
S-5-MAPB – 0,6 мг/кг
S-5-MAPB – 0,3 мг/кг
RS-5-MAPB – 1,2 мг/кг
R-5-MAPB – 1,2 мг/кг
R-5-MAPB – 0,6 мг/кг
R-5-MAPB – 0,3 мг/кг
0%
10%
20%
30%
Анксиолитический эффект (незакопанные шарики по сравнению с плацебо)

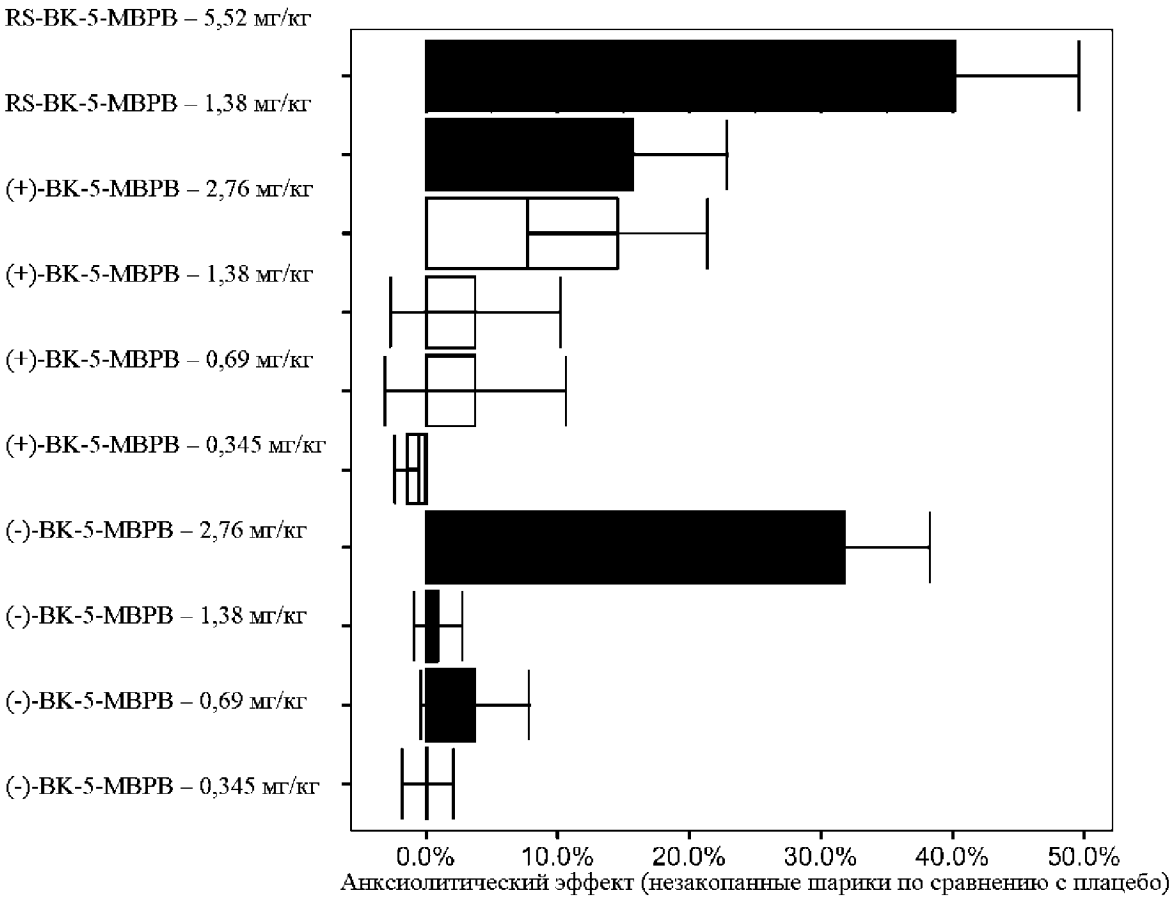
Фиг. 2


S-6-MAPB – 1,2 мг/кг
S-6-MAPB – 0,6 мг/кг
RS-6-MAPB – 2,4 мг/кг
RS-6-MAPB – 1,2 мг/кг
R-6-MAPB – 1,2 мг/кг
R-6-MAPB – 0,6 мг/кг
0%
20%
40%
60%
80%
Анксиолитический эффект (незакопанные шарики по сравнению с плацебо)

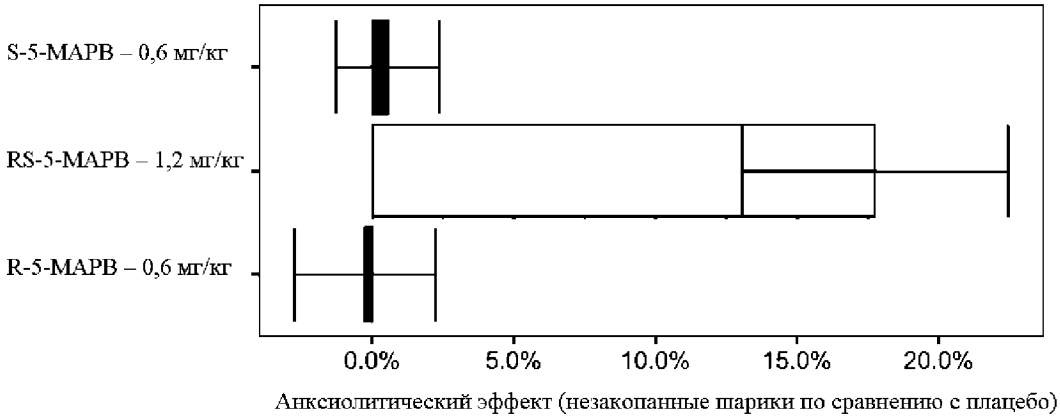
Фиг. 3


RS-BK-5-MAPB – 5,12 мг/кг
RS-BK-5-MAPB – 1,28 мг/кг
(+)-BK-5-MAPB – 2,56 мг/кг
(+)-RS-BK-5-MAPB – 1,28 мг/кг
(+)-RS-BK-5-MAPB – 0,64 мг/кг
(-)-BK-5-MAPB – 2,56 мг/кг
(-)-RS-BK-5-MAPB – 1,28 мг/кг
(-)-RS-BK-5-MAPB – 0,56 мг/кг
0%
20%
40%
60%
Анксиолитический эффект (незакопанные шарики по сравнению с плацебо)

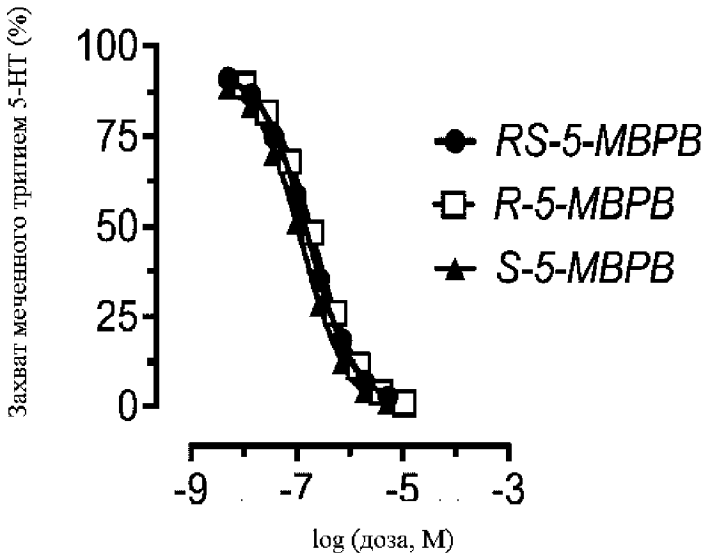
Фиг. 4


RS-BK-5-MBPB – 5,52 мг/кг
RS-BK-5-MBPB – 1,38 мг/кг
(+)-BK-5-MBPB – 2,76 мг/кг
(+)-BK-5-MBPB – 1,38 мг/кг
(+)-BK-5-MBPB – 0,69 мг/кг
(+)-BK-5-MBPB – 0,345 мг/кг
(-)-BK-5-MBPB – 2,76 мг/кг
(-)-BK-5-MBPB – 1,38 мг/кг
(-)-BK-5-MBPB – 0,69 мг/кг
(-)-BK-5-MBPB – 0,345 мг/кг
0.0%
10.0%
20.0%
30.0%
40.0%
50.0%
Анксиолитический эффект (незакопанные шарики по сравнению с плацебо)

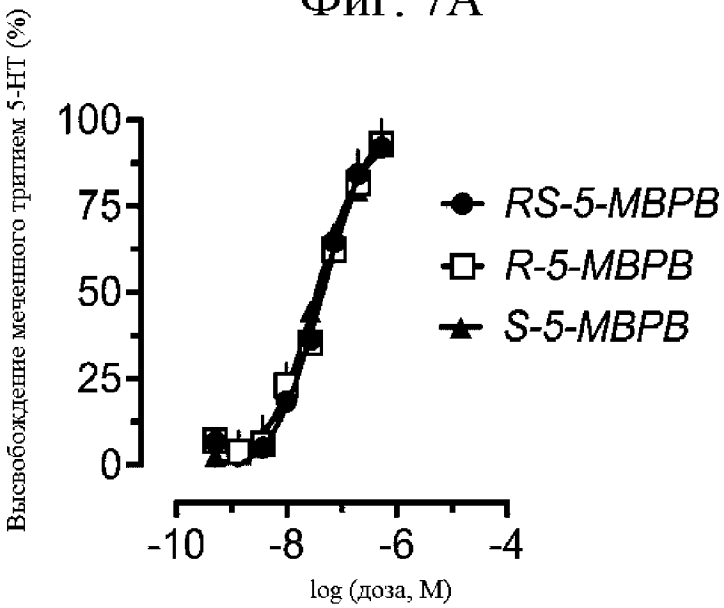
Фиг. 5


S-5-MAPB – 0,6 мг/кг
RS-5-MAPB – 1,2 мг/кг
R-5-MAPB – 0,6 мг/кг
0.0%
5.0%
10.0%
15.0%
20.0%
Анксиолитический эффект (незакопанные шарики по сравнению с плацебо)

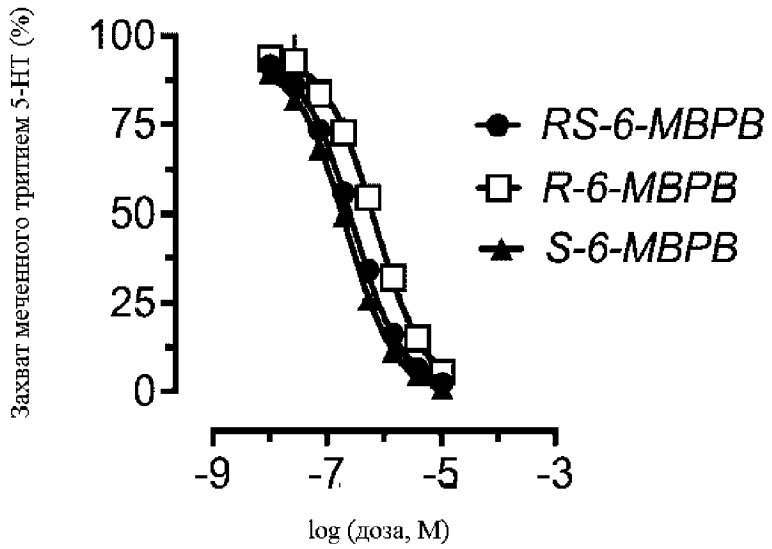
Фиг. 6


Захват меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-9
-7
-5
-3
log (доза, М)
RS-5-MBPB
R-5-MBPB
S-5-MBPB

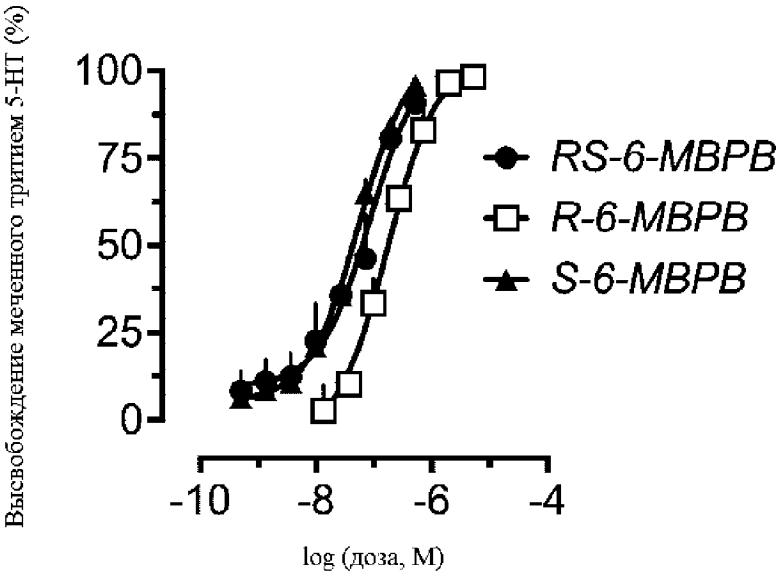
Фиг. 7A


Высвобождение меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-10
-8
-6
-4
log (доза, М)
RS-5-MBPB
R-5-MBPB
S-5-MBPB

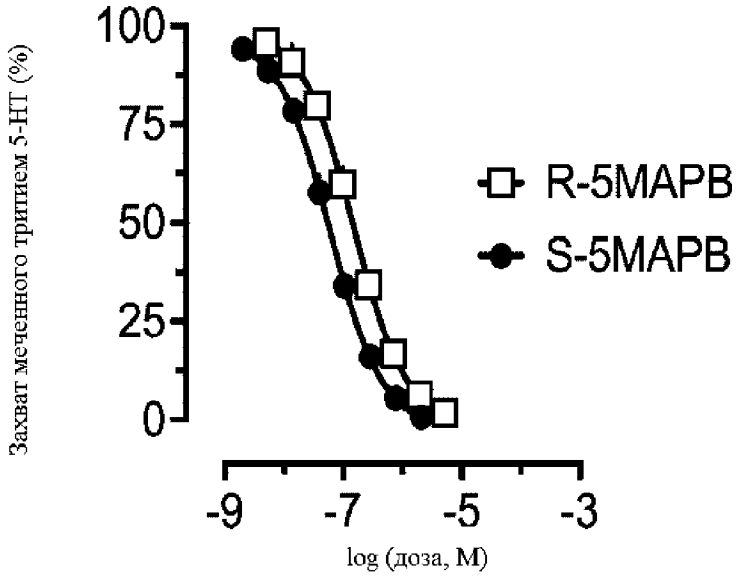
Фиг. 7B


Захват меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-9
-7
-5
-3
log (доза, М)
RS-6-MBPB
R-6-MBPB
S-6-MBPB

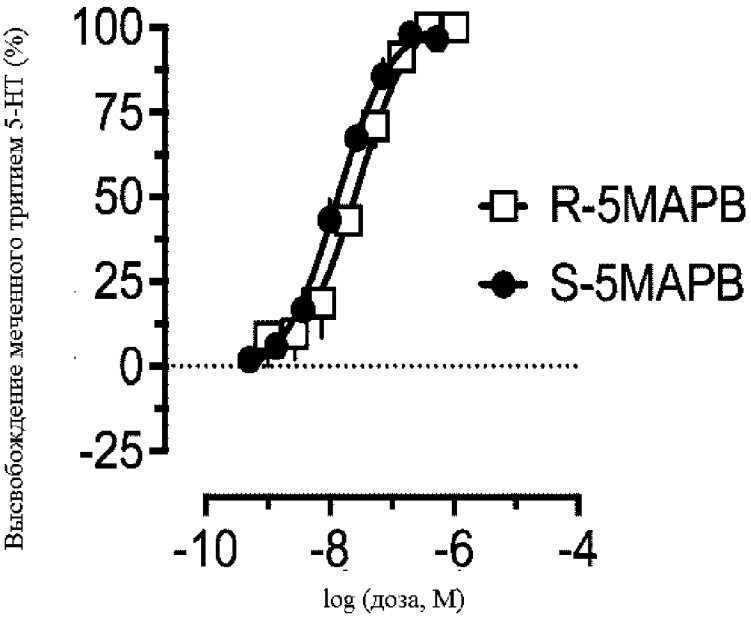
Фиг. 8A


Высвобождение меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-10
-8
-6
-4
log (доза, М)
RS-6-MBPB
R-6-MBPB
S-6-MBPB

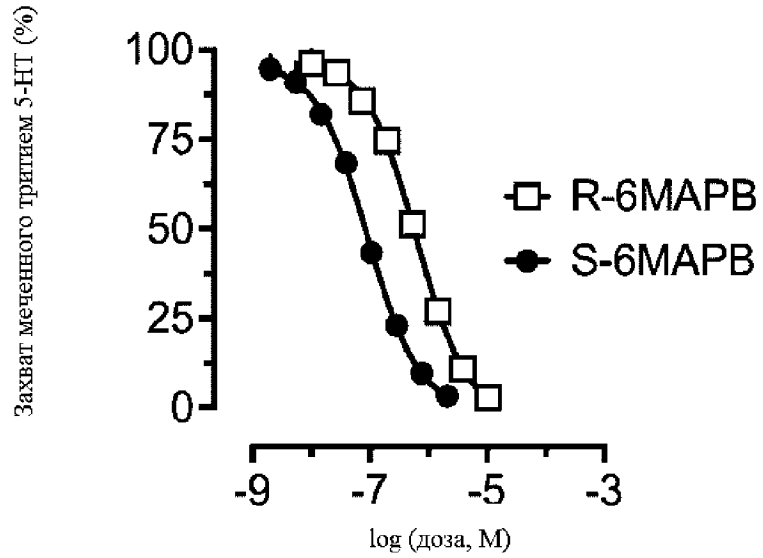
Фиг. 8B


Захват меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-9
-7
-5
-3
log (доза, М)
R-5MAPB
S-5MAPB

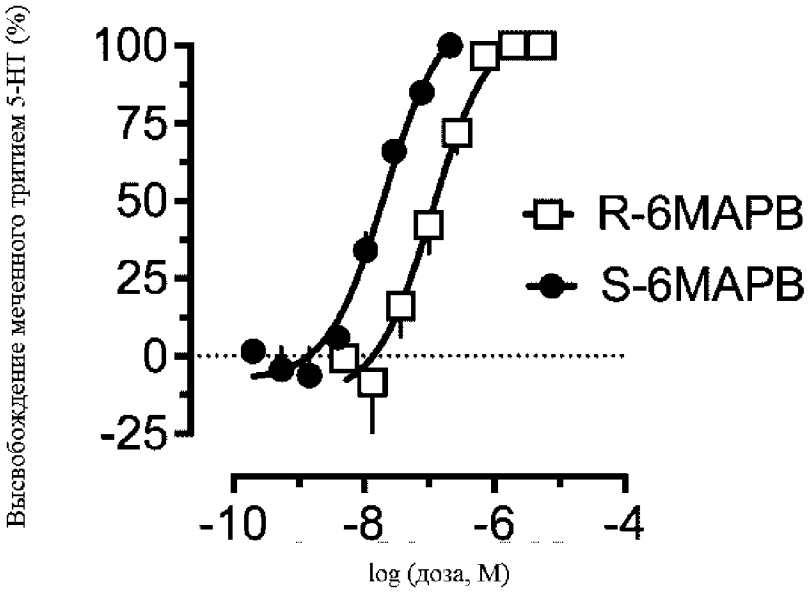
Фиг. 9А


Высвобождение меченного тритием 5-НТ (%)
100
75
50
25
0
-25
-10
-8
-6
-4
log (доза, М)
R-5MAPB
S-5MAPB

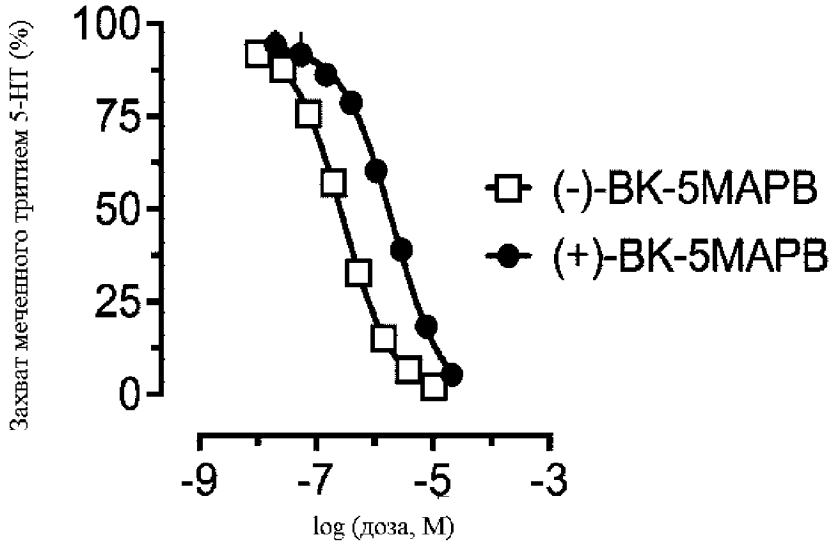
Фиг. 9В



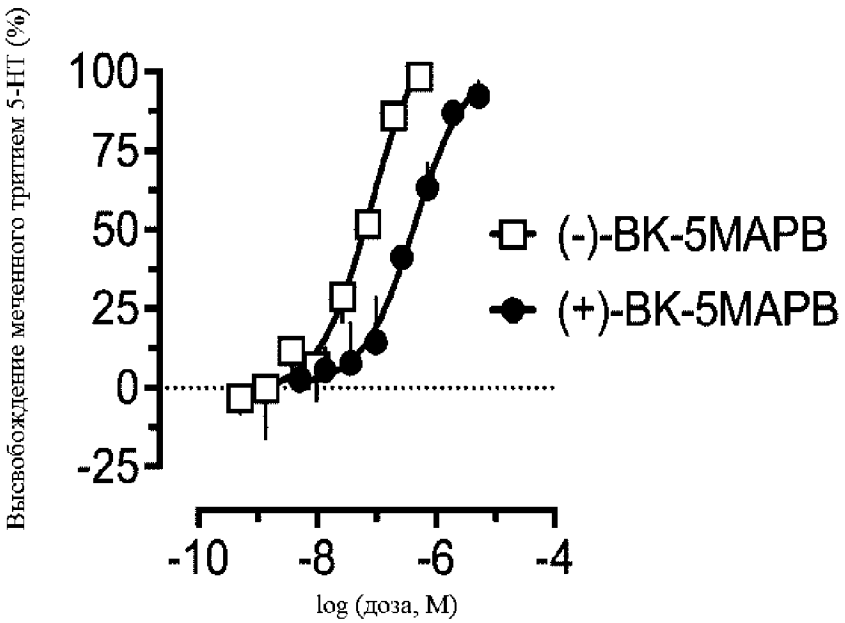
Фиг. 10A



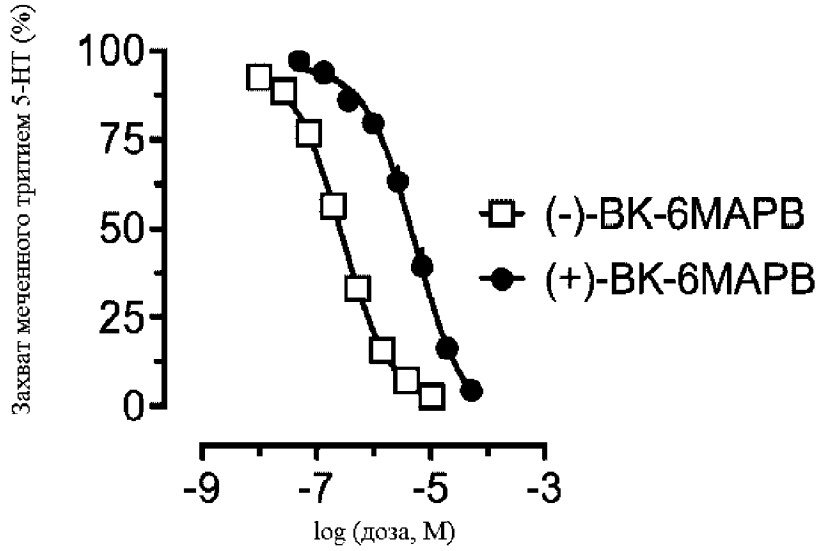
Фиг. 10B



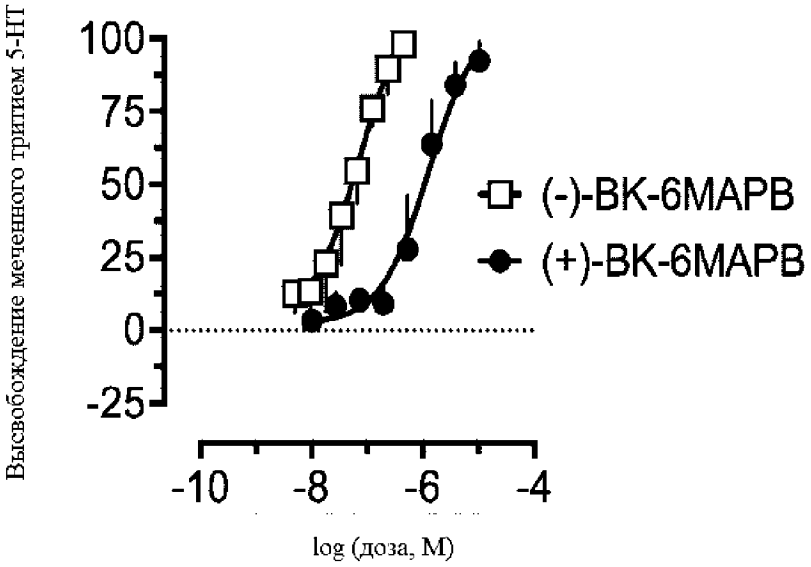
Фиг. 11A



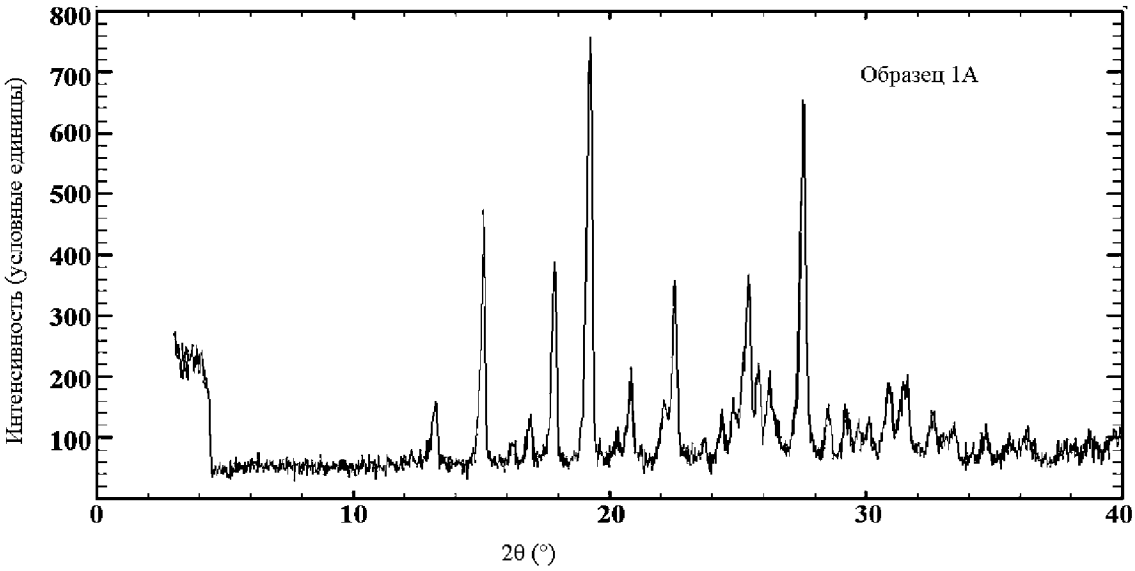
Фиг. 11B



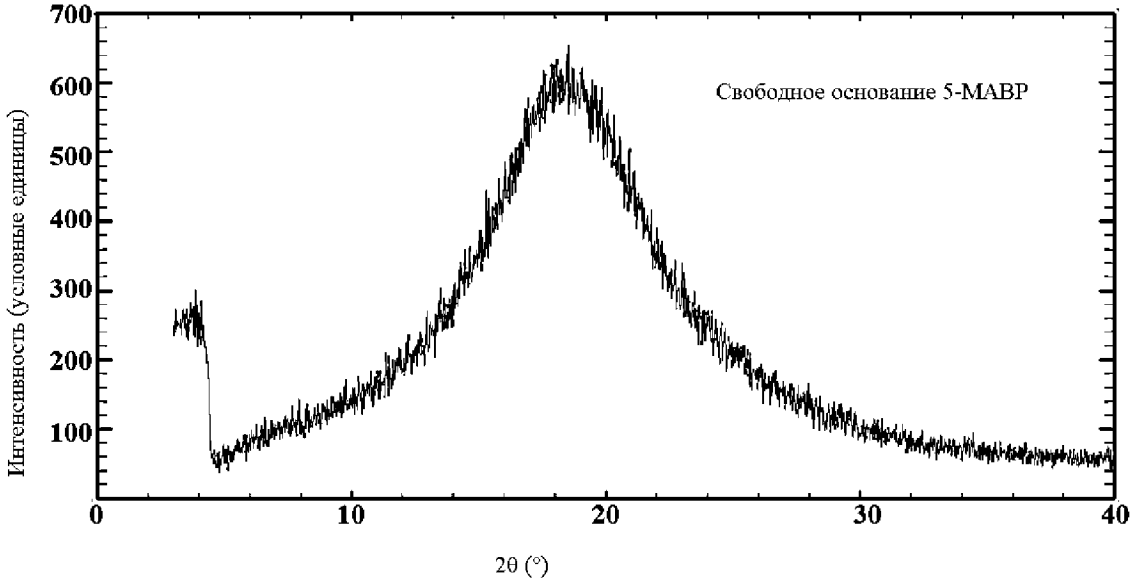
Фиг. 12A



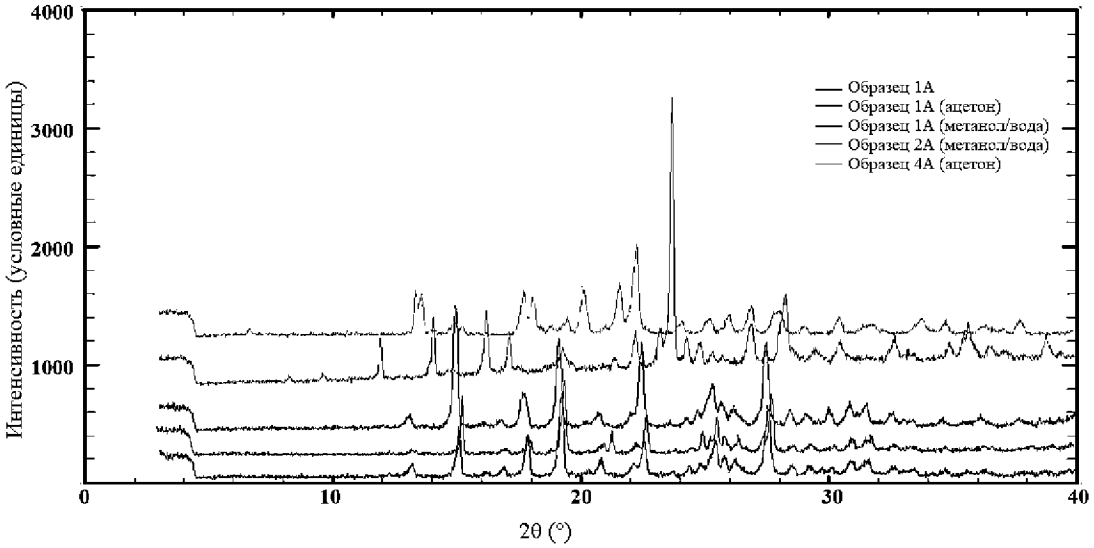
Фиг. 12B


Образец 1А
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40

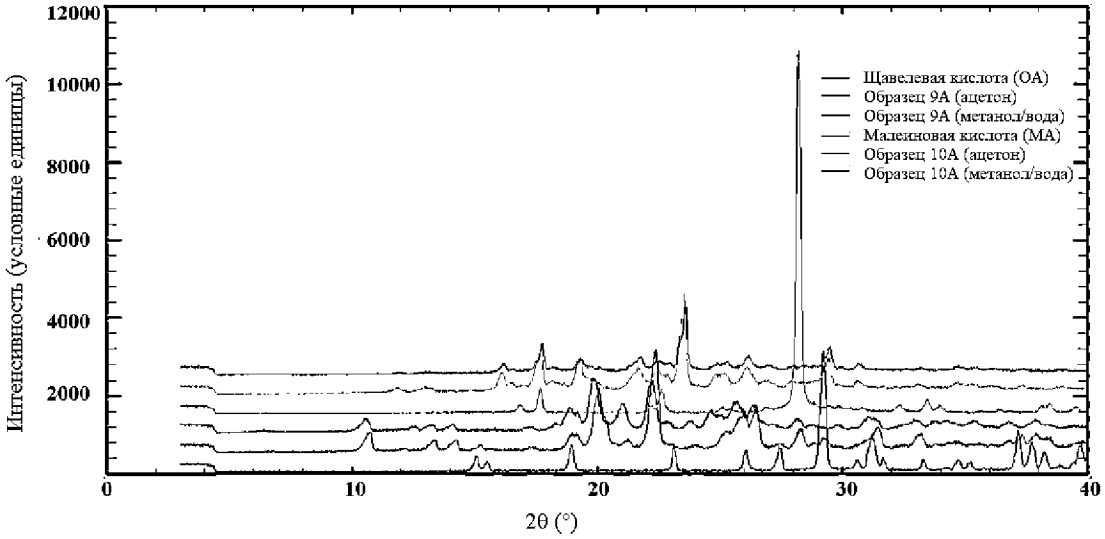
Фиг. 13


Свободное основание 5-МАВР
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40

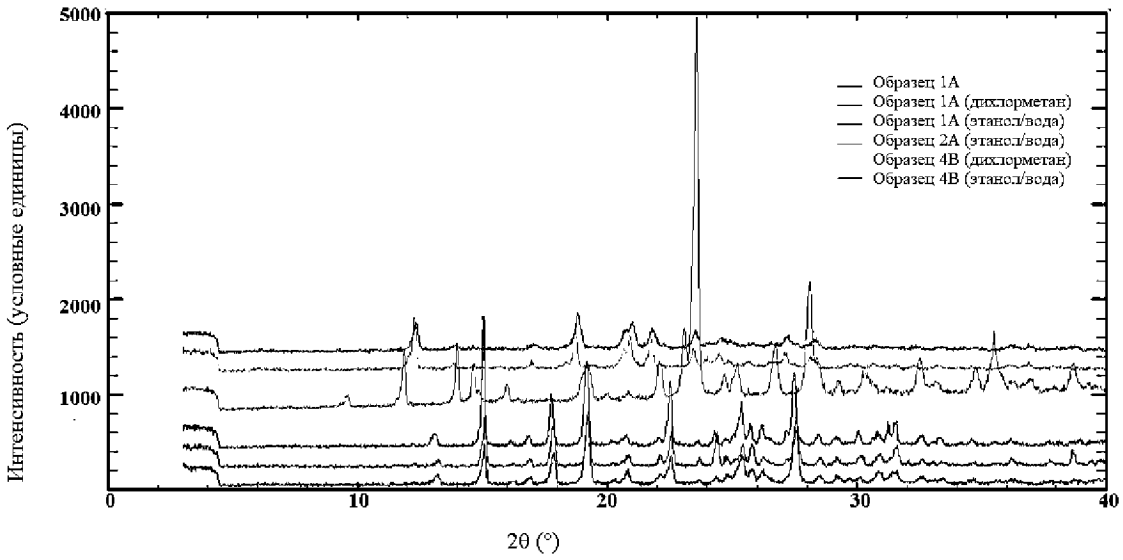
Фиг. 14


Образец 1A
Образец 1A (ацетон)
Образец 1A (метанол/вода)
Образец 2A (метанол/вода)
Образец 4A (ацетон)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
0
10
20
30
40
1000
2000
3000
4000

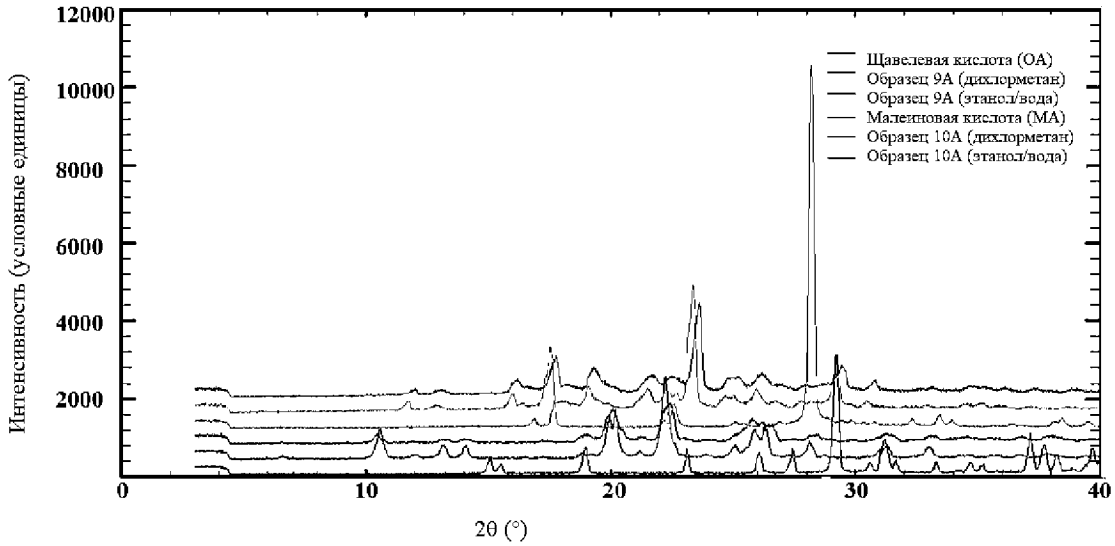
Фиг. 15


Щавелевая кислота (OA)
Образец 9A (ацетон)
Образец 9A (метанол/вода)
Малеиновая кислота (MA)
Образец 10A (ацетон)
Образец 10A (метанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
0
10
20
30
40
2000
4000
6000
8000
10000
12000

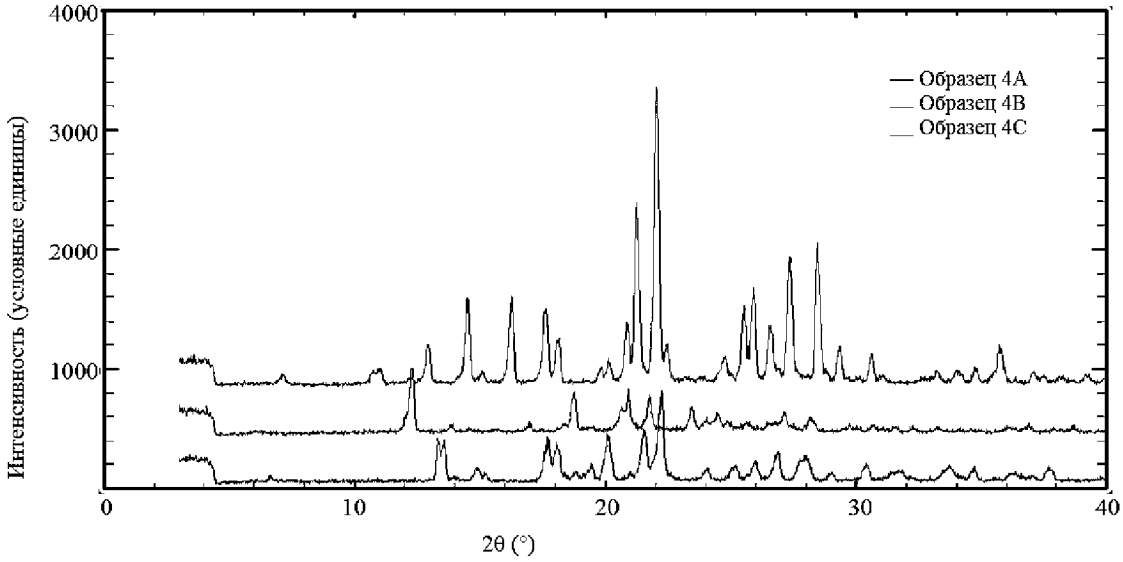
Фиг. 16


Интенсивность (условные единицы)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2θ (°)
Образец 1A
Образец 1A (дихлорметан)
Образец 1A (этанол/вода)
Образец 2A (этанол/вода)
Образец 4B (дихлорметан)
Образец 4B (этанол/вода)

Фиг. 17


Интенсивность (условные единицы)
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
2θ (°)
Щавелевая кислота (OA)
Образец 9A (дихлорметан)
Образец 9A (этанол/вода)
Малеиновая кислота (MA)
Образец 10A (дихлорметан)
Образец 10A (этанол/вода)

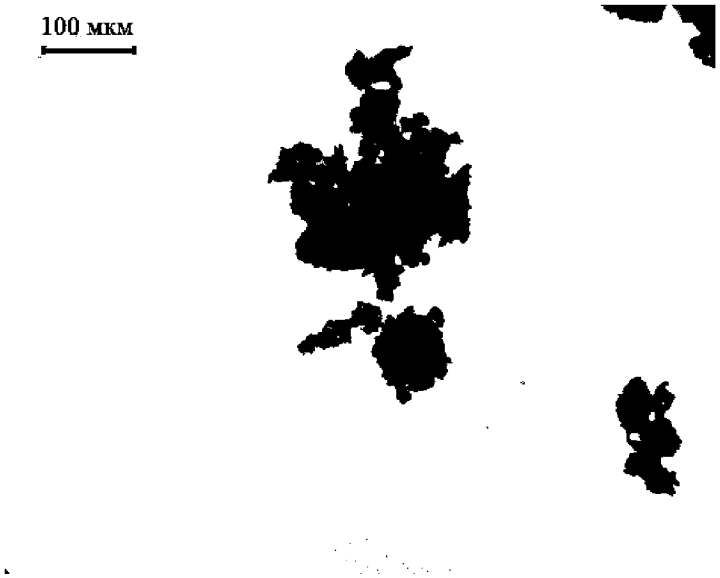
Фиг. 18


4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
Образец 4A
Образец 4B
Образец 4C

Фиг. 19

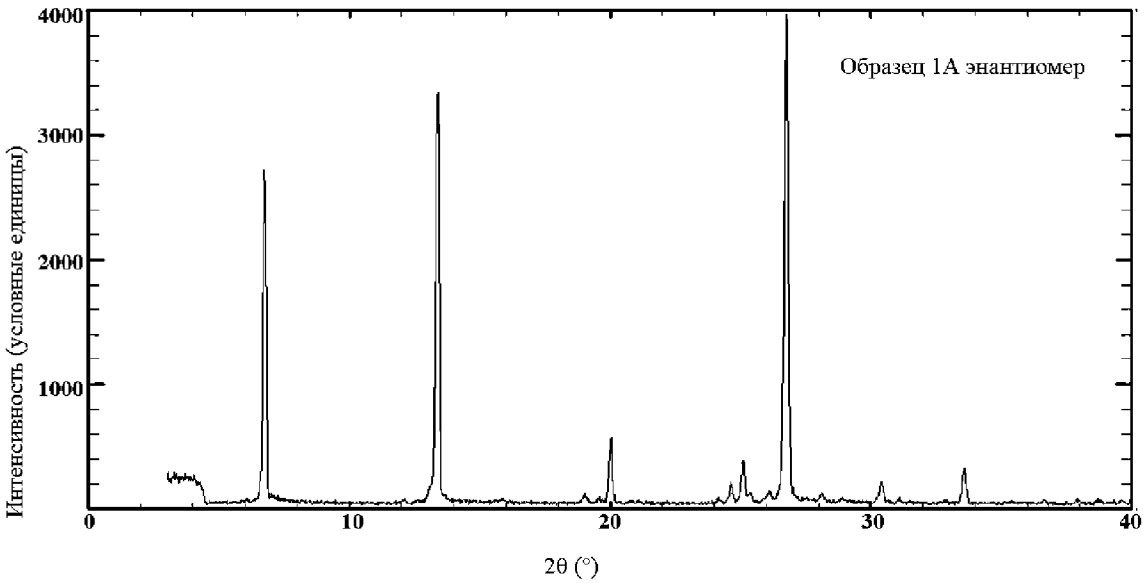
100 мкм

Фиг. 20

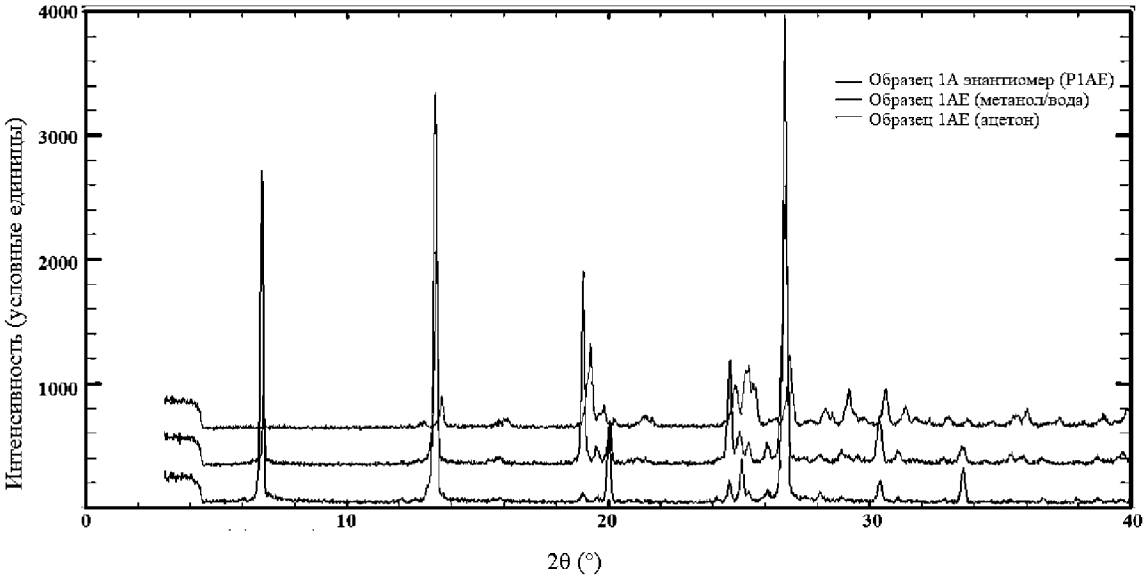


Фиг. 21

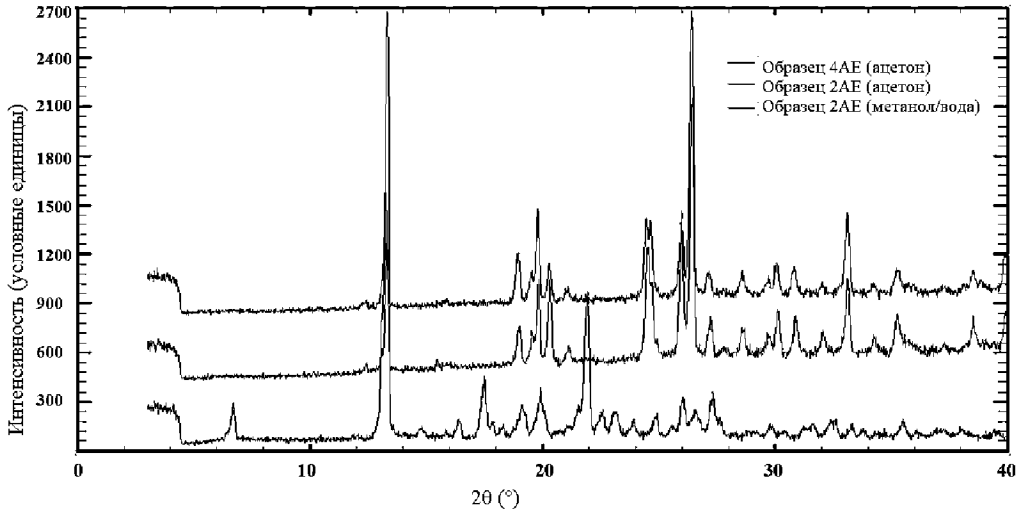
Фиг. 22


Образец 1A энантиомер
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40

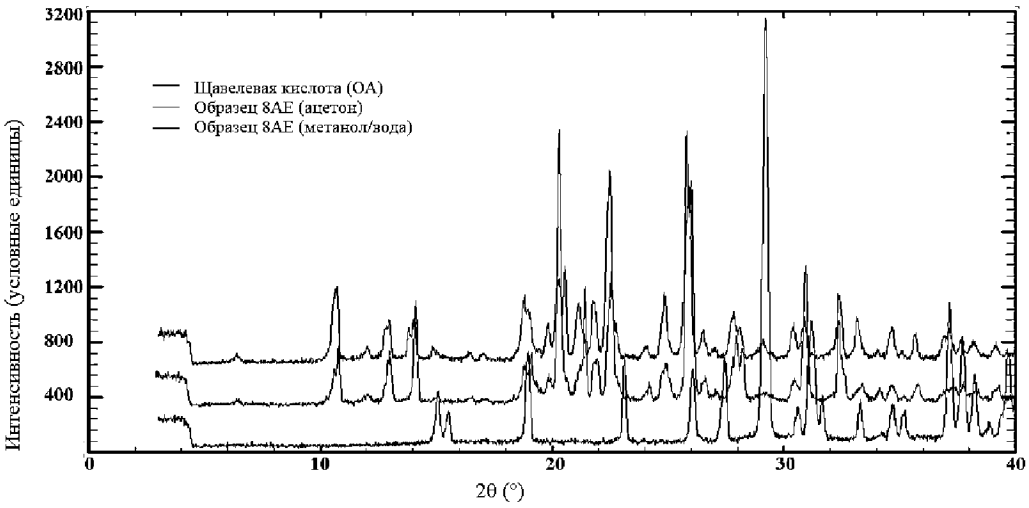
Фиг. 23


Образец 1A энантиомер (P1AE)
Образец 1AE (метанол/вода)
Образец 1AE (ацетон)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40

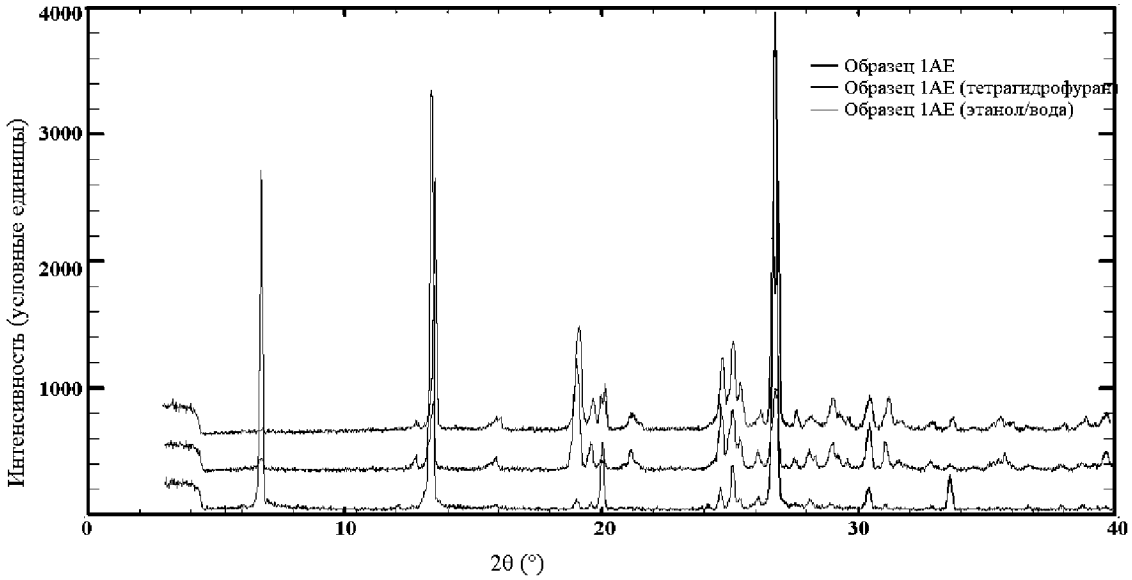
Фиг. 24


Образец 4AE (ацетон)
Образец 2AE (ацетон)
Образец 2AE (метанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

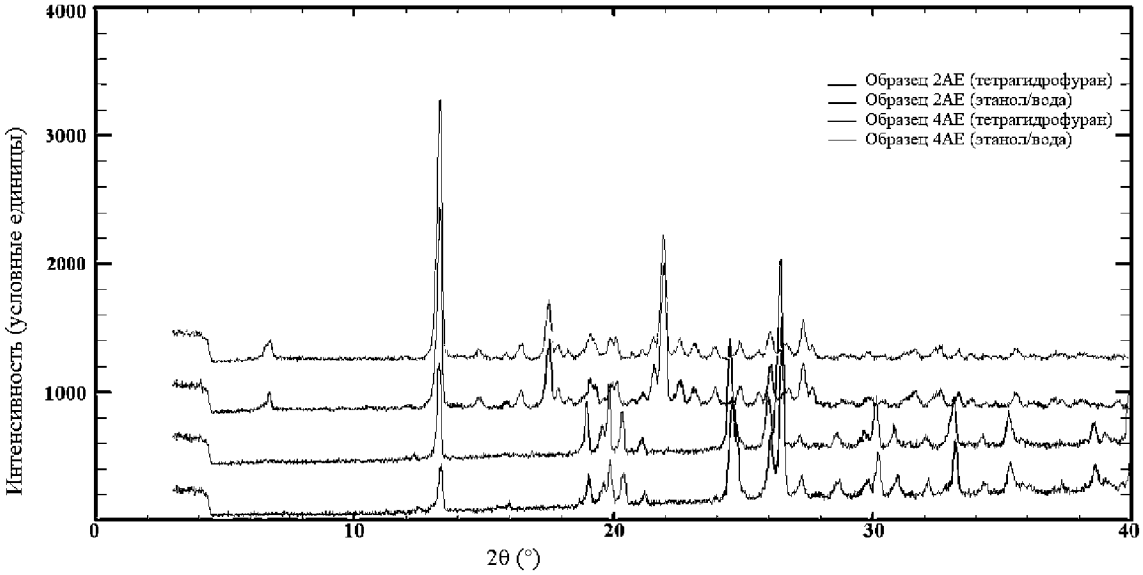
Фиг. 25


Щавелевая кислота (OA)
Образец 8AE (ацетон)
Образец 8AE (метанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

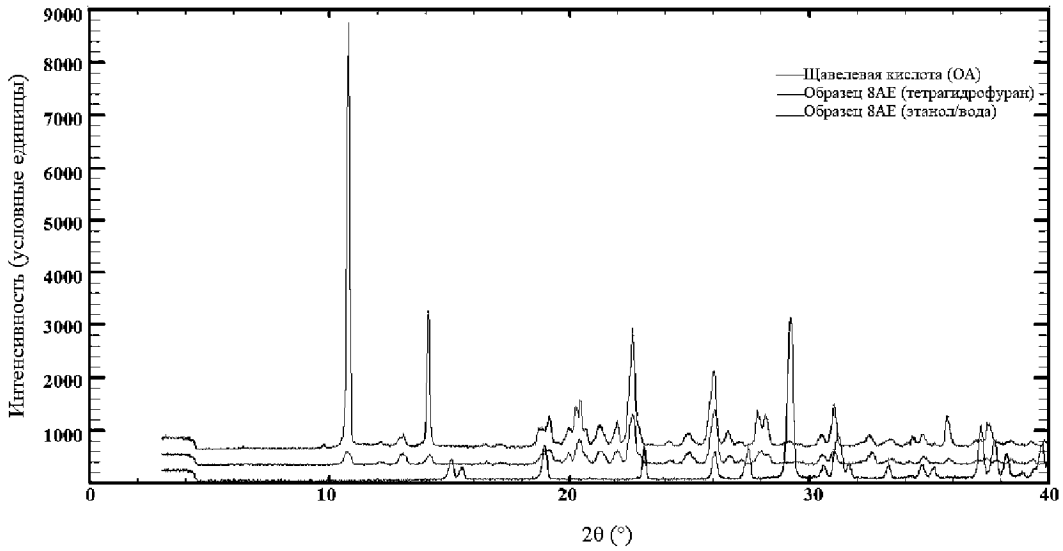
Фиг. 26


Образец 1AE
Образец 1AE (тетрагидрофуран)
Образец 1AE (этанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

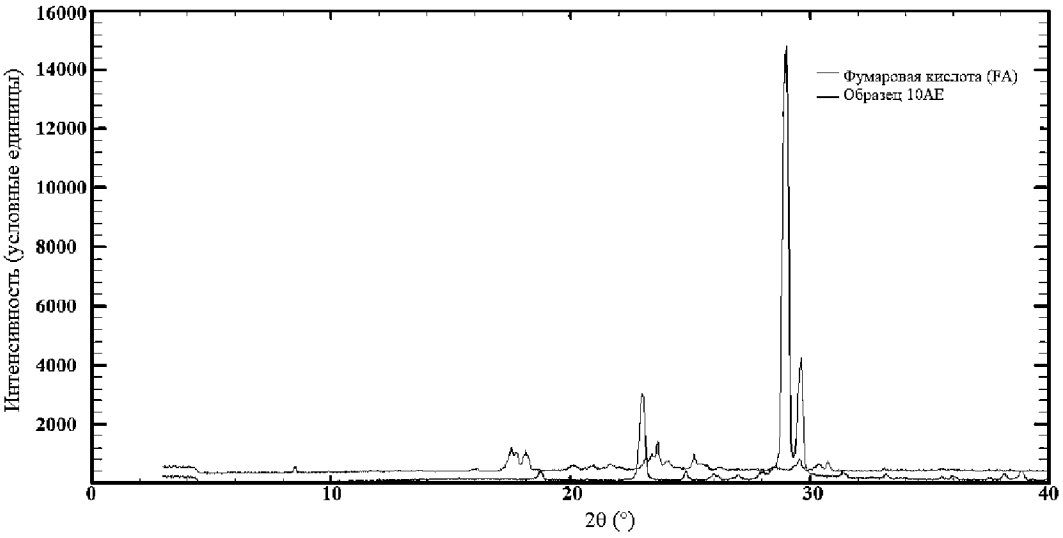
Фиг. 27


Образец 2AE (тетрагидрофуран)
Образец 2AE (этанол/вода)
Образец 4AE (тетрагидрофуран)
Образец 4AE (этанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

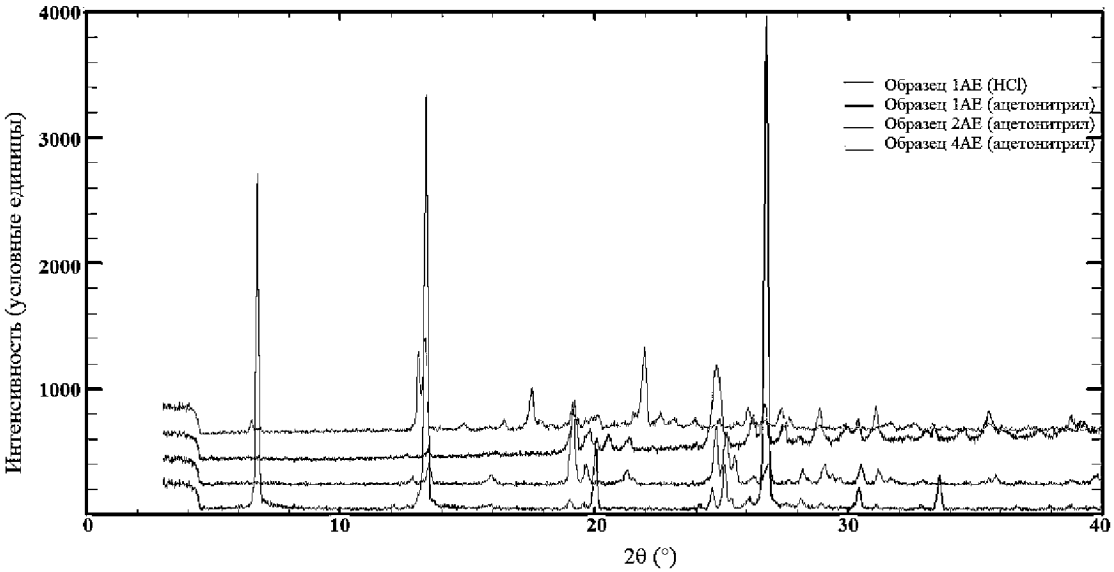
Фиг. 28


Щавелевая кислота (OA)
Образец 8AE (тетрагидрофуран)
Образец 8AE (этанол/вода)
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

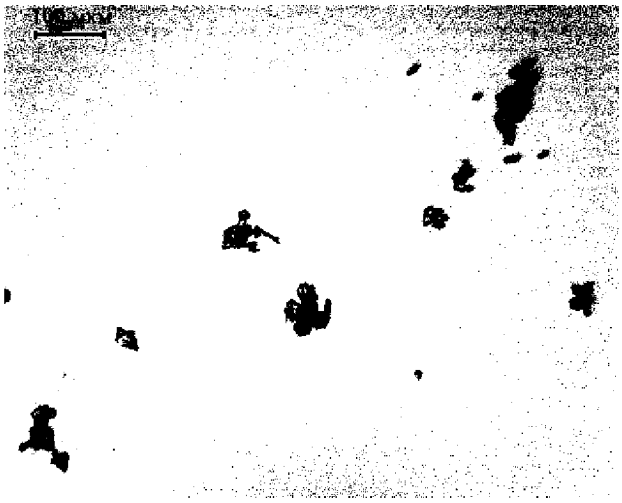
Фиг. 29


Фумаровая кислота (FA)
Образец 10AE
Интенсивность (условные единицы)
2θ (°)

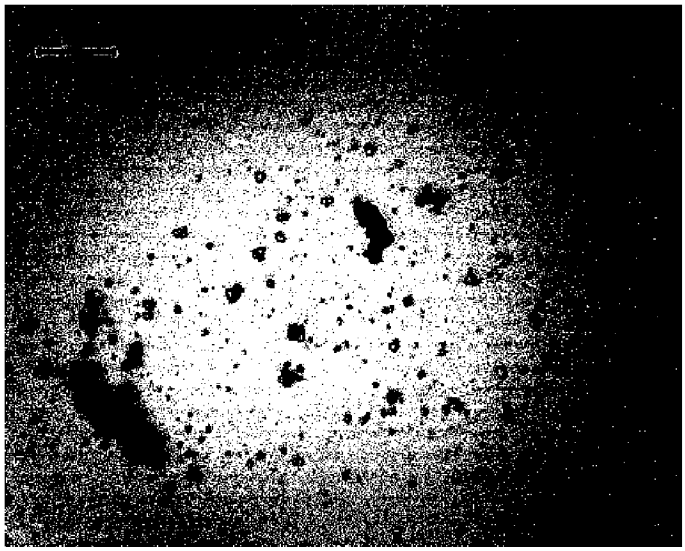
Фиг. 30


Интенсивность (условные единицы)
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2θ (°)
Образец 1AE (HCl)
Образец 1AE (ацетонитрил)
Образец 2AE (ацетонитрил)
Образец 4AE (ацетонитрил)

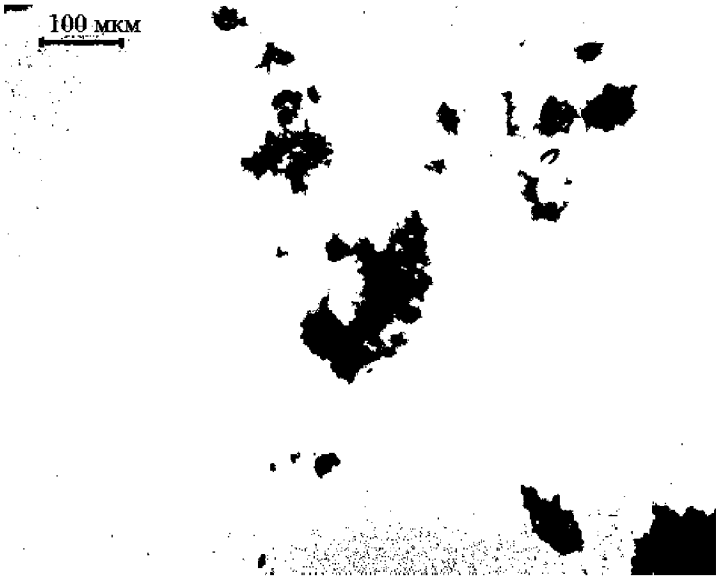
Фиг. 31



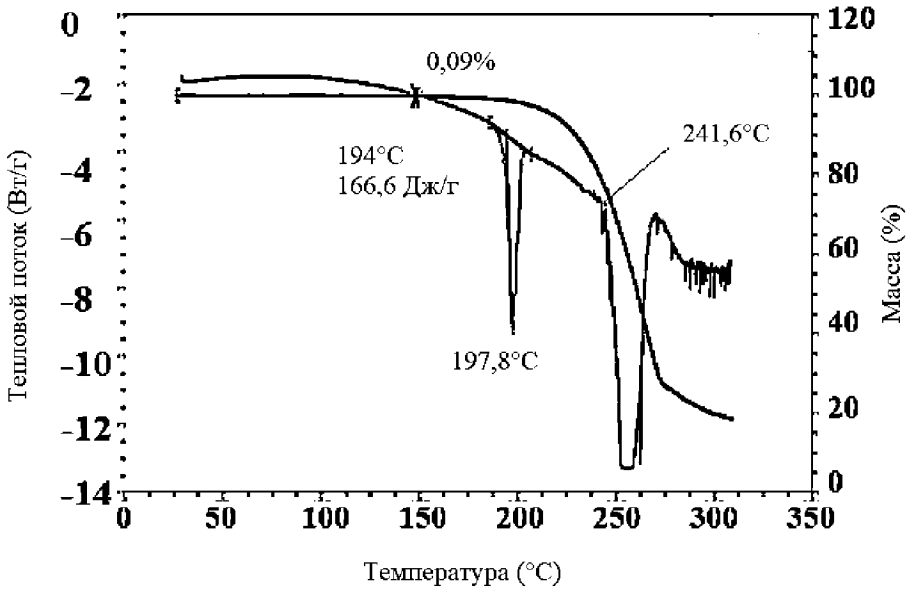
Фиг. 32



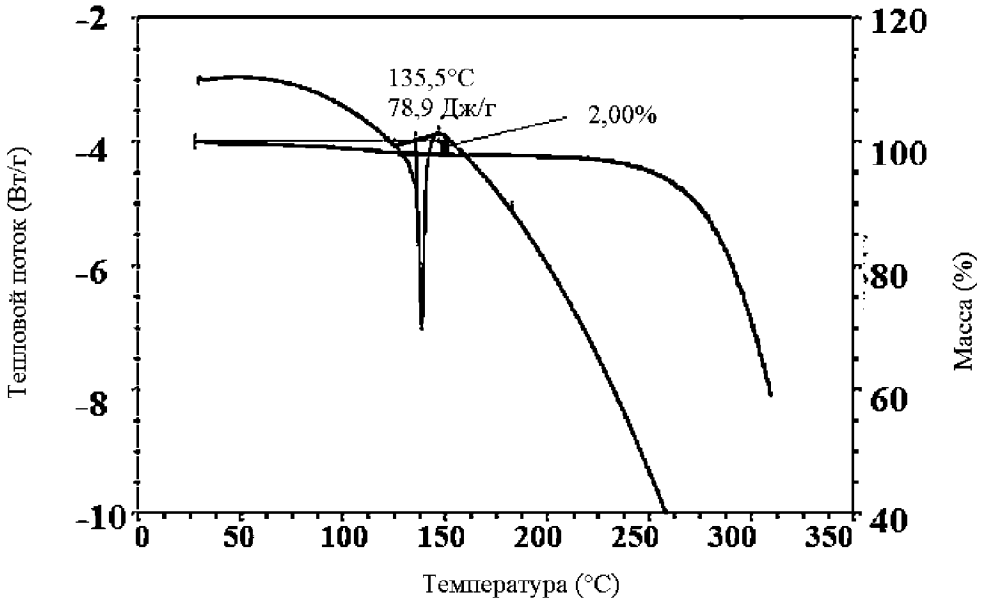
Фиг. 33



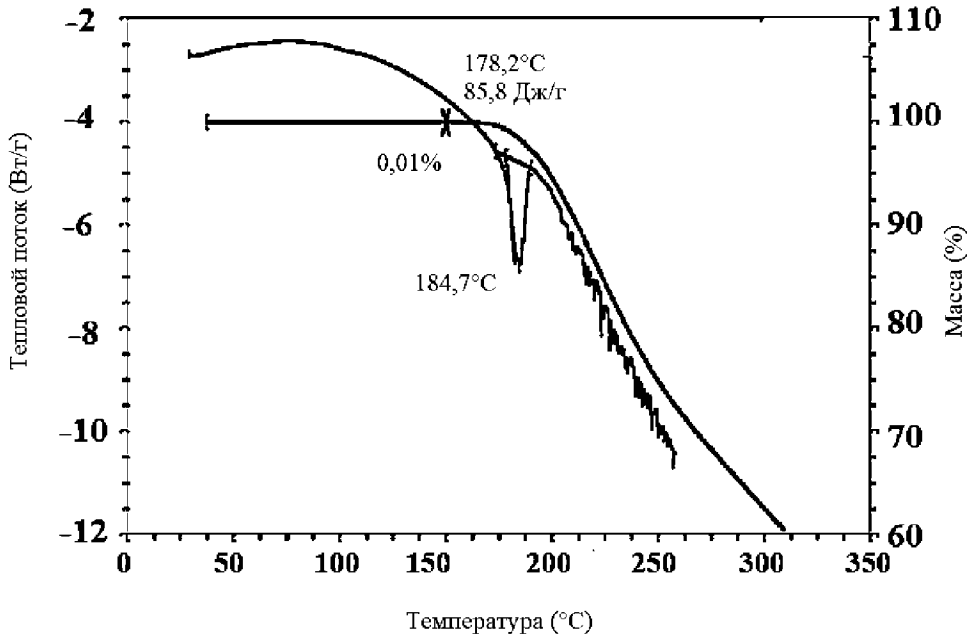
Фиг. 34


0,09%
194°C
166,6 Дж/г
241,6°C
197,8°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

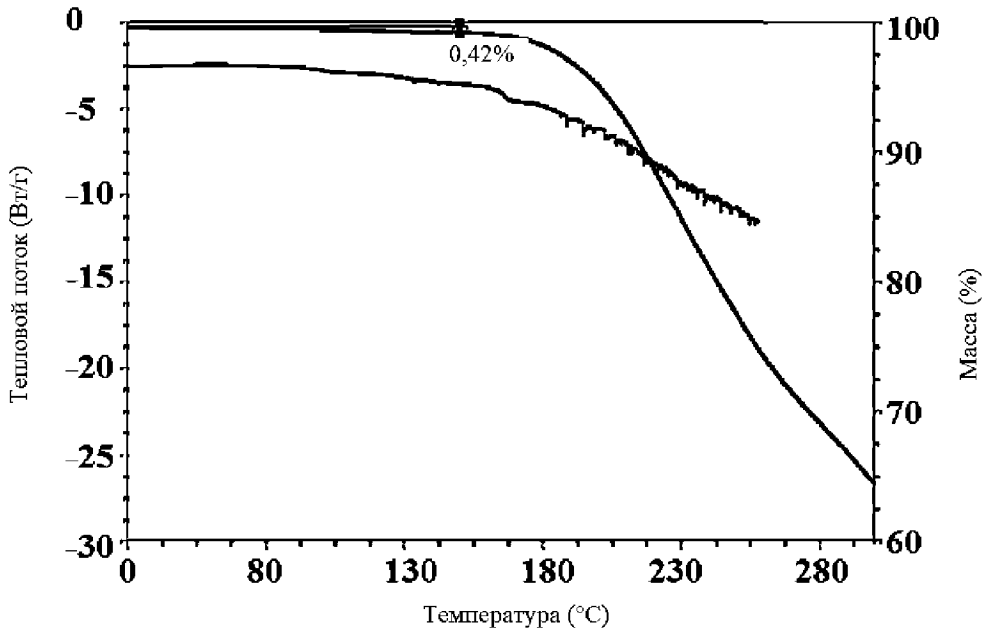
Фиг. 35


135,5°C
78,9 Дж/г
2,00%
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

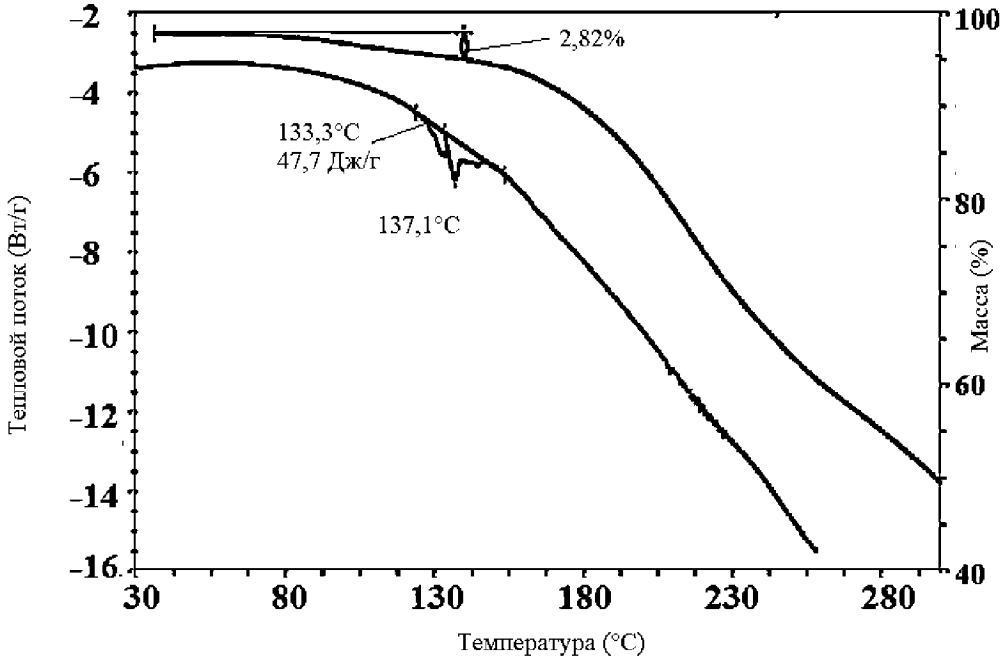
Фиг. 36


178,2°C
85,8 Дж/г
0,01%
184,7°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
-2
-4
-6
-8
-10
-12
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300
350

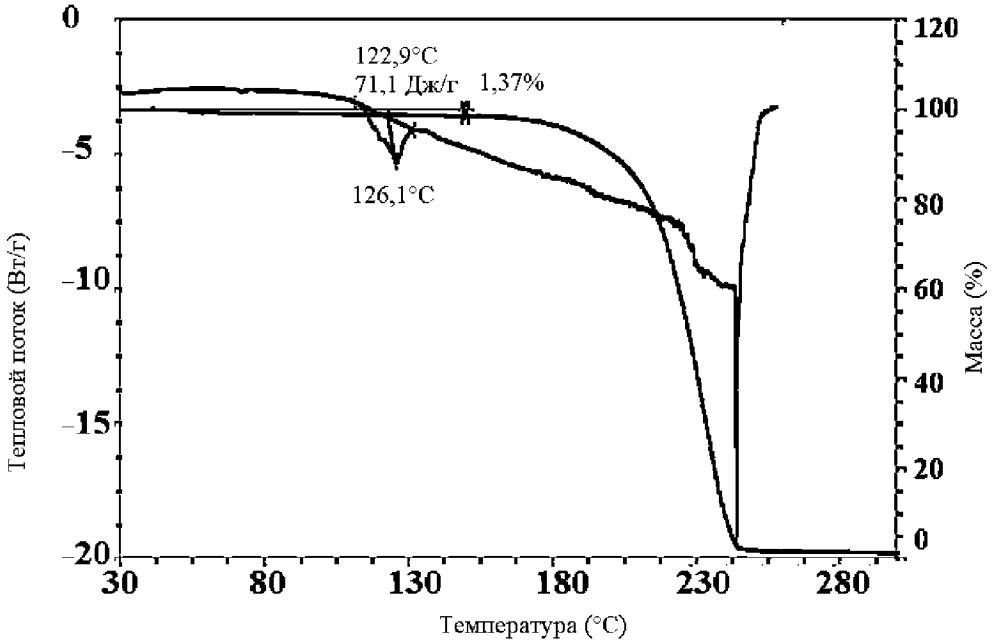
Фиг. 37


0,42%
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
100
90
80
70
60
0
80
130
180
230
280

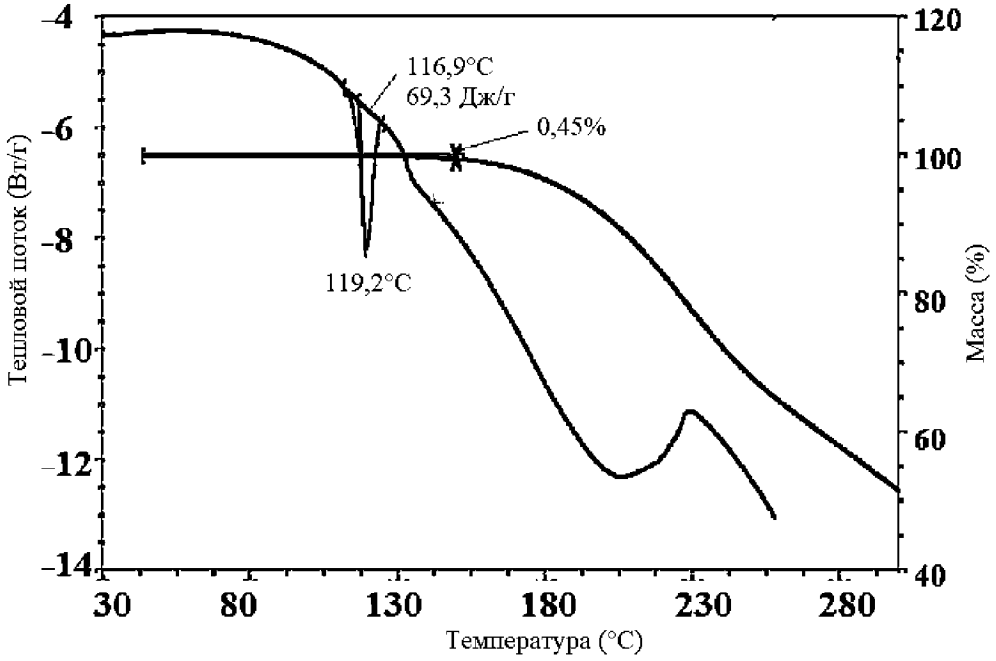
Фиг. 38


2,82%
133,3°C
47,7 Дж/г
137,1°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
100
80
60
40
30
80
130
180
230
280

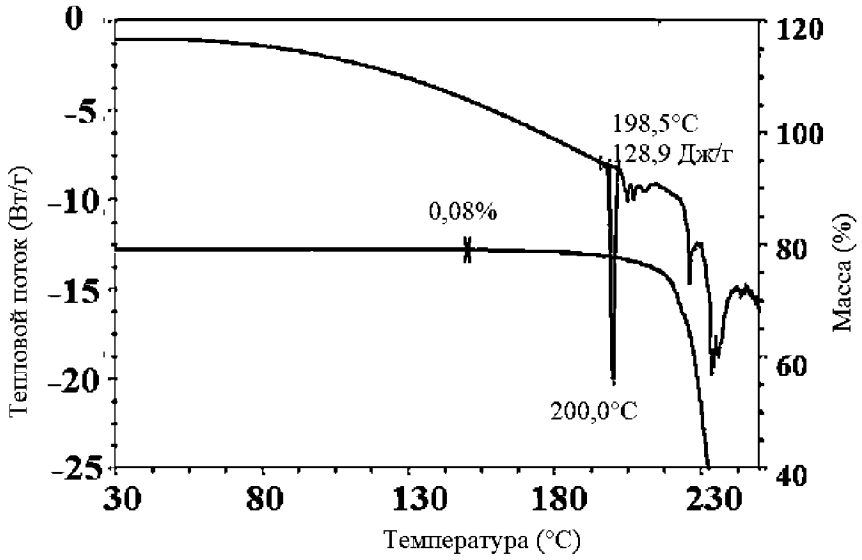
Фиг. 39


122,9°C
71,1 Дж/г
1,37%
126,1°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
0
-5
-10
-15
-20
120
100
80
60
40
20
0
30
80
130
180
230
280

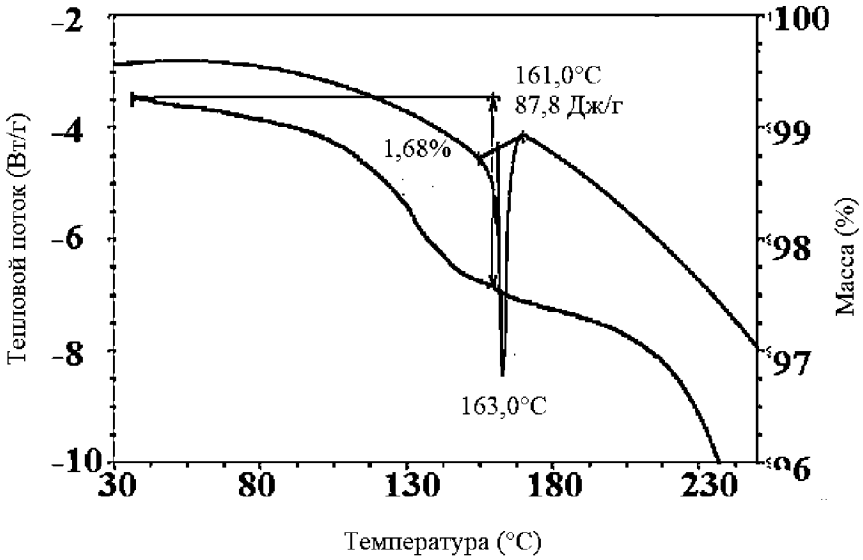
Фиг. 40


116,9°C
69,3 Дж/г
0,45%
119,2°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
-4
-6
-8
-10
-12
-14
120
100
80
60
40
30
80
130
180
230
280

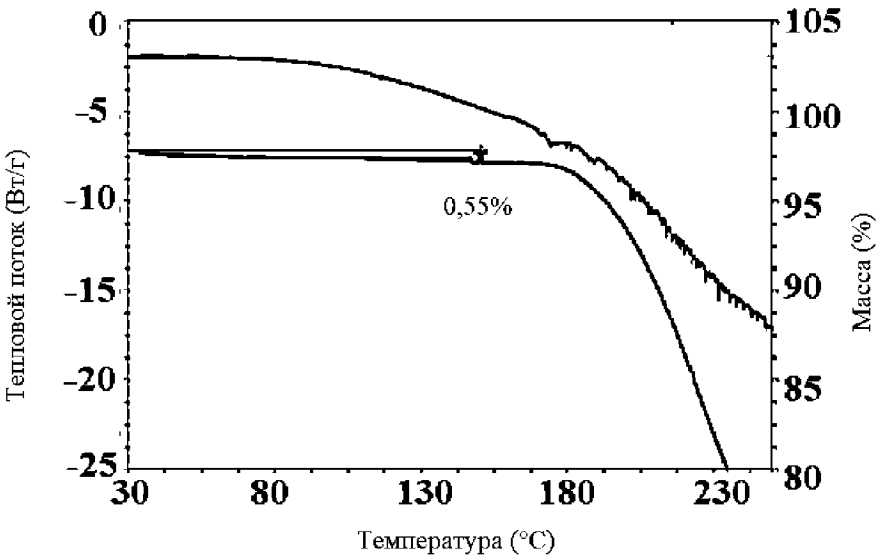
Фиг. 41


198,5°C
128,9 Дж/г
0,08%
200,0°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)
0
-5
-10
-15
-20
-25
120
100
80
60
40
30
80
130
180
230

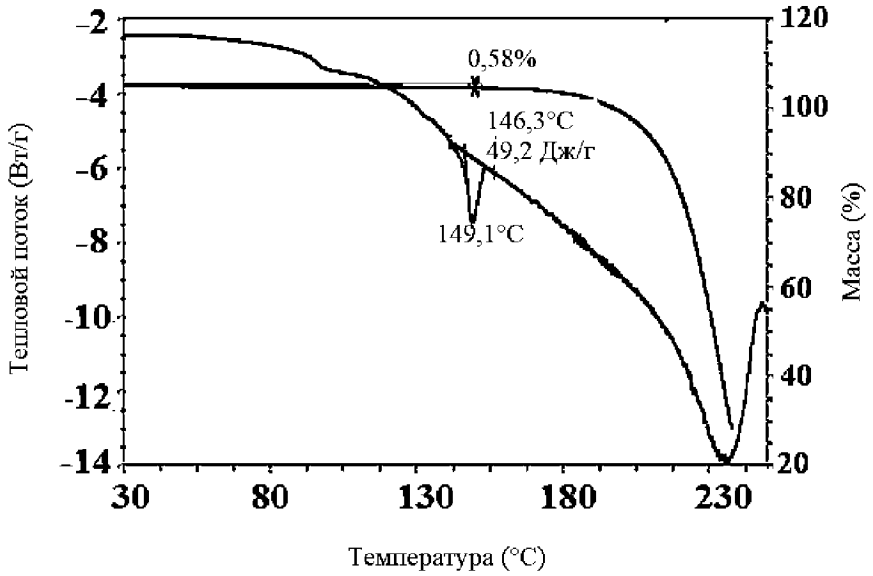
Фиг. 42


-2
-4
-6
-8
-10
100
99
98
97
96
30
80
130
180
230
161,0°C
87,8 Дж/г
1,68%
163,0°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

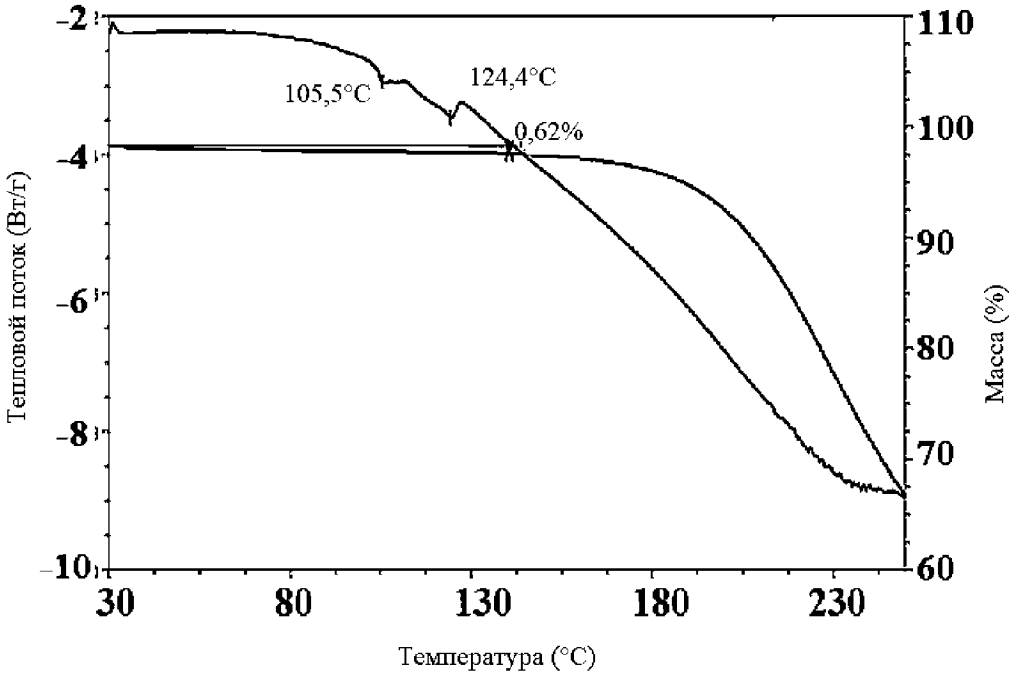
Фиг. 43


0
-5
-10
-15
-20
-25
105
100
95
90
85
80
30
80
130
180
230
0,55%
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

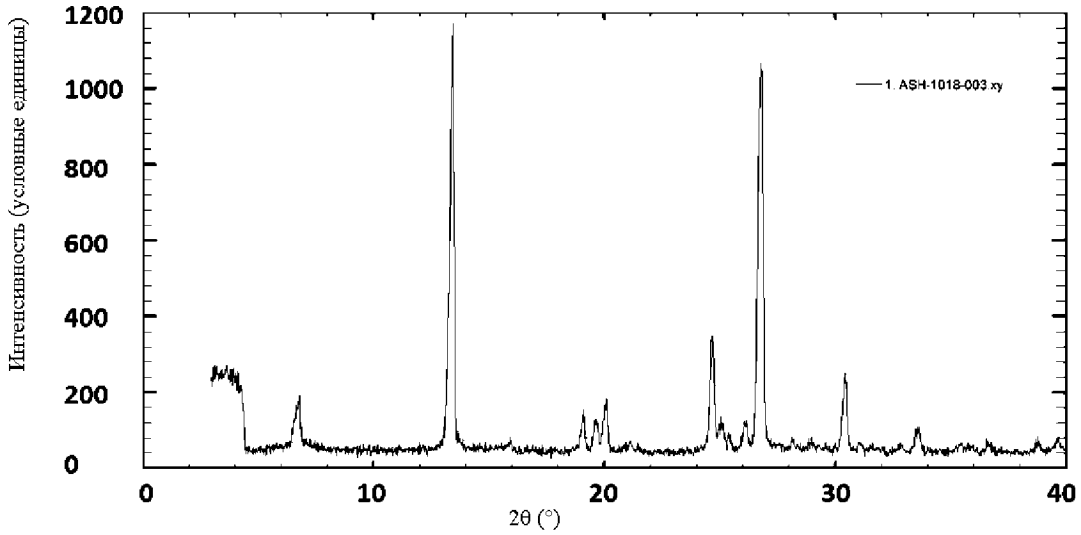
Фиг. 43


-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
120
100
80
60
40
20
30
80
130
180
230
0,58%
146,3°C
49,2 Дж/г
149,1°C
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

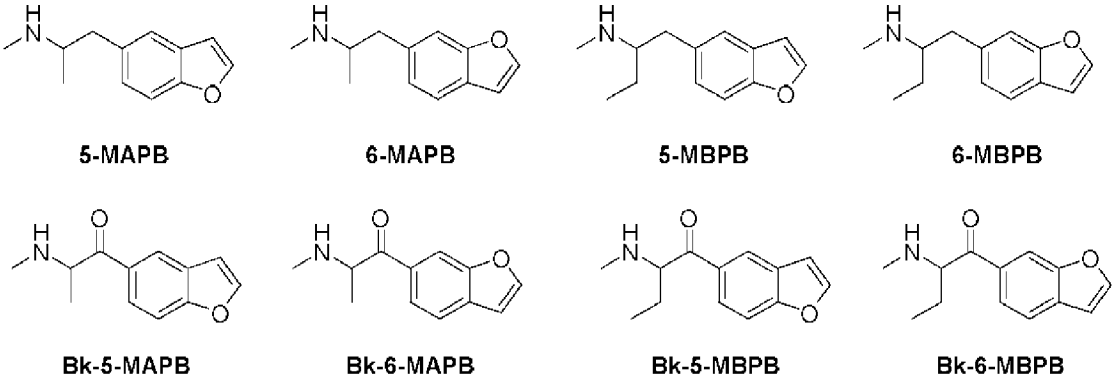
Фиг. 45


-2
-4
-6
-8
-10
110
100
90
80
70
60
30
80
130
180
230
105,5°C
124,4°C
0,62%
Тепловой поток (Вт/г)
Масса (%)
Температура (°C)

Фиг. 46


Интенсивность (условные единицы)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
2θ (°)
1. ASH-1018-003.xy

Фиг. 47



Фиг. 48