

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390618 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.13

(22) Дата подачи заявки
2021.08.23

(51) Int. Cl. C07D 209/16 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПСИЛОЦИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ СВОЙСТВАМИ
ПРОЛЕКАРСТВ

(31) 10 2020 121 965.2; 63/118,842

(32) 2020.08.21; 2020.11.27

(33) DE; US

(86) PCT/EP2021/073303

(87) WO 2022/038299 2022.02.24

(71) Заявитель:
КОМПАСС ПАТФАЙНДЕР
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Грилл Маттиас (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение предлагает новую группу активных соединений на основе психоактивного соединения псилоцина. Предлагаемые в данном документе производные псилоцина проявляют улучшенные фармакокинетические свойства во время поглощения по сравнению с псилоцином, а также уменьшенные побочные эффекты, возникающие в результате образующихся таким образом метаболитов. Из-за сродства новых производных псилоцина к 5-HT_{2A}-рецептору эти производные особенно выгодны для использования в терапии, например, при лечении депрессии или наркомании.

A1

202390618

202390618

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577321EA/085

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПСИЛОЦИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ СВОЙСТВАМИ ПРОЛЕКАРСТВ

Данная заявка испрашивает приоритет заявки на патент Германии DE 10 2020 121 965.2, поданной 21 августа 2020 г., и предварительной заявки США US 63/118,842, поданной 27 ноября 2020 г., содержание которых полностью включено в данное описание посредством ссылки.

Уровень техники:

В природе псилоцин встречается только в форме его предшественника в виде сложного эфира фосфорной кислоты, называемого «псилоцибин». В предшественнике чувствительное к окислению психоактивное соединение псилоцин защищено фосфатной группой. При поступлении в организм эта защитная группа гидролитически расщепляется и высвобождается активное соединение псилоцин.

На сегодняшний день во всех медицинских и клинических исследованиях используется нативный псилоцибин. Важно отметить, что промышленный синтез псилоцибина является сложным и дорогостоящим процессом, который из-за использования канцерогенных катализаторов требует критического рассмотрения, по меньшей мере, для применения в соответствии с GMP.

Исследования галлюциногенов возродились примерно с 1990 года.

В 2018 году Управление здравоохранения США FDA одобрило исследование компании Compass Pathways, в котором пациентам с резистентной к терапии депрессией предстоит лечение с помощью активного соединения псилоцибина.

Недавние исследования показывают многообещающие результаты для лечения тревожных состояний, связанных с раком, а также для отмены никотина или алкоголя.

В частности, применение так называемого «микродозирования», т. е. введение малых доз, в последние годы переместилось в центр исследований. Цель этой формы введения состоит в том, чтобы избежать галлюцинаций и избежать побочных эффектов за счет использования малых доз и длительных интервалов дозирования в диапазоне дней или даже недель.

Новые производные псилоцина, в частности проявляющие модифицированную (ускоренную или замедленную) активность в организме человека благодаря своей структуре, вызывают все больший фармацевтический интерес.

Поскольку в литературе описан лишь ограниченный ряд производных псилоцина (см., например, патенты США 3,075,992 и СН 386,442), ни одно из которых не привело к разработке успешного терапевтического продукта, по-прежнему существует острая и неудовлетворенная потребность в новых производных псилоцина с улучшенными терапевтическими свойствами.

Данное изобретение направлено на удовлетворение этой потребности и предлагает новые и легко получаемые производные псилоцина на основе карбонатной или

аминокислотной дериватизации. Предлагаемые в данном документе новые производные псилоцина проявляют улучшенные свойства, которые делают их весьма полезными для терапевтического применения.

Краткое описание графических материалов:

Фиг. 1: Тонкослойные хроматограммы исходного вещества псилоцина (**E**), конечного продукта псилоцин-4-илэтилкарбоната (**CO3**) и промежуточного продукта псилоцин-4-ил-*F*мос-триптофаната (**AS**) в хлороформе/этаноле 10:1 (левая панель) и дихлорметане/метаноле 7:3 (правая панель), соответственно.

Фиг. 2: Тонкослойные хроматограммы исходного вещества псилоцина (**E**), конечного продукта псилоцин-4-илэтилкарбоната (**CO3**) и промежуточного продукта псилоцин-4-ил-*F*мос-триптофаната (**AS**) в трет-бутилметилом эфире/этаноле 8:2 (левая панель), гексане/этилацетате 7:3 (центральная панель) и трет-бутилметилом эфире/изопропанолем 8:2 (правая панель), соответственно.

Фиг.3: ВЭЖХ-МС спектр псилоцин-4-илэтилкарбоната из реакционного раствора.

Фиг. 4: Спектр ВЭЖХ-МС псилоцин-4-ил-*F*мос-триптофаната из реакционного раствора.

Фиг. 5: Стабильность новых карбонатов псилоцина в HCl. (**A**) % исходного соединения, оставшегося после инкубации в 1% растворе HCl в течение 24 часов. (**B**) % псилоцина, высвобожденного из тестируемых соединений во время инкубации в 1% HCl. (**C**) % трет-бутилкарбоната псилоцина, оставшегося после инкубации в 1% растворе HCl в течение более 24 часов. (**D**) % псилоцина, высвобожденного из тестируемых соединений во время инкубации в 1% HCl. См. пример 9.

Фиг. 6: Фармакокинетика новых карбонатов псилоцина у мышей. (**A**) Концентрации псилоцина в плазме после внутривенного введения мышам тестируемых соединений. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). (**B**) Концентрации псилоцина в плазме после перорального введения мышам тестируемых соединений. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**C**) Концентрации псилоцина в плазме после внутривенного введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-этилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**D**) Концентрации псилоцина в плазме после перорального введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-этилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**E**) Концентрации псилоцина в плазме после внутривенного введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**F**) Концентрации псилоцина в плазме после перорального введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**G**) Концентрации псилоцина в плазме после внутривенного введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-бензилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. (**H**) Концентрации псилоцина в плазме после перорального введения мышам псилоцибина или псилоцин-4-ил-бензилкарбоната. Данные показаны как среднее $\pm$ SEM. См. пример 12.

Подробное описание сущности изобретения:

Определения:

Для удобства определенные термины, употребляемые в этом описании, примерах и формуле изобретения, собраны в этом документе. Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Используемые в данном документе, если явно не указано иное или если это не противоречит контексту, формы единственного числа используются взаимозаменяемо с «один или несколько» и «по меньшей мере один». Так, например, композиция, содержащая «одно» соединение формулы (I) может интерпретироваться как относящаяся к композиции, содержащей «одно или несколько» соединений формулы (I).

Термины «вводить», «введение» или «введение», используемые в данном документе, относятся к введению пациенту соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции или состава, содержащего соединение или фармацевтически приемлемую соль соединения.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной ациклической (т. е. нециклической) углеводородной группе (т. е. группе, состоящей из атомов углерода и атомов водорода), которая может быть линейной или разветвленной. Соответственно, «алкильная» группа не содержит никакой двойной связи углерод-углерод или какой-либо тройной связи углерод-углерод. «C₁₋₁₂ алкил» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительными иллюстративными алкильными группами являются метил, этил, пропил (например, н-пропил или изопропил) или бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил). Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещенной.

Используемый в данном документе термин «алкилен» относится к алкандиильной группе, т.е., двухвалентной насыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. «C₁₋₁₂ алкилен» означает алкиленовую группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Предпочтительными иллюстративными алкиленовыми группами являются метиленовая (-CH₂-), этиленовая (например, -CH₂-CH₂- или -CH(-CH₃)-), пропиленовая (например, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)-, -CH₂-CH(-CH₃)- или -CH(-CH₃)-CH₂-) или бутиленовая (например, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-). Предпочтительные иллюстративные алкиленовые группы включают метилен, этилен, пропилен или бутилен. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена.

«Алкенил» или «алкенильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода и имеющей одну или более углерод-углеродных двойных связей. Каждая алкенильная группа связана с остальной частью молекулы одинарной связью. Включены алкенильные группы, содержащие любое число атомов углерода от 2 до 12. Алкенильная группа, содержащая до 12 атомов углерода, представляет собой C₂-C₁₂ алкенил, алкенил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C₂-C₁₀ алкенил, алкенильная группа, содержащая до 6 атомов

углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкенил и алкенил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкенил. C_2 - C_5 алкенил включает C_5 алкенилы, C_4 алкенилы, C_3 алкенилы и C_2 алкенилы. C_2 - C_6 алкенил включает в себя все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилов, но также включает C_6 алкенилы. C_2 - C_{10} алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилы и C_2 - C_6 алкенилы, но также включает C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкенилы. Аналогично, C_2 - C_{12} алкенил включает в себя все вышеуказанные группы, но также включает C_{11} и C_{12} алкенилы. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенила включают этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил, 6-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 4-октенил, 5-октенил, 6-октенил, 7-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 4-ноненил, 5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил, 8-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил, 5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил, 9-деценил, 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил, 9-ундеценил, 10-ундеценил, 1-додеценил, 2-додеценил, 3-додеценил, 4-додеценил, 5-додеценил, 6-додеценил, 7-додеценил, 8-додеценил, 9-додеценил, 10-додеценил и 11-додеценил. Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещенной.

«Алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к ненасыщенному, прямому или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему один или несколько олефинов и от двух до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенилена включают этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т.п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) через одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкениленовая цепь может быть необязательно замещена.

«Алкинил» или «алкинильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода и имеющей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Каждая алкинильная группа связана с остальной частью молекулы одинарной связью. Включены алкинильные группы, содержащие любое число атомов углерода от 2 до 12. Алкинильная группа, содержащая до 12 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{12} алкинил, алкинил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{10} алкинил, алкинильная группа, содержащая до 6 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкинил и алкинил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкинил. C_2 - C_5 алкинил включает C_5 алкинилы, C_4 алкинилы, C_3 алкинилы и C_2 алкинилы. C_2 - C_6 алкинил включает в себя все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкинилов, но также включает C_6 алкинилы. C_2 - C_{10} алкинил включает все

фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкинилов и C_2 - C_6 алкинилов, но также включает C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкинилы. Аналогично, C_2 - C_{12} алкинил включает в себя все вышеуказанные группы, но также включает C_{11} и C_{12} алкинилы. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенила включают этинил, пропирил, бутинил, пентинил и тому подобное. Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещенной.

«Алкинилен» или «алкиниленовая цепь» относится к ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему один или несколько алкинов и от двух до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкинилена включают этинилен, пропилилен, *n*-бутилилен и т. п. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) через одинарную связь. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть через любые два атома углерода в цепи, имеющие подходящую валентность. Если в описании конкретно не указано иное, алкиниленовая цепь может быть необязательно замещена.

«Алкокси» относится к группе формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкил, алкенил или алкинил, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании специально не указано иное, то алкокси-группа может быть необязательно замещенной.

«Арил» относится к углеводородной кольцевой системе, содержащей водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей настоящего раскрытия арил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может содержать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арилы включают, помимо прочего, арилы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризено, флуорантено, флуорно, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в описании специально не указано иное, то «арил» может быть необязательно замещен.

Используемый здесь термин «содержащий» (или «содержать», «содержит» и т. п.), если прямо не указано иное или если это не противоречит контексту, имеет значение «содержащий, среди прочего», т. е. «содержащий, среди прочего, необязательные элементы, ...». В дополнение к этому, этот термин также включает более узкие значения «состоящий в основном из» и «состоящий из». Например, термин «А, содержащий В и С» имеет значение «А, содержащий, среди прочего, В и С», где А может содержать дополнительные необязательные элементы (например, «А, содержащий В, С и D» также будет охвачен), но этот термин также включает значение «А, состоящее в основном из В и С» и значение «А, состоящее из В и С» (т. е. никакие другие компоненты, кроме В и С, не входят в состав А).

Термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» используются в данном описании взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения или его соли (или фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль), которое при введении пациенту способно достичь намеченного результата. «Эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от активного ингредиента, состояния, расстройства или состояния, подлежащего лечению, и его тяжести, а также возраста, массы, физического состояния и реакции млекопитающего, подлежащего лечению.

Используемые в данном документе термины «необязательный», «необязательно» и «может» означают, что указанный признак может присутствовать, но также может отсутствовать. Всякий раз, если используется термин «необязательный», «необязательно» или «может быть», данное изобретение конкретно относится к обоим возможностям, т. е. к тому, что соответствующий признак присутствует или, альтернативно, соответствующий признак отсутствует. Например, если компонент композиции указан как «необязательный», изобретение конкретно относится к обоим возможностям, то есть к тому, что соответствующий компонент присутствует (содержится в композиции) или что соответствующий компонент отсутствует в композиции.

«Гетероарил» относится к кольцевой системе из 5 -20 членов, включающей атомы водорода, от одного до девятнадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, включая соединения с ароматическими резонансными структурами (например, 2-пиридон), и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей данного раскрытия гетероарил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероариле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2 a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазилил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании

специально не указано иное, то гетероарильная группа может быть необязательно замещенной.

«Аралкил» или «арилалкил» относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую группу, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена.

«Карбоциклил», «карбоциклическое кольцо» или «карбоцикл» относится к кольцевой структуре, в которой каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой углерод, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоциклические кольца могут содержать от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Карбоциклические кольца включают арилы и циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил, как определено в настоящем документе. Если в описании специально не указано иное, то карбоциклильная группа может быть необязательно замещенной.

«Циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные, мостиковые или спироциклические кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода (например, имеющие от трех до десяти атомов углерода) и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.п. Если в описании специально не указано иное, то циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной.

«Циклоалкенил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему одну или несколько углерод-углеродных двойных связей, который может включать конденсированные или мостиковые системы колец, содержащему от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно имеющий от трех до десяти атомов углерода и присоединенный к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкенилы включают, например, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклоктенил и т. п. Полициклические циклоалкенилы включают, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и т. п. Если в описании специально не указано иное, то циклоалкенильная группа может быть необязательно замещенной.

«Циклоалкинил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, который может включать конденсированные или мостиковые системы колец, содержащему от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно имеющий от трех до десяти атомов углерода и присоединенный к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклический

циклоалкинил включает, например, циклогептинил, циклооктинил и т. п. Если в описании специально не указано иное, то циклоалкинильная группа может быть необязательно замещенной.

«Галогеналкил» относится к алкилу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, *например*, трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1,2-дифторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1,2-дибромэтилу и т. п. Если в описании специально не указано иное, то галогеналкильная группа может быть необязательно замещенной.

«Гетероциклил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к стабильному насыщенному, ненасыщенному или ароматическому 3-20-членному кольцу, которое состоит из двух-девятнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Гетероциклильные или гетероциклические кольца включают гетероарилы, гетероциклилалкилы, гетероциклилалкенилы и гетероциклилалкинилы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, мостиковые или спироциклические кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован; и гетероциклил может быть частично или полностью насыщенным. Примеры такого гетероциклила включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиаморфолинил и 1,1-диоксотиаморфолинил. Если в описании специально не указано иное, то гетероциклильная группа может быть необязательно замещенной.

Используемый здесь термин «защитный газ» относится к инертному газу, предпочтительно аргону. В других вариантах осуществления также может использоваться другой защитный газ, например, элементарные газы, такие как азот, инертные газы, такие как гелий, неон, аргон, криптон, ксенон, и газообразные молекулярные соединения, такие как гексафторид серы.

Используемый в данном документе термин «замещенный» означает любую из описанных в данном документе групп (*например*, алкил, алкокси, арил, гетероциклил и/или гетероарил), где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с неводородным атомом, таким как, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиольные группы, тиаalkильные группы,

сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенная» означает также любую из представленных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильных, карбоксильных и сложных эфирных группах; и азот в таких группах как имины, оксими, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены на $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. В вышеизложенном R_g и R_h являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеновой, алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси, алкиламино, тиаалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, галогеналкенильной, галогеналкинильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может необязательно заменяться одним или более из вышеуказанных заместителей.

Используемый в данном документе термин «лечение» (или «осуществления лечения») по отношению к заболеванию или расстройству относится к ведению и уходу за пациентом с целью борьбы с заболеванием или расстройством, например, для обращения вспять, облегчения, ингибирования или приостановки заболевания или расстройства или одного или нескольких симптомов такого заболевания или расстройства. Оно также относится к введению соединения или композиции с целью предотвращения появления симптомов заболевания или расстройства, облегчения таких симптомов или устранения заболевания или расстройства. Предпочтительно «лечение» является излечивающим, улучшающим или паллиативным.

Следует понимать, что везде, где представлены/раскрыты числовые диапазоны, подразумевается, что все значения и поддиапазоны, охватываемые соответствующим числовым диапазоном, входят в объем изобретения. Соответственно, данное изобретение

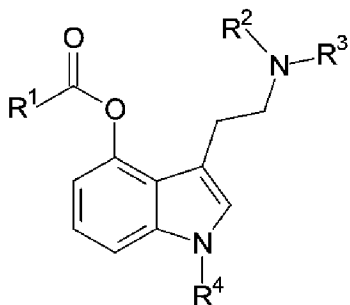
конкретно и индивидуально относится к каждому значению, которое попадает в числовой диапазон, раскрытый в данном документе, а также к каждому поддиапазону, охватываемому числовым диапазоном, раскрытым в данном документе.

Кроме того, следует понимать, что данное изобретение конкретно относится к каждой комбинации признаков и вариантов осуществления, описанных в данном документе, включая любую комбинацию общих и/или предпочтительных признаков/вариантов осуществления. В частности, изобретение конкретно относится к каждой комбинации значений (включая общие и/или предпочтительные значения) для различных групп и переменных, включенных в формулу (I).

Соединения по данному изобретению:

Данное изобретение предлагает новую группу активных соединений на основе психоактивного соединения псилоцина. Предлагаемые в данном документе производные псилоцина проявляют улучшенные фармакокинетические свойства во время поглощения по сравнению с псилоцином, а также уменьшенные побочные эффекты, возникающие в результате образующихся таким образом метаболитов. Из-за сродства новых производных псилоцина к 5-HT_{2A}-рецептору эти производные особенно выгодны для использования в терапии, например, при лечении депрессии или наркомании.

В одном аспекте данное изобретение обеспечивает новое производное псилоцина в соответствии со следующей общей формулой (I):



(I),

где R¹ выбран из группы, состоящей из -O-(C₁₋₁₂ алкил), -O-гетероарила, -O-CH₂-арила, гетероциклила, -CH(-NH₂)-(гетероарил), -O-(алкилен)-O-алкила и -CH(-NH₂)-алкила, где алкильная, алкиленовая, арильная, гетероарильная и гетероциклильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, где, если R² и R³ представляют собой метил, R¹ не представляет собой -CH₂-NH₂ или -CH(-NH₂)-CH₃;

каждый из R² и R³ независимо выбран из водорода, метила и этила, при условии, что R² и R³ оба не представляют собой водород; и

R⁴ представляет собой водород или -C(=O)-O-(C₁₋₆ алкил) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления алкильные, алкиленовые, арильные, гетероарильные и гетероциклильные группы в группе R¹ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, гетероарилалкокси, тиоалкокси, гидроксила, тиола, amino, гуанидино, -C(=O)-

NR_AR_B , $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_A$ и дисульфанила, а R_A и R_B независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-(\text{C}_{1-12}$ алкил), $-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-(1\text{H-имидазол-4-ил})$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(4-гидроксифенил), $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-индол-3-ил), $-(\text{пирролидин-2-ил})$, $-(4\text{-гидрокси-пирролидин-2-ил})$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(3,4-дигидроксифенил), $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(5-гидрокси-1H-индол-3-ил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CH}_2$, $-\text{O}-(1-[\text{R}^4]-3-[(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{R}^3)]-1\text{H-индол-4-ил})$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-12}$ алкилен)- $\text{O}-(1-[\text{R}^4]-3-[(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{R}^3)]-1\text{H-индол-4-ил})$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}-(1-[\text{R}^4]-3-[(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{R}^3)]-1\text{H-индол-4-ил})$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COO}-(1-[\text{R}^4]-3-[(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{R}^3)]-1\text{H-индол-4-ил})$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}-(1-[\text{R}^4]-3-[(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{R}^3)]-1\text{H-индол-4-ил})$, $-\text{O}-(5\text{-(аминометил)изоксазол-3-ил})$ и $-\text{CH}(\text{NH}_2)-(3\text{-гидроксиизоксазол-5-ил})$;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, метила и этила, при условии, что R^2 и R^3 оба не представляют собой водород; и

R^4 представляет собой водород или $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ алкил) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-(\text{C}_{1-12}$ алкил) и $-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенила. Группа $-\text{O}-(\text{C}_{1-12}$ алкил) может представлять собой, например, группу $-\text{O}-(\text{C}_{2-5}$ алкил), такую как, например, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси или неопентилокси. Тем не менее, R^1 может также представлять собой, например, $-\text{O}-(\text{C}_{6-12}$ алкил) (например, C_6 алкокси, C_7 алкокси, C_8 алкокси, C_9 алкокси, C_{10} алкокси, C_{11} алкокси или C_{12} алкокси).

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-имидазол-4-ил), $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(4-гидроксифенил), $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-индол-3-ил) и $-(\text{пирролидин-2-ил})$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$, -

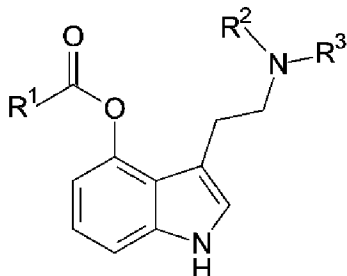
CH(-NH₂)-CH₂-C(=O)-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂-C(=O)-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂-COOH, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂-COOH, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂CH₂-NH-C(=NH)-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂-(1H-имидазол-4-ил), -CH(-NH₂)-CH₂-фенила, -CH(-NH₂)-CH₂-(4-гидроксифенил), -CH(-NH₂)-CH₂-(1H-индол-3-ил) и -(пирролидин-2-ил).

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из -(4-гидроксипирролидин-2-ил), -CH(-NH₂)-CH₂-S-S-CH₂-CH(-NH₂)-COOH, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂CH₂-NH-C(=O)-NH₂, -CH₂-NH-CH₃, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂-SH, -CH(-NH₂)-CH₂CH₂-OH, -CH(-NH₂)-CH₂-(3,4-дигидроксифенил), -CH(-NH₂)-CH₂-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил), -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂CH₂-NH₂, -CH(-CH₃)-CH₂-NH₂ и -C(-NH₂)=CH₂.

В некоторых вариантах осуществления R² и R³ представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R² и R³ представляют собой этил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой метил, а R³ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой этил, а R³ представляет собой водород. Предпочтительно каждый из R² и R³ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой -C(=O)-O-(C₂₋₄ алкил). Предпочтительно R⁴ представляет собой водород.

В предпочтительном аспекте новое производное псилоцина в соответствии с формулой (I) представляет собой соединение, имеющее следующую формулу, или его фармацевтически приемлемую соль:



где R¹ выбран из группы, состоящей из -O-(C₂₋₅ алкил), -O-CH₂-фенила, -CH₂-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂-COOH и -CH(-NH₂)-CH₂-(1H-индол-3-ил). В предпочтительных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из -O-CH₂CH₃, -O-CH₂CH₂CH₃, -O-CH(-CH₃)-CH₃, -O-CH₂CH₂CH₂CH₃, -O-CH₂-CH(-CH₃)-CH₃, -O-C(-CH₃)₃, -O-CH₂-C(-CH₃)₃, -O-CH₂-фенила (например, бензилокси), -CH₂-NH₂, -CH(-NH₂)-CH₂-COOH и -CH(-NH₂)-CH₂-(1H-индол-3-ил).

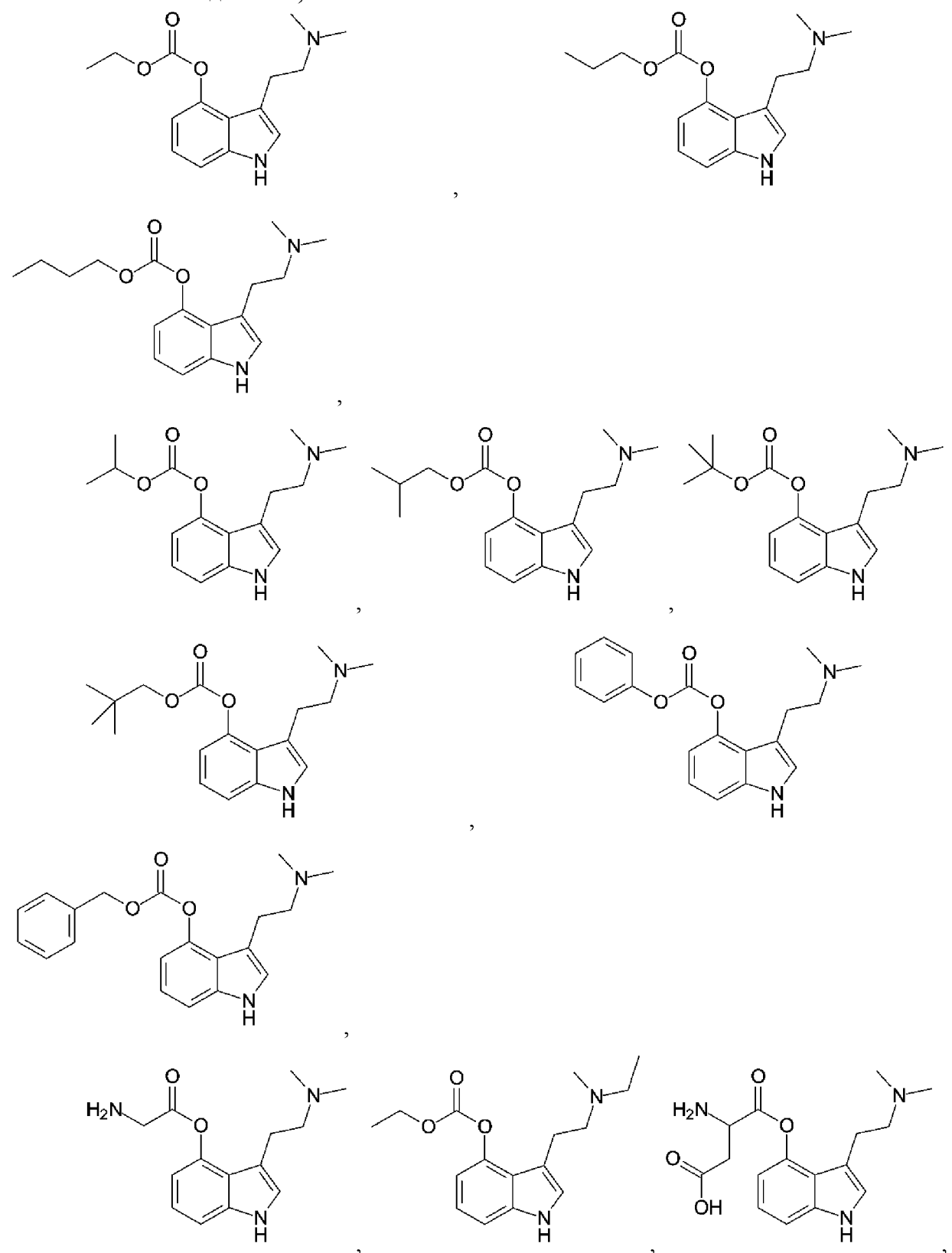
В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой метил или этил. Предпочтительно R² представляет собой метил.

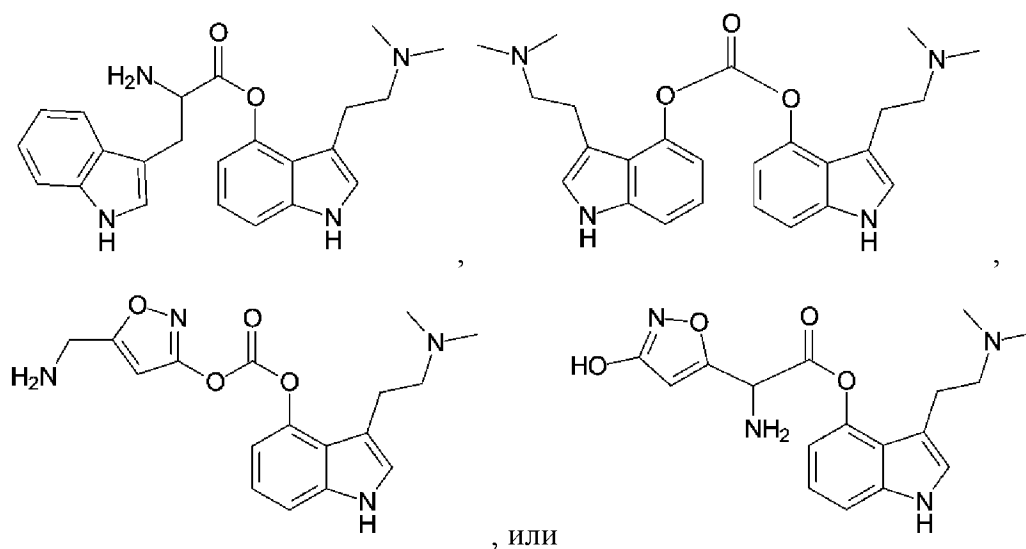
В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метил или этил. Предпочтительно R³ представляет собой метил.

Особенно предпочтительно, чтобы каждый из R² и R³ представлял собой метил.

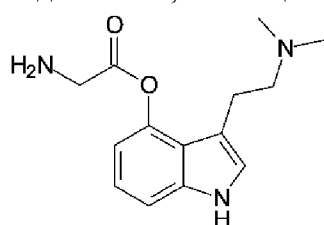
Предпочтительные примеры новых производных псилоцина по изобретению

включают любое из следующих соединений (а также фармацевтически приемлемые соли любого из этих соединений):





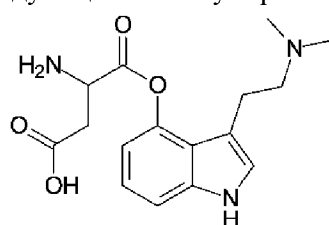
В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к соединениям, имеющим следующие молекулярные структуры:



Псилоцин-4-илглицинат

Химическая формула: $C_{14}H_{19}N_3O_2$

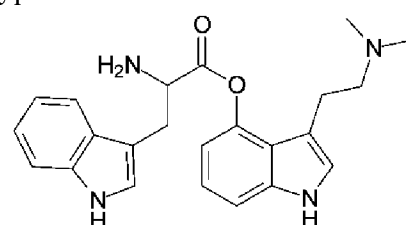
Молекулярная масса: 261,32



Псилоцин-4-иласпаргат

Химическая формула: $C_{16}H_{21}N_3O_4$

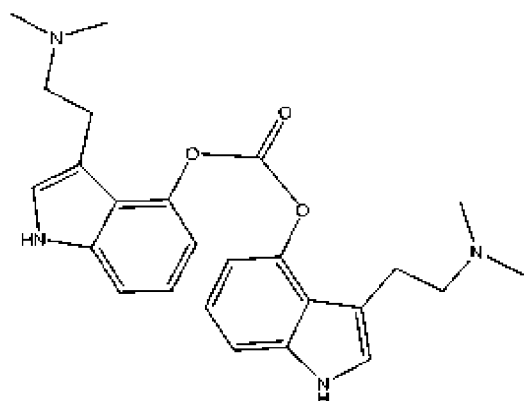
Молекулярная масса: 319,36



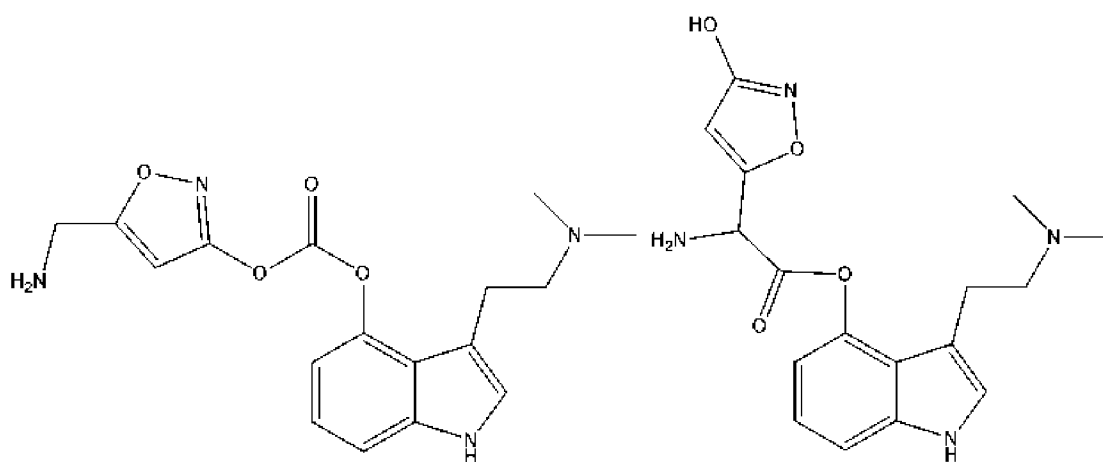
Псилоцин-4-илтриптофанат

Химическая формула: $C_{23}H_{26}N_4O_2$

Молекулярная масса: 390,49



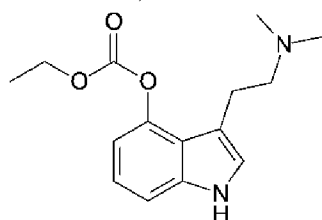
Химическая формула: $C_{25}H_{30}N_4O_3$
Молекулярная масса: 434,54



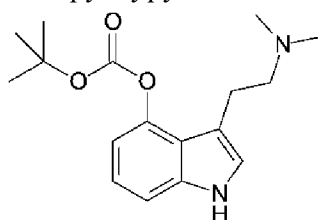
Псилоцин-4-ил-5-
(аминометил)изоксазол-3-илкарбонат

Сложный эфир псилоцин-4-ил-
иботеновой кислоты

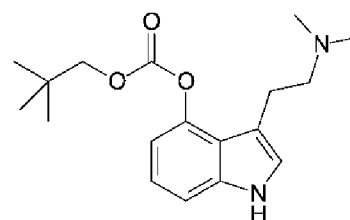
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к производным псилоцина, имеющим следующую структуру:



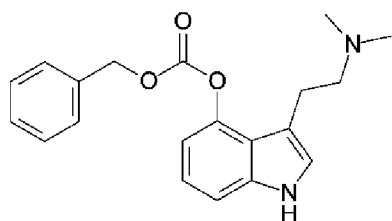
Псилоцин-4-илэтилкарбонат



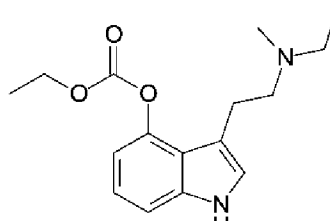
Псилоцин-4-илтрет-
бутилкарбонат



Псилоцин-4-
илнеопентилкарбонат



Псилоцин-4-
илбензилкарбонат



N-метил-N-этилтриптамин-4-ил-этилкарбонат

Данное изобретение относится к производным псилоцина, описанным в данном документе, в любой форме, например, в несолевой форме или в форме соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли.

Объем данного изобретения, таким образом, охватывает все фармацевтически приемлемые солевые формы производных псилоцина формулы (I), которые могут быть образованы, например, протонированием атома, несущего неподеленную электронную пару, которая восприимчива к протонированию, такой как аминогруппа, с неорганической или органической кислотой или в виде соли кислотной группы (такой как группа карбоновой кислоты) с физиологически приемлемым катионом. Примеры основно-аддитивных солей включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия

или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; соли аммония; соли алифатических аминов, таких как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, соли прокаина, соли меглюмина, соли этилендиамина или соли холина; соли аралкиламинов, такие как соли N, N-дибензилэтилендиамина, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; соли четвертичного аммония, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина, соли лизина или соли гистидина. Примеры кислотно-аддитивных солей включают, например: соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфатные соли (такие как, например, сульфатные или гидросульфатные соли), нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфатные, гидрофосфатные или дигидрофосфатные соли), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли, перхлоратные соли, боратные соли или тиоцианатные соли; соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, деканоат, ундеканоеат, олеат, стеарат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, сукцинат, адипат, глюконат, гликолат, никотинат, бензоат, салицилат, аскорбат, памоат (эмбонат), камфорат, глюкогептаноат или пивалатные соли; сульфонатные соли, такие как метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), бензолсульфонат (безилат), п-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), 3-фенилсульфонат или камфорсульфонатные соли; соли глицерофосфата; и кислые соли аминокислот, такие как соли аспартата или глутамата. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли описаны в литературе, например, в Stahl PH & Wermuth CG (eds.), «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use», Wiley-VCH, 2002 и в цитируемых там ссылках. Предпочтительные примеры фармацевтически приемлемой соли производных псилоцина по изобретению включают, например, фумаратную соль, малеатную соль, оксалатную соль, малатную соль, тартратную соль или метансульфонатную (мезилатную) соль. Особенно предпочтительной фармацевтически приемлемой солью является фумаратная соль. Еще одна особенно предпочтительная фармацевтически приемлемая соль представляет собой оксалатную соль.

Объем данного изобретения также охватывает производные псилоцина, представленные в данном документе, в любой гидратированной или сольватированной форме и в любой физической форме, включая любые аморфные или кристаллические формы.

Кроме того, производные псилоцина формулы (I) могут существовать в форме различных изомеров, в частности стереоизомеров (например, энантиомеров или диастереомеров). Все такие изомеры соединений формулы (I) рассматриваются как составляющие части данного изобретения либо в смеси, либо в чистом или по существу

чистом виде. Любые таутомеры описанных в данном документе соединений также охватываются данным изобретением. Что касается стереоизомеров, изобретение охватывает выделенные оптические изомеры производных псилоцина по изобретению, а также любые их смеси (включая, в частности, рацемические смеси/рацематы). Рацематы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры также могут быть получены с использованием соответствующих оптически активных исходных материалов в их синтезе или они могут быть получены из соответствующих рацематов путем образования соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией. В случае соединений псилоцин-4-иласпартата и псилоцин-4-илтриптофана атом углерода, несущий группу $-NH_2$ (соответствующую C_α -атому соответствующей аминокислоты аспартата или триптофана), может присутствовать в (S)-конфигурации, в (R)-конфигурации или в виде рацемической смеси, предпочтительно, чтобы указанный атом углерода присутствовал в (S)-конфигурации (как в встречающихся в природе аминокислотах L-аспартате и L-триптофане). Для любых других соединений формулы (I), имеющих аминокислотный остаток в качестве R^1 , C_α -атом соответствующего аминокислотного остатка может также присутствовать в (S)-конфигурации, в (R)-конфигурации или в виде рацемической смеси, при этом предпочтительно, чтобы указанный C_α -атом присутствовал в (S)-конфигурации.

Объем изобретения также охватывает производные псилоцина формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены конкретным изотопом соответствующего атома. Например, изобретение охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т. е. 2H ; также обозначается как «D»). Соответственно изобретение также охватывает соединения формулы (I), обогащенные дейтерием. Встречающийся в природе водород представляет собой изотопную смесь, содержащую около 99,98 мольных-% водорода-1 (1H) и около 0,0156 мольных-% дейтерия (2H или D). Содержание дейтерия в одном или нескольких водородных положениях в соединениях формулы (I) может быть увеличено с использованием методов дейтерирования, известных в данной области техники. Например, соединение формулы (I) или реагент или предшественник для использования в синтезе соединения формулы (I) можно подвергнуть реакции обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D_2O). Содержание дейтерия можно определить, например, с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Обычно предпочтительно, чтобы производные псилоцина формулы (I) не были обогащены дейтерием. Соответственно, присутствие встречающихся в природе атомов водорода или атомов водорода 1H в соединениях формулы (I) является предпочтительным. Таким образом, изобретение, в частности, относится к производному псилоцина формулы (I), в котором все атомы водорода представляют собой встречающиеся в природе атомы водорода или атомы водорода 1H .

Благодаря своей молекулярной структуре производные псилоцина по изобретению обеспечивают улучшенный способ получения и, кроме того, проявляют новые полезные фармакологические свойства.

В частности, благодаря своей специфической молекулярной структуре аддукты псилоцина по изобретению фармакологически высвобождаются, поглощаются и метаболизируются в организме человека с различной фармакокинетикой (по сравнению с псилоцибином).

Фармакологическая «инактивация» активного соединения (псилоцина) в форме пролекарства снижает возможность злоупотребления, поскольку подавляется быстрое «наводнение» активного соединения.

Возможность привыкания к психотропным веществам связана с быстрым увеличением их концентрации при приеме. Поэтому с фармацевтической точки зрения ищутся активные соединения, приводящие лишь к медленному увеличению исходной концентрации.

Данное изобретение относится к соединениям, которые, как было обнаружено, действуют быстрее, чем псилоцибин, например, поскольку они гидролизуются в организме до псилоцина быстрее, чем гидролизует псцилоцибин, что делает эти соединения особенно подходящими в качестве быстродействующих терапевтических препаратов. Кроме того, представленные в данном документе соединения оказывают свое действие на организм только после эндогенной метаболизации в фактическое активное соединение псилоцин, в результате чего достигается более продолжительный эффект (эффект депо). Соединения, которые гидролизуются медленнее, могут обеспечить особенно длительный эффект депо. Таким образом, изобретение позволяет точно настроить свойства высвобождения производных псилоцина, представленных в настоящем описании, в частности, путем выбора более или менее быстро гидролизуемой группы в качестве R^1 в формуле (I).

Кроме того, более стабильное и равномерное высвобождение активного соединения в организме способствует уменьшению побочных эффектов.

Таким образом, «эффект депо», возникающий в результате такого замедленного высвобождения, является особым преимуществом данного изобретения.

В дополнительных вариантах осуществления путем выбора используемых производных аминокислот можно получить полезный дополнительный фармакологический эффект производного псилоцина, помимо эффекта замедления.

Типичные производные аминокислот были описаны выше (например, производные псилоцина, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, что соответствует производному глицина, где R^1 представляет собой $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$, что соответствует производному аспартата, или где R^1 представляет собой $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-(1\text{H-индол-3-ил})$, что соответствует производному триптофана).

Так, например, в случае аспартата псилоцина полученная бетаиновая структура обеспечивает лучшее поглощение аспартата псилоцина. В случае триптофаната псилоцина аминокислота триптофан, которая высвобождается при метаболизме триптофана

псилоцина, уменьшает или смягчает побочный эффект «серотонинового голодания», который может возникнуть в ходе традиционной терапии псилоцином.

Дополнительные аспекты данного изобретения относятся к способам получения новых производных псилоцина, представленных в данном документе, а также к способам и применениям, в частности, к способам лечения и терапевтического применения этих новых соединений.

Способы получения соединений по данному раскрытию:

В одном аспекте данное изобретение обеспечивает способы получения соединений по данному раскрытию.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ получения производного псилоцина (как описано в данном документе), включающий следующие стадии:

- (a) приготовление суспензии псилоцина в растворителе I;
- (b) добавление активирующего агента в атмосфере защитного газа;
- (c) добавление агента дериватизации;
- (d) перемешивание смеси в атмосфере защитного газа (например, в течение по меньшей мере 3 часов);
- (e) остановку реакции разбавлением растворителем (например, растворителем I со стадии (a));
- (f) концентрирование растворителя;
- (g) растворение остатка в растворителе II;
- (h) экстракция 1 М HCl, водой и насыщенным солевым раствором;
- (i) сушка органической фазы над осушителем при 40-60°C в вакууме (или пониженном давлении);
- (j) получение неочищенного продукта;
- (k) очистка неочищенного продукта перекристаллизацией и/или колоночной хроматографией;
- (l) получение производного псилоцина по изобретению.

В одном варианте осуществления на стадии (a) от 0,21 ммоль до 2,1 ммоль псилоцина суспендируют в 10-100 мл растворителя I, где растворитель I выбран из тетрагидрофурана, диоксана, 2-метилтетрагидрофурана и дихлорметана.

Это можно осуществить при температуре от -78°C до 45°C, предпочтительно при температуре от 5°C до 40°C, более предпочтительно при комнатной температуре (293,15 Кельвина; 20°C).

В одном варианте осуществления на стадии (b) добавляют от 0,5 ммоль до 5 ммоль активирующего агента, такого как, например, азотистое основание и/или карбодиимид.

В этом случае в предпочтительных вариантах азотистое основание выбирают из триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина и 4-диметиламинопиридина. Карбодиимид, который может быть добавлен, предпочтительно выбирают из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и 1-этил-3-(3-

диметиламинопропил)карбодиимида (EDC).

Полученный раствор аэрируют защитным газом.

Также можно использовать депротонирующий агент, такой как *n*-бутиллитий (*n*-BuLi) и/или ангидрид кислоты или хлорангидрид.

В одном варианте осуществления на стадии (с) через перегородку по каплям добавляют от 0,25 ммоль до 2,5 ммоль дериватирующего агента, при этом дериватирующий агент выбирают из этилхлорформиата, ди-трет-бутилпиروкарбоната, *N*-карбобензоксиглицина, *N*-(9-флуоренилметилоксикарбонил)-*L*-триптофана и 4-бензил-*N*-карбобензоксид-*L*-аспартата.

В одном варианте осуществления на стадии (d) смесь перемешивают от 2 до 10 часов при 20-28°C в атмосфере защитного газа. В одном варианте смесь перемешивают от 3 часов до 6 часов; и/или при 20°C в атмосфере защитного газа.

В другом варианте осуществления на стадии (е) реакцию останавливают путем добавления от 30 мл до 300 мл растворителя I со стадии (а).

В другом варианте осуществления на стадии (f) смесь сушат, предпочтительно в ротационном испарителе под вакуумом, и повторно растворяют в 30-300 мл растворителя II, где растворитель II выбран из этилацетата, диэтилового эфира и дихлорметана.

В одном варианте осуществления на стадии (h) экстракцию проводят с использованием от 20 мл до 200 мл 1 молярной (1 М) соляной кислоты. В одном варианте осуществления проводят последующую экстракцию с использованием от 20 до 200 мл воды. В одном варианте осуществления проводят последующую экстракцию с использованием от 20 до 200 мл насыщенного солевого раствора.

В еще одном варианте осуществления на этапе (i) смесь сушат. Особенно предпочтительной является сушка осушителем при температуре от 35°C до 60°C и вакууме (пониженном давлении) 30-60 мбар.

Предпочтительными осушителями являются безводный хлорид кальция, безводный карбонат натрия, безводный карбонат калия, безводный сульфат натрия, безводный сульфат магния или безводный сульфат кальция. В одном варианте осуществления осушитель представляет собой безводный $MgSO_4$, температура составляет 45°C, а вакуум составляет 40 мбар.

Неочищенный продукт, полученный на стадиях (а)-(j), содержит производное псилоцина согласно изобретению.

В дополнительном варианте осуществления сырой продукт подвергают дополнительной очистке. Очистку можно проводить, например, путем растворения в изопропанолем с последующим упариванием при 50°C и 400 мбар до кристаллизации и/или очистки на колонке с 50 г кремнезема с использованием смеси элюентов дихлорметан/метанол, например, в соотношении 8:2 в одном варианте осуществления. Другие материалы колонки и элюенты, известные в данной области техники, также могут быть использованы.

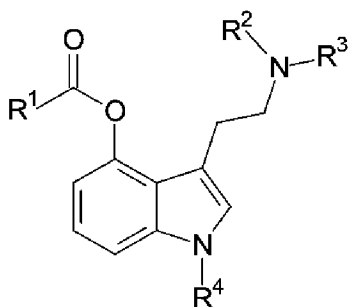
В одном варианте осуществления при перекристаллизации из изопропанола

усилению или интенсификации кристаллизации способствует добавление диизопропилового эфира.

С помощью этого метода достигаются выходы более 65% масс. (гравиметрическое определение количества конечного продукта по отношению к исходным материалам). В некоторых вариантах осуществления выходы составляют более 70% масс., более 75% масс., более 80% масс. и до 85% масс., до 90% масс. и достигаются даже до 95% масс.

Дальнейшие подробности способа получения приведены в примерах и будут очевидны специалисту в данной области.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает соединения, имеющие общую молекулярную структуру (I), которые можно получить с высокой степенью чистоты с использованием способа согласно изобретению:



(I),

где группы в формуле (I) имеют следующие значения:

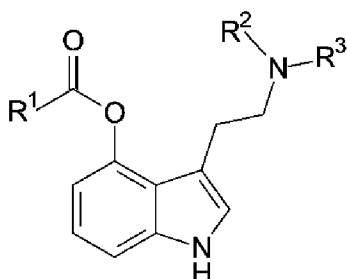
R^1 выбран из $-O-(C_{1-12}$ алкил), $-O-CH_2$ -фенила, $-CH_2-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH(-CH_3)-CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH_2-CH(-CH_3)-CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH(-CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH_2-SH$, $-CH(-NH_2)-CH_2-OH$, $-CH(-NH_2)-CH(-CH_3)-OH$, $-CH(-NH_2)-CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-C(=O)-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_2-COOH$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-COOH$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_2$ -(1H-имидазол-4-ил), $-CH(-NH_2)-CH_2$ -фенила, $-CH(-NH_2)-CH_2$ -(4-гидроксифенил), $-CH(-NH_2)-CH_2$ -(1H-индол-3-ил), $-(\text{пирролидин-2-ил})$, $-(4\text{-гидроксипирролидин-2-ил})$, $-CH(-NH_2)-CH_2-S-S-CH_2-CH(-NH_2)-COOH$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2CH_2-NH-C(=O)-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-SH$, $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-OH$, $-CH(-NH_2)-CH_2$ -(3,4-дигидроксифенил), $-CH(-NH_2)-CH_2$ -(5-гидрокси-1H-индол-3-ил), $-CH_2CH_2-NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2-NH_2$, $-CH(-CH_3)-CH_2-NH_2$, $-C(-NH_2)=CH_2$, $-O-(1-[R^4]-3-[-CH_2CH_2-N(-R^2)-R^3])$ -1H-индол-4-ил), $-O-(C_{1-12}$ алкилен)-O-(1-[R^4]-3-[-CH₂CH₂-N(-R²)-R³])-1H-индол-4-ил), $-CH(-NH_2)-CH_2-COO-(1-[R^4]-3-[-CH_2CH_2-N(-R^2)-R^3])$ -1H-индол-4-ил), $-CH(-NH_2)-CH_2CH_2-COO-(1-[R^4]-3-[-CH_2CH_2-N(-R^2)-R^3])$ -1H-индол-4-ил), $-CH(-NH_2)-CH_2-S-S-CH_2-CH(-NH_2)-COO-(1-[R^4]-3-[-CH_2CH_2-N(-R^2)-R^3])$ -1H-индол-4-ил), $-O-(5\text{-(аминометил)изоксазол-3-ил})$ и $-CH(-NH_2)-(3\text{-гидроксиизоксазол-5-ил})$.

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, метила и этила, при условии, что R^2 и R^3 оба не представляют собой водород.

R^4 представляет собой водород или $-C(=O)-O-(C_{1-6}$ алкил).

Таким образом, данное изобретение предлагает соединения, имеющие общую

молекулярную структуру, которые можно получить с высокой степенью чистоты с использованием способа согласно изобретению:



где группы в этой формуле определены следующим образом:

R^1 представляет собой $-O-(C_{2-5}$ алкил), в частности, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси или неопентилокси.

R^2 представляет собой метил ($-CH_3$) или этил ($-C_2H_5$), особенно метил.

R^3 представляет собой метил ($-CH_3$) или этил ($-C_2H_5$), особенно метил.

Фармацевтические композиции:

Данное изобретение обеспечивает фармацевтическую/фармакологическую композицию, содержащую по меньшей мере одно производное псилоцина по изобретению и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Изобретение также относится к производным псилоцина, представленным в данном документе, или к вышеупомянутой фармацевтической композиции для применения в терапии (или для применения в качестве лекарственного препарата).

Предусмотренные в данном документе производные псилоцина можно вводить как соединения *сами по себе* или они могут быть составлены в виде фармацевтических/фармакологических композиций или лекарственных средств. Фармацевтические композиции/лекарства могут необязательно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, связующие вещества, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты и/или антиоксиданты.

Фармацевтические композиции могут быть составлены способами, известными специалистам в данной области, такими как способы, опубликованные в «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», Pharmaceutical Press, 22nd edition. Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде лекарственных форм для перорального, парентерального, такого как внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, внутриартериальное, внутрисердечное, ректальное, назальное, местное, аэрозольное или вагинальное введение. Лекарственные формы для перорального введения включают таблетки с покрытием и без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, леденцы, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для восстановления, диспергируемые порошки и гранулы, лекарственные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Лекарственные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии и порошки

и гранулы для восстановления. Эмульсии являются предпочтительной лекарственной формой для парентерального введения. Лекарственные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и овулы. Лекарственные формы для назального введения можно вводить путем ингаляции и инсуффляции, например, с помощью дозированного ингалятора. Лекарственные формы для местного введения включают кремы, гели, бальзамы, мази, пластыри и системы трансдермальной доставки.

Методы лечения:

Изобретение также относится к производному псилоцина, описанному в данном документе (которое может присутствовать в несоленой форме или в форме фармацевтически приемлемой соли), или к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно производное псилоцина, для применения при лечении заболевания/расстройства, связанного с рецептором серотонина 5-HT_{2A}. В частности, изобретение относится к производному псилоцина или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, для применения при лечении тревожного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессии, кластерной головной боли, состояния, связанного с раком, сниженного влечения, выгорания, скуки, мигрени, болезни Паркинсона, легочной гипертензии, шизофрении, расстройства пищевого поведения, тошноты или рвоты.

Изобретение также относится к применению производного псилоцина, как описано в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания/расстройства, связанного с рецептором серотонина 5-HT_{2A}, предпочтительно для лечения тревожного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессии, кластерной головной боли, состояния, связанного с раком, снижения влечения, выгорания, скуки, мигрени, болезни Паркинсона, легочной гипертензии, шизофрении, расстройства пищевого поведения, тошноты или рвоты.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения заболевания/расстройства, в частности заболевания/расстройства, связанного с серотониновым 5-HT_{2A}-рецептором, у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества производного псилоцина по изобретению указанному субъекту. Предпочтительно, чтобы заболевание/расстройство, подлежащее лечению, представляет собой тревожное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессию, кластерную головную боль, состояние, связанное с раком, снижение влечения, выгорание, скуку, мигрень, болезнь Паркинсона, легочную гипертензию, шизофрению, расстройство пищевого поведения, тошноту или рвоту.

В принципе, производные псилоцина формулы (I) или соответствующие фармацевтические композиции можно вводить субъекту любым удобным способом введения. В данной области техники известны различные способы введения фармацевтических агентов, в том числе пероральный (например, в виде таблетки, капсулы, овулы, эликсира или в виде раствора или суспензии для приема внутрь), местный (например, чрескожный, интраназальный, глазной, трансбуккально и подъязычно),

парентерально (например, с использованием методов инъекций или методов инфузии, включая, например, инъекции, например, подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, подоболочечно, интраспинально, интракапсулярно, субкапсулярно, интраорбитально, внутрибрюшинно, внутритрахеально, подкожно, внутрисуставно, субарахноидально или интрастернально, например, имплантацией депо, например, подкожно или внутримышечно), легочно (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос), желудочно-кишечное, внутриматочное, внутриглазное, подкожное, глазное (включая интравитреальное или внутрикамерное), ректальное или вагинальное введение.

Особенно предпочтительно, чтобы производные псилоцина согласно изобретению (или соответствующие фармацевтические композиции) вводились перорально, сублингвально или назально (например, в виде назального спрея или капель в нос). Подходящие лекарственные формы для перорального введения включают, например, таблетки с покрытием или без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, леденцы, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки или гранулы для восстановления, диспергируемые порошки или гранулы, лечебные камеди, жевательные таблетки или шипучие таблетки. Для перорального введения производные псилоцина или фармацевтические композиции предпочтительно вводят перорально, в частности, глотая. Таким образом, соединения или фармацевтические композиции можно вводить через рот в желудочно-кишечный тракт, что также можно назвать «перорально-желудочно-кишечным» введением.

Субъект или пациент, подлежащий лечению в соответствии с данным изобретением, может быть животным (например, отличным от человека животным). Предпочтительно субъект/пациент представляет собой млекопитающее. Более предпочтительно, субъект/пациент представляет собой человека (например, мужчину или женщину) или млекопитающее, отличное от человека. Наиболее предпочтительно субъект/пациент, подлежащий лечению в соответствии с изобретением, представляет собой человека.

В этом описании цитируется ряд документов, включая патентные заявки/патенты. Раскрытие этих документов, хотя и не считается относящимся к патентоспособности данного изобретения, полностью включено в данное описание посредством ссылки. Более конкретно, все ссылочные документы включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый отдельный документ был конкретно и индивидуально указан как включенный посредством ссылки.

Ссылка в данном описании на любую предыдущую публикацию (или полученную из нее информацию) не является и не должна восприниматься как подтверждение или допущение или любая форма предположения о том, что соответствующая предыдущая публикация (или полученная из нее информация) является частью общего повсеместного знания в области техники, к которой относится данная спецификация.

Изобретение теперь будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые

являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничение объема данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Способ получения псилоцин-4-илэтилкарбоната

Псилоцин (2,1 ммоль/429 мг) суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) при 25°C. Добавляли триэтиламин (5,0 ммоль/0,7 мл) и аэрировали аргоном. В результате получали чистый раствор. Через мембрану по каплям добавляли этилхлорформиат (2,5 ммоль/0,24 мл). При добавлении в растворе сразу же образуется беловатая дымка. Перемешивали в течение 2,5 ч в атмосфере аргона при 25°C.

В ЖХ/МС при длине волны 225 нм образец реакционной смеси показал почти полную реакцию исходного материала. По данным ВЭЖХ можно количественно определить 77% продукта.

Реакционную смесь перемешивали еще в течение часа при 25°C в атмосфере аргона с последующим разбавлением тетрагидрофураном (300 мл) для остановки реакции. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при 42°C и затем сушили при давлении до 10 мбар.

Неочищенный продукт помещали в 300 мл этилацетата и экстрагировали 200 мл 1 М соляной кислоты, 200 мл воды и 200 мл насыщенного солевого раствора. Затем органическую фазу сушили над некоторым количеством $MgSO_4$. Затем органическую фазу медленно концентрировали на роторном испарителе, выкристаллизовывая продукт из раствора в виде бесцветных кристаллов.

Для очистки материал перекристаллизовывали из изопропанола при 50°C. Для усиления образования кристаллов после охлаждения добавляли немного диизопропилового эфира. После фильтрации получали 410 мг бесцветных кристаллов.

Получение псилоцин-4-илэтилкарбоната также можно осуществить, как описано выше, но с использованием дихлорметана (вместо тетрагидрофурана) для суспендирования псилоцина. Более того, после начальных стадий концентрирования и сушки стадию экстракции/промывки также можно пропустить и, при желании, неочищенный продукт вместо этого можно отфильтровать, например, через небольшую пробку из кремнезема. Для очистки соединение можно также стабилизировать в виде фумарата или оксалата и перекристаллизовать в ацетоне.

Пример 2. Способ производства псилоцин-4-илнеопентилкарбоната

Псилоцин (2,0 ммоль/408 мг) суспендировали в дихлорметане (12 мл) при 25°C. Добавляли триэтиламин (2,6 ммоль/0,36 мл) и аэрировали аргоном. В результате получали чистый раствор. Неопентилхлорформиат (2,1 ммоль/0,32 мл) добавляли по каплям через мембрану. При добавлении в растворе сразу же образуется беловатая дымка. Перемешивали в течение 2,5 ч в атмосфере аргона при 25°C.

Реакцию останавливали разбавлением дихлорметаном (40 мл). Желаемый неочищенный продукт можно получить путем фильтрации через небольшую пробку из кремнезема. Для очистки соединение можно стабилизировать в виде фумарата или оксалата

и перекристаллизовать в ацетоне.

Получали 420 мг оксалатной соли в виде бесцветных кристаллов.

Пример 3. Способ производства псилоцин-4-илбензилкарбоната

Псилоцин (4,9 ммоль/1,0 г) суспендировали в дихлорметане (25 мл) при 25°C. Добавляли триэтиламин (6,4 ммоль/0,90 мл) и аэрировали аргоном. В результате получали чистый раствор. Через мембрану по каплям добавляли бензилхлорформиат (5,4 ммоль/0,80 мл). При добавлении в растворе сразу же образуется беловатая дымка. Перемешивали в течение 2,5 ч в атмосфере аргона при 25°C.

Реакцию останавливали разбавлением дихлорметаном (60 мл). Желаемый неочищенный продукт можно получить путем фильтрации через небольшую пробку из кремнезема. Для очистки соединение можно стабилизировать в виде фумарата или оксалата и перекристаллизовать в ацетоне.

Получали 1,70 г оксалатной соли в виде бесцветных кристаллов.

Пример 4. Способ производства псилоцин-4-илтриптофаната

Псилоцин (1,5 ммоль/300 мг) суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) при 25°C. Добавляли 4-диметиламинопиридин (1,8 ммоль/220 мг) и дициклогексилкарбодиимид (1,8 ммоль/370 мг) и аэрировали аргоном. Перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре (КТ). Добавляли Fmoc-L-триптофан (1,8 ммоль/770 мг). После добавления суспензия становится прозрачной и образуется раствор. Перемешивали в течение 5 ч в атмосфере аргона при 25°C.

В ЖХ/МС при длине волны 225 нм образец реакционной смеси показал реакцию на 23%. По данным ВЭЖХ все еще можно обнаружить большие количества псилоцина и непрореагировавшего Fmoc-L-триптофана.

Реакционную смесь перемешивали еще час при 25°C в атмосфере аргона с последующим разбавлением тетрагидрофураном (200 мл) для остановки реакции. Реакционную смесь упаривали на роторном испарителе при 42°C и затем сушили при давлении до 10 мбар.

Неочищенный продукт помещали в 200 мл этилацетата и экстрагировали 150 мл 1 М соляной кислоты, 150 мл воды и 150 мл насыщенного солевого раствора. Затем органическую фазу сушили над некоторым количеством MgSO₄. Затем органическую фазу отгоняли на роторном испарителе с получением неочищенного продукта в виде 1,2 г твердого вещества желтого цвета.

Неочищенный продукт обрабатывали на колонке с 50 г кремнезема, используя в качестве элюента смесь гексан/этилацетат в соотношении 7:3. Это давало 208 мг этого промежуточного продукта в виде бесцветного твердого вещества.

Снятие защитной группы:

Промежуточный продукт растворяли в 20 мл тетрагидрофурана при 25°C. Добавляли по каплям пиперидин (0,7 ммоль/59 мг) и аэрировали аргоном. Перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и полное снятие защиты было показано с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь упаривали на роторном

испарителе при 42°C и затем сушили при давлении до 10 мбар. Неочищенный продукт обрабатывали на колонке с 20 г кремнезема, используя в качестве элюента смесь трет-бутилметилового эфира/этанола плюс 1% аммиака в соотношении 7:3. Это давало 106 мг почти бесцветного твердого вещества.

Пример 5. Способ производства псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната

Способ получения псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната аналогичен способу получения псилоцин-4-илэтилкарбоната (см. пример 1).

Он включает в себя следующие стадии:

- a. приготовление суспензии псилоцина в тетрагидрофуране;
- b. добавление триэтиламина и 4-диметиламинопиридина в атмосфере защитного газа;
- c. добавление ди-трет-бутилпирокарбоната (растворенного в тетрагидрофуране) и
- d. перемешивание смеси в атмосфере защитного газа не менее 3 часов;
- e. остановка реакции разбавлением тетрагидрофураном;
- f. отгонка тетрагидрофурана на роторном испарителе и растворение остатка в этилацетате;
- g. экстракция 1 М HCl, водой и насыщенным соевым раствором;
- h. сушка органической фазы над осушителем при 40-60°C и под вакуумом;
- i. получение неочищенного продукта, содержащего псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат;
- j. перекристаллизация из изопропанола.

Пример 6. Способ производства псилоцин-4-илглицината

Способ получения псилоцин-4-илглицината аналогичен способу получения псилоцин-4-илтриптофаната (см. пример 4).

Он включает в себя следующие стадии:

- a. приготовление суспензии псилоцина в тетрагидрофуране;
- b. добавление 4-диметиламинопиридина и гидрохлорида 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида;
- c. добавление N-карбобензоксиглицина;
- d. перемешивание смеси в атмосфере защитного газа не менее 5 часов;
- e. остановка реакции разбавлением тетрагидрофураном;
- f. отгонка тетрагидрофурана на роторном испарителе и растворение остатка в этилацетате;
- g. экстракция 1 М HCl и насыщенным соевым раствором;
- h. сушка органической фазы над осушителем при 40-60°C и под вакуумом;
- i. получение неочищенного продукта, содержащего псилоцин-4-ил-Cbz-глицинат;
- j. очистка колоночной хроматографией с использованием смеси гексан/этилацетат;
- k. снятие защитной группы гидратацией палладием на активированном угле в этаноле;
- l. очистка колоночной хроматографией с использованием трет-бутилметилового

эфира/этанола, 1% аммиака.

Пример 7. Способ производства псилоцинспартата

Способ получения псилоцинаспартата аналогичен способу получения псилоцин-4-ил триптофаната (см. пример 4).

Он включает в себя следующие стадии:

- a. приготовление суспензии псилоцина в тетрагидрофуране;
- b. добавление 4-диметиламинопиридина и гидрохлорида 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида;
- c. добавление 4-бензил-N-карбобензоксид-L-аспартата;
- d. перемешивание смеси в атмосфере защитного газа не менее 5 часов;
- e. остановка реакции разбавлением тетрагидрофураном;
- f. отгонка тетрагидрофурана на роторном испарителе и растворение остатка в этилацетате;
- g. экстракция 1 М HCl, водой и насыщенным соевым раствором;
- h. сушка органической фазы над осушителем при 40-60°C и под вакуумом;
- i. получение неочищенного продукта, содержащего псилоцин-4-ил-N-Cbz-бензиласпартат;
- j. очистка колоночной хроматографией с использованием смеси гексан/этилацетат;
- k. снятие защитной группы гидратацией палладием на активированном угле в этаноле;
- l. очистка колоночной хроматографией с использованием трет-бутилметилового эфира/этанола, 1% аммиака.

Пример 8: Растворимость и липофильность псилоцин/метоцинкарбонатов

Введение

Три новых соединения (т. е. псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат и N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат) тестировали *in vitro* на их растворимость в водном растворе и их липофильность, по сравнению с псилоцибином и псилоцином.

Растворимость в воде и липофильность могут иметь важное значение для фармацевтической разработки. Во-первых, оба свойства могут влиять на фармакокинетику и биодоступность соединений *in vivo*. Во-вторых, эти свойства могут помочь определить пригодность различных соединений для разработки различных лекарственных форм.

Способы

Кинетический турбидиметрический анализ растворимости

Каждое тестируемое соединение разводили до 10 мМ в ДМСО. Из этого раствора готовили шесть дополнительных разведений каждого тестируемого соединения в ДМСО (0,02, 0,1, 0,2, 1, 2 и 5 мМ). Затем каждый из этих растворов дополнительно разбавляли 1 к 50 в буфере (0,01 М фосфатно-солевой буфер (pH 7,4)) так, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 2%, а конечные протестированные концентрации испытуемого соединения составляли 0,4, 2, 4, 20, 40, 100 и 200 мкМ. Из-за присутствия видимых частиц,

если псилоцибин разбавляли до 10 мМ в ДМСО, семь конечных разведений, приготовленных для псилоцибина, вместо этого составляли 0,2, 1, 2, 10, 20, 50 и 100 мкМ. Также была включена холостая проба ДМСО. Для каждой концентрации назначали три повторные лунки. После разведения в буфере планшеты инкубировали при комнатной температуре при встряхивании в течение 5 минут, после чего измеряли оптическую плотность при 620 нм с использованием УФ-детектора Molecular Devices SpectraMax384. Никардипин тестировали в качестве контрольного соединения Псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат и N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат были в форме соли (гемифумарата), тогда как псилоцибин и псилоцин были свободными основаниями.

Растворимость оценивали по концентрации испытуемого соединения, которая приводила к увеличению оптической плотности выше порога в 0,005 единиц оптической плотности, и нормализовали к холостой пробе ДМСО.

Микроколба для встряхивания LogD

10 мМ растворы каждого тестируемого соединения разбавляли в ДМСО с получением 400 мкМ растворов, которые затем серийно разбавляли 2,5% ДМСО в PBS для получения калибровочной кривой (0,014, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10 мкМ). 6 повторов каждого тестируемого соединения инкубировали при 10 мкМ в соотношении 1:9 октанол: PBS при pH 7,4. После двухчасовой инкубации при комнатной температуре при встряхивании со скоростью 600 об/мин планшет для инкубации центрифугировали в течение 15 минут для разделения слоев, а затем из слоя PBS отбирали две аликвоты. Первый оставляли чистым, а второй разбавляли в 10 раз, чтобы получить разбавленные образцы. Внутренние стандарты добавляли как к калибровочной кривой, так и к образцам инкубации PBS для анализа на ЖХ-МС/МС. Верапамил тестировали в качестве контрольного соединения. Псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат и N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат были в форме соли (гемифумарата), тогда как псилоцибин и псилоцин были свободными основаниями.

LogD измеряли как концентрацию в слое PBS по построенной калибровочной кривой относительно исходной концентрации 10 мкМ. Все 6 повторов чистых образцов усредняли, чтобы получить одно значение для каждого, с тем же расчетом, выполненным для значений разбавленного образца.

Результаты

Кинетический турбидиметрический анализ растворимости

Частицы были видны при приготовлении 10 мМ исходного раствора псилоцибина в ДМСО. Все остальные соединения полностью растворялись при 10 мМ. По этой причине псилоцибин тестировали только при максимальной концентрации 100 мкМ. Напротив, растворимость других соединений можно было проверить до 200 мкМ.

Таблица 1: Максимальная концентрация каждого соединения, протестированного в анализе растворимости. Соединения были растворимы в указанных концентрациях. Обратите внимание, что псилоцибин тестировали при более низкой максимальной

концентрации из-за проблем с растворением соединения во время приготовления исходного раствора.

ID соединения	Максимальная проверенная концентрация	Растворимость
Никардипин	200 мкМ	24,4 мкМ
Псилоцибин	100 мкМ	> 100 мкМ
Псилоцин	200 мкМ	> 200 мкМ
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	200 мкМ	> 200 мкМ
Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат	200 мкМ	> 200 мкМ
N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат	200 мкМ	> 200 мкМ

Микроколба для встряхивания LogD

Таблица 2. Среднее значение LogD, рассчитанное для каждого соединения с использованием шести повторов анализа во встряхиваемой микроколбе.

ID соединения	Среднее значение LogD
Верапамил	2,49
Псилоцибин	0,57
Псилоцин	1,01
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	1,22
Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат	1,50
N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат	1,01

Выводы

Растворимость:

Псилоцибин показал хорошую растворимость до 100 мкМ, в то время как другие тестируемые новые соединения показали хорошую растворимость до 200 мкМ. Проблема, возникшая при приготовлении исходного раствора псилоцибина с концентрацией 10 мМ, подтверждает интерпретацию того, что тестируемые новые соединения проявляют большую растворимость в воде по сравнению с псилоцибином.

Липофильность:

Все протестированные новые соединения показали LogD больше, чем у псилоцибина, и больше или равно псилоцину. Относительно низкий LogD псилоцибина может быть связан с ограниченной проницаемостью (Hartmann T and Schmitt J (2004) Lipophilicity - beyond octanol/water: a short comparison of modern technologies. *Drug Discov Today* 1(4): 431-439). Напротив, $\log D > 1$, наблюдаемый для новых соединений, согласуется с диапазоном, который, как сообщается, является оптимальным для перорально вводимых препаратов ЦНС (Kerns EH and Di L (2008) Drug-like properties: concepts, structure design and

methods: from ADME to toxicity optimization. ISBN 0123695201 Academic Press). Эти результаты показывают, что карбонаты псилоцина согласно изобретению могут преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) быстрее, чем псилоцибин, что делает их весьма полезными для терапевтического применения. Кроме того, улучшенный профиль растворимости/липофильности новых соединений может усиливать абсорбцию пролекарств за счет пассивной диффузии при пероральном введении по сравнению с псилоцибином.

Пример 9: Стабильность новых карбонатов псилоцина в HCl

Введение

Четыре новых соединения (например, псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат, псилоцин-4-илнеопентилкарбонат и псилоцин-4-илбензилкарбонат) тестировали на их стабильность в 1% соляной кислоте (HCl) по сравнению с псилоцибином. Эти условия были выбраны, чтобы дать представление о химической стабильности соединений при pH, близком к желудочным условиям.

Способы

4 мг каждого испытуемого соединения разбавляли в 2 мл дистиллированной воды с получением раствора с концентрацией 2 мг/мл. Затем 2 мл растворов тестируемого соединения добавляли к 2 мл 2% (об./об.) HCl в дистиллированной воде, получая конечную концентрацию HCl 0,32 mM (pH 0,5). Тестовые растворы инкубировали при 37°C при непрерывном перемешивании в течение около 26 часов. Концентрации исходного соединения и псилоцина анализировали в различные моменты времени с помощью ЖХ-МС. Концентрации исходного пролекарства и высвобожденного псилоцина выражали относительно исходной концентрации исходного пролекарства.

Результаты

Результаты, полученные в этом эксперименте, показаны на Фигурах 5A-5D.

Выводы

Принимая во внимание приведенные выше результаты, было обнаружено, что все протестированные карбонаты псилоцина демонстрировали более сильное разложение в 1% HCl, чем псилоцибин, причем каждый из них успешно превращался в псилоцин в этих условиях. Более того, трет-бутилкарбонат псилоцина был особенно восприимчив к разложению 1% HCl, демонстрируя быстрое и полное химическое разложение до псилоцина примерно в течение четырех часов после тестирования. Эти результаты подтверждают интерпретацию того, что карбонаты псилоцина обычно демонстрируют более быстрое превращение в активную молекулу псилоцина в сильноокислых условиях.

Пример 10: Исследование приема

Химические вещества и реагенты

P1 - Псилоцин-4-илэтилкарбонат (соль: гемифумарат)

P2 - Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат (соль: гемифумарат)

M1 - Пролекарство 5,6-метилendioкси-2-аминоиндана (MDAI) (соль: гемиоксалат)

M2 - Пролекарство 3,4-метилendioксиамфетамина (МДА) (соль: гемиоксалат)

Муравьиную кислоту (Ротипуран® $\geq 98\%$, ч.а.) и фторид натрия (NaF, $\geq 99\%$, ч.а.) получали от Carl Roth (Карлсруэ, Германия). Ацетонитрил (ACN, чистота ЖХ-МС), формиат аммония 10 М (99,995%), абсолютный этанол, аскорбиновая кислота (99%) и диметилсульфоксид (ДМСО) были куплены у Sigma Aldrich (Штайнхайм, Германия). Деионизированную воду готовили с использованием деионизатора Medica® Pro фирмы ELGA (Целле, Германия). Телячья сыворотка была получена от Thermo Fisher Scientific (Уолтем, США). Подвижную фазу А (1% ACN, 0,1% HCOOH, 2 мМ NH₄⁺HCOO⁻ в воде) и подвижную фазу В (0,1% HCOOH, 2 мМ NH₄⁺HCOO⁻ в ACN) готовили перед анализом.

Исследование приема

Два добровольца (1 М, 1 F) принимали около 1 мг каждого из P1 и M1 (исследование 1) и P2 и M2 (исследование 2) в желатиновых капсулах (точное количество в таблицах 3 и 4). Один образец крови собирали до приема веществ и он служил нулевым контролем. После приема внутрь образцы собирали в течение около 8 часов с увеличением временных интервалов между взятием образцов (точный протокол в таблицах 4 и 5). Кровь собирали в моноветты с ЭДТА (Sarstedt, Нюмбрехт, Германия) и центрифугировали сразу после сбора (15 мин, 4000 x g). Полученные сыворотки переносили в пластиковые пробирки и добавляли NaF (около 30 мг) и аскорбиновую кислоту (около 5 мг) для повышения стабильности аналитов.

Таблица 3: Дизайн исследования и протокол сбора образцов для исследования 1

А Женщина, 170 см, 93 кг			В Мужчина, 189 см 113 кг		
Заявл. субст.	Соль	Свободное основание	Заявл. субст.	Соль	Свободное основание
M1	1,05 мг	935 мкг	M1	0,99 мг	881 мкг
P1	1,03 мг	852 мкг	P1	0,99 мг	819 мкг
Образец	Время [мин]		Образец	Время [мин]	
A1-0	-33		B1-0	-25	
	0			0	
A1-1	7		B1-1	6	
A1-2	15		B1-2	13	
A1-3	21		B1-3	20	
A1-4	31		B1-4	30	
A1-5	49		B1-5	47	
A1-6	65		B1-6	64	
A1-7	87		B1-7	83	
A1-8	120		B1-8	114	
A1-9	155		B1-9	165	
A1-10	165		B1-10	232	

A1-11	240	B1-11	322
A1-12	338	B1-12	369
A1-13	371	B1-13	432
A1-14	424		
A1-15	486		

Таблица 4. Дизайн исследования и протокол сбора образцов для исследования 2

А Женщина, 170 см, 93 кг			В Мужчина, 189 см 113 кг		
Заявл. субст.	Соль	Свободное основание	Заявл. субст.	Соль	Свободное основание
M2	1,04 мг	918 мкг	M2	0,97 мг	857 мкг
P2	0,98 мг	823 мкг	P2	1,05 мг	882 мкг
Образец	Время [мин]		Образец	Время [мин]	
A2-0	-12		B2-0	-20	
	0			0	
A2-1	4		B2-1	6	
A2-2	12		B2-2	13	
A2-3	23		B2-3	22	
A2-4	34		B2-4	34	
A2-5	50		B2-5	50	
A2-6	77		B2-6	77	
A2-7	113		B2-7	100	
A2-8	130		B2-8	127	
A2-9	165		B2-9	165	
A2-10	205		B2-10	205	
A2-11	270		B2-11	270	
A2-12	335		B2-12	331	
A2-13	395		B2-13	394	
A2-14	458		B2-14	454	

Получение образцов

К 200 мкл сыворотки добавляли раствор внутреннего стандарта (10 мкл) и добавляли ACN (600 мкл) для осаждения растворимых белков. Перед тщательным перемешиванием добавляли формиат аммония (10 М, 200 мкл), отделяя водную фазу от органической. После центрифугирования (6 мин, 4000 x g) 500 мкл органической фазы переносили в другой флакон и выпаривали досуха при 40°C в слабом потоке азота. Образцы восстанавливали в 100 мкл подвижной фазы (А/В, 90/10, об./об.) и использовали для анализа. Для количественного определения пустой образец и калибровку по шести точкам (0,5, 1,0, 2,0,

5,0, 10, 20 нг/мл) в сыворотке теленка готовили, как описано выше.

ВЭЖХ-МС/МС анализ

Система ВЭЖХ-МС состояла из системы УВЭЖХ Nexera X2, состоящей из трех насосов LC-30AD, дегазатора DGU-30A3, автоматического пробоотборника SIL-30AC, печи для колонок CTO-10AS и контроллера CBM-20A (Shimadzu, Дуйсбург, Германия) в сочетании с тройным квадрупольным масс-спектрометром с линейной ионной ловушкой QTRAP 6500plus, оснащенным интерфейсом TurboIonSpray (Sciex, Дармштадт, Германия). МС работал в режиме положительной ионизации электрораспылением. Сбор данных выполняли в запланированном режиме мониторинга множественных реакций (окно обнаружения: 60 с) с использованием программного обеспечения Analyst (версия 1.7). Параметры МС (потенциал декластеризации, входной потенциал, энергия столкновения и выходной потенциал ячейки столкновения) были оптимизированы для всех веществ для получения наилучших возможных интенсивностей сигнала (сводка параметров MRM приведена в таблице 5). Температура источника ионов и напряжение источника ионов были установлены на 550°C и +5500 В, соответственно. Время задержки составляло 20 мс для каждого перехода MRM. Давление газа-завесы (N₂) составляло 35 фунтов на квадратный дюйм, давление газа источника ионов 1 и 2 (сжатого воздуха) составляло 50 и 60 фунтов на квадратный дюйм, соответственно, а давление газа соударения (N₂) было установлено на «высокое». Хроматографическое разделение выполняли на бифенильной колонке Kinetex® (100×2,1 мм, размер частиц 2,6 мкм, Phenomenex, Ашаффенбург, Германия) с соответствующей защитной колонкой (картриджи SecurityGuard™ ULTRA с бифенилом UHPLC для колонок с внутренним диаметром 2,1 мм, Phenomenex, Ашаффенбург, Германия). Температуру автоматического пробоотборника и термостата колонки устанавливали на 10°C и 40°C, соответственно. Объем инъекции составлял 10 мкл. Применяли градиентное элюирование с подвижной фазой А и В, как показано в таблице 6.

Таблица 5: ВЭЖХ-градиент

Время	%В
0	10
3	30
4	50
6	75
6,5	95
7,5	95
8	10
10	10

Таблица 6: Параметры мониторинга множественных реакций (MRM)

Аналит	Rt [мин]	Q1 [m/z]	Q3 [m/z]	DP [V]	EP [V]	CE [V]	CXP [V]
LSD-D3	4,7	327,2	226,2	70	10	32	15

MDA-D5	2,6	185,1	168,1	70	10	16	15
MDMA-D5	2,9	199,1	165,1	70	10	13	15
M1 1	5,1	364,2	347,2	70	10	19	15
M1 2	5,1	364,2	176,2	70	10	26	15
M1 3	5,1	364,2	159,2	70	10	32	15
M2 1	5,2	366,2	130	70	10	22	15
M2 2	5,2	366,2	159,2	70	10	34	15
M2 3	5,2	366,2	220,3	70	10	23	15
M3 1	5,3	396,2	193,3	70	10	32	15
M3 2	5,3	396,2	379,3	70	10	19	15
M3 3	5,3	396,2	208,2	70	10	30	15
P1 1	4,2	277,2	58	70	10	50	15
P1 2	4,2	277,2	160,2	70	10	32	15
P1 3	4,2	277,2	232	70	10	22	15
P2 1	5,1	305,2	205,2	70	10	25	15
P2 2	5,1	305,2	249,2	70	10	16	15
P2 3	5,1	305,2	160,2	70	10	50	15
P3 1	4,6	291,2	72	70	10	22	15
P3 2	4,6	291,2	232,3	70	10	24	15
P3 3	4,6	291,2	160	70	10	37	15
MDA 1	2,7	180,1	163,2	70	10	15	15
MDA 2	2,7	180,1	135	70	10	26	15
MDAI 1	2,3	178,1	161,1	70	10	17	15
MDAI 2	2,3	178,1	131,1	70	10	26	15
MDAI 3	2,3	178,1	103,1	70	10	37	15
OH-DMT 1	2,2	205,1	160,1	70	10	21	15
OH-DMT 2	2,2	205,1	115,1	70	10	45	15

Пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) определяли в соответствии с немецким стандартом DIN 32645. Концентрации применяемой калибровки составляли 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40 и 0,45 нг/мл. LOD и LOQ показаны в таблице 7.

Таблица 7: LOD и LOQ в соответствии с DIN 32645

Аналит	LOD [нг/мл]	LOQ [нг/мл]
M1	0,12	1,1
M2	0,08	0,46
P1	0,05	0,30
P2	0,07	0,27
MDA	0,13	0,50
MDAI	0,05	0,24
Псилоцин	0,04	0,31

Таблица 8. Концентрации аналитов, обнаруженные в образцах от испытуемого А в исследовании 1.

Образец	Время [мин]	с(MDAI) [нг/мл]	с(Псилоцин) [нг/мл]
A1-0	-33	н.д.	н.д.
A1-1	7	н.д.	н.д.
A1-2	15	0,36	0,15*
A1-3	21	0,606	0,34
A1-4	31	0,936	0,51
A1-5	49	1,74	0,82
A1-6	65	1,61	1,45
A1-7	87	2,82	1,02
A1-8	120	2,64	1,02
A1-9	155	2,54	0,59
A1-10	165	2,77	0,98
A1-11	240	2,02	0,58
A1-12	338	1,79	0,34
A1-13	371	1,66	0,33
A1-14	424	1,4	0,29*
A1-15	486	0,974	0,26*

Таблица 9. Концентрации аналитов, обнаруженные в образцах от испытуемого В в исследовании 1.

Образец	Время [мин]	с(MDAI) [нг/мл]	с(Псилоцин) [нг/мл]
B1-0	-25	н.д.	0,22*
B1-1	6	н.д.	0,22*
B1-2	13	н.д.	0,25*
B1-3	20	н.д.	0,38
B1-4	30	н.д.	0,60

B1-5	47	0,61	0,76
B1-6	64	1,24	0,54
B1-7	83	0,932	0,60
B1-8	114	1,21	0,43
B1-9	165	1,98	0,37
B1-10	232	1,35	0,32
B1-11	322	0,83	0,25*
B1-12	369	0,763	0,24*
B1-13	432	0,609	0,22*

* Концентрации были ниже расчетного LOQ и были экстраполированы.

Таблица 10. $C_{\max}$, $T_{\max}$, период полувыведения ($t_{1/2}$) и константы выведения (k_{el}) псилоцина и MDAI после перорального приема около 1 мг P1 и M1.

	Псилоцин (P1)		MDAI (M1)	
	Среднее	SD	Среднее	SD
$C_{\max}$ (нг/мл)	1,1	0,5	2,4	0,6
$T_{\max}$ (мин)	56	12,73	126	55,15
$t_{1/2}$ (мин)	191	67	163	8,5
k_{el} (1/мин)	0,0039	0,0014	0,0043	0,00022

Таблица 11. Концентрации аналитов, обнаруженные в образцах от испытуемого А в исследовании 2

Образец	Время [мин]	с(M2) [нг/мл]	с(Псилоцин) [нг/мл]
A2-0	-12	н.д.	0,17*
A2-1	4	н.д.	0,16*
A2-2	12	н.д.	0,16*
A2-3	23	н.д.	0,21*
A2-4	34	н.д.	0,22*
A2-5	50	0,02*	0,43
A2-6	77	0,05*	0,57
A2-7	113	0,14*	0,99
A2-8	130	0,17*	1,14
A2-9	165	0,14*	0,96
A2-10	205	0,15*	0,83
A2-11	270	0,13*	0,66
A2-12	335	0,06*	0,47
A2-13	395	0,05*	0,40

A2-14 458 0,02* 0,30*

* Концентрации были ниже расчетного LOQ и были экстраполированы.

Таблица 12. Концентрации аналитов, обнаруженные в образцах от испытуемого В в исследовании 2.

Образец	Время [мин]	с(MDAI) [нг/мл]	с(Псилоцин) [нг/мл]
B2-0	-20	н.д.	0,25*
B2-1	6	н.д.	0,24*
B2-2	13	н.д.	0,26*
B2-3	22	0,03*	0,48
B2-4	34	0,1*	0,75
B2-5	50	0,29*	1,12
B2-6	77	0,32*	1,12
B2-7	100	0,22*	0,92
B2-8	127	0,14*	0,73
B2-9	165	0,06*	0,53
B2-10	205	0,04*	0,51
B2-11	270	0,02*	0,40
B2-12	331	н.д.	0,33
B2-13	394	н.д.	0,30*
B2-14	454	н.д.	0,29*

* Концентрации были ниже расчетного LOQ и были экстраполированы.

Таблица 13. $C_{\max}$, $T_{\max}$, период полувыведения ($t_{1/2}$) и константы выведения (k_{el}) псилоцина и M2 после перорального приема около 1 мг P2 и M2.

	Псилоцин (P2)		M2	
	Среднее	SD	Среднее	SD
$C_{\max}$ (нг/мл)	1,13	0,01	0,25	0,11
$T_{\max}$ (мин)	90	57	104	38
$t_{1/2}$ (мин)	160	16	61	19
k_{el} (1/мин)	0,0043	0,00042	0,012	0,0038

Выводы

P1: после перорального приема P1 в сыворотке был обнаружен только псилоцин, но не сам P1 (LOD 0,05 нг/мл). Максимальную концентрацию псилоцина ($1,1 \pm 0,5$ нг/мл) наблюдали через 56 ± 13 минут после применения P1. Это происходило примерно на час раньше того, как это описано после перорального применения псилоцибина Brown *et al.* (Brown RT et al., Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults, *Clin Pharmacokinet* (2017) 56:1543-1554, DOI:10.1007/s40262-017-0540-6). P1 представляет

собой быстро высвобождающееся пролекарство псилоцина *in vivo*.

P2: После перорального приема P2 в сыворотке был обнаружен только псилоцин, но не сам P2 (LOD 0,07 нг/мл). Максимальную концентрацию псилоцина ($1,13 \pm 0,01$ нг/мл) наблюдали через 90 ± 56 минут после применения P2. Это происходило в том же диапазоне или немного раньше того, как это описано после перорального применения псилоцибина Brown *et al.* (мест. цит.). P2 действует как пролекарство псилоцина *in vivo* с потенциально более коротким $T_{\max}$, чем у псилоцибина.

Пример 11. Растворимость и липофильность дополнительных карбонатов псилоцина.

Введение

Одно новое соединение (т. е. псилоцин-4-илбензилкарбонат) тестировали *in vitro* на растворимость в водном растворе и на липофильность.

Растворимость в воде и липофильность могут иметь важное значение для фармацевтической разработки. Во-первых, оба свойства могут влиять на фармакокинетику и биодоступность соединений *in vivo*. Во-вторых, эти свойства могут помочь определить пригодность различных соединений для разработки различных лекарственных форм.

Способы

Кинетический анализ растворимости

Испытываемые и контрольные соединения разводили до 10 мМ в ДМСО, а затем дополнительно разбавляли 1 к 50 в 50 мМ ФБ (pH 7,4) до целевой концентрации 200 мкМ. Образцы встряхивали не менее 2 минут, а затем оставляли для встряхивания (800 об/мин) при комнатной температуре на 24 часа. Внешний вид оценивали перед центрифугированием и введением в систему UPLC для измерения концентрации. Кармбамазепин и хлорамафеникол использовали в качестве контрольных соединений. Каждое соединение тестировали дважды. Псилоцин-4-илбензилкарбонат испытывали в виде гидрохлоридной соли.

Анализ во встряхиваемой колбе LogD

Испытываемые и контрольные соединения разводили до 10 мМ в ДМСО. По 2 мкл каждого исходного раствора аликвотировали в пробирки в двух повторностях. Насыщенный 1-октанолом фосфатный буфер (ФБ) (pH 7,4) готовили путем добавления 1-октанола в 100 мл 100 мМ ФБ (7,4). Насыщенный ФБ 1-октанол готовили добавлением 10 мл 100 мМ ФБ (7,4) к 100 мл 1-октанола. Аликвоты по 149 мкл каждого раствора распределяли в соответствующие пробирки. Затем их энергично перемешивали в течение 2 минут и встряхивали (800 об/мин) при комнатной температуре в течение одного часа. Соответствующий объем образцов буфера и слоя 1-октанола разделяли на аликвоты и разбавляли перед определением с помощью ЖХ-МС/МС. В качестве контрольных соединений использовали хлорпромазин, надолол и пропранолол. Псилоцин-4-илбензилкарбонат, хлорпромазин и пропранолол тестировали в виде гидрохлоридных солей.

LogD рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Log } D_{\text{октанол/буфер}} = \log \left(\frac{\text{среднее отношение площадей пиков в слое октанола} * \text{коэффициент разбавления слоя октанола}}{\text{среднее отношение площадей пиков в слое буфера} * \text{коэффициент разбавления слоя буфера}} \right)$$

Результаты

Кинетический анализ растворимости

Таблица 14. Концентрацию каждого соединения тестировали в анализе растворимости. Соединения были растворимы в указанных концентрациях.

ID соединения	Целевая концентрация	Обнаруженная концентрация	Растворимость
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	200 мкМ	230 мкМ	> 230 мкМ
Карбамазепин	200 мкМ	180 мкМ	> 180 мкМ
Хлорамфеникол	200 мкМ	197 мкМ	> 197 мкМ

Микроколба для встряхивания LogD

Таблица 15. Среднее значение LogD, рассчитанное для каждого соединения в анализе во встряхиваемой колбе.

ID соединения	Среднее значение LogD
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	2,19
Хлорпромазин	3,28
Пропранолол	1,19
Надолол	-1,33

Выводы

Растворимость:

Псилоцин-4-ил-бензилкарбонат показал растворимость до > 230 мкМ.

Липофильность:

Псилоцин-4-илбензилкарбонат продемонстрировал LogD в пределах заявленного оптимального диапазона для пероральных препаратов для ЦНС (Kerns EH and Di L (2008) Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, ISBN 0123695201, Academic Press). LogD псилоцин-4-илбензилкарбоната был выше, чем сообщалось ранее для псилоцибина, что указывало на относительно большую липофильность и, следовательно, на большую способность преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Пример 12: Фармакокинетика новых карбонатов псилоцина на мышах

Введение

Три новых соединения (т. е. псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат и псилоцин-4-илбензилкарбонат) тестировали на мышах, чтобы подтвердить их способность высвобождать псилоцин *in vivo* и провести сравнение фармакокинетики псилоцина в их плазме по отношению к псилоцибину.

Способы

Экспериментальные животные

27 самцов мышей C57BL/6J весом 22-25 г на момент покупки (Charles River UK) помещали группами (3) в полипропиленовые клетки. Мышей содержали на нормальной фазе 12-часового цикла свет-темнота (свет включен с 07:00 до 19:00) с неограниченным доступом к стандартному гранулированному рациону (Envigo 2018) и фильтрованной водопроводной воде. В помещении для выдержки поддерживали температуру $21\pm4^{\circ}\text{C}$ и относительную влажность $55\pm15\%$.

Экспериментальные методики

Мышей взвешивали в день введения дозы и идентифицировали по отметке на хвосте с помощью перьевого перманентного маркера. Пищу не отменяли в день дозирования. Трех животных относили к контрольной группе, которая не подвергалась лечению, но у них была взята кровь для сбора холостой матрицы. Оставшихся животных разделяли на две когорты: животные первой когорты получали однократную пероральную дозу одного из испытуемых соединений, а животные второй когорты получали однократную внутривенную дозу (в латеральную хвостовую вену) одного из испытуемых соединений. После лечения у животных, получавших дозу перорально, брали кровь путем венесекции из латеральной хвостовой вены через 5, 15, 30, 45, 60, 120 и 240 минут после введения дозы. У животных, которым вводили дозу внутривенно, брали кровь путем венесекции из противоположной боковой хвостовой вены в те же моменты времени. Псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат и псилоцин-4-илбензилкарбонат были в форме соли (гемифумарата), тогда как псилоцибин был в виде свободного основания. Дозу псилоцин-4-илбензилкарбоната, но не псилоцин-4-илэтилкарбоната или псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната, корректировали на массу соли. Все соединения готовили в физиологическом растворе и дозировали в объеме 5 мл/кг.

Группы дозирования приведены в таблице ниже.

Таблица 16: Сводка групп дозирования в когортах, получавших перорально (PO) и внутривенно (IV).

Тестовое соединение	Путь введения	Доза	n
Псилоцибин	П/О	0,3 мг/кг	3
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	П/О	0,3 мг/кг	3
Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат	П/О	0,3 мг/кг	3
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	П/О	0,3 мг/кг	3
Псилоцибин	IV	0,3 мг/кг	3
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	IV	0,3 мг/кг	3

Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат	IV	0,3 мг/кг	3
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	IV	0,3 мг/кг	3
н/д (холостая матрица)	-	-	3

Отбирали по 25 мкл крови на животное в каждый момент времени. Образцы крови собирали в пробирки, покрытые K2EDTA (например, пробирки Sarstedt Microvette 300K2E), и хранили на влажном льду перед центрифугированием (10 000 об/мин в течение 2 минут). Отбирали 10 мкл плазмы и помещали в индивидуально идентифицированную мини-пробирку Axugen. Образцы сначала хранили на сухом льду, а затем переносили в морозильную камеру при температуре около -80°C на ночь. С образцами холостой матричной плазмы обращались так же, как с тестируемыми образцами. Уровни псилоцина в образцах определяли с помощью ЖХ-МС/МС. Все фармакокинетические параметры рассчитывали вручную. Измерения ниже LLOQ (=2,5-5 нг/мл) были включены как 0 нг/мл.

Результаты

Таблица 17: Ключевые параметры, рассчитанные для каждого тестируемого соединения при введении мыши через пероральный желудочный зонд. Все параметры соответствуют измерениям псилоцина.

Соединение	Доза (мг/кг)	Путь введения	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (мин)	AUC _{0-tlast}
Псилоцибин	0,3	IV	81,1	5	37,5
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	0,3	IV	89,9	5	27,8
Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат	0,3	IV	88,4	5*	28,1
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	0,3	IV	176	5	49,0

Примечания: IV, внутривенно. * Из-за сложности отбора проб одно животное брали через 7,5 мин вместо 5 мин. Все животные, получавшие это соединение, демонстрировали C_{max} в первый успешный момент времени.

Таблица 18. Ключевые параметры, рассчитанные для каждого тестируемого соединения при введении мыши через пероральный желудочный зонд. Все параметры соответствуют измерениям псилоцина.

Соединение	Доза (мг/кг)	Путь введения	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (мин)	AUC _{0-tlast}
Псилоцибин	0,3	П/О	21,7	30	22,0

Псилоцин-4-илэтилкарбонат	0,3	П/О	15,4	30	16,2
Псилоцин-4-илтрет-бутилкарбонат	0,3	П/О	13,8	30	15,9
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	0,3	П/О	15,1	45	18,1

Примечания: П/О, per os. (перорально)

Таблица 19: % абсолютной пероральной биодоступности (F) псилоцина, рассчитанной для каждого тестируемого соединения.

Соединение	Доза (мг/кг)	% Биодоступность, F
Псилоцибин	0,3	59
Псилоцин-4-илэтилкарбонат	0,3	58
Псилоцин-4-илтрет-бутилкарбонат	0,3	56
Псилоцин-4-илбензилкарбонат	0,3	37

Концентрации псилоцина в плазме после внутривенного или перорального введения мышам тестируемых соединений показаны на Фиг. 6А и 6В, соответственно. Индивидуальные диаграммы для каждого тестируемого соединения, кроме того, показаны на Фигурах 6С-6Н, относящихся к концентрациям псилоцина в плазме после введения дозы псилоцин-4-илэтилкарбоната внутривенно (Фигура 6С) или перорально (Фигура 6D), псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната, введенного внутривенно (Фигура 6Е) или перорально (Фигура 6F), и псилоцин-4-илбензилкарбоната, введенного внутривенно (Фигура 6G) или перорально (Фигура 6Н).

Выводы

Общие комментарии к данным IV(в/в):

Псилоцин был обнаружен после введения всех соединений, что указывает на превращение каждого соединения в псилоцин *in vivo* при внутривенном введении. При внутривенном введении все новые соединения демонстрировали C_{max} , аналогичную или большую, чем у псилоцибина. В частности, C_{max} псилоцин-4-илбензилкарбоната примерно в два раза выше, чем у псилоцибина, что приводит к большему общему воздействию, о чем свидетельствует AUC. T_{max} была примерно одинаковой для всех испытанных соединений.

Общие комментарии к данным ПО:

Псилоцин обнаруживали после введения всех соединений, что указывало на превращение каждого соединения в псилоцин *in vivo* у мышей при пероральном введении. При пероральном введении все новые соединения показали C_{max} немного ниже, чем у псилоцибина. T_{max} была примерно одинаковой для всех испытанных соединений (30 минут), за исключением псилоцин-4-илбензилкарбоната, который характеризовался замедленной T_{max} (45 минут).

Комментарии к псилоцин-4-ил-бензилкарбонату IV (в/в) введению в сравнении с пероральным введением:

Относительно эффективное превращение псилоцин-4-илбензилкарбоната в псилоцин при внутривенном введении отличается от перорального приема этого соединения (соответствует относительно низкому % биодоступности при пероральном приеме), где $T_{\max}$ была немного отсрочена по сравнению с другими протестированными соединениями, а воздействие было относительно низким.

Пример 13: Реакция подергивания головы, индуцированная новыми карбонатами псилоцина/метоцина

Введение

Четыре новых соединения (т. е. псилоцин-4-илэтилкарбонат, псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат, N-метил-N-этилтриптами-4-илэтилкарбонат и псилоцин-4-илбензилкарбонат) и псилоцибин тестировали на мышах на предмет их способности вызывать реакцию подергивания головы (HTR), непроизвольное пароксизмальное вращение головы, которое происходит у грызунов после активации рецептора серотонина 2A (5-HT_{2A}).

HTR можно использовать для различения психоделических и непсиходелических агонистов 5-HT_{2A}-рецепторов, и, что важно, эффективность соединений для индукции HTR у грызунов коррелирует с их эффективностью для индукции психоделических эффектов у людей (Halberstadt AL et al., Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species, *Neuropharmacology* (2020), doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107933).

Способы

Экспериментальные животные

48 самцов мышей C57BL/6J весом 20-25 г на момент покупки (Charles River UK) были помещены группами (3) в полипропиленовые клетки. Мышей содержали на нормальной фазе 12-часового цикла свет-темнота (свет включен с 07:00 до 19:00) с неограниченным доступом к стандартному гранулированному рациону (Envigo 2018) и фильтрованной водопроводной воде. В помещении для выдержки поддерживали температуру 21±4°C и относительную влажность 55±15%.

Экспериментальные методики

Мышей взвешивали и распределяли по группе лечения лекарственным средством в зависимости от массы тела. Животным через пероральный желудочный зонд вводили либо несущую среду, либо псилоцибин (0,3 мг/кг), гемифумарат псилоцин-4-илэтилкарбоната (0,3 мг/кг), гемифумарат псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбоната (0,3 мг/кг), гемифумарат N-метил-N-этилтриптами-4-илэтилкарбоната (0,3 мг/кг) или гемифумарат псилоцин-4-илбензилкарбоната (0,3 мг/кг) и помещали в чистую, прозрачную клетку, содержащую легкий слой опилок. Число подергиваний головы затем подсчитывалось оценщиком, слепым к состоянию лечения, в течение 60 минут после введения дозы. Дозы соединений в форме солей корректировали для обеспечения эквивалентной дозы лекарственного

средства (0,3 мг/кг) во всех группах лечения. Все соединения готовили в физиологическом растворе и дозировали в объеме 5 мл/кг.

Результаты

Таблица 20: Среднее количество подергиваний головы, подсчитанное до шести минут после введения дозы. N=8 для всех групп.

Группа лечения	Среднее количество подергиваний головы				
	0-15 мин (±SEM)	15-30 мин (±SEM)	30-45 мин (±SEM)	45-60 мин (±SEM)	Всего 0-60 мин. (±SEM)
Несущая среда	3,5 (1,02)	1,75 (0,53)	1 (0,33)	0,38 (0,26)	5,54 (1,65)
Псилоцибин	4 (1,24)	3,75 (1,06)	3,13 (0,72)	1,25 (0,25)	10,83 (2,89)
Псилоцин-4- илэтилкарбонат	3,5 (0,53)	3,13 (0,52)	3,38 (0,75)	1,13 (0,23)	10,84 (1,13)
Псилоцин-4-илтрет- бутилкарбонат	3 (0,6)	2 (0,46)	1,5 (0,38)	0,13 (0,13)	6,48 (0,89)
N-метил-N- этилтриптамин-4- илэтилкарбонат	4,25 (0,82)	3,5 (0,57)	2,38 (0,68)	0,38 (0,26)	10,23 (0,84)
Псилоцин-4- илбензилкарбонат	2,63 (0,63)	4,13 (1,27)	1,88 (0,72)	1,13 (0,55)	8,2 (2,51)

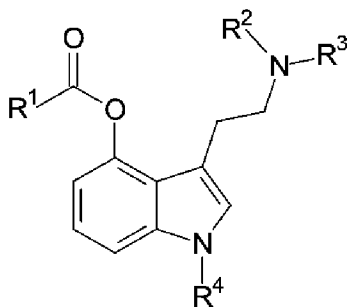
Примечания: SEM, стандартная ошибка среднего.

Выводы

Через 60 минут после введения дозы псилоцин-4-илэтилкарбонат и N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат вызывали одинаковое среднее число подергиваний головы по сравнению с псилоцибином. Псилоцин-4-илбензилкарбонат также индуцировал реакцию E_{max} в течение 15-30 минут, аналогичную реакции, индуцированной псилоцибином, как и N-метил-N-этилтриптамин-4-илэтилкарбонат в течение 0-15 минут.. Эти результаты подтверждали, что активация рецептора 5-HT_{2A}, необходимая для психоделических эффектов у людей, происходила после введения этих соединений мышам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное псилоцина общей формулы (I):



(I),

где:

R^1 выбран из -O-(C_{1-12} алкил), -O- CH_2 -фенила, - CH_2-NH_2 , -CH(- NH_2)- CH_3 , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)- CH_3 , -CH(- NH_2)- CH_2 -CH(- CH_3)- CH_3 , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)- CH_2CH_3 , -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2-S-CH_3$, -CH(- NH_2)- CH_2-SH , -CH(- NH_2)- CH_2-OH , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)-OH, -CH(- NH_2)- $CH_2-C(=O)-NH_2$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH_2$, -CH(- NH_2)- CH_2-COOH , -CH(- NH_2)- CH_2CH_2-COOH , -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$, -CH(- NH_2)- CH_2 -(1H-имидазол-4-ил), -CH(- NH_2)- CH_2 -фенила, -CH(- NH_2)- CH_2 -(4-гидроксифенил), -CH(- NH_2)- CH_2 -(1H-индол-3-ил), -(пирролидин-2-ил), -(4-гидрокси-пирролидин-2-ил), -CH(- NH_2)- $CH_2-S-S-CH_2-CH(-NH_2)-COOH$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2-NH_2$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2-NH-C(=O)-NH_2$, - $CH_2-NH-CH_3$, -CH(- NH_2)- CH_2CH_2-SH , -CH(- NH_2)- CH_2CH_2-OH , -CH(- NH_2)- CH_2 -(3,4-дигидроксифенил), -CH(- NH_2)- CH_2 -(5-гидрокси-1H-индол-3-ил), - $CH_2CH_2-NH_2$, - $CH_2CH_2CH_2-NH_2$, -CH(- CH_3)- CH_2-NH_2 , -C(- NH_2)= CH_2 , -O-(1-[R^4]-3-[-($CH_2CH_2-N(R^2)-R^3$)]-1H-индол-4-ил), -O-(C_{1-12} алкилен)-O-(1-[R^4]-3-[-($CH_2CH_2-N(R^2)-R^3$)]-1H-индол-4-ил), -CH(- NH_2)- CH_2-COO -(1-[R^4]-3-[-($CH_2CH_2-N(R^2)-R^3$)]-1H-индол-4-ил), -CH(- NH_2)- CH_2CH_2-COO -(1-[R^4]-3-[-($CH_2CH_2-N(R^2)-R^3$)]-1H-индол-4-ил), -O-(5-(аминометил)изоксазол-3-ил) и -CH(- NH_2)-(3-гидроксиизоксазол-5-ил);

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из водорода, метила и этила, при условии, что R^2 и R^3 оба не представляют собой водород; и

R^4 представляет собой водород или -C(=O)-O-(C_{1-6} алкил);

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Производное псилоцина по п. 1, где R^1 представляет собой -O-(C_{1-12} алкил) или -O- CH_2 -фенил.

3. Производное псилоцина по п. 1, где R^1 выбран из - CH_2-NH_2 , -CH(- NH_2)- CH_3 , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)- CH_3 , -CH(- NH_2)- CH_2 -CH(- CH_3)- CH_3 , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)- CH_2CH_3 , -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2-S-CH_3$, -CH(- NH_2)- CH_2-SH , -CH(- NH_2)- CH_2-OH , -CH(- NH_2)-CH(- CH_3)-OH, -CH(- NH_2)- $CH_2-C(=O)-NH_2$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH_2$, -CH(- NH_2)- CH_2-COOH , -CH(- NH_2)- CH_2CH_2-COOH , -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$, -CH(- NH_2)- $CH_2CH_2CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$, -CH(- NH_2)- CH_2 -(1H-имидазол-4-ил), -CH(- NH_2)- CH_2 -фенила, -CH(- NH_2)- CH_2 -(4-гидроксифенил), -CH(- NH_2)- CH_2 -(1H-индол-3-ил) и -(пирролидин-2-ил).

4. Производное псилоцина по п. 1, где R^1 выбран из $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{OH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-(1\text{H-имидазол-4-ил})$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(4-гидроксифенил), $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-индол-3-ил) и $-(\text{пирролидин-2-ил})$.

5. Производное псилоцина по п. 1, где R^1 выбран из $-(4\text{-гидроксипирролидин-2-ил})$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{COOH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(3,4-дигидроксифенил), $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(5-гидрокси-1H-индол-3-ил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ и $-\text{C}(-\text{NH}_2)=\text{CH}_2$.

6. Производное псилоцина по любому из пп. 1-5, где каждый из R^2 и R^3 представляет собой метил.

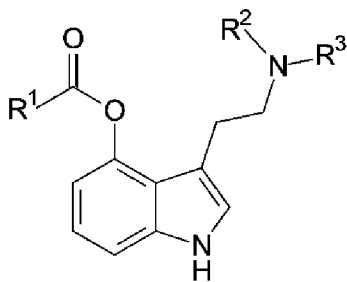
7. Производное псилоцина по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой водород.

8. Производное псилоцина по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой этил.

9. Производное псилоцина по любому из пп. 1-8, где R^4 представляет собой водород.

10. Производное псилоцина по любому из пп. 1-8, где R^4 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{2-4} \text{ алкил})$.

11. Производное псилоцина по п. 1, где указанное производное псилоцина представляет собой соединение следующей формулы:



где:

R^1 выбран из $-\text{O}-(\text{C}_{2-5} \text{ алкил})$, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ и $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-индол-3-ил);

R^2 представляет собой метил или этил; и

R^3 представляет собой метил или этил;

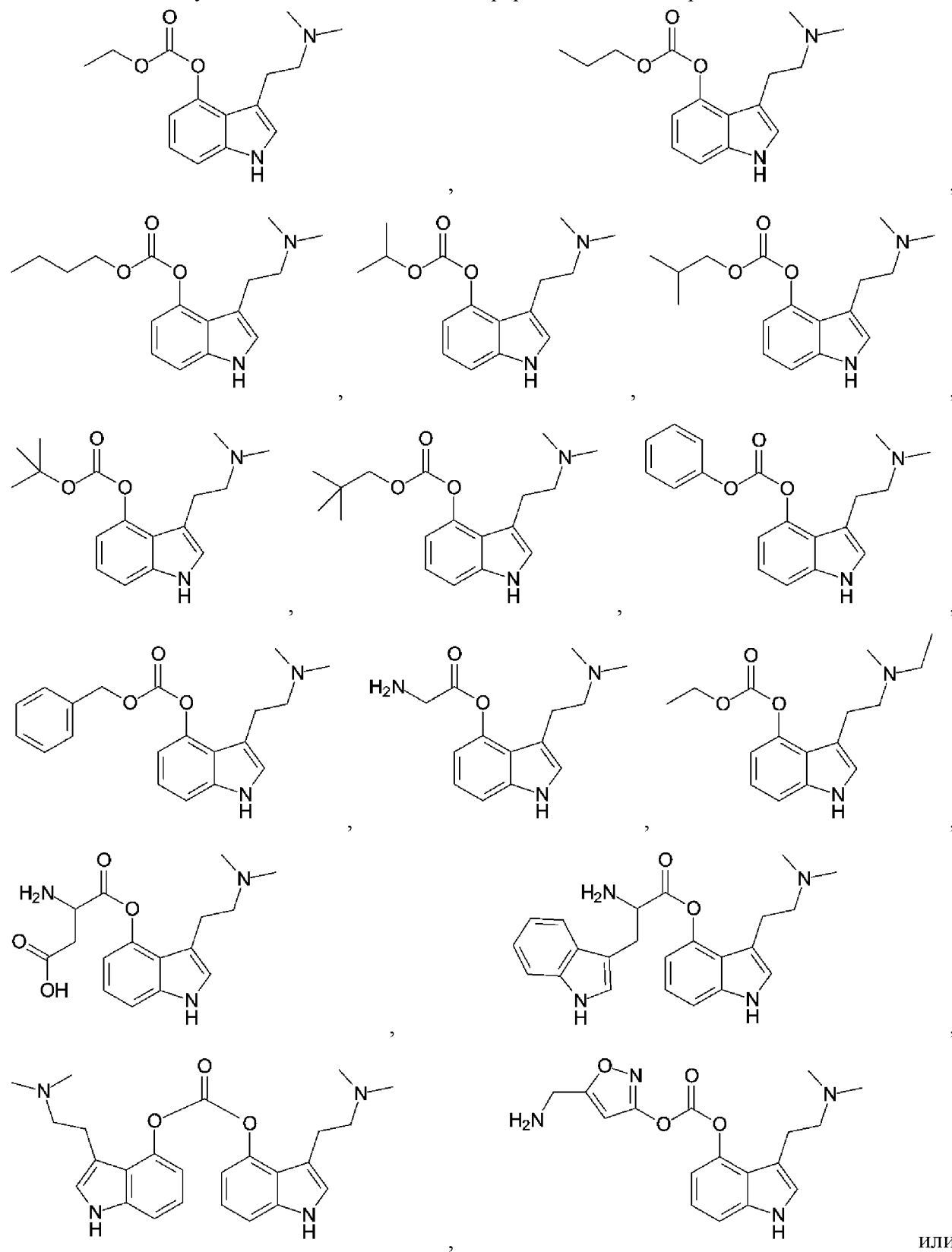
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Производное псилоцина по п. 11, где R^1 представляет собой $-\text{O}-(\text{C}_{2-5} \text{ алкил})$ или $-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенил.

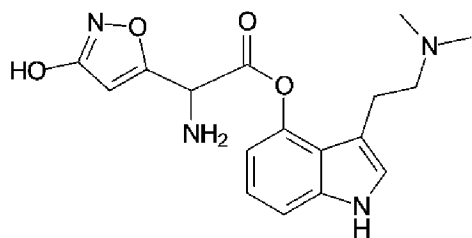
13. Производное псилоцина по п. 11, где R^1 выбран из $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ и $-\text{CH}(-\text{NH}_2)-\text{CH}_2$ -(1H-индол-3-ил).

14. Производное псилоцина по любому из пп. 11-13, где каждый из R^2 и R^3 представляет собой метил.

15. Производное псилоцина по п. 1, где указанное производное псилоцина выбрано из любого из следующих соединений или его фармацевтически приемлемой соли:



ИЛИ



16. Производное псилоцина по любому из пп. 1-15, где указанное производное псилоцина находится в форме фармацевтически приемлемой соли;

причем указанная фармацевтически приемлемая соль предпочтительно представляет собой фумаратную соль, малеатную соль, оксалатную соль, малатную соль, тартратную соль или мезилатную соль, более предпочтительно оксалатную соль или фумаратную соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно производное псилоцина по любому из пп. 1-16 и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

18. Производное псилоцина по любому из пп. 1-16 или фармацевтическая композиция по п. 17 для применения при лечении заболевания/расстройства, связанного с серотониновым рецептором 5-НТ_{2А}.

19. Производное псилоцина для применения по п. 18 или фармацевтическая композиция для применения по п. 18, причем указанное производное псилоцина или указанная фармацевтическая композиция предназначены для применения при лечении тревожного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессии, кластерной головной боли, состояния, связанного с раком, снижения влечения, выгорания, скуки, мигрени, болезни Паркинсона, легочной гипертензии, шизофрении, расстройства пищевого поведения, тошноты или рвоты.

20. Применение производного псилоцина по любому из пп. 1-16 в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания/расстройства, связанного с рецептором серотонина 5-НТ_{2А}.

21. Применение по п. 20, где указанное заболевание/расстройство представляет собой тревожное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессию, кластерную головную боль, состояние, связанное с раком, снижение влечения, выгорание, скуку, мигрень, болезнь Паркинсона, легочную гипертензию, шизофрению, расстройство пищевого поведения, тошноту или рвоту.

22. Способ лечения заболевания/расстройства, связанного с серотониновым рецептором 5-НТ_{2А}, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества производного псилоцина по любому из пп. 1-16 указанному субъекту.

23. Способ по п. 22, при котором указанное заболевание/расстройство представляет собой тревожное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессию, кластерную головную боль, состояние, связанное с раком, снижение влечения,

выгорание, скуку, мигрень, болезнь Паркинсона, легочную гипертензию, шизофрению, расстройство пищевого поведения, тошноту или рвоту.

24. Способ получения производного псилоцина по любому из пп. 1-16, включающий следующие стадии:

- приготовление суспензии псилоцина в растворителе I;
- добавление активирующего агента в атмосфере защитного газа;
- добавление агента дериватизации;
- перемешивание смеси в атмосфере защитного газа не менее 3 часов;
- остановка реакции разбавлением растворителем;
- концентрирование растворителя;
- растворение остатка в растворителе II;
- экстракция 1 М HCl, водой и насыщенным соевым раствором;
- сушка органической фазы над осушителем при 40-60°C под вакуумом;
- получение неочищенного продукта;
- очистка неочищенного продукта перекристаллизацией и/или колоночной хроматографией;
- получение производного псилоцина по любому из пп. 1-16.

25. Способ по п. 24, при котором:

(i) активирующий агент представляет собой азотистое основание, карбодиимид или их комбинацию; предпочтительно, если активирующий агент представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, гидрохлорид 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида, дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или их комбинацию; и/или

(ii) агент дериватизации представляет собой этилхлорформиат, ди-трет-бутилпирокарбонат, N-карбобензоксиглицин, N-(9-флуоренилметилоксикарбонил)-L-триптофан, 4-бензил-N-карбобензокси-L-аспартат, N-карбобензокси-L-триптофан или N-бензилоксикарбонил-L-триптофан; и/или

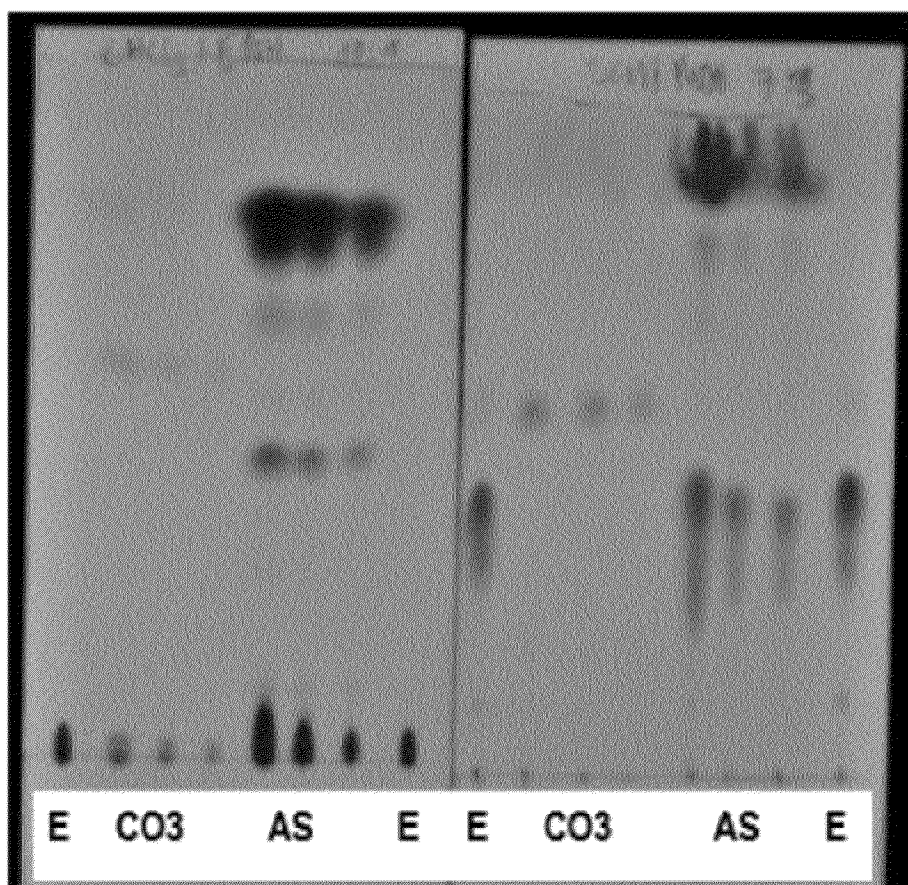
(iii) растворитель I представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или диоксан; и/или

(iv) растворитель II представляет собой этилацетат, диэтиловый эфир, дихлорметан или их комбинацию; и/или

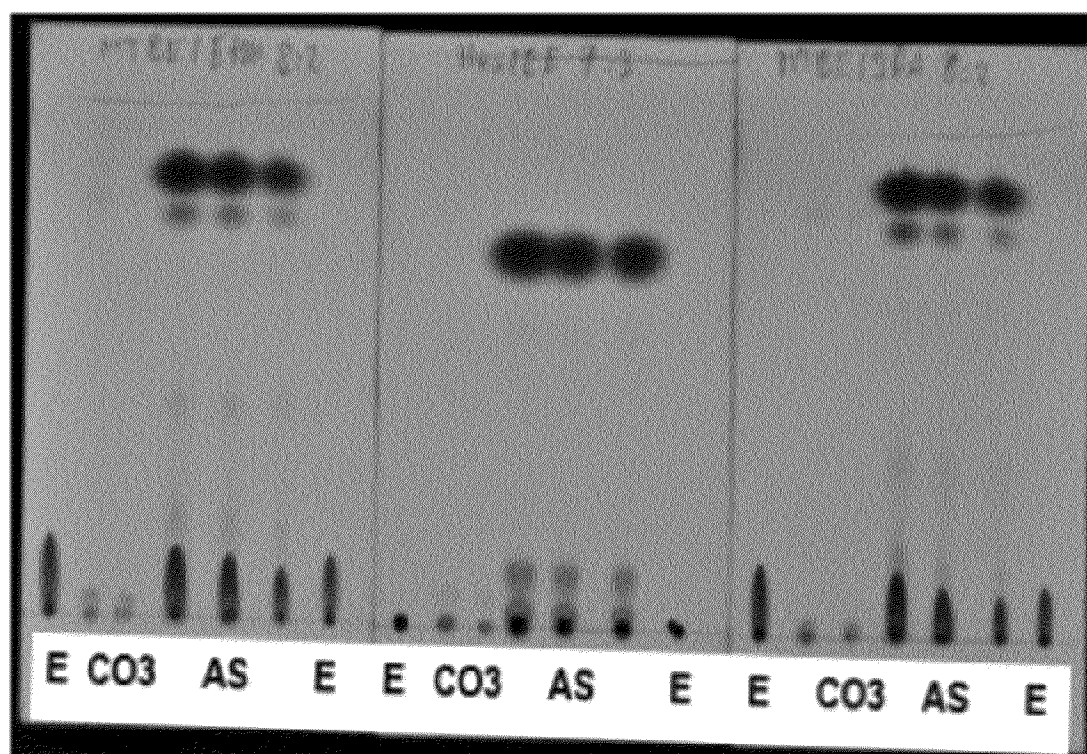
(v) выход производного псилоцина составляет по меньшей мере 60 мас.% по отношению к исходным материалам.

По доверенности

Фиг. 1

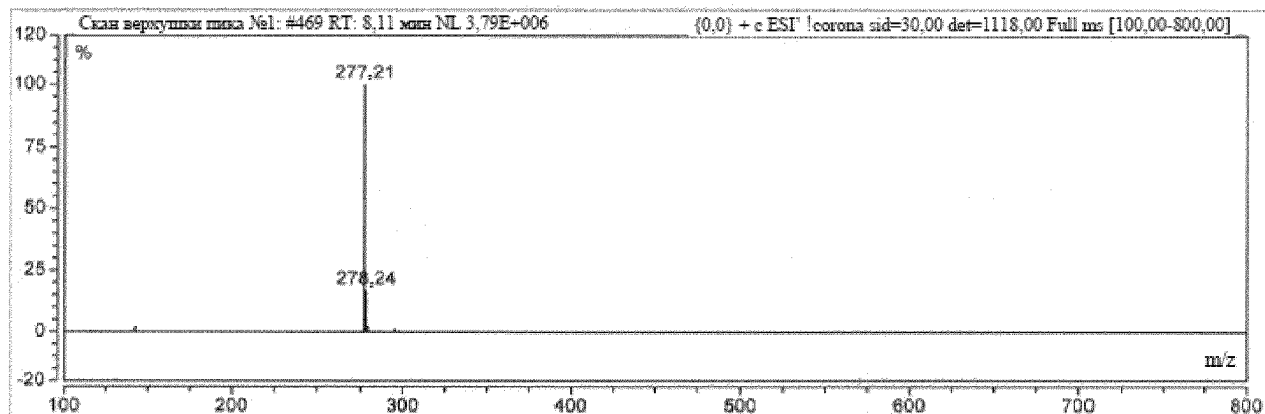


Фиг. 2

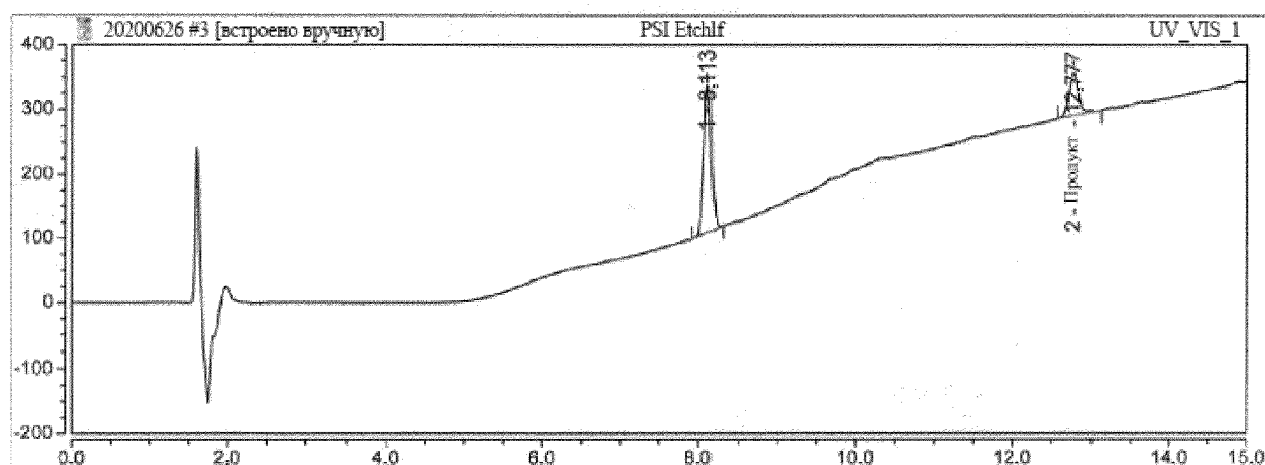


Фиг. 3

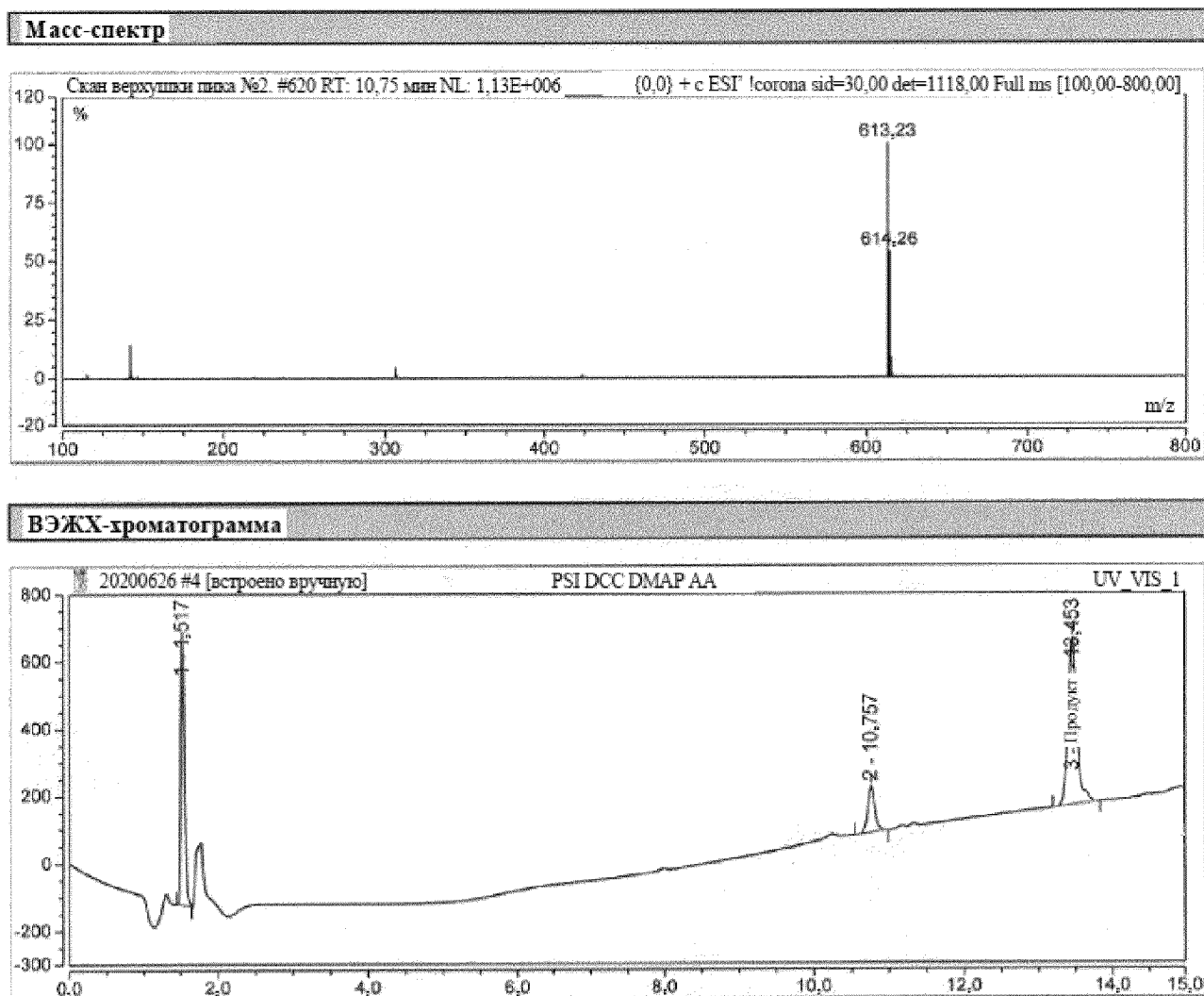
Масс-спектр



ВЭЖХ-хроматограмма



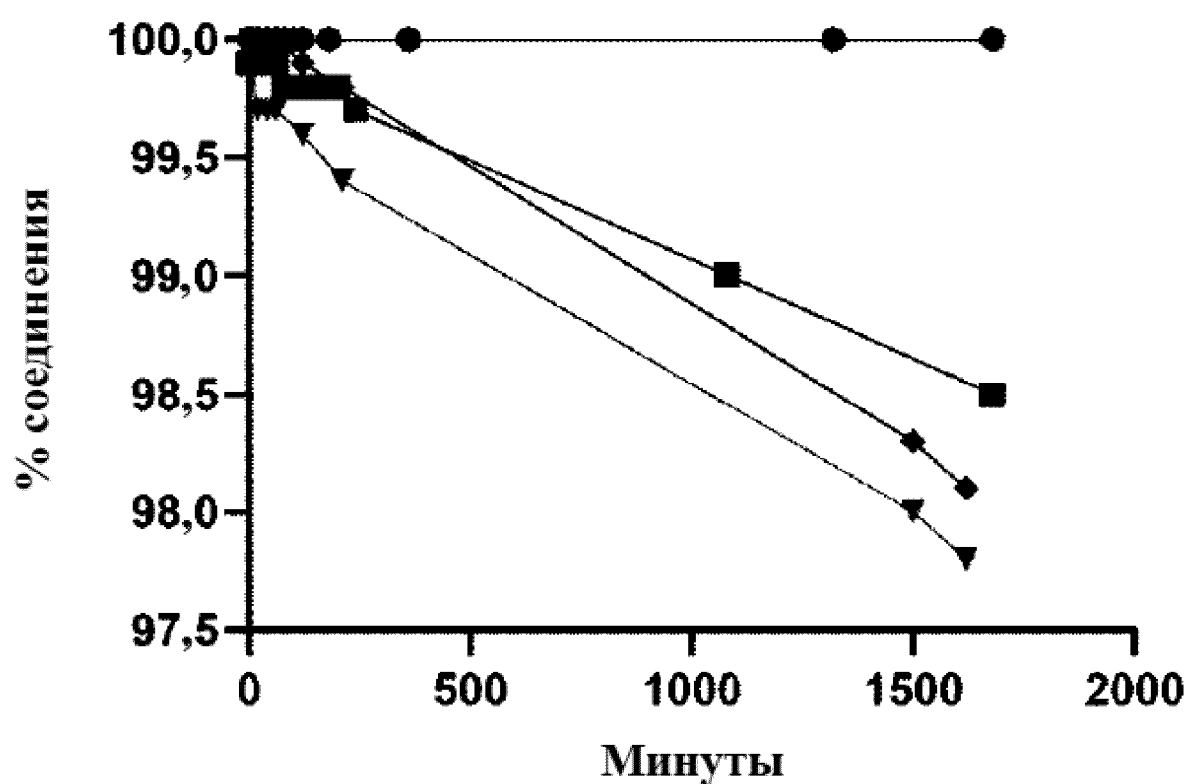
Фиг. 4



Фиг. 5

(А)

Разложение соединений в 1% HCl

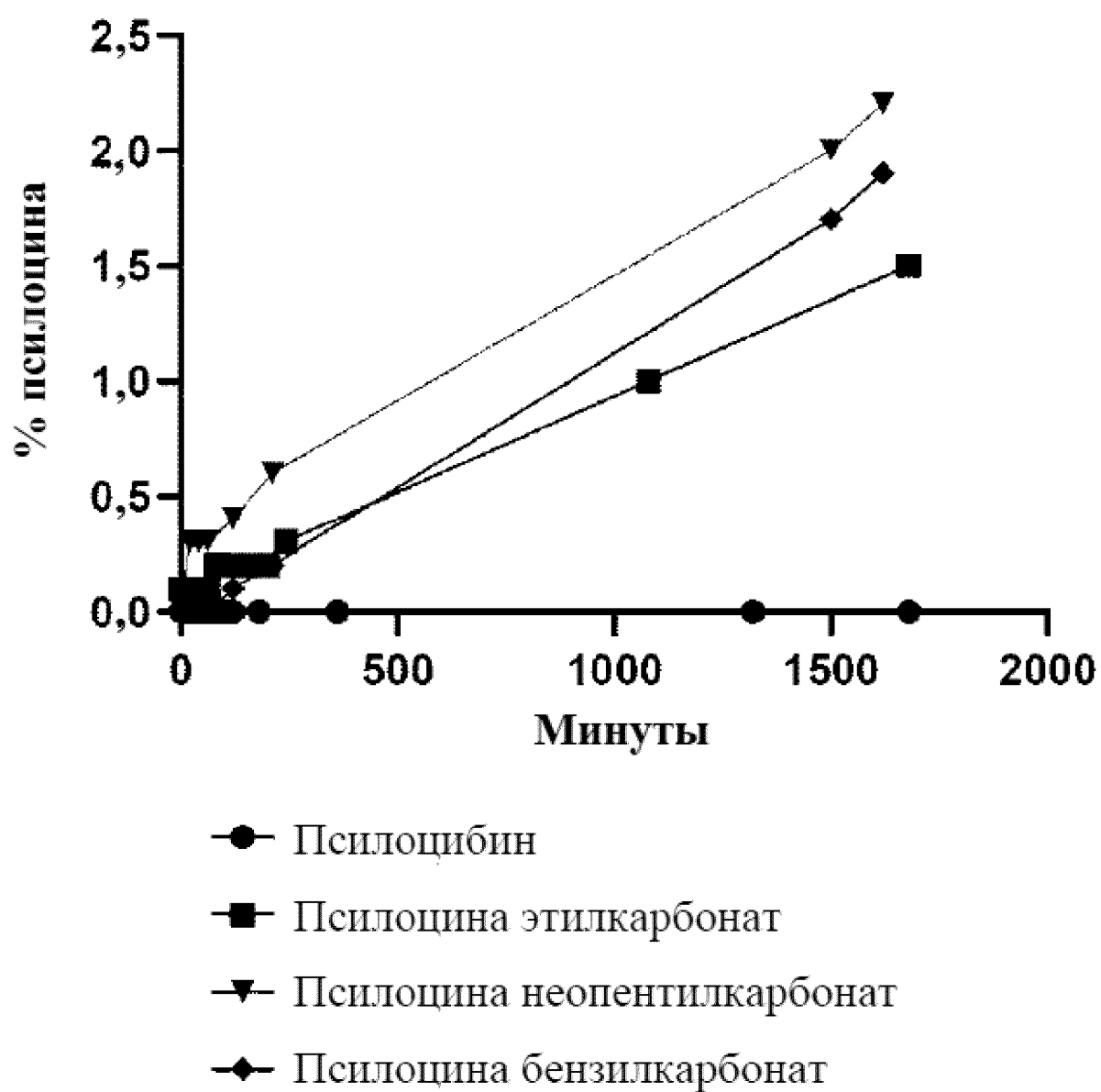


- Псилоцибин
- Псилоцина этилкарбонат
- ▼ Псилоцина неопентилкарбонат
- ◆ Псилоцина бензилкарбонат

Фиг. 5 (продолжение)

(В)

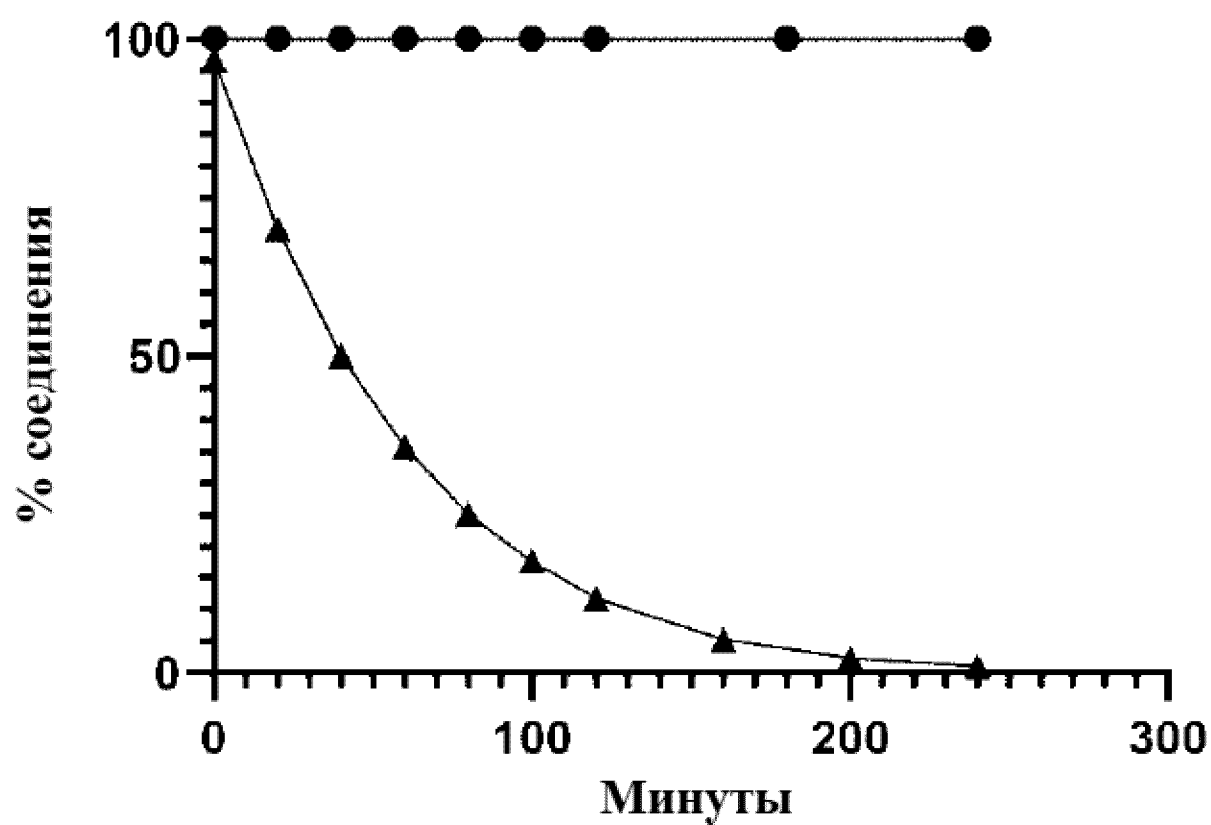
Высвобождение псилоцина в 1% HCl



Фиг. 5 (продолжение)

(С)

Разложение соединений в 1% HCl



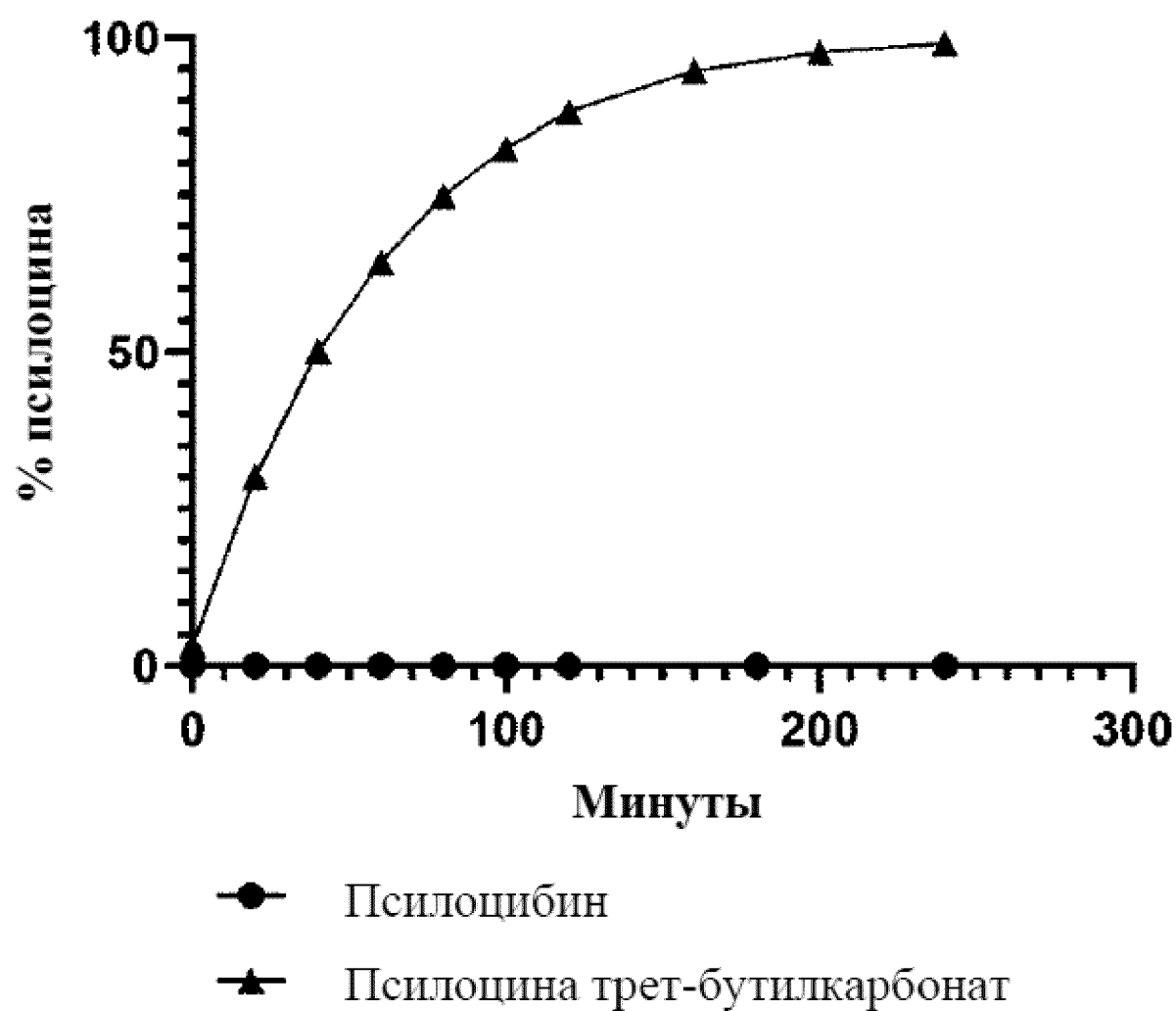
● Псилоцибин

▲ Псилоцина трет-бутилкарбонат

Фиг. 5 (продолжение)

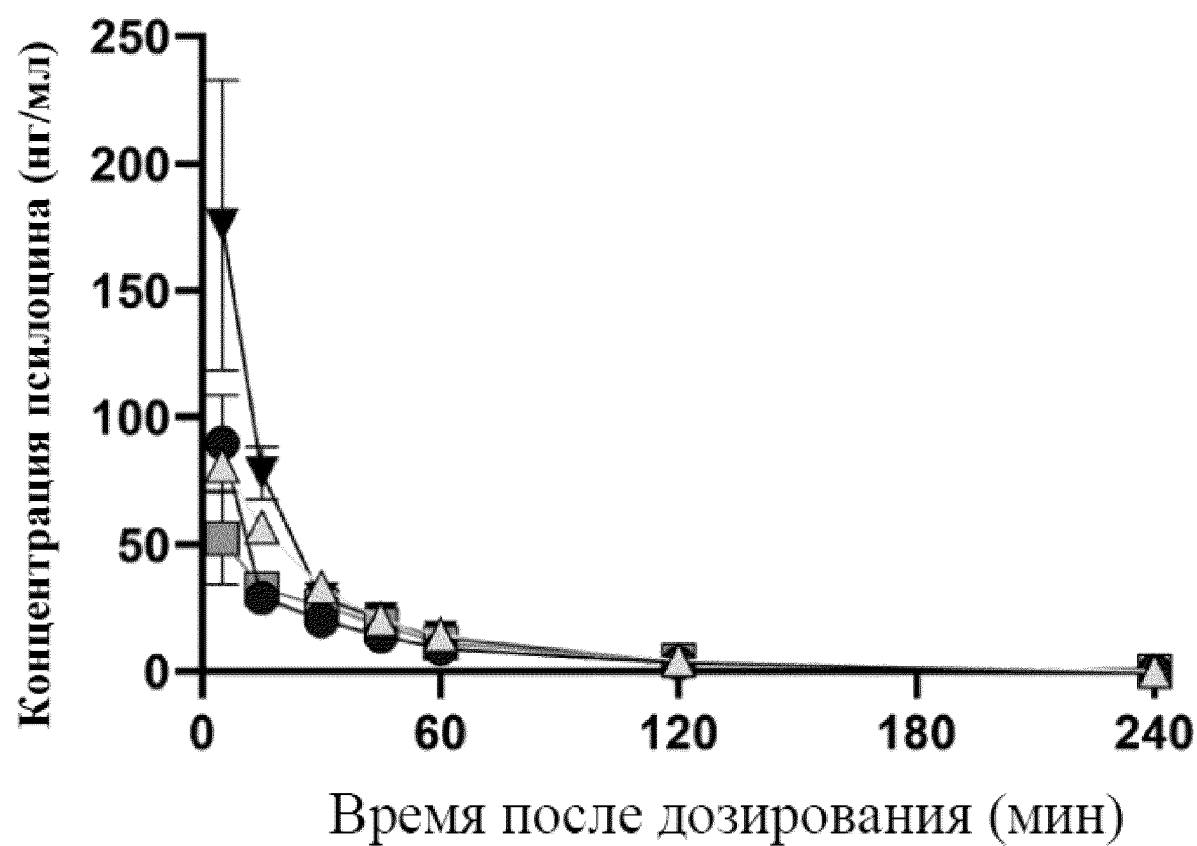
(D)

Высвобождение псилоцина в 1% HCl



Фиг. 6

(A)



△ Псилоцибин

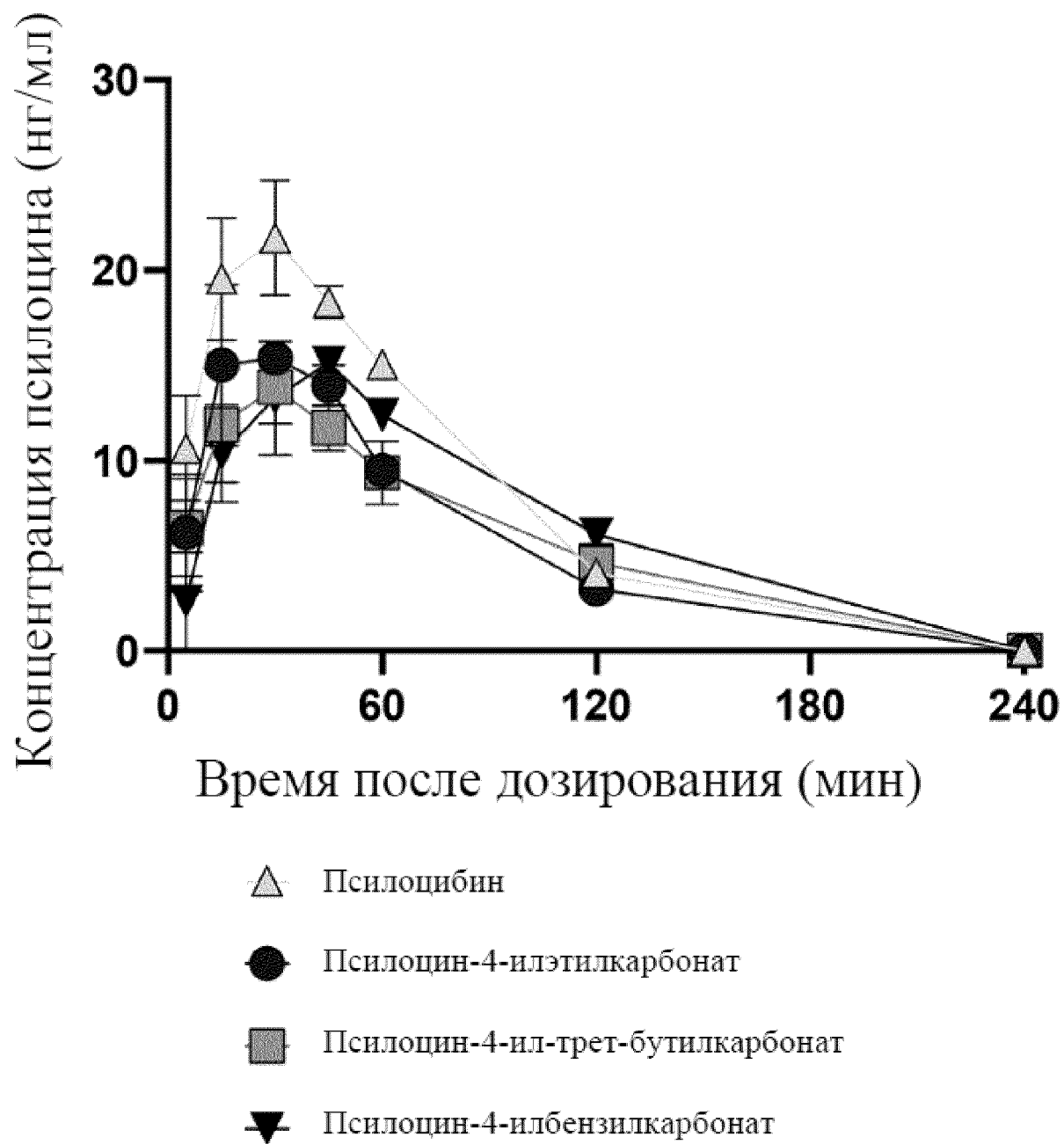
● Псилоцин-4-илэтилкарбонат

■ Псилоцин-4-ил-трет-бутилкарбонат

▼ Псилоцин-4-илбензилкарбонат

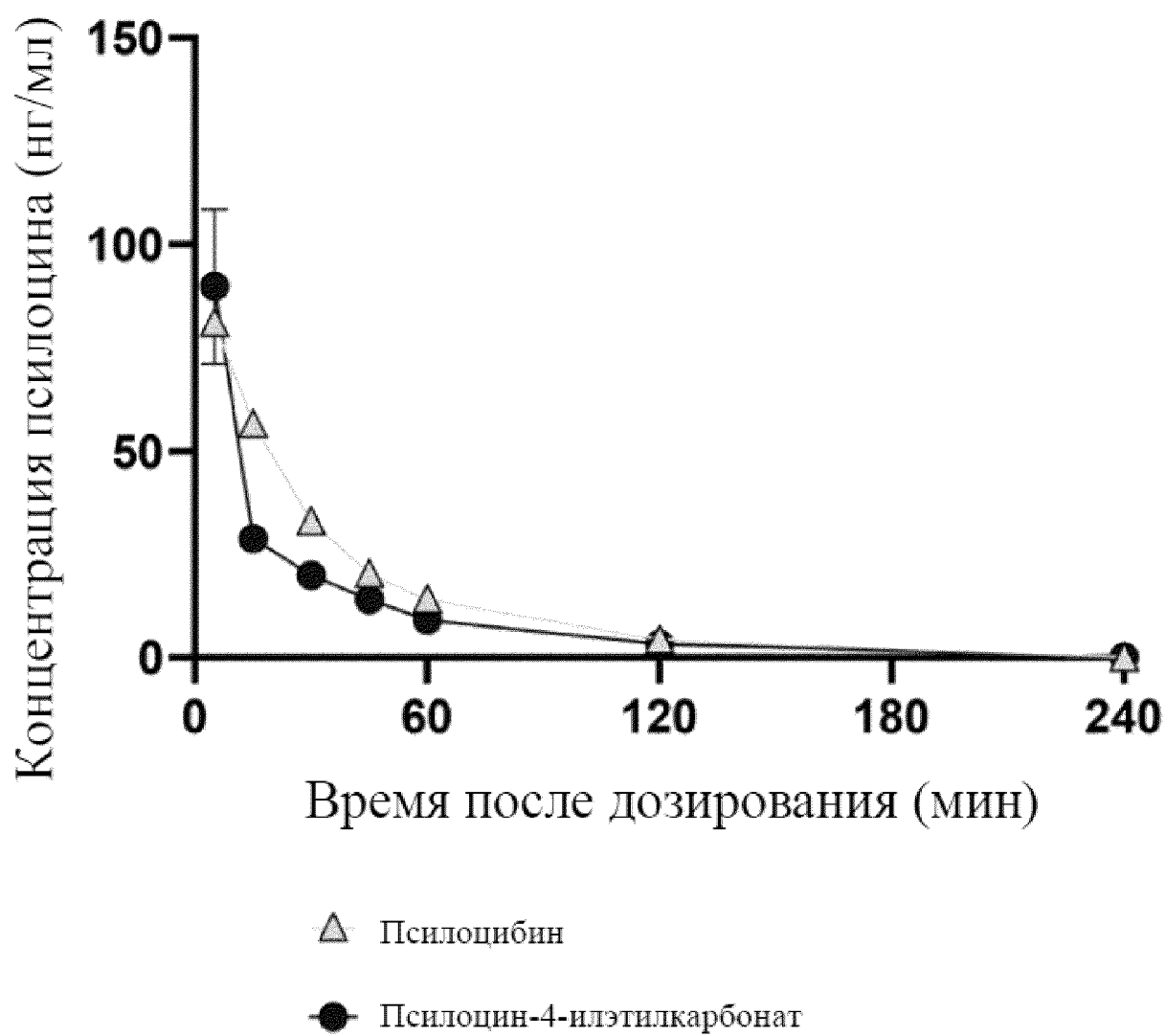
Фиг. 6 (продолжение)

(В)

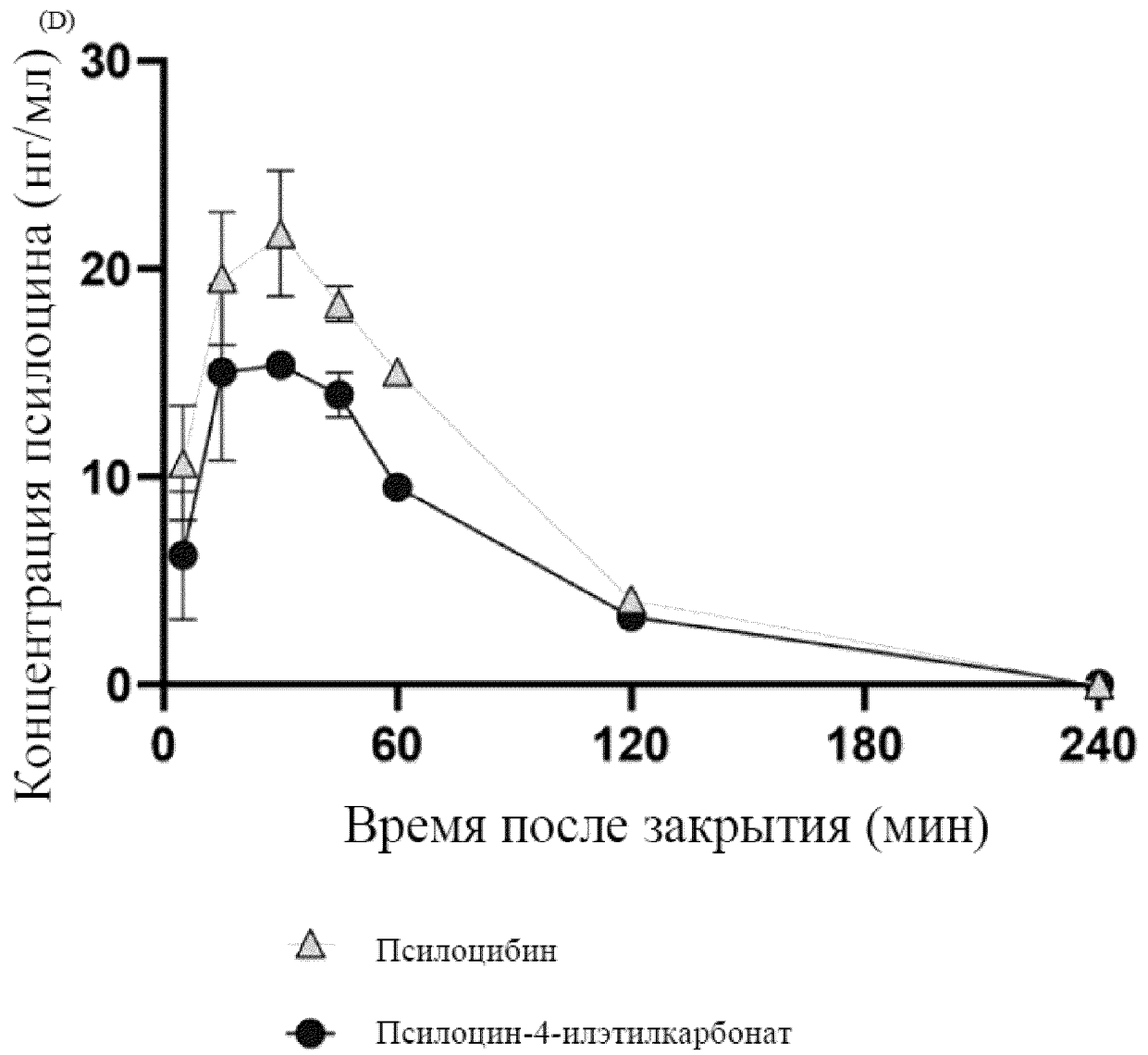


Фиг. 6 (продолжение)

(С)

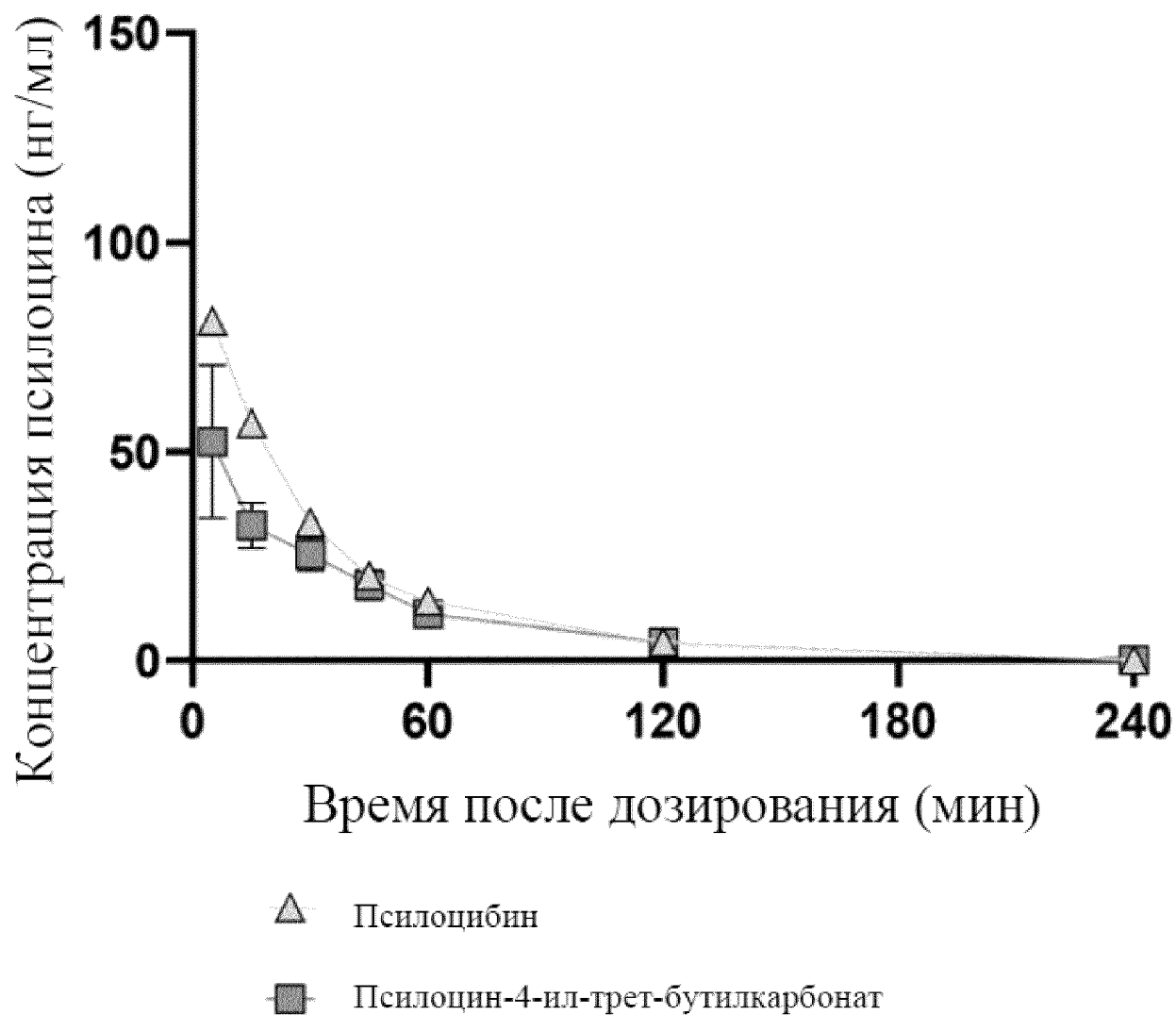


Фиг. 6 (продолжение)



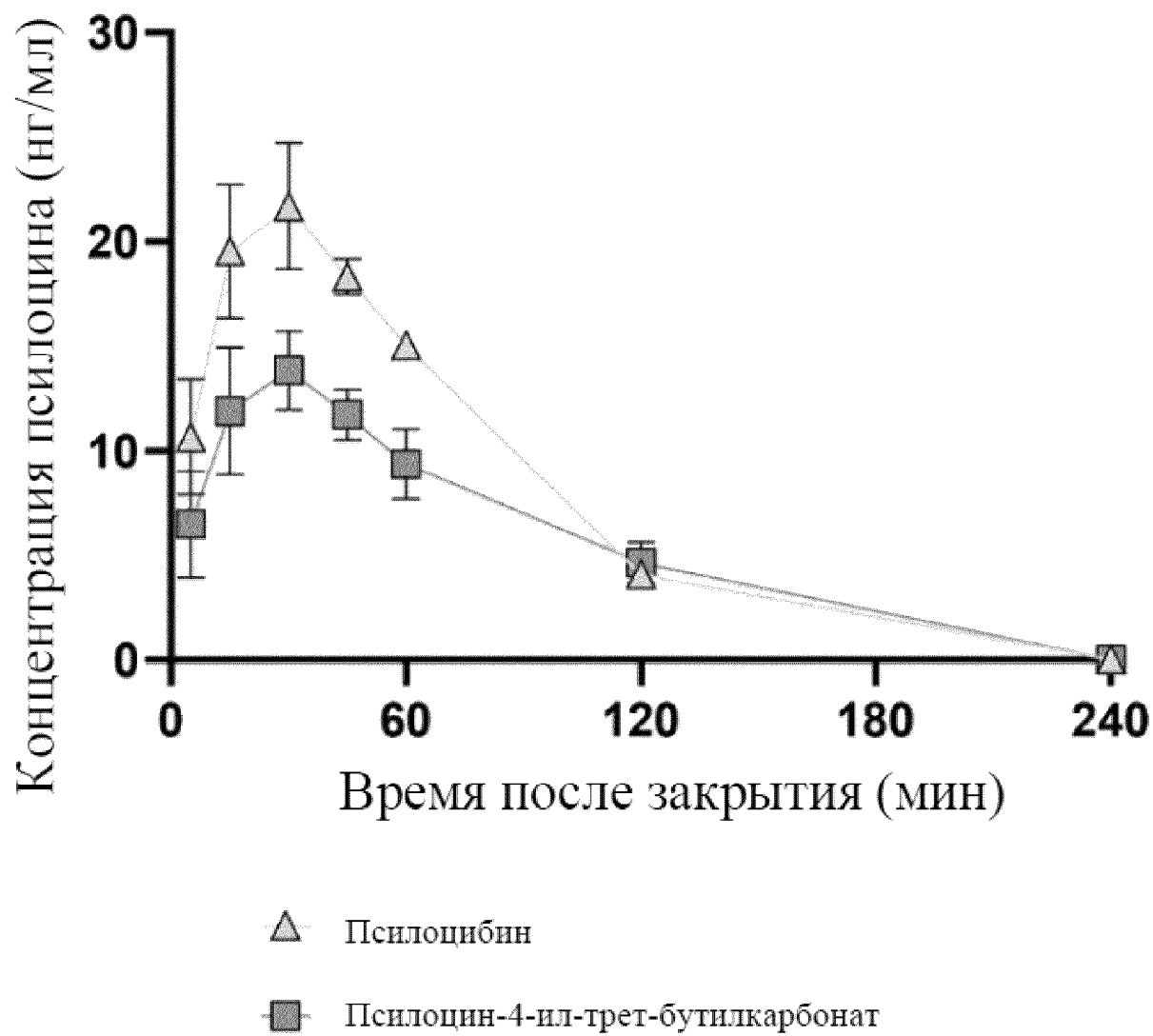
Фиг. 6 (продолжение)

(Е)



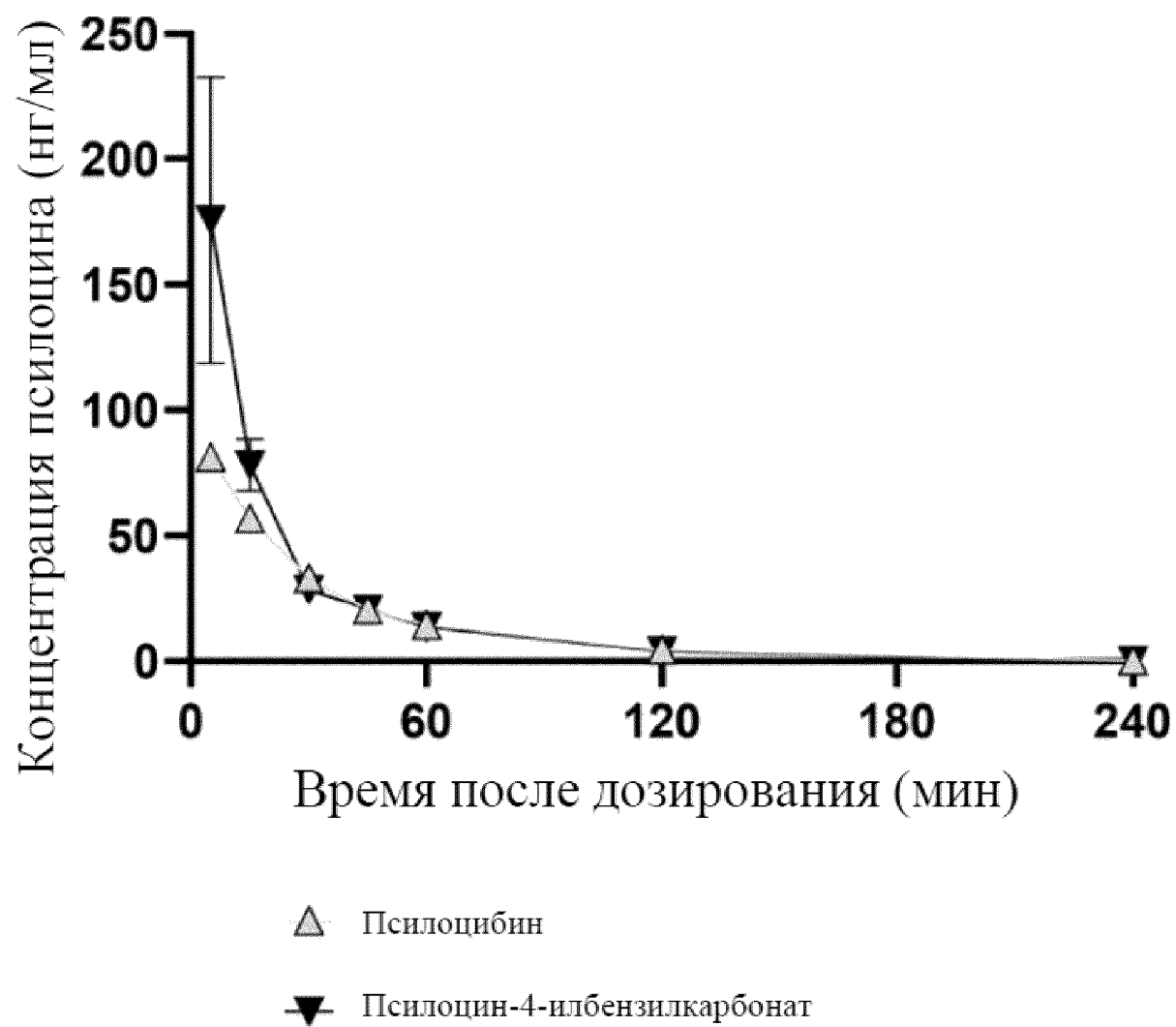
Фиг. 6 (продолжение)

(F)



Фиг. 6 (продолжение)

(G)



Фиг. 6 (продолжение)

(Н)

