

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392652 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.01(22) Дата подачи заявки
2022.03.30(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 20215387

(32) 2021.03.31

(33) FI

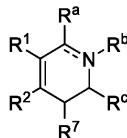
(86) PCT/FI2022/050205

(87) WO 2022/207979 2022.10.06

(88) 2022.12.29

(71) Заявитель:
ЭКВИНОРМ ЛТД (FI)(72) Изобретатель:
Такио Вилле (FI)(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



и его стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям, где R^1 , R^2 , R^7 , R^a , R^b , R^c и пунктирная линия такие, как определено в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), и к указанным соединениям для применения в качестве лекарственного средства и, в частности, в лечении или предупреждении наркотической зависимости и связанных с CNS заболеваний и состояний. Дополнительно, изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

A1

202392652

202392652

A1

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, производным замещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов и 2,3-дигидропиридинов, и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым соединениям, производным 1,2- или 2,3-дизамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и -2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов, и 1-метил-4,9-дигидро-3*H*- и 1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов. Изобретение также относится к указанным соединениям для применения в лечении или предупреждении наркотической зависимости и связанных с ЦНС (центральная нервная система) заболеваний, а также к способам получения указанных производных.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Среди эндогенных производных тетрагидропиридина тетрагидрогарман (1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин) представляет собой алкалоид, который понижает кровяное давление. Резерпин, другой индольный алкалоид с тетрагидропиридиновой структурой, применяют в качестве лекарственного средства для лечения гипертензии, и, как было показано, он демонстрирует также эффекты ослабления психотических симптомов. Кроме того, известными производными тетрагидропиридина с конденсированным индольным кольцом являются триптолин (тетрагидро- β -карболин, 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол), пинолин (5-метокситриптолин), тетрагидрогармин ((1*R*)-7-метокси-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол), гармалин (7-метокси-1-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол) и тетрагидрогармин ((1*R*)-7-метокси-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол), которые демонстрируют различные эффекты, включающие психоактивность, активность ингибирования моноаминоксидазы, активность ингибирования обратного захвата серотонина, стимулирование центральной нервной системы и промотирование нейрогенеза. Среди синтетических производных тетрагидропиридина гевотролин (8-фтор-2-(3-(пиридин-3-ил)пролил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол) является атипичным антипсихотическим средством, которое было разработано для лечения шизофрении; однако это соединение никогда не исследовалось на рынке. Другое производное тетрагидропиридина, латрепирдин (димеболин, 2,8-диметил-5-

(2-(6-метилпиридин-3-ил)этил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол), является антигистаминным лекарственным средством, которое претерпело неудачу в фазе III клинических испытаний как для лечения болезни Альцгеймера, так и для лечения болезни Гентингтона.

Родственные эндогенные изохинолины показывают различные эффекты, включающие седативные, психотропные и обезболивающие свойства, причем морфин и кодеин являются общеизвестными примерами изохинолиновых алкалоидов. Эндогенные изохинолины образуются в результате конденсации биогенных аминов, таких как фенетиламин, и простых альдегидов, таких как формальдегид или ацетальдегид. Известно, что они модулируют нейротрансмиссию, центральный метаболизм и двигательную активность. Эндогенное производное тетрагидроизохинолина (TIQ) сальсоинол (SAL, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6,7-диол) считается причинным фактором болезни Паркинсона (PD), тогда как (R)-1MeTIQ (1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин), как было показано, обладает антипаркинсонической активностью. До недавнего времени 1-MeTIQ был единственным известным производным TIQ, предупреждающим PD. В 2006 Katsuhiko OKUDA et al., Biological and Pharmaceutical Bulletin 29 (2006) pp. 1401-1403 раскрыто, что 5-/6-/7-моногидроксилированные производные 1MeTIQ оказывают нейропротекторное действие и действительно предупреждает PD даже в большей степени, чем родительское соединение.

Было продемонстрировано, что концентрации многих эндогенных производных TIQ значительно повышены в моче и спинномозговой жидкости пациентов с PD/ADHD (синдром дефицита внимания и гиперактивности) по сравнению с контрольной группой, однако содержание 1MeTIQ значительно снижено в спинномозговой жидкости и головном мозге пациентов с PD.

SAL образуется ферментативно, а также неферментативно в виде продукта конденсации ацетальдегида, являющегося первичным метаболитом этанола, с допамином в головном мозге млекопитающих. SAL влияет на захват катехоламинов в нервные окончания, высвобождение запасенных катехоламинов и активность моноаминоксидазы (MAO), катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и тирозингидроксилазы. Известно, что вызванное этанолом повышение уровня сальсоинола участвует в развитии этанольной зависимости/алкоголизма.

Предполагается, что SAL опосредует некоторые вызывающие привыкание свойства алкоголя. Несколько исследований показали, что у приматов SAL самостоятельно вводится

даже в наномолярных концентрациях при интракраниальном инъектировании в определенный участок головного мозга. Также ацетальдегид самостоятельно вводится при инъектировании интракраниально, хотя необходимы намного более высокие концентрации. Исследования подтвердили, что SAL высвобождается во время сосания кормящей овцы. Ясно, что SAL опосредует усиление действия на ряд видов приматов. Исследования показали, что употребление контролируемых количеств этанола оказывает лишь незначительное влияние на уровень SAL в мозге. Тем не менее, ясно, что употребление этанола повышает концентрации допамина и ацетальдегида в головном мозге, и поэтому концентрации исходных веществ для реакции образования SAL Пикте-Шпенглера, повышаются. В свете этого кажется несомненным, что алкоголики с более высоким потреблением этанола и обычно более высокой активностью альдегиддегидрогеназы (ALDH) (см. Alcohol Clin. Exp. Res. 2009 Nov.; 33(11):1935-44) стараются компенсировать пониженные концентрации ацетальдегида и SAL за счет увеличения выпивания.

Большинство TIQ проникают в головной мозг в фармакологически значимых количествах и вызывают различные эффекты. Большинство TIQ и 1MeTIQ проникают в головной мозг (90,4% и 95,3%) и выводятся с мочой (76% и 72%) в неизменном виде. Гидроксированные (по C4 изохинолинового каркаса) производные TIQ и 1MeTIQ были самыми многочисленными метаболитами в моче (2,7% и 8,7%).

В European Journal of Medicinal Chemistry 41 (2006) pp. 241-252 сообщалось, что 6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин является возможным агентом против болезни Паркинсона.

В EP 2090576 A1 раскрыты некоторые 5,8- и 6,7-дифтор-замещенные изохинолины в качестве промежуточных соединений в получении пиразоло[1,5-а]пиридинов для применения в качестве модуляторов метаболитных глутаматных рецепторов.

В WO 2002028865 A2 раскрыты некоторые специфически замещенные 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы в качестве селективных ингибиторов циклический гуанозин 3',5'-монофосфат-специфической фосфодиэстеразы.

В EP 3459950 A1 раскрыты некоторые β -карболиновые, дигидро- β -карболиновые и тетрагидро- β -карболиновые алкалоидные соединения с активностью против вирусов растений и раскрыто также, что они обладают фунгицидной активностью и инсектицидной активностью.

В W0 2012/020170 раскрыты 6,7-дизамещенные-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- и -3,4-дигидроизохинолины для применения в лечении наркотической зависимости и

связанных с ЦНС заболеваний.

Теперь неожиданно обнаружено, что специфически замещенные 1,2,3,6-тетрагидропиридины и 2,3-дигидропиридины блокируют неблагоприятное метаболическое образование дигидроксисоединений и тем самым также повышают желаемую активность рассматриваемого изохинолинового производного.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

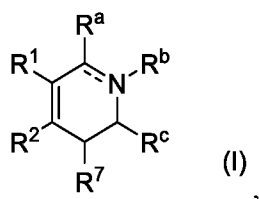
Задача настоящего изобретения заключается в предоставлении соединений, полезных в лечении расстройств и заболеваний, ассоциированных с наркотической зависимостью, и связанных с ЦНС заболеваний.

Одной из проблем, связанных с известными соединениями, являются показатели, в частности метаболическая стабильность этих соединений. Следовательно задача настоящего изобретения также заключается в предоставлении соединений с улучшенной метаболической стабильностью.

Изобретение основано на осознании, что соединения по изобретению связываются с белками и/или влияют на активность белков, которые ассоциированы с наркотической зависимостью и связанными с ЦНС заболеваниями.

Задача изобретения достигается соединениями и указанными соединениями для применения в качестве лекарственного средства, которые характеризуются тем, что указано в независимых пунктах формулы изобретения. Предпочтительные воплощения изобретения раскрыты в зависимых пунктах формулы изобретения.

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения формулы (I)



где пунктирная линия обозначает возможную связь;

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 1H-индольной группы и бензольной группы, и указанные 1H-индольная группа и бензольная группа возможно замещены одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , где каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены,

образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, и

R^c представляет собой H; или

R^a представляет собой Me, и

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида; или

R^a представляет собой Me,

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, и

R^c представляет собой H при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, SH, NOR^8 , C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, CN, $C(O)N(R^8)_2$ и $N(R^8)_2$, или

R^7 может также представлять собой C_{1-4} -алкил при условии, что указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

R^7 может также представлять собой H при условии, что

когда R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, R^c представляет собой H, тогда каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 6-членный циклический амид, тогда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу, или

когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 5-членный циклический амид, и R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1H-индольную группу или бензольную группу, тогда указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

когда R^a представляет собой Me, R^c представляет собой H, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную 1*H*-индольную группу, тогда каждый из R^4 и R^5 указанной замещенной 1*H*-индольной группы независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкенила, C_{1-4} -алкинила и C_{1-3} -(пер)галогеналкила, или оба R^8 , когда они являются частью любого $N(R^8)_2$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S; или их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество одного или более соединения(ий) формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами).

Дополнительно изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

Дополнительно изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предупреждении связанных с ЦНС заболеваний или состояний.

Изобретение также относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, тревоги, гиперактивности, нарколепсии, наркотической зависимости, алкоголизма, анорексии, булимии и митохондриального заболевания.

И наконец, согласно изобретению предложен способ получения соединений формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по изобретению являются производными 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 2,3-дигидропиридина, которые конденсированы по C4 и C5 либо с возможно замещенным 1*H*-индольным кольцом, либо с возможно замещенным бензольным кольцом, наряду со специфической картиной замещения 1,2,3,6-тетрагидропиридинового кольца и 2,3-

дигидропиридинового кольца, что обеспечивает изобретательские свойства соединений по настоящему изобретению. Помимо этого, замещение указанных 1*H*-индольного кольца и бензольного кольца дополнительно усиливает метаболические и/или ингибирующие свойства соединений по настоящему изобретению.

Термин “галоген”, используемый в данном документе, сам по себе или как часть других групп, относится к элементам Группы VIIa и включает F, Cl, Br и I, предпочтительно F.

Термин “алкил”, используемый в данном документе, представляет собой алифатическую линейную, разветвленную или циклическую, особенно линейную или разветвленную, углеводородную группу, имеющую указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₆-алкил имеет 1-6 атомов углерода в алкильной группировке и, следовательно, например C₁₋₄-алкил включает в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, и C₁₋₆-алкил дополнительно включает в себя пентил и гексил с разветвленной или прямой цепью. Предпочтительно, алкил представляет собой метил или этил.

Термин “C₁₋₄-алкенил”, используемый в данном документе, означает ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую по меньшей мере одну олефиновую двойную связь между двумя атомами углерода и имеющую подходяще 1-4, предпочтительно 1-3 атома углерода в алкенильной группировке, такую как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 3-пропенил и бутенил. Примеры предпочтительных алкенильных групп включают, но без ограничения ими, линейные алкенильные группы, имеющие концевую двойную связь, такие как винильная и аллильная группы.

Термин “C₁₋₄-алкинил”, используемый в данном документе, означает ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую по меньшей мере одну олефиновую тройную связь между любыми двумя атомами углерода и имеющую подходяще 1-4, предпочтительно 1-2 атома углерода в алкенильной группировке, такую как этинил, пропинил и бутинил.

Термин “C₁₋₃-(пер)галогеналкил”, используемый в данном документе, относится к любой из вышеуказанных алкильных групп, где один или более атомов водорода замещены галогеном(ами), в частности I, Br, F или Cl. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничения, хлорметил, фторметил и -CH₂CF₃. Понятно, что термин “пергалогеналкил” относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода замещены атомами галогенов. Предпочтительные примеры включают в себя трифторметил (-CF₃) и

трихлорметил ($-\text{CCl}_3$).

Термин “ C_{1-3} -алкокси”, используемый в данном документе, относится к группе $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$, где “ C_{1-3} -алкил” имеет значение, определение которого дано выше. Примеры предпочтительных алкоксигрупп включают, но без ограничения ими, метокси, этокси и изопропилокси.

Термин “ C_{1-3} -(пер)галогеналкокси”, используемый в данном документе, относится к группе $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-(пер)галогеналкил})$, где $\text{C}_{1-3}\text{-(пер)галогеналкил}$ имеет значение, определение которого дано выше. Примеры предпочтительных алкоксигрупп включают, но без ограничения ими, трифторметокси, 2,2,2-трихлорметокси и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-изопропокси.

Термин “5- и 6-членный циклический амид”, используемый в данном документе, относится к 5- и 6-членному лактаму, который может содержать или может не содержать другие гетероатомы, такие как N, O и S, и заместители, такие как метил, гидроксильная группа, амин, тиол и метокси. Примеры предпочтительных 5- и 6-членных циклических амидных групп включают, но без ограничения ими, 2-пирролидон, 2-пиперидинон, имидазолидин-2-он, оксазолидин-2-он, оксазолидин-4-он, имидазолидин-4-он, тетрагидропиримидин-2(1*H*)-он, 1,3-оксазинан-2-он, пиперазин-2-он, тиоморфолин-3-он, 4-метилпиперидин-2-он и 5-гидроксипиперидин-2-он.

Термин “оксо”, используемый в данном документе, относится к функциональной группе “=O”, которая вместе с атомом углерода, к которому присоединен атом кислорода “оксо”, и углерод-кислородной двойной связью между указанным атомом углерода и указанным атомом кислорода образует карбонильную группу соединения, раскрытого в данном документе. Следовательно, когда R^7 представляет собой “оксо”, тогда понятно, что атом углерода, к которому присоединен атом кислорода “оксо”, не содержит ни одного атома водорода.

Термин “ NOR^8 ”, используемый в данном документе, относится к функциональной группе, которая вместе с атомом углерода, к которому присоединен атом азота группы NOR^8 , и углерод-азотной двойной связью между указанным атомом углерода и указанным атомом азота образует оксимную функциональную группу кетоксимного соединения, раскрытого в данном документе, и указанная оксимная функциональная группа может быть замещена или может быть не замещена по атому кислорода оксимной функциональной группы, где R^8 такой, как определено в данном документе. Следовательно, когда R^7 представляет собой NOR^8 , тогда понятно, что атом углерода, к которому присоединен атом

азота группы NOR⁸, не содержит ни одного атома водорода. Указанная группа NOR⁸ может быть синтезирована, например, путем конденсации соединения, содержащего карбонильную группу (R⁷ представляет собой оксо), с, например, гидроксиламином с образованием соединения, где R⁷ представляет собой NOH. Примеры групп NOR⁸ включают, но без ограничения ими, гидроксимино, метоксиимино, (трифторметокси)имино и (2,2,2-трифторэтокси)имино и их (*E*)- и (*Z*)-изомеры.

Термин “3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S”, используемый в данном документе, относится к моноциклическому кольцу, которое является ненасыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим с 3-6 кольцевыми атомами, которое может содержать или может не содержать одну или более двойных связей между кольцевыми атомами, и указанное моноциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, S и O, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Оно может быть замещено одним-четырьмя заместителями по любому подходящему кольцевому атому, включая N. Предпочтительные группы-заместители включают, но без ограничения ими, галоген, в частности фтор, CN, метокси, гидроксид, амино и метил. Примеры гетероциклических колец включают, но без ограничения ими, азиридины, азетидины, 1,3-дiazетидины, пиразолидины, имидазолидины, имидазолилы, пиперидины, дигидротиазолилы, пиперазины, пирролидины, тиоморфолины, диоксид тиоморфолина и метоксиметилпирролидин.

Термин “возможно замещенный”, используемый в данном документе, означает, что группа является либо незамещенной, либо замещенной независимо одним или более, предпочтительно 1, 2, 3 или 4, заместителем(ями), присоединенным(и) по любому доступному атому, с получением стабильного соединения. Например, фенил может быть замещен однократно указанным заместителем, присоединенным в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении фенильного кольца. В общем, “замещенный” относится к группе-заместителю, как определено в данном документе, в которой одна или более связей с атомом водорода, который содержится в этой группе, если речь идет о нем, заменены связью с атомом, не являющимся атомом водорода, этого заместителя, если не указано иное. Предпочтительными группами-заместителями являются каждая группа, которая независимо выбрана из группы, состоящей из, но без ограничения ими, галогена, такого как F, Cl, Br и I, в частности F и Cl; CO₂H и ее сложных эфиров; C₁₋₄-алкила, в частности метила;

ОН, C₁₋₃-алкокси, в частности ОМе, ОEt и ОСНСН=СН₂; NO₂, N₃, NOH и ее простых эфиров, в частности NОМе; CN, NH₂ и амидов, в частности NHC(O)Ме; групп NH(C₁₋₆-алкил), N(C₁₋₆-алкил)₂, N⁺(C₁₋₆-алкил)₃, в частности NHМе, N(Ме)₂, N⁺(Ме)₃ и их солей; группы C(O)N(C₁₋₆-алкил), в частности C(O)NHМе; группы NHC(O)-C₁₋₆-алкил, в частности NHC(O)Ме; SH и ее тиоэфиров; C₁₋₄-алкенила, C₁₋₄-алкинила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, в частности CF₃ и CH₂CF₃; C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, в частности OCF₃ и OCH₂CF₃; групп SC(O)-C₁₋₆-алкил, OC(O)-C₁₋₆-алкил, NHC(O)NH-C₁₋₆-алкил, NHC(O)O-C₁₋₆-алкил. Предпочтительно указанная группа-заместитель возможно замещена ОН, NH₂, СО₂Н и галогеном.

“Возможный” или “возможно” означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может, но необязательно, иметь место, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда нет. “Содержит” или “содержащий” означает, что описываемое в дальнейшем перечисление может, но не обязательно, включать в себя другие элементы.

Термин “стереоизомер”, используемый в данном документе, относится к стереоизомерам соединений. Примеры стереоизомеров включают, но без ограничения ими, энантиомеры, диастереомеры, *цис-транс*-изомеры и *E-Z*-изомеры.

Термин “фармацевтически приемлемая соль”, используемый в данном документе, относится к солям, которые, как известно, являются нетоксичными и обычно используются в фармацевтической литературе. Типично, эти соли представляют собой соли присоединения кислоты или соли присоединения основания упомянутых соединений по изобретению.

Выражение “соль присоединения кислоты” охватывает любые нетоксичные органические и неорганические соли присоединения кислоты, которые могут образовывать соединения формул (I)-(V), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (I’). Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли присоединения кислоты, включают, но без ограничения ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли присоединения кислоты, включают, но без ограничения ими, уксусную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, бензойную кислоту, фенилуксусную кислоту, коричную кислоту, метансульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Термин “соль

присоединения кислоты” в данном документе также охватывает сольваты, которые способны образовывать соединения и их соли, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т.п. Эти соли также включают в себя соли, полезные для хирального разделения рацематов.

Выражение “соль присоединения основания” охватывает нетоксичные соли присоединения основания, которые могут быть образованы соединениями формул (I)-(V), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (I’). Подходящие соли присоединения основания включают, но без ограничения ими, соли, образуемые из неорганических оснований, такие как соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, калия, натрия и цинка, в частности натриевые и аммониевые соли. Дополнительно, примеры органических солей присоединения основания включают в себя соли триалкиламинов, таких как триэтиламин и триметиламин, соли других органических аминов, таких как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, триэтиламин, морфолин и т.п. и соли холина.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в эффективном количестве в пределах диапазона дозировок от примерно 0,1 мкг/кг до примерно 300 мг/кг, предпочтительно от 1,0 мкг/кг до 10 мг/кг массы тела. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в однократной ежесуточной дозе, или суммарную суточную дозировку можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в сутки.

Термин “эффективное количество” относится к количеству композиции или фармацевтической композиции, которое оказывает терапевтическое воздействие на субъекта, которого лечат. Терапевтическое воздействие может быть объективным (т.е. измеримым каким-либо тестом или маркером) или субъективным (т.е. субъект характеризует или чувствует эффект). Такое лечение не обязательно должно полностью ослаблять состояние или заболевание. Кроме того, такое лечение или предупреждение может быть использовано в сочетании с другими традиционными методами лечения для ослабления состояния или заболевания, известными специалистам в данной области. Эффективное количество обычно будет определять лечащий врач, и оно зависит от состояния или заболевания, подлежащего лечению, выбранного пути введения, фактически вводимого соединения, возраста, пола, массы тела и ответной реакции индивидуального пациента, тяжести симптомов у пациента и т.п.

Квалифицированные специалисты обладают знаниями и навыками в данной области, что позволяет им выбирать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для использования в изобретении. Кроме

того, существует целый ряд ресурсов, доступных квалифицированным специалистам, где описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты, и они могут быть использованы при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но без ограничения ими, следующие типы эксципиентов: разбавители (например, крахмалы, маннит), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), связывающие вещества (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или метилцеллюлоза), добавки (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал), смазывающие вещества (например, лаурилсульфат натрия), глиданты (например, высокодисперсный диоксид кремния, тальк, карбонат магния), гранулирующие агенты (например, вода, этанол), покровные агенты (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, воски, шеллак, пластики, растительные волокна), смачивающие агенты (например, сорбитана монопальмитат, полоксамер 407), растворители (например, вода), соразтворители (например, этанол, пропиленгликоль), суспендирующие агенты (например, сорбит, производные целлюлозы, пищевые гидрогенизированные жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь), подсластители (например, сахароза), корригенты (например, вишня, лайм), маскирующие вкус агенты (например, ваниль, цитрус), окрашивающие агенты (например, оксид титана), антислеживающие агенты (например, диоксид кремния), увлажнители (например, глицерин, сорбит), хелатирующие агенты (например, соли EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), гистидин, аспарагиновая кислота), пластификаторы (например, трибутилцитрат, диэтилфталат), увеличивающие вязкость агенты (например, метилцеллюлоза), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, цистеин), консерванты (например, метил- или пропил-*пара*-гидроксibenзоаты, сорбиновая кислота или аскорбиновая кислота), стабилизаторы (например, полисорбат 20 и 80, полоксамер 407), поверхностно-активные вещества (например, полиэтиленгликоль, полисорбат 80) и буферные агенты (например, фосфаты натрия и калия, цитратные, ацетатные, карбонатные или глициновые буферы в зависимости от целевого диапазона pH). Эксципиенты и/или вспомогательные вещества могут облегчать переработку активного(ых) агента(ов) в препараты, которые можно применять в фармацевтике. Квалифицированный специалист поймет, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, как много эксципиентов присутствует в

фармацевтической композиции, и какие другие ингредиенты присутствуют в фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению наиболее предпочтительно применяют сами по себе или в комбинации, т.е. вводят одновременно, по отдельности или последовательно с другими активными ингредиентами, например фармацевтически активными соединениями или биологическими продуктами. Количества фармацевтической(их) композиции(й) по изобретению, в частности фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, и другого(их) активного(ых) ингредиента(ов) и относительное время введения будут выбраны с целью достижения желаемого терапевтического эффекта. Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить различными путями, например парентеральным, подкожным, внутривенным, интраартикулярным, интратекальным, внутримышечным, интраперитонеальным, местным путями, и интрадермальными инъекциями, и трансдермальным, ректальным, трансбуккальным, оромукозальным, назальным, глазным путями, и через имплантат.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в подходящих фармацевтических формах; подходящие формы введения включают, например, растворы, дисперсии, суспензии, порошки, капсулы, таблетки, пилюли, капсулы контролируемого высвобождения, таблетки контролируемого высвобождения и пилюли контролируемого высвобождения. В дополнение к, или альтернативно, фармацевтически приемлемому(ым) эксципиенту(ам) и/или другому(им) активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические формы фармацевтических композиций могут содержать один или более подходящих фармацевтически приемлемых носителей.

Термин “фармацевтически приемлемый(ые) носитель(и)“, используемый в данном документе, относится к субстратам, входящим в состав фармацевтических композиций для доставки лекарственного средства, которые служат для повышения селективности, эффективности и/или безопасности введения лекарственного средства. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, но без ограничения ими, фармацевтически приемлемые эксципиенты, липосомы, (полимерные) мицеллы, микросферы, наночастицы и конъюгаты белок-лекарственное средство.

Фармацевтические композиции по изобретению получают с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области. Фармацевтические композиции по изобретению включают, но без ограничения ими, композиции для

парентерального и местного введения, которые включают, но без ограничения ими, стерильные водные или неводные растворители, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, рыбий жир и инъекционные органические сложные эфиры. Водные носители включают, но без ограничения ими, воду, водно-спиртовые растворы, включая физиологический раствор и буферные медиальные парентеральные носители, включающие раствор хлорида натрия, декстрозный раствор Рингера, раствор декстрозы и хлорида натрия, раствор Рингера, содержащий лактозу, или нелетучие масла. Внутривенные носители включают, но без ограничения ими, жидкие и питательные вещества, электролиты, такие как на основе декстрозы Рингера, и тому подобное. Водные фармацевтические композиции по изобретению могут содержать подходящие буферные агенты, такие как фосфаты натрия и калия, цитратные, ацетатные, карбонатные или глициновые буферы в зависимости от целевого диапазона pH. Использование хлорида натрия в качестве регулятора тоничности также полезно. Фармацевтические композиции могут содержать другие эксципиенты, такие как стабилизирующие агенты или консерванты. Полезные стабилизирующие эксципиенты включают в себя поверхностно-активные вещества (полисорбат 20 и 80, полоксамер 407), полимеры (полиэтиленгликоли, повидоны), углеводы (сахарозу, маннит, глюкозу, лактозу), спирты (сорбит, глицеролпропиленгликоль, этиленгликоль), подходящие белки (альбумин), подходящие аминокислоты (глицин, глутаминовую кислоту), жирные кислоты (этаноламин), антиоксиданты (аскорбиновую кислоту, цистеин и т.д.), хелатирующие агенты (соли EDTA, гистидин, аспарагиновую кислоту) или ионы металлов (Ca, Ni, Mg, Mn). Полезными консервантами являются бензиловый спирт, хлорбутанол, бензалкония хлорид и возможно парабены. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предоставлена в концентрированной форме или в форме порошка, подлежащего разведению по запросу. В таких случаях для приготовления порошка для инъекции/инфузии могут быть использованы эксципиенты, упомянутые выше. В случае лиофилизации предпочтительны некоторые криопротекторы, включая полимеры (повидоны, полиэтиленгликоль, декстран), сахара (сахароза, глюкоза, лактоза), аминокислоты (глицин, аргинин, глутаминовая кислота) и альбумин. Если раствор для разведения добавлен в упаковку, то он может состоять, например, из чистой воды для инъекций, или раствора хлорида натрия, или растворов декстрозы или глюкозы.

Термин "лечение или предупреждение", используемый в данном документе,

охватывает профилактику или предупреждение, а также снижение риска заболевания указанным расстройством или состоянием, или облегчение, ослабление, устранение или излечение указанного расстройства после того, как оно было установлено.

Термины “введение” или “вводили” субъекту или пациенту охватывают предоставление, доставку или внесение композиции или фармацевтической композиции субъекту любым подходящим путем для доставки композиции или фармацевтической композиции в нужный участок в организме.

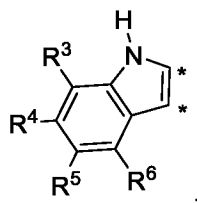
Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть полезными в терапии, особенно в лечении или предупреждении связанных с ЦНС заболеваний и состояний у животных, в частности млекопитающих, и людей. В частности, соединения формулы (I) обладают фармакологическими свойствами для лечения и/или профилактики связанных с ЦНС заболеваний или состояний, которые включают, но без ограничения ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессию, тревогу, гиперактивность, нарколепсию, наркотическую зависимость, алкоголизм, анорексию, булимию, митохондриального заболевания, ожирения и рассеянного склероза.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению связываются с одним или более чем одним белком, вовлеченным в связанное с ЦНС заболевание или состояние, где примеры белков включают, но без ограничения ими, рецептор следовых аминов, допаминовые и серотониновые рецепторы, их соответствующие транспортеры и ацил- и метилтрансферазы, транспортер норэпинефрина, моноаминоксидазы, катехолин-О-метилтрансферазу, адренорецепторы, тирозингидроксилазу, гистаминовые рецепторы, орексиновые рецепторы, NMDA-рецепторы, сигма-1-рецепторы, мускариновые и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, опиоидные рецепторы, нейропептидные рецепторы, меланокортиновые рецепторы (за исключением MC3R), нейрокининовые рецепторы и рецептор кортикотропин-рилизинг-фактора 1 и другие.

Термин "защищенный защитной группой", используемый в данном документе, относится к атому или функциональной группе, который(ая) ковалентно присоединен(а) к защитной группе или модифицирован(а) защитной группой. Указанная защитная группа обеспечивает химическую селективность в реакции, и таким образом защитная группа защищает атом или функциональную группу от реагирования в реакции. Следует понимать, что защитная группа защищает атом или функциональную группу полностью или частично, то есть атом или функциональная группа, защищенный(ая) защитной группой, может частично вступать в реакцию. Квалифицированные специалисты обладают знаниями и

навыками в данной области, что позволяет им выбирать подходящие защитные группы для атомов или функциональных групп, которые должны быть защищены. Кроме того, существует ряд ресурсов, доступных квалифицированному специалисту, в которых описаны защитные группы и которые могут быть полезны при выборе подходящих защитных групп для атомов или функциональных групп, которые должны быть защищены. Информацию о подходящих защитных группах и способах защиты соединений подходящими защитными группами см., например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Примеры атомов и функциональных групп, которые могут быть защищены защитными группами, включают, но без ограничения ими, возможно замещенный 1*H*-индол, предпочтительно атом азота 1*H*-индола, O, S, N, OH, SH, NH₂, карбонилы, такие как альдегиды и кетоны, простые эфиры, сложные эфиры и амиды. Примеры защитных групп включают, но без ограничения ими, карбобензилокси (Cbz), *para*-метоксибензилкарбонил, BOC, Fmoc, ацетил, бензоил, фенил, бензил, тритил, сульфонилов, такие как фенилсульфонил, тозил (Ts), мезил и трифил; тозилат, силиловые эфиры, такие как триметилсилиловый (TMS), *трет*-бутилдиметилсилиловые (TBDMS), триизопропилсилилоксиметилловые (TOM) и триизопропилсилиловые (TIPS) простые эфиры; тетрагидропираниловый (THP), *para*-метоксифениловый эфир (PMP), *para*-метоксибензиловый эфир (PMB), β-метоксиэтоксиметилловый эфир (MEM), пивалоил, тиоэфиры, ацетали, кетали, дитианы, бензиловые сложные эфиры, *трет*-бутиловые сложные эфиры, ортоэфиры и фотолабильные группы.

Термин “атом азота указанного 1*H*-индола возможно защищен защитной группой”, используемый в данном документе, относится к возможной защитной группе, которая замещает водород на атоме азота 1*H*-индола



где R³, R⁴, R⁵ и R⁶ такие, как определено выше и ниже, и поэтому указанная защитная группа защищает указанный атом азота от реагирования, и указанный 1*H*-индол образован R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, соединения формулы (I) (указанный 1*H*-индол конденсирован по положениям 2 и 3 (указаны звездочками) с положениями 4 и 5 замещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов и 2,3-дигидропиридинов,

образуя таким образом соединения по изобретению). Аналогично, “атом кислорода или атом серы указанных ОН или SH возможно защищен защитной группой” относится в данном документе к возможной защитной группе, которая замещает водород указанных ОН или SH, и таким образом указанная защитная группа защищает указанный атом кислорода или атом серы.

Термин "активирующая группа", используемый в данном документе, относится к функциональной группе соединения, которая промотирует реакцию и/или оказывает положительное влияние на общую скорость реакции и/или оказывает направленное воздействие на позиционный изомер продуктов, которые образуются. Указанная активирующая группа может быть или может не быть частью образованного продукта, т.е. понятно, что активирующая группа может присутствовать в продукте, или активирующая группа может представлять собой уходящую группу или часть уходящей группы, например в реакциях S_N2 , S_N1 и присоединения-элиминирования. Соединение, раскрытое в данном документе, может иметь одну или более активирующих групп, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры активирующих групп включают, но без ограничения ими, сульфонила, такие как фенилсульфонил, тозил (Ts), мезил и трифил; галоген, (замещенные) аминогруппы, амиды, сложные эфиры, гидроксиды, алкокси, ацилокси, тиольные, алкильные, (пер)галогеналкильные и фотолabile группы.

Термин “альдегид”, используемый в данном документе, относится к соединению с альдегидной функциональной группой или к соединению с функциональной группой, которая образует альдегидную функциональную группу. Примеры альдегидов включают, но без ограничения ими, ацетальдегид, сложные эфиры и ангидриды 4-оксобутаноата и 5-оксопентаноата, такие как метил-4-оксобутаноат и метил-5-оксопентаноат, и 1,1-диэтоксиэтан (ацетальдегид диэтилацеталь). Следует понимать, что 1,1-диэтоксиэтан и другие маскированные альдегиды, используемые в способе по изобретению, образует ацетальдегид *in situ* в результате реакции образования кольца стадии способа по изобретению.

Термин "содержащий активирующую группу реагент", используемый в данном документе, относится к реагенту, содержащему активирующую группу, который взаимодействует с соединением в реакции с образованием соединения или промежуточного соединения, содержащего указанную активирующую группу. Должно быть понятно, что могут существовать различные содержащие активирующую группу реагенты, содержащие одинаковую активирующую группу. В реакции могут участвовать один или более

содержащих активирующую группу реагентов, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры реагентов, содержащих активирующие группы (с примерами соответствующих активирующих групп в круглых скобках) включают, но без ограничения ими, сульфоновые кислоты (сульфонилы), такие как фенилсульфиновая кислота (фенилсульфонил) и *пара*-толуолсульфиновая кислота (тозил); мезилгалогениды (мезил), такие как метансульфонилхлорид (мезил); трифилазид (трифил), трифторметансульфонилхлорид (трифил), галогены (X), такие как Br₂ (Br); трифторацетилхлорид (TFA) и трифторуксусный ангидрид (TFA).

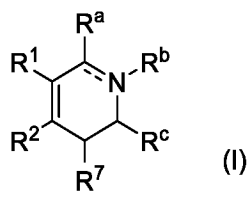
Термин "активирующий агент", используемый в данном документе, относится к веществу или соединению, добавляемому в реакционную смесь, чтобы вызвать химическую реакцию. Указанный активирующий агент может представлять собой катализатор или может не быть катализатором. Должно быть понятно, что указанный активирующий агент может расходоваться или может не расходоваться в реакции. Примеры активирующих агентов включают, но без ограничения ими, кислоты Льюиса, такие как TiCl₄, трифторид бора и диэтилэфират трифторида бора.

Термин "образование кольца", используемый в данном документе, относится к реакции, где образуется одна или более циклических структур соединения, где образованное соединение имеет больше (например, 1, 2, 3, 4 или более) циклических структур, чем исходное соединение (например, соединение формулы (I')). Должно быть понятно, что реакция образования кольца может включать в себя одну или более реакций (стадий), т.е. в результате реакции сначала можно получить или не получить промежуточное соединение, которое может быть выделено или может быть не выделено, и указанное промежуточное соединение взаимодействует в дальнейшем с образованием соединения с одной или более циклическими структурами, например соединения формулы (I). Альтернативно, соединение с одной или более циклическими структурами, например соединение формулы (I), образуется в результате одной или более реакций образования кольца в одном реакционном сосуде. Дополнительно или альтернативно, образуется промежуточное соединение коротко живущего промежуточного соединения, которое продуцирует соединение с одной или более циклическими структурами (например, соединение формулы (I)).

Термин "реакция удаления защитной группы", используемый в данном документе, относится к реакции, где защитную группу удаляют из соединения. Квалифицированные специалисты обладают знаниями и опытом, дающими им возможность выбрать

подходящие реагенты или реагенты для реакции удаления защитных групп. Кроме того, существует целый ряд ресурсов, которые доступны специалистам, в которых описаны подходящие реагенты и реагенты и которые могут быть полезными при выборе подходящих реагентов и реагентов для удаления защитных групп. Информацию о подходящих реакциях удаления защитных групп, реагентах и реагентах см., например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Примеры реагентов и реагентов, используемых в реакции удаления защитных групп (с примерами защитной группы, подлежащей удалению, в круглых скобках) включают, но без ограничения ими, тетра-*n*-бутиламмония фторид (TMS), H₂ (бензил), основания, такие как NaOH (ацетил), кислоты, такие как пиридиния *para*-толуолсульфонат и EtOH (THP) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-*para*-бензохинон (PMB).

Согласно настоящему изобретению предложено новое соединение формулы (I)



где пунктирная линия обозначает возможную связь;

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 1H-индольной группы и бензольной группы, и указанные 1H-индольная группа и бензольная группа возможно замещены одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R³, R⁴, R⁵ и R⁶, где каждый из R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-(пер)галогеналкокси;

R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, и

R^c представляет собой H; или

R^a представляет собой Me, и

R^b и R^c, вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида; или

R^a представляет собой Me,

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, и

R^c представляет собой H при условии, что R¹ и R² вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, SH, NOR^8 , C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, CN, $C(O)N(R^8)_2$ и $N(R^8)_2$, или

R^7 может также представлять собой C_{1-4} -алкил при условии, что указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

R^7 может также представлять собой H при условии, что

когда R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, R^c представляет собой H, тогда каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 6-членный циклический амид, тогда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу, или

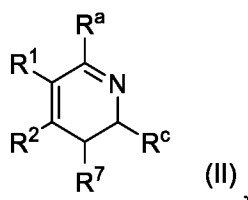
когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 5-членный циклический амид, и R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1H-индольную группу или бензольную группу, тогда указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

когда R^a представляет собой Me, R^c представляет собой H, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную 1H-индольную группу, тогда каждый из R^4 и R^5 указанной замещенной 1H-индольной группы независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

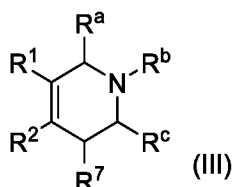
каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкенила, C_{1-4} -алкинила и C_{1-3} -(пер)галогеналкила, или оба R^8 , когда они являются частью любого $N(R^8)_2$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3

гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

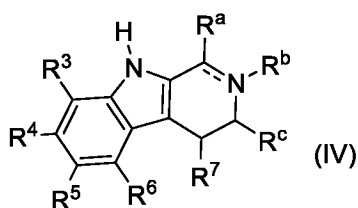
Термин “пунктирная линия обозначает возможную связь”, используемый в данном документе, относится к связи, которая может присутствовать или может не присутствовать. Следует понимать, что когда пунктирная линия присутствует, тогда она образует вместе с одинарной связью рядом с ней двойную связь, и поэтому соединение формулы (I) равно соединению формулы (II)



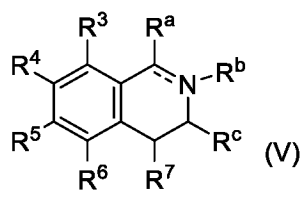
и когда пунктирная линия отсутствует, тогда соединение формулы (I) равно соединению формулы (III)



Термин “1*H*-индольная группа”, используемый в данном документе, относится к 1*H*-индолу, который конденсирован по положениям 2 и 3 с атомами углерода, к которым присоединены R¹ и R² соединения формулы (I). Термин “бензольная группа”, используемый в данном документе, относится к бензолу, который конденсирован с атомами углерода, к которым присоединены R¹ и R² соединения формулы (I). Таким образом, термин “R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 1*H*-индольной группы и бензольной группы”, используемый в данном документе, относится к 1*H*-индольному кольцу и бензольному кольцу, конденсированному с производными 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 2,3-дигидропиридина по изобретению. Следует понимать, что когда R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1*H*-индольную группу, тогда соединение формулы (I) равно соединению формулы (IV)

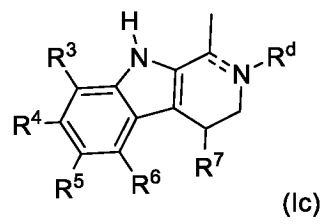
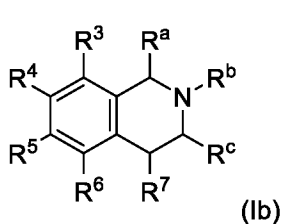
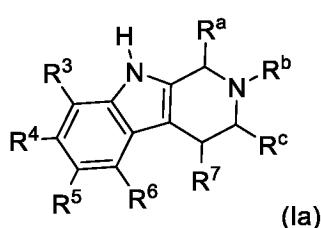


где $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c$ и пунктирная линия такие, как определено выше, и когда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют бензольную группу, тогда соединение формулы (I) равно соединению формулы (V)



где $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c$ и пунктирная линия такие, как определено выше.

Соответственно, в воплощениях соединение имеет формулу (Ia), (Ib) или (Ic)



где

R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, и

R^c представляет собой H; или

R^a представляет собой Me, и

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида;

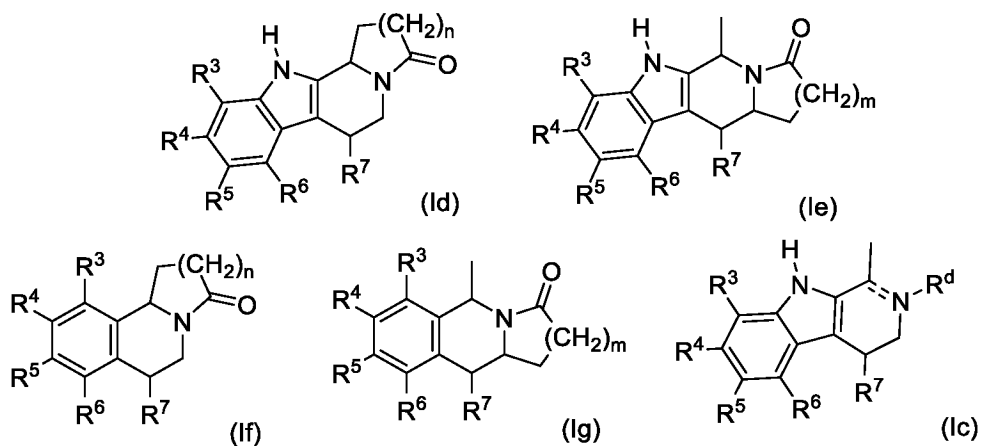
R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь; и

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ и пунктирная линия такие, как определено выше; или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

К тому же, выбор заместителей R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

Дополнительно или альтернативно, выбор заместителей R^a, R^b, R^c и R^d является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig)



где

m равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь; и

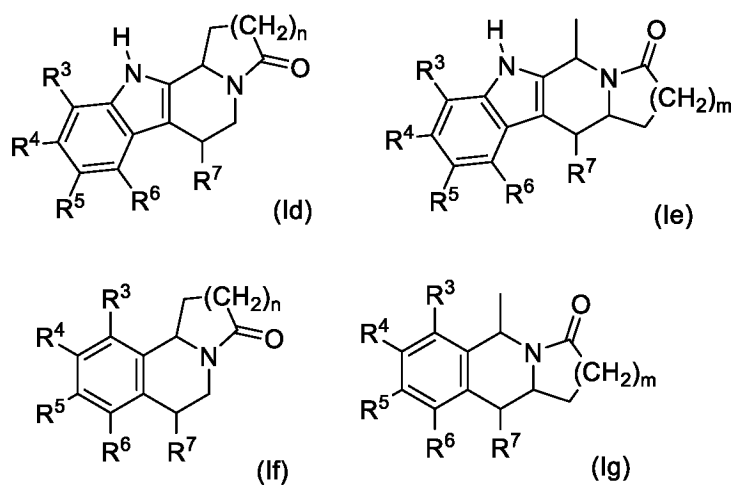
пунктирная линия, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

К тому же, выбор заместителей R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

Дополнительно или альтернативно, выбор m , n и заместителей R^a , R^b , R^c и R^d является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (Id), (Ie), (If) или (Ig)



где

m равно 1 или 2;

n равно 1 или 2; и

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

К тому же, выбор заместителей R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

Дополнительно или альтернативно, выбор m и n является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (Id) или (If), предпочтительно (Id), где

n равно 1 или 2, предпочтительно 1; и

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль. В предпочтительном воплощении соединение имеет формулу (Id), и n равно 1. К тому же, выбор заместителей R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ie) или (Ig), предпочтительно (Ig), где

m равно 1 или 2, предпочтительно 1; и

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль. В предпочтительном воплощении соединение имеет формулу (Ig), и m равно 1. К тому же, выбор заместителей R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 , и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ic), где

R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь; и

пунктирная линия, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

К тому же, выбор заместителей R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), где

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 1*H*-индольной группы, и указанная 1*H*-индольная группа возможно замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^3, R^4, R^5 и R^6 , где каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из

группы, состоящей из галогена, ОН, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-(пер)галогеналкокси;

R^a представляет собой Me;

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, предпочтительно R^b представляет собой H;

R^c представляет собой H; и

пунктирная линия, R⁷ и R⁸ такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

К тому же, выбор заместителей R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ является особенно важным для достижения желаемых свойств соединений по настоящему изобретению.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

каждый из R³ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила и C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R⁴ и R⁵ оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R⁴ и R⁵ представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой C₁₋₄-алкил, C₁₋₃-(пер)галогеналкил или C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, предпочтительно метокси, метил, или трифторметил;

R⁷ выбран из группы, состоящей из H, галогена, ОН, оксо, NOR⁸, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, ОН или метокси, наиболее предпочтительно F; и

пунктирная линия, R¹, R², R^a, R^b, R^c, R^d и R⁸ такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

каждый из R³ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила и C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F, наиболее предпочтительно H;

R⁴ и R⁵ оба представляют собой F, или один из R⁴ и R⁵ представляет собой F, а другой представляет собой C₁₋₄-алкил или C₁₋₃-(пер)галогеналкил, предпочтительно оба представляют собой F;

R⁷ выбран из группы, состоящей из H, галогена, ОН, оксо, NOR⁸, C₁₋₄-алкила, C₁₋₃-(пер)галогеналкила, C₁₋₃-алкокси и C₁₋₃-(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, ОН или метокси, наиболее предпочтительно F; и

пунктирная линия, R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d и R^8 такие, как определено выше;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где
каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F, наиболее предпочтительно H;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил, предпочтительно один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, а другой представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно F, OH, метокси и этокси, наиболее предпочтительно F; и

пунктирная линия, R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d и R^8 такие, как определено выше;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F. В других воплощениях R^4 представляет собой H, R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, и R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно F, и OH. В других воплощениях R^4 представляет собой галоген, предпочтительно F, R^5 представляет собой H, и R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно F, и OH.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где
каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из H и галогена, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой F, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил, предпочтительно оба представляют собой F; и

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C_{1-4} -алкила и метокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, более предпочтительно H, или F, наиболее предпочтительно F; и

пунктирная линия, R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d и R^8 такие, как определено выше;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

m равно 1 или 2, предпочтительно 1;

n равно 1 или 2, предпочтительно 1;

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H, F, метокси, этокси, более предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой H, C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, метокси, метил или трифторметил, наиболее предпочтительно H;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, наиболее предпочтительно F; и

R^8 , R^d и R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ie) или (Ig), где

m равно 1;

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой H, C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, метокси, метил или трифторметил, наиболее предпочтительно H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, наиболее предпочтительно F; и

R^8 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (Id) или (If), где

n равно 1 или 2, предпочтительно 1;

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый

независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно метил, трифторметил или трифторметокси, наиболее предпочтительно трифторметил;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, наиболее предпочтительно F; и

R^8 такой, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ic), где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно метил, трифторметил или трифторметокси, наиболее предпочтительно трифторметил;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, наиболее предпочтительно F;

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, предпочтительно R^b представляет собой H; и

R^8 такой, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (Ic), где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно каждый независимо выбран из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой галоген, предпочтительно F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, предпочтительно F, а другой представляет собой H, C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, метил, трифторметил или трифторметокси, наиболее предпочтительно H;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, предпочтительно H, F, OH или метокси, наиболее предпочтительно F;

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, предпочтительно R^b представляет собой H; и

R^8 такой, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

R^3 , R^6 и R^7 представляют собой H;

R^4 и R^5 представляют собой F; и

пунктирная линия, R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c и R^d , такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных воплощениях соединение имеет формулу (Id), (Ie), (If) или (Ig), более предпочтительно (Ie) или (Ig), наиболее предпочтительно (Ig), где

R^3 , R^6 и R^7 представляют собой H; и

R^4 и R^5 представляют собой F;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

10. В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

R^3 и R^6 представляют собой H;

R^4 , R^5 и R^7 представляют собой F; и

пунктирная линия, R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c и R^d , такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение имеет формулу (I), (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

R^3 и R^6 представляют собой H;

R^4 , R^5 и R^7 представляют собой F;

R^a представляет собой Me;

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида; и

R^1 , и R^2 такие, как определено выше;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных воплощениях соединение имеет формулу (Id), (Ie), (If) или (Ig), более предпочтительно (Ie) или (Ig), наиболее предпочтительно (Ig), где

R^3 и R^6 представляют собой H;

R^4 , R^5 и R^7 представляют собой F;

m равно 1 или 2, предпочтительно 1; и

n равно 1 или 2, предпочтительно 1;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном воплощении соединение имеет формулу (Ig), где

m равно 1;

R^3 и R^6 представляют собой H; и

R^4 , R^5 и R^7 представляют собой F;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В воплощениях соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig) выбрано из группы, состоящей из:

5-фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

6-фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

4,6-дифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

7-фтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7S,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,8,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

5,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;

5,6,7-трифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;

4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;

7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

(5S,10R,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

(5S,10R,10aS)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

(5S,10S,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

7,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

9,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

7,8-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

(5R,11S)-10,11-дифтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;

(6R,12S)-12-фтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;

(5R,11S)-11-фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;

(6R,12S)-1,12-дифтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;

(5R)-9-фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;

(6R)-2-фтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;

(4S)-4,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;

(5S,6S,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;

(5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;

(5R,6S,10bR)-6,8,9-трифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;

(12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7S,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(12bS)-9,10-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(5S,6R,10bS)-6,8-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;

(5S,10S,10aR)-8,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;

(1R,4R)-4,6,7-трифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол;

(7R,12bS)-7,9,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bR)-7,8-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он; и

6-фтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;

или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений формулы (I), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами).

В дополнение, или альтернативно, к фармацевтически приемлемому(ым) эксципиенту(ам) фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями). Таким образом, в воплощениях фармацевтические композиции содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами) и/или одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями), или любой их комбинацией. Предпочтительно, фармацевтические композиции содержат одно соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами) и одним фармацевтически приемлемым носителем.

В дополнение, или альтернативно, к фармацевтически приемлемому(ым)

эксципиенту(ам) и/или фармацевтически приемлемому(ым) носителю(ям) фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более другим(и) активным(ыми) ингредиентом(ами). Таким образом, в воплощениях фармацевтические композиции содержат эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами) и/или одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями), и/или одним или более другим(и) активным(ыми) ингредиентом(ами), или любой их комбинацией.

В воплощениях фармацевтическая композиция состоит из эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его фармацевтически приемлемой соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), предпочтительно 1, 2 или 3 фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), более предпочтительно 1 фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В воплощениях фармацевтические композиции состоят из эффективного количества одного или более соединений формулы (I), предпочтительно эффективного количества 1 или 2 соединений формулы (I), более предпочтительно 1 соединения формулы (I), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его фармацевтически приемлемой соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), предпочтительно 1, 2 или 3 фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), и/или одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями), предпочтительно 1, 2 или 3 фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями), более предпочтительно 1 фармацевтически приемлемым носителем.

В воплощениях фармацевтические композиции состоят из эффективного количества одного или более соединений формулы (I), предпочтительно эффективного количества 1 или 2 соединений формулы (I), более предпочтительно 1 соединения формулы (I), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно его фармацевтически приемлемой соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), предпочтительно 1, 2 или 3 фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами), и/или одним или более фармацевтически

приемлемым(и) носителем(ями), предпочтительно 1, 2 или 3 фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями), более предпочтительно 1 фармацевтически приемлемым носителем, и/или одним или более другим(и) активным(и) ингредиентом(ами), предпочтительно одним другим активным ингредиентом.

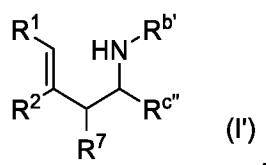
В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении связанных с ЦНС заболеваний или состояний.

В воплощениях настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, тревоги, гиперактивности, нарколепсии, наркотической зависимости, алкоголизма, анорексии, булимии и митохондриального заболевания.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложены способы получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера, включающие стадии:

- обеспечения соединения формулы (I')



где R^1 , R^2 и R^7 такие, как определено в данном документе,

где когда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1H-индольную группу, тогда атом азота указанной 1H-индольной группы возможно защищен защитной группой,

где когда R^7 представляет собой OH или SH, тогда атом кислорода или атом серы указанных OH или SH возможно защищен защитной группой,

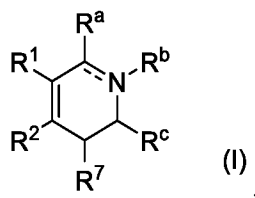
$R^{b'}$ и $R^{c''}$ вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, или

$R^{b'}$ представляет собой H или активирующую группу, и $R^{c''}$ представляет собой H;

- взаимодействия указанного соединения формулы (I') с альдегидом, возможно в

присутствии одного или более содержащего(их) активирующую группу реагента(ов), который/которые возможно вместе с одним или более активирующим(и) агентом(ами) способствует(ют) образованию кольца;

- возможно осуществления одной или более реакций удаления защитных групп;
- с получением соединения формулы (I)



где R^1 , R^2 , R^7 , R^a , R^b , R^c и пунктирная линия такие, как определено в данном документе; и

- возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнение, или альтернативно, к превращению соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера дополнительно включает стадию:

- превращения соединения формулы (I) в другой его стереоизомер, где указанную стадию проводят до или после стадии возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

В воплощениях способа получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера один или более содержащий(ие) активирующую(ие) группу(ы) реагент(ы), предпочтительно один содержащий активирующую группу реагент, который/которые вместе с возможно одним или более активирующим(и) агентом(ами), предпочтительно одним активирующим агентом, способствует(ют) указанному образованию кольца.

В воплощениях способа получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера один или более содержащий(ие) активирующую(ие) группу(ы) реагент(ы), предпочтительно один содержащий активирующую группу реагент, который/которые вместе с возможно одним или более активирующим(и) агентом(ами), предпочтительно одним активирующим агентом, способствует(ют) указанному образованию кольца.

В воплощениях способа получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера альдегид выбран из группы, состоящей из ацетальдегида, метил-4-оксобутаноата, метил-5-оксопентаноата и 1,1-

диэтоксизтана.

В воплощениях способа получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера стадия взаимодействия соединения формулы (I') с альдегидом возможно дополнительно включает в себя один или более альдегидов и возможно одну или более стадий выделения и/или очистки одного или более соединения(ий) формулы (I).

Соединения по изобретению могут быть синтезированы с использованием хорошо задокументированных реакций и коммерчески доступных исходных веществ. Авторы изобретения исследовали ряд новых аналогов TIQ, в первую очередь предназначенных для имитации действий 1MeTIQ, а также в некоторой степени SAL. Эти новые соединения могут быть использованы для достижения многих желательных фармакологических ответных реакций. Фторирование может изменять прочность связи, липофильность, конформацию, электростатический потенциал, диполи и pKa.

Замещение, особенно фторирование, по положению метаболической атаки, главным образом по положениям, соответствующим положениям заместителей R⁴, R⁵ и R⁷ соединений, имеющих формулу (Ia), (Ib) и (Ic), используют, чтобы изменить путь и скорость метаболического разложения. Фторирование также может изменять распределение в тканях, фармакодинамику и токсикологию соединения. Можно обобщить, что замена водорода фтором вызывает минимальные стерические эффекты на рецепторе.

При замене обоих катехолгидроксидов SAL, особенно фтором, достигается лучшая направленность распределения препарата и меньшие активные дозировки. В отличие от SAL соединения по настоящему изобретению активно транспортируются через гематоэнцефалический барьер переносчиками органических катионов и концентрируются в головном мозге. Большинство соединений по настоящему изобретению не могут окисляться с образованием эпоксидов, что делает их менее склонными к тому, чтобы вызывать окислительный стресс. Соединения по изобретению ассоциируются не с нейротоксичностью или нейродегенерацией, как в случае с SAL, а с нейропротекторными и нейрорегенеративными свойствами. Дополнительно, новые соединения лучше имитируют желаемые эффекты SAL и лечат алкоголизм и болезнь Паркинсона, чем, например, 6-монофторированные TIQ.

Новые соединения по изобретению демонстрируют структурное сходство с 1MeTIQ. Таким образом, новые соединения могут быть использованы, в дополнение к лечению, например, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, для лечения или предупреждения

пристрастий вообще, от алкоголя до кокаина и героина. Ряд положительных фармакологических ответных реакций может достигаться одновременно. Снижая склонность к рецидивам и вероятность развития зависимости, эти соединения могут действовать как общие стабилизаторы настроения и общие нейропротекторы, обладающие выраженным противопаркинсоническим и противоэпилептическим действием.

Соединения проявляют многие фармакологические ответные реакции, такие как

- пролонгирование продолжительности действия морфина без усиления пикового действия;
- противодействие развитию толерантности к морфину;
- уменьшение абстинентного синдрома, вызванного налоксоном;
- препятствование возобновлению самостоятельного употребления кокаина;
- ослабление тяги, ингибирование активности моноаминоксидаз (MAO);
- ингибирование активности ацетилхолинэстеразы (ACE);
- воздействие на активность одного или более следового аминного рецептора, рецепторов и транспортера допамина, рецепторов и транспортера серотонина, серотонинацил- и метилтрансфераз, транспортера норадреналина, моноаминоксидаз, катехолин-О-метилтрансферазы и смещение метаболизма в эту сторону; аденорецепторов, тирозингидроксилазы, рецепторов гистамина, орексиновых рецепторов, NMDA-рецепторов, сигма1-рецепторов, мускариновых и никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, опиоидных рецепторов, нейропептидных рецепторов, меланокортиновых рецепторов (кроме MC3R), нейрокининовых рецепторов, высвобождение кортикотропина;
- нейропротекция;
- смещение катаболизма катехоламиновых нейротрансмиттеров в сторону катехол-О-метилтрансфераза (COMT)-зависимого метилирования;
- ингибирование или усиление высвобождения пролактина;
- высвобождение норэпинефрина;
- индуцирование или ингибирование апоптоза и/или некроза, связанного с нейронами;
- аннулирование индуцированного кокаином ингибирования метаболизма норадреналина;
- ослабление митохондриального заболевания/дисфункции.

Далее, изобретение может также быть предназначено для применения в лечении или предупреждении заболевания или состояния, ассоциированного с транскриптазой ВИЧ.

Кроме того, соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве промежуточных соединений для получения других соединений, в частности других фармацевтически активных композиций, которые могут быть получены из соединений формулы (I), и, например, путем введения заместителей или модификации функциональных группировок.

Соединения и фармацевтические композиции по изобретению могут быть также полезны в медицинских устройствах и медицинских наборах.

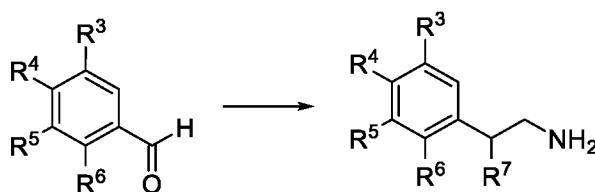
ОБЩИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными *per se*, как следует далее.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I).

Общая методика получения возможно замещенных фенетиламинов, общая методика

A



Стадия 1. 1,0 моль-экв. возможно замещенного бензальдегида, 1,2 моль-экв. нитрометана, 0,47 моль-экв. ацетата аммония и 0,35 моль-экв. ледяной уксусной кислоты (GAA) подвергали обработке ультразвуком (40 кГц) при КТ (комнатная температура) в течение 3 ч. После удаления нитрометана распределение между дихлорметаном и водой, затем рассолом дало неочищенный продукт, который подвергали перекристаллизации из водного (метанола)этанола или AcOH; или

1,0 моль-экв. возможно замещенного бензальдегида, 1,2 моль-экв. нитрометана и 0,1 моль-экв. циклогексиламина смешивали и выдерживали в темноте в течение 4 недель или до прекращения образования H_2O . Неочищенный продукт измельчали, промывали рассолом и подвергали перекристаллизации из водного (метанола)этанола или AcOH; или

в случае замещения R^7 -галоген (предпочтительно фтор) синтез протекает через нитроспиртовое промежуточное соединение, в противном случае переход на стадию 4:

1,0 моль-экв. возможно замещенного бензальдегида с 1,0 моль-экв. триэтиламина и 1,2 моль-экв. нитрометана перемешивали в метаноле при $-12^\circ C$ в течение 2,5 ч, и амин гасили 1,0 моль-экв. GAA, пока еще он был очень холодным. Большую часть растворителя отгоняли под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане (DCM) и промывали два раза

водой и один раз рассолом. DCM отгоняли, получая в остатке неочищенный нитроспирт.

Стадия 2 (в случае замещения R^7 -галоген). Сульфонирование алифатической OH-группы в соответствующий сульфониловый эфир путем перемешивания 1,0 моль-экв. замещенного нитроспирта в DCM с 1,2 моль-экв. триэтиламина (или использование пиридина в качестве растворителя) и медленного добавления 1,1 моль-экв. *para*-толуолсульфонилхлорида, поддерживая температуру -5°C , до завершения превращения. Продукт промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Стадия 3 (в случае замещения R^7 -галоген). Модифицированную реакцию Финкельштейна до сульфонатного сложного эфира с использованием галогенида калия (в этом случае KF) проводили путем растворения 1 моль-экв. сульфонильного промежуточного соединения со стадии 2 6 мл ацетонитрила на грамм субстрата, 0,5 моль-экв. 1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторбората и 5 моль-экв. H_2O , после чего добавляли 1,05 моль-экв. количество KF, и раствор смешивали и обрабатывали ультразвуком при КТ в течение 180 мин или до тех пор, пока TLC (тонкослойная хроматография) не покажет завершение. R^7 -галоген-замещенные соединения затем экстрагировали DCM и промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме до перехода на следующую стадию.

Стадия 4. В случае защищенных групп R^7 -ОН синтез протекает через нитроспиртовое промежуточное соединение:

Защита алифатической OH-группы соответствующей защитной группой согласно методикам, известным в данной области, например в виде силилового эфира путем перемешивания 1,0 моль-экв. возможно замещенного нитроспирта в DCM с 1,2 моль-экв. пиридина (или с использованием пиридина для растворителя) и медленного добавления 1,1 моль-экв. триметилсилилхлорида, поддерживая температуру 0°C , до завершения превращения. Продукт промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме; или

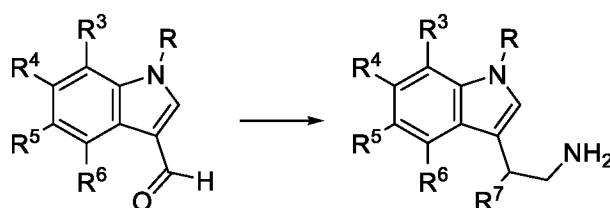
в случае R^7 -алкокси или -(пер)галогеналкокси замещения синтез протекает через нитроспиртовое промежуточное соединение:

О-Алкилирование алифатической OH-группы соответствующей алкил- или (пер)галогеналкил-группой согласно методикам, общеизвестным в данной области, например в виде О-метилового эфира, путем перемешивания 1,0 моль-экв. возможно замещенного нитроспирта в DCM (или THF) с 1,05 моль-экв. диазометана и 1,0 моль-экв.

диэтилэфирата трифторида бора при 0°C до завершения превращения. Продукт промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме; или переход на стадию 5.

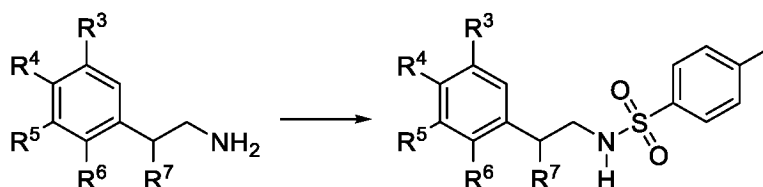
Стадия 5. Восстановление возможной C=C связи и нитрогруппы в аминогруппу согласно методикам, общеизвестным в данной области, например каталитическим гидрированием с использованием оксида платины(IV) (PtO₂), никеля Ренея и/или платины на углеороде (Pt/C).

Общая методика получения возможно замещенных 2-(1*H*-индол-3-ил)этан-1-аминов, общая методика В



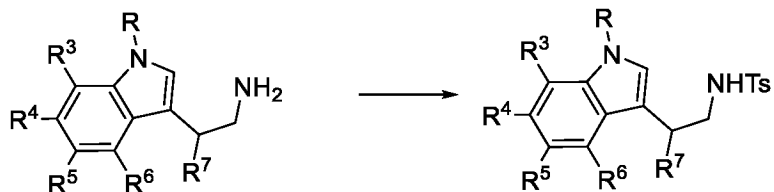
Следовали общей методике А за исключением того, что возможно замещенный 1*H*-индол-3-карбальдегид или *N*-защищенный 1*H*-индол-3-карбоксальдегид (например 1-бензил-1*H*-индол-3-карбоксальдегид или 1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-карбальдегид) использовали вместо возможно замещенного бензальдегида.

Общая методика получения возможно замещенных *N*-тозил-фенетиламинов, общая методика С



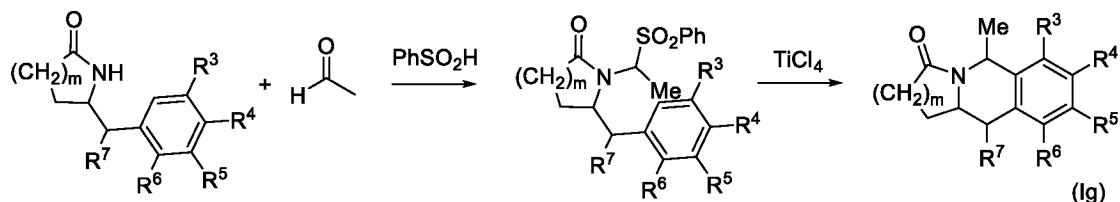
К 1,0 моль-экв. продукта со стадии 5 общей методики А в DCM с 1,2 моль-экв. триэтиламина (или с использованием пиридина для растворителя) медленно добавляли 1,1 моль-экв. *para*-толуолсульфонилхлорида, поддерживая температуру -5°C, до завершения превращения. Продукт промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Общая методика получения замещенных *N*-тозил-2-(1*H*-индол-3-ил)этиламинов, общая методика С'



К 1,0 моль-экв. продукта из общей методики В в DCM с 1,2 моль-экв. триэтиламина (или с использованием пиридина для растворителя) медленно добавляли 1,1 моль-экв. *para*-толуолсульфонилхлорида, поддерживая температуру -5°C , до завершения превращения. Продукт промывали несколько раз рассолом, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Общая методика получения возможно замещенных 5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2*H*)-онов и 6-метил-1,2,3,6,11,11а-гексагидро-4*H*-пиридо[1,2-*b*]изохинолин-4-онов (соединения формулы (I_g)), общая методика D:



Стадия 1. Был адаптирован метод синтеза из *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 1171-1178; 1,0 моль-экв. возможно замещенного 5-бензилпирролидин-2-она ($m = 1$) или 6-бензилпиперидин-2-она ($m = 2$) (в случае защищенных $\text{R}^7\text{-OH}$ групп (например $\text{R}^7 =$ силиловый эфир простой), 1,0 моль-экв. соответственного защищенного соединения ($m = 1$ или 2)) растворяли в дихлорметане (3 мл/ммоль возможно замещенного 5-бензилпирролидин-2-она ($m = 1$) или 6-бензилпиперидин-2-она) и затем 2,0 моль-экв. бензолсульфиновой кислоты, 1,5 моль-экв. ацетальдегида и безводного MgSO_4 (0,1 г/ммоль возможно замещенного 5-бензилпирролидин-2-она ($m = 1$) или 6-бензилпиперидин-2-она) последовательно добавляли при комнатной температуре. Эту смесь перемешивали в течение 36 ч при комнатной температуре и затем фильтровали через небольшой слой Florisil. Удаление растворителя приводило к получению неочищенного сульфона, который очищали колоночной хроматографией (7:3 гексаны-этилацетат).

Стадия 2. 1,0 моль-экв. вышеуказанного сульфона (2 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл/ммоль сульфона), и этот раствор охлаждали при -78°C . 1,5 моль-экв. TiCl_4 затем добавляли по каплям через 5 мин и после 45 мин при -78°C реакционную смесь гасили рассолом. Водную фазу, полученную после разделения, экстрагировали CH_2Cl_2 три раза, и собранную органическую фазу сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя при

пониженном давлении полученный возможно замещенный 5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2*H*)-он или 6-метил-1,2,3,6,11,11а-гексагидро-4*H*-пиридо[1,2-*b*]изохинолин-4-он очищали колоночной хроматографией (7:3 гексан-этилацетат).

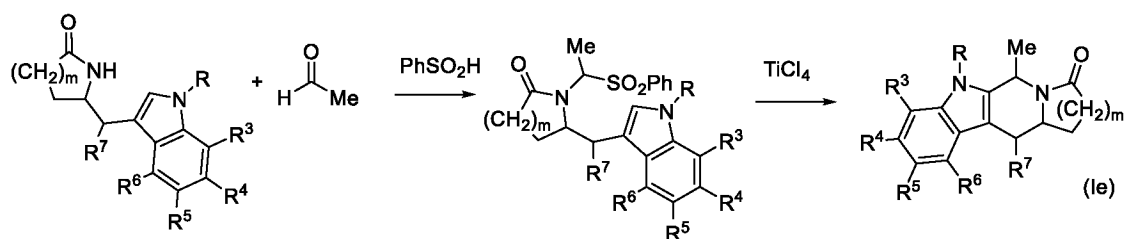
Стадия 3. В случае защищенных R⁷-ОН групп защитные группы R⁷-ОН удаляли согласно методикам, общеизвестным в данной области, например в случае защищенных *O*-триметилсилилом соединений, в противном случае переход на эту стадию:

В холодный (0°C) раствор 1,0 моль-экв. силилового эфира простого в тетрагидрофуране (THF, 10 мл/моль силиловый эфир простой) добавляли 1,1 моль-экв. тетра-*n*-бутиламмония фторида (TBAF) (1М раствор в THF), полученный раствор перемешивали в течение 45 минут, оставляя смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивание продолжали до завершения превращения. Полученный раствор разбавляли DCM и гасили водой. Органический слой экстрагировали рассолом и сушили над сульфатом магния, после чего растворитель отгоняли в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат, 7:3-1:10) с получением спирта.

Стадия 4. В случае R⁷-SH группы, в противном случае переход на эту стадию:

Продукт со стадии 3 превращали в тозилат после стадии 2 общей методики А. Образованный тозилат обрабатывали избытком гидросульфида натрия в ацетоне с получением неочищенного тиольного продукта (R⁷ = SH). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат, 7:3-1:10) с получением тиола.

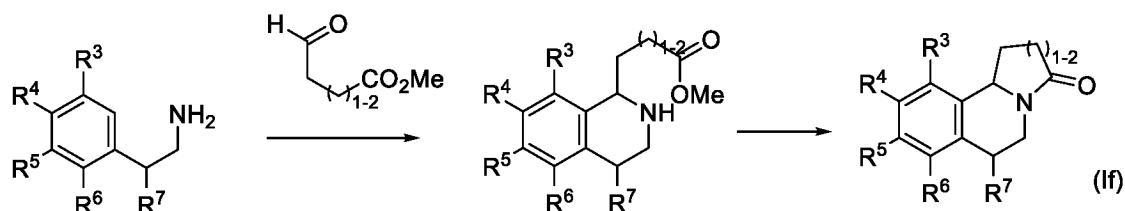
Общая методика получения возможно замещенных 5-метил-1,2,5,6,11,11а-гексагидро-3*H*-индолизино[6,7-*b*]индол-3-онов и 6-метил-6,9,10,11,11а,12-гексагидроиндоло[3,2-*b*]хинолизин-8(5*H*)-онов (соединения формулы (Ie)), общая методика Е:



Следовали общей методике D, начиная с возможно замещенного 5-((1*H*-индол-3-ил)метил)пирролидин-2-она (*m* = 1, R = H, Bn или TIPS) или 6-((1*H*-индол-3-ил)метил)пиперидин-2-она (*m* = 2, R = H, Bn или TIPS) (в случае защищенных R⁷-ОН групп (например R⁷ = силиловый эфир простой), 1,0 моль-экв. соответственного защищенного соединения (*m* = 1 или 2)). В случае защитных групп на R и/или R⁷ защитную(ые) группу(ы)

удаляли согласно методикам, общеизвестным в данной области, например после стадии 3 общей методики D (в случае $R = \text{TIPS}$ и $R^7 =$ силиловый эфир простой, 2,2 моль-экв. (TBAF) (использовали 1M раствор в THF). В случае $R^7\text{-SH}$ группы; следовали общей методике D, стадия 4, используя соединения с лишенной защиты группой $R^7\text{-OH}$.

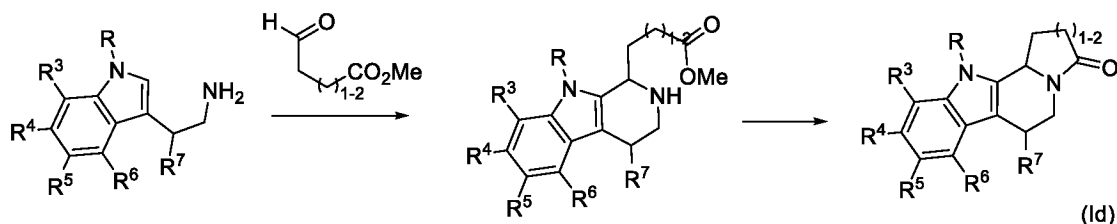
Общая методика получения возможно замещенных 1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-онов и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-4-онов (соединения формулы (If), общая методика F:



Возможно замещенные 1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-оны и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-4-оны получали с использованием методов, описанных в *ChemComm.*, 2018, 54(11), 1323-1326. Коротко, 1,0 моль-экв. возможно замещенного фенетиламина со стадии 5 общей методики A и 1,5 моль-экв. альдегида (например, метил-4-оксобутаноата или метил-5-оксопентаноата) в водном калийфосфатном KPi буфере (0,3 M) в ацетонитриле (1:1) перемешивали под аргоном в течение 18 ч при 60°C при pH 6 в присутствии 1,0 моль-экв. аскорбиновой кислоты, после чего добавляли карбонат натрия (1 M), доводя до pH 7,5, и перемешивали смесь в течение 4 ч с получением лактамов. Лактамы очищали методом основной и затем кислотной экстракции с использованием EtOAc и затем MeOCO₂Me, как описано в *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 5047, и *Nat. Commun.*, 2017, 8, 14883.

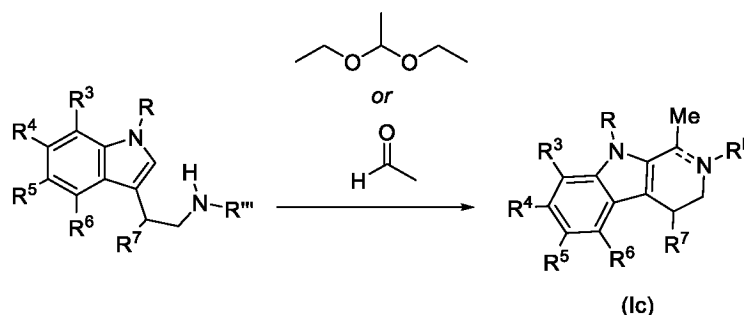
В случае защищенных $R^7\text{-OH}$ групп, защитные группы $R^7\text{-OH}$ удаляли согласно методикам, общеизвестным в данной области, например в случае защищенных *O*-триметилсилилом соединений следовали стадии 3 общей методики D. В случае $R^7\text{-SH}$ групп, следовали общей методике D, стадия 4, используя соединения с группой $R^7\text{-OH}$, лишенной защиты.

Общая методика получения возможно замещенных 1,2,5,6,11,11b-гексагидро-3H-индолизино[8,7-b]индол-3-онов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидроиндоло[2,3-a]хиназолин-4(1H)-онов (соединения формулы (Id), общая методика G):



Следовали общей методике F за исключением того, что возможно замещенные 2-(1*H*-индол-3-ил)этан-1-амины ($R = H$) или *N*-защищенный 1*H*-индол-3-карбоксальдегиды (например 1-бензил-1*H*-индол-3-карбоксальдегид ($R = Bn$) или 1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-карбальдегид ($R = TIPS$)) из общей методики В использовали вместо возможно замещенного фенетиламина. В случае защитных групп на R и/или R^7 , защитную(ые) группу(ы) удаляли согласно методикам, общеизвестным в данной области, например следуя общей методике D, стадия 3 (в случае $R = TIPS$, и $R^7 =$ силиловый эфир простой, использовали 2,2 моль-экв. (TBAF) (1 М раствор в THF)). В случае R^7-SH группы, следовали общей методике D, стадия 4, используя соединения с группой R^7-OH , лишенной защиты.

Общая методика получения возможно замещенных 1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов и 1-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов (соединения формулы (Ic), общая методика H):

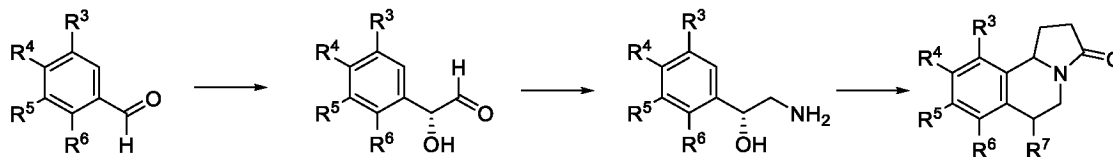


Стадия 1 Была адаптирована реакция Пикте-Шпенглера в промышленном масштабе (EP 0929527): 1,0 моль-экв. возможно замещенного *N*-тозил-2-(1*H*-индол-3-ил)этиламина ($R = H$ или защитная группа, например Bn или TIPS, $R''' = Ts$) из общей методики C' и 3,0 моль-экв. диэтилэфирата трифторида бора кипятили с обратным холодильником с 21,0 моль-экв. 1,1-диэтоксиэтана в течение 12 ч в атмосфере N_2 или до тех пор, пока TLC не показала завершение. Тозил удаляли с использованием, например, натрия, нафталина и диметоксиэтана или с использованием KOH и MeOH; или

1,0 моль-экв. возможно замещенного 2-(1*H*-индол-3-ил)этан-1-амина из общей методики В кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч с 3,0 моль-экв. ацетальдегида, после чего добавляли 1,2 моль-экв. 37%-ной соляной кислоты, и кипячение с обратным холодильником продолжали до завершения реакции по результатам TLC.

Стадия 2. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (10 мл/1 г субстрата) и водой (10 мл/1 г субстрата), разделяли, и органический слой промывали дважды насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия (Na_2SO_4). Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат перегоняли при пониженном давлении с получением целевого соединения. В случае защитных групп на R и/или R^7 : защитные группы удаляли согласно методикам, общеизвестным в данной области; например, защитные группы на R и/или R^7 удаляли, следуя, например, общей методике D, стадия 3 (в случае $\text{R} = \text{TIPS}$, и $\text{R}^7 =$ силиловый эфир простой, использовали 2,2 моль-экв. (TBAF) (1 М раствор в THF)). В случае $\text{R}^7\text{-SH}$ группы, следовали общей методике D, стадия 4, используя соединения с группой $\text{R}^7\text{-OH}$, лишенной защиты.

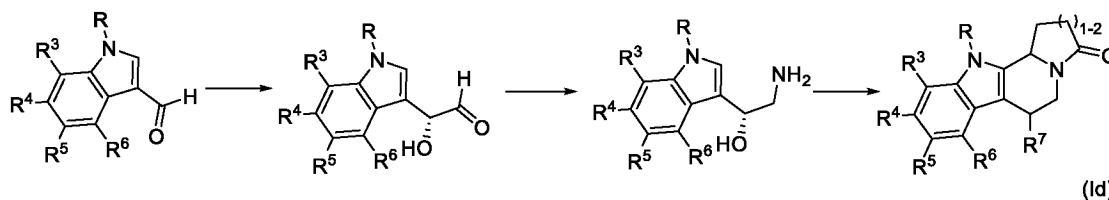
Общая методика получения соединений по изобретению с использованием метода каскадных химико-ферментативных реакций в одном реакторе, получение возможно замещенных 1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-онов в качестве примера:



В одnoreакторном химико-ферментативном способе синтеза соединений по изобретению ацетолактатсинтаза (ALS) превращает возможно замещенный бензальдегид (например, 3,4-дифторбензальдегид) в возможно замещенный 2-гидрокси-2-фенилацетальдегид (например, (2R)-(3,4-дифторфенил)(гидроксил)ацетальдегид). Трансаминаза (ЕС 2.6.1) затем превращает образовавшийся возможно замещенный (R)-2-гидрокси-2-фенилацетальдегид в соответствующий возможно замещенный фенетиламин, который затем превращается норкоклауринсинтазой ((S)-норкоклауринсинтаза (ЕС 4.2.1.78)) в возможно замещенный 1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он (например, 8,9-дифтор-6-гидрокси-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он). Возможно, продукты могут быть очищены согласно методикам, общеизвестным в данной области. Возможно, $\text{R}^7\text{-OH}$ может быть превращен в галоген, OH, оксо, SH, NOR^8 , C_{1-3} -(пер)галогеналкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, CN, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ или $\text{N}(\text{R}^8)_2$ способами синтеза, описанными в данном документе, или стандартными способами, общеизвестными специалисту в данной области.

Одnoreакторный способ химико-ферментативной каскадной реакции может быть также использован для синтеза других соединений, имеющих формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic),

(Id), (Ie), (If) и (Ig), по изобретению. Таким образом, например возможно замещенный 1*H*-индол-3-карбальдегид или возможно замещенный *N*-защищенный 1*H*-индол-3-карбоксальдегид (например, 1-бензил-1*H*-индол-3-карбоксальдегид или 1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-карбальдегид) могут быть использованы в качестве исходных веществ в однореакторном способе химико-ферментативного синтеза с получением возможно замещенных 1,2,5,6,11,11b-гексагидро-3*H*-индолизино[8,7-*b*]индол-3-онов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидроиндоло[2,3-*a*]хиназолин-4(1*H*)-онов:



Однореакторный способ химико-ферментативного синтеза может также включать в себя другие ферменты в зависимости от соединения, которое должно быть синтезировано. Кроме того, один или более промежуточных продуктов (например, возможно замещенный фенетиламин или возможно замещенный 2-(1*H*-индол-3-ил)этан-1-амин) могут быть использованы в однореакторном способе химико-ферментативного синтеза, или этот способ может быть использован на реакционном продукте одного или более описанных выше химических способов получения соединений.

Альтернативно или дополнительно, химические реакции могут быть осуществлены на любых вышеупомянутых продуктах. Например, возможно замещенный 2-гидрокси-2-фенилацетальдегид, полученный в результате ферментативной реакции, может быть выделен, возможно очищен и может быть превращен в 2-фтор-2-фенилацетальдегид, как описано в общей методике А. Образованный 2-фтор-2-фенилацетальдегид затем может быть подвергнут однореакторному методу химико-ферментативного синтеза с получением 6-фтор-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-3(2*H*)-она.

Дополнительно или альтернативно, защитные группы могут быть введены путем проведения химических реакций на полученных продуктах, возможно выделенных и затем подвергнутых однореакторному методу химико-ферментативного синтеза. Дополнительно, с соединений могут быть удалены защитные группы после конечной ферментативной реакции или, альтернативно, до, во время или после любой стадии ферментативных реакций.

Одна или более чем одна экспрессионная плаزمид, содержащая гены, кодирующие требуемые ферментативные активности в функциональной связи с требуемыми

регуляторными последовательностями, могут быть использованы в однореакторном способе химико-ферментативного синтеза. Единственная плазмида, содержащая все гены для требуемых ферментативных активностей, представляют собой конкретное удобное воплощение. Плазмида, подходящая для использования в таком способе, проиллюстрирована в SEQ ID NO: 1, представленной в протоколе последовательностей, который составляет часть настоящего изобретения.

Как проиллюстрировано в SEQ ID NO: 1, указанная одна или более чем одна плазмида кодирует

активность ацетолактатсинтазы (например, AHAS 1, дополнительно проиллюстрированная нуклеотидами 1142-3097 в SEQ ID NO: 1),

фермент с активностью EC 2.6.1 (например, подходящая трансаминаза, например трансаминаза E1V913_HALED, в частности как дополнительно проиллюстрировано в нуклеотидах 4603-5985 SEQ ID NO: 1),

фермент с активностью сальсоинолсинтазы (в частности, как дополнительно проиллюстрировано в нуклеотидах 6779-7009 SEQ ID NO: 1),

фермент с активностью EC 4.2.1.78 (например, подходящая норколауринсинтаза, такая как норколауринсинтаза, проиллюстрированная в нуклеотидах 10117-10689 SEQ ID NO: 1),

фермент с активностью EC 2.1.1.28 (например, подходящая фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза (PNMT), такая как P11086 PNMT, как дополнительно проиллюстрировано в нуклеотидах 14784-15335 SEQ ID NO: 1.

Регуляторные последовательности включают в себя последовательности, необходимые для реализации экспрессии, трансляции и секреции ферментов, такие как энхансеры, промоторы, последовательности, кодирующие сигнальные пептиды (такие как сигнальный пептид AmyE, сигнал расщепления сортазой или PrsA), терминаторы, 5' нетранслируемые области (5' UTR), 3' нетранслируемые области (3' UTR) и транскрипционные регуляторные последовательности (например, арабинозный оперон или CUP оперон). Обычно плазмида будет также содержать дополнительные последовательности, необходимые для сохранения плазмиды, например точку начала репликации (например, *oriU*) и/или репортерный или селекционный ген (такой как *mRaspberry* репортер). Примеры таких последовательностей представлены в SEQ ID NO: 1. Тем не менее, квалифицированный специалист осведомлен об альтернативах, составляющих часть общих знаний квалифицированного специалиста, последовательности

которых находятся в открытом доступе в базах данных последовательностей.

Любой подходящий хозяин, совместимый с выбранными последовательностями и частотой использования кодонов плазмиды, может быть использован. Например, для плазмиды, проиллюстрированной в SEQ ID NO: 1, подходящий штамм *Bacillus*, такой как подходящий штамм *Bacillus subtilis*, может быть использован в качестве хозяина. Например, *Bacillus subtilis* (WB-600) может быть использован в качестве электрокомпетентного хозяина. Методы введения плазмиды в клетку-хозяин обычно известны специалисту и представлены в справочных руководствах. Клетка-хозяин, содержащая плазмиду, так чтобы ферментативные активности экспрессировались и секретировались в среде клетки-хозяина, могут затем быть использованы в однореакторном способе химико-ферментативного синтеза. Клетка-хозяин может быть напрямую использована в однореакторном способе химико-ферментативного синтеза, или только надосадочная жидкость после ферментации указанной клетки-хозяина. Подходящие методики ферментации также известны специалисту и находятся в открытом доступе, например в каталогах коллекций клеточных культур, и зависят от выбранной клетки-хозяина.

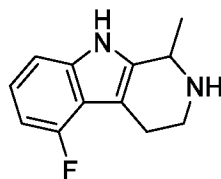
Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены стандартными способами, общеизвестными специалистам в данной области. О приготовлении фармацевтических композиций и лекарственных форм, а также о носителях, разбавителях и вспомогательных средствах, используемых в приготовлении, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Фармакологическая активность соединений по изобретению может быть проверена методами, известными в данной области. Например, понижающее воздействие на поведение поиска алкоголя может быть проверено с использованием методики, описанной в Heidbreder, C.A., et al., Addict Biol. 2007 Mar;12(1):35-50. Предупреждающая паркинсонизм активность может быть продемонстрирована, например, как описано в Okuda, K., et al. Biol Pharm Bull. 2006 Jul;29(7):1401-1403.

Нижеследующие конкретные, не ограничивающие примеры будут дополнительно идентифицировать соединения по изобретению.

СОЕДИНЕНИЕ 1

5-Фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

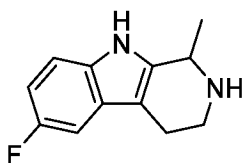


Была использована общая методика В, начиная с 4-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 1.21 (3H, d, $J = 6.8$ а), 2.89 (1H, ddd, $J = 10.1, 7.4, 3.9$ Гц), 2.91 (1H, ddd, $J = 14.4, 3.9, 2.0$ Гц), 2.76 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.1, 3.7$ Гц), 3.01 (1H, ddd, $J = 7.4, 3.7, 2.0$ Гц), 4.11 (1H, q, $J = 6.8$ Гц), 6.82 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8$ Гц), 6.78 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Гц), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7, 7.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 2

6-Фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

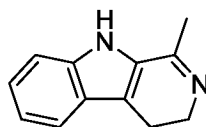


Была использована общая методика В, начиная с 5-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 1.21 (3H, d, $J = 6.8$ Гц), 2.75 (1H, ddd, $J = 12.9, 10.1, 3.7$ Гц), 3.00 (1H, ddd, $J = 7.4, 3.7, 2.0$ Гц), 2.99 (1H, ddd, $J = 12.9, 3.9, 2.0$ Гц), 2.89 (1H, ddd, $J = 10.1, 7.4, 3.9$ Гц), 4.14 (1H, q, $J = 6.8$ Гц), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 0.4$ Гц), 7.03 (1H, dd, $J = 8.5, 1.1$ Гц), 7.01 (1H, dd, $J = 1.1, 0.4$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 3

1-Метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



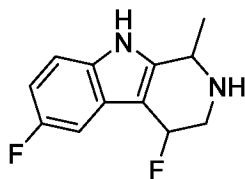
Была использована общая методика В, начиная с 1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 2.09 (3H, s), 3.09 (2H, ddd, $J = 14.8, 4.7, 1.7$ Гц), 3.76 (2H, ddd, $J = 13.1, 9.7, 4.7$ Гц), 6.96 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.3$ Гц), 7.13 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.5$ Гц), 7.19 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.3$ Гц), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.3, 0.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 4

4,6-Дифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

50

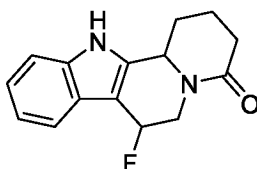


Была использована общая методика В, начиная с 5-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

¹Н ЯМР: 1.60 (s, 2H), 3.36 (dddd, J=4.6, 5.3, 13.9, 17.2 Гц, 1H), 3.55 (dddd, J=1.8, 5.3, 13.7, 17.2 Гц, 1H), 4.01 (dtd, J=3.3, 5.3, 6.2 Гц), 4.48 (dq, J=3.8, 6.4 Гц, 1H), 6.75 (dd, J=1.8, 4.6 Гц, 1H), 6.85 (dd, J=1.8, 4.6 Гц, 1H), 7.16 (ddd, J=2.7, 7.1, 9.9 Гц, 1H), 7.24 (dd, J=2.6, 12.1 Гц, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.36 (s, 1H)

СОЕДИНЕНИЕ 5

7-Фтор-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,12Н,12bН-индола[2,3-а]хинолизин-4-он

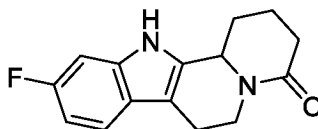


Была использована общая методика В, начиная с 1*H*-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

¹Н ЯМР: δ 1.86 (1H, ddddd, J = 13.0, 3.5, 3.2, 2.5, 2.2 Гц), 1.86 (1H, ddddd, J = 13.0, 10.2, 10.2, 3.5, 2.4 Гц), 2.05 (1H, dddd, J = 13.5, 4.9, 3.2, 2.4 Гц), 2.09 (1H, dddd, J = 13.5, 10.2, 9.4, 2.5 Гц), 2.33 (1H, ddd, J = 14.6, 3.5, 2.2 Гц), 2.29 (1H, ddd, J = 14.6, 10.2, 3.5 Гц), 4.14 (1H, dd, J = 12.3, 1.7 Гц), 4.10 (1H, dd, J = 12.3, 4.4 Гц), 5.22 (1H, dd, J = 9.4, 4.9 Гц), 5.92 (1H, dd, J = 4.4, 1.7 Гц), 6.94 (1H, ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2 Гц), 7.10 (1H, ddd, J = 7.8, 1.2, 0.6 Гц), 7.12 (1H, ddd, J = 7.8, 7.6, 1.1 Гц), 7.44 (1H, ddd, J = 8.0, 1.1, 0.6 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 6

10-Фтор-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,12Н,12bН-индола[2,3-а]хинолизин-4-он



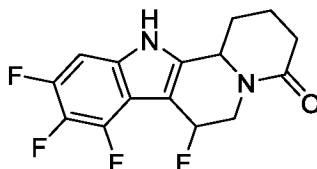
Была использована общая методика В, начиная с 6-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

¹Н ЯМР: δ 2.10 (1H, dddd, J = 13.4, 10.2, 9.4, 2.5 Гц), 1.98 (1H, dddd, J = 13.4, 4.8, 3.2, 2.4 Гц), 1.86 (1H, ddddd, J = 13.0, 3.5, 3.2, 2.5, 2.2 Гц), 1.86 (1H, ddddd, J = 13.0, 10.2, 10.2, 3.4, 2.4 Гц), 2.31 (1H, ddd, J = 14.3, 10.2, 3.5 Гц), 2.33 (1H, ddd, J = 14.3, 3.4, 2.2 Гц), 2.88

(1H, ddd, $J = 12.9, 9.8, 4.4$ Гц), 2.95 (1H, ddd, $J = 12.9, 4.4, 1.6$ Гц), 3.62 (1H, ddd, $J = 13.1, 9.8, 4.4$ Гц), 3.81 (1H, ddd, $J = 13.1, 4.4, 1.6$ Гц), 5.28 (1H, dd, $J = 9.4, 4.8$ Гц), 6.77 (1H, dd, $J = 1.9, 0.5$ Гц), 6.79 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Гц)), 7.35 (1H, dd, $J = 7.7, 0.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 7

7,8,9,10-Тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

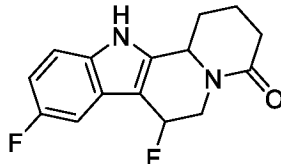


Была использована общая методика В, начиная с 4,5,6-трифтор-1H-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

^1H ЯМР δ 1.73-1.85 (m, 1H), 2.06 (ddt, $J=5.5, 8.1, 12.0$ Гц, 1H), 2.21-2.44 (m, 3H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.7, 14.2$ Гц, 1H), 4.02 (ddd, $J=5.3, 12.7, 17.0$ Гц, 1H), 4.23 (ddd, $J=2.6, 12.8, 17.0$ Гц, 1H), 5.08 (dd, $J=2.6, 5.4$ Гц, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 9.03-9.06 (s, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 8

7,9-Дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

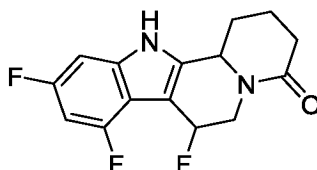


Была использована общая методика В, начиная с 5-фтор-1H-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

^1H ЯМР: δ 1.87 (1H, dddddd, $J = 13.0, 3.5, 3.2, 2.5, 2.2$ Гц), 1.86 (1H, dddddd, $J = 13.0, 10.2, 10.2, 3.5, 2.4$ Гц)), 2.05 (1H, dddd, $J = 13.4, 4.9, 3.2, 2.4$ Гц), 2.03 (1H, dddd, $J = 13.4, 10.2, 9.4, 2.5$ Гц), 2.33 (1H, ddd, $J = 14.6, 3.5, 2.2$ Гц), 2.29 (1H, ddd, $J = 14.6, 10.2, 3.5$ Гц), 3.98 (1H, dd, $J = 12.2, 4.4$ Гц), 4.11 (1H, dd, $J = 12.2, 1.7$ Гц), 5.24 (1H, dd, $J = 9.4, 4.9$ Гц), 5.98 (1H, dd, $J = 4.4, 1.7$ Гц), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 1.1$ Гц), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5, 0.5$ Гц), 7.32 (1H, dd, $J = 1.1, 0.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 9

7,8,10-Трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

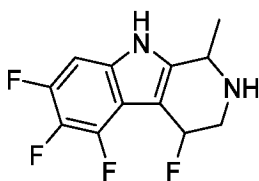


Была использована общая методика В, начиная с 4,6-дифтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

^1H ЯМР: δ 2.00 (1H, dddd, $J = 13.2, 4.9, 3.2, 2.4$ Гц), 1.85 (1H, dddd, $J = 13.0, 10.2, 10.2, 3.5, 2.4$ Гц), 1.86 (1H, dddd, $J = 13.0, 3.5, 3.2, 2.5, 2.2$ Гц), 2.00 (1H, dddd, $J = 13.2, 10.2, 9.4, 2.5$ Гц), 2.33 (1H, ddd, $J = 14.6, 3.5, 2.2$ Гц), 2.29 (1H, ddd, $J = 14.6, 10.2, 3.5$ Гц), 3.93 (1H, dd, $J = 12.1, 4.4$ Гц), 4.08 (1H, dd, $J = 12.1, 1.7$ Гц), 5.21 (1H, dd, $J = 9.4, 4.9$ Гц), 6.02 (1H, dd, $J = 4.4, 1.7$ Гц), 6.79 (1H, d, $J = 2.2$ Гц), 6.88 (1H, d, $J = 2.2$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 10

4,5,6,7-Тетрафтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

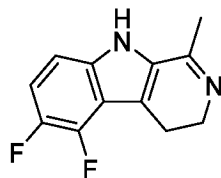


Была использована общая методика В, начиная с 4,5,6-трифтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 1.25 (3H, d, $J = 6.9$ Гц), 3.06 (1H, dd, $J = 13.7, 3.9$ Гц), 3.16 (1H, dd, $J = 13.7, 2.0$ Гц), 4.24 (1H, q, $J = 6.9$ Гц), 5.88 (1H, dd, $J = 3.9, 2.0$ Гц), 7.15 (1H, s).

СОЕДИНЕНИЕ 11

5,6-Дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

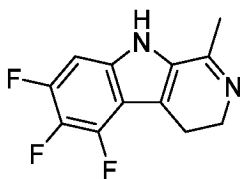


Была использована общая методика В, начиная с 5,6-дифтор-1*H*-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР δ 2.51 (s, 3H), 4.06 (dd, $J = 5.4, 6.3$ Гц, 2H), 4.22 (dd, $J = 5.4, 6.3$ Гц, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 12

5,6,7-Трифтор-1-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



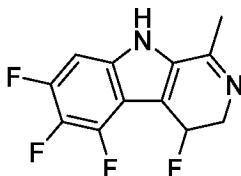
Была использована общая методика В, начиная с 4,5,6-трифтор-1*H*-индол-3-

карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 2.08 (3H, s), 3.02 (2H, ddd, $J = 13.3, 4.7, 1.7$ Гц), 3.45 (2H, ddd, $J = 12.9, 9.7, 4.7$ Гц), 7.17 (1H, s).

СОЕДИНЕНИЕ 13

4,5,6,7-Тетрафтор-1-метил-4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-*b*]индол

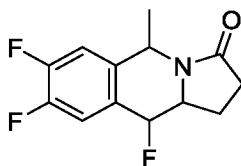


Была использована общая методика В, начиная с 4,5,6-трифтор-1H-индол-3-карбальдегида, затем были использованы общие методики С' и Н.

^1H ЯМР: δ 2.10 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J = 13.7, 1.7$ Гц), 3.83 (1H, dd, $J = 13.7, 4.6$ Гц), 5.97 (1H, dd, $J = 4.6, 1.7$ Гц), 7.08 (1H, s).

СОЕДИНЕНИЕ 14

7,8,10-Трифтор-5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2H)-он

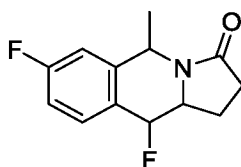


Была использована общая методика D, начиная с 5-((3,4-дифторфенил)фторметил)пирролидин-2-она.

^1H ЯМР δ 1.35 (s, 3H), 1.60-1.73 (m, 4H), 2.41-2.50 (dddd, $J=1.8, 6.4, 7.3, 13.9$ Гц, 2H), 2.58-2.67 (ddd, $J=6.4, 7.5, 13.8$ Гц, 2H), 4.27-4.36 (m, 2H), 5.00-5.08 (dtd, $J=3.8, 6.3, 6.3, 7.0$ Гц, 2H), 5.53-5.57 (dd, $J=0.7, 3.3$ Гц, 1H), 5.64-5.68 (d, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 15

7,10-Дифтор-5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2H)-он



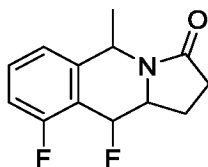
Была использована общая методика D, начиная с 5-(фтор(4-фторфенил)метил)пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Гц), 2.13 (1H, dddd, $J = 14.0, 8.1, 4.2, 4.2$ Гц), 2.02 (1H, dtd, $J = 14.0, 8.1, 4.1$ Гц), 2.41 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.2$ Гц), 2.45 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.1$

Гц), 4.00 (1H, ddd, $J = 8.1, 4.5, 4.2$ Гц), 5.00 (1H, q, $J = 6.9$ Гц), 5.74 (1H, d, $J = 4.5$ Гц), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 1.4$ Гц), 7.17 (1H, dd, $J = 8.5, 0.5$ Гц), 7.15 (1H, dd, $J = 1.4, 0.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 16

9,10-Дифтор-5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2H)-он

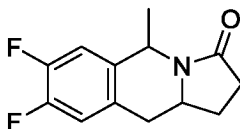


Была использована общая методика D, начиная с 2 5-(фтор(2-фторфенил)метил)пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Гц), 2.13 (1H, dddd, $J = 13.9, 8.1, 4.2, 4.2$ Гц), 2.03 (1H, dtd, $J = 13.9, 8.1, 4.1$ Гц), 2.41 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.2$ Гц), 2.45 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.1$ Гц), 4.09 (1H, ddd, $J = 8.1, 4.5, 4.2$ Гц), 5.06 (1H, q, $J = 6.9$ Гц), 5.91 (1H, d, $J = 4.5$ Гц), 6.93 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Гц), 6.97 (1H, dd, $J = 8.3, 7.7$ Гц), 7.05 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 17

7,8-Дифтор-5-метил-1,5,10,10а-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(2H)-он

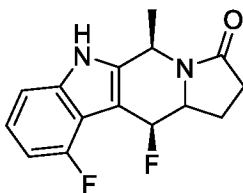


Была использована общая методика D, начиная с 5-(3,4-дифторбензил)пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.29 (3H, d, $J = 6.9$ Гц), 2.06 (1H, dddd, $J = 13.7, 8.1, 4.2, 4.2$ Гц), 2.09 (1H, dtd, $J = 13.7, 8.1, 4.1$ Гц), 2.38 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.2$ Гц), 2.40 (1H, ddd, $J = 16.8, 8.1, 4.1$ Гц), 2.69 (1H, dd, $J = 14.8, 9.6$ Гц), 2.88 (1H, dd, $J = 14.8, 4.5$ Гц), 3.80 (1H, dddd, $J = 9.6, 8.1, 4.5, 4.2$ Гц), 5.06 (1H, q, $J = 6.9$ Гц), 7.12 (1H, d, $J = 0.5$ Гц), 7.43 (1H, d, $J = 0.5$ Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 18

(5*R*,11*S*)-10,11-Дифтор-5-метил-1,2,5,6,11,11а-гексагидро-3*H*-индолизино[6,7-*b*]индол-3-он



Была использована общая методика E, начиная с 5-((*S*)-фтор(4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пирролидин-2-она или 5-((*S*)-(1-бензил-4-

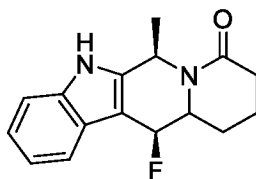
фтор-1*H*-индол-3-ил)фторметил)пирролидин-2-она.

¹H ЯМР: δ 1.42 (3H, d, J = 6.9 Гц), 2.05 (1H, dddd, J = 14.1, 8.1, 4.2, 4.1 Гц), 2.07 (1H, dtd, J = 14.1, 8.1, 4.2 Гц), 2.40 (1H, ddd, J = 16.9, 8.1, 4.2 Гц), 2.43 (1H, ddd, J = 16.9, 8.1, 4.2 Гц), 4.27 (1H, ddd, J = 9.4, 8.1, 4.1 Гц), 5.58 (1H, q, J = 6.9 Гц), 5.59 (1H, d, J = 9.4 Гц), 6.88 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Гц), 7.03 (1H, dd, J = 7.7, 7.5 Гц), 6.96 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 19

(6*R*,12*S*)-12-Фтор-6-метил-6,9,10,11,11*a*,12-гексагидроиндоло[3,2-*b*]хинолизин-8(5*H*)-

он

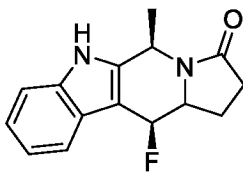


Была использована общая методика Е, начиная с 6-((*S*)-фтор(1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пиперидин-2-она или 6-((*S*)-(1-бензил-1*H*-индол-3-ил)фторметил)пиперидин-2-она.

¹H ЯМР: δ 1.46 (3H, d, J = 6.9 Гц), 1.74 (1H, dddd, J = 14.2, 10.3, 8.0, 2.6 Гц), 1.84 (1H, dtd, J = 13.1, 10.3, 3.0, 2.5 Гц), 1.73 (1H, dddd, J = 14.2, 6.3, 3.1, 2.5 Гц), 1.94 (1H, ddddd, J = 13.1, 3.1, 2.9, 2.6, 2.6 Гц), 2.33 (1H, ddd, J = 14.7, 3.0, 2.6 Гц), 2.32 (1H, ddd, J = 14.7, 10.3, 2.9 Гц), 4.29 (1H, ddd, J = 9.9, 8.0, 6.3 Гц), 5.32 (1H, q, J = 6.9 Гц), 5.90 (1H, d, J = 9.9 Гц), 6.94 (1H, ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2 Гц), 7.10 (1H, ddd, J = 7.8, 1.2, 0.6 Гц), 7.12 (1H, ddd, J = 7.8, 7.6, 1.3 Гц), 7.44 (1H, ddd, J = 8.0, 1.3, 0.6 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 20

(5*R*,11*S*)-11-Фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11*a*-гексагидро-3*H*-индолизино[6,7-*b*]индол-3-он



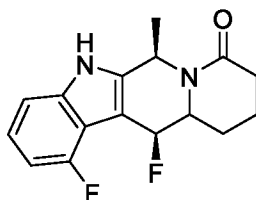
Была использована общая методика Е, начиная с 5-((*S*)-фтор(1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пирролидин-2-она или 5-((*S*)-(1-бензил-1*H*-индол-3-ил)фторметил)пирролидин-2-она.

¹H ЯМР: δ 1.46 (3H, d, J = 6.9 Гц), 1.74 (1H, dddd, J = 14.2, 10.3, 8.0, 2.6 Гц), 1.84 (1H, dtd, J = 13.1, 10.3, 3.0, 2.5 Гц), 1.73 (1H, dddd, J = 14.2, 6.3, 3.1, 2.5 Гц), 1.94 (1H, ddddd, J = 13.1, 3.1, 2.9, 2.6, 2.6 Гц), 2.33 (1H, ddd, J = 14.7, 3.0, 2.6 Гц), 2.32 (1H, ddd, J = 14.7, 10.3, 2.9 Гц), 4.29 (1H, ddd, J = 9.9, 8.0, 6.3 Гц), 5.32 (1H, q, J = 6.9 Гц), 5.90 (1H, d, J = 9.9 Гц), 6.94

(1H, ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2 Гц), 7.10 (1H, ddd, J = 7.8, 1.2, 0.6 Гц), 7.12 (1H, ddd, J = 7.8, 7.6, 1.3 Гц), 7.44 (1H, ddd, J = 8.0, 1.3, 0.6 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 21

(6*R*,12*S*)-1,12-Дифтор-6-метил-6,9,10,11,11а,12-гексагидроиндоло[3,2-*b*]хинолизин-8(5*H*)-он

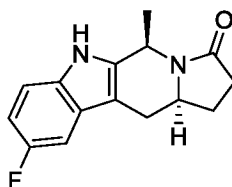


Была использована общая методика Е, начиная с (*S*)-6-((*S*)-фтор(4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пиперидин-2-она или 6-((*S*)-(1-бензил-4-фтор-1*H*-индол-3-ил)фторметил)пиперидин-2-она.

¹Н ЯМР: δ 1.42 (3H, d, J = 7.0 Гц), 1.74 (1H, dddd, J = 14.2, 10.3, 8.0, 2.6 Гц), 1.84 (1H, dtdd, J = 13.1, 10.3, 3.0, 2.5 Гц), 1.73 (1H, dddd, J = 14.2, 6.3, 3.1, 2.5 Гц), 1.94 (1H, ddddd, J = 13.1, 3.1, 2.9, 2.6, 2.6 Гц), 2.33 (1H, ddd, J = 14.7, 3.0, 2.6 Гц), 2.32 (1H, ddd, J = 14.7, 10.3, 2.9 Гц), 4.27 (1H, ddd, J = 9.9, 8.0, 6.3 Гц), 5.31 (1H, q, J = 7.0 Гц), 5.88 (1H, d, J = 9.9 Гц), 6.88 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Гц), 7.03 (1H, dd, J = 7.7, 7.5 Гц), 6.97 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 22

(5*R*,11а*S*)-9-Фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11а-гексагидро-3*H*-индолизино[6,7-*b*]индол-3-он



Была использована общая методика Е, начиная с 5-((5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пирролидин-2-она или 5-((1-бензил-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)метил)пирролидин-2-она.

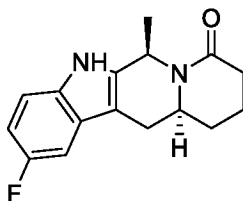
¹Н ЯМР: δ 1.43 (3H, d, J = 6.9 Гц), 2.05 (1H, dddd, J = 13.8, 8.1, 4.2, 4.1 Гц), 2.13 (1H, dtd, J = 13.8, 8.1, 4.2 Гц), 2.38 (1H, ddd, J = 16.8, 8.1, 4.2 Гц), 2.43 (1H, ddd, J = 16.8, 8.1, 4.2 Гц), 2.81 (1H, dd, J = 14.5, 9.4 Гц), 2.85 (1H, dd, J = 14.5, 5.0 Гц), 4.27 (1H, dddd, J = 9.4, 8.1, 5.0, 4.1 Гц), 5.59 (1H, q, J = 6.9 Гц), 6.92 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Гц), 6.86 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Гц), 7.24 (1H, dd, J = 1.1, 0.5 Гц).

СОЕДИНЕНИЕ 23

(6*R*,11а*S*)-2-Фтор-6-метил-6,9,10,11,11а,12-гексагидроиндоло[3,2-*b*]хинолизин-8(5*H*)-он

57

ОН

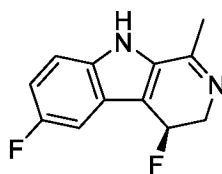


Была использована общая методика Е, начиная с 6-((5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1*H*-индол-3-ил)метил)пиперидин-2-она или 6-((1-бензил-5-фтор-1*H*-индол-3-ил)метил)пиперидин-2-она.

^1H ЯМР δ 1.39-1.43 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.15-4.23 (ddd, $J=0.8$, 7.0, 13.9 Гц, 1H), 4.41-4.49 (ddd, $J=0.8$, 4.4, 13.9 Гц, 1H), 4.66-4.74 (dtdd, $J=1.3$, 2.4, 4.6, 4.6, 7.1 Гц, 1H), 5.18-5.25 (qd, $J = 2.4$, 5.5, 5.5, 5.5 Гц, 1H), 5.84-5.95 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.22-7.29 (ddd, $J=1.0$, 4.8, 6.6 Гц, 1H), 8.61-8.64 (s, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 24

(4*S*)-4,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол

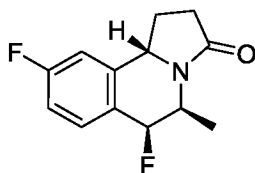


Была использована общая методика Н, начиная с (2*S*)-2-фтор-2-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)этанамина.

^1H ЯМР δ 3.87-4.07 (m, 3H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=3.4$, 6.1 Гц, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 9.04 (s, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 25

(5*S*,6*S*,10*bS*)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10*b*-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-3(2*H*)-он



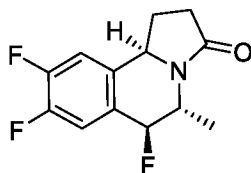
Была использована общая методика А, начиная с 4-фторбензальдегида, затем была использована методика F.

^1H ЯМР: δ 1.19 (ddd, $J=1.5$, 3.5, 7.7 Гц, 6H), 1.46 (ddt, $J=4.9$, 4.9, 6.8, 12.6 Гц, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.49 (ddd, $J=4.8$, 6.7, 13.9 Гц, 2H), 2.63 (dddd, $J=1.8$, 4.9, 6.8, 13.6 Гц, 2H), 4.17-4.29 (m, 2H), 4.99-5.05 (m, 2H), 5.45 (dq, $J=1.2$, 1.2, 1.3, 6.9 Гц, 1H), 5.56 (ddt, $J=1.4$, 1.4, 2.8,

7.0 Гц, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 26

(5R,6S,10bR)-6,8,9-трифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он

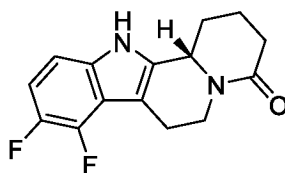


Была использована общая методика F, начиная с 3,4-дифторбензальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.18 (ddd, $J=1.5, 3.5, 7.5$ Гц, 6H), 1.46 (ddt, $J=4.9, 4.9, 6.8, 12.4$ Гц, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.49 (ddd, $J=4.8, 6.7, 13.9$ Гц, 2H), 2.63 (dddd, $J=1.8, 4.9, 6.7, 13.6$ Гц, 2H), 4.17-4.29 (m, 2H), 5.07 (ddt, $J=2.3, 2.3, 3.3, 4.9$ Гц, 2H), 5.52-5.58 (m, 1H), 5.63-5.68 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 27

(12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

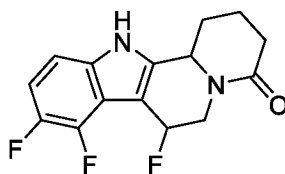


Была использована общая методика G, начиная с 4,5-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.67-1.78 (m, 1H), 2.04 (ddt, $J=5.6, 8.1, 12.1$ Гц, 1H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.40 (ddd, $J=5.3, 7.9, 14.1$ Гц, 1H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.7, 14.1$ Гц, 1H), 3.86-3.97 (m, 2H), 4.00 (ddd, $J=4.1, 6.1, 11.9$ Гц, 1H), 4.22 (ddd, $J=4.4, 5.8, 11.9$ Гц, 1H), 4.84 (dd, $J=2.9, 5.7$ Гц, 1H), 7.07 (dd, $J=4.8, 8.2$ Гц, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 8.56 (s, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 28

7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он



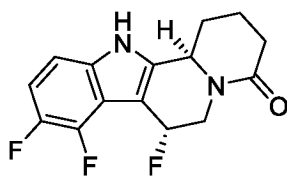
Была использована общая методика G, начиная с 4,5-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.03 (ddt, $J=5.5, 5.5, 8.1, 12.1$ Гц, 2H), 2.22-2.44 (m, 6H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.7, 14.1$ Гц, 2H), 3.96 (ddd, $J=5.3, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.29 (ddd, $J=2.6, 12.8,$

17.0 Гц, 2H), 4.96 (dd, J=2.7, 5.5 Гц, 2H), 6.78 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 6.88 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 7.15-7.25 (m, 4H), 8.76 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 29

(7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

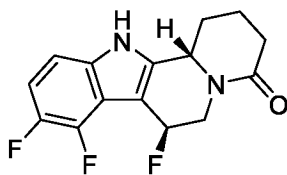


Была использована общая методика G, начиная с 4,5-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.04 (ddt, J=5.4, 5.4, 8.1, 12.1 Гц, 2H), 2.21-2.44 (m, 6H), 2.48 (ddd, J=5.3, 7.7, 14.2 Гц, 2H), 3.97 (ddd, J=5.3, 12.8, 17.0 Гц, 2H), 4.28 (ddd, J=2.7, 12.8, 17.0 Гц, 2H), 5.07 (dd, J=2.7, 5.5 Гц, 2H), 6.78 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 6.88 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 8.76 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 30

(7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

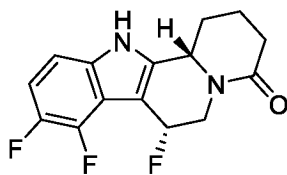


Была использована общая методика G, начиная с 4,5-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.03 (ddt, J=5.5, 5.5, 8.2, 12.1 Гц, 2H), 2.24-2.44 (m, 6H), 2.49 (ddd, J=5.3, 7.7, 14.1 Гц, 2H), 3.97 (ddd, J=5.3, 12.8, 17.0 Гц, 2H), 4.28 (ddd, J=2.7, 12.8, 17.2 Гц, 2H), 4.99 (dd, J=2.7, 5.5 Гц, 2H), 6.78 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 6.88 (dd, J=2.6, 5.3 Гц, 1H), 7.15-7.24 (m, 4H), 8.76 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 31

(7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он



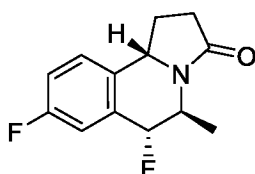
Была использована общая методика G, начиная с 4,5-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.00 (ddt, J=5.5, 5.5, 8.1, 12.1 Гц, 2H), 2.24-2.43 (m, 6H),

2.49 (ddd, $J=5.3, 7.6, 14.1$ Гц, 2H), 3.97 (ddd, $J=2.6, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.29 (ddd, $J=5.3, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 5.10 (dd, $J=2.7, 5.5$ Гц, 2H), 6.76 (dd, $J=2.7, 5.4$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 8.76 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 32

(5S,6R,10bS)-6,8-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он

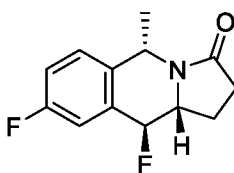


Была использована общая методика F, начиная с 3-фторбензальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.33 (d, $J=6.8$ Гц, 6H), 1.59-1.73 (m, 4H), 2.45 (dddd, $J=1.8, 6.4, 7.3, 13.8$ Гц, 2H), 2.63 (ddd, $J=6.2, 7.4, 13.7$ Гц, 2H), 4.26-4.36 (m, 2H), 4.96-5.04 (m, 2H), 5.39 (dd, $J=0.7, 6.0$ Гц, 1H), 5.50 (dd, $J=0.7, 6.0$ Гц, 1H), 7.00 (ddd, $J=2.2, 8.1, 10.3$ Гц, 2H), 7.12 (ddd, $J=1.9, 2.7, 12.1$ Гц, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 33

(5S,10S,10aR)-8,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он

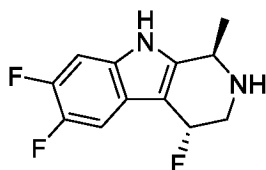


Была использована общая методика D, начиная с 3-фторбензальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.21 (ddd, $J=1.6, 3.6, 7.5$ Гц, 6H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.96 (ddt, $J=6.2, 6.2, 9.0, 12.5$ Гц, 2H), 2.07-2.21 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J=5.4, 8.2, 14.0$ Гц, 2H), 2.45 (ddd, $J=5.5, 8.0, 13.8$ Гц, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.88-4.95 (m, 2H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.59 (ddt, $J=1.1, 1.1, 2.1, 4.0$ Гц, 1H), 6.99-7.11 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 34

(1R,4R)-4,6,7-трифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол

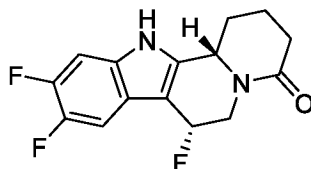


Была использована общая методика H, начиная с 5,6-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.60 (s, 6H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.55 (dddd, $J=1.8, 5.3, 13.7, 17.2$ Гц, 2H), 4.01 (dtd, $J=3.3, 5.3, 5.3, 6.2$ Гц, 2H), 4.52 (dq, $J=3.8, 3.8, 3.9, 6.4$ Гц, 2H), 6.75 (dd, $J=1.8, 4.6$ Гц, 1H), 6.85 (dd, $J=1.8, 4.6$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=4.2, 12.1$ Гц, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 8.68 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 35

(7R,12bS)-7,9,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

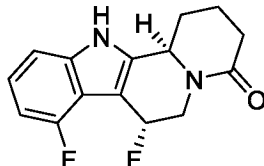


Была использована общая методика G, начиная с 5,6-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.84-2.08 (m, 6H), 2.22-2.35 (m, 4H), 2.44 (ddd, $J=5.8, 8.4, 14.8$ Гц, 2H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.45 (ddd, $J=2.7, 5.5, 6.8$ Гц, 2H), 6.75 (ddd, $J=2.5, 4.9, 7.4$ Гц, 1H), 6.85 (ddd, $J=2.5, 4.9, 7.6$ Гц, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=4.7, 12.1$ Гц, 2H), 8.54 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 36

(7R,12bR)-7,8-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

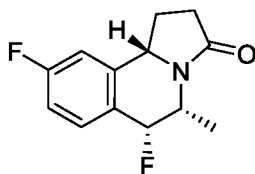


Была использована общая методика G, начиная с 4-фтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.03 (ddt, $J=5.4, 5.4, 8.1, 12.1$ Гц, 2H), 2.22-2.44 (m, 6H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.8, 14.2$ Гц, 2H), 3.95 (ddd, $J=5.3, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.26 (ddd, $J=2.6, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.96 (dd, $J=2.7, 5.5$ Гц, 2H), 6.78 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 6.88 (dd, $J=2.7, 5.4$ Гц, 1H), 7.16 (ddd, $J=2.7, 7.1, 10.1$ Гц, 2H), 7.26 (dd, $J=2.6, 12.1$ Гц, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 8.81 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 37

(5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он

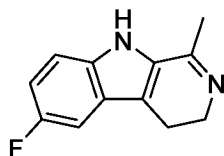


Была использована общая методика F, начиная с 4-фторбензальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.19 (ddd, $J=1.5, 3.5, 7.7$ Гц, 3H), 1.46 (ddt, $J=4.9, 4.9, 6.8, 12.5$ Гц, 1H), 1.57-1.66 (m, 1H), 2.49 (dddd, $J=1.8, 4.9, 6.7, 13.8$ Гц, 1H), 2.63 (ddd, $J=4.8, 6.7, 13.9$ Гц, 1H), 4.25 (dtdd, $J=2.6, 4.0, 7.5, 7.5, 15.2$ Гц, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 38

6-Фтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол



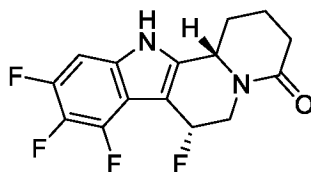
Была использована общая методика Н, начиная с 5-фтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.96 (s, 2H), 2.24 (dddd, $J=4.8, 6.6, 9.3, 13.4$ Гц, 1H), 2.49 (dddd, $J=4.8, 6.4, 9.1, 13.2$ Гц, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.57 (ddd, $J=6.6, 9.2, 11.0$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J=5.9$ Гц, 1H), 4.51 (tq, $J=1.5, 6.0$ Гц, 1H), 5.88 (dd, $J=4.6, 7.8$ Гц, 1H), 6.82 (ddd, $J=2.2, 7.8, 10.1$ Гц, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H).

СОЕДИНЕНИЕ 39

(7R,12bS)-7,8,9,10-Тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-

4-он



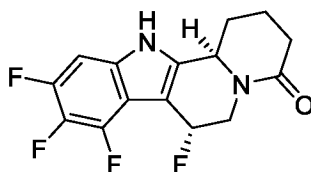
Была использована общая методика G, начиная с 4,5,6-трифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.07 (ddt, $J=5.4, 5.4, 8.1, 11.9$ Гц, 2H), 2.20-2.44 (m, 6H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.7, 14.2$ Гц, 2H), 3.97 (ddd, $J=2.6, 12.7, 17.0$ Гц, 2H), 4.28 (ddd, $J=5.5, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.95 (dd, $J=2.7, 5.5$ Гц, 2H), 6.73-6.82 (m, 3H), 6.86 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 9.05 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 40

(7R,12bR)-7,8,9,10-Тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-

4-он



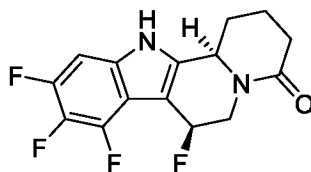
Была использована общая методика G, начиная с 4,5,6-трифтор-1H-индол-3-

карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.04 (ddt, $J=5.5, 5.5, 8.0, 12.1$ Гц, 2H), 2.21-2.53 (m, 8H), 3.97 (ddd, $J=5.4, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.28 (ddd, $J=2.6, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.96 (dd, $J=2.7, 5.5$ Гц, 2H), 6.75-6.82 (m, 3H), 6.88 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 9.05 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 41

(7S,12bR)-7,8,9,10-Тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

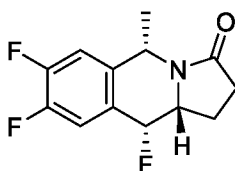


Была использована общая методика G, начиная с 4,5,6-трифтор-1H-индол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР: δ 1.73-1.85 (m, 2H), 2.07 (ddt, $J=5.4, 5.4, 8.1, 11.9$ Гц, 2H), 2.20-2.44 (m, 6H), 2.49 (ddd, $J=5.3, 7.7, 14.2$ Гц, 2H), 3.97 (ddd, $J=2.6, 12.7, 17.0$ Гц, 2H), 4.28 (ddd, $J=5.5, 12.8, 17.0$ Гц, 2H), 4.92 (dd, $J=2.7, 5.5$ Гц, 2H), 6.73-6.82 (m, 3H), 6.86 (dd, $J=2.6, 5.3$ Гц, 1H), 9.05 (s, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 42

(5S,10R,10aR)-7,8,10-Трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он



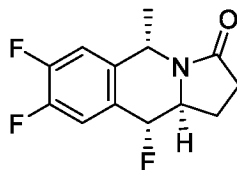
Была использована общая методика D, начиная с 5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(фтор)метил]пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.37 (s, 6H), 1.69 (ddtd, $J=3.3, 5.8, 5.8, 7.7, 11.7$ Гц, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.44 (dddd, $J=1.8, 6.0, 7.9, 13.9$ Гц, 2H), 2.62 (ddd, $J=6.0, 7.8, 13.8$ Гц, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.96 (dtd, $J=2.4, 6.3, 6.3, 7.0$ Гц, 2H), 5.72-5.76 (m, 1H), 5.85 (dd, $J=0.7, 3.3$ Гц, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 43

(5S,10R,10aS)-7,8,10-Трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он

64

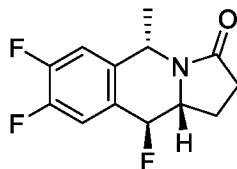


Была использована общая методика D, начиная с (5S)-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(фтор)метил]пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.39 (s, 6H), 4.76 (dtdd, $J=1.8, 3.8, 5.8, 5.8, 16.3$ Гц, 2H), 5.07-5.15 (m, 2H), 5.68-5.74 (m, 1H), 5.82 (ddd, $J=0.7, 1.8, 6.0$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J=1.7, 9.4$ Гц, 2H), 6.90 (dddd, $J=1.8, 3.7, 5.5, 9.2$ Гц, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 44

(5S,10S,10aR)-7,8,10-Трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он

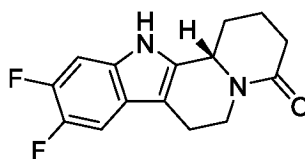


Была использована общая методика D, начиная с (5R)-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(фтор)метил]пирролидин-2-она.

^1H ЯМР: δ 1.39 (s, 6H), 1.68 (ddtd, $J=3.3, 5.8, 5.8, 7.7, 11.9$ Гц, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.45 (dddd, $J=1.8, 6.0, 7.8, 13.9$ Гц, 2H), 2.63 (ddd, $J=5.9, 7.7, 13.6$ Гц, 2H), 4.30 (dttd, $J=2.2, 2.2, 4.2, 6.0, 6.0, 12.0$ Гц, 2H), 4.91-5.00 (m, 2H), 5.49 (dd, $J=0.7, 6.0$ Гц, 1H), 5.59 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ 45

(12bS)-9,10-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он



Была использована общая методика B, начиная с 5,6-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида, затем была использована общая методика G.

^1H ЯМР: δ 1.39 (s, 6H), 1.68 (ddtd, $J=3.3, 5.8, 5.8, 7.7, 11.9$ Гц, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.45 (dddd, $J=1.8, 6.0, 7.8, 13.9$ Гц, 2H), 2.63 (ddd, $J=5.9, 7.7, 13.6$ Гц, 2H), 4.30 (dttd, $J=2.2, 2.2, 4.2, 6.0, 6.0, 12.0$ Гц, 2H), 4.91-5.00 (m, 2H), 5.49 (dd, $J=0.7, 6.0$ Гц, 1H), 5.59 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H).

Эксперименты, относящиеся к аффинности связывания соединений по изобретению

Вычисления аффинности связывания соединений по изобретению осуществляли с использованием Qvina2, используя значение 5061982 в качестве явного случайного начального числа. Полнота составляла 100. Способ осуществления вычислений аффинности связывания соединений по изобретению общеизвестен в данной области и также описан в Alhossary A. *et al.* Fast, Accurate, and Reliable Molecular Docking with QuickVina 2 *Bioinformatics* (2015) 31 (13) 2214-2216, O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* 31 (2010) 455-461, Feinstein WP, Brylinski M. Calculating an optimal box size for ligand docking and virtual screening against experimental and predicted binding pockets. *J. Cheminform.* (2015), 7 (1): 18, Tetko, I. V. et al. Virtual computational chemistry laboratory-design and description, *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, 2005, 19, 453-63, VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>, 2005. Координаты пространства поиска (X,Y,Z) центра вычислений аффинности связывания могут быть получены методами, хорошо известными в данной области техники. Например, координаты пространства поиска (X,Y,Z) для PDB (база данных для белков) ID (идентификатор) 1bp3 и белкового гомолога ClassA_5ht1a_human_Active_6G79_2018-07-10_GPCRDB (база данных для рецепторов, связанным с G-белком) были (13.730, 30.880, 13.170) и (91.84457623, 54.99481, 63.31365) соответственно. PDB ID и коды белковых гомологов белков, использованных в вычислениях аффинности связывания соединения по изобретению, перечислены в Таблице 1, и результаты вычислений представлены в Таблице 2.

Таблица 1. Идентификаторы PDB и коды белковых гомологов, использованные в вычислениях аффинности связывания соединений по изобретению.

Запись	PDB ID ¹	Запись	Гомолог ²
1	1bp3	42	ClassA_5ht1a_human_Active_6G79_2018-07-10_GPCRDB
2	1h22	43	ClassA_5ht2a_human_Active_6BQG_2018-07-10_GPCRDB
3	1kux	44	ClassA_adala_human_Active_3SN6_2018-07-10_GPCRDB
4	1n7i	45	ClassA_adalb_human_Active_3SN6_2018-07-10_GPCRDB
5	2toh	46	ClassA_ada2a_human_Active_6G79_2018-07-

			10_GPCRDB
6	2vz2	47	ClassA_ada2b_human_Active_6G79_2018-07-10_GPCRDB
7	2xsn	48	ClassA_ada2c_human_Active_6G79_2018-07-10_GPCRDB
8	2z5x	49	ClassA_hrh3_human_Active_4MQT_2018-07-10_GPCRDB
9	3bwm	50	ClassA_mtr1a_human_Active_3SN6_2018-07-10_GPCRDB
10	3hcd	51	ClassA_mtr1b_human_Active_5TUD_2018-07-10_GPCRDB
11	3pbl	52	ClassA_taar1_human_Active_3SN6_2018-07-10_GPCRDB
12	3qel	53	ClassA_drd1_human_Active_3SN6_2018-07-10_GPCRDB
13	3rze	54	NET_SLC6A2
14	3uon	55	neuropeptide_y2_receptor_2ik3
15	3zpq	56	neuropeptide_y5_receptor_2he6
16	4a6e	57	ClassA_acthr_human_Active_5XRA_2018-07-10_GPCRDB
17	4daj	58	ClassA_mc3r_human_Active_5XRA_2018-07-10_GPCRDB
18	4djh	59	ClassA_mc4r_human_Active_5XRA_2018-07-10_GPCRDB
19	4kfq	60	ClassA_mc5r_human_Active_5XRA_2018-07-10_GPCRDB
20	4ldo	61	ClassA_mshr_human_Active_5XRA_2018-07-10_GPCRDB
21	4n6h	62	ClassA_nk1r_human_Active_6B73_2018-07-10_GPCRDB
22	4rvm	63	ClassA_nk2r_human_Active_6B73_2018-07-10_GPCRDB

23	4s0v	64	ClassA_nk3r_human_Active_6B73_2018-07-10_GPCRDB
24	4xp1	65	ClassA_oxyr_human_Active_5DYS_2018-07-10_GPCRDB
25	4zj8		
26	5ain		
27	5c1m		
28	5cxv		
29	5dhh		
30	5dsg		
31	5hk1		
32	5i73		
33	5kxi		
34	5pah		
35	5tvn		
36	5v54		
37	5wiu		
38	6bqg		
39	6cm4		
40	4k5y		
41	5zbq		

¹Структуры PDB были получены из банка данных структур белков: www.rcsb.org/.

² Белковые гомологи были получены из GPCRdb (<http://docs.gpcrdb.org/index.html>), Pándy-Szekeres G, Munk C, Tsonkov TM, Mordalski S, Harpsøe K, Hauser AS, Bojarski AJ, Gloriam DE. GPCRdb in 2018: adding GPCR structure models and ligands. 2017, Nucleic Acids Res., Nov 16. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkx1109>).

Таблица 2. Результаты вычислений аффинности связывания соединений по изобретению с белками, значения $\log P$ и $\log S$.

	Пространство поиска	Состыкованный белок ¹					
		52	24	53	39	11	37

			(x,x,x) в Å						
Соединение	logP	logS	Значение* Значение *Значение	ΔG (ккал/моль)					
1	2,07	-2,81	11,385	-7,7	-7,1	-7,8	-7,3	-6,9	-7,9
2	2,19	-3,07	11,960	-7,9	-8,1	-7,8	-7,8	-7,1	-7,7
3	2,64	-3,31	11,249	-8,1	-8,1	-7,3	-7,4	-7,4	-7,6
4	2,06	-3,11	11,960	-8,2	-8,5	-8	-8,1	-7,2	-8,2
5	2,46	-2,24	13,339	-8,8	-7,5	-8,6	-8,5	-8,4	-9,7
6	2,58	-2,88	14,195	-9,1	-8,2	-8,5	-8,7	-8,8	-9,1
7	2,51	-2,93	14,851	-9,6	-7,7	-7,6	-9	-8,8	-10,6
8	2,61	-3,04	13,120	-9	-8,5	-8,9	-7,4	-7,1	-9,2
9	2,62	-3,18	14,277	-9,3	-8,5	-8,8	-8,9	-9,1	-10
10	2,17	-3,76	12,847	-8,9	-7,7	-8,3	-8,4	-7,5	-8,9
11	2,51	-3,38	12,106	-8,8	-7,2	-7,8	-7,8	-7,3	-8,5
12	2,09	-3,67	12,661	-8,5	-7,1	-7,7	-7,8	-7,3	-8,5
13	2,48	-3,45	12,699	-8,6	-7,1	-7,9	-8,2	-7,5	-8,9
14	2,34	-2,37	12,513	-8,5	-7,4	-8,4	-8,4	-7,4	-8,4
15	2,24	-2,00	11,945	-8,3	-7,1	-8,5	-8,1	-7,2	-8,8
16	2,26	-2,02	11,731	-9,5	-7,5	-8,2	-8,2	-7,5	-8,4
17	2,25	-2,76	12,828	-8,6	-8,1	-8,4	-8,2	-7,5	-8,5
18	2,48	-2,28	12,769	-9,2	-7,9	-7,4	-9,3	-8,2	-9,7
19	2,98	-2,65	13,536	-9,3	-7,4	-7,2	-9,2	-8,9	-9,8
20	2,61	-2,21	12,632	-9	-7,5	-7,3	-8,9	-8,4	-9,3
21	3,18	-2,84	13,794	-9,6	-7,2	-6,8	-9,6	-8,2	-10,3
22	2,81	-2,80	14,088	-9	-7,6	-7,5	-9,4	-8,5	-9,4
23	3,01	-3,25	14,575	-9,9	-7,8	-7,9	-9,5	-8,7	-9,9
	Состыкованный белок ¹								
	54	10	4	32	3	16	42	43	36
Соеди-	ΔG (ккал/моль)								

нение									
1	-8	-7	-7,8	-8,4	-6,3	-6,7	-7,1	-8,7	-7,6
2	-7,8	-8,1	-8,2	-8,6	-6,3	-7,8	-7,3	-8,8	-7,7
3	-7,4	-7,1	-7,2	-8,1	-5,8	-7,2	-7	-7,7	-7,8
4	-8,1	-7,6	-7,9	-8,7	-6,6	-8,2	-7,4	-9,1	-8,3
5	-8,5	-8,9	-7,2	-9,3	-7	-7,6	-8,3	-10,3	-10,1
6	-8,8	-9,6	-7,3	-9,6	-7,4	-8,1	-8	-9,1	-10,1
7	-8,9	-6,7	-4,2	-10,6	-8,2	-7,5	-9,1	-10,4	-9,4
8	-8,6	-2,2	-4,2	-9,8	-7,5	-8,6	-8,5	-8,7	-8,9
9	-9,1	-7,7	-5,1	-9,8	-7,7	-8,1	-8,8	-10	-9,7
10	-8,4	-6,7	-6,7	-9,6	-7,2	-7,9	-8	-9,9	-8,7
11	-8,1	-6,6	-7	-8,8	-6,3	-7,5	-7,5	-8,3	-7,9
12	-8,2	-7,1	-6,4	-9,2	-6,7	-7,7	-8,2	-8,7	-8
13	-8,5	-7,2	-7	-9,2	-7	-8	-8,4	-8,9	-8,5
14	-8,6	-7,6	-8,5	-8,8	-7,3	-8,6	-8,1	-8,5	-8,9
15	-9,4	-7,3	-8,4	-8,4	-6,8	-8,2	-7,3	-8,3	-8,5
16	-8,9	-6,6	-7,6	-8,5	-6,8	-8,6	-8	-8,2	-8,8
17	-8,3	-8,3	-8,3	-9	-7,2	-8,5	-8,1	-8,6	-9,2
18	-9	-3,7	-3,7	-10,3	-7,4	-8,6	-8,8	-9,5	-9,3
19	-8,5	-5,8	-4,1	-9,8	-7,5	-7,8	-9	-8,5	-9,5
20	-8,7	-5,7	-5,2	-9,7	-7,1	-8,3	-8,6	-9	-9,5
21	-8,7	-2,9	-0,6	-10,4	-7,7	-7,3	-9	-9	-10
22	-8,4	-7,4	-4,3	-10,3	-7,3	-7,7	-8,1	-9,5	-9,4
23	-8,5	-5,7	-3,1	-10,6	-7,5	-8	-8,7	-9,3	-9,6
	Состыкованный белок ¹								
	35	38	26	8	6	9	44	45	46
Соединение	ΔG (ккал/моль)								
1	-7,7	-8,6	-8	-8	-7,9	-5,8	-7,1	-7,3	-5,5
2	-7,5	-8,8	-8,3	-7,6	-8,1	-5,7	-7,1	-7,2	-5,4
3	-7,4	-7,7	-8,4	-8,9	-7,9	-5,6	-7	-6,9	-5
4	-7,6	-9,1	-7,5	-7,4	-7,9	-5,9	-7,4	-7,5	-5,5

5	-9	-10,2	-5,1	-8,6	-6,8	-6,5	-7,7	-7,2	-6,4
6	-9,4	-9	-5,3	-10,6	-7,2	-6,6	-8,3	-7,8	-6,6
7	-10	-9,6	-3,6	-10,1	-6	-6,9	-8,7	-8	-7,3
8	-8,9	-8,1	-4,2	-4,8	-4,3	-6,4	-8	-6,8	-6
9	-9,5	-9,9	-3,4	-9,6	-6,7	-7,2	-8,4	-7,7	-6,9
10	-8,3	-9,9	-7,7	-7,8	-7	-6,4	-7,6	-8,1	-6,2
11	-8,2	-8,3	-8,9	-9,3	-8,8	-5,8	-7,2	-7,2	-5,4
12	-8,2	-8,6	-8,3	-9,5	-8,7	-6,3	-7,3	-7,4	-5,6
13	-8,5	-8,8	-8,3	-9,4	-8,5	-6,1	-7,4	-7,7	-5,8
14	-8,2	-7,9	-7,1	-7,7	-5,8	-6,4	-7,8	-7,8	-5,9
15	-7,9	-8	-6,8	-7,4	-6,6	-6,2	-7,6	-7,6	-5,4
16	-8,2	-8,2	-6,2	-7,6	-6,6	-5,9	-7	-7,5	-5,2
17	-8,2	-8,4	-8,5	-8,5	-6,8	-6,1	-7,6	-8,2	-5,8
18	-9	-9,5	-8,5	-9	-5	-6,7	-9,1	-7,8	-6,1
19	-9,4	-7,9	-6	-9,3	-4	-6,5	-8,4	-7	-7
20	-8,7	-8,9	-8,2	-9,2	-5,3	-6,8	-8,8	-7,7	-6,2
21	-9,6	-9	-4,9	-9,9	-3,8	-6,6	-8,5	-6,9	-7,2
22	-9,4	-8,6	-8,1	-9,8	-4,2	-6,5	-8,4	-7,5	-6,9
23	-9,6	-8,5	-6,7	-9,6	-2,8	-7,1	-8,7	-6,5	-7,1
	Состыкованный белок ¹								
	47	48	15	20	34	7	5	13	49
Соединение	ΔG (ккал/моль)								
1	-6,9	-1,9	-8	-6,7	-8,1	3,5	-8,5	-6,8	-6,5
2	-6,9	-2,3	-8,1	-6,1	-8,1	0,2	-8,6	-6,7	-6,7
3	-7	-2,8	-8,3	-6,6	-7,6	0,9	-8,1	-7,4	-6,6
4	-7,1	-1,8	-8,1	-5,4	-8,3	-0,4	-9	-6,9	-6,9
5	-8	-1,3	-7,6	-7	-8,7	2,1	-8,8	-9,2	-6,5
6	-7,9	-1,8	-7,8	-6,8	-8,7	-1,6	-9	-9,6	-7,1
7	-8,3	-2	-8,9	-5,8	-9	-0,8	-9,7	-7,8	-7,1
8	-7,6	-1,1	-8,4	-5,1	-8,8	4,5	-8,9	-5,3	-6,6
9	-8,2	-1,8	-8,1	-6,7	-8,6	-0,7	-9,3	-8,4	-6,8

10	-7,3	-2,1	-8,6	-5,8	-8,7	0	-9	-6,9	-7,3
11	-7,4	-2,8	-8,9	-6,2	-8,1	1,6	-8,4	-6,8	-6,7
12	-7,3	-1,9	-8,7	-6,5	-8,5	-0,3	-8,7	-6,3	-6,3
13	-7,6	-2	-8,8	-7,5	-8,9	4,3	-9,1	-6,4	-6,4
14	-7,7	-1,5	-8,8	-6,8	-8,8	6,4	-9,3	-9,8	-7
15	-7,6	-1,1	-8,4	-4,9	-8,6	12,5	-8,7	-9,5	-6,4
16	-7,9	-1,4	-8,9	-5,9	-8,8	13	-8,5	-7,5	-6,8
17	-7,4	-2,4	-8,9	-7	-8,5	2	-8,8	-7,8	-6,8
18	-7,7	1,3	-7,6	-3,5	-9,3	5,7	-9,2	-7,8	-7,1
19	-8,1	-0,7	-8,7	-7,6	-9,5	4	-9,6	-7,8	-6,7
20	-7,7	0,1	-7,3	-5	-8,8	8,1	-8,9	-8,5	-7,1
21	-8,5	0,4	-9,2	-6,2	-9,9	6,3	-10,2	-6,9	-7
22	-7,5	-3,4	-9,2	-8,6	-8,9	0,8	-9,6	-7,2	-6,7
23	-7,9	-3,1	-9,5	-8,8	-9,5	1,2	-10,3	-6,6	-6,8
	Состыкованный белок ¹								
	25	23	1	19	12	33	31	29	27
Соединение	ΔG (ккал/моль)								
1	-7,1	-7,4	-4,2	-7,5	-4,7	-5,8	-8,4	-5,9	-7,2
2	-7,2	-7,5	-4,1	-7,7	-5	-6,7	-8,7	-5,9	-7,4
3	-6,9	-7,1	-3,6	-7,9	-4,5	-6,7	-8,3	-5,7	-7
4	-7,6	-7,8	-4,1	-7,3	-4,9	-6	-8,9	-6,2	-7,8
5	-9	-9,3	-4,6	-2,6	-2,2	0,3	-10,2	-7	-8,5
6	-8,8	-8,8	-4,9	-2,2	-3,6	-1,9	-10,7	-7,5	-8,5
7	-9,2	-9,8	-5,3	-1,4	-3,1	-0,2	-11	-7,7	-9,3
8	-8,8	-9,1	-5,6	-5,8	2,3	-0,6	-9,2	-7,5	-8,8
9	-9,2	-9,5	-5,1	-2,4	-4,8	0,3	-10,9	-7,5	-8,9
10	-8,1	-8,2	-4,9	-6,8	-4,8	-6,2	-9,5	-6,6	-8,2
11	-7,3	-7,6	-4,2	-7,8	-5,3	-5	-8,9	-6,2	-7,4
12	-7,7	-7,7	-4,7	-7,6	-5,6	-4,8	-9,1	-6,6	-7,8
13	-8	-7,7	-4,8	-8	-4,7	-4,3	-9,1	-6,8	-8

14	-8	-8,3	-4,7	-4,1	-4,6	-2,8	-9	-6,7	-8
15	-7,8	-8	-4,6	-4,9	-3,3	-1,2	-8,7	-6,6	-7,7
16	-8,1	-8	-3,9	-6,4	-1,4	-1,3	-8,5	-6,3	-7,8
17	-7,8	-7,8	-4,4	-6,4	-5,7	-3,9	-9	-6,3	-7,9
18	-8,5	-9,4	-6,1	-5	-2,6	-0,3	-9,5	-7,1	-8,9
19	-9	-9,3	-5,2	-5,1	-5	-3,4	-9,5	-7,2	-9,1
20	-8,4	-9,1	-5,8	-6,6	-3	-1,4	-9	-6,7	-8,7
21	-9,2	-9,2	-4,9	-3,7	-3,1	-1,1	-9,9	-7,4	-9,2
22	-8,4	-8,5	-4,6	-5	-5,3	-5,8	-9,8	-7,2	-8,9
23	-8,8	-8,9	-4,8	-3	-4,9	-5,8	-10,1	-7,4	-9,3
	Состыкованный белок ¹								
	21	18	2	22	28	14	17	30	41
Соединение	ΔG (ккал/моль)								
1	-7,6	-7,6	-8,5	-7,8	-8,6	-8,2	-8,4	-8,7	-7,3
2	-7,7	-7,2	-8,8	-7,8	-8,8	-8,5	-8,4	-9,1	-7,4
3	-7,3	-7	-8,2	-7,6	-8,3	-8,1	-8,2	-8,5	-6,8
4	-7,9	-7,7	-9,3	-8,2	-9,1	-8,5	-8,7	-9,3	-7,6
5	-9,2	-8,2	-10,3	-9,5	-10,2	-9,9	-9,4	-10,3	-8,5
6	-8,5	-8,6	-10,3	-9,6	-9,6	-9,1	-9,4	-9,7	-8,9
7	-9	-9	-11,2	-10,3	-9,7	-9,4	-8,9	-9,6	-9,2
8	-7,7	-7,7	-10,1	-8,2	-10,4	-9,2	-9,9	-10,5	-8,9
9	-8,1	-8,6	-10,5	-10,2	-9,9	-9,6	-9,7	-10	-9,1
10	-8,4	-8,2	-9	-8,7	-9,9	-9,1	-9,3	-9,9	-8,2
11	-7,5	-7,6	-8,7	-8	-9	-8,8	-8,9	-9,3	-7,5
12	-7,7	-7,5	-9,1	-8,5	-9,7	-9,1	-9,2	-10	-7,6
13	-7,9	-7,7	-9,4	-9	-9,7	-9,5	-9,5	-9,7	-7,9
14	-8,3	-7,5	-9,2	-8,6	-9,7	-9	-9,3	-9,7	-8,4
15	-7,8	-7,3	-9,3	-8,6	-9,1	-9,3	-9,4	-9,3	-7,8
16	-7,8	-7,3	-9,4	-8,5	-9,3	-8,8	-8,7	-9,5	-8
17	-8,2	-7,4	-9,1	-8,6	-9,9	-9,4	-9,1	-10	-8,3
18	-9,1	-8,1	-9,9	-9,2	-10,9	-9,8	-10,4	-11	-8,9

19	-9,3	-8,8	-10,2	-9,4	-10,3	-9,6	-9,2	-10,5	-9,1
20	-8,7	-7,9	-9,7	-8,9	-10,4	-9,6	-9,8	-10,7	-8,6
21	-9,3	-9	-10,4	-9,7	-10,4	-9,1	-9,5	-10,2	-9,7
22	-9,2	-8,8	-10,2	-9,7	-9,6	-9,1	-9,4	-10,1	-8,8
23	-9,7	-8,9	-10,3	-9,7	-9,5	-9	-9,4	-9,7	-9,2
	Состыкованный белок ¹								
	55	56	50	51	56	57	59	60	62
Соединение	ΔG (ккал/моль)								
1	-8,5	-6,3	-4,9	-7,9	-7	-5,5	-7,7	-7,3	-6,6
2	-8,5	-6,4	-5	-8,5	-7	-5,7	-7,8	-7,7	-6,8
3	-8,3	-6,3	-4,3	-7,4	-6,8	-5,6	-7,7	-7	-6,7
4	-8,8	-6,6	-5,7	-8,9	-7,2	-5,8	-7,8	-7,5	-6,9
5	-10	-6,6	-7,6	-8	-7,8	-6,7	-7,9	-8,6	-8,3
6	-9,9	-7,1	-7	-9,1	-7,6	-6,5	-8,7	-8,2	-8,4
7	-11,4	-6,5	-7	-8	-8,3	-6,9	-8,6	-8,4	-9
8	-9,2	-7,6	-7,3	-9,7	-8,4	-6,5	-8,5	-9,1	-8,5
9	-10,6	-7,1	-7,4	-8,5	-8,1	-7	-8,6	-8,4	-9,1
10	-9,6	-6,8	-5,4	-7,8	-7,7	-5,8	-8	-7,5	-7,4
11	-9,1	-6,5	-5,8	-8,4	-6,6	-5,9	-7,4	-7,1	-7,2
12	-9,5	-6,3	-6,1	-7,7	-6,9	-6	-7,7	-7,4	-7,6
13	-9,9	-6,6	-6,4	-8	-7,4	-6,2	-7,6	-7,7	-7,9
14	-9,5	-7	-6,3	-8,6	-7,2	-6,3	-8,2	-8,4	-7,9
15	-9,6	-6,7	-6,5	-8,5	-7,1	-6,1	-7,9	-8,4	-7,2
16	-9,6	-6,9	-4,5	-7,7	-7,1	-6,6	-7,2	-7,5	-7,6
17	-9,4	-6,7	-5,4	-8,2	-7,2	-6,2	-8,4	-8,2	-7,8
18	-10,6	-7,4	-3,2	-9,3	-8,1	-7,2	-8,4	-8	-8,4
19	-11,3	-7	-5,9	-7,9	-7,9	-7,4	-9	-8	-8,8
20	-10,5	-7,3	-4,6	-8,2	-8,1	-6,9	-9,2	-7,8	-8,1
21	-11,5	-7	-4,5	-8,5	-8	-7,7	-8,7	-8,4	-9
22	-10,8	-6,6	-6,3	-7,8	-7,7	-7,2	-8,5	-7,7	-8,5
23	-11,3	-6,7	-6,8	-7,3	-7,8	-7,7	-8,7	-7,9	-8,6

	Состыкованный белок ¹			
	63	64	65	40
Соединение	ΔG (ккал/моль)			
1	-8,2	-8,2	-3,3	-6,6
2	-8,1	-7,8	-4,3	-7
3	-8,3	-7,8	-3	-6,7
4	-8,5	-7,9	-5,1	-7
5	-9,7	-9,3	-3,9	-9,2
6	-9,8	-9,4	-4,4	-8,2
7	-10,5	-10,5	-2,7	-8,1
8	-9,6	-9,9	-4,6	-8
9	-10,1	-9,8	-4	-7,7
10	-9,1	-8,1	-3	-7,4
11	-8,6	-8,1	-3,7	-7,2
12	-9	-8,3	-3,4	-7,5
13	-9,6	-8,6	-3,6	-7,3
14	-9,3	-9	-2,4	-7,2
15	-9	-8,6	-3,3	-7,2
16	-9,8	-8,3	-3,7	-7
17	-9	-8,8	-2,5	-7,5
18	-10	-9,5	-4,2	-7,8
19	-10,1	-10	-3,3	-7,9
20	-9,9	-9,7	-3	-6,5
21	-10,5	-10,2	-4	-8,3
22	-9,7	-9,9	-4,7	-7,9
23	-10,3	-10,4	-1,7	-8,5

¹ Номер состыкованного белка соответствует номеру записи, находящейся в таблице 1.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с транспортером допамина является (7R,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,12Н,12bН-индоло[2,3-а]хинолизин-4-он (40).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором допамина 1 является (5S,6S,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он (25).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором допамина 2 является (5R,6S,10bR)-6,8,9-трифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он (26).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором допамина 3 является (5S,10R,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (42).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором допамина 4 является (7R,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (39).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с транспортером норэпинефрина является (12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (27).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой является 7,8-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (17), предпочтительно изомер (5S,10aR)-7,8-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с транспортером серотонина является (7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (30).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с серотонин-N-ацетилтрансферазой является (7R,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (39).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с N-ацетилсеротонинметилтрансферазой является (5S,10R,10aS)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (43).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT1A является (7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (29).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT2A является 7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он

(7), предпочтительно изомер (7S,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT1В является (12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (27).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT2В является (7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (31).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT2С является (5S,10S,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (44).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT3 является (4S)-4,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол (24).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с моноаминоксидазой А является 7,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (15), предпочтительно изомер (5R,10R,10aS)-7,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с моноаминоксидазой В является (1S,4S)-4,6-дифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (4).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с катехол-О-метилтрансферазой является 7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (28), предпочтительно изомер (7S,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-1А адренергическим рецептором является (7S,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (43).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-1В адренергическим рецептором является (12bS)-9,10-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (45).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-2А адренергическим рецептором является (12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (27).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-2В

адренергическим рецептором является (5S,6R,10bS)-6,8-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он (32).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-2C адренергическим рецептором является 5,6,7-трифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол (12).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с бета-1 адренергическим рецептором является (5S,10S,10aR)-8,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-он (33).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с бета-2 адренергическим рецептором является (1R,4R)-4,6,7-трифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (34).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с фенилаланингидроксилазой является (7R,12bS)-7,9,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (35).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с тирозингидроксилазой является (7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (30).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором гистамина H1 является (7R,12bR)-7,8-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (36).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором гистамина H3 является (7S,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (41).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором оксерина OX1 является (7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (31).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором оксерина OX2 является (7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (31).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором пролактина является (7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (29).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с NMDA-рецептором

GluN1 является (5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-он (37).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с NMDA-рецептором Glu2B является 4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (10), предпочтительно изомер (1S,4R)-4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол.

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с альфа-4-бета-2 никотиновым рецептором является 6-фтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол (38).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором сигма-1 является (7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (30).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с рецептором ноцицептина/орфанина является (7R,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (40).

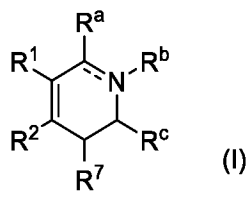
Соединением с самой сильной аффинностью связывания с мю-опиоидным рецептором является (7S,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (41).

Соединением с самой сильной аффинностью связывания с дельта-опиоидным рецептором является 7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он (7), предпочтительно изомер (7S,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-он.

Специалисту в данной области будет очевидно, что по мере развития технологий изобретательский замысел может быть реализован различными способами. Изобретение и его воплощения не ограничены примерами, описанными выше, но могут варьироваться в пределах объема притязаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где пунктирная линия обозначает возможную связь;

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 1H-индольной группы и бензольной группы, и указанные 1H-индольная группа и бензольная группа возможно замещены одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , где каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, и

R^c представляет собой H; или

R^a представляет собой Me, и

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида; или

R^a представляет собой Me,

R^b представляет собой H, или R^b отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь, и

R^c представляет собой H при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу;

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, SH, NOR^8 , C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, CN, $C(O)N(R^8)_2$ и $N(R^8)_2$, или

R^7 может также представлять собой C_{1-4} -алкил при условии, что указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

R^7 может также представлять собой H при условии, что

когда R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, R^c представляет собой H, тогда каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

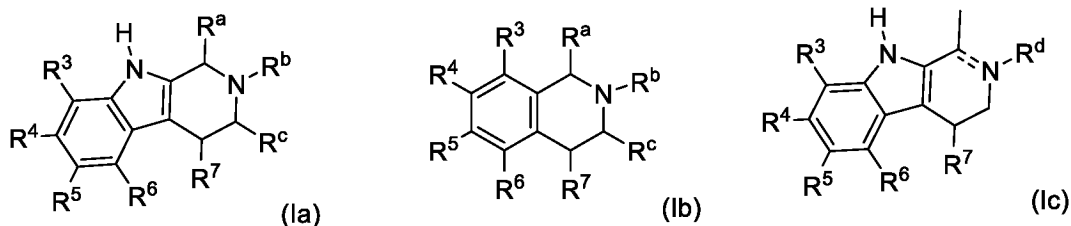
когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 6-членный циклический амид, тогда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют указанную возможно замещенную 1H-индольную группу, или

когда R^a представляет собой Me, R^b и R^c вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют 5-членный циклический амид, и R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1H-индольную группу или бензольную группу, тогда указанная 1H-индольная группа или бензольная группа замещена одним-четырьмя заместителем(ями), каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси, или

когда R^a представляет собой Me, R^c представляет собой H, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную 1H-индольную группу, тогда каждый из R^4 и R^5 указанной замещенной 1H-индольной группы независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкенила, C_{1-4} -алкинила и C_{1-3} -(пер)галогеналкила, или оба R^8 , когда они являются частью любого $N(R^8)_2$, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное алифатическое или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S; или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ia), (Ib) или (Ic):



где

R^a и R^b вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, и

R^c представляет собой H; или

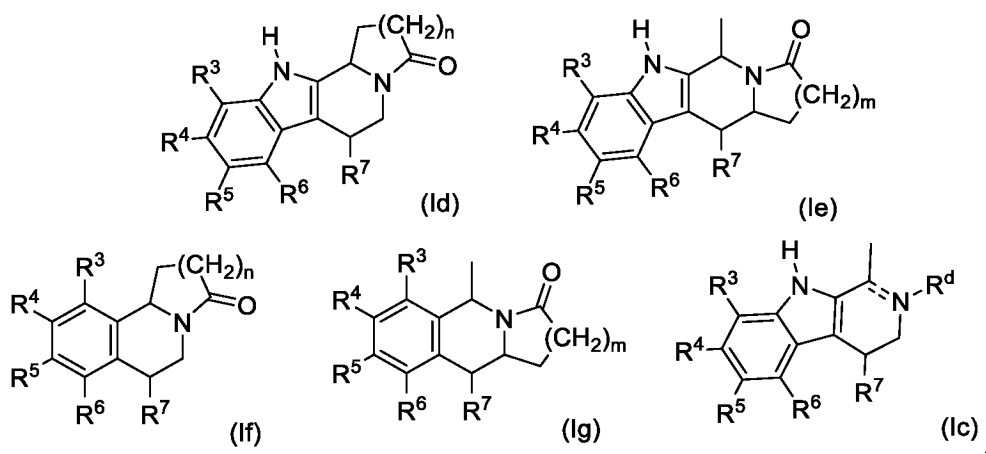
R^a представляет собой Me, и

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида;

R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь; и

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ и пунктирная линия такие, как определено в п. 1; или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее формулу (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig):



где

m равно 1 или 2;

n равно 1 или 2;

R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает связь; и

пунктирная линия, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено в п. 1; или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 2 или 3, имеющее формулу (Id), (Ie), (If) или (Ig), где

m равно 1 или 2;

n равно 1 или 2; и

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 такие, как определено в п. 1;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 2 или 3, имеющее формулу (Ic), где

R^d представляет собой H, или R^d отсутствует, когда пунктирная линия обозначает

связь; и

пунктирная линия, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как определено в п. 1;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

оба R^4 и R^5 представляют собой галоген, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -(пер)галогеналкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкокси; и

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой F, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил; и

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, оксо, NOR^8 , C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из H и галогена;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой F, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил; и

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C_{1-4} -алкила и метокси;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

R^3 , R^6 и R^7 представляют собой H; и

R^4 и R^5 представляют собой F;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, где

R^3 и R^6 представляют собой H; и

R^4 , R^5 и R^7 представляют собой F;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 10, где

R^a представляет собой Me; и

R^b и R^c вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп. 1-5, где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-3} -(пер)галогеналкила и C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой галоген, а другой представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил; и

R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -(пер)галогеналкокси;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 1-5 или п. 12, где

каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H и F;

R^4 и R^5 оба представляют собой F, или один из R^4 и R^5 представляет собой F, а другой представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -(пер)галогеналкил; и

R^7 выбран из группы, состоящей из F, OH, метокси и этокси;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, выбранное из группы, состоящей из:

5-фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

6-фтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

4,6-дифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;

7-фтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bS)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7R,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

(7S,12bR)-7,8,9,10-тетрафтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;

7,8,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;
 5,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;
 5,6,7-трифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;
 4,5,6,7-тетрафтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол;
 7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 (5S,10R,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 (5S,10R,10aS)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 (5S,10S,10aR)-7,8,10-трифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 7,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 9,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 7,8-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 (5R,11S)-10,11-дифтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;
 (6R,12S)-12-фтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;
 (5R,11S)-11-фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;
 (6R,12S)-1,12-дифтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;
 (5R)-9-фтор-5-метил-1,2,5,6,11,11a-гексагидро-3H-индолизино[6,7-b]индол-3-она;
 (6R)-2-фтор-6-метил-6,9,10,11,11a,12-гексагидроиндоло[3,2-b]хинолизин-8(5H)-она;
 (4S)-4,6-дифтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;
 (5S,6S,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;
 (5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;
 (5R,6S,10bR)-6,8,9-трифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;

(12bS)-8,9-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7R,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7S,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (12bS)-9,10-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7R,12bR)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7S,12bS)-7,8,9-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (5S,6R,10bS)-6,8-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она;
 (5S,10S,10aR)-8,10-дифтор-5-метил-1,5,10,10a-тетрагидропирроло[1,2-b]изохинолин-3(2H)-она;
 (1R,4R)-4,6,7-трифтор-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола;
 (7R,12bS)-7,9,10-трифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (7R,12bR)-7,8-дифтор-1H,2H,3H,4H,6H,7H,12H,12bH-индоло[2,3-a]хинолизин-4-она;
 (5R,6R,10bS)-6,9-дифтор-5-метил-1,5,6,10b-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-3(2H)-она; и
 6-фтор-1-метил-4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола;
 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-14 вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) эксципиентом(ами).

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, содержащая одно или более соединений или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-14 в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями).

17. Фармацевтическая композиция по п. 15 или п. 16, содержащая одно или более

соединений или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-14 в комбинации с одним или более другим(и) активным(и) ингредиентом(ами).

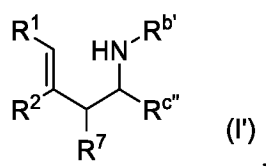
18. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14 для применения в качестве лекарственного средства.

19. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14 для применения в лечении или предупреждении связанных с ЦНС (центральная нервная система) заболеваний или состояний.

20. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14 для применения в лечении или предупреждении заболевания или состояния по п. 19, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, тревоги, гиперактивности, нарколепсии, наркотической зависимости, алкоголизма, анорексии, булимии и митохондриального заболевания.

21. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по п. 1, включающий стадии:

- обеспечения соединения формулы (I')



где R^1 , R^2 и R^7 такие, как определено в п. 1,

где, когда R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1H-индольную группу, тогда атом азота указанной 1H-индольной группы возможно защищен защитной группой,

где, когда R^7 представляет собой OH или SH, тогда атом кислорода или атом серы указанных OH или SH возможно защищен защитной группой,

$\text{R}^{b'}$ и $\text{R}^{c''}$ вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуют группу, выбранную из 5- и 6-членного циклического амида, или

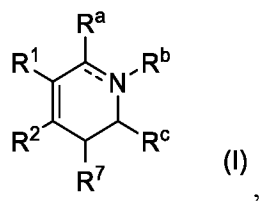
$\text{R}^{b'}$ представляет собой H или активирующую группу, и $\text{R}^{c''}$ представляет собой H;

- взаимодействия указанного соединения формулы (I') с альдегидом, возможно в присутствии одного или более содержащего активирующую группу реагента(ов), который/которые возможно вместе с одним или более активирующими агентами способствует(ют) образованию кольца;

- возможно осуществления одной или более реакций удаления защитной(ых)

групп(ы);

с получением соединения формулы (I)



где R^1 , R^2 , R^7 , R^a , R^b , R^c и пунктирная линия такие, как определено в п. 1; и

- возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.