

(19)



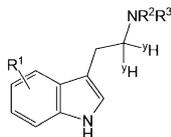
Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293451 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.19(22) Дата подачи заявки
2021.04.23(51) Int. Cl. A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИЛИ ЧАСТИЧНО ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2008303.6; PCT/EP2020/065244;
16/890,664; 2018950.2; 17/108,679;
2018955.1; 17/108,938; 2103981.3;
17/208,583
(32) 2020.06.02; 2020.06.02; 2020.06.02;
2020.12.01; 2020.12.01; 2020.12.01;
2020.12.01; 2021.03.22; 2021.03.22
(33) GB; EP; US; GB; US; GB; US; GB; US
(86) PCT/EP2021/060750
(87) WO 2021/116503 2021.06.17(71) Заявитель:
СМОЛ ФАРМА ЛТД (GB)(72) Изобретатель:
Рэндс Питер, Бенвэй Тиффани, Джоэл
Зела, Лейзелл Мари, Джеймс Эллен
(GB)(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)(57) В настоящем изобретении предложено дейтерированное N,N-диметилтриптаминоое соединение или множество дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений для применения в терапии, выбранное из N,N-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-N,N-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптаминовых соединений и фармацевтически приемлемых солей этих соединений, причем дейтерированное N,N-диметилтриптаминоое соединение предпочтительно имеет увеличенный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения недейтерированного N,N-диметилтриптамина. В частности, в настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль

при этом соотношение дейтерия:протия в соединении больше, чем соотношение, встречающееся в природе в водороде; каждый R^1 независимо выбран из H и D; R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ; R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ; и каждый 2H независимо выбран из H и D. Также предложены способы синтеза соединений по настоящему изобретению и способы применения таких композиций для лечения психических или неврологических расстройств, таких как большое депрессивное расстройство.

A1

202293451

202293451

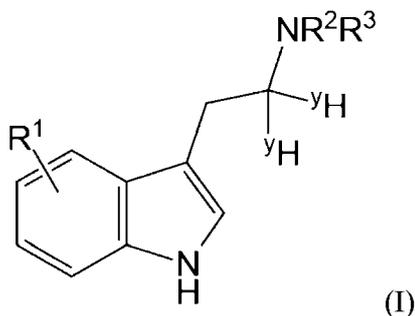
A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИЛИ ЧАСТИЧНО ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ N,N-ДИМЕТИЛТРИПТАМИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предложено дейтерированное N,N-диметилтриптаминовое соединение или множество дейтерированных N,N-диметилтриптаминовых соединений для применения в терапии, выбранное из N,N-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-N,N-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-N,N-диметилтриптаминовых соединений и фармацевтически приемлемых солей этих соединений, причем дейтерированное N,N-диметилтриптаминовое соединение предпочтительно имеет увеличенный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения недейтерированного N,N-диметилтриптамина.

В частности, в настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль;



при этом соотношение дейтерий:протий в соединении больше, чем соотношение, встречающееся в природе в водороде;

20 каждый R¹ независимо выбран из H и D;

R² выбран из CH₃ и CD₃;

R³ выбран из CH₃ и CD₃; и

каждый ²H независимо выбран из H и D.

Также предложены способы синтеза соединений по настоящему изобретению и способы применения таких композиций для лечения психических или неврологических расстройств, таких как большое депрессивное расстройство.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

N,N-диметилтриптамиин (ДМТ) также обладает терапевтической ценностью как галлюциногенное вещество короткого действия, однако продолжительность его действия (менее 20 минут) настолько коротка, что ограничивает эффективную терапию. Протоколы введения были разработаны для продления иммерсивного галлюциногенного состояния ДМТ (Gallimore and Strassman (2016), *A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psychedelic experience*, *Frontiers in Pharmacology*, **7**:211). Тем не менее, эти протоколы несут риск токсического накопления у пациентов, которые плохо метаболизируют ДМТ (для дальнейшего обсуждения см. Strassman *et al* (1994), *Dose response study of N,N-dimethyltryptamine in humans*, *Arch Gen Psychiatry* **51**, 85).

$\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамиин проявляет кинетический изотопный эффект, который обуславливает существенное различие его фармакокинетического профиля *in vivo* по сравнению с *N,N*-диметилтриптамиином. Известно, что замещение водорода дейтерием в углеродном центре sp^3 приводит к «кинетическому изотопному эффекту» из-за разницы в силе связи между связью СН и CD. Впервые продемонстрировано в 1982 г. (Barker *et al.* (1982), *Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra-deutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection*, *Biochemical Pharmacology*, **31**(15), 2513-2516), период полувыведения $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамиина в мозге грызунов свидетельствует о том, что введение только $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамиина удерживает пациента в ДМТ-состоянии дольше, чем это необходимо с терапевтической точки зрения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

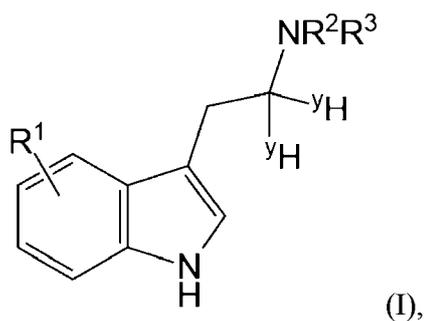
Настоящее изобретение частично основано на способности применять знания о кинетическом изотопном эффекте, проявляемом $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамиином, для контролируемой модификации фармакокинетического профиля *N,N*-диметилтриптамиина, что обеспечивает более гибкое терапевтическое применение. В

частности, путем обеспечения отдельных композиций лекарственного вещества, содержащих дейтерированные аналоги *N,N*-диметилтриптамина, в частности, *N,N*-диметилтриптамин, содержащий по меньшей мере один атом дейтерия в альфа-положении (т.е. присоединенный к атому углерода, к которому присоединен диметиламино-фрагмент), в настоящем изобретении предложены композиции и способы, которые позволяют точно подобранной однократной дозе поддерживать пациента в состоянии полной диссоциации от внешнего мира, именуемого в настоящем документе «ДМТ-состояние», в течение терапевтически оптимальной продолжительности, не полагаясь на протоколы инфузий или комбинированную терапию ингибиторами моноаминоксидазы в клинике. В настоящем изобретении предложено клинически применимое решение, которое уменьшает клиническую сложность и увеличивает клиническую гибкость при проведении терапии с использованием ДМТ.

Кроме того, авторы настоящего изобретения наблюдали количественную взаимосвязь между степенью дейтерирования и отношением Н:Д вводимого восстанавливающего агента в синтетических способах, раскрытых в настоящем документе, и эффектом на потенцирование (т.е. увеличение) периода полувыведения исходного вещества. Такой технический эффект можно использовать для количественного повышения точности, с которой могут быть получены дейтерированные композиции *N,N*-диметилтриптамина (то есть выделенные дейтерий-содержащие *N,N*-диметилтриптаминовые соединения или композиции, содержащие более одного типа соединения, выбранного из *N,N*-диметилтриптамина и его дейтерированных аналогов, в частности дейтерированных в альфа-положениях и/или *N,N*-диметильных положениях, или их фармацевтически приемлемых солей).

Таким образом, с точки зрения первого аспекта в настоящем изобретении предложено дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или множество дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений для применения в терапии, выбранное из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α -протиио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и фармацевтически приемлемых солей этих соединений, причем дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение предпочтительно имеет увеличенный период полувыведения по сравнению с периодом полувыведения недейтерированного *N,N*-диметилтриптамина.

С точки зрения второго аспекта в настоящем изобретении предложено дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение формулы (I) для применения в терапии:



при этом соотношение дейтерий:протий в соединении больше, чем соотношение,
5 встречающееся в природе в водороде:

каждый R^1 независимо выбран из H и D;

R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ;

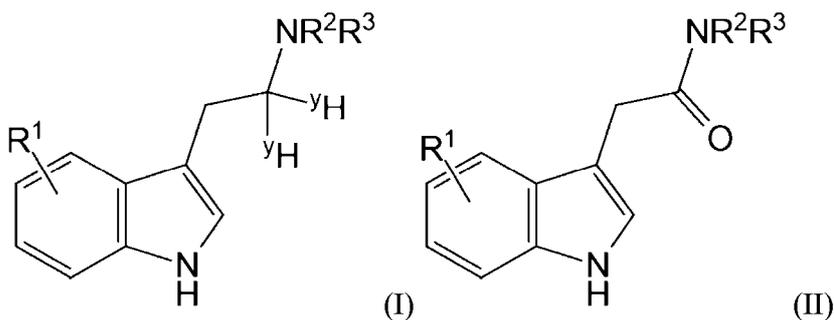
R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ;

каждый yH независимо выбран из H и D.

10 или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных вариантах осуществления второго аспекта каждый R^1 представляет собой H. В основных вариантах осуществления второго аспекта оба yH представляют собой D. Во вторичных вариантах осуществления второго аспекта оба R^2 и R^3 представляют собой CD_3 .

15 С точки зрения третьего аспекта в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которое можно получить способом синтеза, включающим взаимодействие соединения формулы (II) с $LiAlH_4$ и/или $LiAlD_4$,



20 причем R^1 выбран из H и D;

R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ;

R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ;

и каждый yH независимо выбран из H и D.

25 С точки зрения четвертого аспекта в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или композицию, как определено

в соответствии с любым из аспектов с первого по третий, в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

5 С точки зрения пятого аспекта в настоящем изобретении предложено соединение или композиция, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, для применения в способе психотерапии с помощью галлюциногенных веществ.

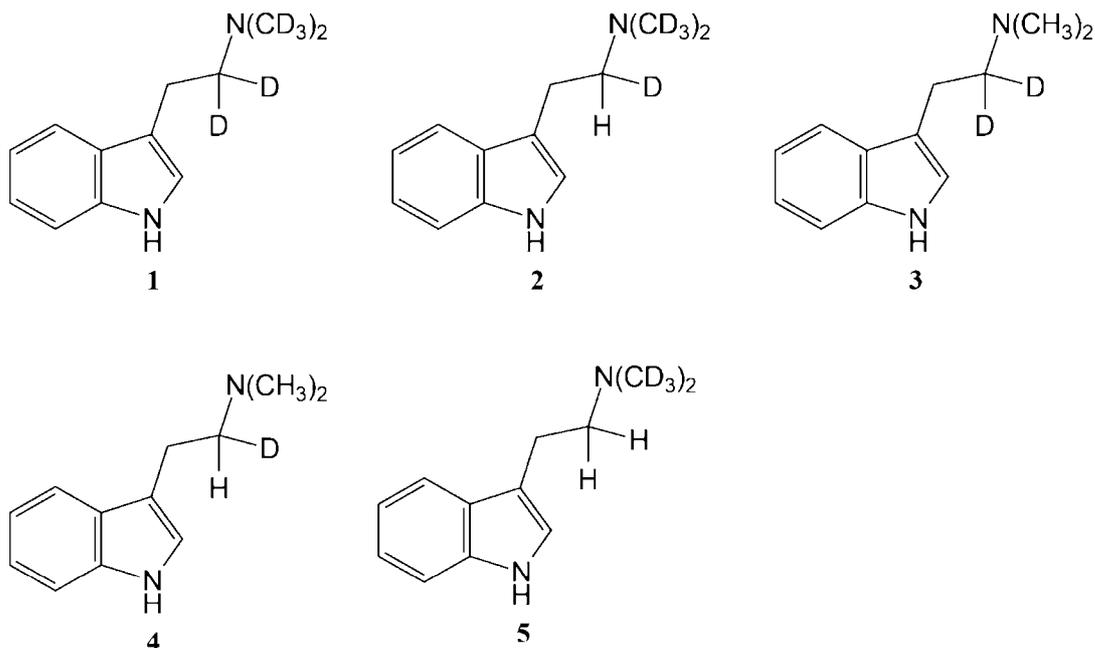
С точки зрения шестого аспекта в настоящем изобретении предложено соединение или композиция, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый, для применения в способе лечения неврологического расстройства или психологического расстройства у пациента.

10 С точки зрения седьмого аспекта настоящем изобретении предложен способ лечения неврологического расстройства или психологического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, определенных в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый.

15 С точки зрения восьмого аспекта в настоящем изобретении предложено применение соединения или композиции, как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, в производстве лекарственного средства для применения в способе лечения неврологического расстройства или психологического расстройства у пациента.

20 С точки зрения девятого аспекта в настоящем изобретении предложен способ получения соединения в соответствии с любым из аспектов изобретения с первого по третий, включающий приведение дейтерированного или нейтетерированного 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида в контакт с восстанавливающим агентом, состоящим по существу из алюмогидрида лития и/или алюмодейтерида лития.

С точки зрения десятого аспекта в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из соединений **1-5**, или его фармацевтически приемлемая соль.



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

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг. 1 изображен предсказанный фармакокинетический профиль частично дейтерированного ДМТ по сравнению с недейтерированным ДМТ и полностью дейтерированным ДМТ. Предсказанная А) концентрация в плазме и В) концентрация в ткани головного мозга, демонстрирующая увеличенный период полувыведения частично дейтерированного ДМТ. Заштрихованная область изображает концентрации в местах воздействия (> 60 нг/мл), которые воспринимаются как полная диссоциация от внешнего мира, именуемая «ДМТ-состоянием».

На Фиг. 2 представлены расчетные периоды полувыведения *in vitro* для ДМТ и 6 содержащих дейтерированные вещества композиций, описанных в Примере 1. А) Линейный регрессионный анализ. Значение r^2 для периода полувыведения составляет 0,754; где было обнаружено, что наклон значительно отличается от нуля, $p = 0,01$. В) Период полувыведения дейтерированных аналогов в виде процентного изменения по сравнению с (недейтерированным) ДМТ (пунктирная линия).

Фиг. 3 Собственный клиренс *in vitro* для ДМТ и 6 дейтерий-содержащих композиций, описанных в Примере 1. А) Линейный регрессионный анализ. Значение r^2 для собственного клиренса составляет 0,7648; где было обнаружено, что наклон значительно отличается от нуля, $p = 0,01$. В) Собственный клиренс дейтерированных аналогов в виде процентного изменения по сравнению с (недейтерированным) ДМТ (пунктирная линия).

Фиг. 4 Собственный клиренс *in vitro* (A) и период полувыведения (B) ДМТ (SPL026) и 6 различных смесей D₂-дейтерированных аналогов SPL028 в гепатоцитах человека с комбинацией ингибиторов MAO-A/B и без нее, как описано в разделе «Примеры» ниже.

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании один или более аспектов изобретения могут быть объединены с одним или несколькими признаками, приведенными в описании, чтобы определить отдельные варианты осуществления изобретения.

Ссылки, приведенные в настоящем документе, на единственное число существительного охватывают множественное число существительного и наоборот, если контекст не подразумевает иное.

Во всем настоящем описании слово «содержать» или варианты, такие как "содержит" или "содержащий" будет пониматься как подразумевающий включение указанного элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий, но не исключение любого другого элемента, целого числа или стадии, или группы элементов, целых чисел или стадий.

В настоящем изобретении предложено дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение, выбранное из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

Используемый в настоящем документе термин «дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение» означает *N,N*-диметилтриптаминовое соединение, содержащее дейтерий в большем количестве, чем обычно встречается в водороде (примерно 1,6%). Используемый в настоящем документе термин «недейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение» означает *N,N*-диметилтриптаминовое соединение, содержащее дейтерий в равном или меньшем количестве, чем обычно встречается в водороде.

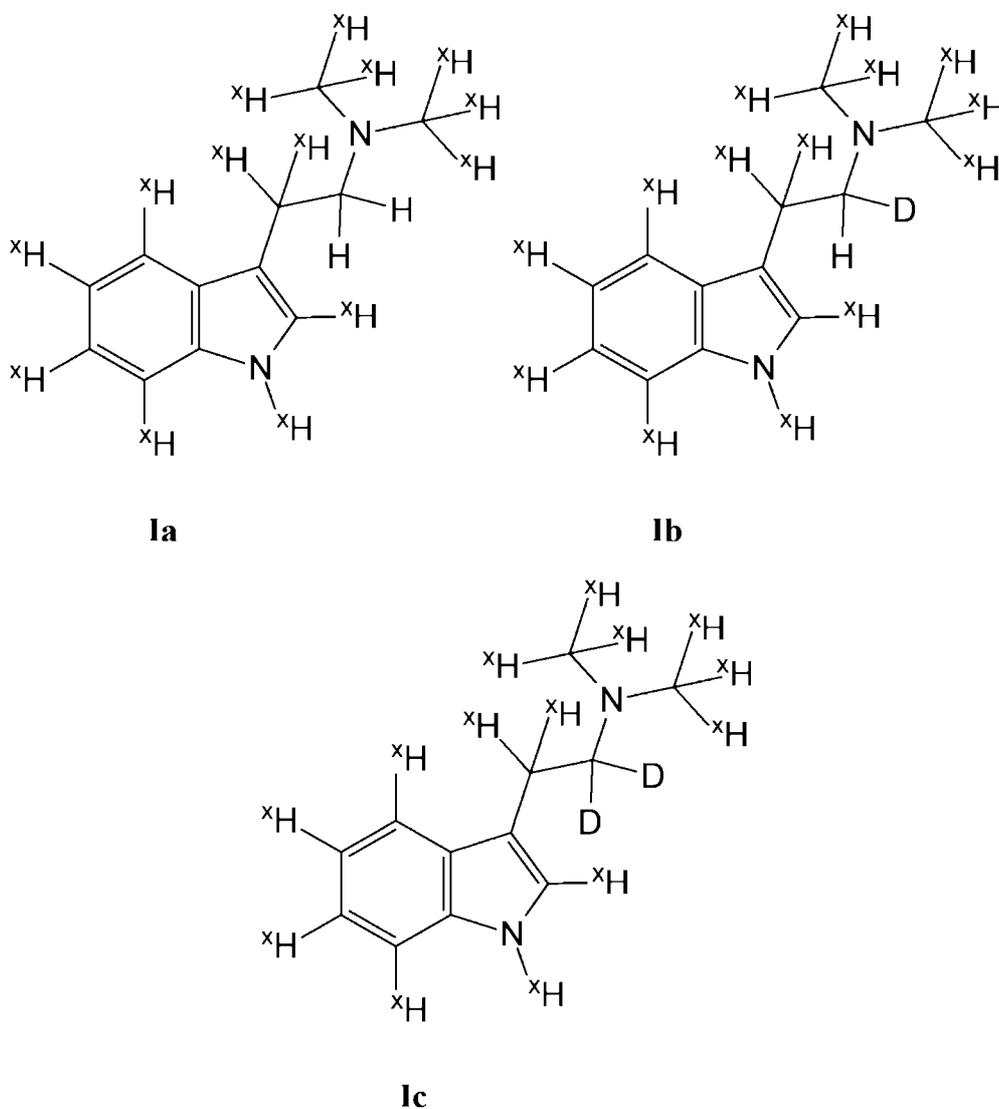
Используемый в настоящем документе термин *N,N*-диметилтриптаминовые соединения означает соединение формулы Ia, в котором каждый ^xH независимо выбран из протия (H) и дейтерия (D). Например, *N,N*-диметилтриптаминовые соединения могут содержать 0, 1 или 2 атома дейтерия в β -положении. Во избежание сомнений, изобретение не охватывает соединения формулы Ia, где каждый ^xH представляет собой H.

Используемый в настоящем документе термин α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения означает соединение формулы Ib, в котором каждый

^xH независимо выбран из протия (H) и дейтерия (D). Например, α -протийо, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения могут содержать 0, 1 или 2 атома дейтерия в β -положении.

Используемый в настоящем документе термин α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения означает соединение формулы Ic, в котором каждый ^xH независимо выбран из протия (H) и дейтерия (D). Например, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения могут содержать 0, 1 или 2 атома дейтерия в β -положении.

Атом протия (H) представляет собой атом водорода с нулевым числом нейтронов.
Атом дейтерия (D) представляет собой атом водорода с одним нейтроном.



Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют первичный кинетический изотопный эффект, когда один или два атома дейтерия расположены на альфа-углероде *N,N*-диметилтриптаминового соединения.

Этот первичный кинетический изотопный эффект в наибольшей степени проявляется у α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и в меньшей степени у α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, так что кратное изменение периода полувыведения α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминового соединения по сравнению с аналогичным *N,N*-диметилтриптаминовым соединением примерно вдвое меньше, чем у аналогичного α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминового соединения.

Композиции, содержащие смеси двух или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, могут быть использованы для получения терапевтического преимущества первичного кинетического изотопного эффекта в различной степени.

Соответственно, в настоящем изобретении предложена композиция, включающая два или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют вторичный кинетический изотопный эффект, когда *N,N*-диметильные группы дейтерированы. Когда такие *N,N*-диметильные группы содержат один или более атомов дейтерия, а альфа-положение также является моно- или дидейтерированным, вторичный кинетический изотопный эффект синергичен с первичным кинетическим изотопным эффектом, вызывая более чем 14-кратное увеличение периода полувыведения по сравнению с недейтерированным *N,N*-диметилтриптамином (см. пример 3).

N,N-диметилтриптамиин и все его дейтерированные аналоги свободно образуют аддитивные соли с анионными противоионами. Во всем описании *N,N*-диметилтриптаминового соединения (в частности, *N,N*-диметилтриптаминовые, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые и α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения) в равной степени относится к любой фармацевтически приемлемой соли, например фумаратной соли.

Обычно для получения солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, *N,N*-диметилтриптаминовых соединений можно использовать кислотные реагенты. Примеры подходящих кислотных реагентов выбраны из группы, состоящей из фумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, малеиновой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты и глюконовой кислоты. Часто,

при применении в форме солей, *N,N*-диметилтриптаминовые соединения, в частности, в виде соединений согласно настоящему изобретению, в композициях согласно настоящему изобретению или иным образом используемых в соответствии с различными аспектами настоящего изобретения и их вариантами осуществления, представляют собой фумаратные, гидрохлоридные, тартратные или цитратные соли, в частности фумаратные соли.

Соединения согласно первому аспекту изобретения, а также соединения согласно второму и третьему (и другим, если это уместно) аспектам изобретения могут, таким образом, присутствовать в форме свободного основания или соли (такой как соли, описанные в настоящем документе), необязательно в виде их сольватов (например, гидратов).

В вариантах осуществления первого аспекта предложена композиция, содержащая 2% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 5% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 10% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 15% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 20% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 25% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 30% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 50% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 60% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит 75% или более по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 90% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных

вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 95% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 96% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 97% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 98% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 99% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 99,5% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. В предпочтительных вариантах осуществления первого аспекта композиция содержит не более 99,9% по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений.

Соответственно, из вышеизложенного следует, что согласно конкретным вариантам осуществления первого аспекта изобретения, в частности тем вариантам осуществления, которые обсуждаются в следующих восьми абзацах, композиция содержит от 2% до 90%, от 2% до 95%, от 2% до 96%, от 2% до 97%, от 2% до 98%, например, от 5% до 90%, от 5% до 95%, от 5% до 96%, от 5% до 97%, от 5% до 98%; от 10% до 90%, от 10% до 95%, от 10% до 96%, от 10% до 97%, от 10% до 98%; от 15% до 90%, от 15% до 95%, от 15% до 96%, от 15% до 97%, от 15% до 98%; от 20% до 90%, от 20% до 95%, от 20% до 96%, от 20% до 97%, от 20% до 98%; от 25% до 90%, от 25% до 95%, от 25% до 96%, от 25% до 97%, от 25% до 98%; от 30% до 90%, от 30% до 95%, от 30% до 96%, от 30% до 97%, от 30% до 98%; от 50% до 90%, от 50% до 95%, от 50% до 96%, от 50% до 97%, от 50% до 98%; от 60% до 90%, от 60% до 95%, от 60% до 96%, от 60% до 97%, от 60% до 98%; или от 75% до 90%, от 75% до 95%, от 75% до 96%, от 75% до 97%, от 75% до 98%, от 75% до 99%, от 90% до 99%, от 90% до 99,9%, от 99% до 99,9%, по массе одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений.

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

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

5 В соответствии с другими предпочтительными вариантами осуществления первого аспекта изобретения композиция содержит до 50% по массе, в расчете на общую массу композиции, одного или более соединений, выбранных из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и их фармацевтически приемлемых солей. Следует понимать, что в таких вариантах осуществления такие композиции могут содержать 2% или более по массе, например, 5% или более, 10% более, 15% более, 20% или более, 25% или более или 30% или более, исходя из общей композиции указанного одного или более соединений.

15 В соответствии с конкретными вариантами осуществления композиции согласно настоящему изобретению, включая все варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включая, помимо прочего, варианты осуществления, содержащие *N,N*-диметилтриптамин, состоят по существу из одного или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина и его дейтерированных аналогов, в частности дейтерированных в альфа-положении, или их фармацевтически приемлемых солей. Под композицией, состоящей в по существу из одного или более соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина и его дейтерированных аналогов, подразумевается, что композиция может содержать дополнительные компоненты (кроме *N,N*-диметилтриптаминовых соединений), но что присутствие этих дополнительных компонентов существенно не повлияет на основные характеристики композиции. В частности, композиции, состоящие в основном из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, не будут содержать существенных количеств других фармацевтически активных веществ (т.е. существенных количеств других лекарственных веществ).

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

30 Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит от 5% до 99,9% по массе дейтерированного *N,N*-диметилтриптаминового соединения, выбранного из α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина.

В одном аспекте изобретения предложена композиция, получаемая восстановлением композиции, получаемой восстановлением 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамида восстанавливающим агентом, состоящим по существу из алюмогидрида лития и/или алюмодейтерида лития. В обоих аспектах восстанавливающий агент может быть растворен или суспендирован в жидкой среде. Как правило, из-за сильной реакционной способности с водой и защитными растворителями, такими как спирты, хотя они и доступны в твердой (порошковой) форме, с алюмогидридом лития (или дейтеридом) часто осуществляют действия в сухих апротонных растворителях, таких как эфиры, часто в инертной атмосфере. Квалифицированный специалист хорошо осведомлен о таких мерах предосторожности и соответствующих протоколах.

Следует понимать, что в настоящем изобретении, таким образом, предложена композиция, которую можно получить восстановлением композиции, содержащей 2-(3-индолил)-*N,N*-диметилацетамид, восстанавливающим агентом, состоящим по существу из алюмогидрида лития и/или алюмодейтерида лития, необязательно растворенным или суспендированным в жидкой среде. В настоящем изобретении также предложена композиция, полученная таким восстановлением или, в более общем смысле, полученная восстановлением в соответствии со вторым или третьим аспектом изобретения.

Также следует понимать, что количества *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, описанные в настоящем описании в отношении композиции по первому аспекту изобретения, можно применять *mutatis mutandis* к композициям по второму и третьему аспектам изобретения.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления указание на то, что восстанавливающий агент состоит в основном из алюмогидрида лития и/или алюмодейтерида лития, означает, что восстанавливающий агент может содержать дополнительные компоненты, но что присутствие этих компонентов не окажет существенного влияния на основные характеристики восстанавливающего агента (в частности, стабильность и склонность к восстановлению).

В соответствии с четвертым аспектом изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию, определенную в соответствии с первым-третьим аспектами изобретения, в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает композицию согласно настоящему изобретению (в соответствии с любым из ее аспектов с первого по третий) в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Подходящие фармацевтические композиции могут быть

приготовлены квалифицированным специалистом с примерами фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включая, но не ограничиваясь ими, те, что описаны в Gennaro *et. al.*, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000 (особенно часть 5: фармацевтическое производство).

5 Подходящие вспомогательные вещества также описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994.

Ожидается, что фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению будут демонстрировать более высокую биодоступность при пероральном приеме по сравнению с недеятельным *N,N*-диметилтриптамином. Соответственно, соединение или композиция согласно настоящему изобретению могут быть спрессованы или иным образом приготовлены в виде твердых дозированных единиц, таких как таблетки, капсулы, таблетки, распадающиеся во рту, тонкие пленки, буккальные пластыри и буккальные таблетки, или могут быть переработаны в капсулы или суппозитории. При приготовлении в виде таблетки, распадающейся во рту, соединение или композиция согласно настоящему изобретению совместимы с платформой Zydis®. Таблетку Zydis® получают путем лиофилизации или сушки из замороженного состояния свободного основания соединения или композиции согласно настоящему изобретению в матрице. Полученный продукт является очень легким. Такие варианты состава содержат частицы, предпочтительно с размером частиц менее 50 мкм, соединения или композиции согласно настоящему изобретению, физически взвешенные в водорастворимой матрице, которую затем лиофилизируют. Приготовленная таким образом таблетка, распадающаяся во рту, быстро растворяется при попадании в рот.

С помощью фармацевтически подходящих жидкостей соединения также могут быть приготовлены в форме раствора, суспензии, эмульсии или в виде спрея. Для изготовления дозированных единиц, включая таблетки, предполагается использование обычных добавок, таких как наполнители, красители, полимерные связующие вещества и т.п. Как правило, можно использовать любую фармацевтически приемлемую добавку.

Подходящие наполнители, с которыми могут быть приготовлены и введены фармацевтические композиции, включают лактозу, крахмал, целлюлозу и их производные и т.п. или их смеси, используемые в подходящих количествах. Для парентерального введения можно использовать водные суспензии, изотонические солевые растворы и стерильные растворы для инъекций, содержащие фармацевтически приемлемые диспергирующие агенты и/или смачивающие агенты, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Для парентерального введения можно использовать водные растворы, изотонические солевые растворы и стерильные растворы для инъекций, содержащие фармацевтически приемлемые диспергирующие агенты и/или смачивающие агенты, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль. Составы, подходящие для ингаляционного, трансдермального, мукозального или трансмембранного введения, содержат свободное основание дейтерированного *N,N*-диметилтриптаминового соединения, обычно с одним или более биосовместимыми вспомогательными веществами. Такие составы обеспечивают более продолжительный терапевтический эффект, чем эквивалентные составы недейтерированного *N,N*-диметилтриптамина.

Таким образом, в одном аспекте изобретения предложен парентеральный состав, содержащий свободное основание одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений совместно с биосовместимым вспомогательным веществом. В предпочтительных вариантах осуществления дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение представляет собой соединение формулы I, где соотношение дейтерия:протио в соединении выше, чем соотношение, встречающееся в природе в водороде; каждый R^1 независимо выбран из H и D; R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ; R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ; и каждый yH независимо выбран из H и D.

Обычно биосовместимое вспомогательное вещество включает растворитель. Предпочтительно растворитель выбран из любого одного или комбинации двух или более из пропиленгликоля, глицерина, полиэтиленгликоля, воды, этанола и триацетина. Для предпочтительных ингаляционных составов растворитель выбран из пропиленгликоля, глицерина и полиэтиленгликоля или их смеси. Предпочтительно растворитель представляет собой смесь пропиленгликоля и глицерина в соотношении примерно от 50:50 до примерно 30:70 по массе. Концентрация свободного основания составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 1000 мг/мл. Предпочтительно биосовместимое вспомогательное вещество включает агент, маскирующий вкус.

В предпочтительных вариантах осуществления состав имеет содержание кислорода менее 2 ppm. В вариантах осуществления состав хранится в контейнере, приспособленном для предотвращения проникновения ультрафиолетового света.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению в комбинации с упаковочным материалом, подходящим для композиции, причем упаковочный материал включает инструкции по применению фармацевтической композиции.

Композиции согласно настоящему изобретению подходят для терапии и могут быть введены нуждающемуся в этом пациенту. Используемый в настоящем документе термин «пациент» предпочтительно относится к пациенту-человеку, но может также относиться к домашнему млекопитающему. Этот термин не распространяется на лабораторных млекопитающих.

В соответствии с шестым аспектом изобретения предложена композиция, определенная в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, для применения в способе лечения психического расстройства или неврологического расстройства у пациента. В седьмом аспекте изобретения предложен способ лечения психического расстройства или неврологического расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, определенной в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый, и в восьмом аспекте предложено применение композиции как определено в соответствии с любым из аспектов с первого по четвертый при производстве лекарственного средства для применения в способе лечения психического расстройства или неврологического расстройства у пациента. В вариантах осуществления с шестого по восьмой аспектов настоящего изобретения психическое или неврологическое расстройство выбрано из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) шизофренического расстройства, (iv) шизотипического расстройства, (v) тревожного расстройства, (vi) злоупотребления психоактивными веществами, (vii) волевого расстройства и (viii) расстройства, связанного с повреждением головного мозга.

Используемый в настоящем документе термин «психиатрическое расстройство» представляет собой клинически значимый поведенческий или психологический синдром или паттерн, который возникает у индивидуума и связан с текущим дистрессом (например, болезненным симптомом) или инвалидностью (т. е. нарушением в одной или более важных областях функционирования) или со значительно повышенным риском смерти, боли, инвалидности или серьезной потери свободы.

Используемый в настоящем документе термин «неврологическое расстройство» означает заболевание центральной и периферической нервной системы.

Диагностические критерии психических и неврологических расстройств, упомянутых в настоящем документе, представлены, например, в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «обсессивно-компульсивное расстройство» определяется наличием либо obsessions либо compulsions, но обычно и того, и другого. Симптомы могут вызывать значительные функциональные нарушения и/или

дистресс. Обсессия определяется как нежелательная навязчивая мысль, образ или побуждение, которое неоднократно появляется в сознании человека. Компульсии — это повторяющиеся действия или психические действия, которые человек побужден выполнять. Как правило, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) проявляется в виде одной или более обсессий, которые приводят к принятию компульсивного состояния. Например, обсессия, связанная с микробами, может вызвать навязчивое желание производить уборку. Компульсия может быть либо явной и наблюдаемой другими, например, проверка того, заперта ли дверь, либо скрытым умственным действием, которое невозможно наблюдать, например, повторением определенной фразы в уме.

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

Используемый в настоящем документе термин «большое депрессивное расстройство» (БДР, также именуемый большой депрессией или клинической депрессией) определяется как наличие пяти или более из следующих симптомов в течение двухнедельного или более периода (также именуемого в настоящем документе как «большой депрессивный эпизод») большую часть дня, почти каждый день:

- депрессивное настроение, такое как чувство грусти, опустошенности или плаксивости (у детей и подростков депрессивное настроение может проявляться в виде постоянной раздражительности);
- значительно сниженный интерес или отсутствие удовольствия от всех или большинства видов деятельности;
- значительная потеря массы тела при отсутствии диеты, увеличение массы тела или снижение или повышение аппетита (у детей отсутствие ожидаемой прибавки массы тела);
- бессонница или повышенное желание спать;
- либо беспокойство, либо замедленное поведение, которое могут наблюдать окружающие;
- усталость или потеря энергии;
- чувство бесполезности или чрезмерной или неуместной вины;
- проблемы с принятием решений или проблемы с мышлением или концентрацией внимания;
- повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве или попытка самоубийства.

По меньшей мере, одним из симптомов должно быть либо подавленное настроение, либо потеря интереса или удовольствия.

Стойкое депрессивное расстройство, также известное как дистимия, определяется как наличие у пациента следующих двух признаков:

5 А. подавленное настроение большую часть времени почти каждый день в течение не менее двух лет. У детей и подростков может быть раздражительное настроение, а временные рамки — не менее года.

В. Во время депрессии человек испытывает как минимум два из следующих симптомов:

- 10 • Либо переедание, либо отсутствие аппетита.
- Слишком много спит или испытывает трудности со сном.
- Усталость, недостаток энергии.
- Плохая самооценка.
- Трудности с концентрацией или принятием решений.

15 Используемый в настоящем документе термин «резистентная к лечению депрессия» описывает БДР, при котором не удается достичь адекватного ответа на адекватное лечение со стандартной терапией ухода.

 Используемый в настоящем документе термин «биполярное расстройство», также известное как маниакально-депрессивный психоз, представляет собой расстройство, 20 которое вызывает необычные сдвиги в настроении, энергии, уровнях активности и способности выполнять повседневные задачи.

 Существуют две определенные подкатегории биполярного расстройства; все они связаны с явными изменениями настроения, энергии и уровня активности. Эти настроения варьируются от периодов чрезвычайно «повышенного», приподнятого и энергичного 25 поведения (известных как маниакальные эпизоды, определение которых приводится ниже) до очень грустных, «подавленных» или безнадежных периодов (известных как депрессивные эпизоды). Менее тяжелые маниакальные периоды известны как гипоманиакальные эпизоды.

 Биполярное расстройство I типа — определяется маниакальными эпизодами, 30 которые длятся не менее 7 дней, или маниакальными симптомами, которые настолько серьезны, что человеку требуется немедленная госпитализация. Обычно также возникают депрессивные эпизоды, обычно длящиеся не менее 2 недель. Возможны также эпизоды депрессии со смешанными признаками (одновременное наличие депрессивных и маниакальных симптомов).

Биполярное расстройство II типа определяется набором депрессивных эпизодов и гипоманиакальных эпизодов, но не полноценными маниакальными эпизодами, описанными выше.

5 Используемый в настоящем документе термин «биполярная депрессия» определяется как индивидуум, который испытывает депрессивные симптомы с предшествующим или сопутствующим эпизодом маниакальных симптомов, но не соответствует клиническим критериям биполярного расстройства.

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

15 Термин «генерализованное тревожное расстройство» (ГТР) в контексте настоящего описания означает хроническое расстройство, характеризующееся продолжительной тревогой, которая не сосредоточена на каком-либо одном объекте или ситуации. Страдающие ГТР испытывают неспецифический постоянный страх и тревогу, чрезмерно озабочены повседневными делами. ГТР характеризуется хроническим чрезмерным беспокойством, сопровождающимся тремя или более из следующих симптомов: беспокойство, утомляемость, проблемы с концентрацией внимания, раздражительность, мышечное напряжение и нарушение сна.

20 «Фобия» определяется как постоянный страх перед объектом или ситуацией, для избегания которой пострадавший пойдет на многое, обычно несоразмерное реальной опасности. Если объекта или ситуации, вызывающих страх, нельзя полностью избежать, пострадавший будет переносить их с выраженным дистрессом и значительной помехой социальной или профессиональной деятельности.

25 Пациент, страдающий «паническим расстройством», определяется как человек, который переживает один или более коротких приступов (также называемых паническими атаками) сильного ужаса и опасения, часто сопровождающихся тремором, дрожью, спутанностью сознания, головокружением, тошнотой и/или затрудненным дыханием. Паническая атака определяется как страх или дискомфорт, который возникает внезапно и достигает пика менее чем за десять минут.

30 «Социальное тревожное расстройство» определяется как сильный страх и избегание негативного общественного внимания, публичного смущения, унижения или социального взаимодействия. Социальная тревожность часто проявляется специфическими физическими симптомами, включая покраснение, потливость и трудности с речью.

35 «Посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР) — это тревожное расстройство, возникающее в результате травматического опыта. Посттравматический

стресс может возникнуть в результате экстремальной ситуации, такой как боевые действия, стихийное бедствие, изнасилование, ситуации с заложниками, жестокое обращение с детьми, буллинг или даже серьезный несчастный случай. Общие симптомы включают повышенную бдительность, воспоминания, избегающее поведение, тревогу, гнев и депрессию.

Используемый в настоящем документе термин «злоупотребление психоактивными веществами» означает планомерное употребление наркотика, при котором потребитель употребляет вещество в количествах или способами, которые вредны для него самого или других.

Используемый в настоящем документе термин «волевое расстройство» относится к расстройству, которое включает в себя в качестве симптома снижение мотивации к инициированию и выполнению самонаправленной целенаправленной деятельности.

Используемый в настоящем документе термин «расстройство с повреждением головного мозга» относится к повреждению головного мозга, которое происходит после рождения и не является врожденным, дегенеративным или наследственным. Термин охватывает черепно-мозговую травму, например, в результате автомобильной аварии или спортивной травмы, и приобретенную травму головного мозга, такую как ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт, опухоль головного мозга, менингит или энцефалит.

В предпочтительных вариантах осуществления с шестого по восьмой аспектов настоящего изобретения психическое или неврологическое расстройство выбрано из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) тревожного расстройства, (iv) злоупотребления психоактивными веществами, (v) волевого расстройства и (vi) расстройства, связанного с повреждением головного мозга.

Согласно конкретным вариантам осуществления с шестого по восьмой аспектов настоящего изобретения депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой резистентное к лечению большое депрессивное расстройство.

Композиции, содержащие дейтерированные *N,N*-диметилтриптаминовые соединения согласно настоящему изобретению, могут быть синтезированы в масштабе от грамма до нескольких кг в соответствии со схемой реакции (схема синтеза), представленной на Схеме 1.

Относительные пропорции *N,N*-диметилтриптаминовых соединений по отношению к дейтерированным *N,N*-диметилтриптаминовым соединениям и частично

дейтерированным *N,N*-диметилтриптаминовым соединениям можно регулировать путем изменения соотношения алюмогидрида лития и алюмодейтерида лития в восстанавливающем агенте. Относительные пропорции могут дополнительно варьироваться путем добавления одного или более из *N,N*-диметилтриптамина, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрадейтеро-*N,N*-диметилтриптамина к композициям, описанным выше.

Особым преимуществом настоящего изобретения, в частности, но не ограничиваясь этим, композиций, получаемых в соответствии с его третьим аспектом, и способом его девятого аспекта, является то, что восстановление, описанное в соответствии с этими аспектами изобретения, позволяет получить особенно высокую степень чистоты без необходимости последующей хроматографической очистки (например, колоночной хроматографии), тем самым повышая эффективность, с помощью которой могут быть получены композиции согласно настоящему изобретению. Кроме того, возможность избежать использования хроматографии для достижения высокой степени чистоты делает масштабирование более эффективным и, следовательно, рентабельным.

Идентификация композиций, полученных способами согласно настоящему изобретению, при желании может быть достигнута путем хроматографического разделения компонентов смесей обычными средствами, имеющимися в распоряжении специалиста, в комбинации со спектроскопическим и/или масс-спектрометрическим анализом.

Альтернативные композиции можно получить путем смешивания недейтерированного *N,N*-диметилтриптамина, получаемого по Схеме 1, когда восстанавливающим агентом является исключительно алюмогидрид лития, с дейтерированным *N,N*-диметилтриптаминовым соединением, получаемым по Схеме 1, когда восстанавливающим агентом является исключительно алюмодейтерид лития.

Композиции, описанные выше, могут быть дополнительно модифицированы путем добавления одного или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений. Исходные продукты таких дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений могут быть получены, например, с помощью хроматографического разделения, описанного выше. Таким путем, например, могут быть получены соединения согласно десятому аспекту изобретения.

Хотя идентификация композиций, полученных в результате описанного в настоящем документе восстановления, может быть достигнута путем хроматографического разделения компонентов смесей в комбинации со спектроскопическим и/или масс-спектрометрическим анализом, особое преимущество настоящего изобретения заключается в том, что в соответствии с конкретными вариантами осуществления в этом может и не

быть необходимости. Это связано с тем, что помимо чистоты, достижимой в соответствии с настоящим изобретением, авторы настоящего изобретения, как упоминалось выше, признали, что существует количественная связь между степенью дейтерирования (или, другими словами, количеством или долей дейтерия в *N,N*-диметилтриптаминовых соединениях в композициях согласно настоящему изобретению) и метаболическим периодом полувыведения полученной композиции. Степень дейтерирования можно контролировать с помощью количества дейтерий-содержащего восстанавливающего агента, используемого в способе согласно настоящему изобретению, с помощью которого (в соответствии с конкретными вариантами осуществления) можно получать композиции согласно настоящему изобретению и, таким образом, осуществлять контроль предсказуемым образом через потенцирование метаболического периода полувыведения исходного соединения (нейтетерированного *N,N*-диметилтриптамина).

В частности, как подробно показано в Примере 1 и связанных с ним фигурах 2 и 3, авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что увеличение обогащения дейтерием α -углерода *N,N*-диметилтриптамина повышает метаболическую стабильность, что приводит к снижению клиренса и увеличению периода полувыведения, где существует линейная зависимость между молекулярной массой и периодом полувыведения между 188,3 и 190,3 г на моль, а синергетические первичные и вторичные кинетические изотопные эффекты обеспечивают предсказуемую зависимость между молекулярной массой и периодом полувыведения для соединений и композиций формулы I, где R^1 представляет собой H от 188,3 до 196,3 грамма на моль.

Такие типы композиций представляют собой конкретные варианты осуществления первого аспекта изобретения. В соответствии с этими конкретными вариантами осуществления композиция состоит по существу из двух или трех соединений, выбранных из *N,N*-диметилтриптамина, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, причем композиция необязательно имеет форму фармацевтически приемлемой соли, где средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188,28 до 190,28.

В соответствии с дополнительными конкретными аспектами композиция состоит по существу из одного, двух или трех соединений, выбранных из *N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 5), α -протио, α -дейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 2) и α,α -дидейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 1), причем указанные соединения необязательно находятся в форме фармацевтически приемлемой соли, где молекулярная

масса или средняя молекулярная масса *N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро) диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина, присутствующих в композиции, составляет от 188,9 до 196,3. В предпочтительных вариантах осуществления этого аспекта композиция состоит по существу из одного соединения, выбранного из *N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 5), предпочтительно α -протио, α -дейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 2) и более предпочтительно α,α -дидейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптами (Соединение 1) в порядке повышения метаболической стабильности.

Используемый в настоящем документе термин «средняя молекулярная масса» означает средневзвешенную молекулярную массу *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, соединений α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, измеренную соответствующим методом масс-спектропии, например LC-MS SIM (мониторинг выбранных ионов), без учета какого-либо вклада массы в результате образования фармацевтически приемлемых солей, где это применимо.

Следует понимать, что получение композиций с такими конкретными средними молекулярными массами может быть достигнуто специалистами в данной области техники с помощью представленных в настоящем документе идей, в частности, путем регулирования относительных пропорций алюмогидрида лития: алюмодейтерида лития, используемых на стадии 2, при изменении уровня дейтерирования в альфа-положении и путем регулирования относительных пропорций диметиламина:дейтерированного диметиламина, используемых на стадии 1 при варьировании уровня дейтерирования по *N,N*-диметильному положению.

В этом контексте, указание, что композиция состоит в основном из смеси *N,N*-диметилтриптамина и одного или обоих из α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, означает, что композиция может содержать дополнительные компоненты к ним, но что присутствие таких дополнительных компонентов не окажет существенного влияния на основные характеристики композиции.

В частности, композиция не будет содержать существенных количеств других фармацевтически активных соединений, включая другие *N,N*-диметилтриптаминовые соединения. Таким образом, существенные количества других дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, в частности β -протио, β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и β,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, таких как β -протио, β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые и β,β -дидейтеро-

N,N-диметилтриптаминовые и β -протио, β -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения и β,β -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовые соединения, имеющие соответственно один или два атома дейтерия вместо атомов водорода в положении α , отсутствуют в композициях таких вариантов осуществления.

5 Другими словами, и в качестве альтернативы, композиции в соответствии с одним конкретным вариантом осуществления представляют собой лекарственное вещество, содержащее биологически активный ингредиент, состоящий по существу из одного или более из *N,N*-диметилтриптамина, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, где биологически активный ингредиент имеет
10 среднюю молекулярную массу от 188,3 до 190,3, и где соединения, входящие в состав лекарственного вещества, необязательно находятся в форме фармацевтически приемлемой соли. Композиции в соответствии со вторым конкретным вариантом осуществления содержат биологически активный ингредиент, состоящий по существу из одного или более из *N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 5), α -протио, α -дейтеро-*N,N*-
15 бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 2) и α,α -дидейтеро-*N,N*-бис(тридейтеро)диметилтриптамина (Соединение 1), где биологически активный ингредиент имеет среднюю молекулярную массу от 188,9 до 196,3, и где лекарственное вещество необязательно находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

20 Следует понимать, что композиции в соответствии с этими конкретными вариантами осуществления содержат одно или более α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений в количествах, превышающих обнаруживаемые в изотопно-необогащенном *N,N*-диметилтриптаmine. Также будет понятно, что чем выше доля α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых
25 соединений в этих конкретных вариантах осуществления, тем выше средняя молекулярная масса композиции.

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

В соответствии с еще более конкретными вариантами осуществления конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, включая композиции, в которых средняя молекулярная масса *N,N*-диметилтриптамина, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамина и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамина, присутствующих в
35 композиции, составляет от 188,9 до 189,7, соединения, содержащиеся в композиции,

необязательно находятся в форме фармацевтически приемлемой соли, под которой следует понимать, что *N,N*-диметилтриптамин, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамин и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамин, присутствующие в композиции, присутствуют в форме фармацевтически приемлемой соли. Такие соли могут представлять собой такие, как
5 описано в настоящем документе в другом месте, и, в соответствии с еще более конкретными вариантами осуществления, композиция находится в форме фумаратной соли.

Способы, с помощью которых могут быть получены соединения формулы I, описаны ниже и подходят для получения соединений формулы I высокой чистоты. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль имеет чистоту от 99% до 100% по данным ВЭЖХ, например чистоту от
10 99,5% до 100% по данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль имеет чистоту от 99,9% до 100% по данным ВЭЖХ, например чистоту от 99,95% до 100% по данным ВЭЖХ.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль демонстрирует два или меньше пиков примесей по
15 данным ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль демонстрирует пики примесей по данным ВЭЖХ, ни один из пиков примесей не превышает 0,2%. В некоторых вариантах осуществления ни один пик примеси по данным ВЭЖХ не превышает 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I находится в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая соль часто включает
20 соединение формулы I и подходящую кислоту. Соединение формулы I обычно протонируется в положении $-N(R^2R^3)_2$, образуя $-[NHR^2R^3]^+$, и полученному положительному заряду противостоит анион.

P. H. Stahl и C. G. Wermuth представили обзор фармацевтических солей и содержащихся в них кислот в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Кислоты, описанные в этом обзоре, являются
25 подходящими компонентами фармацевтически приемлемой соли формулы I.

В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой любую кислоту, выбранную из группы, состоящей из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной
30 кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты, глюконовой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфокислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой
35 кислоты, бензолсульфокислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты, камфор-10-

сульфо кислоты, декановой кислоты, гексановой кислоты, октановой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфокислоты, этансульфокислоты, муравьиной кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, изомасляной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфокислоты, нафталин-1,5-дисульфокислоты, нафталин-2-сульфокислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, пмаовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты (-L), салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты.

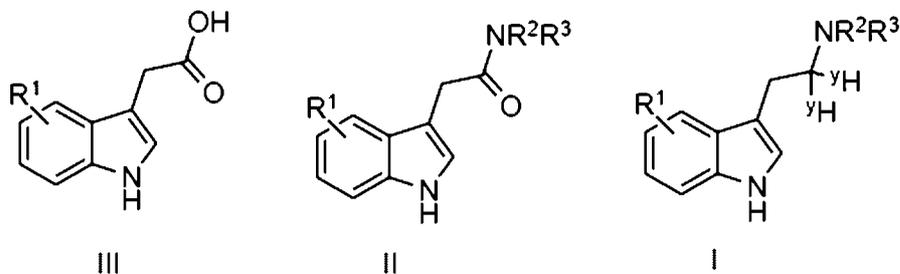
Часто кислота представляет собой любую кислоту, выбранную из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты и хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фумаровую кислоту, т.е. фармацевтически приемлемая соль представляет собой фумаратную соль.

Также в настоящем документе раскрыт синтетический способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Способ включает стадию 2 и необязательно стадию 1, где стадия 1 включает:

(i) взаимодействие соединения формулы III с двумя или более связующими агентами с получением активированного соединения;

(ii) взаимодействие активированного соединения с амином, имеющим формулу $(R^2)_2NH$, с получением соединения формулы II;

и где стадия 2 включает взаимодействие соединения формулы II с $LiAlD_4$ или $LiAlH_4$ и $LiAlD_4$,



где:

каждый R^1 независимо выбран из H и D;

R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ;
 R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ;
каждый 1H независимо выбран из H и D .

5 Во избежание сомнений, варианты осуществления, относящиеся к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по первому аспекту изобретения, также применимы *mutatis mutandis* к соединению формулы I (и, следовательно, к соединениям формул III и II) синтетического способа.

10 Синтетический способ позволяет избежать использования проблематичного оксалилхлорида и использует соединения формулы III, которые могут быть получены из производных ауксина. Высококачественные и чистые ауксины формулы III коммерчески доступны в больших масштабах и/или могут быть легко синтезированы с помощью синтеза Фишера, синтеза Бартоли, синтеза Яппа-Клингемана или синтеза Ларока (см., например, M. B. Smith and J. March, 2020, *March's Advanced Organic Chemistry*, 8th edition, Wiley, New Jersey). Этот способ является эффективным, масштабируемым, совместимым с Текущей
15 Надлежащей Производственной Практикой (cGMP) и подходит для производства соединений формулы I высокой чистоты. Например, этот способ подходит для производства соединений формулы I в масштабах партии от 1 г до 100 кг и подходит для получения соединений формулы I с чистотой >99,9% и общим выходом 65% и более.

20 Соединение формулы II получают при взаимодействии соединения формулы III с двумя или более связующими агентами с получением активированного соединения и при взаимодействии активированного соединения с амином, имеющим формулу R^2R^3NH . Не желая быть связанными теорией, понятно, что атом азота амина связывается с атомом углерода карбонила формулы III, что приводит к образованию соединения формулы II. Во избежание сомнений R^2 и R^3 группы формул II и I являются производными от групп R^2 и R^3 амина. Таким образом, как описано выше, R^2 и R^3 формул II и I независимо выбраны из CH_3 и CD_3 .

30 Соединение формулы I получают при взаимодействии соединения формулы II с $LiAlD_4$ или $LiAlH_4$ и $LiAlD_4$. Не желая быть связанными теорией, следует понимать, что ионы гидрида или дейтерида, обеспечиваемые $LiAlD_4$ или $LiAlH_4$ и $LiAlD_4$, связываются с атомом углерода карбонила формулы II, что приводит к образованию соединения формулы I. Во избежание сомнений, группы 1H формулы I происходят от ионов гидрида или дейтерида, обеспечиваемых $LiAlD_4$ или $LiAlH_4$ и $LiAlD_4$.

Как описано выше, способ включает стадию 1 и стадию 2. Стадия 1 включает:

35 (i) взаимодействие соединения формулы III с двумя или более связующими агентами с получением активированного соединения; и

(ii) взаимодействие активированного соединения с амином, имеющим формулу R^2R^3NH , с получением соединения формулы II.

Термин «связующий агент» относится к агенту, который облегчает химическую реакцию между амином и карбоновой кислотой. Два или более связующих агентов могут включать агент, активирующий карбоновую кислоту, т.е. агент, который реагирует с фрагментом карбоновой кислоты формулы III с образованием соединения, включающего активированный фрагмент, полученный из исходного фрагмента карбоновой кислоты, который с большей вероятностью будет реагировать с амином, чем исходный фрагмент карбоновой кислоты.

Активированное соединение представляет собой продукт реакции между соединением формулы III и двумя или более связующими агентами. Когда два или более связующих агента содержат активирующие карбоновую кислоту агенты, активированное соединение содержит активированный фрагмент, полученный из исходного фрагмента карбоновой кислоты формулы III, который с большей вероятностью будет реагировать с амином, чем исходный фрагмент карбоновой кислоты.

Два или более связующих агентов могут включать агент, активирующий карбоновую кислоту. Два или более связующих агентов могут включать аддитивный связующий агент.

Аддитивный связующий агент (также называемый здесь «аддитив») представляет собой агент, который повышает реакционную способность связующего агента. Аддитив может представлять собой соединение, способное вступать в реакцию с продуктом реакции формулы III и связующим агентом (продукт представляет собой соединение, содержащее активированную часть) с получением соединения, включающего еще более активированный фрагмент, которое с большей вероятностью будет реагировать с амином, чем исходный активированный фрагмент.

Аддитив может быть способен вступать в реакцию с продуктом реакции формулы III и связующим агентом (продукт представляет собой соединение, содержащее активированную часть) с получением активированного соединения, включающего еще более активированный фрагмент, которое с большей вероятностью будет реагировать с амином, чем исходный активированный фрагмент.

Часто два или более связующих агентов включают активирующий карбоновую кислоту агент и аддитивный связующий агент.

По меньшей мере один из двух или более связующих агентов может быть выбран из группы, состоящей из карбодиимидных связующих агентов, фосфониевых связующих агентов и 3-(диэтокси-фосфорилокси)-1,2,3-бензо[d]триазин-4(3H)-она (DEPBT),

например, карбодиимидный связующий агент или фосфониевый связующий агент. По меньшей мере, один из двух или более связующих агентов может представлять собой карбодиимидный связующий агент.

Карбодиимидный связующий агент представляет собой связующий агент, который
5 содержит карбодиимидную группу $R'-N=C=NR''$, где R' и R'' представляют собой гидрокарбильные группы, необязательно замещенные гетероатомами, выбранными из азота, серы и кислорода, обычно азота. Часто R' и R'' независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_5 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкиламино и морфолино C_1 - C_6 алкила. Часто C_1 - C_6 алкил представляет собой C_3 алкил, C_5 - C_6 циклоалкил представляет собой циклогексил, C_1 -
10 C_6 алкиламино представляет собой диметиламинопропил и/или морфолино C_1 - C_6 алкил представляет собой морфолиноэтил.

Карбодиимидный связующий агент может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC), (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC) и 1-циклогексил-(2-
15 морфолиноэтил)карбодиимид мето-п-толуолсульфоната (CMCT). Карбодиимидный связующий агент может представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC). Часто карбодиимидным связующим агентом является N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC), обычно в виде
20 гидрохлоридной соли (EDC.HCl). Особенно предпочтительными являются EDC или EDC.HCl, поскольку они нетоксичны и хорошо растворимы в воде, что способствует их практически полному удалению на стадиях обработки и промывки на Стадии 1.

Фосфониевый связующий агент включает катион фосфония и противоион, обычно анион гексафторфосфата. Катион фосфония может иметь формулу $[PR^a_3R^b]^+$, где R^a
25 представляет собой ди(C_1 - C_6)алкиламино или пирролидинил, а R^b представляет собой галоген или гидрокарбильную группу, необязательно замещенную атомами азота и/или кислорода. Часто R^b представляет собой бром, бензотриазол-1-илокси или 7-аза-бензотриазол-1-илокси.

Фосфониевый связующий агент представлять собой любой, выбранный из группы, состоящей из бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)-фосфония гексафторфосфата (ВОР), бром-трипирролидино-фосфония гексафторфосфата (PyBrOP), бензотриазол-1-
30 илокси-трипирролидино-фосфония гексафторфосфата (PyВОР), 7-аза-бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP) и этилциано(гидроксиимино)ацетато- O_2 три-(1-пирролидинил)-фосфония гексафторфосфата (PyOxim).
35

По меньшей мере, один из двух или более связующих агентов может представлять собой аддитивный связующий агент, выбранный из группы, состоящей из 1-гидроксибензотриазола (HOBt), гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (HOObt), N-гидроксисукцинимида (HOSu), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt), этил 2-циано-2-(гидроксимино)ацетата (Oxuma Pure), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP), N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимида (HONB), 6-хлор-1-гидроксибензотриазола (6-Cl-HOBt), 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазина (HODhbt), 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-5-азабензо-1,2,3-триазена (HODhat) и 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-5-азепин бензо-1,3-диазинов (HODhad).

По меньшей мере, один из двух или более связующих агентов может представлять собой аддитивный связующий агент, выбранный из группы, состоящей из 1-гидроксибензотриазола (HOBt), гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (HOObt), N-гидроксисукцинимида (HOSu), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt), этил 2-циано-2-(гидроксимино)ацетата (Oxuma Pure) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP).

По меньшей мере, один из двух или более связующих агентов может представлять собой аддитивный связующий агент, который представляет собой 1-гидроксибензотриазол.

Два или более связующих агентов могут состоять из связующего агента и аддитивного связующего агента, где связующий агент и аддитивный связующий агент могут быть такими, как описано в приведенных выше вариантах осуществления.

Преимуществом использования как связующего агента, так и аддитивного связующего агента является повышенная скорость образования соединений формулы II из соединений формулы III и амина, имеющего формулу $(R^2)_2NH$. Кроме того, когда аддитивный связующий агент используется вместе с карбодиимидным связующим агентом, может быть снижена вероятность нежелательных побочных реакций. Например, реакция соединения формулы III с карбодиимидным связующим реагентом, вероятно, приведет к образованию O-ацилизомочевины. Она может подвергаться перегруппировке с образованием N-ацилмочевины, которая является стабильным соединением, с низкой вероятностью вступающим в реакцию с амином. Аддитивные связующие реагенты могут реагировать с O-ацилмочевинной перед перегруппировкой в N-ацилмочевину и обеспечивать получение соединений, которые продолжают реагировать с амином, а не с неактивной N-ацилмочевинной.

Таким образом, два или более связующих агентов могут состоять из карбодиимидного связующего агента и аддитивного связующего агента.

Два или более связующих агентов могут состоять из N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC), обычно в виде гидрохлоридной соли (EDC.HCl), и 1-гидроксисбензотриазола (HOBT).

5 Часто используют избыток связующего агента по отношению к соединению формулы III. Соотношение связующий агент:соединение формулы III может составлять от примерно 1:1 до примерно 3:1, обычно от примерно 1:1 до примерно 2:1 и наиболее типично от примерно 1:1 до примерно 1,5:1.

10 Часто используют избыток аддитивного связующего агента по отношению к соединению формулы III. Иногда соотношение аддитивный связующий агент:соединение формулы III составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1, обычно от примерно 1:1 до примерно 2:1 и наиболее типично от примерно 1:1 до примерно 1,5:1.

15 Когда два или более связующих агентов включают связующий агент и аддитивный связующий агент, можно использовать соотношение связующий агент:соединение формулы III и аддитивный связующий агент:соединение формулы III от примерно 1:1 до примерно 1,5:1.

20 Как описано выше, стадия 1 включает взаимодействие активированного соединения (продукт взаимодействия соединения формулы III с двумя или более связующими агентами) с амином, имеющим формулу R^2R^3NH , с получением соединения формулы II. R^2 и R^3 формул II и I независимо выбраны из CH_3 и CD_3 .

25 Соотношение амин:соединение формулы III, используемое в способе, часто составляет примерно $\geq 1:1$. Иногда соотношение амин:соединение формулы III составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1, обычно от примерно 1:1 до примерно 2:1.

30 Иногда стадия 1 дополнительно включает выделение соединения формулы II. Специалисту в данной области техники известны методы, подходящие для выделения соединения формулы II. Например, соединение формулы II может быть экстрагировано органическим растворителем, таким как дихлорметан или этилацетат, промыто водным раствором, таким как водный щелочной раствор, и сконцентрировано. Для повышения чистоты выделенное соединение формулы II можно перекристаллизовать. Специалисту в данной области техники известны методики, подходящие для перекристаллизации соединений формулы II. Например, соединение формулы II можно растворить в минимальном количестве растворителя при определенной температуре (например, при температуре окружающей среды (например, от 15 до 25 °C) или при повышенных температурах, когда к раствору применяют тепло), и полученный раствор охлаждают, чтобы стимулировать осаждение. В качестве альтернативы или в дополнение к этому объем раствора может быть уменьшен для стимулирования осаждения, например, путем простого

35

выпаривания при температуре и давлении окружающей среды. В качестве альтернативы или дополнительно можно использовать антирастворитель (в котором соединение формулы II менее растворимо, чем в уже присутствующем растворителе).

5 Выделенные соединения формулы II стабильны и могут храниться в виде твердых веществ при температуре окружающей среды, например при температуре примерно 20 °С, на воздухе. Их можно, но не обязательно, хранить в инертных условиях, например, в атмосфере азота или аргона, или при пониженных температурах, например, в холодильнике или морозильной камере.

10 Обычно стадии (i) и (ii) стадии 1 проводят в подходящем растворителе. Специалист в данной области техники может оценить, какие растворители подходят для этих стадий. Примеры подходящих растворителей включают дихлорметан (ДХМ), ацетон, изопропиловый спирт (IPA), изопропилацетат (iPrOAc), трет-бутилметиловый эфир (ТВМЕ), 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ) и этилацетат (EtOAc). В некоторых вариантах осуществления стадии (i) и (ii) стадии 1 проводят в дихлорметане.

15 Стадии (i) и (ii) стадии 1 проводят при подходящей температуре, и специалист в данной области техники может оценить, какие температуры подходят для этих стадий. Часто стадии (i) и (ii) стадии 1 проводят при температурах от примерно 10 °С до примерно 30 °С. В некоторых вариантах осуществления стадии (i) и (ii) стадии 1 проводят при комнатной температуре (примерно 20 °С).

20 Иногда стадия 1 способа включает следующие стадии:

- (1) взаимодействие соединения формулы III и от 1 до 1,5 эквивалентов аддитивного связующего агента и от 1 до 1,5 эквивалентов карбодииимидного связующего агента с получением первой композиции; и
 - (2) приведение первой композиции в контакт с 1-2 эквивалентами амина, имеющего формулу R^2R^3NH , с получением второй композиции.
- 25

Часто в способе используют 1 г или более, например, от 1 г до 100 кг или от 1 г до 1 кг соединения формулы III.

30 Приведение в контакт на стадиях i. и ii. часто проводят в присутствии первого растворителя, например, используя от 5 до 20 объемов первого растворителя. Первый растворитель может быть выбран из любого из дихлорметана (ДХМ), ацетона, изопропилового спирта (IPA), изопропилацетата (iPrOAc), трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ), 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ) и этилацетата (EtOAc). Обычно первым растворителем является ДХМ.

35 Часто стадия i. дополнительно включает перемешивание или встряхивание первой композиции. Первую композицию можно перемешивать или встряхивать в течение по

меньшей мере 30 минут, например, от 30 минут до 3 часов или от 30 минут до 2 часов, предпочтительно, по меньшей мере 1 час, например, от 1 до 3 часов или от 1 до 2 часов. Первую композицию можно поддерживать при температуре от 10°C до 30°C.

5 Амин со стадии ii. часто растворяют в растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ) или эфир, перед приведением в контакт. Амин может присутствовать в растворителе в концентрации примерно 2 М. Как правило, амин со стадии ii. растворяют в ТГФ.

10 Иногда стадия ii. дополнительно включает перемешивание или встряхивание второй композиции. Вторую композицию можно перемешивать или встряхивать в течение по меньшей мере 30 минут, например, от 30 минут до 3 часов или от 30 минут до 2 часов, предпочтительно, по меньшей мере 1 час, например, от 1 до 3 часов или от 1 до 2 часов. Вторую композицию можно поддерживать при температуре от 10°C до 30°C.

15 Стадия ii. может дополнительно включать приведение второй композиции в контакт с водным щелочным раствором с получением третьей композиции, например приведение второй композиции в контакт с от 2 до 10 объемов водного основного раствора, такого как водный раствор, содержащий карбонат калия.

20 Иногда стадия ii. дополнительно включает перемешивание или встряхивание третьей композиции. Третью композицию можно перемешивать или встряхивать в течение по меньшей мере 1 минуты, например, от 1 до 15 минут или от 1 до 10 минут, предпочтительно, по меньшей мере 5 минут, например, от 5 до 15 минут или от 5 до 10 минут. Третью композицию можно поддерживать при температуре от 10°C до 30°C.

Когда третья композиция включает органический и водный компоненты, стадия ii. может дополнительно включать отделение органического компонента от водного компонента. Органический компонент может быть отделен от водного компонента в течение 8 часов после приведения в контакт на стадии i.

25 Иногда стадия 1 способа включает следующие стадии:

- i. добавление в первый сосуд 1 г или более соединения формулы III и от 1 до 1,5 эквивалентов аддитивного связующего агента,
- ii. добавление в первый сосуд от 5 до 20 объемов первого растворителя, выбранного из ДХМ, ацетона, IPA, iPrOAc, TBME, 2-MeTHF и EtOAc,
- 30 iii. добавление в первый сосуд от 1 до 1,5 эквивалентов карбодиимидного связующего агента,
- iv. перемешивание содержимого первого сосуда в течение по меньшей мере 30 минут, предпочтительно по меньшей мере 1 часа (например, от 1 до 2 часов) при температуре от 10°C до 30°C,

- v. добавление в первый сосуд от 1 до 2 эквивалентов амина, имеющего формулу R^2R^3NH , где амин предпочтительно растворяют в эфирном растворителе,
- vi. дальнейшее перемешивание содержимого первого сосуда в течение по меньшей мере 30 минут, предпочтительно по меньшей мере 1 часа (например, от 1 до 2 часов) при температуре от $10^{\circ}C$ до $30^{\circ}C$,
- vii. добавление в первый сосуд от 2 до 10 объемов водного щелочного раствора,
- viii. дальнейшее перемешивание содержимого первого сосуда в течение по меньшей мере 1 минуты, предпочтительно по меньшей мере 5 минут (например, от 5 до 10 минут) при температуре от $10^{\circ}C$ до $30^{\circ}C$,
- ix. обеспечение отделения несмешивающейся органической фракции от водной фракции, при этом органическая фракция содержит соединение формулы II, и
- x. удаление органической фракции, содержащей соединение формулы II,
- при этом стадии i. - x. осуществляют в течение одного 8-часового периода.

Часто первым растворителем является ДХМ.

- 15 Часто амин представляет собой диметиламин. Амин может быть растворен в ТГФ, например, в концентрации 2 М.

Часто водный щелочной раствор содержит карбонат калия.

Иногда стадия 1 способа дополнительно включает следующие стадии:

- xi. сушка органической фракции осушителем, например, осушителем, выбранным из хлорида кальция, сульфата магния и сульфата натрия,
- xii. фильтрация органической фракции,
- xiii. концентрирование органической фракции, например, в вакууме, например, при давлении менее 1 атмосферы,
- xiv. добавление концентрированной органической фракции во второй сосуд,
- xv. добавление от 2 до 10 объемов второго растворителя во второй сосуд, где второй растворитель выбран из IPA, EtOAc, iPrOAc, ацетонитрила (MeCN), TBME, ТГФ, 2-MeTHF и толуола,
- xvi. перемешивание содержимого второго сосуда в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно по меньшей мере 2 часов (например, от 2 до 3 часов) при температуре от $45^{\circ}C$ до $55^{\circ}C$,
- xvii. охлаждение содержимого второго сосуда до температуры от $15^{\circ}C$ до $25^{\circ}C$,
- xviii. фильтрация содержимого второго сосуда с получением фильтрата, где фильтрат содержит соединение формулы II, и
- xix. сушка фильтрата.

Осушитель со стадии xi. обычно представляет собой сульфат магния. Часто растворитель со стадии xv. выбран из ТВМЕ и IPA.

Стадия 2 способа включает взаимодействие соединения формулы II с LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 с получением соединения формулы I. LiAlD_4 или смеси LiAlH_4 и LiAlD_4 могут быть подвергнуты взаимодействию с соединением формулы II. В предпочтительных вариантах осуществления стадия 2 способа включает взаимодействие соединения формулы II со смесью LiAlH_4 и LiAlD_4 . Такие смеси содержат LiAlD_4 и содержат от 0,1 до 99,9% гидрида. Можно использовать смеси от 2% до 98% алюмогидрида лития или от 2% до 98% алюмодейтерида лития. Иногда смеси LiAlH_4 and LiAlD_4 состоят в основном из 98% LiAlD_4 / 2% LiAlH_4 . Иногда такие смеси состоят в основном из 95% LiAlD_4 / 5% LiAlH_4 , 95% LiAlD_4 / 5% LiAlH_4 , 85% LiAlD_4 / 15% LiAlH_4 , 80% LiAlD_4 / 20% LiAlH_4 , 75% LiAlD_4 / 25% LiAlH_4 , 70% LiAlD_4 / 30% LiAlH_4 , 65% LiAlD_4 / 35% LiAlH_4 , 60% LiAlD_4 / 40% LiAlH_4 , 55% LiAlD_4 / 45% LiAlH_4 , 50% LiAlD_4 / 50% LiAlH_4 , 45% LiAlD_4 / 55% LiAlH_4 , 40% LiAlD_4 / 60% LiAlH_4 , 35% LiAlD_4 / 65% LiAlH_4 , 30% LiAlD_4 / 70% LiAlH_4 , 25% LiAlD_4 / 75% LiAlH_4 , 20% LiAlD_4 / 80% LiAlH_4 , 15% LiAlD_4 / 85% LiAlH_4 , 10% LiAlD_4 / 90% LiAlH_4 , 5% LiAlD_4 / 95% LiAlH_4 или 2% LiAlD_4 / 98% LiAlH_4 .

Под смесями LiAlH_4 и LiAlD_4 , состоящими по существу из указанных процентных долей LiAlH_4 и LiAlD_4 , подразумевается, что смесь может содержать дополнительные компоненты (кроме LiAlH_4 и LiAlD_4), но что присутствие этих дополнительных компонентов не окажет существенного влияния на основные характеристики смеси. В частности, смеси, состоящие по существу из LiAlH_4 и LiAlD_4 , не будут содержать существенных количеств агентов, которые вредны для восстановления соединений формулы II с получением соединений формулы I (например, существенных количеств агентов, которые реагируют с LiAlH_4 и LiAlD_4 , соединениями формулы II и/или соединениями формулы I таким образом, что ингибируют восстановление соединений формулы II с получением соединений формулы I).

Количество LiAlH_4 или LiAlD_4 , содержащихся в смесях этих двух веществ, зависит от степени дейтерирования, требуемой в соединении формулы I. Например, когда требуются соединения формулы I, в которых один ^2H представляет собой протий, а другой представляет собой дейтерий, смесь 50% LiAlH_4 и 50% LiAlD_4 может быть предпочтительной. В качестве альтернативы, если требуется смесь соединений формулы I, в которой примерно половина соединений содержит два атома дейтерия в α -положении (т.е. оба ^2H представляют собой дейтерий) и примерно половина соединений содержит один атом дейтерия и один атом протия атома в α -положении (т.е. один ^2H представляет собой

дейтерий, а другой представляет собой протий), может быть предпочтительна смесь 25% LiAlH_4 и 75% LiAlD_4 .

Используемое количество LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 по отношению к соединению формулы II часто составляет $\leq 1:1$. Во избежание сомнений соотношения LiAlD_4 или LiAlH_4 по отношению к соединению формулы II относятся к общему количеству LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 , используемому по отношению к количеству соединения II. Иногда соотношение LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 :соединение формулы II составляет от 0,5:1 до 1:1, например от 0,8:1 до 1:1. Обычно соотношение LiAlH_4 и/или LiAlD_4 :соединение формулы II составляет 0,9:1.

Обычно стадию 2 способа проводят в подходящем растворителе. Специалист в данной области техники может оценить, какие растворители подходят для стадии 2. Примеры подходящих растворителей включают простые эфиры, такие как ТГФ и диэтиловый эфир. Часто стадию 2 проводят в ТГФ.

Часто LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 получают в виде раствора или суспензии LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 в подходящем растворителе, таком как эфир, например, ТГФ или диэтиловый эфир, обычно ТГФ.

Стадию 2 способа проводят при подходящей температуре, и специалист в данной области техники может оценить, какие температуры подходят для этих стадий. Часто 2 стадию проводят при температурах примерно от -5°C до примерно 65°C .

Как правило, стадия 2 дополнительно включает выделение соединения формулы I. Специалисту в данной области техники известны методики, подходящие для выделения соединения формулы I. Например, при гашении реакции (например, водным раствором тартратной соли, такой как сегнетовой соли), соединение формулы I может быть экстрагировано в органический растворитель, такой как простой эфир, например, ТГФ или диэтиловый эфир, промыто водным раствором, таким как водный щелочной раствор, и сконцентрировано. Выделенное соединение формулы I можно перекристаллизовать. Квалифицированному специалисту в данной области техники известны методы, которые подходят для перекристаллизации соединения формулы I. Примеры методов перекристаллизации, описанные в отношении перекристаллизации соединения формулы II, применяют *mutatis mutandis* к перекристаллизации соединения формулы I.

Часто в способе используют от примерно 1 г или более, например от примерно 1 г до примерно 100 кг или от примерно 1 г до примерно 1 кг соединения формулы II.

Как правило, стадия 2 способа включает приведение соединения формулы II и от примерно 0,8 до примерно 1 эквивалента в контакт, например, примерно 0,9 эквивалента LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 , с получением первой композиции.

Приведение в контакт обычно проводят в присутствии растворителя, такого как эфир, например ТГФ, или диэтиловый эфир, обычно ТГФ.

5 Часто приведение в контакт включает добавление по каплям LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 к соединению формулы II, где LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 получают в виде раствора или суспензии LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 в подходящем растворителе, таком как эфир, например ТГФ или диэтиловый эфир. LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 могут быть представлены в виде 2,4 М или 2 М раствора или суспензии LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 в ТГФ. Иногда LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 поставляются в виде 2 М раствора или суспензии LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 в ТГФ.

10 Приведение в контакт часто проводят при температурах от примерно -5°C до примерно 65°C .

15 Часто стадия 2 дополнительно включает перемешивание или встряхивание первой композиции. Первую композицию можно перемешивать или встряхивать в течение примерно от 1 часа до примерно 6 часов, обычно в течение примерно 2 часов. Первую композицию можно перемешивать или встряхивать при температуре от примерно 55°C до примерно 65°C . Часто первую композицию перемешивают или встряхивают при температуре от примерно 55°C до примерно 65°C , а затем охлаждают до температуры от примерно 10°C до примерно 30°C .

20 Обычно соединение формулы II приводят в контакт примерно с 0,9 эквивалентами LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 .

Стадия 2 способа согласно настоящему изобретению может включать следующие стадии:

- i. добавление в третий сосуд 1 г или более (например, от 1 г до 1 кг) соединения формулы II,
 - 25 ii. добавление в третий сосуд от 5 до 20 объемов эфирного растворителя,
 - iii. добавление в третий сосуд по каплям в течение не менее 15 минут (например, от 15 до 30 минут) раствора от 0,8 до 1 эквивалента LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 в эфирном растворителе при температуре от -5°C до 65°C ,
 - iv. перемешивание содержимого третьего сосуда при температуре от 55°C до 65°C
 - 30 v. в течение от 1 до 6 часов, предпочтительно 2 часов, и
 - v. охлаждение содержимого третьего сосуда до температуры от 10°C до 30°C ,
- при этом содержимое третьего сосуда содержит соединение формулы I.

Часто эфирным растворителем является ТГФ. Обычно в третий сосуд на стадии iii добавляют 0,9 эквивалента LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 . LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 обычно

добавляют в третий сосуд в виде 2,4 М или 2 М раствора в ТГФ. Иногда LiAlD_4 или LiAlH_4 и LiAlD_4 добавляют в третий сосуд в виде 2 М раствора в ТГФ.

Иногда стадия 2 способа включает в себя обработку, включающую следующие стадии:

- 5 vi. добавление от 5 до 20 объемов водного раствора тартратной соли (например, сегнетовой соли) в четвертый сосуд,
- vii. добавление композиции, содержащей неочищенное соединение формулы I, в течение по меньшей мере 15 минут (например, от 15 минут до 1 часа), предпочтительно по меньшей мере 30 минут (например, от 30 минут до 1 часа) в
- 10 четвертый сосуд при температуре от 15 °С до 25°С, и
- viii. перемешивание содержимого четвертого сосуда при температуре от 15°С до 25°С в течение по меньшей мере 30 минут (например, от 30 минут до 1 часа).

Во избежание сомнений, композиция, содержащая неочищенное соединение формулы I, относится к содержимому третьего сосуда после завершения стадии v. стадии

15 2, описанной выше.

Стадия 2 способа может дополнительно включать стадии:

- ix. обеспечение отделения органической фракции от водной фракции, при этом органическая фракция содержит соединение формулы I,
- x. удаление водной фракции из четвертого сосуда,
- 20 xi. добавление от 5 до 20 объемов солевого раствора в четвертый сосуд,
- xii. перемешивание содержимого четвертого сосуда при температуре от 15°С до 25°С в течение по меньшей мере 5 минут (например, от 5 до 15 минут),
- xiii. удаление органической фракции, содержащей соединение формулы I в виде свободного основания,
- 25 xiv. сушку органической фракции с использованием осушителя, такого как осушитель, выбранный из хлорида кальция, сульфата магния и сульфата натрия,
- xv. фильтрация органической фракции, и
- xvi. концентрирование органической фракции, например, в вакууме, например, при давлении менее 1 атмосферы.

30 Выделенные соединения формулы I (полученные на стадии 2) стабильны и могут храниться в виде твердых веществ при температуре окружающей среды, например при температуре примерно 20 °С, на воздухе. Их можно, но не обязательно, хранить в инертных условиях, например, в атмосфере азота или аргона, или при пониженных температурах, например, в холодильнике или морозильной камере. Иногда соединение формулы I хранят в

растворителе, например растворенным в этаноле. Иногда соединение формулы I хранят в растворителе более 8 часов, обычно более 12 часов.

Как описано выше, соединение формулы I может быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена из соединения формулы I путем взаимодействия с подходящей кислотой. Таким образом, способ может дополнительно включать стадию 3, на которой соединение формулы I взаимодействует с кислотным реагентом с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. Кислотный реагент может быть пригоден для кристаллизации фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

Во избежание сомнений, если реагент указан здесь в виде количества эквивалентов, это относится к молярным эквивалентам соединения формулы III, формулы II или формулы I для реагентов на стадии 1, стадии 2 или стадии 3 соответственно.

Способ синтеза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли часто включает стадию 1, стадию 2 и стадию 3, причем стадия 1 включает:

(i) взаимодействие соединения формулы III с двумя или более связующими агентами с получением активированного соединения;

(ii) взаимодействие активированного соединения с амином, имеющим формулу R^2R^3NH , с получением соединения формулы II; и

(iii) выделение соединения формулы II;

стадия 2 включает взаимодействие соединения формулы II с $LiAlD_4$ или $LiAlH_4$ и $LiAlD_4$; и

стадия 3 включает стадию взаимодействия соединения формулы I с кислотным реагентом, подходящим для кристаллизации фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

Иногда используют соотношение кислотный реагент:соединение формулы I $\geq 1:1$. Часто соотношение кислотный реагент:соединение формулы I составляет 1:1.

Обычно стадию 3 способа проводят в подходящем растворителе. Специалист в данной области техники может оценить, какие растворители подходят для стадии 3. Примеры подходящих растворителей включают этанол, IPA, *i*PrOAc и MeCN. Стадию 3 часто проводят в этаноле.

Стадию 3 способа согласно настоящему изобретению проводят при подходящей температуре, и специалист в данной области техники может оценить, какие температуры подходят для этих стадий.

Стадия 3 способа часто включает приведение соединения формулы I в контакт с кислотным реагентом с получением первой композиции. Часто приведение в контакт на

стадии 3 проводят при температуре от 70 до 100 °С, например, от 70 до 90 °С или от 70 до 80 °С. Иногда приведение в контакт на стадии 3 проводят при температуре примерно 75 °С.

5 Часто стадия 3 дополнительно включает выделение фармацевтически приемлемой соли формулы I. Специалисту в данной области техники известны методики, подходящие для выделения такого соединения. Например, когда соединение растворено в суспензии, его можно отделить от некоторых других компонентов суспензии посредством фильтрации, такой как горячая фильтрация. Фармацевтически приемлемую соль формулы I можно осаждать из фильтрата. Специалисту в данной области техники известны способы стимулирования осаждения соединения из раствора, такие как охлаждение раствора, 10 концентрирование раствора и/или добавление в раствор кристаллической формы соединения для стимулирования зародышеобразования и роста дополнительных кристаллов соединения из раствора (т.е. затравки). Фармацевтически приемлемая соль формулы I может быть перекристаллизована. Квалифицированному специалисту в данной области техники известны методы, которые подходят для перекристаллизации фармацевтически приемлемой соли формулы I. Примеры методов перекристаллизации, описанные в отношении перекристаллизации соединения формулы II, применяют *mutatis mutandis* к перекристаллизации фармацевтически приемлемой соли формулы I. 15

Стадия 3 способа может включать стадии:

- 20 i. добавление в пятый сосуд по меньшей мере одного эквивалента кислотного реагента, пригодного для кристаллизации фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I,
- ii. растворение соединения формулы I в виде свободного основания в 5-20 объемах растворителя, такого как растворитель, выбранный из этанола, IPA, iPrOAc и MeCN, и добавление раствора в пятый реакционный сосуд,
- 25 iii. перемешивание содержимого пятого сосуда при температуре выше 72°C (например, от 72 °С до 90 °С),
- iv. фильтрация содержимого пятого сосуда,
- v. добавление фильтрата в шестой сосуд и охлаждение содержимого до температуры от 67 °С до 73 °С,
- 30 vi. необязательно добавление затравки в шестой сосуд в виде кристаллической формы фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I,
- vii. перемешивание содержимого шестого сосуда при температуре от 67 °С до 73 °С в течение по меньшей мере 30 минут (например, от 30 минут до 1 часа),
- viii. охлаждение содержимого шестого сосуда до температуры от -5 °С до 5 °С со 35 скоростью от 2 °С до 8 °С в час, и

ix. фильтрация содержимого шестого сосуда с получением фильтрационного осадка, содержащего фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I.

5 Часто растворитель со стадии ii. представляет собой этанол. Часто скорость охлаждения на стадии viii. составляет 5 °C в час.

Как описано выше, фармацевтически приемлемая соль часто включает соединение формулы I и подходящую кислоту. Кислоты, перечисленные выше в качестве подходящих компонентов фармацевтически приемлемых солей изобретения, применяют *mutatis mutandis* к кислотным реагентам стадии 3 способа.

10 Часто кислотным реагентом является любой реагент, выбранный из фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты и хлористоводородной кислоты, например, фумаровая кислота.

15 Описанный в настоящем документе синтетический способ особенно подходит для получения терапевтических дейтерированных замещенных диалкилтриптаминов, так как в этом способе используется значительно меньше LiAlD₄, чем в других способах синтеза, известных в данной области техники, поскольку способ заменяет дейтерий в альфа-положении, но не в бета-положении. LiAlD₄ является одним из самых дорогих и сложных в производстве реагентов в этом синтезе. Кроме того, раскрытые в настоящем документе оптимизированные способы снижают требования к LiAlD₄ или LiAlH₄ и LiAlD₄, например, с 2 эквивалентов до 0,9 эквивалента, что повышает экономическую эффективность производства дейтерированных соединений формулы I. Ввиду этого, соединения формулы I дешевле в производстве с помощью описанного в настоящем документе синтетического способа, чем известные дейтерированные аналоги, которые обычно дейтерированы как в альфа-, так и в бета-положении.

25 Описанный в настоящем документе синтетический способ является эффективным; соединения формулы I могут быть получены с общим выходом от 50% до 100%, например, от 60% до 100% или от 65% до 100%.

30 Каждая патентная и непатентная ссылка, на которую имеется ссылка в настоящем документе, настоящим включена посредством ссылки во всей ее полноте, как если бы все содержание каждой ссылки было изложено в настоящем документе во всей своей полноте.

Настоящее изобретение можно более глубоко понять со ссылкой на следующие неограничивающие примеры:

Пример 1

В первом примере авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что первичный кинетический изотопный эффект, обеспечиваемый *N,N*-диметилтриптамином при обогащении одним или двумя дейтериями в альфа-положении, проявляет линейную зависимость между средней молекулярной массой и периодом полувыведения в анализах гепатоцитов человека.

Использование гепатоцитов человека для оценки собственного клиренса *in vitro* смесей аналогов дейтерированного ДМТ по сравнению с ДМТ

Определение собственного клиренса *in vitro* является ценной моделью для прогнозирования печеночного клиренса *in vivo*. Печень является основным органом метаболизма лекарственных средств в организме, содержащим ферменты, метаболизирующие лекарственные средства как фазы I, так и фазы II, которые присутствуют в интактной клетке.

Синтез образцов

220,9 г *N,N*-ДМТ (в виде свободного основания) получали в виде фумарата *N,N*-ДМТ с использованием химии, изображенной на Схеме 1. Дополнительные 4-6 г шести частично дейтерированных смесей также получали с использованием модифицированных условий.

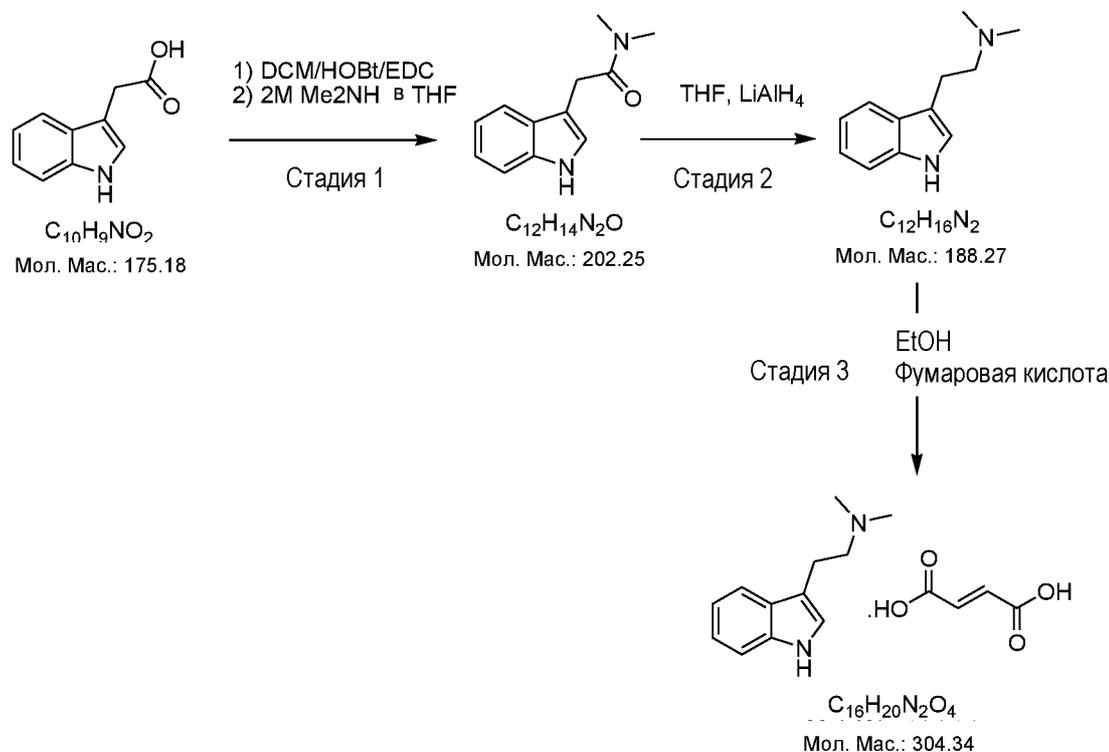


Схема 1

Синтез ДМТ

Стадия 1: связывание индол-3-уксусной кислоты и диметиламина

В 5-литровый сосуд в атмосфере N_2 загружали индол-3-уксусную кислоту (257,0 г, 1,467 моль), гидроксibenзотриазол (НОВt, ~20% влажн.) (297,3 г, 1,760 моль) и дихлорметан (2313 мл) с получением суспензии молочно-белого цвета. Затем частями загружали гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC.HCl, 337,5 г, 1,760 моль) в течение 5 минут при 16-22°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, после чего по каплям в течение 20 минут загружали 2М диметиламин в ТГФ (1100 мл, 2,200 моль) при 20-30°C. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, где ВЭЖХ показала 1,1% индол-3-уксусной кислоты и 98,1% целевого продукта, обозначенного как Стадия 1). Затем в реакционную смесь добавляли 10% K_2CO_3 (1285 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли, и верхний водный слой экстрагировали дихлорметаном (643 мл x 2). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (643 мл). Затем органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C. Получали 303,1 г неочищенного продукта Стадии 1 в виде почти белого липкого твердого вещества. Затем неочищенный материал подвергали суспендированию в *трет*-бутилметилом эфире (ТВМЕ, 2570 мл) при 50°C в течение 2 часов перед охлаждением до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали ТВМЕ (514 мл x 2). Осадок на фильтре затем сушили в вакууме при 50°C, получая Стадию 1 266,2 г (выход = 90%) в виде почти белого твердого вещества с чистотой 98,5% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

Стадия 2: получение ДМТ

В 5-литровый сосуд в атмосфере азота загружали Стадию 1 (272,5 г, 1,347 моль) и тетрагидрофуран (ТГФ, 1363 мл) с получением почти белой суспензии. Затем по каплям загружали 2,4 М $LiAlH_4$ в ТГФ (505,3 мл, 1,213 моль) в течение 35 минут при 20-56 °C с получением раствора янтарного цвета. Раствор нагревали до 60 °C в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ показывала наличие продукта Стадии 1 ND, целевого продукта, обозначенного как Стадия 2, 92,5%), примеси 1 (2,6%), примеси 2 (1,9%). Полную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем добавляли по каплям к раствору 25%-ной сегнетовой соли (водн.) (2725 мл) в течение 30 минут при 20-30 °C. Полученную молочно-белую суспензию перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа, после чего слои разделяли, и верхний органический слой промывали насыщенным раствором соли (681 мл). Затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме

при 45 °С. Полученное неочищенное масло подвергали азеотропной перегонке из этанола (545 мл x 2). Получали 234,6 г (выход=92%) продукта Стадии 2 с чистотой 95,0% по ВЭЖХ и >95% по ЯМР.

5 Стадия 3а (i)-(iii): получение затравочных кристаллов фумарата ДМТ.

(i) Продукт стадии 2 (100 мг) помещали в 8 объемов изопропилацетата и нагревали до 50 °С перед загрузкой фумаровой кислоты (1 эквивалент) в виде раствора в этаноле. Затем колбу оставляли созреть при 50°С в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, получая белую суспензию.
10 Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°С, получая 161 мг продукта (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,5%, а с помощью ЯМР как >95%.

(ii) При замене изопропилацетата изопропиловым спиртом в способе (i) получали белую суспензию после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества выделяли фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°С, получая 168 мг продукта
15 (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,8%, а с помощью ЯМР как >95%.

При замене изопропилацетата тетрагидрофураном в способе (i) получали белую суспензию после перемешивания в течение ночи. Твердые вещества выделяли
20 фильтрованием и сушили в течение 4 часов при 50°С, получая 161 мг продукта (выход >99%). Чистота согласно ВЭЖХ была определена как 99,4%, а с помощью ЯМР как >95%.

Анализ порошковой рентгеновской дифракции показал, что продукты каждого из способов с 9i) по (iii) были одинаковыми, что было обозначено как Образец А.

25 Стадия 3б: получение фумарата ДМТ

В 5-литровую колбу с фланцем в атмосфере азота загружали фумаровую кислоту (152,7 г, 1,315 моль) и продукт Стадии 2 (248,2 г, 1,315 моль) в виде раствора в этаноле (2928 мл). Смесь нагревали до 75 °С с получением темно-коричневого раствора. Раствор отфильтровывали в предварительно нагретый (80 °С) 5-литровый сосуд с рубашкой. Затем
30 раствор охлаждали до 70 °С и засевали Образцом А (0,1 масс. %), затравке позволяли созреть в течение 30 минут перед охлаждением до 0 °С со скоростью 5 °С/час. После перемешивания в течение дополнительных 4 часов при 0 °С смесь фильтровали и промывали холодным этанолом (496 мл x 2), а затем сушили при 50 °С в течение ночи. Получали 312,4 г (выход=78%) продукта Стадии 3 с чистотой 99,9% по ВЭЖХ и >95% по
35 ЯМР. XRPD: Образец А.

Синтез дейтерированных смесей соединений ДМТ

Применяли модифицированный синтез на стадии 2 с использованием твердых смесей $\text{LiAlH}_4/\text{LiAlD}_4$ с использованием 1,8 эквивалента $\text{LiAlH}_4/\text{LiAlD}_4$ по сравнению с 0,9 эквивалента с использованием процесса, описанного выше для недейтерированного ДМТ.

5 Пример синтеза композиции дейтерированного (1:1 LiAlH_4 : LiAlD_4) ДМТ: В трехгорлую колбу на 250 мл в атмосфере азота загружали LiAlH_4 (1,013 г, 26,7 ммоль), LiAlD_4 (1,120 г, 26,7 ммоль) и ТГФ (100 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут, после чего частями загружали продукт стадии 1 (6 г, 29,666 ммоль) в течение 15 минут при 20-40°C. Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником (66°C) в течение 10 2 часов, при этом ВЭЖХ показала, что продукта стадии 1 не осталось. Смесь охлаждали до 0°C и гасили 25% сегнетовой солью Рошели (водн.) (120 мл) в течение 30 минут при температуре <30°C. Полученную молочную суспензию перемешивали в течение 1 часа, а затем оставляли для разделения. Нижний водный слой удаляли, а верхний органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл). Затем органические слои сушили 15 над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 4,3 г сырого материала. Затем неочищенный продукт помещали в этанол (52 мл) и добавляли фумаровую кислоту (2,66 г, 22,917 ммоль) перед нагреванием до 75°C. Полученному раствору давали остыть до температуры окружающей среды в течение ночи перед дальнейшим охлаждением до 0-5°C в течение 1 часа. Твердые вещества отделяли фильтрованием и промывали холодным 20 этанолом (6,5 мл x 2). Осадок на фильтре сушили при 50°C в течение ночи с получением 5,7 г (выход=63%) продукта с чистотой 99,9% по данным ВЭЖХ и >95% по данным ЯМР.

№ ($\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$)	Загрузка	Получение (выход)	Чистота по ВЭЖХ	Чистота по ЯМР	% Дейтерирования		
					D ₀	D ₁	D ₂
SPL028i (0:1)	5г	5,3г (65%)	99,7%	>95%	0,7%	2,7%	96,6%
SPL028ii (1:1)	6г	5,699г (63%)	99,9%	>95%	30,0%	48,3%	21,7%
SPL028iii (1:2)	5г	4,206г (52%)	99,9%	>95%	16,5%	46,8%	36,8%
SPL028iv (1:3)	5г	5,558г (68%)	99,8%	>95%	9,3%	41,5%	49,2%
PSL028v (2:1)	5г	4,218г (52%)	99,9%	>95%	47,5%	41,3%	11,2%
SPL028vi (3:1)	5г	5,0г (62%)	99,4%	>95%	57,5%	35,3%	7,4%

Таблица 1

Собственный клиренс дейтерированных соединений и композиций ДМТ *in vitro*

Собственный клиренс гепатоцитов человека

5 Определение собственного клиренса (CL_{int}) *in vitro* является ценной моделью для прогнозирования клиренса *in vivo*. Печень содержит ферменты фазы I и фазы II, метаболизирующие лекарственные средства, которые присутствуют в интактной клетке и, таким образом, представляют собой ценную модель для изучения метаболизма лекарственных средств. В частности, CL_{int} в гепатоцитах является мерой способности соединения подвергаться метаболизму и может быть связан с печеночным клиренсом *in vivo*, принимая также во внимание связывание с белками плазмы и кровотока в печени.

10 Следовательно, CL_{int} можно использовать в качестве показателя относительной метаболической стабильности соединений и сравнивать с другими субстратами внешних зондов. Кроме того, измерение CL_{int} *in vitro*, где известно, что печеночный метаболический клиренс является проблемой, может быть полезным средством понимания различного фармакокинетического поведения соединений *in vivo*.

15

Способ проведения анализа

Гепатоциты человека (смесь полов), объединенные от 10 доноров, использовали для исследования собственного клиренса аналогов SPL026 и SL028 *in vitro* в трех отдельных экспериментах:

20

- Первый эксперимент - Гепатоциты человека (смесь полов); 0,545 млн клеток/мл. Конечная концентрация органических веществ - 1,05%, которая состоит из 80,74% MeCN и 19,26% ДМСО
- Второй эксперимент - Гепатоциты человека (смесь полов); 0,427 млн клеток/мл. Конечная концентрация органических веществ - 1%, которая состоит из 84,7% MeCN и 15,3% ДМСО
- Третий эксперимент - Гепатоциты человека (смесь полов); 0,362 млн клеток/мл.

25

Гепатоциты мыши CD-1 (самец)

30

- Конечная концентрация органических веществ - 1%, которая состоит из 84,7% MeCN и 15,3% ДМСО

Подготовка анализа

- Буфер для гепатоцитов готовят в виде 26,2 мМ NaHCO₃, 9 мМ Na HEPES, 2,2 мМ D-фруктозы и DMEM в воде MilliQ.

- Исходные растворы соединения и маркера готовят в концентрации 10 мМ в ДМСО и дополнительно разбавляют до 100-кратной аналитической концентрации в смеси ацетонитрил:ДМСО, 91:9.
- Гепатоциты быстро оттаивают на водяной бане при 37°C, и после оттаивания декантируют в буфер для гепатоцитов. Клетки центрифугируют, и супернатант удаляют перед подсчетом и ресуспендированием при конечной концентрации анализа.

Процедура анализа

Концентрацию 5 мкМ использовали для всех испытуемых соединений, а также контролей суматриптана, серотонина, бензиламина с 2 повторными инкубациями для каждого соединения в каждом эксперименте. Эта концентрация была выбрана для того, чтобы максимизировать отношение сигнал/шум, оставаясь ниже константы Михаэлиса (K_m) для фермента моноаминоксидазы (МАО). В качестве контроля использовали дилтиазем и диклофенак в подтвержденной лабораторией концентрации 1 мкМ.

Гепатоциты добавляют в предварительно нагретые инкубационные пробирки (37°C). Затем в инкубационные пробирки добавляют предварительно приготовленные исходные растворы соединений для анализа в 100-кратной концентрации и тщательно перемешивают. Пробы отбирают в 7 временных точках (2, 4, 8, 15, 30, 45 и 60 минут). В каждый момент времени из инкубации отбирают небольшие аликвоты и гасили 1:4 ледяным подкисленным метанолом или ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт.

Инкубационные пробирки вращательно встряхивают при 37°C на протяжении всего эксперимента.

Стандартные конечные условия инкубации: 1 мкМ соединения в буфере, номинально содержащем ~0,5 миллиона жизнеспособных клеток/мл, ~0,9% (об./об.) ацетонитрила (MeCN) и ~0,1% (об./об.) ДМСО (конкретные концентрации для анализа указаны выше, раздел 2).

Погашенные образцы тщательно перемешивают, и белок осаждают при -20 °C в течение как минимум 12 часов. Образцы затем центрифугируют при 4 °C. Супернатанты переносят на свежий 96-луночный планшет для анализа.

Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС)

Для анализа использовали следующие условия ЖХ-МС/МС:

Прибор: Thermo TSQ Quantiva with Thermo Vanquish UPLC system

Колонка: Luna Omega 2,1x50 мм, 2,6 мкм
 Растворитель А: H₂O + 0,1% муравьиная кислота
 Растворитель В: ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота
 Скорость потока: 0,8 мл/мин
 5 Объем инъекции: 1 мкл
 Температура колонки: 65 °С

Градиент:

10

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

15

Параметры МС:

Напряжение распыления положительных ионов: 4000 В

20 Температура испарителя: 450 °С

Температура ионообменной трубки: 365 °С

Защитный газ: 54

Вспомогательный газ: 17

Продувочный газ: 1

25 Время задержки 8 мс

MRM-переходы:

- D0 = отношение массы к заряду 189,136 > 144,179 (способ определен на основе анализа SPL026)
- 30 • D1 = отношение массы к заряду 190,136 > 59,17 (способ определен на основе анализа SPL028ii)
- D2 = отношение массы к заряду 191,137 > 60,169 (способ определен на основе анализа SPL028i)
- D6 = отношение массы к заряду 195,17 > 64,127
- 35 • D8 = отношение массы к заряду 197,2 > 146,17

MRM-переходы были определены в результате предварительного анализа образцов ДМТ, не содержащих дейтерия (для перехода D0) или высоких уровней дейтерирования D1, D2, D6 или D8 (для переходов D1, D2, D6 и D8 соответственно).

5 Полученный профиль зависимости концентрации от времени затем использовали для расчета собственного клиренса (CL_{int}) и периода полувыведения (t_{1/2}). Для этого площадь пика МС или площадь пика МС/отклик IS каждого анализируемого вещества наносят в натуральном логарифмическом масштабе по оси y в зависимости от времени (мин) отбора проб по оси X. Наклон этой линии представляет собой константу скорости элиминации. Это преобразуется в период полувыведения с помощью -ln(2)/наклон. Собственный клиренс рассчитывают по константе наклона/скорости элиминации по формуле CL_{int} = (-1000*наклон)/плотность клеток в 1Е6 клеток/мл, что дает единицы микролитр/мин/миллион клеток.

15 **Клиренс шести различных смесей аналогов D₂DMT (SPL028i – SPL028vi) с ингибиторами MAO и без них**

Вклад MAO шести различных α,α,-дидейтеро-N,N-диметилтриптаминовых соединений (D₂DMT) исследовали с использованием необратимого комбинированного ингибитора MAO-A/B (100 нМ хлоргилина и 100 нМ депренила/селегилина, добавленных в виде кассеты) путем измерения собственного клиренса *in vitro* с использованием гепатоцитов человека (смеси полов) от 10 доноров (0,545 млн клеток/мл; конечная концентрация органических веществ - 1,05%, состоящая из 80,74% MeCN и 19,26% ДМСО).

Эффект дейтерирования

25 Данные были подогнаны к двум отдельным линейным моделям с использованием линейного регрессионного анализа (однофакторный дисперсионный анализ), который показал, что обогащение дейтерием α-углерода ДМТ линейно снижает собственный клиренс с увеличением процента D₂-дейтерирования по формуле: r²=0,748 и молекулярная масса (MW) с применением формулы: y = MW * 79,5 + 98,8, r²=0,811.

30 96,6% D₂-DMT (SPL028i) показал самое большое изменение в метаболической стабильности, ~ 2-кратное изменение собственного клиренса и периода полувыведения по сравнению с SPL026 в первоначальных исследованиях гепатоцитов (Таблица 3 и Таблица 4). Метаболическая стабильность промежуточных смесей дейтерирования (SPL028ii – SPL028vi) увеличивалась таким образом, который коррелировал с увеличением уровня дейтерирования и молекулярной массы (Таблица 3 и Таблица 4).

			Собственный клиренс (мл/мин/миллион клеток)			
Название соед.	Молекулярная масса	Соотношение дейтерирования (D ₀ :D ₁ : D ₂)	Без ингибиторов	Кратное изменение от SPL026	С ингибиторами	Кратное изменение от SPL026
SPL026	188,27	100:0:0	13,77	1,00	13,24	1,00
SPL028v	188,9098	48:41:11	10,99	1,25	9,51	1,39
SPL028vi	188,9613	57:35:7	13,64	1,01	10,79	1,23
SPL028ii	189,1915	30:48:22	10,46	1,32	8,78	1,51
SPL028ii i	189,6685	17:47:37	9,36	1,47	6,90	1,92
SPL028iv	189,6764	9:42:49	11,14	1,24	7,46	1,77
SPL028i	190,2398	1:3:97	7,15	1,93	7,50	1,77
Бензиламин			16,70		<3,0	
Серотонин			38,60		10,10	

Таблица 3 Собственный клиренс *in vitro* SPL026 и 6 смесей различных D₂-дейтерированных аналогов SPL028 в гепатоцитах человека, подчеркивая кратное изменение собственного клиренса по сравнению с SPL026 для каждого дейтерированного соединения с ингибиторами и без них. Соединения упорядочены по молекулярной массе.

5

Название соед.	Молекулярная масса	Соотношение дейтерирования (D ₀ :D ₁ : D ₂)	Без ингибиторов	Кратное изменение от SPL026	С ингибиторами	Кратное изменение от SPL026
SPL026	188,27	100:0:0	92,39	1,00	96,06	1,00
SPL028v	188,9098	48:41:11	119,61	1,29	135,10	1,41
SPL028vi	188,9613	57:35:7	95,04	1,03	119,62	1,25
SPL028ii	189,1915	30:48:22	125,80	1,36	147,47	1,54
SPL028iii	189,6685	17:47:37	140,43	1,52	189,60	1,97
SPL028iv	189,6764	9:42:49	116,84	1,26	171,17	1,78

SPL028i	190,2398	1:3:97	178,79	1,94	169,75	1,77
Бензилам ин			76,30		460,00	
Серотон ин			33,00		125,70	

Таблица 4 Период полувыведения *in vitro* SPL026 и 6 смесей различных D₂-дейтерированных аналогов SPL028 в гепатоцитах человека, подчеркивая кратное изменение собственного клиренса по сравнению с SPL026 для каждого дейтерированного соединения с ингибиторами и без них. Соединения упорядочены по молекулярной массе.

5

Вклад MAO (см. также Фиг. 4)

Для определения влияния ингибиторов MAO и дейтерирования соединений на собственный клиренс был проведен двухсторонний ANOVA. Выявлено достоверное влияние ингибиторов MAO на собственный клиренс $F(1,6) = 11,42$, $p = 0,0149$, и дейтерирования на собственный клиренс $F(1, 6) = 9,996$, $p = 0,006$.

Было показано, что включение ингибиторов MAO оказывает минимальное влияние на метаболизм SPL026 (ДМТ), что приводит к замедлению собственного клиренса примерно на 4% (Таблица 5). Также было показано, что ингибиторы MAO оказывают небольшое влияние на 96,6% D₂-дейтерированный аналог (SPL028i), у которого в присутствии ингибиторов MAO наблюдался более быстрый собственный клиренс примерно на 5% (Таблица 5). Эти результаты показывают, что ферменты MAO не вносят значительного вклада в метаболизм SPL026 и SPL028i в гепатоцитах печени человека.

Было показано, что ингибиторы MAO оказывают большее ингибирующее действие на собственный клиренс остальных пяти смесей D₂-дейтерированных аналогов (SPL028ii – SPL028vi). Было показано, что для этих пяти соединений ингибирующее действие ингибиторов MAO линейно возрастает с увеличением уровня дейтерирования и молекулярной массы, за исключением SPL028vi (Таблица 3). У 49% D₂-дейтерированного SPL028iv наблюдается наибольшее изменение собственного клиренса (49%) при включении ингибиторов MAO (Таблица 5), тогда как у 36,8% D₂-дейтерированного SPL028iii наблюдается самое большое изменение (примерно в 2 раза) метаболической стабильности относительно к SPL026 в клеточных фракциях с ингибиторами (Таблица 3 и 4).

Название соед.	Молекулярная масса	Соотношение дейтерирования (D ₀ :D ₁ :D ₂)	Собственный клиренс (мл/мин/миллион клеток)			Период полувыведения (мин)		
			Без ингибиторов	С ингибиторами	% изменение	Без ингибиторов	С ингибиторами	% изменение
SPL02 6	188,27	100:0:0	13,77	13,24	-4,00	92,39	96,06	3,82
SPL02 8v	188,9098	48:41:11	10,99	9,51	-15,56	119,61	135,1	11,47
SPL02 8vi	188,9613	57:35:7	13,64	10,79	-26,41	95,04	119,62	20,55
SPL02 8ii	189,1915	30:48:22	10,46	8,78	-19,13	125,8	147,47	14,69
SPL02 8iii	189,6685	17:47:37	9,36	6,9	-35,65	140,43	189,6	25,93
SPL02 8iv	189,6764	9:42:49	11,14	7,46	-49,33	116,84	171,17	31,74
SPL02 8i	190,2398	1:3:97	7,15	7,5	4,67	178,79	169,75	-5,33
Бензил амин			16,7	<3,0	<-450	76,3	460	>83,41
Серотонин			38,6	10,1	- 282,18	33	125,7	73,75

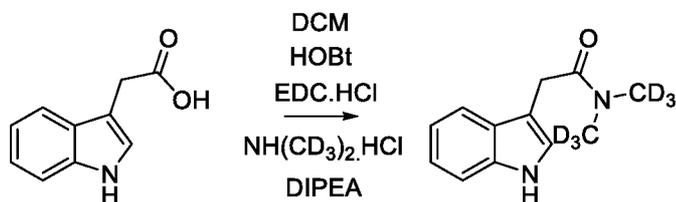
Таблица 5 Собственный клиренс *in vitro* (A) и период полувыведения SPL026 и 6 различных смесей D₂-дейтерированных аналогов SPL028 в гепатоцитах человека с комбинацией ингибиторов MAO-A/B и без нее. Значения процентного изменения (%) представляют собой процентное изменение метаболической стабильности при включении ингибиторов MAO по сравнению с отсутствием ингибиторов, измеренное по собственному клиренсу и периоду полувыведения отдельно. Соединения упорядочены по возрастанию молекулярной массы.

Эти результаты показывают, что увеличение уровня дейтерирования на α-углероде ДМТ снижает метаболизм фермента MAO соединения.

Клиренс шести смесей аналогов D₂DMT (SPL028i – SPL028vi) и одной смеси аналогов D₆-DMT (SPL028vii)

Синтез d₆-DMT: 028vii (Соединение 5)

Стадия 1



5

Молекулярная масса: 175,18

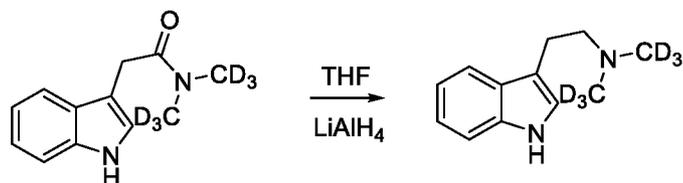
Молекулярная масса: 208,29

EDC.HCl (15,7 г, 81,90 ммоль) добавляли к 3-индолуксусной кислоте (12,0 г, 68,50 ммоль) и HOBT.H₂O (1,16 г, 75,75 ммоль) в ДХМ (108 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (35,6 мл, 205,75 ммоль) и d₆-диметиламин.HCl (9,0 г, 102,76 ммоль) (поддерживая температуру ниже 30°C). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего анализ с помощью ВЭЖХ показал 65,6% продукта с оставшимися 28,9% 3-индолуксусной кислоты. Добавляли DIPEA (11,9 мл, 68,78 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. ВЭЖХ не показала изменений в превращении. Добавляли водный карбонат калия (6,0 г в 54 мл воды), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), затем водным раствором лимонной кислоты (20 масс. %, 50 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали, а полученные твердые вещества суспендировали в ТВМЕ (120 мл) и выделяли фильтрованием. Путем очистки колоночной флэш-хроматографией получали 8,34 г целевого продукта (выход 58%). ¹H ЯМР подтвердил идентичность продукта.

15

20

Стадия 2



Молекулярная масса: 208,29

Молекулярная масса: 194,31

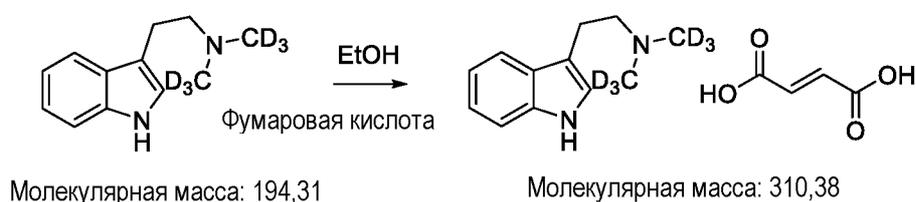
25

LiAlH₄ (1M в ТГФ, 17,3 мл, 17,28 ммоль) добавляли к суспензии со Стадии 1 (4,0 г, 19,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) при <30°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 60-

65°C и перемешивали в течение 2 часов. Анализ ВЭЖХ показал полное израсходование стадии 1 с образованием 97,3% продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водными растворами сегнетовой соли (10 г в 30 мл воды) при <30°C. После перемешивания в течение 1 часа фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ТГФ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали (азеотропная перегонка с этанолом, 20 мл) с получением целевого продукта в виде масла янтарного цвета (3,97 г). ¹H ЯМР подтвердил идентичность продукта и показал, что присутствует 8,5% этанола (без ТГФ), что дает активный выход 3,63 г, 97%.

10

Стадия 3



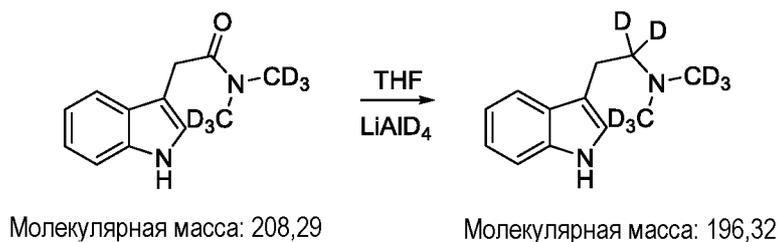
Свободное основание *d*₆-ДМТ (3,6 г активного вещества, 18,53 ммоль) растворяли в этаноле (43 мл) при комнатной температуре. Добавляли фумаровую кислоту (2,15 г, 18,53 ммоль) и раствор нагревали до 75°C (твердые вещества кристаллизовались при нагревании и повторно не растворялись). Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества отделяли фильтрованием, промывали этанолом (2×7 мл) и сушили. Путем дальнейшей сушки в вакуумной печи при 50°C получали желаемую соль *d*₆-ДМТ фумаровой кислоты (4,98 г, 87%).

20

Синтез *d*₈-ДМТ: 028viii (Соединение 1)

Для стадии 1 (связывание 3-индолуксусной кислоты и *d*₆-диметиламина) см. выше

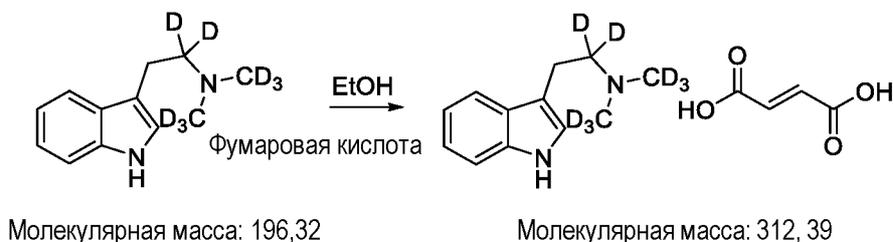
Стадия 2



25

LiAlD₄ (1M в ТГФ, 17,3 мл, 17,28 ммоль) добавляли к суспензии со Стадии 1 (4,0 г, 19,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) при <30°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 60-65°C и перемешивали в течение 2 часов. Анализ ВЭЖХ показал полное израсходование стадии 1 с образованием 97,3% продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водными растворами сегнетовой соли (10 г в 30 мл воды) при <30°C. После перемешивания в течение 1 часа фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ТГФ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали (азеотропная перегонка с этанолом, 20 мл) с получением целевого продукта в виде масла янтарного цвета (4,01 г). ¹H ЯМР подтвердил идентичность продукта и показал, что присутствует 8,6% этанола (без ТГФ), что дает активный выход 3,66 г, 97%.

Стадия 3



Свободное основание соединения 1 (3,6 г активного вещества, 18,53 ммоль) растворяли в этаноле (43 мл) при комнатной температуре. Добавляли фумаровую кислоту (2,15 г, 18,53 ммоль) и раствор нагревали до 75°C (твердые вещества кристаллизовались при нагревании и повторно не растворялись). Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 1 часа. Твердые вещества отделяли фильтрованием, промывали этанолом (2×7 мл) и сушили. Путем дальнейшей сушки в вакуумной печи при 50°C получали желаемое Соединение 1 в виде соли фумаровой кислоты (4,62 г, 81%).

Оценка степени дейтерирования

Это было достигнуто с помощью LCMS-SIM (SIM = мониторинг отдельных ионов), при этом результатом анализа является отдельное количество ионов для каждой массы трех дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений (*N,N*-диметилтриптамин (D0), α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптамин (D1) и α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптамин (D2)) по времени удерживания для *N,N*-диметилтриптамина. Затем из этого подсчета ионов рассчитывали процентное содержание каждого компонента.

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

Параметры ВЭЖХ

Система: Жидкостной хроматограф серии Agilent 1100/1200 или эквивалент

Колонка: Triart Phenyl; 150 x 4,6мм, размер частиц 3,0 мкм (Ех: YMC, Part number: TRH12S03-1546PTH)

5

Подвижная фаза А: Water : Трифторуксусная кислота (100:0.05%)

Подвижная фаза В: Ацетонитрил : Трифторуксусная кислота (100:0.05%)

Градиент: **Время** **%А** **%В**

10

0 95 5

13 62 38

26 5 95

30.5 5 95

31 95 5

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время остановки: 31 минута Продолжительность 4 минуты
после выполнения:

Объем введения: 5 мкл Промывка флакона: Н/О

Температура 30°C в совокупности
колонки:

Длина волны: 200 нм, (4 нм) Стандарт: Н/О

15 Параметры масс-спектрометрии

Система: Квадрупольный ЖХ-МС серии Agilent 6100 или эквивалент

Поток газа- 12,0 л/мин Темп. газа- 350°C
осушителя: осушителя:

Давление 35 psig
распылителя:

Фрагментор: 110 Усиление: 1,00

Соед.	RT	RRT	Конц	Разбавитель	Обнаружение	Масса
D0	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	189,10 <i>m/z</i>
D1	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	190,10 <i>m/z</i>
D2	10,64	1,00	0,30 мг/мл	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	191,10 <i>m/z</i>

5 Диапазон MS-SIM – целевая масса ± 0,1 *m/z*

10 Человеческий печеночный собственный клиренс *in vitro* шести различных α,α,-
дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений (D₂DMT) и одного *N,N*-
бис(тридейтеро-диметил)триптаминового соединения (D₆DMT, SPL028vii) был измерен
для изучения влияния дейтерирования метильной группы по сравнению с дейтерированием
α-углерода на метаболическую стабильность при использовании гепатоцитов человека
(смеси полов) от 10 доноров (0,427 млн клеток/мл; конечная концентрация органических
веществ - 1%, состоящая из 84,7% MeCN и 15,3% ДМСО).

Название соединения	Собственный клиренс (мл/мин/миллион клеток)	Период полувыведения (мин)
SPL028v	14,1	119
SPL028vi	13,4	126,8
SPL028ii	9,1	191,1
SPL028iii	8,2	213,9
SPL028iv	7,7	223,9
SPL028i	6,3	258,3
SPL028vii (D ₆)	13,3	122,2
Дилтиазем (A)	15,3	15,0
Дилтиазем (B)	17,2	18,2
Диклофенак (A)	155,0	154,0
Диклофенак (B)	150,1	154,3

15 **Таблица 6.** Собственный клиренс и период полувыведения *in vitro* 6 смесей различных аналогов D₂-дейтерированного ДМТ и D₈-дейтерированного ДМТ в гепатоцитах человека, упорядоченные по возрастанию уровня молекулярной массы.

20 Данные, подогнанные к модели линейной регрессии для шести различных D₂-дейтерированных соединений, подтвердили предыдущие выводы о том, что обогащение

дейтерием α -углерода ДМТ линейно снижает собственный клиренс с увеличением уровня D_2 -дейтерирования,

$y = D_2 * -8,07 + 12,9$, $r^2=0,690$ и молекулярной массы. Модель линейной регрессии также была подобрана по молекулярной массе с использованием формулы: $y = MW * 13,9 + 6,06$, $r^2=0,923$, показывающей, что молекулярная масса является сильным предиктором собственного клиренса для 6 различных D_2 -дейтерированных смесей SPL028.

Первоначальные данные о гепатоцитах не предполагали взаимосвязи между молекулярной массой и собственным клиренсом смесей, содержащих D_2 -дейтерированные и D_6 -дейтерированные SPL028, $r^2 = 0,0395$.

Пример 2

Во втором примере авторы настоящего изобретения обнаружили возможное увеличение периода полувыведения, когда N,N-диметилтриптамин подвергается дейтерированию в N,N-диметильном положении.

Клиренс двух смесей D_2 DMT (SPL028i и SPL028ii), одного D_6 DMT (SPL028vii, Соединение 5) и одного аналога D_8 -DMT (SPL028viii, Соединение 1)

Дальнейшие анализы человеческих гепатоцитов были проведены с двумя смесями D_2 -дейтерированных аналогов SLP028 и двумя дополнительными дейтерированными аналогами: D_6 DMT и D_8 DMT, для измерения собственного клиренса *in vitro* с использованием гепатоцитов человека (смеси полов) от 10 доноров (0,362 миллиона клеток/мл).

Название соединения	Собственный клиренс (мл/мин/миллион клеток)	Кратное изменение от SPL026	Период полувыведения (мин)	Кратное изменение от SPL026
SPL026	19,4	1,0	98,9	1,0
SPL028ii	11,7	1,7	170,9	1,7
SPL028i	8,3	2,3	233,1	2,4
SPL028vii (Соединение 5)	17,1	1,1	112,1	1,1
SPL028viii (Соединение 1)	9,3	2,1	206,9	2,1
Дилтиазем	22,0		87,3	
Диклофенак	92,5		20,7	

Таблица 7. Собственный клиренс и период полураспада *in vitro* смесей двух различных аналогов D₂-дейтерированного ДМТ, D₆-дейтерированного ДМТ и D₈-дейтерированного ДМТ в гепатоцитах человека, упорядоченные по возрастанию уровня молекулярной массы.

5 В данных было отмечено возможное присутствие вторичного кинетического изотопного эффекта, однако модель линейной регрессии не поддерживала предиктивную связь между молекулярной массой и собственным клиренсом для SPL026, SPL028i, SPL028ii, SPL029vii и SPL028viii, $r^2=0,0445$ в анализе гепатоцитов человека.

10 **Пример 3**

В третьем примере авторы настоящего изобретения представили доказательства того, что дополнительный защитный эффект наблюдается между D₂-дейтерированным SPL028i и D₈-дейтерированным SPL028viii (Соединение 1). Данные подтверждают синергический эффект на метаболическую стабильность, когда дейтерий присутствует как в альфа-положении, так и в *N,N*-диметильных положениях соединения формулы I или
15 в любого другого соединения или композиции по любому аспекту настоящего изобретения.

Применение митохондриальной фракции печени для моделирования метаболизма дейтерированного ДМТ у человека

20 Учитывая прогнозируемый 5-минутный период полувыведения ДМТ у людей, авторы настоящего изобретения ожидают, что ДМТ в значительной степени расщепляется до того, как достигает печени человека. Поэтому в качестве более подходящей системы для моделирования метаболизма ДМТ у человека искали неспецифический для тканей или органов альтернативный анализ *in vitro*. Анализ метаболизма человека, не специфичного для тканей или органов, может быть проведен во фракциях митохондрий печени человека.
25

Следующие анализы, проведенные на митохондриальных фракциях печени человека (HLMt), предсказывают усиленное кратное изменение между SPL026 и D₂-дейтерированным SPL028i по сравнению с кратным изменением, предсказанным в исследованиях гепатоцитов.

30

Собственный клиренс SPL026 (ДМТ) в митохондриальной фракции человека *in vitro* с/без ингибиторов MAO-A и MAO-B

Определение собственного клиренса SPL026 *in vitro* с помощью селективного и необратимого ингибитора MAO-A (100 нМ хлоргилина) и ингибитора MAO-B (100 нМ депренила/селегилина) добавляли отдельно к 0,5 мг/мл митохондриальной фракции печени
35

человека. Субстрат MAO-A, серотонин, и субстрат MAO-B, бензиламин, добавляли в качестве положительных контролей, что подтверждало присутствие MAO-A и MAO-B и действие ингибиторов хлоргилина и депренила.

Название соединения	Ингибитор	Собственный клиренс (мл/мин/мг белка)	Период полувыведения (мин)
SPL026	Носитель ДМСО	42,9	33,7
SPL026	Хлоргилин (MAO-A ингибитор)	<3,9	>373,7
SPL026	Депренил (MAO-B ингибитор)	42,7	32,5
Серотонин	Носитель ДМСО	124,6	11,1
Серотонин	Хлоргилин	<3,3	>420,2
Бензиламин	Носитель ДМСО	45,7	30,4
Бензиламин	Депренил	<3,3	>420,2

5 **Таблица 8** Собственный клиренс и период полувыведения SPL026 в митохондриальной фракции печени человека

Период полувыведения SPL026 и собственный клиренс значительно увеличились с ингибитором MAO-A (хлоргилин), что привело к 10-кратному увеличению собственного клиренса по сравнению с данными SPL026 без ингибиторов MAO. Депренил (ингибитор MAO-B) не показал различий в собственном митохондриальном клиренсе человека по сравнению с фракцией без ингибиторов. Эти результаты свидетельствуют о роли MAO-A, но не MAO-B, в метаболизме SPL026.

15 **Собственный клиренс SPL026 (DMT), SPL028i (96,6% D₂-DMT), SPL028iii (36,8% D₂-DMT), SPL028vii (Соединение 5) и SPL028viii (Соединение 1) в митохондриальной фракции человека *in vitro***

Для определения собственного клиренса *in vitro* SPL026, SPL028i, SPL028iii и SPL028viii добавляли отдельно к 0,5 мг/мл митохондриальной фракции печени человека. Субстрат MAO-A, «серотонин», и субстрат MAO-B, «бензиламин», добавляли в качестве положительных контролей и подтверждали присутствие MAO-A и MAO-B. Эксперимент повторяли с теми же веществами, а также с SPL028iii и SPL028vii.

Название соединения	Собственный клиренс (мл/мин/мг белка)	1/Кратное изменение от SPL026	Период полувыведения (мин)	Кратное изменение от SPL026
SPL026	161,0	1,0	8,6	1,0

SPL028iii	15,0	3,6	31,1	3,6
SPL028i	44,6	10,7	92,8	10,8
SPL028viii	10,9	14,8	127,7	14,8
Серотонин	151,0	-	9,2	-
Бензиламин	60,0	-	23,2	-
Название соединения	Собственный клиренс (мл/мин/мг белка)	1/Кратное изменение от SPL026	Период полувыведения (мин)	Кратное изменение от SPL026
SPL026	175,0	1,0	7,9	1,0
SPL028vii	137,1	1,3	10,2	1,3
SPL028ii	47,3	3,7	29,4	3,7
SPL028iii	39,8	4,4	34,8	4,4
SPL028i	18,0	9,7	77,3	9,7
SPL028viii	12,7	13,7	112,2	14,1
Серотонин	157,0	-	22,4	-
Бензиламин	62,1	-	8,8	-

Таблица 9 Собственный клиренс и период полувыведения SPL026, SPL028i, SPL028ii, SPL028iii, SPL028vii и SPL028viii в митохондриальной фракции печени человека

Период полувыведения увеличивался с увеличением уровня дейтерирования для соединений SPL028 по сравнению с SPL026. D₈-дейтерированный SPL028viii (Соединение 1) демонстрировал наибольшее изменение периода полувыведения (14-кратное увеличение при усреднении по обоим повторам) по сравнению с SPL026. 96,6% D₂-дейтерированный SPL028i также показал значительное изменение периода полувыведения (10-кратное увеличение при усреднении по обоим повторам) по сравнению с SPL026. 36,80% D₂-дейтерированный SPL028iii продемонстрировал меньшее изменение (увеличение в 3,6 раза) клиренса по сравнению с SPL026. Для каждого дейтерированного соединения определяли независимый t-критерий Уэлча по сравнению с SPL026, результаты представлены в Таблице 10.

Название соединения	Период полувыведения (мин)				t-критерий против SPL026) p-величина
	R1	R2	R3	R4	
SPL026	8,8	8,4	7,6	8,3	
SPL028i	86,1	99,4	82,6	72,1	0,0004297
SPL028ii			28,0	30,7	0,0206256

SPL028iii	31,5	30,7	34,7	35,0	0,0001036
SPL028vii			9,4	10,9	0,1211645
SPL028viii	121,4	133,9	92,9	131,5	0,0006452
Бензиламин	24,3	22,1	21,2	23,5	
Серотонин	9,3	9,1	9,1	8,5	

Таблица 10 t-критерий, показывающий значимость увеличения периода полувыведения SPL028(i-viii)

Выводы

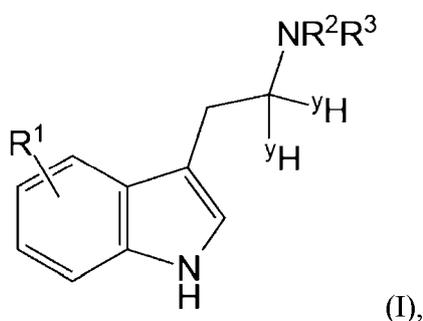
- 5 Полное дейтерирование в альфа-положении *N,N*-диметилтриптамина увеличивает метаболическую стабильность в 10 раз за счет первичного кинетического изотопного эффекта в анализах митохондриальной фракции человека.
- N,N*-диметил дейтерирование потенциально увеличивает метаболическую стабильность за счет вторичного кинетического изотопного эффекта в анализах гепатоцитов человека.
- 10 Наиболее неожиданно первичные и вторичные изотопные эффекты дейтерирования как в альфа-положении, так и в *N,N*-диметил положении синергически увеличивают метаболическую стабильность в Соединении 1, что продемонстрировано 14-кратным увеличением метаболической стабильности в анализах митохондриальной фракции человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ РСТ/EP2021/060750

1. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция, содержащая одно или более дейтерированных *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, для применения в терапии, при этом одно или каждое соединение выбрано из *N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α,α -дидейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений, α -протио, α -дейтеро-*N,N*-диметилтриптаминовых соединений и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

2. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии:



при этом соотношение дейтерия:протия в соединении больше, чем соотношение, встречающееся в природе в водороде;

и при этом:

каждый R^1 независимо выбран из H и D;

R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ;

R^3 выбран из CH_3 и CD_3 ;

каждый 2H независимо выбран из H и D.

3. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 2, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

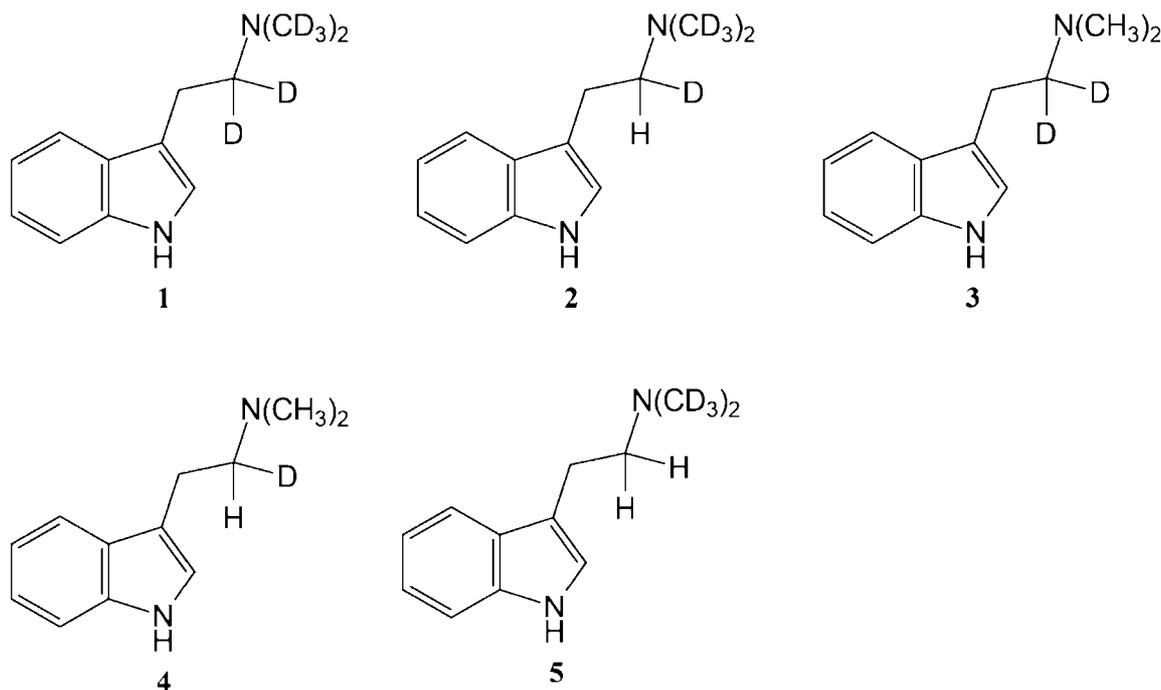
4. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 2 или 3, отличающееся тем, что оба 2H представляют собой D.

5. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по любому из пп. 2-4, отличающееся тем, что оба R^2 и R^3 представляют собой CD_3 .

6. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что соединение или каждое соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

7. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по п. 6, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой фумаратную соль.

8. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по п. 1, отличающееся тем, что соединение или каждое соединение выбрано из Соединений 1-5:



9. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение имеет увеличенный период полувыведения по сравнению с недейтерированным *N,N*-диметилтриптаминовым соединением в анализе гепатоцитов человека.

10. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение имеет увеличенный период полураспада по сравнению с недейтерированным *N,N*-диметилтриптаминовым соединением в анализе митохондриальной фракции.

11. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по любому из пп. 2-10 или композиция, содержащая указанное соединение, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, и соединение или композиция имеет молекулярную массу или среднюю молекулярную массу от 188,9 до 196,3 граммов на моль.

12. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 11 или композиция, содержащая указанное соединение, отличающиеся тем, что R^2 и R^3 представляют собой CH_3 , и соединение или композиция имеет молекулярную массу или среднюю молекулярную массу от 189,2 до 190,3 граммов на моль.

13. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 11 или композиция, содержащая указанное соединение, отличающиеся тем, что один или оба R^2 и R^3 представляют собой CD_3 , и соединение или композиция имеет молекулярную массу или среднюю молекулярную массу от 189,2 до 196,3 граммов на моль.

14. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 11 или 13 или композиция, содержащая указанное соединение, отличающиеся тем, что оба R^2 и R^3 представляют собой CD_3 , и соединение или композиция имеет молекулярную массу или среднюю молекулярную массу от 194,3 до 196,3 граммов на моль.

15. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из предшествующих пунктов в форме фармацевтической лекарственной формы.

16. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по п. 15, отличающиеся тем, что фармацевтическая лекарственная форма представляет собой лекарственную форму для парентерального введения.

17. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по п. 15, отличающиеся тем, что фармацевтическая лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

18. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из пп. 15-17, отличающиеся тем, что фармацевтическая лекарственная форма содержит в общей сложности от 0,001 мг до 100 мг дейтерированного *N,N*-диметилтриптаминового соединения или композиции.

19. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение или композиция по любому из пп. 1-18 для применения в способе лечения психического или неврологического расстройства у пациента.

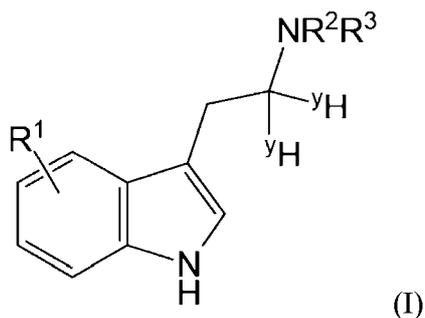
20. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 19, отличающееся тем, что психическое или неврологическое расстройство выбрано из (i) обсессивно-компульсивного расстройства, (ii) депрессивного расстройства, (iii) шизофренического расстройства, (iv) шизотипического расстройства, (v) тревожного расстройства, (vi) злоупотребления психоактивными веществами, (vii)

волевого расстройства и (viii) расстройства, связанного с повреждением головного мозга.

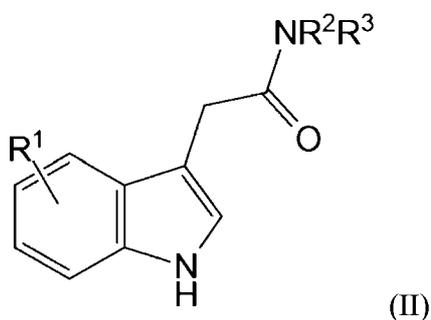
21. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 20, причем расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

22. Дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение по п. 20, причем расстройство представляет собой резистентную к лечению депрессию.

23. Способ синтеза дейтерированного *N,N*-диметилтриптаминового соединения формулы (I):



его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы (II) с LiAlH_4 и/или LiAlD_4 ,



причем R^1 выбран из H и D;

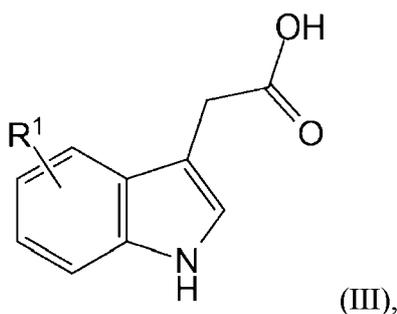
R^2 выбран из CH_3 и CD_3 ;

and R^3 выбран из CH_3 и CD_3 .

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что применяют соотношение LiAlH_4 и/или LiAlD_4 :соединение формулы (II), составляющее от 0,8:1 до 2:1.

25. Способ по п. 23 или п. 24, отличающийся тем, что соединение формулы (II) получают путем:

(i) взаимодействия соединения формулы (III)



с двумя или более связующими агентами с получением активированного соединения; и

(ii) взаимодействия активированного соединения с амином, имеющим формулу R^2R^3NH или R^2R^3ND ,

причем R^1 , R^2 и R^3 представляют собой такие, как определено в п. 23.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что два или более связующих агентов включают аддитивный связующий агент.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что два или более связующих агентов включают карбодиимид.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что карбодиимид выбран из группы, состоящей из *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида.HCl, дициклогексилкарбодиимида и диизопропилкарбодиимида.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что карбодиимид представляет собой *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид.HCl.

30. Способ по любому из пп. 26-29, отличающийся тем, что аддитивный связующий агент выбран из группы, состоящей из 1-гидроксибензотриазола, гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазина, *N*-гидроक्सисукцинимиды, 1-гидрокси-7-аза-1*H*-бензотриазола, этил 2-циано-2-(гидроксимино)ацетата и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина.

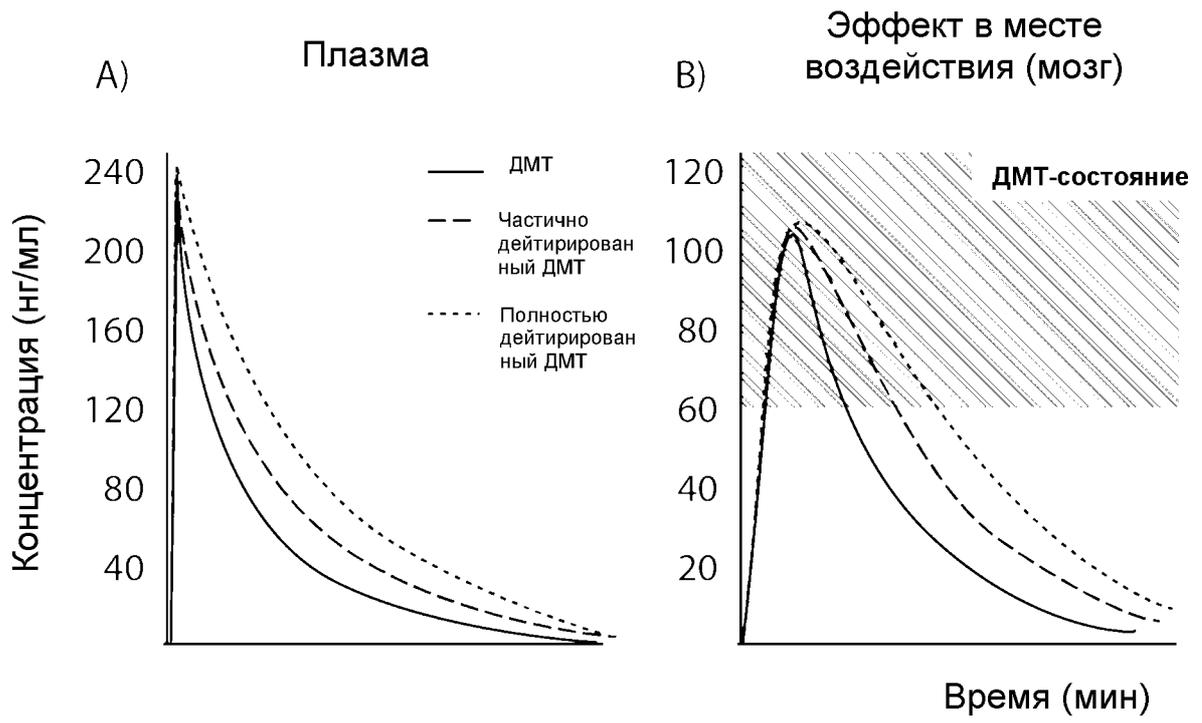
31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что аддитивный связующий агент представляет собой 1-гидроксибензотриазол.

32. Способ по любому из пп. 23-31, который представляет собой способ синтеза соединения или композиции, как определено в любом из пп. 1-22.

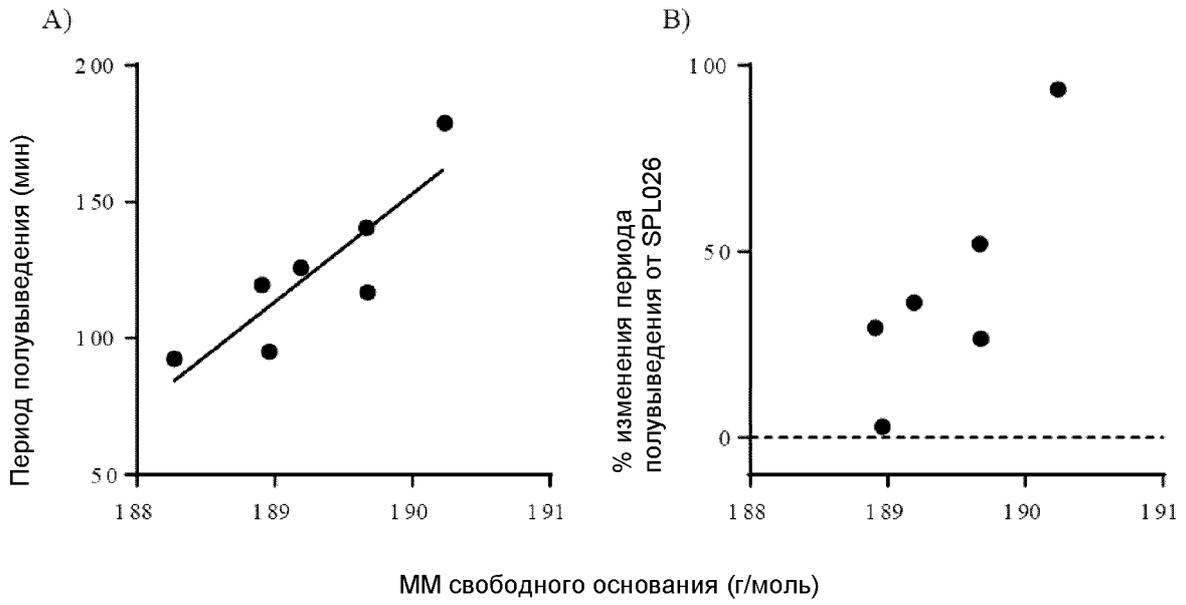
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что одно или каждое дейтерированное *N,N*-диметилтриптаминовое соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ по п. 33, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы (I) с кислотным реагентом с получение фармацевтически

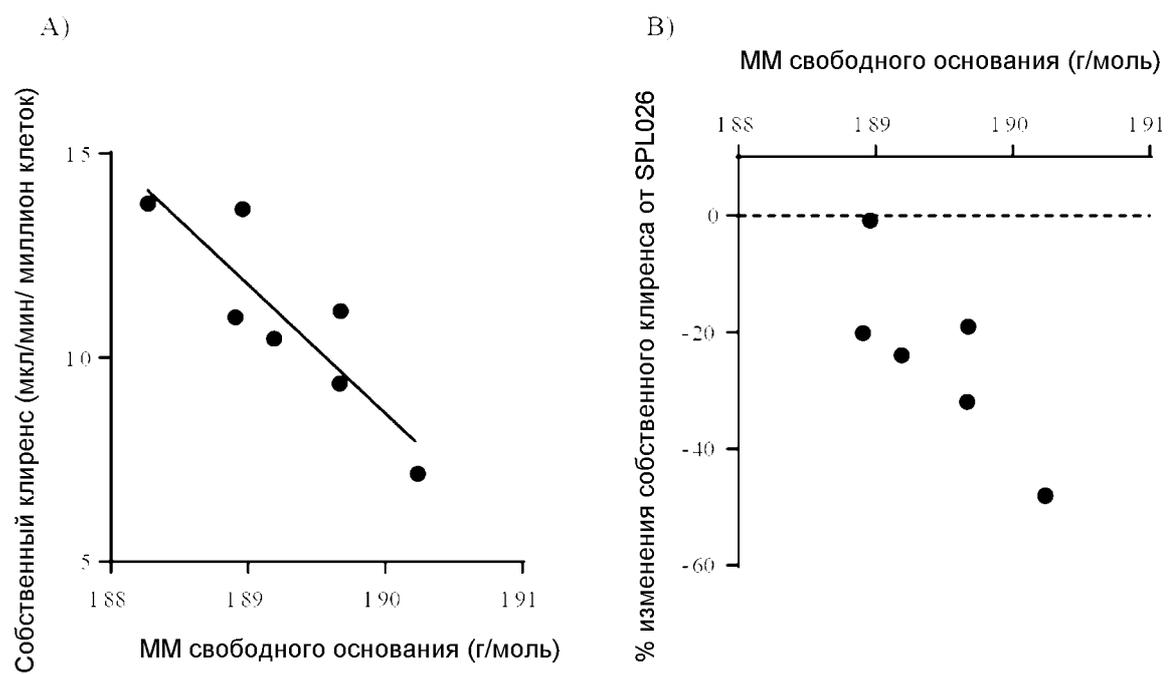
приемлемой соли одного или каждого дейтерированного *N,N*-
диметилтриптаминовые соединения.



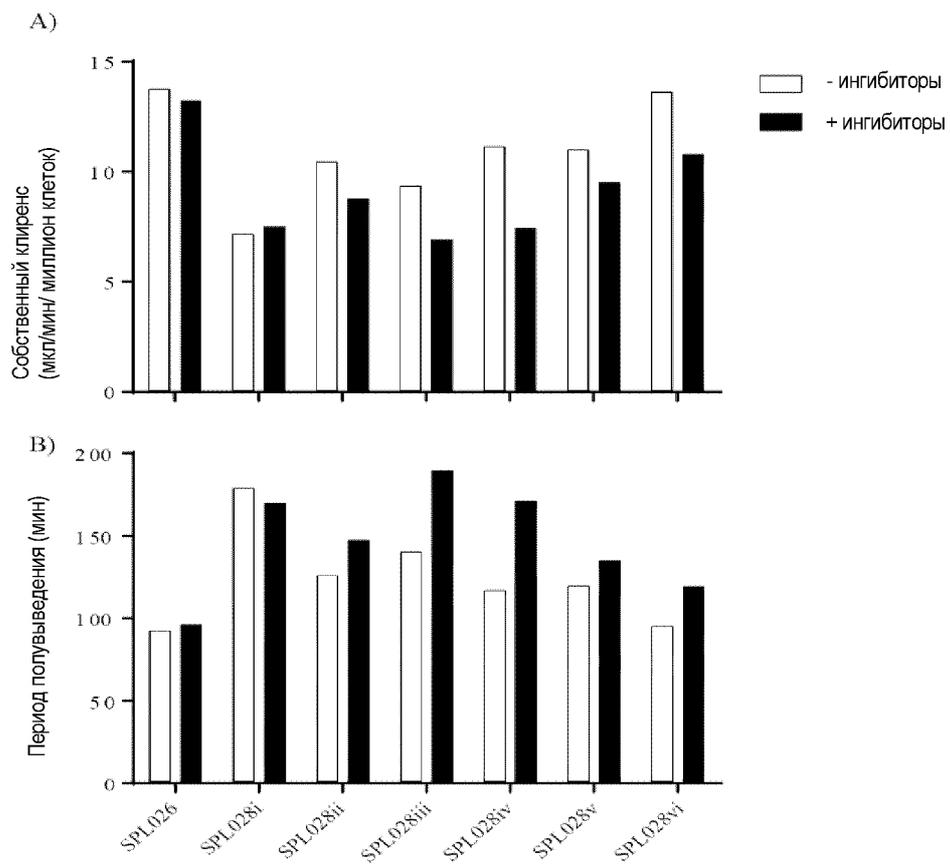
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SPH-P028WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2021/060750	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 April 2021 (23-04-2021)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 2 June 2020 (02-06-2020)
Applicant SMALL PHARMA LTD		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

THERAPEUTIC COMPOSITIONS COMPRISING DEUTERATED OR PARTIALLY DEUTERATED
N,N-DIMETHYLTRYPTAMINE COMPOUNDS

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/060750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/4045 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/30
 C07D209/16 A61P25/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K C07D A61P
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2021/089873 A1 (SMALL PHARMA LTD [GB]) 14 May 2021 (2021-05-14) Whole document, particularly claims and examples -----	1-4, 6-13,15, 16,19-34
E	WO 2021/089872 A1 (SMALL PHARMA LTD [GB]) 14 May 2021 (2021-05-14) Whole document, particularly claims and examples -----	1-4, 6-13, 15-17, 19-34
X,P	WO 2020/245133 A1 (SMALL PHARMA LTD [GB]) 10 December 2020 (2020-12-10) Whole document, particularly p. 6 ----- -/--	1-4, 6-12, 15-34

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 30 June 2021	Date of mailing of the international search report 07/07/2021
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sahagún Krause, H
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/060750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MORRIS ET AL.: "Indolealkylamine metabolism: Synthesis of deuterated indolealkylamines as metabolic probes", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 33, no. 6, 1993, pages 455-465, XP009522345, DOI: 10.1002/jlcr.2580330603 cited in the application	1-4, 6-12, 15-34
A	Whole document particularly compounds 3, 7 and 10 and their preparation	5,13,14
X	WO 2019/081764 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]; UNIV MADRID AUTONOMA [ES] ET AL.) 2 May 2019 (2019-05-02) claims 1 and 9	1,19-21
X	BEATON J M ET AL: "A comparison of the behavioral effects of proteo- and deuterio-N, N-dimethyltryptamine", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 16, no. 5, 1 May 1982 (1982-05-01), pages 811-814, XP023806754, ISSN: 0091-3057, DOI: 10.1016/0091-3057(82)90240-4 page 811, column 2, last paragraph - page 812, column 1, paragraph 1 page 812, column 2, paragraph 5	1,19-21
X	BARKER S A ET AL: "Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and @a,@a,@b,@b-tetradeutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 31, no. 15, 1 August 1982 (1982-08-01), pages 2513-2516, XP025521596, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/0006-2952(82)90062-4 [retrieved on 1982-08-01] cited in the application the whole document	1,19-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2021/060750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021089873 A1	14-05-2021	EP 3844147 A1	07-07-2021
		WO 2021089872 A1	14-05-2021
		WO 2021089873 A1	14-05-2021

WO 2021089872 A1	14-05-2021	EP 3844147 A1	07-07-2021
		WO 2021089872 A1	14-05-2021
		WO 2021089873 A1	14-05-2021

WO 2020245133 A1	10-12-2020	EP 3826632 A1	02-06-2021
		GB 2585978 A	27-01-2021
		GB 2586940 A	10-03-2021
		US 2020390746 A1	17-12-2020
		WO 2020245133 A1	10-12-2020

WO 2019081764 A1	02-05-2019	EP 3713568 A1	30-09-2020
		US 2020397752 A1	24-12-2020
		WO 2019081764 A1	02-05-2019
