

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046632

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.04.01

(21) Номер заявки  
202192123

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.26

(51) Int. Cl. A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)

## (54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(31) 62/811,206; 62/958,220

(32) 2019.02.27; 2020.01.07

(33) US

(43) 2021.12.09

(86) PCT/US2020/019856

(87) WO 2020/176597 2020.09.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ  
(US)

(72) Изобретатель:

Олсон Дэвид Э., Данлап Ли, Вагнер  
Флоренс Ф. (US)

(74) Представитель:

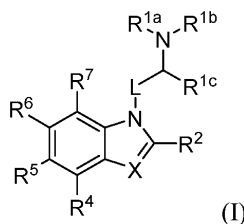
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2017216279

US-A1-20100317863

Pubmed Compound Record for  
CID 43403, 'Carbazole, 9-(1-methyl-2-  
piperidyl)methyl-', U.S. National Library of Medicine,  
08 August 2005 (08.08.2005), pages 1-10 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/43403>); p2

(57) В изобретении предложены N-замещенные индолы формулы I



фармацевтические композиции на их основе и способы применения указанных соединений для лечения расстройств головного мозга.

B1

046632

046632

B1

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/811206, поданной 27 февраля 2019 г., и № 62/958220, поданной 7 января 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

### Уровень техники

Кетамин, N,N-диметилтриптамин (ДМТ) и другие психопластогены обладают потенциалом в качестве нейротерапевтических средств благодаря своей способности стимулировать рост нейронов. В настоящем документе раскрыто несколько ключевых признаков психопластогенного фармакофора. В настоящем документе также раскрыты психопластогены изоДМТ, которые легче синтезировать и которые обладают улучшенными физико-химическими свойствами и сниженным галлюциногенным потенциалом по сравнению с их ДМТ-аналогами.

Большое депрессивное расстройство и связанные с ним нейропсихиатрические заболевания являются одними из основных причин инвалидности во всем мире. Недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило диссоциативный анестетик кетамин для лечения терапевтически резистентной депрессии, что сделало его первым механистически отличным лекарственным средством, которое было введено в психиатрию почти за 30 лет. В некоторых случаях кетамин способен исправлять неблагоприятные изменения нейронной структуры, которые связаны с депрессией. Такие структурные изменения включают, например, потерю дендритных шипиков и синапсов в префронтальной коре (ПФК), а также снижение сложности дендритного ветвления. Однако кетамин является несовершенным лекарственным средством, например обладает потенциалом к злоупотреблению, и его диссоциативные эффекты вызывают необходимость госпитализации пациентов во время лечения. В клинической практике необходима терапия без таких побочных эффектов.

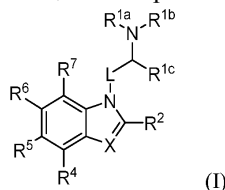
Соединения, известные как психопластогены, стимулируют рост нейронов посредством механизма, включающего активацию рецепторов АМРА, тропомиозин-рецепторной киназы В (ТгкВ) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Помимо кетамина тропановый алкалоид скополамин и GLYX-13 (то есть, рапастинел) продемонстрировали психопластогенные свойства, и указанный класс соединений обладает потенциалом для лечения различных нейропсихиатрических заболеваний. Поскольку пирамидальные нейроны в ПФК демонстрируют нисходящий контроль над областями головного мозга, контролирующими мотивацию, страх и подкрепление, указанные результаты дают объяснение применению соединений с антидепрессивными, анксиолитическими и антиаддиктивными эффектами психоделиков в клинической практике.

Общим фармакофором для психоделических соединений, по-видимому, является N,N-диметилтриптамин (ДМТ, 1) (фиг. 1). Поскольку ДМТ вызывает антидепрессивные и анксиолитические поведенческие эффекты у грызунов, и травяной чай (тизан), содержащий ДМТ, продемонстрировал клиническую эффективность при терапевтически резистентной депрессии, ДМТ применяли в качестве отправной точки для обнаружения новых психопластогенных соединений, описанных в настоящем документе.

Таким образом, для лечения больших депрессивных расстройств и нейропсихиатрических заболеваний необходимы новые соединения. Настоящее изобретение удовлетворяет эту и другие потребности.

### Краткое описание изобретения

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I



где

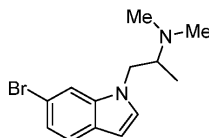
X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

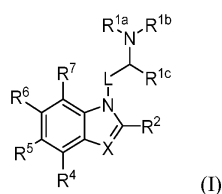
R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси; каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>-алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

L представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкилен, или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и при этом указанное соединение не представляет собой



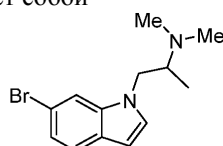
В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I



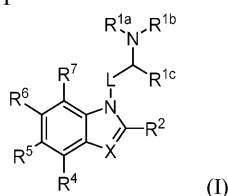
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом: X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси; каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и при этом указанное соединение не представляет собой



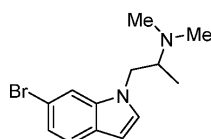
В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ повышения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I



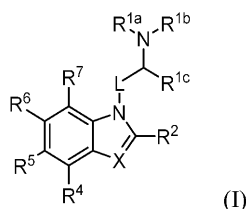
или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки, при этом X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси; каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры и при этом указанное соединение не представляет собой



В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I

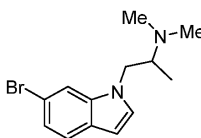


или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения расстройства головного мозга, при этом X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси;

каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и при этом указанное соединение не представляет собой



и при этом указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, инсульт или черепно-мозговую травму.

### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А и 1В представлена структура соединений, обладающих фармакофором ДМТ. На фиг. 1А показано, что структура ДМТ (выделенная черным цветом), представляет собой основной каркас нескольких известных психопластогенных соединений. На фиг. 1В показано, что единственное различие между химическими структурами ДМТ (1) и изоДМТ (2) состоит в том, что атомы С<sub>1</sub> и С<sub>3</sub> индола переставлены местами. Представлены прогнозируемые химические свойства и рассчитанные показатели МПО.  $\text{clogD}$  = рассчитанный  $\log D$ ; ОППП = общая площадь полярной поверхности; ДВС = донор водородных связей; МПО = показатель многопараметрической оптимизации.

На фиг. 2А, 2В и 2С показано, что индольная связь N-H триптаминовых производных не является необходимой для стимулирования дендритогенеза. На фиг. 2А представлены типичные изображения кортикальных нейронов (DIV6), обработанных соединениями. На фиг. 2В представлен анализ Шолля, демонстрирующий, что 1-Ме-ДМТ (27) и изоДМТ (2) повышают сложность дендритного ветвления в сопоставимой степени с ДМТ (1) ( $n = 46-79$  нейронов). На фиг. 2С представлено максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) графиков Шолля в В. Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с апостериорным критерием Даннетта ( $F = 9,702$ ;  $DFn = 4$ ;  $DFd = 304$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). СРЕДА = переносимая среда, КЕТ = кетамин. Масштабная линейка = 20 мкм.

На фиг. 3А и 3В показано, что ДМТ и изоДМТ аналоги оказывают сопоставимое влияние на сложность дендритного ветвления. На фиг. 3А представлены химические структуры производных ДМТ и аналогичных изоДМТ соединений. На фиг. 3В представлено максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) анализа Шолля для кортикальных нейронов, обработанных соединениями ( $n = 82-95$  нейронов). Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта ( $F = 11,17$ ;  $DFn = 5$ ;  $DFd = 524$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). СРЕДА = переносимая среда, КЕТ = кетамин.

На фиг. 4А-4С представлено установление основного фармакофора психопластогена. фиг. 4А: химические структуры неосновных аналогов изоДМТ 2. На фиг. 4В и 4С представлено максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) графиков Шолля для кортикальных нейронов, обработанных соединениями ( $n = 46-85$  нейронов). Влияние основности азота и модификаций ароматического кольца оценивали на фиг. 4В и 4С соответственно. Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта (для В:  $F = 19,03$ ;  $DFn = 4$ ;  $DFd = 273$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ . Для С:  $F = 6,933$ ;  $DFn = 8$ ;  $DFd = 599$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). СРЕДА = переносимая среда, КЕТ = кетамин.

На фиг. 5 показано влияние замещения в индоле на способность изоДМТ соединений стимулировать рост нейронов. Максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) графиков Шолля для кортикальных нейронов, обработанных соединениями ( $n = 39-93$  нейрона). Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта (Для R = OMe:  $F = 13,85$ ;  $DFn = 5$ ;  $DFd = 493$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ . Для R = OBn:  $F = 15,44$ ;  $DFn = 5$ ;  $DFd = 372$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ . Для R = F:  $F = 13,24$ ;  $DFn = 5$ ;  $DFd = 506$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). СРЕДА = переносимая среда, КЕТ = кетамин.

На фиг. 6 показано, что эксперименты "концентрация-ответ", демонстрируют, что ДМТ соединения и изоДМТ соединения обладают сходной психопластогенной активностью. Максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) графиков Шолля для кортикальных нейронов, обработанных соединениями в концентрациях от 10 мкМ до 10 пМ ( $n = 66-123$  нейрона). Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта ( $F = 15,40$ ;  $DFn = 24$ ;  $DFd = 2276$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). СР = переносимая среда, К = кетамин.

На фиг. 7 показано, что психопластогенные эффекты изоДМТ соединений блокируются антагонистом 5-НТ2А. Максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) графиков Шолля для кортикальных нейронов, обработанных соединениями ( $n = 45-63$  нейрона) в присутствии (+) или в отсутствие (-) антагониста 5-НТ2А кетансерина. Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной

ной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта ( $F = 13,92$ ;  $DFn = 8$ ;  $DFd = 461$ ;  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). CP = переносимая среда, K = кетамин, KTSN = кетансерин.

На фиг. 8 показано, что анализы НТR мыши демонстрируют, что психопластогенные изоДМТ соединения проявляют сниженный галлюциногенный потенциал. Самцам и самкам мышей вводили лекарственные средства путем внутривенной инъекции, и количества подергиваний головы регистрировали в течение следующих 20 минут ( $n = 3-8$  мышей на условие). Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной переносимой средой согласно однофакторному ANOVA с апостериорным критерием Даннетта. CP = переносимая среда.

На фиг. 9 представлена способность соединений согласно настоящему изобретению уменьшать поведенческую реакцию, состоящую в подергиваниях головы, в анализе реакции, состоящей в подергиваниях головы.

На фиг. 10 представлен профиль зависимости "доза-ответ" для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений в анализе сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста.

На фиг. 11 представлен профиль ответа для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений (при 10 мкМ) в анализе сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста.

На фиг. 12A представлен профиль зависимости "доза-ответ" для 5-HT, 6-МеО-ДМТ и на фиг. 12B представлена зависимость "доза-ответ" для лизурида в анализе сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме антагониста.

На фиг. 13 представлен профиль ответа для галлюциногенных и негаллюциногенных соединений (при 10 мкМ) в анализе сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме антагониста.

На фиг. 14A и 14B представлены антидепрессивные характеристики соединений согласно настоящему изобретению в анализе теста принудительного плавания как при предварительном (фиг. 14A), так и при остром (фиг. 14B) введении соединений.

### **Подробное описание изобретения I.**

#### **Общие сведения**

В настоящем изобретении предложены N-замещенные индолы, подходящие для применения для лечения различных расстройств головного мозга и других состояний, а также повышения нейронной пластичности.

Соединения, способные модифицировать нейронные цепи, которые контролируют мотивацию, тревожность и поведение, связанное с поиском лекарственных средств, обладают потенциалом для лечения депрессии, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и расстройства, связанного со злоупотреблением психоактивными веществами (СУД). Кроме того, такие психопластогенные лекарственные средства, вероятно, будут вызывать устойчивый терапевтический эффект, например, из-за возможности лечения лежащих в основе патологических изменений сети. Психоделические соединения выделяются в этом отношении, поскольку, например, они способствуют структурной и функциональной нейронной пластичности в ключевых цепях, вызывают терапевтический ответ при многочисленных нейропсихиатрических расстройствах и вызывают положительный эффект, который может длиться месяцами после однократного введения.

В некоторых случаях галлюциногенные агонисты 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов (например, ДМТ, ЛСД, DOI и т.д.) являются потенциальными терапевтическими средствами для неврологических заболеваний, таких как, например, нейропсихиатрические заболевания. (Ly et al., 2018) Однако галлюциногенный и диссоциативный потенциал таких соединений ограничивает применение указанных соединений в клинической практике. Антагонисты 5-HT<sub>2A</sub> нейтрализуют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с активностью агониста 5-HT<sub>2A</sub>, например ДМТ ЛСД и DOI, что демонстрирует взаимосвязь между агонизмом 5-HT<sub>2A</sub> и стимулированием нейронной пластичности (Ly et al., 2018; Dunlap et al., 2020).

В настоящем документе предложены негаллюциногенные психопластогены. Кроме того, некоторые изоДМТ соединения обладают сопоставимой аффинностью к серотониновым рецепторам (например, 5HT<sub>2A</sub>) по сравнению с их ДМТ аналогами. В некоторых вариантах реализации изоДМТ аналоги, описанные в настоящем документе, обладают улучшенными физико-химическими свойствами в результате потери донора водородной связи, уменьшения общей площади полярной поверхности и улучшения показателей многопараметрической оптимизации (МПО) центральной нервной системы (фиг. 1). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описаны негаллюциногенные соединения, которые демонстрируют терапевтический потенциал, аналогичный галлюциногенным агонистам 5-HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обеспечивают лучший терапевтический потенциал при неврологических заболеваниях, чем галлюциногенные агонисты 5-HT<sub>2A</sub>.

#### **II. Определения**

Если специально не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно подразумевают специалисты в области техники, к

которой относится настоящее изобретение. Кроме того, любой способ или материал, аналогичный или эквивалентный способу или материалу, описанному в настоящем документе, может быть применен при практической реализации настоящего изобретения. Для целей настоящего изобретения приводятся определения следующих терминов.

"А", "an" или "the" относится не только к включению аспектов с одним элементом, но и включению аспектов с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа кроме случаев, когда из контекста явным образом следует иное. Следовательно, например, ссылка на "клетку" включает множество таких клеток, и ссылка на "агент" включает ссылку на один или более агентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

Используемые сокращения: ДМТ, N,N-диметилтриптамин; ПФК, префронтальная кора; 5-HT<sub>2A</sub>, серотонин 2A; МПО, многопараметрическая оптимизация; ЛСД, диэтиламид лизергиновой кислоты; ОППП, общая площадь полярной поверхности; MAP2, ассоциированный с микротрубочками белок 2; N<sub>max</sub>, максимальное число пересечений; 5-HT<sub>2B</sub>, серотонин 2B; DIV, дни in vitro; СРЕДА, переносщая среда; КЕТ, кетамин; SEM, стандартная ошибка среднего; ANOVA, дисперсионный анализ; DOM, 2,5-диметокси-4-метиламфетамин; Оме, метокси; ОВп, бензилокси; F, фтор; μM, микромолярный; nM, наномолярный; pM, пикомолярный; СР, переносщая среда; К, кетамин; НПВО, нарушающее полное внутреннее отражение; Фурье-ИК, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье; СВЭЖХ, сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; МСНР, масс-спектрометрия низкого разрешения; IACUC, Институциональный комитет по содержанию и использованию животных; AAALAC, Ассоциация по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных; БСА, бычий сывороточный альбумин; DPBS, фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко; mTOR, мишень рапамицина млекопитающих; АМРА, α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; TrkB, тропомиозин-рецепторная киназа B; НТР, реакция, состоящая в подергиваниях головы.

"Алкил" относится к прямому или разветвленному насыщенному алифатическому радикалу, содержащему указанное количество атомов углерода. Алкил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> и C<sub>5-6</sub>. Например, C<sub>1-6</sub>алкил включает, но не ограничивается ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил также может относиться к алкильным группам, содержащим до 20 атомов углерода, таким как, но не ограничиваясь ими, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкилен" относится к прямому или разветвленному насыщенному алифатическому радикалу, содержащему указанное количество атомов углерода и связывающему по меньшей мере две другие группы, то есть двухвалентному углеводородному радикалу. Два фрагмента, связанные с алкиленом, могут быть связаны с одним и тем же атомом или различными атомами алкиленовой группы. Например, алкилен с прямой цепью может представлять собой бивалентный радикал -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен и гексилен. Алкиленовые группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкенил" относится к прямоцепочечному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C<sub>2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-9</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5-6</sub> и C<sub>6</sub>. Алкенильные группы могут содержать любое подходящее количество двойных связей, включая, но не ограничиваясь ими, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил (этилен), пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, бутадиенил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкинил" относится к прямоцепочечному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Алкинил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C<sub>2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-9</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5-6</sub> и C<sub>6</sub>. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, бугадиинил, 1-пентинил, 2-пентинил, изопентинил, 1,3-пентадиинил, 1,4-пентадиинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 1,3-гексадиинил, 1,4-гексадиинил, 1,5-гексадиинил, 2,4-гексадиинил или 1,3,5-гексатриинил. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической, конденсированной бициклической или мостиковой полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 12 кольцевых атомов или указанное количество атомов. Циклоалкил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>4-8</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>6-8</sub>, C<sub>3-9</sub>, C<sub>3-10</sub>, C<sub>3-11</sub> и C<sub>3-12</sub>. Насыщенные моноциклические циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклооктил. Бициклические соединения включают спироциклические соедине-

ния, конденсированные бициклические соединения и мостиковые бициклические соединения. Насыщенные бициклические и полициклические циклоалкильные кольца включают, например, норборнан, [2.2.2] бициклооктан, декагидронафталин и адамантан. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными, содержащими одну или более двойных или тройных связей в кольце. Типичные циклоалкильные группы, которые являются частично ненасыщенными, включают, но не ограничиваются ими, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогексадиен (1,3- и 1,4-изомеры), циклогептен, циклогептадиен, циклооктен, циклооктадиен (1,3-, 1,4- и 1,5-изомеры), норборнен и норборнадиен. Когда циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический  $C_{3-8}$  циклоалкил, иллюстративные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Когда циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический  $C_{3-6}$  циклоалкил, иллюстративные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкилциклоалкил" относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и циклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает циклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с циклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{4-6}$  и  $C_{5-6}$ . Циклоалкильный компонент является таким, как определено в настоящем документе. Иллюстративные алкилциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метилциклопропил, метилциклобутил, метилциклопентил и метилциклогексил.

"Гетероциклоалкил" относится к циклоалкилу, определенному выше, содержащему от 3 до 12 кольцевых элементов и от 1 до 4 гетероатомов N, O и S. Гетероциклоалкил включает бициклические соединения, которые содержат гетероатом. Бициклические соединения включают спироциклические соединения, конденсированные бициклические соединения и мостиковые бициклические соединения. Гетероатомы также могут быть окисленными, такими как, но не ограничиваясь ими,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ . Гетероциклоалкильные группы могут содержать любое количество кольцевых атомов, такое как от 3 до 6, от 4 до 6, от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11 или от 3 до 12 кольцевых элементов. В гетероциклоалкильные группы может быть включено любое подходящее количество гетероатомов, такое как 1, 2, 3 или 4 или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 3 до 4. Гетероциклоалкильная группа может включать такие группы, как азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, азокан, хинуклидин, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин (1,2-, 1,3- и 1,4-изомеры), оксипан, оксетан, тетрагидрофуран, оксан (тетрагидропиран), оксепан, тиран, тиетан, тиолан (тетрагидро-тиофен), тиан (тетрагидротиопиран), оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, диоксолан, дитиолан, морфолин, тиоморфолин, диоксан или дитиан. Гетероциклоалкильные группы также могут быть конденсированы с ароматическими или неароматическими кольцевыми системами с образованием элементов, включая, но не ограничиваясь им, индолин. Гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными. Например, гетероциклоалкильные группы могут быть замещены  $C_{1-6}$  алкилом или оксо ( $=O$ ), среди многих других.

"Алкилгетероциклоалкил" относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и гетероциклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероциклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с гетероциклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как  $C_{0-6}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{4-6}$  и  $C_{5-6}$ . В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероциклоалкильный компонент является таким, как определено выше. Алкилгетероциклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

"Галогеналкил" относится к алкилу, определенному выше, в котором некоторые или все атомы водорода заменены на атомы галогена. Что касается алкильной группы, галогеналкильные группы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как  $C_{1-6}$ . Например, галогеналкил включает трифторметил, фторметил и т.д. В некоторых случаях термин "перфтор" может быть использован для обозначения соединения или радикала, в котором все атомы водорода заменены на фтор. Например, перфторметил относится к 1,1,1-трифторметилу.

"Алкокси" относится к алкильной группе, содержащей атом кислорода, который соединяет указанную алкильную группу с точкой присоединения: алкил-О-. Что касается алкильной группы, алкоксигруппы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как  $C_{1-6}$ . Алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 2-бутокси, изобутокси, вторбутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.д. Алкоксигруппы могут быть дополнительно замещены различными заместителями, описанными в настоящем документе. Алкоксигруппы могут быть замещен-

ными или незамещенными.

"Галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, в которой некоторые или все атомы водорода замещены атомами галогена. Что касается алкильной группы, галогеналкоксигруппы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как  $C_{1-6}$ . Алкоксигруппы могут быть замещены 1, 2, 3 или более атомами галогена. Когда все атомы водорода заменены на галоген, например на фтор, указанные соединения являются перзамещенными, например перфторированными. Галогеналкокси включает, но не ограничивается ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, перфторэтокси и т.д.

"Амин" относится к группе  $-N(R)_2$ , где R-группы могут представлять собой среди прочего водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. R-группы могут быть одинаковыми или различными. Аминогруппы могут быть первичными (каждый из R представляет собой водород), вторичными (один из R представляет собой водород) или третичными (каждый из R отличается от водорода).

"Алкиламин" относится к алкильной группе, определенной в настоящем документе, содержащей одну или более аминогрупп. Указанные аминогруппы могут быть первичными, вторичными или третичными. Алкиламин может быть дополнительно замещен гидроксигруппой с образованием аминогидроксигруппы. Алкиламины, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, этиламин, пропиламин, изопропиламин, этилендиамин и этаноламин. Аминогруппа может связывать алкиламин с остальной частью соединения в точке присоединения, находиться в омега-положении алкильной группы или соединять по меньшей мере два атома углерода алкильной группы. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для применения в настоящем изобретении подходят и другие алкиламины.

"Арил" относится к ароматической кольцевой системе, содержащей любое подходящее количество кольцевых атомов и любое подходящее количество колец. Арильные группы могут содержать любое подходящее количество кольцевых атомов, такое как 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 кольцевых атомов, а также от 6 до 10, от 6 до 12 или от 6 до 14 кольцевых элементов. Арильные группы могут быть моноциклическими, конденсированными с образованием бициклических или трициклических групп или связанными с помощью связи с образованием биарильной группы. Типичные арильные группы включают фенил, нафтил и дифенил. Другие арильные группы включают бензил, содержащий метиленовую связывающую группу. Некоторые арильные группы, такие как фенил, нафтил или дифенил, содержат от 6 до 12 кольцевых элементов. Другие арильные группы, такие как фенил или нафтил, содержат от 6 до 10 кольцевых элементов. Некоторые другие арильные группы, такие как фенил, содержат 6 кольцевых элементов. Арильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкиларил" относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и арильный компонент, где алкильный компонент связывает арильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный алкильный компонент является по меньшей мере, двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с арильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как  $C_{0-6}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{4-6}$  и  $C_{5-6}$ . В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Арильный компонент является таким, как определено выше. Примеры алкиларильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензил и этилбензол. Алкиларильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей от 5 до 16 кольцевых атомов, где от 1 до 5 кольцевых атомов представляют собой гетероатом, такой как N, O или S. Гетероарильные группы могут содержать любое количество кольцевых атомов, такое как от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11 или от 3 до 12 кольцевых элементов. В гетероарильные группы может быть включено любое подходящее количество гетероатомов, такое как 1, 2, 3, 4 или 5 или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 3 до 4 или от 3 до 5. Гетероарильные группы могут содержать от 5 до 8 кольцевых элементов и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 8 кольцевых элементов и от 1 до 3 гетероатомов, или от 5 до 6 кольцевых элементов и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 6 кольцевых элементов и от 1 до 3 гетероатомов. Гетероарильная группа может включать такие группы, как пиррол, пиридин, имидазол, пиазол, триазол, тетразол, пиазин, пиримидин, пиридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-изомеры), тиофен, фуран, тиазол, изотиазол, оксазол и изоксазол. Гетероарильные группы также могут быть конденсированы с ароматическими кольцевыми системами, такими как фенильное кольцо, с образованием элементов, включая, но не ограничиваясь ими, бензопирролы, такие как индол и изоиндол, бензопиридины, такие как хинолин и изохинолин, бензопиазин (хиноксалин), бензопиримидин (хиназолин), бензопиридазины, такие как фталазин и циннолин, бензотиофен и бензофуран. Другие гетероарильные группы включают гетероарильные кольца, связанные с помощью связи, такие как бипиридин. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Алкилгетероарил" относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и гетероарильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероарильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что указанный ал-



кильный компонент является, по меньшей мере, двухвалентным, то есть алкиленом, для связи с гетероарильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, такое как C<sub>0-6</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> и C<sub>5-6</sub>. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероарильный компонент является таким, как определено в настоящем документе. Алкилгетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Соль" относится к кислотным или основным солям соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобных), соли органических кислот (фумаровой кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобных), четвертичные аммониевые соли (метилйодидные, этилйодидные и тому подобные). Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соединению в форме соли, при этом указанное соединение подходит для введения субъекту. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, эдизиловой, фумаровой, гентизиновой, глюконовой, глюкуроновой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, соляной, изетионовой, молочной, лактобионовой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, муциновой, нафталинсульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2,6-дисульфоновой, никотиновой, азотной, оротовой, памоевой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной, п-толуолсульфоновой и ксинафоевой кислот и тому подобные.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту и всасыванию субъектом. Фармацевтические вспомогательные вещества, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что для применения в настоящем изобретении подходят и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

"Композиция" относится к продукту, содержащему конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также к любому продукту, который является прямым или косвенным результатом комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должно быть совместимо с другими ингредиентами состава.

"Изомеры" относятся к соединениям с одинаковой химической формулой, но различной связностью между атомами в молекуле, что приводит к различным химическим структурам. Изомеры включают структурные изомеры и стереоизомеры. Примеры структурных изомеров включают, но не ограничиваются ими, таутомеры и региоизомеры. Примеры стереоизомеров включают, но не ограничиваются ими, диастереомеры и энантиомеры.

"Введение" относится к пероральному введению, введению в виде суппозитория, местному контакту, парентеральному, внутривенному, внутривенному, внутривенному, внутримышечному, внутриочаговому, интраназальному или подкожному введению, интратекальному введению или имплантации субъекту устройства с медленным высвобождением, например миниосмотического насоса.

"Субъект" относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь ими, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобных. В некоторых вариантах реализации указанный субъект является человеком.

"Терапевтически эффективное количество", или "терапевтически достаточное количество", или "эффективное или достаточное количество" относится к дозе, которая вызывает терапевтические эффекты, для которых ее вводят. Точная доза будет зависеть от цели лечения и может быть установлена специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999) и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). В случае сенсibilизированных клеток терапевтически эффективная доза часто может быть ниже, чем обычная терапевтически эффективная доза для несенсibilизированных клеток.

"Нейронная пластичность" относится к способности головного мозга изменять свою структуру и/или функцию непрерывно в течение всей жизни субъекта. Примеры изменений в головном мозге

включают, но не ограничиваются ими, способность адаптироваться или реагировать на внутренние и/или внешние раздражители, такие как раздражители вследствие травмы, и способность производить новые нейриты, дендритные шипики и синапсы.

"Расстройство головного мозга" относится к неврологическому расстройству, которое влияет на структуру и функцию головного мозга. Расстройства головного мозга могут включать, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, терапевтически резистентную депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

"Комбинированная терапия" относится к способу лечения заболевания или расстройства, в котором два или более различных фармацевтических агентов вводят в перекрывающихся режимах, так что субъ-ект одновременно подвергается воздействию обоих агентов. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов) или последовательно с другой лекарственной терапией. В целом комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

"Нейротрофические факторы" относятся к семейству растворимых пептидов или белков, которые поддерживают выживаемость, рост и дифференцировку развивающихся и зрелых нейронов.

"Модулировать", или "модулирование", или "модуляция" относится к увеличению или уменьшению количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, а не ограничения, агонисты, частичные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы (например, положительный аллостерический модулятор) рецептора, сопряженного с G-белком (например, 5HT<sub>2A</sub>), являются модуляторами указанного рецептора.

"Агонизм" относится к активации рецептора или фермента модулятором или агонистом для получения биологического ответа.

"Агонист" относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и активирует указанный рецептор для получения биологического ответа. Исключительно для примера термин "агонист 5HT<sub>2A</sub>" может быть использован для обозначения соединения, которое демонстрирует EC<sub>50</sub> в отношении активности 5HT<sub>2A</sub> не более чем примерно 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации термин "агонист" включает полные агонисты или частичные агонисты. "Полный агонист" относится к модулятору, который связывается с рецептором и активирует его с максимальным ответом, который агонист может вызвать у рецептора. "Частичный агонист" относится к модулятору, который связывается с определенным рецептором и активирует его, но обладает частичной эффективностью в отношении указанного рецептора по сравнению с полным агонистом, то есть вызывает менее чем максимальный ответ.

"Положительный аллостерический модулятор" относится к модулятору, который связывается с сайтом, отличным от ортостерического сайта связывания, и увеличивает или усиливает эффект агониста.

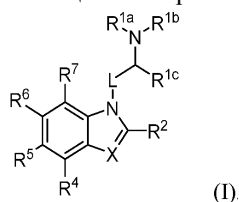
"Антагонизм" относится к инактивации рецептора или фермента модулятором или антагонистом. Антагонизм рецептора, например, заключается в том, что молекула связывается с рецептором и не допускает его активности.

"Антагонист" или "нейтральный антагонист" относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и блокирует биологический ответ. Антагонист не проявляет активности в отсутствие агониста или обратного агониста, но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения биологического ответа.

### III. Соединения

В настоящем изобретении предложены N-замещенные индолы, подходящие для применения для лечения различных расстройств головного мозга и других состояний. В некоторых вариантах реализации N-замещенные индолы, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой модуляторы 5-HT<sub>2A</sub> и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной структурной пластичности).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I



где

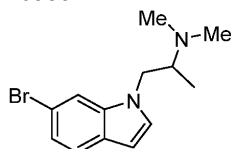
X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

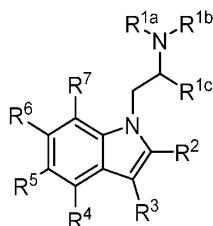
R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ алкокси; каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или  $C_{1-6}$ алкокси, при этом по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  не представляет собой H; и

L представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и при этом указанное соединение не представляет собой

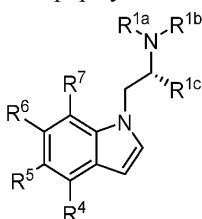


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:

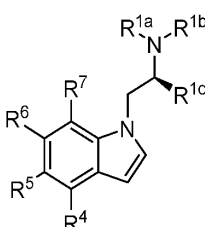


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой Me.

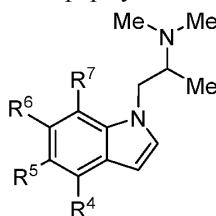
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



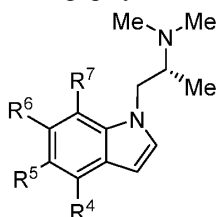
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



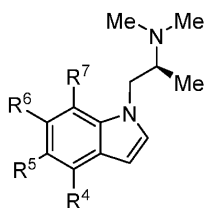
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



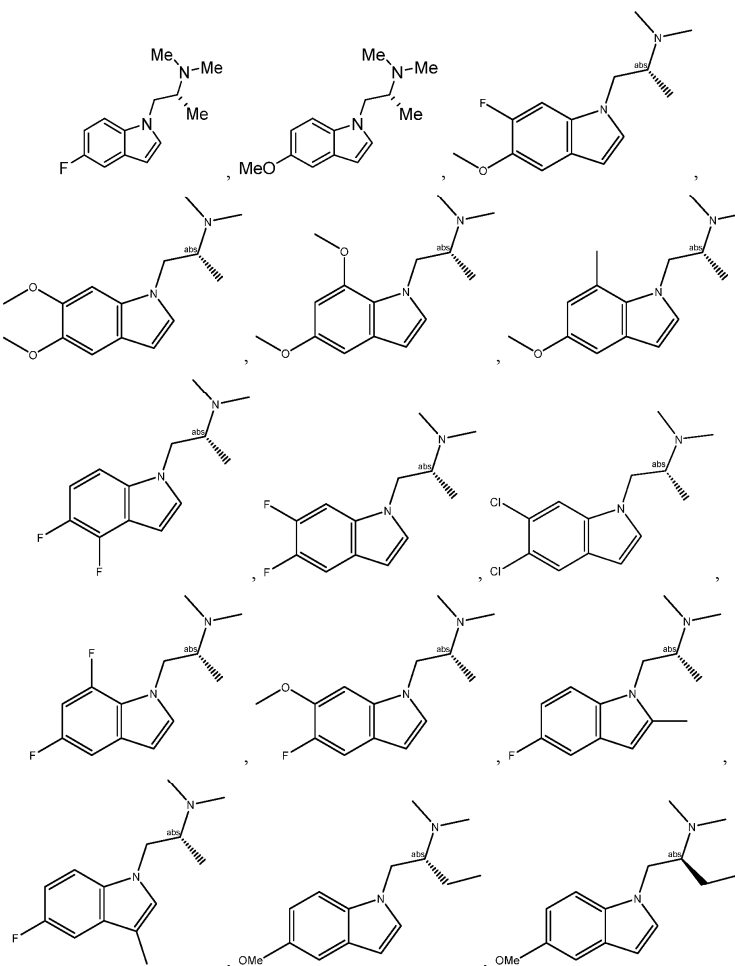
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:

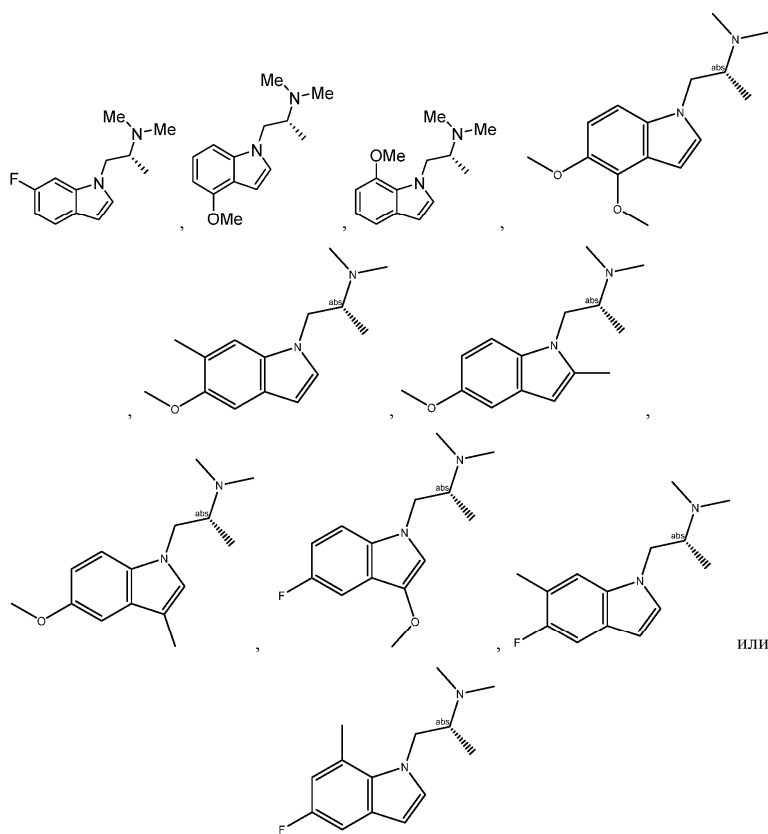


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $CR^3$ ; каждый из  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляет собой Me;  $R^{1c}$  представляет собой Me, Et или Pr;  $R^2$  представляет собой H, Me или -OMe;  $R^3$  представляет собой H, Me или -OMe;  $R^4$  представляет собой H, Me, -F или -OMe;  $R^5$  представляет собой H, Me, -F, -Cl, -Br или -OMe;  $R^6$  представляет собой H, Me, -F или -OMe и  $R^7$  представляет собой H, Me, -F или -OMe.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой метилен, этилен, пропилен или бутилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой метилен или этилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой этилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой метилен.

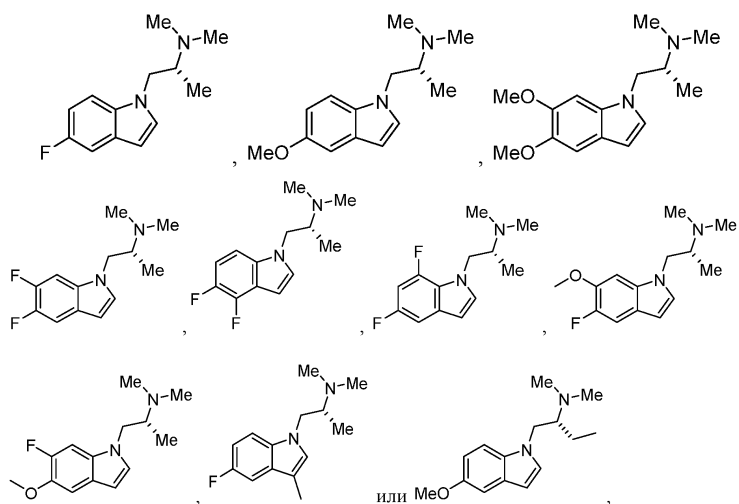
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где указанное соединение представляет собой





или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, где указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут находиться в солевых формах, таких как кислотные или основные соли соединений согласно настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобных), соли органических кислот (фумаровой кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобных), четвертичные аммониевые соли (метилйодидные, этилийодидные и тому подобные). Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению представляет собой соль фумаровой кислоты.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, где один или более атомов заменены на один или более атомов, имеющих конкретную атом-

ную массу или массовые числа. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{36}\text{Cl}$ ).

Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в анализах распределения в тканях соединений и их пролекарств и метаболитов; предпочтительные изотопы для таких анализов включают  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ . Кроме того, при определенных обстоятельствах замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), может обеспечивать повышенную метаболическую стабильность, что дает терапевтические преимущества, такие как увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению в общем случае могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, путем замены не меченого изотопом реагента на изотопно-меченый реагент. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть помечены изотопами в положениях, смежных с основным амином, в ароматических кольцах и металлических группах метоксизаменителей.

Настоящее изобретение включает все таутомеры и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме. Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь центры асимметрии у атомов углерода, и, следовательно, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в диастереомерных или энантиомерных формах или в виде их смесей. Все конформационные изомеры (например, *цис*- и *транс*-изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы и таутомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением диастереомеров, энантиомеров или рацемических смесей в качестве исходных веществ. Кроме того, диастереомерные и энантиомерные продукты могут быть разделены с помощью хроматографии, фракционной кристаллизации или других способов, известных специалистам в данной области техники.

#### IV. Фармацевтические композиции и составы

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в самых разных пероральных, парентеральных и местных лекарственных формах. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, облатки, гели, сиропы, кашицы (*slurrings*), суспензии и т. д., подходящие для проглатывания пациентом. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены путем инъекции, то есть внутривенно, внутримышечно, внутривожно, подкожно, интрадуоденально или внутривентриально. Кроме того, композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены путем ингаляции, например интраназально. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены трансдермально. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены внутривенно, интравенозно, интравентрикулярно и интравентрикулярно, включая введение с применением суппозитория, инфузии, порошков и аэрозольных составов (примеры стероидных средств для ингаляции см. в Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995). Соответственно, в настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединения согласно настоящему изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений согласно настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, связующих веществ, консервантов, агентов для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего материала. Подробности о способах приготовления и введения хорошо описаны в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

В случае порошков носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом. В случае таблеток активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размеров. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 до 70% или от 10 до 70% соединений согласно настоящему изобретению.

Подходящие твердые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; легкоплавкий воск; масло какао; углеводы; сахара, включая, но не ограничиваясь ими, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и камеди, включая арабик и трага-

кант; а также белки, включая, но не ограничиваясь ими, желатин и коллаген. При необходимости могут быть добавлены агенты для улучшения распадаемости или солюбилизующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Для получения суппозиторий сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и однородно диспергируют в нем соединения согласно настоящему изобретению, например путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь разливают в формы подходящего размера, ей дают остыть и тем самым затвердеть.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы в воде или воде/пропиленгликоле. Для парентерального введения путем инъекции жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения соединений согласно настоящему изобретению в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде с применением вязкого материала, такого как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик, и диспергирующих или смачивающих агентов, таких как существующий в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситаола (например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат), или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрогекситаола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Составы могут быть скорректированы с учетом осмолярности.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения незадолго до применения в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты помимо активного компонента могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло, или их смеси. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для обеспечения приятного на вкус перорального препарата могут быть добавлены подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Указанные составы могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Пример масляной переносящей среды для инъекций см. в Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению также могут находиться в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают существующие в природе камеди, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, существующие в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидрогекситаолов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы, например, в составе сиропов и эликсиров. Такие составы также могут содержать смягчающее средство, консервант или краситель.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы могут быть составлены для введения посредством внутрикожной инъекции содержащих лекарственное средство микросфер, которые медленно высвобождают его подкожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995), в виде био-разлагаемых и инъекционных гелевых составов (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995) или в виде микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Как трансдермальные, так и внутрикожные пути обеспечивают постоянную доставку в течение недель или месяцев.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены для парентерального введения, такого как внутривенное (в/в) введение или введение в полость тела или просвет органа. Составы для введения обычно содержат раствор композиций согласно настоящему изобретению, растворенных в фармацевтически приемлемом носителе. К числу приемлемых переносящих сред и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода и

раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла традиционно могут быть применены в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для указанной цели может быть применено любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных составов аналогичным образом могут быть применены жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Указанные растворы являются стерильными и в целом не содержат нежелательных веществ. Указанные составы могут быть стерилизованы с помощью традиционных, хорошо известных методов стерилизации. Указанные составы могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регулирующие pH и буферные агенты, регулирующие токсичность агенты, например ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и тому подобные. Концентрация композиций согласно настоящему изобретению в указанных составах может варьироваться в широких пределах и будет выбираться в первую очередь на основе объемов жидкостей, значений вязкости, массы тела и тому подобного в соответствии с конкретным выбранным способом введения и потребностями пациента. Для в/в введения указанный состав может представлять собой стерильный препарат для инъекций, такой как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Указанная суспензия может быть приготовлена в соответствии со способами, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле.

В некоторых вариантах реализации составы композиций согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с применением липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или подвергаются эндоцитозу, то есть с применением лигандов, присоединенных к липосоме или присоединенных непосредственно к олигонуклеотиду, которые связываются с поверхностными мембранными белками-рецепторами клетки, что приводит к эндоцитозу. При применении липосом, в частности когда на поверхности липосом находятся лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или они иным образом предпочтительно направлены на конкретный орган, можно нацеливать доставку композиций согласно настоящему изобретению в клетки-мишени *in vivo* (См., например, Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989).

#### V. Введение

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть доставлены любыми подходящими способами, включая пероральные, парентеральные и местные способы. В способах трансдермального введения местным путем могут быть приготовлены в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в единичной лекарственной форме. В такой форме указанный препарат разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества соединений согласно настоящему изобретению. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, например может представлять собой упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой саму капсулу, таблетку, облатку или таблетку для рассасывания или может представлять собой соответствующее количество любых из них в упакованной форме.

Соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в любом подходящем количестве и может зависеть от различных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, массу и возраст субъекта, состояние заболевания и т.д. Подходящие диапазоны доз для соединения согласно настоящему изобретению включают от примерно 0,1 до примерно 10000 мг, или от примерно 1 до примерно 1000 мг, или от примерно 10 до примерно 750 мг, или от примерно 25 до примерно 500 мг, или от примерно 50 до примерно 250 мг. Подходящие дозы для соединения согласно настоящему изобретению включают примерно 1 мг, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с любой подходящей частотой, интервалом и продолжительностью. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено один раз в час или два, три или более раз в час, один раз в день или два, три или более раз в день или один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней таким образом, чтобы обеспечивать предпочтительный уровень дозировки. Когда соединение согласно настоящему изобретению вводят более одного раза в день, типичные интервалы включают 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин, а также 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24 ч. Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено один, два или три или более раз в течение часа, от 1 до 6 ч, от 1 до 12 ч, от 1 до 24 ч, от 6 до 12 ч, от 12 до 24 ч, в течение одного дня, от 1 до 7 дней, в течение одной недели, от 1 до 4 недель, в течение месяца, от 1 до 12 месяцев, в течение года или более или даже в течение неопределенного периода времени.

Указанная композиция также может содержать другие совместимые терапевтические агенты. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть применены в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, о которых известно, что они подходят для применения для модулирования



глюкокортикоидного рецептора, или со вспомогательными агентами, которые могут быть неэффективными сами по себе, но могут способствовать эффективности активного агента.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены совместно с другим активным агентом. Совместное введение включает введение соединения согласно настоящему изобретению и активного агента в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 ч друг от друга. Совместное введение также включает введение соединения согласно настоящему изобретению и активного агента одновременно, примерно одновременно (например, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 мин друг от друга) или последовательно в любом порядке. Кроме того, и соединение согласно настоящему изобретению, и активный агент могут быть введены один раз в день или два, три или более раз в день таким образом, чтобы обеспечивать предпочтительный уровень дозировки в день.

В некоторых вариантах реализации совместное введение может быть выполнено путем совместного приготовления, то есть получения одной фармацевтической композиции, содержащей как соединение согласно настоящему изобретению, так и активный агент. В других вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению и активный агент могут быть приготовлены отдельно.

Соединение согласно настоящему изобретению и активный агент могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению в любом подходящем массовом отношении, таком как от примерно 1:100 до примерно 100:1 (мас./мас.), или от примерно 1:50 до примерно 50:1, или от примерно 1:25 до примерно 25:1, или от примерно 1:10 до примерно 10:1, или от примерно 1:5 до примерно 5:1 (мас./мас.). Соединение согласно настоящему изобретению и другой активный агент могут присутствовать в любом подходящем массовом отношении, таком как примерно 1:100 (мас./мас.), 1:50, 1:25, 1:10, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 25:1, 50:1 или 100:1 (мас./мас.). Другие дозы и соотношения доз соединения согласно настоящему изобретению и активного агента являются подходящими в композициях и способах согласно настоящему изобретению.

#### VI. Способы лечения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для повышения нейронной пластичности. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения любого заболевания головного мозга.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации указанные соединения обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой мигрень, головные боли (например, кластерную головную боль), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожность, депрессию, нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой мигрень или кластерную головную боль. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), шизофрению, депрессию или тревожность. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В некоторых вариантах реализации указанное неврологическое заболевание

представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой шизофрению.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, применяют для лечения расстройства головного мозга.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вызывают биологический ответ путем активации рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> (например, аллостерической модуляции или модуляции биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ<sub>2А</sub>). Агонизм 5-НТ<sub>2А</sub> коррелировал со стимулированием нейронной пластичности (Lu et al., 2018). Как показано на фиг. 7, антагонисты 5-НТ<sub>2А</sub> нейтрализуют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с активностью агониста 5-НТ<sub>2А</sub>, например ДМТ, ЛСД и DOI. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению представляют собой модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной структурной пластичности). В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению представляют собой селективные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> и способствуют нейронной пластичности (например, кортикальной структурной пластичности). В некоторых вариантах реализации стимулирование нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, усиление синтеза синаптических белков, усиление синаптических ответов, повышение сложности дендритного ветвления, увеличение содержания дендритных ветвей, усиление спиногенеза, усиление нейритогенеза или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации повышенная нейронная пластичность включает, например, повышенную кортикальную структурную пластичность в передних отделах головного мозга.

В некоторых вариантах реализации модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) являются негаллюциногенными. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) применяют для лечения неврологических заболеваний, при этом указанные модуляторы не вызывают диссоциативных побочных эффектов. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, оценивают *in vitro*. В некоторых вариантах реализации оцененный *in vitro* галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, сравнивают с оцененным *in vitro* галлюциногенным потенциалом галлюциногенных гомологов. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, обладают меньшим галлюциногенным потенциалом *in vitro*, чем галлюциногенные гомологи.

В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации указанные неврологические заболевания включают пониженную нейронную пластичность, пониженную кортикальную структурную пластичность, пониженное содержание рецептора 5-НТ<sub>2А</sub>, пониженную сложность дендритного ветвления, потерю дендритных шипиков, пониженное содержание дендритных ветвей, пониженный спиногенез, пониженный нейритогенез, ретракцию нейритов или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) применяют для лечения расстройства головного мозга.

#### А. Способы повышения нейронной пластичности

Нейронная пластичность относится к способности головного мозга изменять структуру и/или функцию в течение всей жизни субъекта. Новые нейроны могут вырабатываться и интегрироваться в центральную нервную систему в течение всей жизни субъекта. Повышение нейронной пластичности включает, но не ограничивается ими, стимулирование роста нейронов, стимулирование нейритогенеза, стимулирование синаптогенеза, стимулирование дендритогенеза, повышение сложности дендритного ветвления, увеличение плотности дендритных шипиков и усиление возбуждающего синапса в головном мозге. В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности включает стимулирование роста нейронов, стимулирование нейритогенеза, стимулирование синаптогенеза, стимулирование дендритогенеза, повышение сложности дендритного ветвления и увеличение плотности дендритных шипиков.

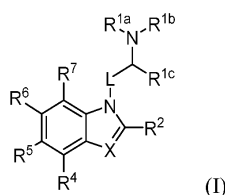
В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности может лечить нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы повышения нейронной пластичности, включающие приведение нервной клетки в контакт с любым из соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности улучшает расстройство головного мозга, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, применяемые для повышения нейронной пластичности, обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации снижение нейронной пластичности связано с нейропсихиатрическим заболеванием. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание включает, например, мигрень, кластерную головную боль, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, тревожность, депрессию и зависимость (например, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами). В некоторых вариантах реализации расстройства головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию и тревожность.

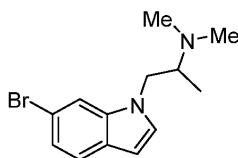
В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ для определения повышенной нейронной пластичности любого соединения согласно настоящему изобретению представляет собой фенотипический анализ, анализ дендритогенеза, анализ спиногенеза, анализ синаптогенеза, анализ Шолля, эксперимент "концентрация-ответ", анализ агониста 5-HT<sub>2A</sub>, анализ антагониста 5-HT<sub>2A</sub>, анализ связывания 5-HT<sub>2A</sub> или эксперимент по блокированию 5-HT<sub>2A</sub> (например, эксперименты по блокированию кетансерин). В некоторых вариантах реализации эксперимент или анализ для определения галлюциногенного потенциала любого соединения согласно настоящему изобретению представляет собой анализ реакции, состоящей в подергиваниях головы (НТР), у мыши.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ повышения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением формулы I



или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки, при этом: X представляет собой CR<sup>3</sup>; каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси; каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен,

или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и при этом указанное соединение не представляет собой



#### В. Способы лечения расстройства головного мозга

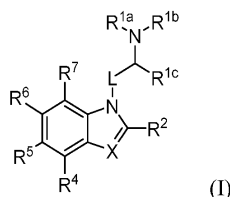
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга с применением комбинированной терапии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

В некоторых вариантах реализации модуляторы 5-HT<sub>2A</sub> (например, агонисты 5-HT<sub>2A</sub>) применяют для лечения расстройства головного мозга. В некоторых вариантах реализации указанные расстройства головного мозга включают пониженную нейронную пластичность, пониженную кортикальную структурную пластичность, пониженное содержание рецептора 5-HT<sub>2A</sub>, пониженную сложность дендритного ветвления, потерю дендритных шипиков, пониженное содержание дендритных ветвей, пониженный спи-

ногенез, пониженный нейритогенез, ретракцию нейритов или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют для лечения расстройств головного мозга. В некоторых вариантах реализации указанные соединения обладают, например, антиаддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации расстройства головного мозга включают, например, мигрень, кластерную головную боль, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожность, депрессию, шизофрению и зависимость (например, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами). В некоторых вариантах реализации расстройства головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию и тревожность.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения расстройства головного мозга, при этом: X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

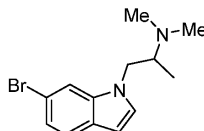
каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси;

каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен,

или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и

при этом указанное соединение не представляет собой



В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность или посттравматическое стрессовое расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой зависимость. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой шизофрению. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство головного мозга представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

лением алкоголя.

## VII. Примеры

### Общие сведения.

Все реагенты получали на коммерческой основе и применяли без очистки, если не указано иное. ДМСО очищали путем пропускания через колонки с активированным оксидом алюминия под давлением N2 12 фунт/кв. дюйм. Реакции проводили с применением стеклянной посуды, которую сушили пламенем при пониженном давлении (~1 торр). Соединения, очищаемые с помощью хроматографии, перед внесением адсорбировали на силикагеле. Тонкослойную хроматографию проводили на силикагелевых пластинах Millipore, силикагель 60 F<sub>254</sub>. Визуализацию проявленной хроматограммы проводили путем гашения флуоресценции или путем окрашивания нингидрином или водным молибдатом церия-аммония (САМ).

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на Bruker 400, работающем при 400 и 100 МГц, Varian 600, работающем при 600 и 150 МГц, или Bruker 800, работающем при 800 и 200 МГц для <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, соответственно, и они сопоставлены с сигналами остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные для <sup>1</sup>H ЯМР записаны следующим образом: химический сдвиг ( $\delta$ , ppm), мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет), интегрирование, константа взаимодействия (Гц). Данные для <sup>13</sup>C ЯМР представлены с точки зрения химического сдвига ( $\delta$ , ppm). Инфракрасные спектры регистрировали с применением Фурье-ИК-спектрометра Thermo Nicolet iS10 с приставкой Smart iTX (НПВО с алмазным элементом), и они представлены в виде частоты поглощения ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>). Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ-МС) проводили с применением ЖХ-МС Waters с детектором ACQUITY Arc QDa. Кетамин был приобретен у Fagron. ДМТ (1) и 6-F-ДМТ (29) синтезировали с применением ранее опубликованных способов (чистота >99%, определенная с помощью СВЭЖХ) (Cameron, L. P.; Benson, C. J.; Dunlap, L. E.; Olson, D. E. Effects of N,N-Dimethyltryptamine (DMT) on Rodent Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. ACSChem. Neurosci. 2018, 97, 1582-1590; Tombari, R. J.; Saunders, C. M.; Wu, C. Y.; Dunlap, L. E.; Tantillo, D. J.; Olson, D. E. Ex Vivo Analysis of Tryptophan Metabolism Using 19F NMR, ACS Chem. Biol., 2019, 14, 1866-1873.). Для анализа клеточной пластичности (то есть, дендритогенеза) все соединения растворяли в ДМСО и хранили в виде 10 мМ маточных растворов в темноте при -20°C.

На основе анализа СВЭЖХ (Waters ACQUITY Arc), измеряющего поглощение при 254 и 280 нм, было подтверждено, что все соединения, испытываемые в клеточных анализах, имели чистоту >95%. Подвижная фаза А состояла из 0,01% муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состояла из 0,01% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Все образцы вводили в объеме 5 мкл, и поддерживали температуру колонки при 40°C. В зависимости от конкретного соединения применяли один из трех способов. В способе А применяли колонку CORTECS C18, 2,7 мкм, 4,6×50 мм, скорость потока 0,6 мл/мин и градиент от 10 до 90% подвижной фазы В в течение 3 мин, который поддерживали в течение дополнительных 2 мин. В способе В применяли колонку XBridge ВЕН C18, 2,5 мкм, 2,1×100 мм, скорость потока 0,6 мл/мин и градиент от 10 до 90% подвижной фазы В в течение 0,5 мин, который поддерживали в течение дополнительных 4,5 мин. В способе С применяли колонку CORTECS C18, 2,7 мкм, 4,6×50 мм, скорость потока 0,2 мл/мин и градиент от 10 до 90% подвижной фазы В в течение 4 мин, который поддерживали в течение дополнительных 2 мин. Поскольку большинство соединений, представленных в указанном исследовании, были выделены в виде fumarатных солей, пики на кривых СВЭЖХ, соответствующие fumarовой кислоте, не были включены в расчет чистоты.

### Синтез изоДМТ соединений

Химия. В настоящем документе описан функционально простой и надежный способ синтеза различных изоДМТ соединений в мягких реакционных условиях. Соединение 2 получали с хорошим выходом с применением КОН в качестве основания и KI для повышения реакционной способности посредством реакции Финкельштейна *in situ*. Поддерживание реакции при 0,4 М оказалось оптимальным, при этом как более высокие, так и более низкие концентрации приводили к снижению выхода.

### Методика А

В некоторых вариантах реализации промежуточные соединения, применяемые для получения соединений, описанных в настоящем документе, получают, как описано на схеме 1.

Схема 1



На схеме 1 L, R<sup>1a-1c</sup> и R<sup>2-7</sup> являются такими, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации X представляет собой галоген или сульфон. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой йод, бром или хлор. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации сульфон представляет собой тозилат, нозилат, брозилат

или мезилат. В некоторых вариантах реализации X представляет собой хлор.

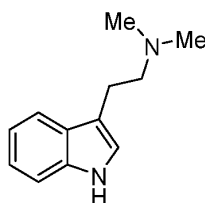
В некоторых вариантах реализации индол I-1 вступает в реакцию с соединением I-2 в подходящих условиях реакции конденсации необязательно с последующими подходящими условиями солеобразования с получением замещенного изоДМТ I-3. В некоторых вариантах реализации подходящие условия реакции конденсации включают соответствующее основание, соответствующую добавку, соответствующий растворитель в течение соответствующего времени при соответствующей температуре. В некоторых вариантах реализации соответствующее основание представляет собой гидроксидное основание, карбонатное основание или бикарбонатное основание. В некоторых вариантах реализации соответствующее основание представляет собой гидроксидное основание или гидридное основание. В некоторых вариантах реализации соответствующее гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В некоторых вариантах реализации соответствующее гидроксидное основание представляет собой гидроксид калия. В некоторых вариантах реализации соответствующее гидридное основание представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах реализации соответствующая добавка представляет собой соль. В некоторых вариантах реализации указанная соль представляет собой йодид калия, йодид натрия или йодид лития. В некоторых вариантах реализации соответствующая соль представляет собой йодид калия. В некоторых вариантах реализации соответствующий растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах реализации указанный полярный апротонный растворитель представляет собой дихлорметан (ДХМ), тетрагидрофуран (ТГФ), этилацетат (EtOAc), ацетон, диметилформамид (DMFA) или ацетонитрил (MeCN). В некоторых вариантах реализации указанный полярный апротонный растворитель представляет собой ДМСО, DMFA, MeCN или ацетон. В некоторых вариантах реализации указанный полярный апротонный растворитель представляет собой ДМСО. В некоторых вариантах реализации соответствующее время и соответствующая температура представляют собой время в течение ночи и температуру примерно 25°C.

В некоторых вариантах реализации соответствующие условия солеобразования включают соответствующую кислоту в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего времени. В некоторых вариантах реализации соответствующая кислота представляет собой карбоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации указанная карбоновая кислота представляет собой фумаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации соответствующий растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах реализации соответствующие время и температура представляют собой время от 5 мин до 1 ч и температуру 55°C.

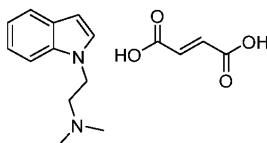
Например, к раствору соответствующего индола или родственного гетероцикла в ДМСО (0,4 М) добавляли 2-хлор-N,N-диметилэтиламина гидрохлорид (1,1 экв.), йодид калия (1,1 экв.) и гранулы гидроксида калия (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub>. Водную фазу три раза подвергали экстракции посредством ДХМ. Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Неочищенное масло растворяли в минимальном количестве ацетона и по каплям добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (1,0 экв.) в ацетоне. В большинстве случаев сразу же образовывался осадок, который хранили при -20°C в течение ночи. Полученные кристаллы фильтровали и промывали несколькими порциями ледяного ацетона с получением желаемого продукта. В случаях, когда желаемый продукт не кристаллизовался легко в виде фумаратной соли, указанное масло подвергали колоночной хроматографии (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>), если не указано иное.

Пример 1. N,N-Диметилтриптамин (ДМТ)

Соединение ДМТ приведенное ниже, может быть получено с помощью того, что известно в данной области техники.



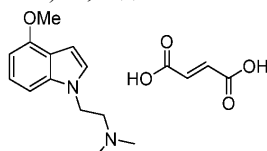
Пример 2. 2-(1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (2, изоДМТ)



Индол (100 мг, 0,85 ммоль), 2-хлор-N,N-диметилэтиламина гидрохлорид (135 мг, 0,94 ммоль, 1,1 экв.), йодид калия (156 мг, 0,94 ммоль, 1,1 экв.) и гидроксид калия (140 мг, 4,2 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали в ДМСО (2,15 мл) до полного расхода 2-хлор-N,N-диметилэтиламина (17-24 ч), определенного с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (100 мл). Водную фазу 3 раза подвергали

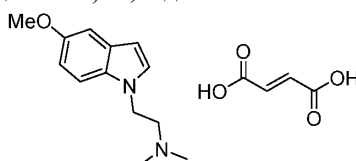
экстракции посредством ДХМ (25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Неочищенное масло растворяли в ацетоне (2 мл) и по каплям добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (99 мг, .85 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (4 мл). Сразу же образовывался осадок, который затем хранили при  $-20^\circ\text{C}$  в течение ночи. Кристаллы фильтровали и промывали несколькими порциями ледяного ацетона с получением желаемого продукта. (1:1 изоДМТ: фумаровая кислота) (175 мг, 67%). Чистота >99%. ТСХ  $R_f$  (свободное основание) = 0,50 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (d, 1H,  $J=7,6$  Гц), 7,48 (d, 1H,  $J=7,6$  Гц), 7,38 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 7,13 (ddd, 1H,  $J=7,6, 1,0$  Гц), 7,01 (dd, 1H,  $J=7,6, 1,0$  Гц), 6,61 (s, 2H), 6,42 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 4,29 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,70 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,26 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  166,32, 135,66, 134,20, 128,82, 128,06, 120,96, 120,38, 118,88, 109,68, 100,54, 58,09, 44,83, 43,11 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3100, 2923, 2393, 1705  $\text{cm}^{-1}$ ; МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2^+$  188,13, найдено 189,38 (МН+); Т. пл. = 147-149 $^\circ\text{C}$ .

Пример 3. 2-(4-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (3)



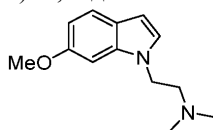
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 4-метоксииндола (100 мг, 0,68 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 95 мг, 42%. Чистота = 96%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,35 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,26 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 7,10 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,90 (t, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,66 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,60 (s, 2H), 6,35 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 4,49 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 3,89 (s, 3H), 2,76 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,32 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  166,30, 146,96, 134,17, 130,46, 129,79, 124,94, 119,64, 113,33, 102,42, 100,93, 59,61, 55,32, 45,63, 44,63 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2929, 2455, 1712, 1644  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^+$  219,15, найдено 220,33 (МН+); Т. пл. = 140-145 $^\circ\text{C}$ .

Пример 4. 2-(5-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (4)



Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 5-метоксииндола (100 мг, 0,68 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 111 мг, 49%. Чистота = 98%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,66 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,38 (d, 1H,  $J=8,9$  Гц), 7,33 (d, 1H,  $J=3,0$  Гц), 7,04 (d, 1H,  $J=2,4$  Гц), 6,77 (dd, 1H,  $J=8,9, 2,4$  Гц), 6,6 (s, 2H), 6,33 (d, 1H,  $J=3,0$  Гц), 4,29 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 3,74 (s, 3H), 2,79 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,30 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  166,58, 153,42, 134,32, 130,90, 129,20, 128,48, 111,12, 110,39, 102,13, 100,34, 57,68, 55,30, 44,44, 42,91 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3035, 2923, 2446, 1715  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^+$  219,15, найдено 220,19 (МН+); Т. пл. = 140-142 $^\circ\text{C}$ .

Пример 5. 2-(6-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (5)



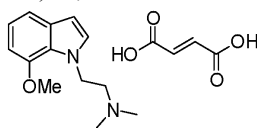
Синтезирован согласно методике А. Реакцию проводили с применением 6-метоксииндола (147 мг, 1,0 ммоль), и очищали с помощью хроматографии. Выход = 148 мг, 68%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,32 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,02 (d, 1H,  $J=8,2$  Гц), 6,82 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H,  $J=7,5$  Гц), 6,42 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 4,17 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,31 (s, 3H), 2,69 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,31 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,30, 136,77, 127,04, 123,00, 121,67, 109,22, 101,31, 93,14, 59,00, 55,91, 45,94, 44,91 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2940, 2859, 2769, 1602  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^+$  219,15, найдено 220,33 (МН+). Указанное свободное основание применяли для анализов дендритогенеза.

Пример 5'. 2-(6-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин оксалат (5')

Синтезирован согласно методике А. Реакцию проводили с применением 6-метоксииндола (250 мг, 1,7 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 221 мг, 42%. Чистота = 98%.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42 (d, 1H,  $J=8,5$  Гц), 7,16 (d, 1H,  $J=2,9$  Гц), 7,02 (s, 2H), 6,74 (d, 1H,  $J=8,5$  Гц), 6,44 (d, 1H,  $J=2,9$  Гц), 4,58 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 3,87 (s, 3H), 3,56 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,86 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166,72, 158,20, 138,02, 127,52, 124,45, 122,61, 111,06, 103,58, 93,83, 57,22, 56,19, 44,04, 42,17 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3129, 3014, 2641, 1727  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^+$  219,15, найдено

220,05 (МН+). Т. пл. = 165-167°C. Указанную оксалатную соль применяли для анализов НТР.

Пример 6. 2-(7-Метокси-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина фумаратная соль (1:1) (6)

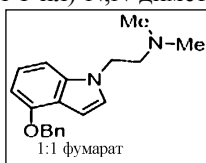


Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 7-метоксииндола (100 мг, 0,68 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 162 мг, 72%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,44 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,26 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H,  $J=6,1, 1,3$  Гц), 6,41 (dd, 1H,  $J=3,0, 0,7$  Гц), 4,29 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 3,86 (s, 3H), 2,75 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,29 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  166,46, 152,80, 137,02, 134,24, 127,14, 121,98, 118,38, 103,09, 99,16, 97,88, 57,83, 54,89, 44,60, 43,15 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3435, 3034, 2653, 1705  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^+$  219,15, найдено 220,40 (МН+); Т. пл. 120-123°C.

Пример 7. Бензилоксииндолы

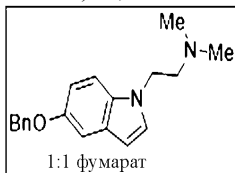
4-, 5-, 6- и 7-OBn-индолы синтезировали с применением способов, опубликованных ранее.

Пример 8. 2-(4-(Бензилокси)-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина фумаратная соль (1:1) (8)



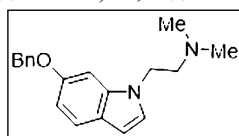
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 4-бензилоксииндола (200 мг, 0,89 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 120 мг, 46%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,42 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,49 (d, 2H,  $J=7,5$  Гц), 7,37 (t, 2H,  $J=7,5$  Гц), 7,31 (t, 1H,  $J=7,5$  Гц), 7,20 (d, 1H,  $J=3,26$  Гц), 7,12 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,57 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 3,50 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,81 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  169,90, 153,99, 139,05, 138,85, 135,75, 129,47, 128,78, 128,47, 127,21, 124,18, 121,16, 103,87, 102,67, 101,07, 70,95, 57,32, 43,90, 42,46 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2918, 2493, 1701, 1639  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^+$  294,17, найдено 295,24 (МН+); Т.пл. = 145-150°C.

Пример 9. 2-(5-(Бензилокси)-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина фумаратная соль (1:1) (9)



Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 5-бензилоксииндола (287 мг, 1,3 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 133 мг, 25%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,47 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44 (d, 2H,  $J=7,5$  Гц), 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, 2H,  $J=7,5$  Гц), 7,24 (d, 1H,  $J=3,2$  Гц), 7,15 (d, 1H,  $J=2,4$  Гц), 6,95 (dd, 1H,  $J=2,4, 8,9$  Гц), 6,72 (s, 2H), 6,43 (d, 1H,  $J=3,2$  Гц), 5,07 (s, 2H), 4,54 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 3,45 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,78 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171,06, 154,78, 139,26, 136,11, 132,77, 130,89, 130,81, 129,44, 128,73, 128,61, 113,97, 110,95, 105,71, 103,24, 71,86, 57,66, 44,16, 42,77 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2916, 2516, 1698, 1639  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^+$  294,17, найдено 295,17 (МН+); Т. пл. = 133-135°C.

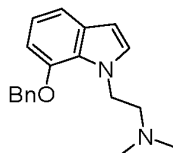
Пример 10. 2-(6-(Бензилокси)-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (10)



Синтезирован согласно методике А. Реакцию проводили с применением 6-бензилоксииндола (370 мг, 1,7 ммоль), и очищали с помощью хроматографии. Выход = 184 мг, 38%. Чистота >97%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,45 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,47 (d, 2H,  $J=7,4$  Гц), 7,40 (d, 2H,  $J=8,6$  Гц), 7,37 (t, 1H,  $J=7,4$  Гц), 7,30 (t, 1H,  $J=7,4$  Гц), 7,08 (d, 1H,  $J=3,8$  Гц), 6,96 (s, 1H), 6,78 (d, 1H,  $J=8,6$  Гц), 6,35 (d, 1H,  $J=3,8$  Гц), 5,15 (s, 2H), 4,22 (t, 2H,  $J=7,3$  Гц), 2,66 (t, 2H,  $J=7,3$  Гц), 2,26 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,39, 137,60, 136,66, 128,69, 127,97, 127,67, 127,22, 123,24, 121,68, 109,95, 101,31, 94,71, 70,87, 58,92, 45,91, 44,90 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3030, 2952, 2768, 1621  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^+$  294,17, найдено 295,10 (МН+).

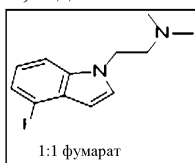


Пример 11. 2-(7-(Бензилокси)-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (11)



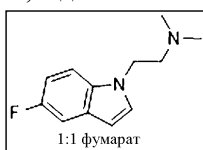
Синтезирован согласно методике А. Реакцию проводили с применением 7-бензилоксииндола (119 мг, 0,53 ммоль), и очищали с помощью хроматографии. Выход = 51 мг, 23%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,48 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: 1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (d, 2H,  $J=7,4$  Гц), 7,40 (t, 2H,  $J=7,4$  Гц), 7,34 (t, 1H,  $J=7,4$  Гц), 7,22 (d, 1H,  $J=7,9$  Гц), 7,01 (d, 1H,  $J=3,0$  Гц), 6,97 (t, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,70 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 5,19 (s, 2H), 4,45 (t, 2H,  $J=7,4$  Гц), 2,62 (t, 2H,  $J=7,4$  Гц), 2,09 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,59, 146,71, 137,11, 131,25, 129,45, 128,75, 128,24, 128,15, 119,82, 114,16, 103,35, 101,60, 70,55, 61,02, 47,54, 45,64 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2940, 2821, 1575, 1439  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) рассч. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}+$  294,17, найдено 295,24 (МН+).

Пример 12. 2-(4-Фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (12)



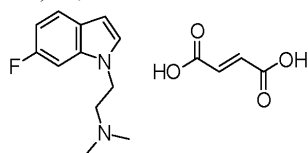
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 4-фториндола (135 мг, 1,0 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 164 мг, 51%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,39 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: 1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,44 (d, 1H,  $J=2,3$  Гц), 7,35 (d, 2H,  $J=8,3$  Гц), 7,10 (dd, 2H,  $J=7,4$ , 7,25 Гц), 6,79 (t, 2H,  $J=9,5$  Гц), 6,60 (s, 2H), 6,49 (d, 2H,  $J=2,3$  Гц), 4,32 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,74 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,28 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  166,37, 156,67, 154,34, 138,56, 138,44, 134,21, 129,35, 121,63, 121,55, 116,74, 116,51, 106,48, 106,45, 103,70, 103,51, 96,24, 57,90, 44,73, 43,40 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3123, 2389, 1702, 1660  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) рассч. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2+$  207,13, найдено 208,32 (МН+); Т. пл. = 145-149°C.

Пример 13. 2-(5-Фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (13)



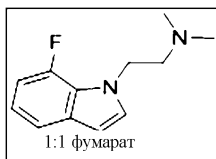
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 5-фториндола (135 мг, 1,0 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 145 мг, 45%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,35 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1% $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,50 (dd, 1H,  $J=4,5$ , 4,3 Гц), 7,46 (d, 1H,  $J=2,1$  Гц), 7,29 (d, 1H,  $J=9,5$  Гц), 6,97 (t, 1H,  $J=9,5$  Гц), 6,60 (s, 2H), 6,41 (d, 1H,  $J=2,1$  Гц), 4,32 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,79 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,31 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  166,59, 159,61, 158,06, 135,77, 135,69, 134,33, 129,54, 129,51, 124,72, 121,39, 121,32, 107,48, 107,32, 100,97, 96,32, 96,15, 57,66, 44,58, 43,00 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3036, 2049, 1723, 1663  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) рассч. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2+$  207,13, найдено 207,40 (МН+); Т. пл. = 145-148°C.

Пример 14. 2-(6-Фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (14)



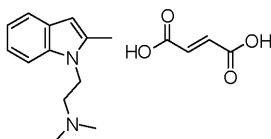
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 6-фториндола (100 мг, 0,739 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 145 мг, 61%. Чистота = 97%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,45 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (dd, 1H,  $J=7,0$ , 3,0 Гц), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,44 (d, 1H,  $J=3,1$  Гц), 4,29 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,77 (t, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,30 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  166,59, 159,61, 158,06, 136,16, 134,75, 129,95, 125,14, 121,78, 107,91, 107,74, 101,39, 96,74, 96,57, 57,66, 44,58, 43,00 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3058, 2385, 1698, 1634  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) рассч. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2+$  207,13, найдено 208,39 (МН+); Т. пл. = 141-147°C.

Пример 15. 2-(7-Фтор-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (15)



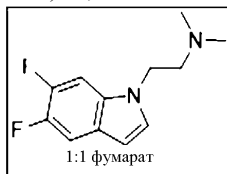
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 7-фториндола (135 мг, 1,0 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 172 мг, 53%. Чистота = 98%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,45 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,35 (d, 1H,  $J=7,6$  Гц), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,37 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,69 (t, 2H,  $J=6,7$  Гц), 2,23 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  169,37, 134,60, 133,26, 129,51, 119,90, 119,46, 116,82, 116,79, 107,06, 106,88, 102,78, 57,61, 57,61, 43,71, 43,67, 42,90 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3040, 2429, 1718, 1661  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2^+$  207,13, найдено 207,33 (MH $^+$ ); Т. пл. = 168-170°C.

Пример 16. N,N-Диметил-2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин фумаратная соль (1:1) (16)



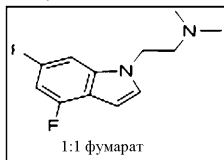
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 2-метилиндола (100 мг, 0,76 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход (172 мг, 71%). Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,47 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,41 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,37 (d, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,06 (t, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,96 (t, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,61 (s, 2H), 6,20 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 4,24 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,65 (t, 2H,  $J=7,0$  Гц), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 167,03, 137,08, 136,72, 134,75, 128,09, 120,58, 119,65, 119,62, 119,40, 109,61, 100,14, 57,82, 45,18, 12,76 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3040, 2489, 1700, 1606  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$  203,15, найдено 204,43 (MH $^+$ ); Т. пл. = 131-133°C.

Пример 17. 2-(5,6-Дифтор-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (17)



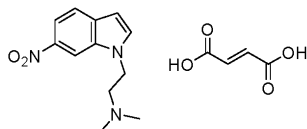
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 5,6-дифториндола (153 мг, 1,0 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 147 мг, 43%. Чистота = 98%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,35 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,64 (dd, 1H,  $J=7,0, 4,7$  Гц), 7,51 (dd, 1H,  $J=8,5, 2,1$  Гц), 7,45 (d, 1H,  $J=2,1$  Гц), 6,60 (s, 2H), 6,43 (d, 1H,  $J=2,1$  Гц), 4,28 (t, 2H,  $J=6,5$  Гц), 2,73 (t, 2H,  $J=6,5$  Гц), 2,27 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  166,37, 134,21, 131,09, 130,99, 134,70, 130,67, 123,21, 123,12, 106,86, 106,67, 100,98, 100,94, 98,30, 98,08, 57,86, 44,71, 43,36 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3051, 2392, 1712, 1658  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2^+$  224,11, найдено 225,28 (MH $^+$ ); Т. пл. = 162-165°C.

Пример 18. 2-(4,6-Дифтор-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (18)



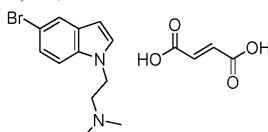
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 4,6-дифториндола (153 мг, 1,0 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 265 мг, 78%. Чистота = >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,35 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,44 (d, 1H,  $J=2,8$  Гц), 7,32 (d, 1H,  $J=10,1$  Гц), 6,83 (t, 1H,  $J=10,1$  Гц), 6,60 (s, 2H), 6,49 (d, 1H,  $J=2,8$  Гц), 4,31 (t, 2H,  $J=6,6$  Гц), 2,78 (t, 2H,  $J=6,6$  Гц), 2,31 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  166,55, 159,33, 159,21, 156,99, 156,87, 156,03, 155,88, 153,58, 153,43, 137,50, 137,36, 137,22, 134,29, 129,82, 129,79, 113,42, 113,20, 96,61, 94,53, 94,30, 94,24, 94,00, 93,32, 93,28, 93,06, 93,02, 57,49, 44,49, 43,23 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3026, 2398, 1706, 1640  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2^+$  224,11, найдено 225,28 (MH $^+$ ); Т. пл. = 141-145°C.

Пример 19. N,N-Диметил-2-(6-нитро-1H-индол-1-ил)этан-1-амина fumarатная соль (1:1) (19)



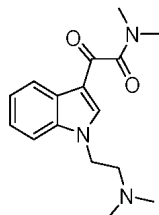
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 6-нитроиндола (43,6 мг, 0,269 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 52 мг, 55%. Чистота >96%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,48 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,90 (dd, 1H, J=8,8, 2,0 Гц), 7,82 (d, 1H, J=3,0 Гц), 7,72 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,74 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=3,0 Гц), 6,60 (s, 2H), 4,44 (t, 2H, J=6,3 Гц), 2,68 (t, 2H, J=6,3 Гц), 2,23 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 166,66, 136,18, 134,76, 134,59, 133,41, 121,04, 114,52, 107,53, 102,25, 58,98, 45,50, 44,18 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3048, 2922, 1704, 1607 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES<sup>+</sup>) рассч. для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 233,12, найдено 234,25 (MH<sup>+</sup>); Т. пл. = 159-164°C.

Пример 20. 2-(5-Бром-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина fumarатная соль (1:1) (20)



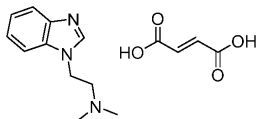
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением 5-броминдола (56,1 мг, 0,281 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 60 мг, 55%. Чистота >99%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,49 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,48 (d, 1H, J=8,7 Гц), 7,44 (d, 1H, J=3,1 Гц), 7,23 (dd, 1H, J=8,7, 1,9 Гц), 6,60 (s, 3H), 6,41 (d, 1H, J=3,1 Гц), 4,27 (t, 2H, J=6,6 Гц), 2,67 (t, 2H, J=6,6 Гц), 2,22 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 166,24, 134,47, 134,15, 130,46, 129,89, 123,81, 122,54, 111,87, 111,56, 100,28, 58,09, 44,86, 43,32 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2959, 2443, 1705, 1661 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES<sup>+</sup>) рассч. для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub><sup>+</sup> 266,04, найдено 267,26 (MH<sup>+</sup>); Т. пл. = 140-142°C.

Пример 21. 2-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметил-2-оксоацетамид (21)



Реакцию проводили с применением 2-(1H-индол-3-ил)-N,N-диметил-2-оксоацетамида (синтезированного с применением способа, разработанного Speeter et. al. (Speeter, M. E.; Anthony, W. C. The Action of Oxalyl Chloride on Indoles: a New Approach to Tryptamines. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6208-6210.)) (200 мг, 0,92 ммоль), и очищали с помощью хроматографии. Выход = 92 мг, 35%. Чистота = 98%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,38 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,21 (t, 2H, J=7,0 Гц), 3,08 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,71 (t, 2H, J=7,0 Гц), 2,27 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 185,64, 167,70, 138,82, 137,01, 126,36, 124,00, 123,28, 122,48, 113,45, 110,06, 58,40, 45,68, 45,42, 37,59, 34,51 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2981, 1734, 1631, 1525 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES<sup>+</sup>) рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 287,16, найдено 288,25 (MH<sup>+</sup>).

Пример 22. 2-(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина fumarатная соль (1:1) (22)



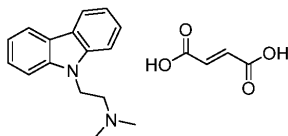
Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением бензимидазола (200 мг, 1,6 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 218 мг, 45%. Чистота = 98%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,42 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,34-7,10 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,41 (t, 2H, J=6,5 Гц), 2,83 (dd, 2H, J=7,0, 6,0 Гц), 2,32 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 170,14, 144,78, 143,90, 135,81, 134,62, 124,80, 124,04, 120,36, 111,29, 57,46, 44,39, 41,80 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3054, 2384, 1707, 1654 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES<sup>+</sup>) рассч. для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 189,13, найдено 190,23 (MH<sup>+</sup>); Т. пл. = 171-178°C.

Пример 23. N,N-Диметил-2-(1H-пиррол-1-ил)этан-1-амина fumarатная соль (1:1) (23)

Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением пиррола (0,103 мл, 1,5 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 126 мг, 33%. Чистота >99%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,45 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,80 (t, 2H, J=2,2, Гц),

6,72 (s, 2H), 6,14 (t, 2H, J=2,2, Гц), 4,34 (t, 2H, J=6,4 Гц), 3,50 (dd, 2H, J=6,4 Гц), 2,78 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  170,26, 136,21, 122,18, 110,89, 59,35, 45,83, 44,45 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2998, 2532, 1662, 1421  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2^+$  138,12, найдено 139,29 (МН+); Т. пл. = 174-180°C.

Пример 24. 2-(9H-Карбазол-9-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (1:1) (24)

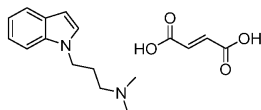


Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением карбазола (100 мг, 0,57 ммоль), и очищали путем кристаллизации. Выход = 102 мг, 51%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,42 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: 1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,15 (d, 2H, J=7,8 Гц), 7,61 (d, 2H, J=8,2 Гц), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, J=7,0 Гц), 2,73 (t, 2H, J=7,0 Гц), 2,31 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  169,78, 139,86, 134,76, 125,83, 123,17, 119,99, 119,39, 108,34, 54,39, 42,61, 37,85 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3053, 2405, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$  238,15, найдено 239,34 (МН+); Т. пл. = 182-184°C.

Пример 25. 1-Изопентил-1H-индол (25)

Синтезирован согласно методике А. Реакцию проводили с применением индола (100 мг, 0,85 ммоль) и 1-хлор-3-метилбутана (0,11 мл, 0,94 ммоль, 1,1 экв.) и очищали с помощью хроматографии (4:1 гексаны: EtOAc). Выход = 85 мг, 53%. Чистота = 97%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,70 (7:3 гексаны: EtOAc);  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,36 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,22 (t, 1H, J=6,9 Гц), 7,11 (m, 2H), 6,49 (d, 1H, J=3,1 Гц), 4,15 (t, 2H, J=7,5 Гц), 1,74 (dd, 2H, J=6,7 Гц), 1,62 (quint, 2H, J=6,7 Гц), 0,98 (d, 1H, J=6,7 Гц) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,78, 128,46, 127,58, 121,20, 120,83, 119,05, 109,28, 100,78, 44,44, 40,72, 38,92, 25,61, 22,37 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3054, 2955, 2927, 2869  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}^+$  187,14, найдено 188,39 (МН+).

Пример 26. 3-(1H-Индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин фумаратная соль (1:1) (26)



Синтезирована согласно методике А. Реакцию проводили с применением индола (100 мг, 0,85 ммоль) и 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин (160 мг, 0,98 ммоль, 1,1 экв.), и очищали с помощью кристаллизации. Выход = 107 мг, 48%. Чистота = 98%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,38 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: 1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (d, 1H, J=7,8 Гц), 7,48 (d, 1H, J=7,8 Гц), 7,36 (d, 1H, J=3,1 Гц), 7,13 (td, 1H, J=7,4, 1,0 Гц), 7,01 (td, 1H, J=7,4, 1,0 Гц), 6,55 (s, 2H), 6,43 (dd, 1H, J=3,1, 1,0 Гц), 4,21 (t, 2H, J=6,8 Гц), 2,56 (t, 2H, J=7,4 Гц), 2,40 (s, 6H), 2,00 (tt, 2H, J=7,4, 6,8 Гц) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  167,19, 135,60, 134,62, 128,49, 128,07, 120,99, 120,41, 118,90, 109,67, 100,61, 54,88, 43,41, 43,07, 26,26 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3435, 3034, 2653, 1705  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$  203,15, найдено 204,36 (МН+); Т. пл. = 129-131°C.

Пример 27. N,N-Диметил-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-амин фумаратная соль (1:1) (1-МедМТ27)

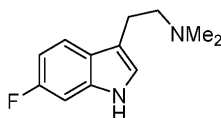
К ледяному раствору N-метил-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-амин (0,14 г, 0,70 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0,22 мл, 11 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (12 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (0,10 г, 1,6 ммоль, 2,1 экв.), а затем 37% формальдегид(вод) (0,16 мл, 1,9 ммоль, 2,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и 1 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу подвергали экстракции посредством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в ацетоне (5 мл) и добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (0,088 г, 1 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (20 мл). Сразу же образовывался осадок, и раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего фильтровали. Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением чистого соединения в виде фумаратной соли (1:1). Выход = 0,108 г, 65%. Чистота >99%. ТСХ  $R_f$ (свободное основание) = 0,19 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: 1%  $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{вод.})}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,60 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,37 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,20 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J=8,0 Гц), 6,69 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (t, 2H, J=7,8 Гц), 3,20 (t, 2H, J=7,8 Гц), 2,91 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171,44, 138,80, 136,23, 128,67, 128,59, 122,95, 120,20, 119,27, 110,53, 109,11, 59,12, 43,41, 32,77, 21,72, ppm; ИК (алмаз, НПВО)  $\nu$  3435, 3034, 2653, 1705  $\text{cm}^{-1}$ . МСНР (ES+) m/z расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$  202,15, найдено 203,37 (МН+); Т. пл. = 167-170°C.

Пример 28. 2-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (2:1) (5-МеО-ДМТ, 28)

К ледяному раствору 5-метокситриптамина (0,50 г, 2,2 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0,60 мл, 11 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (44 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (0,305 г, 4,8 ммоль, 2,2 экв.), а затем 37% формальдегид<sub>(вод.)</sub> (0,46 мл, 5,7 ммоль, 2,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и 1М NaOH<sub>(вод.)</sub> (100 мл). Фазы разделяли, и водную фазу подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в ацетоне (5 мл) и добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (0,26 г, 2,2 ммоль, 0,7 экв.) в ацетоне (35 мл). Сразу же образовывался осадок, и раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего фильтровали. Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением чистого соединения в виде фумаратной соли (2:1). Выход = 0,49 г, 80%. Чистота = 98%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,20 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,24 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J=8,8 Гц), 6,70 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,13 (t, 2H, J=7,9 Гц), 2,83 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 174,36, 155,27, 137,09, 133,44, 128,49, 124,79, 113,20, 112,96, 110,05, 101,05, 59,25, 56,37, 43,56, 22,12 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 3436, 3034, 2654, 1705 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES+) m/z расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O+ 218,14, найдено 219,34 (МН+); Т. пл. = 175-177°C.

Пример 29. 2-(6-Фтор-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (6-F-ДМТ, 29)

Соединение согласно примеру 29, приведенное ниже, может быть получено с помощью того, что известно в данной области техники.



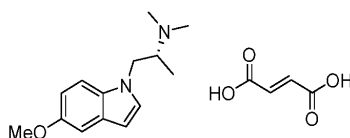
Пример 30. 2-(6-Метокси-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин фумаратная соль (2:1) (6-МеО-ДМТ, 30)

К ледяному раствору 6-метокситриптамина (0,40 г, 2,1 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0,60 мл, 10 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (42 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (0,29 г, 4,6 ммоль, 2,2 экв.), а затем 37% формальдегид<sub>(вод.)</sub> (0,44 мл, 5,5 ммоль, 2,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) и 1 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (100 мл). Фазы разделяли, и водную фазу подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×45 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в ацетоне (5 мл) и добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (0,26 г, 2,2 ммоль, 0,7 экв.) в ацетоне (35 мл). Сразу же образовывался осадок, и раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего фильтровали. Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением чистого соединения в виде фумаратной соли (2:1). Выход = 0,320 г, 55%. Чистота = 95%. ТСХ R<sub>f</sub>(свободное основание) = 0,31 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:1% NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,12 (t, 2H, J=7,5 Гц), 2,84 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 173,79, 157,87, 138,97, 136,93, 122,89, 122,53, 119,64, 110,40, 109,99, 95,62, 59,12, 55,94, 43,36, 21,96 ppm; ИК (алмаз, НПВО) 2915, 2836, 1691, 1559 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES+) m/z расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O+ 218,14, найдено 219,29 (МН+); Т. пл. = 173-176°C.

Пример 31. 2-(1Н-Индол-1-ил)-N,N-диметилацетамид (31)

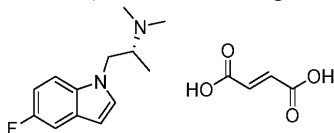
К раствору индола (117 мг, 1,0 ммоль) в ДМСО (2,5 мл, 0,4 М) добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,11 мл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.), йодид калия (182 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и гранулы гидроксида калия (280 мг, 5 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub>. Водную фазу три раза подвергали экстракции посредством ДХМ. Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Указанное масло очищали с помощью хроматографии (3:2 гексаны: EtOAc). Выход = 175 мг, 57%. Чистота = 99%. ТСХ R<sub>f</sub> = 0,15 (3:2 гексаны: EtOAc); <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,27 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,12 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J=7,5, Гц), 6,46 (d, m, J=2,9 Гц), 5,01 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,4, 136,7, 128,7, 128,5, 122,0, 121,2, 119,8, 109,1, 102,4, 48,2, 36,7, 36,1 ppm; ИК (алмаз, НПВО) ν 3021, 2922, 2877, 1648 см<sup>-1</sup>. МСНР (ES+) расщ. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O+ 202,11, найдено 203,17 (МН+); Т. пл. = 58-61°C.

Пример 32. (R)-1-(5-МЕТОКСИ-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин, соль фумаровой кислоты



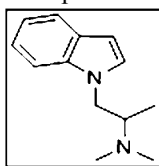
5-Метоксииндол (500 мг, 3,40 ммоль), (R)-1-хлор-N,N-диметилпропан-2-амин (1,074 г, 6,79 ммоль, 2 экв.), йодид калия (1,128 мг, 6,79 ммоль, 2 экв.) и гидроксид калия (0,953 г, 16,9 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали в ДМСО (8,49 мл) в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (800 мл). Водную фазу 3 раза подвергали экстракции посредством ДХМ (75 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Неочищенное масло очищали с помощью флэш-хроматографии при элюировании смесью 9:1 ДХМ:MeOH с 1% гидроксидом аммония(вод). Очищенное масло растворяли в ацетоне (2 мл) и по каплям добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (0,394 г, 3,39 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (15 мл). Сразу же образовывался осадок, и его фильтровали и промывали порциями ледяного ацетона с получением желаемого продукта. Если осадок не образовывался, смесь концентрировали для облегчения образования кристаллов с получением желаемого продукта. (1:1 гибрид:фумаровая кислота) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,37 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H, J=3,1 Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,8 Гц), 6,61 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H, J=6,3, 7,8 Гц), 4,02 (dd, 1H, J=6,3, 7,8 Гц), 3,74 (s, 3H), 3,11 (q, 1H, J=6,3, 6,6 Гц), 2,30 (s, 6H), 0,84 (d, 3H, J=6,6 Гц). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 171,0, 155,8, 136,1, 132,8, 130,9, 129,7, 113,3, 111,2, 103,8, 103,3, 61,6, 56,2, 47,5, 39,9, 11,7 ppm.

Пример 33. (R)-1-(5-фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин, соль фумаровой кислоты



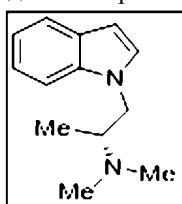
5-Фториндол (100 мг, 0,739 ммоль), (R)-1-хлор-N,N-диметилпропан-2-амин (128 мг, 0,814 ммоль, 1,1 экв.), йодид калия (135 мг, 0,814 ммоль, 1,1 экв.) и гидроксид калия (166 мг, 15,8 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали в ДМСО (1,85 мл) в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (100 мл). Водную фазу 3 раза подвергали экстракции посредством ДХМ (25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Неочищенное масло очищали с помощью флэш-хроматографии при элюировании смесью 9:1 ДХМ:MeOH с 1% гидроксидом аммония<sub>(вод.)</sub>. Очищенное масло растворяли в ацетоне (2 мл) и по каплям добавляли к кипящему раствору фумаровой кислоты (86,8 мг, 0,739 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5 мл). Сразу же образовывался осадок, и его фильтровали и промывали порциями ледяного ацетона с получением желаемого продукта. Если осадок не образовывался, смесь концентрировали для облегчения образования кристаллов с получением желаемого продукта. (1:1 гибрид:фумаровая кислота) (111 мг, 68%) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,50 (dd, 1H, J=4,3, 4,6 Гц), 7,36 (d, 1H, J=3,0 Гц), 7,28 (dd, 1H, J=2,0, 9,2 Гц), 7,01 (td, 1H, J=2,0, 9,2 Гц), 6,74 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J=3,0 Гц), 4,63 (dd, 1H, J=6,9, 8,5, 5,2 Гц), 4,38 (dd, 1H, J=8,8, 5,7, 8,59 Гц), 3,92 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 1,25 (d, 3H, J=6,7 Гц). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 170,9, 136,0, 131,0, 111,4, 111,3, 111,1, 106,7, 106,5, 103,6, 103,5, 61,6, 47,7, 40,2, 11,8 ppm.

Пример 34. 1-(1H-Индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



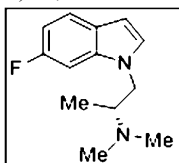
Синтезирован согласно методике А. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,29 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 7,09 (t, 1H, J = 7,6 Гц), 6,56 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 4,64 (dd, 1H, J = 8,5, 6,4 Гц), 4,40 (dd, 1H, J = 8,5, 6,8 Гц), 3,97 (m), 2,90 (s, 6H), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Гц).

Пример 35. (R)-1-(1H-Индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



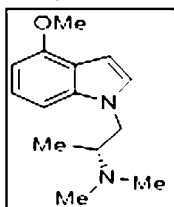
Синтезирован согласно методике А. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,21 (t, 1H, J = 8,0 Гц), 7,10 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 6,56 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 4,34 (dd, 1H, J = 9,0, 5,0 Гц), 3,92 (dd, 1H, J = 9,0, 5,0 Гц), 3,07 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 0,91 (d, 3H, J = 6,7 Гц).

Пример 36. (R)-1-(6-Фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



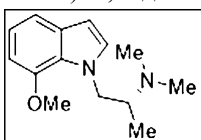
Синтезирован согласно методике А.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (dd, 1H,  $J = 5,5, 3,1$  Гц), 6,98 (d, 1H,  $J = 3,1$  Гц), 6,91 (d, 1H,  $J = 11,8$  Гц), 6,74 (t, 1H,  $J = 9,0$  Гц), 6,35 (d, 1H,  $J = 3,1$  Гц), 4,10 (dd, 1H,  $J = 8,5, 5,6$  Гц), 3,74 (dd, 1H,  $J = 8,5, 5,6$  Гц), 2,91 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 0,79 (d, 3H,  $J = 6,6$  Гц).

Пример 37. (R)-1-(4-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



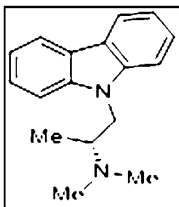
Синтезирован согласно методике А.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,04 (t, 1H,  $J = 7,9$  Гц), 6,89 (t, 1H,  $J = 7,9$  Гц), 6,50 (d, 1H,  $J = 10,5$  Гц), 6,41 (d, 1H,  $J = 8,01$  Гц), 4,16 (dd, 1H,  $J = 8,5, 5,5$  Гц), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, 1H,  $J = 8,5, 5,5$  Гц), 2,94 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 0,79 (d, 3H,  $J = 6,5$  Гц).

Пример 38. (R)-1-(7-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



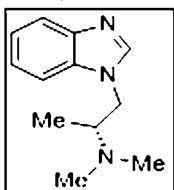
Синтезирован согласно методике А.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02 (d, 1H,  $J = 7,8$  Гц), 6,81 (m, 2H), 6,46 (t, 1H,  $J = 6,2$  Гц), 6,25 (d, 1H,  $J = 3,0$  Гц), 4,44 (dd, 1H,  $J = 8,2, 5,5$  Гц), 3,96 (dd, 1H,  $J = 8,2, 5,5$  Гц), 3,77 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 0,79 (d, 3H,  $J = 6,7$  Гц).

Пример 39. (R)-1-(9H-карбазол-9-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



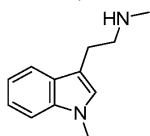
Синтезирован согласно методике А.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (d, 2H,  $J = 7,7$  Гц), 7,34 (m, 4H), 7,13 (d, 1H,  $J = 7,6$  Гц), 4,35 (dd, 1H,  $J = 9,8, 4,5$  Гц), 4,09 (dd, 1H,  $J = 9,8, 4,5$  Гц), 3,12 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 0,82 (d, 3H,  $J = 6,6$  Гц).

Пример 40. (R)-1-(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Синтезирован согласно методике А.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,16 (d, 1H,  $J = 7,6$  Гц), 7,32 (d, 1H,  $J = 11,8$  Гц), 6,91 (m, 3H), 4,05 (dd, 1H,  $J = 7,5, 6,7$  Гц), 4,10 (dd, 1H,  $J = 7,5, 6,7$  Гц), 3,79 (dd, 1H,  $J = 8,5, 5,6$  Гц), 2,86 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 0,69 (d, 3H,  $J = 6,6$  Гц).

Пример 41. N-Метил-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-амин

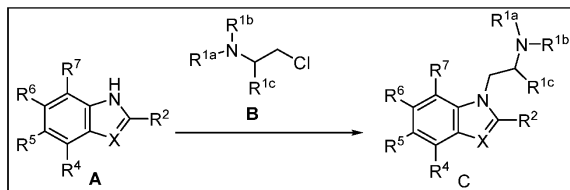


Трет-бутил-(2-(1H-индол-3-ил)этил)карбамат. К ледяному раствору триптамина (0,50 г, 3,1 ммоль) и триэтиламина (0,68 мл, 9,4 ммоль, 3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 мл) добавляли  $\text{W}_5\text{O}_{14}$  (0,77 г, 3,7 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, а затем гасили посредством  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу подвергали экстракции посредством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8:2 гексаны: EtOAc); получали белое твердое вещество (0,69 г, 85%).

N-метил-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-амин. К ледяному раствору гидрида натрия (0,23 г, 5,8 ммоль, 2,2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли трет-бутил-(2-(1H-индол-3-ил)этил)карбамат (0,69 г, 2,6 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, после чего охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метилйодид (0,4 мл, 5,8 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили посредством ТФУ (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли 1,0 М NaOH<sub>(вод.)</sub> (600 мл) и подвергали экстракции посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×75 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое применяли без дополнительной очистки (0,45 г, 90%).

Методика В. Общая схема синтеза



Общая методика-1 (ОМ-В1):

К перемешиваемому раствору соединения А (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. К полученной реакционной смеси добавляли реагент В (1,0 экв.), а затем NaI (кат.). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Общая методика-2 (ОМ-В2):

К перемешиваемому раствору соединения А (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. К полученной реакционной смеси добавляли реагент В (1,0 экв.), а затем NaI (кат.). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при 60-65°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Общая методика-3 (ОМ-В3): К перемешиваемому раствору соединения А (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 экв.), а затем реагент В (2,0 экв.) и NaI (1,0 экв.) при комнатной температуре, после чего содержимое нагревали при 70°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Общая методика выделения/очистки В1:

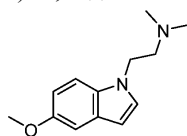
Реакционную смесь разбавляли и гасили ледяной водой. Добавляли 2 н. раствор HCl до тех пор, пока pH раствора не составил 2. Полученный водный слой промывали EtOAc до полного удаления непрореагировавшего исходного материала (ТСХ). Затем водный слой подщелачивали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и подвергали экстракции посредством EtOAc.

Объединенный органический слой промывали водой, а затем соевым раствором, после чего сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением ожидаемого продукта, который был достаточно чистым (>95% чистоты согласно ЖХ-МС и ВЭЖХ).

Общая методика выделения/очистки В2:

Реакционную смесь гасили ледяной водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали ледяной водой с последующим промыванием соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью флэш-хроматографии на системе Combiflash с применением градиентов EtOAc/гептан или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH в зависимости от полярности соединений. Чистые фракции упаривали и сушили с получением соединений с чистотой согласно ЖХ-МС и ВЭЖХ >95%.

Пример 42. 2-(5-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин

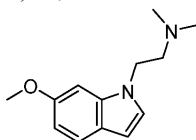


Синтезирован согласно методике В.

Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 44% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 97,8%, m/z=219,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,30-7,37 (m, 2H), 7,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,30 (dd, J=0,4, 2,8 Гц, 1H), 4,19 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,57 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).

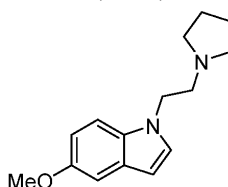


Пример 43. 2-(6-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



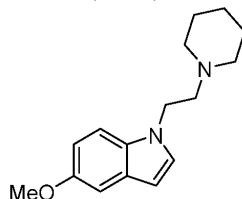
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 44% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 95,4%,  $m/z=219,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,38 (d,  $J=8,56$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,98 (d,  $J=2,20$  Гц, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J=0,73$ , 3,18 Гц, 1H), 4,19 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 2,19 (s, 6H).

Пример 44. 5-Метокси-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол



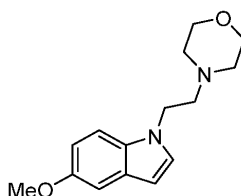
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 16% (желтое полутвердое вещество). ЖХ-МС: 98,2%,  $m/z=245,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,30-7,36 (m, 2H), 7,03 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=2,38$ , 8,86 Гц, 1H), 6,31 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,21 (t,  $J=6,79$  Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,75 (t,  $J=6,72$  Гц, 2H), 2,43-2,47 (m, 4H), 1,65 (td,  $J=3,15$ , 6,66 Гц, 4H).

Пример 45. 5-Метокси-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-индол



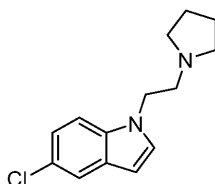
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 34% (коричневое твердое вещество). ЖХ-МС: 99,5%,  $m/z=259,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,30-7,36 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,75 (dd,  $J=2,45$ , 8,80 Гц, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 4,20 (t,  $J=6,79$  Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 4H), 1,46 (quin,  $J=5,41$  Гц, 4H), 1,33-1,39 (m, 2H).

Пример 46. 4-(2-(5-Метокси-1H-индол-1-ил)этил)морфолин



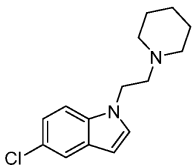
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 28% (коричневое твердое вещество). ЖХ-МС: 99,5%,  $m/z=261,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,31-7,37 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=2,45$ , 8,80 Гц, 1H), 6,31 (dd,  $J=0,67$ , 3,00 Гц, 1H), 4,23 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 4H), 2,62 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 2,38-2,42 (m, 4H).

Пример 47. 5-Хлор-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-индол



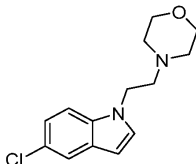
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 28% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 97%,  $m/z=248,11$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,57 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,11 (dd,  $J=2,08$ , 8,80 Гц, 1H), 6,40 (dd,  $J=0,61$ , 3,06 Гц, 1H), 4,27 (t,  $J=6,60$  Гц, 2H), 2,77 (t,  $J=6,60$  Гц, 2H), 2,45 (ушир. s, 4H), 1,64 (td,  $J=3,16$ , 6,76 Гц, 4H).

## Пример 48. 5-Хлор-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-индол



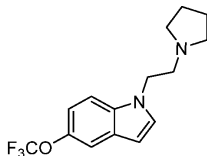
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-2. Выход: 20% (желтое полутвердое вещество). ЖХ-МС: 95,18%,  $m/z=263,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,57 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=8,68$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,11 (dd,  $J=1,77, 8,74$  Гц, 1H), 6,40 (d,  $J=2,81$  Гц, 1H), 4,26 (ушир. s, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 6H).

## Пример 49. 4-(2-(5-Хлор-1H-индол-1-ил)этил)морфолин



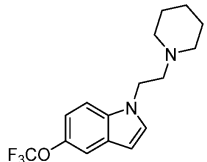
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 28% (бесцветная жидкость). ЖХ-МС: 98,9%,  $m/z=265,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,57 (d,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,12 (dd,  $J=1,83, 8,68$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J=2,81$  Гц, 1H), 4,28 (ушир. t,  $J=5,75$  Гц, 2H), 3,52 (ушир. s, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,40 (ушир. s, 4H).

## Пример 50. 1-(2-(Пирролидин-1-ил)этил)-5-(трифторметокси)-1H-индол



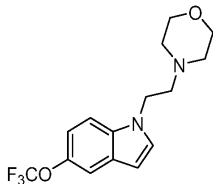
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-2 и методике выделения/очистки-2. Выход: 22% (коричневое полутвердое вещество). ЖХ-МС: 99,8%,  $m/z=299,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (CD $_3$ OD, 400 МГц):  $\delta$  7,43-7,50 (m, 2H), 7,37 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,07 (dd,  $J=0,98, 8,93$  Гц, 1H), 6,52 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 4,39 (t,  $J=7,09$  Гц, 2H), 3,03 (t,  $J=7,03$  Гц, 2H), 2,68 (ушир. s, 4H), 1,83 (td,  $J=3,33, 6,79$  Гц, 4H).

## Пример 51. 1-(2-(Пиперидин-1-ил)этил)-5-(трифторметокси)-1H-индол



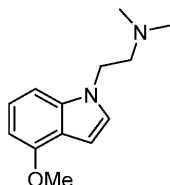
Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-2. Выход: 25% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 99,6%,  $m/z=313,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,54-7,59 (m, 1H), 7,51 (d,  $J=3,06$  Гц, 2H), 7,08 (dd,  $J=1,34, 8,93$  Гц, 1H), 6,48 (dd,  $J=0,61, 3,06$  Гц, 1H), 4,28 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 2,60 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 2,37 (ушир. d,  $J=4,40$  Гц, 4H), 1,45 (quin,  $J=5,41$  Гц, 4H), 1,32-1,40 (m, 2H).

## Пример 52. 4-(2-(5-(Трифторметокси)-1H-индол-1-ил)этил)морфолин



Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-2 и методике выделения/очистки-2. Выход: 22% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 98,27%,  $m/z=315,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,59 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,09 (dd,  $J=1,16, 8,99$  Гц, 1H), 6,49 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 4,31 (t,  $J=6,54$  Гц, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 2,65 (ушир. t,  $J=6,54$  Гц, 2H), 2,42 (ушир. s, 4H).

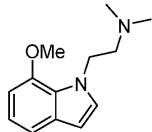
## Пример 53. 2-(4-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 27%

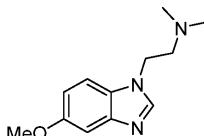
(коричневая жидкость). ЖХ-МС: 98,9%,  $m/z=219,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,25 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,38-6,40 (m, 1H), 4,20 (t,  $J=6,72$  Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).

Пример 54. 2-(7-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин

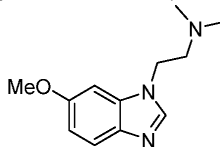


Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-1. Выход: 27% (коричневая жидкость). ЖХ-МС: 98,8%,  $m/z=219,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,89 (t,  $J=7,82$  Гц, 1H), 6,64 (d,  $J=7,70$  Гц, 1H), 6,33 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,42 (t,  $J=6,97$  Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (t,  $J=6,97$  Гц, 2H), 2,18 (s, 6H).

Пример 55. 2-(5-Метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



Пример 56. 2-(6-Метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



Синтезирован согласно методике В. Была предпринята попытка проведения реакции для получения соединения согласно примеру 55 с применением ОМ-2 с небольшой модификацией (применением 1 экв. NaI). Следовали методике выделения/очистки-2 с получением смеси региоизомеров. Смесь разделяли путем очистки с помощью хиральной ВЭЖХ с нормальной фазой с применением следующего способа. Обе структуры были подтверждены с помощью анализа ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО).

Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза: 0,1% ДЭА в н-гексане

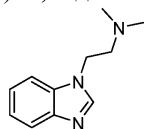
Подвижная фаза В: ДХМ:МЕОН (80:20)

Программа: А:В: 80:20

Поток: 1,0 мл/мин.

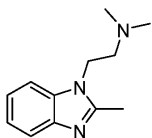
Выход: 10% (бледно-желтое твердое вещество). ЖХ-МС: 99,8%,  $m/z = 220,1$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,87 (dd,  $J=2,32, 8,80$  Гц, 1H), 4,27 (t,  $J=6,30$  Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,62 (t,  $J=6,24$  Гц, 2H), 2,17 (s, 6H).

Пример 57. 2-(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-1 и методике выделения/очистки-2. Выход: 4% (бесцветная жидкость). ЖХ-МС: 99,7%,  $m/z = 190,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,62 (dd,  $J=7,95, 12,47$  Гц, 2H), 7,16-7,27 (m, 2H), 4,32 (t,  $J=6,36$  Гц, 2H), 2,64 (t,  $J=6,30$  Гц, 2H), 2,18 (s, 6H).

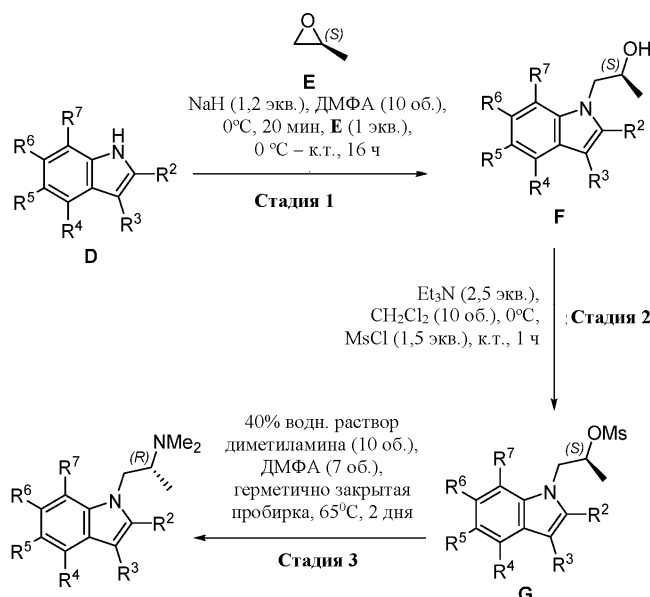
Пример 58. N,N-Диметил-2-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этан-1-амин



Синтезирован согласно методике В. Следовали ОМ-3 и методике выделения/очистки-2. Выход: 15% (желтая жидкость). ЖХ-МС: 98,3%,  $m/z = 204,2$   $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,44-7,51 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 4,24 (t,  $J=6,66$  Гц, 2H), 2,53-2,57 (m, 5H), 2,19 (s, 6H).

Методика С.

Общая схема синтеза:



Общие методики синтеза:

Стадия-С1:

К перемешиваемому раствору соединения **D** (1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли соединение **E** (1,0 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Выделение и очистка после стадии-С1:

Реакционную смесь гасили ледяной водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали ледяной водой, а затем водным раствором NaCl. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали путем очистки с помощью системы Combiflash с применением 10-20% EtOAc в гексане, а затем более чистые фракции (согласно ТСХ) упаривали и сушили при пониженном давлении до соединения **F**.

Стадия-С2:

К перемешиваемому раствору соединения **F** (1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 об.) добавляли триэтиламин (2,5 экв.), и полученный раствор охлаждали до 0°C. К нему добавляли мезилхлорид (1,5 экв.), и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1-2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Выделение после стадии-С2:

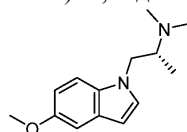
Реакционную смесь гасили ледяной водой и подвергали экстракции посредством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната, а затем водой. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения **G**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-С3:

В герметично закрываемую пробирку добавляли соединение **G** (1 экв.), а затем ДМФА (2 об.) и 40% водный диметиламин (10 об.), и нагревали при 65°C в течение 1-2 дней. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Выделение и очистка после стадии-С3: Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой с последующим промыванием солевым раствором. Отделенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали путем очистки с помощью системы Combiflash с применением 5-10% EtOAc в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 5-10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем более чистые фракции (согласно ТСХ) упаривали и сушили при пониженном давлении с получением целевого соединения.

Пример 59. (R)-1-(5-Метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Стадия-С1:

Выход: 71% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,35 (d, J=8,93 Гц, 1H),

7,27 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,32 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=2,45, 8,80 Гц, 1H), 6,29-6,32 (m, 1H), 4,85 (d, J=4,77 Гц, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,11 Гц, 3H).

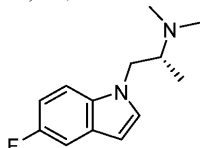
Стадия-С2:

Желтое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,45 (d, J=8,93 Гц, 1H), 7,33 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,04 (d, J=2,32 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=2,32, 8,93 Гц, 1H), 6,38 (d, J=2,93 Гц, 1H), 4,92-5,01 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,24 Гц, 3H).

Стадия-С3:

Выход: 16% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -14,6$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,4%,  $m/z=233,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,27-7,36 (m, 2H), 7,02 (d, J=2,32 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=2,38, 8,86 Гц, 1H), 6,28-6,32 (m, 1H), 4,18 (dd, J=6,72, 14,18 Гц, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 0,79 (d, J=6,60 Гц, 3H).

Пример 60. (R)-1-(5-Фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Стадия-С1:

Выход: 50% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,50 (dd, J=4,52, 8,93 Гц, 1H), 7,41 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,39-6,42 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 2H), 3,12-3,21 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,36 Гц, 3H).

Стадия-С2: Мезилат получали с применением общей методики, представленной выше, а затем его обрабатывали  $\text{NaN}_3$  (1,5 экв.) в ДМФА (10 об.) при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой дважды промывали холодной водой и упаривали с получением неочищенного вещества. Его обрабатывали 10% Pd/C (влажность 50%) в MeOH в атмосфере водорода с получением неочищенного амина. Неочищенное вещество очищали с помощью системы Combiflash с применением 1% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и более чистые фракции упаривали с получением амина. Его обрабатывали параформальдегидом (10 экв.) в MeOH/ДХМ (10 об., 2:1), а затем добавляли  $\text{AsOH}$  (кат.), после чего  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (6,0 экв.) и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После водной обработки неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой с помощью системы Combiflash с получением вышеуказанного соединения с 30% фактическим выходом.

Способ очистки методом препаративной ВЭЖХ представлен ниже:

Колонка для препаративной ВЭЖХ :  $\text{Ymc triart actus C18}$  (250\*20 мм), 5 мкм

Подвижная фаза А: Ацетонитрил

Подвижная фаза В: 5 мМ бикарбонат аммония

Скорость потока: 15,0 мл/мин

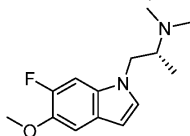
Таблица градиентов:

Время	% А	% В
0,01	40	60
3,00	40	60
20,00	55	45
25,00	50	50
25,10	100	0
30,00	100	0
30,10	40	60
35,00	40	60

Растворители, применяемые для разбавления: Ацетонитрил/MeOH

Выход: 30% (коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -15,9$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,5%,  $m/z=221,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,40-7,49 (m, 2H), 7,28 (dd, J=2,51, 9,96 Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,39 (dd, J=0,61, 3,06 Гц, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,01 (dd, J=7,27, 14,24 Гц, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 0,81 (d, J=6,60 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -127,18 (s, 1F).

Пример 61. (R)-1-(6-Фтор-5-метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Стадия-С1:

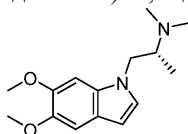
Выход: 74% (коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,39 (d,  $J=12,23$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,34 (dd,  $J=0,61, 3,06$  Гц, 1H), 4,84 (d,  $J=4,77$  Гц, 1H), 3,88-4,06 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,02 (d,  $J=6,11$  Гц, 3H).

Стадия-С2:

Коричневое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,52 (d,  $J=12,23$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=8,56$  Гц, 1H), 6,41 (dd,  $J=0,67, 3,12$  Гц, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,32-1,35 (m, 3H).

Стадия-С3: Выход: 14% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -19,7$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 98,5%, 251,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,38-7,44 (m, 1H), 7,30 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=8,56$  Гц, 1H), 6,35 (d,  $J=2,57$  Гц, 1H), 4,15 (dd,  $J=7,09, 14,18$  Гц, 1H), 3,96 (dd,  $J=7,15, 14,24$  Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 0,81 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -142,08 (s, 1F).

Пример 62. (R)-1-(5,6-Диметокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

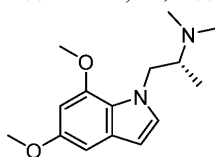


Стадия-С1: Выход: 50% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,13 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=7,21$  Гц, 2H), 6,23-6,26 (m, 1H), 4,84 (d,  $J=4,65$  Гц, 1H), 3,91-4,01 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,02 (d,  $J=5,99$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-коричневое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,18 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,32 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=6,36$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 18% (за две стадии, коричневая жидкость). ЖХ-МС: 94,8%, 263,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,14 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 6,25 (dd,  $J=0,61, 3,06$  Гц, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 6H), 2,93-3,02 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 0,81 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 63. (R)-1-(5,7-Диметокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

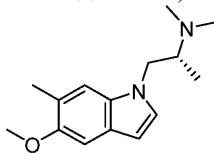


Стадия-С1: Выход: 35% (бесцветная жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,10-7,16 (m, 1H), 6,58-6,61 (m, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 4,74 (d,  $J=5,14$  Гц, 1H), 4,09-4,32 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 3H), 0,91-1,00 (m, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,14-7,20 (m, 1H), 6,61 (d,  $J=2,08$  Гц, 1H), 6,35 (d,  $J=2,08$  Гц, 1H), 6,29-6,32 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 4,41-4,52 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 3H), 3,72-3,74 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,23-1,35 (m, 3H).

Стадия-С3: Выход: 25% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -22,94$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,25%, 263,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,13 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 6,58 (d,  $J=2,08$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 6,23 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=6,30, 13,63$  Гц, 1H), 4,06 (dd,  $J=7,83, 13,57$  Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 0,73 (d,  $J=6,72$  Гц, 3H).

Пример 64. (R)-1-(5-Метокси-6-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

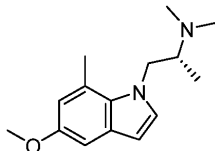


Стадия-С1: Выход: 83% (бесцветная жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,25 (s, 1H), 7,19 (ушир. d,  $J=2,81$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,29 (ушир. d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 4,84 (ушир. d,  $J=4,40$  Гц, 1H), 3,92-4,03 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,03 (ушир. d,  $J=5,87$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34 (s, 1H), 7,23 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,34 (dd,  $J=0,73, 3,06$  Гц, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,31-4,35 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=6,24$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 8% (за две стадии, бледно-коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -19,10$  (C 0,125,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99%, 247,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,17-7,22 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,26-6,27 (m, 1H), 4,14 (dd,  $J=6,66, 14,12$  Гц, 1H), 3,93 (dd,  $J=7,58, 14,18$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93-3,02 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 0,79 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 65. (R)-1-(5-Метокси-7-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

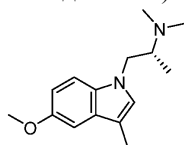


Стадия-С1: Выход: 75% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,18 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,49 (d,  $J=2,08$  Гц, 1H), 6,27 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,87 (d,  $J=5,14$  Гц, 1H), 4,16 (dd,  $J=2,14, 6,17$  Гц, 2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,02 (d,  $J=6,11$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтый сироп.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,27 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,86 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 6,35-6,37 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=6,36$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 11% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -6,34$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,43%, 247,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,17 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,50 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 6,26 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,35 (dd,  $J=6,05, 14,37$  Гц, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,74 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 66. (R)-1-(5-Метокси-3-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

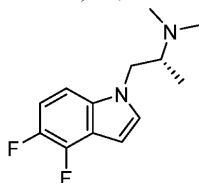


Стадия-С1: Выход: 70% (бледно-коричневая жидкость).

Стадия-С2: Бледно-желтое полутвердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 19% (за две стадии).  $[\alpha]_D^{20} = -1,82$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,76%, 247,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,28 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,74 (dd,  $J=2,45, 8,80$  Гц, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 9H), 0,78 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 67. (R)-1-(4,5-Дифтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

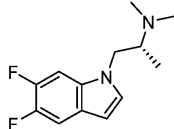


Стадия-С1: Выход: 58% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,45 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=3,42, 9,05$  Гц, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 6,53 (dd,  $J=0,79, 3,12$  Гц, 1H), 4,89 (d,  $J=4,77$  Гц, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 1,04 (d,  $J=6,24$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Коричневая жидкость.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,51 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 6,61 (dd,  $J=0,86, 3,18$  Гц, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 4,43-4,47 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=6,36$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 30% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -25,0$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,08%,  $m/z=239,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,48 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,13 (ddd,  $J=7,89, 8,80, 11,19$  Гц, 1H), 6,52 (dd,  $J=0,73, 3,18$  Гц, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 0,82 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 68. (R)-1-(5,6-Дифтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



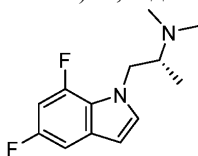
Стадия-С1: Выход: 63% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,57-7,63 (m, 1H), 7,50 (dd,  $J=8,07, 11,37$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 6,41 (dd,  $J=0,73, 3,18$  Гц, 1H), 4,86 (d,  $J=4,89$  Гц, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,89-4,02 (m, 2H), 1,04 (d,  $J=6,11$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,71 (dd,  $J=6,97, 11,62$  Гц, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 6,49 (dd,  $J=0,73, 3,18$  Гц, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=6,36$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 30% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -21,12$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 96,1%,  $m/z=239,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,58-7,63 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 6,41 (dd,  $J=0,73, 3,06$  Гц, 1H), 4,17 (dd,  $J=7,52, 14,24$  Гц, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 0,81 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -146,8 (d,  $J=22,5$  Гц, 1F), -150,82

(d, J=24,0 Гц, 1F).

Пример 69. (R)-1-(5,7-Дифтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

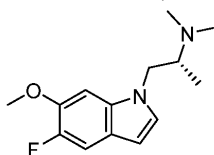


Стадия-С1: Выход: 57% (бесцветная жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,15 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,20, 9,05 Гц, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,45-6,47 (m, 1H), 4,34 (ddd, J=1,22, 3,30, 14,06 Гц, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 1,65 (d, J=4,03 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,11 Гц, 3H).

Стадия-С2: Желтое полутвердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 50% (за две стадии, бесцветная жидкость).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,5$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,2%, m/z=239,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,44 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,47 (t, J=2,69 Гц, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 0,80 (d, J=6,60 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -124,28 (s, 1F), -132,87 (s, 1F).

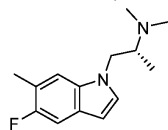
Пример 70. (R)-1-(5-Фтор-6-метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Стадия-С1: Выход: 46% (бесцветная жидкость). Стадия-С2: Желтое полутвердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 32% (за две стадии, бесцветная жидкость).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,05$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 98,4%, m/z=235,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,32 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,34 Гц, 1H), 6,30 (d, J=2,93 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=7,03, 14,24 Гц, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 0,82 (d, J=6,60 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -146,29 (s, 1F).

Пример 71. (R)-1-(5-Фтор-6-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

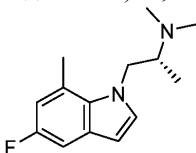


Стадия-С1: Выход: 69% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,33-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,22 (d, J=10,64 Гц, 1H), 6,32-6,34 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 3,91-4,08 (m, 3H), 2,32 (d, J=1,83 Гц, 3H), 1,03 (d, J=5,99 Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,46 (d, J=6,48 Гц, 1H), 7,36 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,25 (d, J=10,64 Гц, 1H), 6,39-6,41 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 4,32-4,43 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (d, J=1,83 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,36 Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 24% (за две стадии, бледно-коричневая жидкость).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,50$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,3%, m/z=235,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,30-7,35 (m, 2H), 7,22 (d, J=10,64 Гц, 1H), 6,32 (d, J=3,06 Гц, 1H), 4,17 (dd, J=6,97, 14,18 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=7,34, 14,18 Гц, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,33 (d, J=1,59 Гц, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,80 (d, J=6,60 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -130,78 (s, 1F).

Пример 72. (R)-1-(5-Фтор-7-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Стадия-С1: Выход: 72%, бледно-коричневая жидкость.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,30 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=2,51, 9,35 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=2,20, 10,39 Гц, 1H), 6,36 (d, J=3,06 Гц, 1H), 4,89 (d, J=5,14 Гц, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,04 (d, J=6,24 Гц, 3H).

Стадия-С2: Желтое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,39 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,45, 9,29 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=1,96, 10,27 Гц, 1H), 6,44-6,46 (m, 1H), 4,89 (sxt, J=6,24 Гц, 1H), 4,50-4,60 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,24 Гц, 3H).

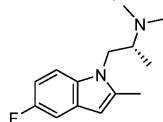
Стадия-С3: Выход: 19% (за две стадии, бледно-коричневая жидкость).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,43$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,8%, m/z=235,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,30 (d, J=3,06 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=2,45, 9,29 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=2,02, 10,33 Гц, 1H), 6,35 (d, J=3,06 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=6,30, 14,49 Гц, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,76 (d, J=6,60 Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -127,62 (s, 1F).

5-Фтор-7-метил-1H-индол получают из 4-фтор-2-метил-1-нитробензола с применением синтеза ин-



долов по Бартоли (4-фтор-2-метил-1-нитробензол в ТГФ (10 об.) обрабатывали 4 экв. 1 М винилмагнийбромида при  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. После завершения реакции согласно ТСХ реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и подвергали экстракции посредством  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой промывали солевым раствором, а затем водой с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью системы Combiflash с применением 5%  $\text{EtOAc}$  в гексане, и более чистые фракции упаривали с получением 5-фтор-7-метил-1Н-индола с фактическим выходом 27%

Пример 73. (R)-1-(5-Фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

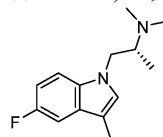


Стадия-С1: Выход: 33% (бесцветная жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,36 (dd,  $J=4,52$ , 8,93 Гц, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,86 (d,  $J=4,77$  Гц, 1H), 3,89-4,05 (m, 3H), 2,40 (d,  $J=0,73$  Гц, 3H), 1,08 (d,  $J=5,99$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-коричневое полутвердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 10% (за две стадии, бесцветная жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -36,86$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 94,4%,  $m/z=235,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34 (dd,  $J=4,52$ , 8,80 Гц, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,45$ , 9,90 Гц, 1H), 6,86 (dt,  $J=2,57$ , 9,23 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,16 (dd,  $J=6,42$ , 14,73 Гц, 1H), 3,93 (dd,  $J=7,58$ , 14,67 Гц, 1H), 2,92 (sxt,  $J=6,80$  Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 0,81 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -127,21 (s, 1F).

Пример 74. (R)-1-(5-Фтор-3-метил-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

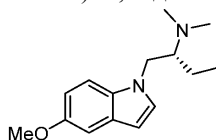


Стадия-С1: Выход: 35% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,41 (dd,  $J=4,52$ , 8,93 Гц, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,85 (d,  $J=4,65$  Гц, 1H), 3,87-4,04 (m, 3H), 2,20 (d,  $J=0,98$  Гц, 3H), 1,02 (d,  $J=6,11$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Коричневое полутвердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,49 (dd,  $J=4,46$ , 8,92 Гц, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,34 (d,  $J=5,65$  Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,31 (d,  $J=6,54$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 44% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -18,4$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 95%,  $m/z=235,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,40 (dd,  $J=4,46$ , 8,86 Гц, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 6,89-6,96 (m, 1H), 4,14 (dd,  $J=6,91$ , 14,24 Гц, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 9H), 0,80 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -127,47 (s, 1F).

Пример 75. (R)-1-(5-Метокси-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилбутан-2-амин

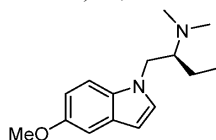


Стадия-С1: Эпоксид, примененный в реакции, представляет собой (S)-2-этилоксиран, остальная часть методики совпадает с указанной в общей методике. Выход: 44% (бледно-коричневое твердое вещество).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 6,30 (dd,  $J=0,73$ , 3,06 Гц, 1H), 4,81 (d,  $J=5,50$  Гц, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 1H), 1,21-1,42 (m, 2H), 0,88 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,43 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,80 (dd,  $J=2,45$ , 8,93 Гц, 1H), 6,38 (dd,  $J=0,73$ , 3,06 Гц, 1H), 4,81-4,87 (m, 1H), 4,41 (d,  $J=5,75$  Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 0,97 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 26% (за две стадии, коричневое твердое вещество).  $[\alpha]_D^{20} = -22,57$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 96,7%,  $m/z=247,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,27-7,33 (m, 2H), 7,03 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J=0,73$ , 3,06 Гц, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,07-1,19 (m, 1H), 0,81 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H).

Пример 76. (S)-1-(5-Метокси-1Н-индол-1-ил)-N,N-диметилбутан-2-амин



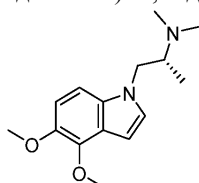
Стадия-С1: Эпоксид, примененный в реакции, представляет собой (R)-2-этилоксиран, остальная

часть методики совпадает с указанной в общей методике. Выход: 34% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,34 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,75 (dd,  $J=2,45, 8,93$  Гц, 1H), 6,30 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 4,82 (d,  $J=5,50$  Гц, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 1,21-1,42 (m, 2H), 0,88 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-коричневое твердое вещество.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,45 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,82 (dd,  $J=2,45, 8,93$  Гц, 1H), 6,40 (dd,  $J=0,61, 3,06$  Гц, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,43 (d,  $J=5,75$  Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 1H), 0,98 (t,  $J=7,46$  Гц, 3H).

Стадия-С3: Выход: 52% (за две стадии, коричневое твердое вещество).  $[\alpha]_D^{20} = +24,8$  (C 0,5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,68%,  $m/z=247,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,27-7,33 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=2,38$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=2,38, 8,80$  Гц, 1H), 6,30-6,32 (m, 1H), 4,21 (dd,  $J=6,79, 14,31$  Гц, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 1H), 0,81 (t,  $J=7,43$  Гц, 3H).

Пример 77. (R)-1-(4,5-Диметокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

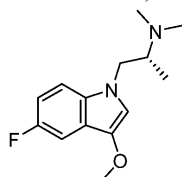


Стадия-С1: Выход: 75% (бледно-коричневая жидкость).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,24 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 7,12 (dd,  $J=0,61, 8,80$  Гц, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,39 (dd,  $J=0,67, 3,12$  Гц, 1H), 4,84 (d,  $J=4,65$  Гц, 1H), 3,91-4,01 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,03 (d,  $J=5,99$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-коричневая жидкость.

Стадия-С3: Выход: 18% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -11,7$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,83%,  $m/z=263,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,28 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,11 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J=8,80$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,17 (dd,  $J=6,85, 14,18$  Гц, 1H), 3,96 (dd,  $J=7,40, 14,24$  Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 0,83 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

Пример 78. (R)-1-(5-Фтор-3-метокси-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин

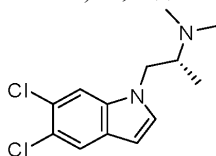


Стадия-С1: Выход: 50% (коричневая жидкость).

Стадия-С2: Бледно-желтое твердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 3% (за две стадии, бледно-коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -17,6$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99,13%,  $m/z=251,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,41 (dd,  $J=4,28, 9,05$  Гц, 1H), 7,15 (dd,  $J=2,51, 9,48$  Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (dt,  $J=2,57, 9,23$  Гц, 1H), 4,11 (dd,  $J=6,60, 14,18$  Гц, 1H), 3,91 (dd,  $J=7,64, 14,24$  Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,98 (sxt,  $J=6,90$  Гц, 1H), 2,20 (s, 6H), 0,79 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 376 МГц):  $\delta$  -127,6 (s, 1F).

Пример 79. (R)-1-(5,6-Дихлор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



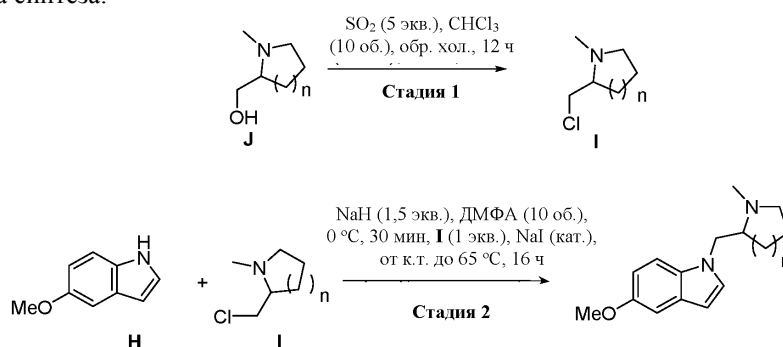
Стадия-С1: Выход: 45% (бледно-коричневое твердое вещество).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d,  $J=3,18$  Гц, 1H), 6,43 (dd,  $J=0,67, 3,12$  Гц, 1H), 4,85 (d,  $J=4,89$  Гц, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 1,05 (d,  $J=6,24$  Гц, 3H).

Стадия-С2: Бледно-желтое полутвердое вещество.

Стадия-С3: Выход: 30% (за две стадии, бледно-коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -24,14$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 96,9%,  $m/z=271,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 6,45 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,21 (dd,  $J=7,76, 14,37$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J=6,60, 14,31$  Гц, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 0,84 (d,  $J=6,60$  Гц, 3H).

## Методика D.

Общая схема синтеза:



## Общие методики синтеза

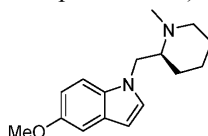
Стадия-D1: К перемешиваемому раствору соединения **J** (1 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (10 об.) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , и полученный раствор нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Выделение после стадии-D1: Реакционную смесь упаривали, а затем упаривали совместно с толуолом (10 об.) дважды. Затем полученное неочищенное вещество применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия-D2: К перемешиваемому раствору соединения **H** (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли  $\text{NaNH}$  (60% в минеральном масле, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли соединение **I** (1,0 экв.), а затем  $\text{NaI}$  (кат.). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, после чего нагревали до  $65^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ.

Выделение и очистка: Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали ледяной водой, а затем водным раствором  $\text{NaCl}$ . Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали путем очистки с помощью системы Combiflash с применением 2-5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем более чистые фракции (согласно ТСХ) упаривали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

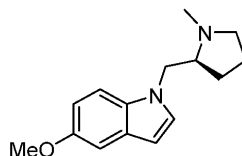
Пример 80. (S)-5-Метокси-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-1H-индол



Стадия-D1: (S)-1-(1-метилпиперидин-2-ил)метанол обрабатывали  $\text{SOCl}_2$  с применением общей методики, представленной выше, с получением соответствующего хлорида.

Стадия-D2: Выход: 13% (за две стадии, бледно-коричневое полутвердое вещество).  $[\alpha]_D^{20} = -85,8$  (C 0,25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 99%,  $m/z=259,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,28-7,35 (m, 2H), 7,03 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=2,45, 8,80$  Гц, 1H), 6,32 (d,  $J=2,81$  Гц, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,36 (ушир. s, 3H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 3H), 1,05 (ушир. d,  $J=9,05$  Гц, 3H).

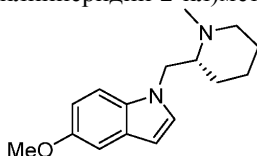
Пример 81. (S)-5-Метокси-1-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-индол



Стадия-D1: (S)-1-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол обрабатывали  $\text{SOCl}_2$  с применением общей методики, представленной выше, с получением соответствующего хлорида.

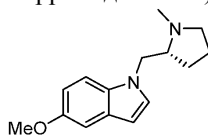
Стадия-D2: Выход: 11% (за две стадии, коричневая жидкость).  $[\alpha]_D^{20} = -62,7$  (C 0,45,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЖХ-МС: 98,14%,  $m/z=245,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,29-7,38 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=2,45$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=2,38, 8,86$  Гц, 1H), 6,31 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 4,19 (dd,  $J=5,07, 14,12$  Гц, 1H), 3,98 (dd,  $J=6,72, 14,18$  Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,94 (td,  $J=4,33, 9,08$  Гц, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 4H), 1,53-1,75 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 1H).

Пример 82. (R)-5-Метокси-1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-1H-индол



Получен согласно методике D. Выход: 6% (за две стадии, коричневое твердое вещество).  $[\alpha]_D^{20} = +101,19$  (C 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ЖХ-МС: 97,4%, m/z=259,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,27-7,35 (m, 2H), 7,03 (d, J=2,45 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=2,45, 8,93 Гц, 1H), 6,32 (d, J=2,93 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=4,28, 14,06 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=8,50, 14,12 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,36-1,57 (m, 3H), 1,00-1,10 (m, 3H).

Пример 83. (R)-5-Метокси-1-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-индол



Стадия-D1: (R)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол обрабатывали SOCl<sub>2</sub> с применением общей методики, представленной выше, с получением соответствующего хлорида.

Стадия-D2: После очистки с помощью системы Combiflash получали продукт с чистотой 80%, и его дополнительно очищали путем очистки методом препаративной ВЭЖХ с получением более чистого конечного соединения.

Подробная информация об очистке методом препаративной ВЭЖХ представлена ниже:

Колонка для препаративной ВЭЖХ : Chiralpak IG (250\*30 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА в н-гексане

Подвижная фаза В: EtOH: MeOH (50:50)

Скорость потока: 35,0 мл/мин

Таблица изократического элюирования :

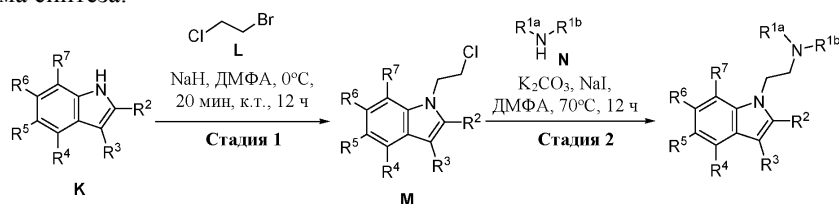
Время	% А	% В
20	20	80
2,00	20	80

Растворители, применяемые для разбавления : Метанол/этанол.

Выход: 11% (за две стадии, бесцветное твердое вещество).  $[\alpha]_D^{20} = +79,47$  (C 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ЖХ-МС: 99,9%, m/z=245,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,29-7,38 (m, 2H), 7,02 (d, J=2,32 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=2,38, 8,86 Гц, 1H), 6,31 (d, J=2,93 Гц, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,94 (td, J=4,37, 9,11 Гц, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,53-1,72 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 1H).

Методика Е.

Общая схема синтеза:



#### Общие методики синтеза

Стадия-E1: К перемешиваемому раствору соединения К (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,2 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реагент L (1,0 экв.) добавляли к реакционной смеси, которую затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. ТСХ показала неполярное пятно в отношении соединения К.

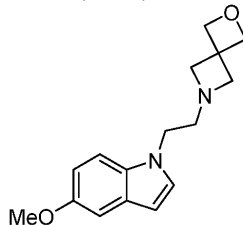
Выделение после стадии-E1: Реакционную смесь гасили ледяной водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали ледяной водой с последующим промыванием соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью флэш-хроматографии на системе Combiflash с применением EtOAc/гептана, а затем более чистые фракции упаривали с получением соединения М.

Стадия-E2: К перемешиваемому раствору соединения М (1,0 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 экв.), а затем реагент N (1,2 экв.) и NaI (1 экв.) при комнатной температуре, после чего реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. ТСХ показала полярное пятно в отношении соединения М.

Выделение после стадии-E2: Реакционную смесь гасили ледяной водой и подвергали экстракции

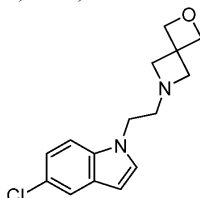
этилацетатом. Объединенный органический слой промывали ледяной водой с последующим промыванием соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью флэш-хроматографии на системе Combiflash с применением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , а затем более чистые фракции (согласно ТСХ) упаривали и сушили с получением целевого соединения с чистотой согласно ЖХ-МС и ВЭЖХ >95%.

Пример 84. 6-(2-(5-Метокси-1H-индол-1-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



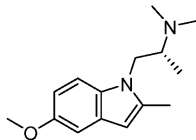
Получен согласно методике Е. Выход: 38% (за две стадии), бесцветная жидкость. ЖХ-МС: 99%,  $m/z=273,2,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,32 (d,  $J=8,93$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=2,32$  Гц, 1H), 6,75 (dd,  $J=2,38, 8,86$  Гц, 1H), 6,30 (d,  $J=2,93$  Гц, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,04 (t,  $J=6,30$  Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,63-2,67 (m, 2H).

Пример 85. 6-(2-(5-Хлор-1H-индол-1-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



Получен согласно методике Е. Выход: 25% (за две стадии), коричневая жидкость. ЖХ-МС: 97,3%,  $m/z=277,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,57 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,40 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,40 (d,  $J=3,06$  Гц, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,67 (t,  $J=6,11$  Гц, 2H).

Пример 86. (R)-1-(5-Метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилпропан-2-амин



Получен согласно методике С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,20 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,95 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,73 (dd,  $J=8,8$  Гц,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,29 (dd,  $J=4,8, 14,4$  Гц, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,48 (s, 6H), 2,42 (d,  $J=0,4$  Гц, 3H), 0,92 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H). ЖХ-МС: 247,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Результаты и их обсуждение

Исследования SAR проводили путем сравнения эффекта ДМТ (1) с эффектом 1-Ме-ДМТ (27) и изоДМТ (2). В то время как ДМТ потенциально способен служить донором водородных связей, когда он связан со своими рецепторами-мишенями, соединения 27 и 2 на это не способны. Следовательно, указанное потенциальное взаимодействие посредством образования водородных связей может не иметь решающего значения для соединения в отношении вызывания пластичности, поскольку как соединение 27, так и соединение 2 повышали сложность дендритного ветвления в сопоставимой степени с соединением 1, несмотря на отсутствие индольной связи N-H (фиг. 2).

5-МеО-ДМТ (28) и 6-Ф-ДМТ (29) были выбраны в качестве богатого электронами и бедного электронами аналогов ДМТ соответственно. Соединение 28 стимулирует нейритогенез в зубчатой извилине и облегчает симптомы депрессии и тревожности у людей. Предполагается, что соединение 29 является негаллюциногенным, поскольку фторирование аналогов ДМТ ослабляет галлюциногенный потенциал. ИзоДМТ аналоги согласно примерам 5 и 13 выполняли идентично соединениям 28 и 29 (фиг. 3), предполагая, что данные SAR, относящиеся к росту нейронов, полученные с применением производных с изоДМТ каркасом, могут быть применены к производным с ДМТ каркасом по аналогии вследствие изо-стерического характера двух структур.

Различные изоДМТ аналоги применяли для установления ключевых признаков фармакофора психопластогена (фиг. 4). Удаление основного амина изоДМТ с получением соединения 25 обеспечивало молекулу, которая не способствовала дендритогенезу. Кроме того, соединение 31, представлявшее собой N,N-диметиламидный аналог изоДМТ, не стимулировало рост нейронов, подтверждая гипотезу о том, что основной азот необходим для стимулирования пластичности (фиг. 4А и 4В). Увеличение расстояния между ароматическим кольцом и амином на один атом углерода (соединение 26) приводило лишь к незначительному уменьшению значения  $N_{\text{max}}$  (фиг. 4В).

Модификация ароматического кольца в целом была полностью допустимой (Фиг. 4С). Превращение индола в бензимидазол (22), пиррол (23) или карбазол (24) оказывало минимальное влияние на способность указанных молекул стимулировать рост нейронов. Кроме того, замещение в 2- и 3-положениях индола (соединения 16 и 21, соответственно) было полностью допустимым. В совокупности минимальный фармакофор психопластогена, по-видимому, включает модифицируемое ароматическое кольцо, отделенное от основного азота коротким линкером.

Замещение в бензольном кольце как ДМТ соединений, так и изоДМТ соединений влияет на галлюциногенный потенциал. Например, 5-МеО-ДМТ (28) заменяет галлюциноген 2,5-диметокси-4-метиламфетамин (ДОМ) у крыс, обученных отличать ДОМ от солевого раствора, тогда как в случае 6-МеО-ДМТ этого не происходит. Аналогичным образом 6-МеО-изоДМТ (5) заменяет галлюциногенное тренировочное лекарственное средство, в то время как 5-МеО-изоДМТ (пример 5) не заменяет. Таким образом, синтезировали и испытывали три серии аналогов, замещенных метоксигруппой (электронодонорной; примеры 3-6), бензилоксигруппой (электронодонорной, но стерически требовательной; 8-11) или группой, представляющей собой фтор (электроноакцепторной; 12-15) (фиг. 5). Замещение в 5-, 6- и 7-положениях было полностью допустимым независимо от заместителя. Однако замещение в 4-положении приводило к тому, что соединения были неспособны к повышению сложности дендритного ветвления. Даже заместитель фтор с очень малым радиусом Ван-дер-Ваальса (1,2 и 1,47 для H и F, соответственно) был недопустим.

Чтобы определить, проявляли ли производные ДМТ и изоДМТ различия в психопластогенной активности, проводили эксперименты "концентрация-ответ" (фиг. 6). ИзоДМТ аналоги (2 и пример 5) обеспечивали сопоставимую максимальную эффективность и обладали сходной активностью с изостерическими ДМТ (1 и 28). Кроме того, они были способны повышать сложность дендритного ветвления при концентрациях всего 1 нМ. Указанные соединения демонстрировали сопоставимую эффективность и активность с кетаминем, что дополнительно подчеркивает их потенциал в качестве антидепрессантов. Наконец, соединение согласно примеру 4 оказалось исключительным психопластогеном, что имеет очень большое значение из-за его низкого галлюциногенного потенциала как в анализе на лекарственную дифференцировку, так и в анализе реакции, состоящей в подергиваниях головы (НТР) (фиг. 8).

ДМТ и другие психоделические соединения способствуют повышенной сложности дендритного ветвления, плотности дендритных шипиков и синаптогенезу посредством 5-НТ<sub>2А</sub>-зависимого процесса. Предварительная обработка кортикальных культур антагонистом 5-НТ<sub>2А</sub> блокировала способность 5-МеО-ДМТ (28) усиливать дендритный рост (фиг. 7). Важно отметить, что психопластогенные эффекты изоДМТ соединений также блокировались в указанных условиях, что подразумевает участие рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> в их механизме действия (фиг. 7).

Галлюциногенный потенциал. Галлюциногенное соединение 5-МеО-ДМТ (28) вызывает устойчивую, дозозависимую НТР, которая была выше у самок мышей. Однако изостерическое соединение 6-МеО-изоДМТ (пример 5) является значительно менее мощным (фиг. 8). Как и ожидалось на основании данных лекарственной дифференцировки, 6-МеО-ДМТ (30) не вызывал НТР. Наконец, сильнодействующие соединения, стимулирующие пластичность (пример 4, пример 59 и пример 60), не вызывали какой-либо НТР (фиг. 8 и 9), что свидетельствует о том, что галлюциногенный потенциал и психопластогенность могут быть разделены.

Галлюциногены (например, ЛСД и 5-МеО-ДМТ) запускают анализ сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub> в режиме агониста, но их негаллюциногенные конгенеры (лизурид (LIS) и 6-МеО-ДМТ) его не запускают (фиг. 10). Кроме того, соединения, такие как, например, 5-МеО-ДМТ, ЛСД, ДМТ, DOI, которые являются галлюциногенными для животных (например, людей), запускают анализ сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub> в режиме агониста, тогда как соединения, такие как, например, 6-МеО-ДМТ, LIS, 6-F-DET, L-MDMA, R-MDMA, кетансерин, BOL148, которые являются негаллюциногенными для животных (например, людей), не запускают анализ сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub> в режиме агониста (фиг. 11, при 10 мкМ соединения). В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединения согласно настоящему изобретению определяют *in vitro*. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединения согласно настоящему изобретению определяют с применением анализа сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах реализации анализ сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub> проводят в режиме агониста или в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации анализ сенсора на основе 5НТ<sub>2А</sub> проводят в режиме агониста. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению, которое не активирует указанный сенсор в режиме агониста, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению, которое не активирует указанный сенсор в режиме агониста, представляет собой негаллюциногенное соединение.

В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, оцениваемый в режиме агониста, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	Среднее значение агониста 5HT <sub>2A</sub> при 100 мкМ (%)	Среднее значение агониста 5HT <sub>2A</sub> при 10 мкМ (%)	Среднее значение агониста 5HT <sub>2A</sub> при 100 нМ (%)
Пример 3	В	В	В
Пример 4	А	В	В
Пример 5	А	В	В
Пример 6	В	В	В
Пример 44	В	В	В
Пример 45	В	В	В
Пример 46	В	В	В
Пример 47	В	В	В
Пример 48	В	В	В
Пример 49	А	В	В
Пример 50	А	В	В
Пример 51	В	В	В
Пример 52	А	В	В
Пример 57	В	В	В
Пример 58	А	В	В
Пример 59	В	В	В
Пример 60	А	В	В
Пример 61	В	В	В
Пример 62	А	В	В
Пример 63	В	В	В
Пример 65	В	В	В
Пример 67	В	В	В
Пример 68	А	В	В
Пример 69	А	В	В
Пример 70	В	В	В
Пример 73	А	В	В
Пример 74	В	В	В
Пример 75	В	В	В
Пример 76	В	В	В
Пример 84	А	В	В

А: запускает анализ сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста; В: не запускает анализ сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста. Процент определяется относительно положительного контроля (5-НТ при 100 мкМ для режима агониста). Считается, что соединение, которое вызывает ответ >15%, активирует указанный сенсор в режиме агониста.

Кроме того, негаллюциногенные соединения (например, лизурид и 6-МеО-ДМТ) конкурируют с 5-НТ, когда анализ сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме антагониста (фиг. 12А и 12В). Кроме того, соединения, такие как, например, 6-F-DET, кетансерин, BOL148, которые являются негаллюциногенными для животных (например, людей), конкурируют с 5-НТ, связывающимся с 5HT<sub>2A</sub>, в анализе указанного сенсора в режиме антагониста (фиг. 13, при 10 мкМ соединения). В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ с 5HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах реализации анализ сенсора на основе 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ с 5HT<sub>2A</sub> и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ с 5HT<sub>2A</sub> и является негаллюциногенным. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ с 5HT<sub>2A</sub> в режиме антагониста, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое предотвращает связывание 5-НТ в режиме антагониста, представляет собой негаллюциногенное соединение. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое ингибирует ответ анализа указанного сенсора в режиме антагониста, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, которое ингибирует ответ анализа указанного сенсора в режиме антагониста, представляет собой негаллюциногенное соединение.

В некоторых вариантах реализации результаты анализа указанного сенсора в режиме агониста позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах реализации результаты анализа указанного сенсора в режиме антагониста позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах реализации результаты анализа указанного сенсора в режиме агониста и в режиме антагониста в совокупности позволяют предположить, что соединение согласно настоящему изобретению представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>.

В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, оцениваемый в режиме антагониста, представлен в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	Среднее значение антагониста 5HT <sub>2A</sub> при 100 мкМ (%)	Среднее значение антагониста 5HT <sub>2A</sub> при 10 мкМ (%)	Среднее значение антагониста 5HT <sub>2A</sub> при 100 нМ (%)
Пример 3	А	А	А
Пример 4	В	В	С
Пример 5	В	В	В
Пример 6	А	А	А
Пример 44	А	А	С
Пример 45	А	В	А
Пример 46	А	А	А
Пример 47	А	А	А
Пример 48	А	А	А
Пример 49	С	В	А
Пример 50	А	В	А
Пример 51	А	А	А
Пример 52	В	В	А
Пример 57	А	А	В
Пример 58	А	А	А
Пример 59	А	А	В
Пример 60	В	В	С
Пример 61	А	А	А
Пример 62	А	В	В
Пример 63	А	В	В
Пример 65	А	А	С
Пример 67	А	А	А
Пример 68	А	А	В
Пример 69	В	В	В
Пример 70	А	В	В
Пример 73	А	В	В
Пример 74	В	А	А
Пример 75	А	А	А
Пример 76	А	А	А
Пример 84	В	В	В

А: ингибирует ответ 5-НТ на >100%; В: ингибирует ответ 5-НТ на 75-100%; ингибирует ответ 5-НТ на <75%. Процент определяется относительно положительного контроля (5-НТ при 100 нМ для режима антагониста).

#### Анализ потока кальция

Путь кальциевого вторичного мессенджера. Анализ Calcium No Wash<sup>PLUS</sup> отслеживает активацию GPCR (например, 5HT<sub>2A</sub>) посредством передачи сигнала вторичного мессенджера от Gq в живой клетке в формате анализа без визуализации. Мобилизацию кальция в клеточных линиях PathHunter® или других клеточных линиях, стабильно экспрессирующих GPCR, сопряженные с Gq (например, 5HT<sub>2A</sub>), контролируют с применением кальций-чувствительного красителя, который вносят в клетки. Активация GPCR (например, 5HT<sub>2A</sub>) соединением приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных запасов и увеличению флуоресценции красителя, которую измеряют в режиме реального времени. В некоторых вариантах реализации способность соединения согласно настоящему изобретению модулировать функцию 5-НТ<sub>2A</sub> определяют с помощью анализа потока кальция. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению запускает анализ потока кальция. В некоторых вариантах реализации запуск анализа потока кальция указывает на то, что соединение согласно настоящему изобретению модулирует функцию 5-НТ<sub>2A</sub>.

В некоторых вариантах реализации способность соединений согласно настоящему изобретению модулировать функцию 5-НТ<sub>2A</sub> оценивают по результатам анализа потока кальция (табл. 3).



Таблица 3

Соединение	EC <sub>50</sub> (мкМ)
Пример 3	A
Пример 4	A
Пример 5	B
Пример 6	B
Пример 44	A
Пример 45	A
Пример 46	A
Пример 47	B
Пример 48	A
Пример 49	A
Пример 50	A
Пример 51	A
Пример 52	A
Пример 57	A
Пример 58	A
Пример 59	A
Пример 60	A
Пример 61	A
Пример 62	A
Пример 63	A
Пример 65	A
Пример 67	A
Пример 68	A
Пример 69	A
Пример 70	B
Пример 73	A
Пример 74	A
Пример 75	A
Пример 76	A
Пример 84	A

A:>10 мкМ; B:<10 мкМ.

Тест принудительного плавания. Поскольку повышенная кортикальная структурная пластичность в передних отделах головного мозга опосредует устойчивые (>24 ч) антидепрессантоподобные эффекты кетамина и играет роль в терапевтических эффектах агонистов 5-HT<sub>2A</sub>, оценивали влияние изоДМТ аналогов на поведение в тесте принудительного плавания (FST) (фиг. 14А и 14В). Сначала применяли предварительное испытание для индукции депрессивного фенотипа. Соединения вводили через 24 ч после предварительного испытания, и FST выполняли через 24 ч и 7 дней после введения лекарственного средства. Как положительный контроль (кетамин), так и соединение согласно примеру 59 значительно снижали неподвижность через 24 ч после введения лекарственного средства (фиг. 14А по сравнению с фиг. 14В).

#### Анализ роста нейритов.

Изменения характера роста нейритов связаны с нейродегенеративными расстройствами, а также травматическими повреждениями. Открытие новых соединений, которые могут положительно влиять на нейритогенез, имеет большое значение для разработки новых терапевтических средств для лечения неврологических заболеваний. Измерение роста нейритов кортикальных нейронов крыс с применением автоматизированного анализа на основе изображений применяли для определения нейропластических эффектов соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению усиливает характер роста нейритов. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению увеличивает среднюю длину нейрита по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению увеличивает число точек ветвления нейрита по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению увеличивает среднюю длину нейрита и число точек ветвления нейрита по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах реализации пластогенный потенциал соединений представлен в табл. 4.

Таблица 4

Соединение	Средняя длина нейрита при 10 мкМ	Число точек ветвления нейрита: при 10 мкМ
Пример 3	С	В
Пример 4	В	В
Пример 5	В	В
Пример 6	В	В
Пример 44	В	А
Пример 45	В	В
Пример 46	В	В
Пример 47	В	А
Пример 48	В	В
Пример 49	В	В
Пример 50	В	В
Пример 51	В	В
Пример 52	В	В
Пример 57	В	В
Пример 58	В	В
Пример 59	В	А
Пример 60	В	В
Пример 61	В	В
Пример 62	В	В
Пример 63	В	В
Пример 65	В	В
Пример 67	В	А
Пример 68	В	А
Пример 69	В	А
Пример 70	В	В
Пример 73	В	В
Пример 74	В	В
Пример 75	С	С
Пример 76	В	В
Пример 84	В	В

А: >3-кратное увеличение по сравнению с контролем ДМСО;

В: увеличение в 1,5-3 раза по сравнению с контролем ДМСО;

С: <1,5-кратное увеличение по сравнению с контролем ДМСО

#### Анализы

Анализы дендритогенеза. Исторически сложилось так, что фенотипический скрининг оказался более успешным, чем целевые подходы к обнаружению лекарственных средств с новыми механизмами действия. Установив простой и надежный способ доступа к изоДМТ аналогам, далее испытывали их способность повышать сложность дендритного ветвления в культурах кортикальных нейронов с помощью фенотипического анализа. После обработки нейроны фиксировали и визуализировали с применением антитела против MAP2, представляющего собой цитоскелетный белок, локализованный в соматодендритном компартменте нейронов. Затем проводили анализ Шолля, и максимальное число пересечений ( $N_{\max}$ ) применяли в качестве количественного показателя сложности дендритного ветвления. Для статистических сравнений между конкретными соединениями сравнивали необработанные значения  $N_{\max}$ . Проценты эффективности определяли путем установления значений  $N_{\max}$  для контрольной переносимой среды (ДМСО) и положительного контроля (кетамин) равными 0 и 100% соответственно.

Животные. Для экспериментов по дендритогенезу крыс линии Sprague Dawley с датированным сроком беременности получали от Charles River Laboratories (Уилмингтон, МА). Для анализа реакции, состоящей в подергиваниях головы, самцов и самок мышей C57BL/6J получали от Jackson Laboratory (Сакраменто, С.А.). Мышей содержали в комнате с контролируемой температурой и влажностью, в которой поддерживали цикл чередования света/темноты по 12 ч, группами по 4-5 (одного пола). Во время экспериментов животные весили от 17 до 30 г. Все экспериментальные процедуры с участием грызунов были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC) Калифорнийского университета в Дейвисе и соответствовали принципам, описанным в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных Национальных институтов здравоохранения США. Калифорнийский университет в Дейвисе и Калифорнийский университет в Сан-Франциско аккредитованы Международной ассоциацией по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных (AAALAC).

Дендритогенез - анализ Шолля. Эксперименты по дендритогенезу проводили согласно ранее опубликованному методу с небольшими модификациями. Нейроны высевали в 96-луночном формате (200 мкл среды на лунку) при плотности примерно 15 000 клеток/лунка в среде Neurobasal (Life Technologies), содержащей 1% пенициллин-стрептомицин, 10% инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку и 0,5 мМ глутамин. Через 24 ч среду заменяли на среду Neurobasal, содержащую 1× добавку B27

(Life Technologies), 1% пенициллин-стрептомицин, 0,5 мМ глутамин и 12,5 мкМ глутамат. Через 3 дня *in vitro* (DIV3) клетки обрабатывали соединениями. Все соединения, испытываемые в анализах дендритогенеза, обрабатывали при 10 мкМ, если не указано иное. Маточные растворы соединений в ДМСО сначала 100-кратно разводили Neurobasal, после чего дополнительно 10-кратно разводили в каждой лунке (общее разведение = 1:1000; концентрация ДМСО 0,1%). Обработка была рандомизирована. Через 1 ч среду удаляли и заменяли на новую среду Neurobasal, содержащую 1× добавку B27, 1% пенициллин-стрептомицин, 0,5 мМ глутамин и 12,5 мкМ глутамат. Клеткам давали расти в течение еще 71 ч. В то время нейроны фиксировали путем удаления 80% среды и ее замены на объем 4% водного параформальдегида (Alfa Aesar), равный 50% рабочего объема лунки. Затем клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего фиксатор аспирировали, и дважды промывали каждую лунку DPBS. Клетки пермеабелизовали с применением 0,2% Triton X-100 (ThermoFisher) в DPBS в течение 20 минут при комнатной температуре без встряхивания. Планшеты блокировали буфером для разведения антител (БРА), содержащим 2% бычий сывороточный альбумин (БСА) в DPBS, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C при осторожном встряхивании в БРА, содержащем куриное антитело против MAP2 (1:10000; EnCor, CPCA-MAP2). На следующий день планшеты три раза промывали DPBS и один раз 2% БРА в DPBS. Планшеты инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в БРА, содержащем вторичное антитело против куриного IgG, конъюгированное с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, 1:500), и пять раз промывали DPBS. После последнего промывания добавляли 100 мкл DPBS на лунку и визуализировали на системе для многопараметрического скрининга ImageXpress Micro XL (Molecular Devices, Саннивейл, CA) с 20х объективом. Изображения анализировали с применением ImageJ Fiji (версия 1.51W). Сначала изображения, соответствующие каждой обработке, сортируются в отдельные папки, которые затем скрываются для анализа данных. Контроли планшета (как положительные, так и отрицательные) применяли для обеспечения правильной работы анализа, а также для визуального определения соответствующих числовых значений яркости/контрастности и определения пороговых значений, которые должны повсеместно применяться к остальной части рандомизированных изображений. Затем применяли настройки яркости/контрастности, и примерно 1-2 отдельных пирамидоподобных нейрона на изображение (то есть, без биполярных нейронов) выбирали с помощью инструмента прямоугольного выделения и сохраняли в виде отдельных файлов. Выбирали нейроны, которые не сильно перекрывались с другими клетками или не выходили далеко за пределы поля зрения. Затем применяли настройки пороговых значений к отдельным изображениям. Инструмент "Кисть" (paintbrush) применяли для устранения артефактов и дендритных процессов, происходящих из соседних нейронов (фаза очистки). Затем применяли инструмент "Точка" (point) для выбора центра нейрона, и изображения сохраняли и обрабатывали с применением следующего пакетного макроса анализа Шолля (табл. 5):

```
run("Sholl Analysis...", "starting=0 ending=NaN radius_step=2 #_samples=1 integration=Mean enclosing=1 #_primary=4 infer fit linear polynomial=[Best fitting degree] most semi-log normalizes Area create background=228 save do");
```

Радиусы окружностей анализа Шолля = 2 приращения пикселей = 0,67 мкм. Все изображения были сделаны и проанализированы экспериментатором, не знающим условий обработки. Число пересечений для каждого нейрона на каждом отдельном радиусе усредняли для получения среднего графика Шолля для каждой обработки. Значения  $N_{\max}$  определяли просто путем обнаружения максимума каждого графика. Для каждой обработки нейроны выбирали из по меньшей мере 6 лунок, распределенных по 2 планшетам (9 сайтов/лунка × 3 лунки/планшет × 2 планшета). Каждый планшет готовили с применением нейронов, полученных от независимых беременных самок.

Таблица 5. Эффективность в анализе Шолля

Пример №	% эффективности в анализе Шолля
Пример 1	79
Пример 2	87
Пример 3	26
Пример 4	65
Пример 5	95
Пример 6	92
Пример 8	38
Пример 9	78
Пример 10	65
Пример 11	131
Пример 12	37
Пример 13	75
Пример 14	88
Пример 15	85
Пример 16	104
Пример 17	84
Пример 18	62
Пример 19	85
Пример 20	117
Пример 21	72
Пример 22	50
Пример 23	64
Пример 24	86
Пример 25	17
Пример 26	70
Пример 27	73
Пример 28	80
Пример 29	81
Пример 30	72
Пример 32	88
Пример 33	65

Эксперименты по блокированию кетансерином.

Для экспериментов по блокированию кетансерином (фиг. 7) применяли немного модифицированный способ. На DIV 3 нейроны сначала обрабатывали кетансерином (10 мкМ) в течение 1 ч с последующей инкубацией в течение 1 ч с лекарственным средством (1 мкМ) и кетансерином (10 мкМ) (конечная концентрация ДМСО = 0,2%). Через 1 ч среду удаляли и заменяли на новую среду Neurobasal, содержащую 1× добавку B27, 1% пенициллин-стрептомицин, 0,5 мМ глутамин и 12,5 мкМ глутамат. Клеткам давали расти в течение еще 71 ч, после чего фиксировали, окрашивали и визуализировали.

Анализ роста нейритов.

Кортикальные нейроны крыс (20000 клеток/луночка) были свежевыделены из 18-дневных эмбрионов крыс и культивированы в среде Neurobasal (+ B27). Культивированные клетки высевали в 96-луночные планшеты (избегая внешних лунок). На DIV 4 нейроны обрабатывали соединением или контролем (10 мкМ) в течение 1 ч с последующим полным вымыванием соединения. На DIV 7 нейроны анализировали. Эксперименты проводили в трех повторностях. Рост нейритов измеряли, анализируя следующие параметры: число клеточных тел, общую длину нейритов (в пикселях), количество оснований, сегменты, количество оконечностей и узловые точки. Изменения характера роста нейритов нейронов анализировали с помощью иммуноцитохимии против  $\beta$ -III-тубулина. Изображения получали с помощью системы CellInsight CX7 от Thermo Fisher и анализировали с применением ее программного обеспечения. Результаты, полученные с помощью оборудования, представляли собой максимальную длину нейрита, количество оконечностей, количество оснований, число точек ветвления дендрита и общую длину нейритов. Резуль-

таты сравнивали с контролем ДМСО, представляя кратность изменения роста нейронов.

Анализы сенсора на основе 5HT2A.

Стабильную клеточную линию НЕК293Т (ATCC) (sLight1.3s) сенсора на основе 5HT2A получали посредством лентивирусной трансдукции HIV-EF1 $\alpha$ -sLight1.3 и размножали из одной колонии. Лентивирус получали с применением лентивирусных плазмид 2<sup>-го</sup> поколения pHIV-EF1 $\alpha$ -sLight1.3, pHCMV-G и pCMV-deltaR8.2.

Для скрининга 41 соединения клетки sLight1.3s высевали в 96-луночные планшеты при плотности 40000 за 24 ч до визуализации. В день визуализации соединения, солюбилизованные в ДМСО, разводили из 100 мМ маточного раствора до рабочих концентраций 1 мМ, 100 $\mu$ М и 1 $\mu$ М с концентрацией ДМСО 1%. Непосредственно перед визуализацией клетки, растущие в DMEM (Gibco), 2 раза промывали HBSS (Gibco), и после последнего промывания в каждую лунку добавляли в режиме агониста 180 $\mu$ л HBSS или в режиме антагониста 160  $\mu$ л HBSS. Для режима агониста изображения получали до и после добавления 20 $\mu$ л рабочего раствора соединения в лунки, содержавшие 180  $\mu$ л HBSS. Это давало конечные концентрации соединений 100  $\mu$ М, 10  $\mu$ М и 100 нМ с концентрацией ДМСО 0,1%. Для режима антагониста изображения получали до и после добавления 20 $\mu$ л 900 нМ 5-НТ и опять-таки после 20 $\mu$ л рабочих растворов соединений с получением конечных концентраций 100 нМ для 5-НТ и 100  $\mu$ М, 10  $\mu$ М и 100 нМ для соединений с концентрацией ДМСО 0,1%. Каждое соединение испытывали в трех повторностях (3 лунки) для каждой концентрации (100  $\mu$ М, 10  $\mu$ М и 100 нМ). Кроме того, в каждой планшете также визуализировали контроли 100 нМ 5-НТ и 0,1% ДМСО.

Визуализацию проводили с помощью инвертированного микроскопа Leica DMi8 с 40 $\times$  объективом с применением предустановки FITC с возбуждением 460 нм и эмиссией 512-542 нм. Для каждой лунки клеточную мембрану, на которую нацелен сенсор на основе 5HT2A, автофокусировали с применением адаптивных элементов управления фокусировкой, и получали 5 изображений из различных областей внутри лунки с обработкой каждого изображения в результате биннинга 2 $\times$ 2.

Для обработки данных мембраны из каждого изображения сегментировали и анализировали с применением пользовательского алгоритма, написанного в MATLAB, с получением одного необработанного значения интенсивности флуоресценции. Для каждой лунки 5 необработанных значений интенсивности флуоресценции, полученных из 5 изображений, усредняли, и изменение интенсивности флуоресценции (dFF) рассчитывали следующим образом:

$$dFF = (F_{sat} - F_{apo}) / F_{apo}$$

Для обоих режимов агониста и антагониста значения интенсивности флуоресценции до добавления соединения только в HBSS применяли в качестве значений  $F_{apo}$ , тогда как значения интенсивности флуоресценции после добавления соединения применяли в качестве значений  $F_{sat}$ .

Для режима агониста данные представлены в виде процента активации относительно 5-НТ, где 0 представляет собой среднее значение для лунок с ДМСО, и 100 представляет собой среднее значение для лунок с 100 мкМ 5-НТ. Для режима антагониста оценку инактивации рассчитывали следующим образом:

$$\text{Оценка инактивации} = (dFFF(\text{соединение} + 5\text{-НТ}) - dFF(5\text{-НТ})) / dFF(5\text{-НТ})$$

Путь кальциевого вторичного мессенджера. Клеточные линии были размножены из запасов, хранящихся при низких температурах, в соответствии со стандартными методиками. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в 384-луночные микропланшеты с черными стенками и прозрачным дном, покрытые поли-D-лизин, и инкубировали при 37 $^{\circ}$ С в течение соответствующего времени перед проведением испытания. Анализ проводили в 1 $\times$  буфере для внесения красителя, состоявшем из 1 $\times$  красителя, 1 $\times$  добавки А и 2,5 мМ пробенецида в HBSS/20 мМ Neres. Пробенецид был свежеполученным. В клетки вносили краситель перед испытанием. Среду аспирировали из клеток и заменяли на 20 мкл буфера для внесения красителя. Клетки инкубировали в течение 30-60 мин при 37 $^{\circ}$ С.

Для определения агониста клетки инкубировали с образцом, чтобы вызвать ответ. После внесения красителя клетки удаляли из инкубатора, и добавляли 10 мкл HBSS/20 мМ Neres. 3 $\times$  переносщую среду включали в буфер при построении кривых доз агониста для определения EC80 для последующих анализов антагониста. Клетки инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте для уравнивания температуры планшета. Проводили промежуточное разведение маточных растворов образцов для получения 4X образца в буфере для анализа. Активность соединения-агониста измеряли на FLIPR Tetra (MDS). Мобилизацию кальция контролировали в течение 2 мин, и 10 мкл 4X образца в HBSS/20 мМ Neres добавляли к клеткам через 5 с после начала анализа.

Активность соединения анализировали с применением набора для анализа данных CBIS (ChemInnovation, CA). Для анализов в режиме агониста процент активности рассчитывают по следующей формуле:

% Активности = 100%  $\times$  (среднее значение в ОЕФ испытываемого образца - среднее значение в ОЕФ контрольной переносщей среды) / (среднее значение максимума в

ОЕФ контрольного лиганда - среднее значение в ОЕФ контрольной переносщей среды).

Эксперименты по реакции, состоящей в подергиваниях головы. Мышам (в возрасте 9-10 недель) внутривенно вводили путем инъекции соединения (объем инъекции 5 мл/кг), их помещали в пустую

клетку и снимали на видео в течение 20 мин. Между экспериментами проводили уборку клеток с применением 70% этанола. Каждое видео оценивалось в отношении количества подергиваний головы двумя обученными наблюдателями, не знавшими условия обработки (коэффициенты корреляции Пирсона = 0,91 и 0,99 для самцов и самок соответственно), и указанные результаты усредняли.

Тест принудительного плавания (FST).

Самцов мышей C57/BL6J (в возрасте 9-10 недель на момент эксперимента) получали от Jackson Lab и содержали в виварии UCD по 4-5 мышей/клетка в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. После 1 недели пребывания в виварии с каждой мышью в течение примерно 1 мин проводил манипуляции мужчина-экспериментатор в течение 3 последовательных дней перед первым FST. Все эксперименты проводились тем же мужчиной-экспериментатором, который выполнял манипуляции. Во время FST мышей подвергали 6-минутному сеансу плавания в прозрачном плексигласовом цилиндре высотой 40 см, диаметром 20 см, наполненном на 30 см водой с температурой  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ . Для каждой мыши применяли пресную воду. После манипуляций экспериментатора и привыкания к нему мышью, ранее не получавших лекарственных средств, сначала подвергали плаванию, представлявшему собой предварительное испытание, для более надежной индукции депрессивного фенотипа в последующих сеансах FST. Показатели неподвижности для всех мышей определяли после предварительного испытания, и мышей случайным образом распределяли по группам лечения для получения групп со сходными средними показателями неподвижности для применения в следующих двух сеансах FST. На следующий день животным вводили путем внутривенных инъекций экспериментальные соединения (20 мг/кг), положительный контроль (кетамин, 3 мг/кг) или переносящую среду (солевой раствор). Животных подвергали FST через 30 мин после инъекции, а затем возвращали в их домашние клетки. Все тесты FST проводили с 8:00 до 13:00. Эксперименты записывали на видео и оценивали вручную в автономном режиме. Время неподвижности, определяемое как пассивное плавание или пребывание в неподвижном состоянии без каких-либо действий кроме тех, которые необходимы для удерживания головы мыши над водой, оценивали в течение последних 4 мин 6-минутного испытания.

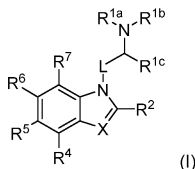
Статистический анализ.

Обработки были рандомизированы, и данные анализировались экспериментаторами, не знавшими условий обработок. Статистические анализы проводили с применением GraphPad Prism (версия 8.1.2). Конкретные применяемые критерии, F-статистика, степени свободы и р-значения для основного эффекта указаны в условных обозначениях к фигурам, когда это необходимо. Все сравнения были запланированы до проведения каждого эксперимента. Для экспериментов по дендритогенезу наиболее подходящим был признан однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным критерием Даннетта. Кетамин был включен в качестве положительного контроля для обеспечения правильной работы анализа.

Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые изменения и модификации могут быть реализованы на практике в рамках прилагаемой формулы. Кроме того, каждый источник, представленный в настоящем документе, полностью включен посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена отдельно посредством ссылки. Если существует противоречие между настоящей заявкой и источником, представленным в настоящем документе, настоящая заявка имеет преимущественную силу.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



где

X представляет собой CR<sup>3</sup>;

каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

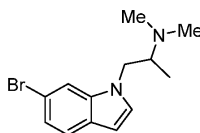
каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси;

каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>алкокси, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> не представляет собой H; и

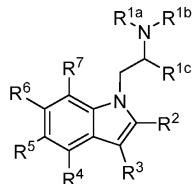
L представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен,

или его фармацевтически приемлемые соли и изомеры, и

при этом указанное соединение не представляет собой

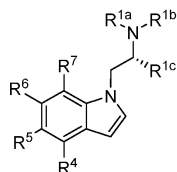


2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:

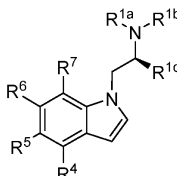


3. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой Me.

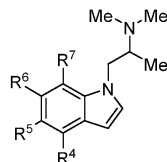
4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



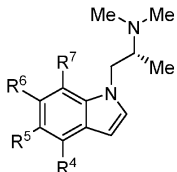
5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



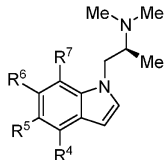
6. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



7. Соединение по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:

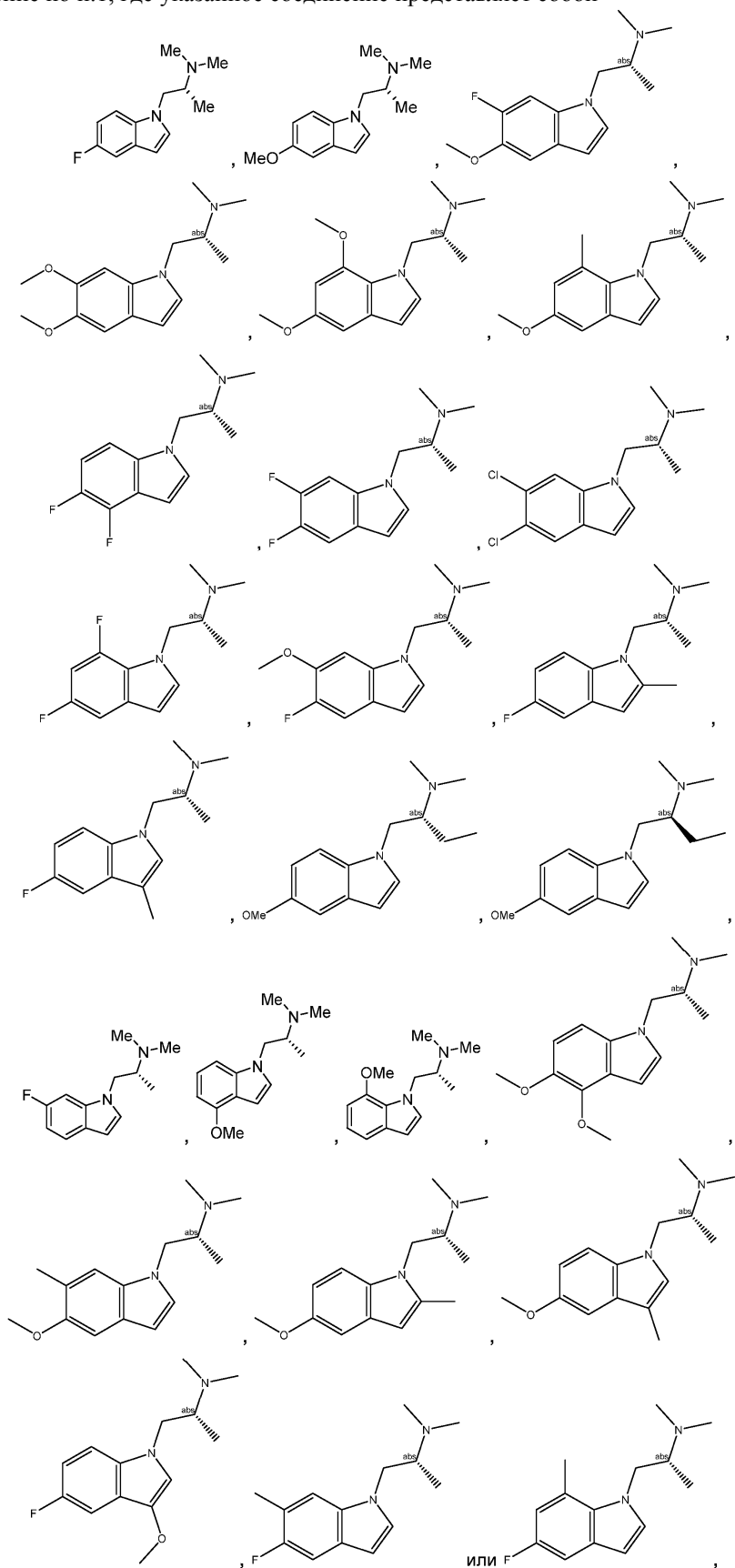


8. Соединение по любому из пп.1, 2 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I имеет следующую структуру:



9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $CR^3$ ; каждый из  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляет собой Me;  $R^{1c}$  представляет собой Me, Et или Pr;  $R^2$  представляет собой H, Me или -OMe;  $R^3$  представляет собой H, Me или -OMe;  $R^4$  представляет собой H, Me, -F или -OMe;  $R^5$  представляет собой H, Me, -F, -Cl, -Br или -OMe;  $R^6$  представляет собой H, Me, -F или -OMe и  $R^7$  представляет собой H, Me, -F или -OMe.

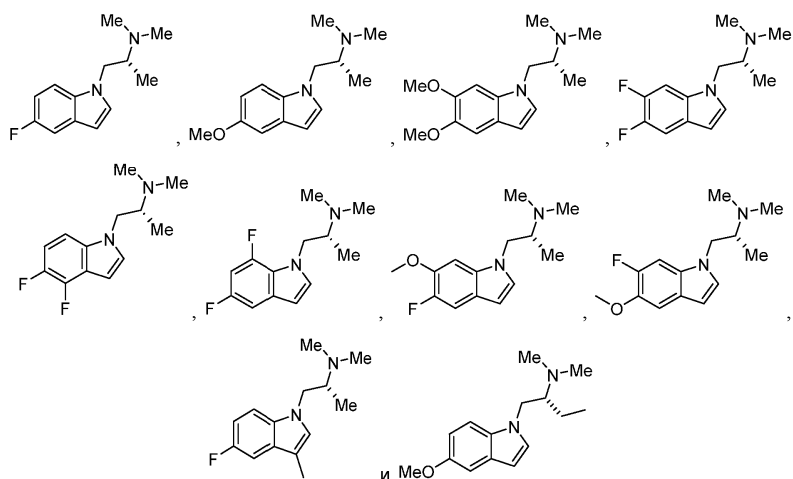
10. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фумаровой кислоты.

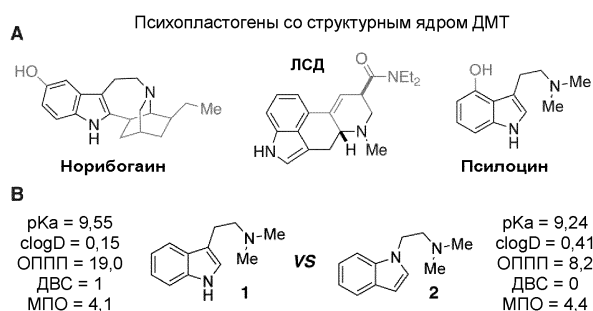
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Способ повышения нейронной пластичности, включающий приведение нервной клетки в контакт с соединением по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки.

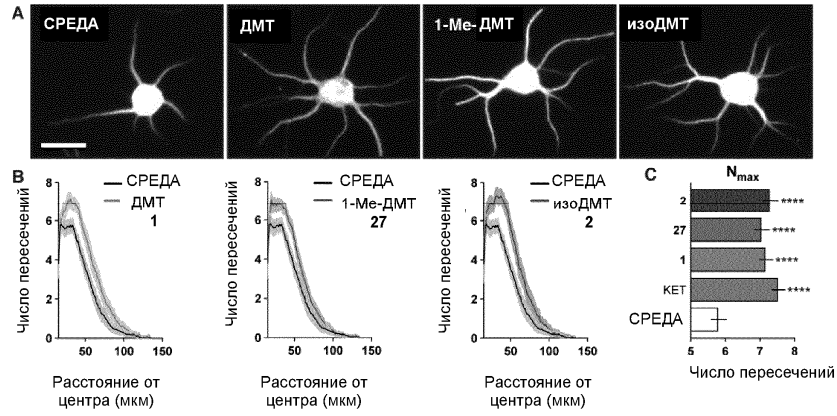
15. Способ лечения расстройства головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением тем самым лечения указанного расстройства головного мозга, при этом указанное расстройство головного мозга представляет собой нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, инсульт или черепно-мозговую травму.

16. Способ по п.15, в котором указанное расстройство головного мозга представляет собой депрессию.

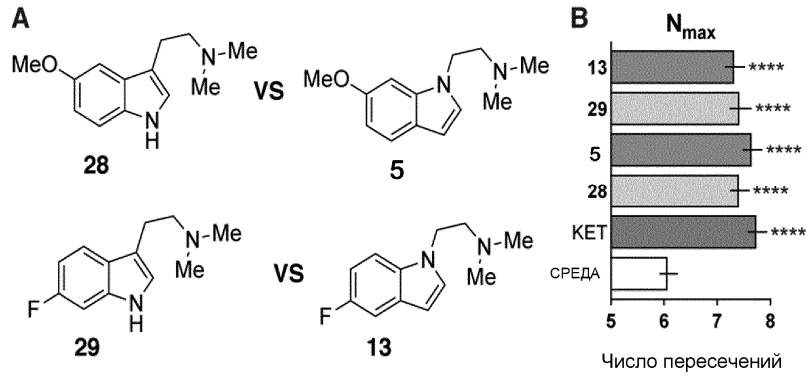
17. Способ по п.15, в котором указанное расстройство головного мозга представляет собой зависимость.



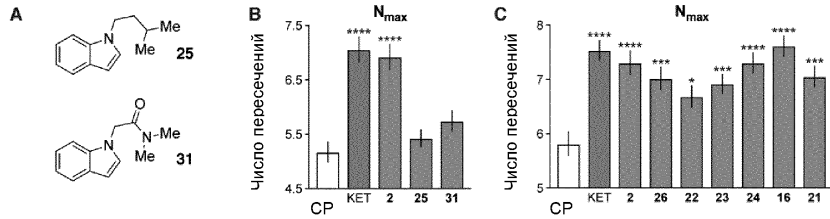
Фиг. 1



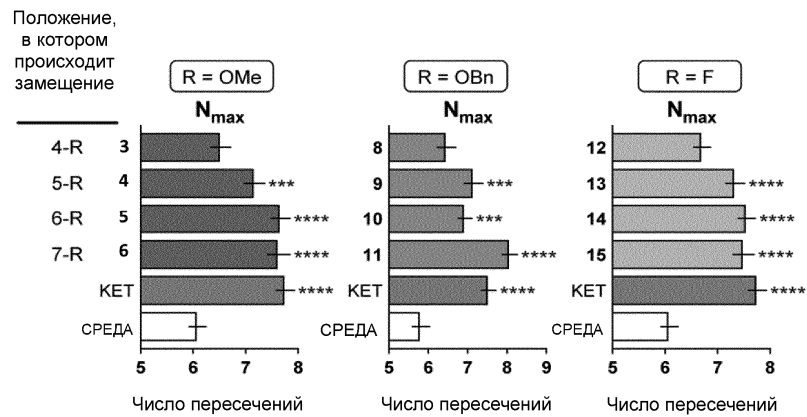
Фиг. 2



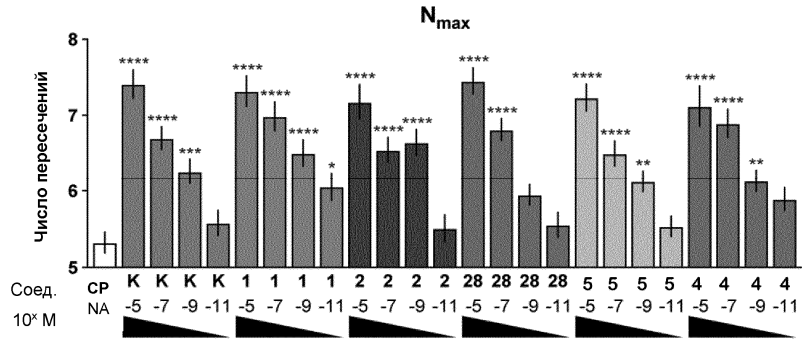
Фиг. 3



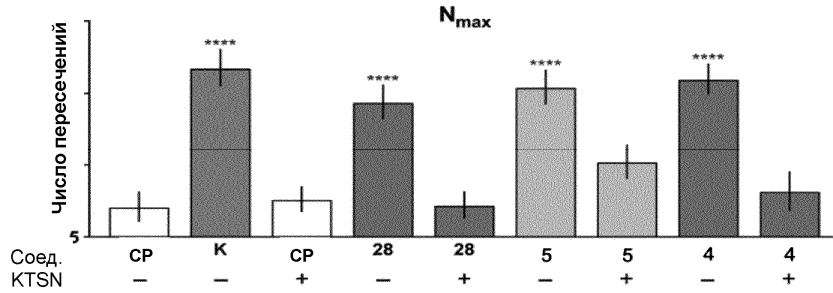
Фиг. 4



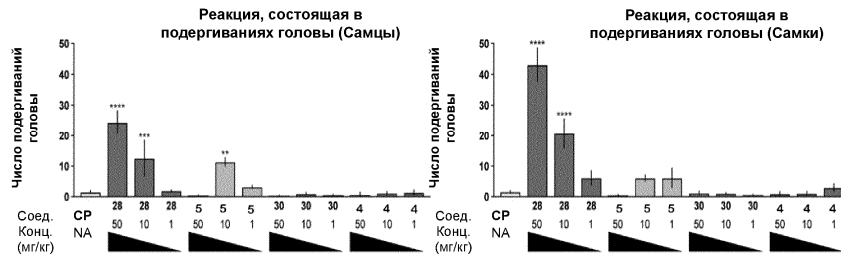
Фиг. 5



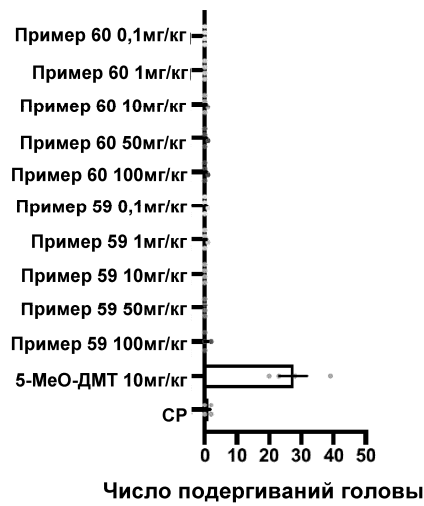
Фиг. 6



Фиг. 7

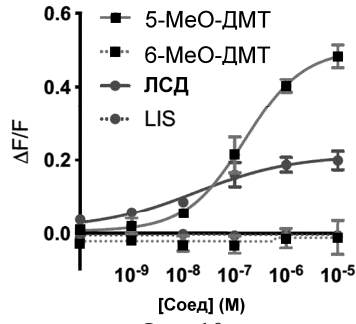


Фиг. 8

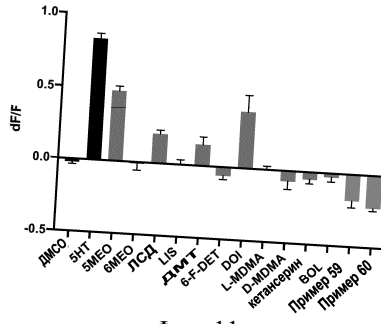


Фиг. 9

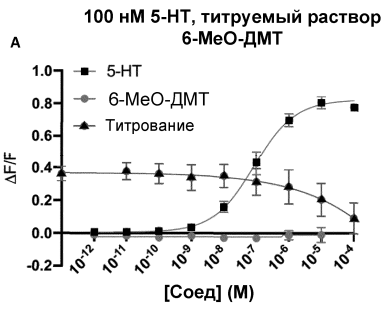
046632



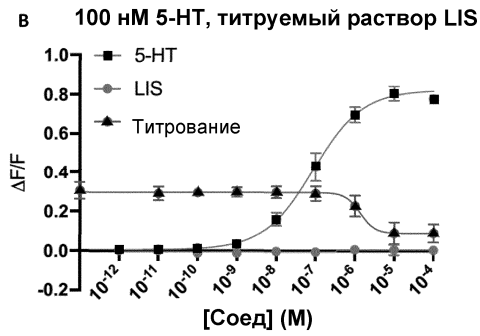
Фиг. 10



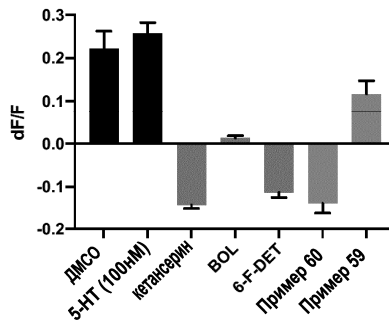
Фиг. 11



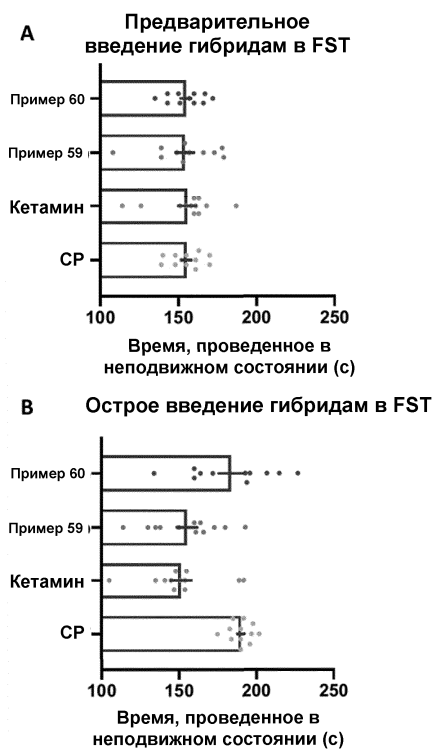
Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13



Фиг. 14

