

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392685 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.27

(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.13

(54) ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(31) 63/174,266

(32) 2021.04.13

(33) US

(86) PCT/US2022/024626

(87) WO 2022/221415 2022.10.20

(88) 2022.11.24

(71) Заявитель:

ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ
(US)

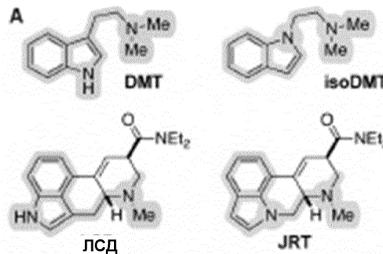
(72) Изобретатель:

Олсон Дэвид Э., Так Джереми Р.,
Данлап Ли Э. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе предложены тетрациклические гетероциклические соединения, которые могут подходить для способов лечения заболевания или для повышения нейронной пластичности. Соединения также могут подходить для увеличения плотности дендритных шипиков.



202392685

A1

A1

202392685

ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной
5 заявки на патент США №63/174266, поданной 13 апреля 2021 года, содержание которой
включено в настоящий документ во всей своей полноте для всех задач.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, РЕАЛИЗОВАННЫЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМЫХ ГОСУДАРСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

[0002] Настоящее изобретение было реализовано при государственной поддержке в
10 рамках гранта №R01GM128997, выданного Национальными институтами
здравоохранения США. Государство имеет определенные права на настоящее
изобретение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

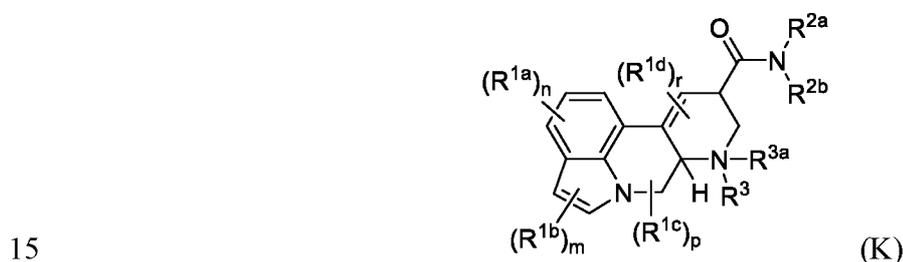
[0003] В головном мозге индивидуумов с нейропсихиатрическими и
15 неврологическими заболеваниями/нарушениями наблюдаются изменения
конфигурации синаптических связей и синаптической пластичности. Психопластогены
ускоряют рост нейронов и улучшают нейронную архитектуру посредством механизмов,
которые могут включать активацию серотониновых рецепторов 5-HT₂. Для модуляторов
указанных биологических мишеней, таких как, например, N,N-диметилтриптамин
20 (DMT), ибогаин и диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), были продемонстрированы
психопластогенные свойства. Например, ЛСД и другие аналоги с эрголиновым каркасом
могут исправлять вредные изменения в нейронной структуре, которые связаны с
нейропсихиатрическими и неврологическими заболеваниями/нарушениями. Указанные
структурные изменения включают, например, утрату дендритных шипиков и синапсов
25 в префронтальной коре головного мозга (PFC), а также снижение сложности
дендритного разветвления. Кроме того, пирамидальные нейроны в PFC осуществляют
иерархический контроль над областями головного мозга, контролирующими
мотивацию, страх, вознаграждение и когнитивные функции. В клинических условиях
для галлюциногенных психопластогенов продемонстрировано антидепрессантное,
30 анксиолитическое и препятствующее появлению зависимости действие. Тем не менее,

субъективность их действия ограничила их клиническую применимость. Более того, галлюциногенные соединения противопоказаны при психотических заболеваниях, таких как шизофрения, при которых, как хорошо известно, утрачиваются дендритные шипики в PFC. Таким образом, негаллюциногенные психопластогены могут обладать
5 характерными преимуществами по сравнению с галлюциногенными аналогами.

[0004] В настоящем документе предложены соединения с клинически значимой терапевтической эффективностью, которые обладают улучшенными физико-химическими свойствами и ослабленными галлюциногенными (например, не вызывают галлюцинации) свойствами по сравнению с галлюциногенными (например, эрголиновыми) аналогами.
10

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

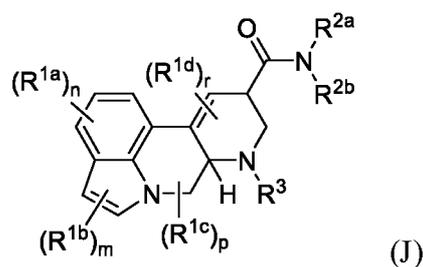
[0005] В одном из вариантов реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (К):



где: каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, -NO₂ или -CN; в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних атомах в кольце объединены с образованием C₄₋₈ циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых
20 независимо представляет собой N, O или S; каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ галогеналкокси; в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из
25 которых независимо представляет собой N, O или S; R³ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ галогеналкокси; R^{3a}

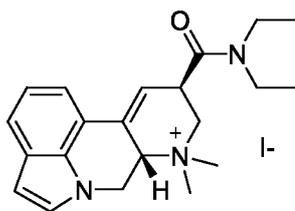
отсутствует или представляет собой C₁₋₆ алкил; в качестве альтернативы, R³ и R^{3a} объединены с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; каждый из нижних индексов m и p независимо равен от 0 до 2; и каждый из нижних индексов n и r независимо равен от 0 до 3.

[0006] В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (J):



10 где: каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, -NO₂ или -CN; в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних атомах в кольце объединены с образованием C₄₋₈ циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых
 15 независимо представляет собой N, O или S; каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ галогеналкокси; в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; R³ представляет собой H, C₁₋₆ алкил,
 20 C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ галогеналкокси; каждый из нижних индексов m и p независимо равен от 0 до 2; и каждый из нижних индексов n и r независимо равен от 0 до 3.

[0007] В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложена кристаллическое соединение йодид (7a*S*,10*R*)-10-(диэтилкарбамоил)-8,8-диметил-
 25 7a,8,9,10-тетрагидро-7*H*-индоло[7,1-*fg*][1,7]нафтиридин-8-ия, имеющее следующую структуру:



характеризующуюся параметрами элементарной ячейки $a = 7,0716(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 14,4326(12) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 23,0876(19) \text{ \AA}$ и $\gamma = 90^\circ$.

5 [0008] В другом варианте реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

10 [0009] В другом варианте реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением лечения заболевания.

15 [0010] В другом варианте реализации в настоящем документе предложен способ повышения нейронной пластичности, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки, где соединение обеспечивает максимальное количество дендритных пересечений, увеличенное более чем в 1,0 раза согласно анализу Шолла.

20 [0011] В другом варианте реализации в настоящем документе предложен способ повышения нейронной пластичности и увеличения плотности дендритных шипиков, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности и увеличения плотности
25 дендритных шипиков в нервной клетке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На ФИГ. 1 показана структурная основа для рационального дизайна JRT, включая сравнение структур *N,N*-диметилтриптамина и ЛСД с *N,N*-диметилизотриптамином и JRT.

5 [0013] На ФИГ. 2 показано проведение общего синтеза (\pm)-JRT за 12 стадий и общий выход 11%.

[0014] На ФИГ. 3А – ФИГ. 3Е показана высокая селективность (+)-JRT в отношении серотониновых рецепторов. На ФИГ. 3А показаны профили связывания (+)-JRT и (-)-JRT по сравнению с (+)-ЛСД. Оранжевые и белые клетки указывают на значения K_i , которые меньше или больше 10 мкМ, соответственно. На ФИГ. 3В показаны результаты традиционного связывания с GPCR, и функциональные исследования указывают на то, что (+)-JRT является высокоактивным агонистом рецепторов 5-HT₂. На ФИГ. 3С – ФИГ. 3Е показаны результаты исследования PsychLight, которые указывают на то, что (+)-JRT и (-)-JRT обладают низким галлюциногенным потенциалом. На ФИГ. 3С показаны типовые изображения клеток PSYLI2 после обработки в режиме агониста. На ФИГ. 3D показаны результаты исследования psychLight зависимости ответа от концентрации, проводимого в режиме агониста. На ФИГ. 3Е показаны результаты исследования psychLight при одинаковой концентрации (1 мкМ), проводимого в режиме антагониста.

20 [0015] На ФИГ. 4 показано, что (+)-JRT способствует структурной пластичности *in vivo*. Проводили электронную микроскопию для демонстрации того, что одна доза (+)-JRT (1 мг/кг) увеличивает плотность дендритных шипиков в PFC через 24 часа после введения. Данные представляют собой количество шипиков, определенное в 5-8 дендритных сегментах у одного животного, при использовании 3 животных на группу.

25 [0016] На ФИГ. 5А – ФИГ. 5D показано, что (+)-JRT обладает антипсихотическим, антидепрессантным и прокогнитивным действиями *in vivo*. На ФИГ. 5А показаны результаты исследования ответа в виде резких движений головой (НТР) у самцов и самок мышей, демонстрирующие, что (+)-JRT обладает низким галлюциногенным потенциалом при проведении исследования в режиме агониста. Кроме того, для (+)-JRT (1 мг/кг) продемонстрированы антипсихотические свойства, выраженные в подавлении НТР, индуцированного ЛСД (0,2 мг/кг). На ФИГ. 5В показано, что предварительное

30

введение (+)-JRT (1 мг/кг) может блокировать AMPH-индуцированную гиперлокомоцию у самок, но не самцов, мышей. На ФИГ. 5C показаны результаты испытания FST крысы, которое проводили через 24 часа после введения соединения, демонстрирующие, что (+)-JRT осуществляет подобное антидепрессантам действие, сравнимое с кетамином, при значительно более низких дозах. Дозы (мг/мл) указаны внутри столбцов, обозначающих разные группы лечения, или над ними. На ФИГ. 5D показаны результаты исследования распознавания 4 запахов и замены стимула, демонстрирующие, что (+)-JRT не влияет на распознавание стимула, но исправляет когнитивные расстройства, вызванные неконтролируемым умеренным стрессом. AMPH = D-амфетамин.

[0017] На ФИГ. 6 показаны профили селективности (+)-JRT и (-)-JRT в отношении 55 мишеней в центральной нервной системе. Действие (+)-JRT (10 мкМ) и (-)-JRT (10 мкМ) в отношении широкого спектра мишеней оценивали в Eurofins Discovery. Исследования проводили в двух повторностях, и результаты указаны как среднее значение. Мишени, которые ингибировались на $\geq 50\%$, выделены синим цветом.

[0018] На ФИГ. 7 показан спектр ЯМР для термодинамического равновесия соединений 14 и 15.

[0019] На ФИГ. 8 показана хроматограмма хиральной ВЭЖХ для (\pm)-JRT.

[0020] На ФИГ. 9 показана хроматограмма хиральной ВЭЖХ для (-)-JRT.

[0021] На ФИГ. 10 показана хроматограмма хиральной ВЭЖХ для (+)-JRT.

[0022] На ФИГ. 11 показана рентгеновская кристаллическая структура 16. Присутствуют одна молекула 16 и одна молекула растворителя ДХМ. Нумерация атомов соответствует предоставленным атомным координатам.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0023] В настоящем документе предложены тетрациклические эрголиновые аналоги гетероциклических соединений. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения заболеваний, таких как нарушения головного мозга,

нейропсихиатрические заболевания и другие неврологические заболевания. Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для повышения нейронной пластичности, увеличения плотности дендритных шипиков или обеспечения обоих указанных эффектов.

5 П. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

10 [0024] Если конкретно не указано иное, то все технические и научные термины в данном документе имеют значение, общепринятое специалистами в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Кроме того, любой способ или материал, аналогичный или эквивалентный способу или материалу, описанным в настоящем документе, можно применять для реализации настоящего изобретения. Для задач настоящего изобретения определены следующие термины.

15 [0025] Формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» или «the») включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты более чем с одним элементом. Например, формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не требуется иное. Таким образом, например, упоминание «клетки» включает совокупность указанных клеток, и упоминание «агента» включает один или более агентов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

20 [0026] «Алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному алифатическому радикалу, содержащему указанное количество атомов углерода. Предполагается, что предложенное в настоящем документе описание «алкила» включает независимые варианты насыщенного алкила, если не утверждается иное. Алкильные группы, описанные в настоящем документе, в общем случае являются одновалентными, но также могут быть и двухвалентными и могут быть описаны в настоящем документе как «алкиленовые» или «алкиленильные» группы. Алкил может
25 включать любое количество атомов углерода, такое как C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Например, C₁₋₆ алкил включает, но не ограничивается указанными, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил может также относиться к алкильным группам, содержащим вплоть до 20 атомов углерода, включая,
30 но не ограничиваясь указанными, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0027] «Алкенил» относится к линейному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может включать любое количество атомов углерода, такое как C₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆.
5 Алкенильные группы могут иметь любое подходящее количество двойных связей, включая, но не ограничиваясь указанными, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются указанными, винил (этенил), 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-
10 гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0028] «Алкинил» относится к линейному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Алкинил может включать любое количество атомов углерода, такое как C₂, C₂₋₃,
15 C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются указанными, ацетиленил, пропилил, 1-бутинил, 2-бутинил, бутадиинил, 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-
20 гексатриинил. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0029] «Алкокси» относится к алкильной группе, содержащей атом кислорода, который соединяет алкильную группу с точкой присоединения: алкил-О-. Как и в случае алкильной группы, алкоксигруппы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как C₁₋₆. Алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси,
25 пропокси, изопропокси, бутокси, 2-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.д. Алкоксигруппы могут быть дополнительно замещены различными заместителями, описанными в настоящем документе. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

[0030] «Алкоксиалкил» относится к радикалу, содержащему алкильный компонент и алкокси-компонент, при этом алкильный компонент соединяет алкокси-компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент является таким, как определено выше, за исключением того, что алкильный компонент представляет собой по меньшей мере

двухвалентный алкилен, который соединен с алкокси-компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может включать любое количество атомов углерода, такое как C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Алкокси-компонент является таким, как определено выше. Примеры алкоксиалкильной группы включают, но не ограничиваются указанными, 2-этоксиэтил и метоксиметил.

[0031] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[0032] «Галогеналкил» относится к алкилу, такому как определено выше, в котором некоторые или все атомы водорода заменены на атомы галогена. Как и в случае алкильной группы, галогеналкильные группы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как C₁₋₆. Например, галогеналкил включает трифторметил, фторметил и т.д. В некоторых случаях термин «перфтор-» можно применять для определения соединения или радикала, в котором все атомы водорода заменены на фтор. Например, перфторметил относится к 1,1,1-трифторметилу.

[0033] «Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой некоторые или все атомы водорода замещены на атомы галогена. Как и в случае алкильной группы, галогеналкоксигруппы могут содержать любое подходящее количество атомов углерода, такое как C₁₋₆. Алкоксигруппы могут быть замещены 1, 2, 3 или более атомами галогенов. Если все атомы водорода заменены на галоген, например, фтор, то соединения являются перзамещенными, например, перфторированными. Галогеналкокси включает, но не ограничивается указанными, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, перфторэтокси и т.д.

[0034] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, конденсированной бициклической или мостиковой полициклической кольцевой структуре, содержащей от 3 до 12 атомов в кольце или указанное количество атомов. Циклоалкил может включать любое количество атомов углерода, такое как C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁ и C₃₋₁₂. В некоторых вариантах реализации циклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. В некоторых вариантах реализации циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится при атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Насыщенные моноциклические

циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклооктил. Насыщенные бициклические и полициклические циклоалкильные кольца включают, например, норборнан, [2.2.2]бициклооктан, декагидронафталин и адамантан. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными и содержать одну или более двойных или тройных связей в кольце. Типовые циклоалкильные группы, которые являются частично ненасыщенными, включают, но не ограничиваются указанными, 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. Если циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C₃₋₈ циклоалкил, то примеры групп включают, но не ограничиваются указанными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, то примеры групп включают, но не ограничиваются указанными, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкильные группы могут содержать одну или более двойных связей в кольце.

[0035] «Гетероциклоалкил» относится к насыщенной кольцевой системе, содержащей от 3 до 12 членов в кольце и от 1 до 4 гетероатомов N, O и S. Гетероатомы также могут быть окислены, включая, но не ограничиваясь указанными, -S(O)- и -S(O)₂-. Гетероциклоалкильные группы могут включать любое количество атомов в кольце, 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 членов в кольце. 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. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится при атоме углерода или гетероатоме (например, атоме азота), который не является атомом углерода ароматического кольца. Гетероциклоалкильная группа может включать группы, такие как азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, азокан, хинуклидин, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин (1,2-, 1,3- и 1,4-изомеры), оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, оксан (тетрагидропиран), оксепан, тиран, тиетан, тиолан (тетрагидротиофен), 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 новых членов группы, включая, но не ограничиваясь указанными, индолин.

5 Гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными. Например, гетероциклоалкильные группы могут быть замещены C_{1-6} алкилом или оксо ($=O$), помимо множества других вариантов.

[0036] Гетероциклоалкильные группы могут быть присоединены через любое положение в кольце. Например, азиридин может представлять собой 1- или 2-азиридин, азетидин может представлять собой 1- или 2-азетидин, пирролидин может представлять собой 1-, 2- или 3-пирролидин, пиперидин может представлять собой 1-, 2-, 3- или 4-пиперидин, пиразолидин может представлять собой 1-, 2-, 3-, или 4-пиразолидин, имидазолидин может представлять собой 1-, 2-, 3- или 4-имидазолидин, пиперазин может представлять собой 1-, 2-, 3- или 4-пиперазин, тетрагидрофуран может представлять собой 1- или 2-тетрагидрофуран, оксазолидин может представлять собой 2-, 3-, 4- или 5-оксазолидин, изоксазолидин может представлять собой 2-, 3-, 4- или 5-изоксазолидин, тиазолидин может представлять собой 2-, 3-, 4- или 5-тиазолидин, изотиазолидин может представлять собой 2-, 3-, 4- или 5-изотиазолидин, и морфолин может представлять собой 2-, 3- или 4-морфолин.

20 **[0037]** Если гетероциклоалкил включает от 3 до 8 членов в кольце и от 1 до 3 гетероатомов, то типовые члены группы включают, но не ограничиваются указанными, пирролидин, пиперидин, тетрагидрофуран, оксан, тетрагидротиофен, тиан, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, морфолин, тиоморфолин, диоксан и дитиан. Гетероциклоалкил также может образовывать кольцо, содержащее от 5 до 6 членов в кольце и от 1 до 2 гетероатомов, при этом типовые члены указанной группы включают, но не ограничиваются указанными, пирролидин, пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиразолидин, имидазолидин, пиперазин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин и морфолин.

30 **[0038]** «Гетероцикл» или «гетероциклический» относится к гетероароматическим кольцам (также называемым гетероарилами) и гетероциклоалкильным кольцам (также называемым гетероалициклическими группами), содержащим от одного до четырех

гетероатомов в кольце(-ах), при этом каждый гетероатом в кольце(-ах) выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, и выполняется условие, что любое кольцо не содержит два соседних атома O или S. Если в описании конкретно не утверждается иное, то гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклическом радикале необязательно являются окисленными. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются четвертичными.

10 Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклический радикал присоединен к остальной части молекулы через любой атом в кольце(-ах). Неароматические гетероциклические группы (также называемые гетероциклоалкилами) включают кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в кольцевой

15 системе. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-

25 азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил,

30

бензоксазолил, хиначолинил, хиноксалинил, нафтиридилил и фуropyридил. Приведенные выше группы присоединены либо через атом С (или связаны через атом С), либо через атом N, если это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает как пиррол-1-ил (присоединен через атом N), так и пиррол-3-ил (присоединен
5 через атом С). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба присоединены через атом N) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все присоединены через атом С). Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы, такие как пирролидин-2-он, необязательно замещены одним или двумя
10 оксо-фрагментами (=O). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно из двух колец в бициклическом гетероцикле является ароматическим. В некоторых вариантах реализации оба кольца в бициклическом гетероцикле являются ароматическими. Если в описании конкретно не утверждается иное, то подразумевается, что термин «гетероциклил» включает гетероциклические радикалы, такие как
15 определено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного
20 карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^y-OR^x$, $-R^y-OC(O)-R^x$, $-R^y-OC(O)-OR^x$, $-R^y-OC(O)-N(R^x)_2$, $-R^y-N(R^x)_2$, $-R^y-C(O)R^x$, $-R^y-C(O)OR^x$, $-R^y-C(O)N(R^x)_2$, $-R^y-O-R^z-C(O)N(R^x)_2$, $-R^y-N(R^x)C(O)OR^x$, $-R^y-N(R^x)C(O)R^x$, $-R^y-N(R^x)S(O)_tR^x$ (где t равен 1 или 2),
25 $-R^y-S(O)_tR^x$ (где t равен 1 или 2), $-R^y-S(O)_tOR^x$ (где t равен 1 или 2) и $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$ (где t равен 1 или 2), при этом каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероарил
30 замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероарил

(необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), каждый R^y независимо представляет собой непосредственно связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^z представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и причем каждый из приведенных выше заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0039] «Соль» относится к солям соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, с кислотами или основаниями. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли минеральной кислоты (хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота и т.д.), соли органической кислоты (уксусная кислота, пропановая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.д.), четвертичные аммонийные соли (метилюидид, этилюидид и т.д.). Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17e изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0040] Фармацевтически приемлемые соли кислотных соединений согласно настоящему изобретению представляют собой соли, образованные с основаниями, а именно катионные соли, такие как соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний, а также соли аммония, такие как соли аммония, триметиламмония, диэтиламмония и трис-(гидроксиметил)-метиламмония.

[0041] Аналогично, также допустимы соли присоединения кислоты, такие как соли минеральных кислот, органических карбоновых и органических сульфокислот, например, хлороводородной кислоты, метансульфокислоты, малеиновой кислоты, при условии, что основная группа, такая как пиридил, входит в состав структуры.

[0042] Соединения могут быть возвращены в нейтральную форму путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от разных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных

растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для задач настоящего изобретения.

[0043] «Терапевтически эффективное количество или доза» или «терапевтически достаточное количество или доза», или «эффективное или достаточное количество или доза» относятся к дозе, которая оказывает терапевтическое действие, для которого ее вводят. Точная доза может зависеть от задачи лечения и может быть определена специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (тома 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*, 20е издание, 2003, Gennaro, ред., Lippincott, Williams & Wilkins). В сенсibilизированных клетках терапевтически эффективная доза часто может быть ниже традиционной терапевтически эффективной дозы для несенсibilизированных клеток.

[0044] «Лечить», «проведение лечения» и «лечение» относятся к любым признакам успешного лечения или облегчения повреждения, патологии, состояния или симптома (например, боли), включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; снижение симптомов или повышение переносимости симптома, повреждения, патологии или состояния пациентом; снижение частоты или продолжительности симптома или состояния; или, в некоторых ситуациях, предотвращение возникновения симптома. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на любом объективном или субъективном параметре, включая, например, результат медицинского осмотра.

[0045] «Заболевание» относится к нарушению клеточной функции в организме, которое не является непосредственным результатом физического или внешнего повреждения. Заболевания могут относиться к любому состоянию, которое вызывает дистресс, дисфункцию, инвалидность, нарушения, инфекции, боль или даже смерть. Заболевания включают, но не ограничиваются указанными, наследственные заболевания, такие как генетические и негенетические заболевания, инфекционные заболевания, неинфекционные заболевания, такие как рак, связанные с дефицитами заболевания, неврологические заболевания и физиологические заболевания.

- 5 [0046] «Введение» относится к пероральному введению, введению в виде суппозитория, местному контактному, парентеральному, внутривенному, интраперитонеальному, внутримышечному, внутриочаговому, интраназальному или подкожному введению, интратекальному введению или имплантации устройства с замедленным высвобождением, например, миниосмотического насоса, субъекту.
- [0047] «Субъект» относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь указанными, приматов (например, человека), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т.д. В определенных вариантах реализации субъект представляет собой человека.
- 10 [0048] «Нейронная пластичность» относится к способности головного мозга непрерывно изменять структуру и/или функционирование на протяжении всей жизни субъекта. Примеры изменений головного мозга включают, но не ограничиваются указанными, способность адаптироваться или реагировать на внутренние и/или внешние стимулы, например, на повреждение, и способность вырабатывать новые нейриты, дендритные шипики и синапсы.
- 15 [0049] «Дендритное пересечение» относится к осям дендритов, которые перекрывают друг друга или образуют кластер. Дендритное пересечение может быть измерено в анализе Шолла.
- [0050] «Дендритный шипик» относится к небольшой мембране, выступающей из дендрита, которая может принимать электрический сигнал от аксона в синапсе. Дендритные шипики эффективно передают электрические сигналы в клеточное тело нейрона. Дендриты одного нейрона могут включать от сотни до нескольких тысяч шипиков. Плотность дендритных шипиков относится к количеству шипиков по всей длине дендрита. В качестве иллюстративного примера плотность дендритных шипиков 20 5 мкм⁻¹ обозначает наличие 5 шипиков на 1 мкм растянутого дендрита.
- 25 [0051] «Модулировать», или «обеспечение модулирования» или «модулирование» относятся к увеличению или уменьшению количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, но не ограничения, агонисты, частичные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы (например, 30 положительный аллостерический модулятор) рецептора, сопряженного с G-белком (например, 5HT_{2A} или 5HT_{2C}), являются модуляторами рецептора.

[0052] «Агонизм» относится к активации рецептора или фермента модулятором или агонистом для выработки биологического ответа.

[0053] «Агонист» относится к модулятору, который связывает рецептор или фермент и активирует рецептор для выработки биологического ответа. Исключительно в
5 качестве примера «агонист 5HT_{2A}» может использоваться для описания соединения, которое обладает EC₅₀ в отношении активности 5HT_{2A} не более чем примерно 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации термин «агонист» включает полные агонисты или частичные агонисты. «Полный агонист» относится к модулятору, который связывает и активирует рецептор, обеспечивая максимальный ответ, который агонист может вызвать
10 в отношении рецептора. «Частичный агонист» относится к модулятору, который связывает и активирует данный рецептор, но обладает частичной эффективностью, то есть обеспечивает более низкий, относительно максимального, ответ рецептора по сравнению с полным агонистом. «Функционально селективный агонист» относится к модулятору, который вырабатывает один или ряд биологических ответов, доступных
15 при активации рецептора. Например, известно, что активация рецепторов 5HT_{2A} вызывает множество обуславливаемых эффектов, включая повышенную нейронную пластичность, повышенную внутриклеточную концентрацию кальция и галлюцинации, среди многих других биологических ответов. Функционально селективный агонист будет вырабатывать только подгруппу биологических ответов, доступных при
20 активации рецептора 5HT_{2A}.

[0054] «Положительный аллостерический модулятор» относится к модулятору, который связывает участок, отличный от ортостерического участка связывания, и повышает или усиливает действие агониста.

[0055] «Антагонизм» относится к инактивации рецептора или фермента модулятором
25 или антагонистом. В случае антагонизма в отношении рецептора, например, молекула связывает рецептор и не допускает проявление его активности. «Функционально селективные антагонисты» блокируют один сигнальный путь, не воздействуя при этом на остальные.

[0056] «Антагонист» или «нейтральный антагонист» относится к модулятору,
30 который связывает рецептор или фермент и блокирует биологический ответ. Антагонист

не обладает активностью в отсутствие агониста или обратного агониста, но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения биологического ответа.

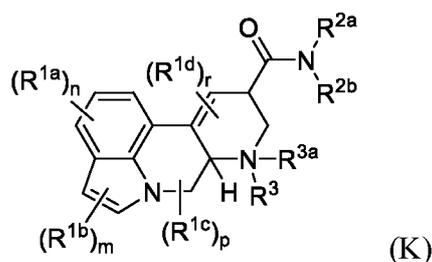
III. СОЕДИНЕНИЯ

5 [0057] В настоящем изобретении предложены тетрациклические гетероциклические соединения, подходящие для лечения разных неврологических заболеваний и нарушений, а также повышения нейронной пластичности.

10 [0058] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, обладают улучшенными физиолого-химическими свойствами в результате утраты донора водородной связи, благодаря чему уменьшается общая площадь полярной поверхности и улучшаются показатели мультипараметрической оптимизации (МРО) центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описаны негаллюциногенные соединения, для которых продемонстрирован терапевтический потенциал, схожий с галлюциногенными модуляторами 5-НТ (например, модуляторами 5НТ_{2А} и/или 5НТ_{2С}). В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обеспечивают улучшенный терапевтический потенциал по сравнению с галлюциногенными модуляторами 5-НТ (например, модуляторами 5НТ_{2А} и/или 5НТ_{2С}) в отношении неврологических заболеваний.

20 [0059] В настоящем документе предложено гетероциклическое соединение, подходящее для лечения ряда заболеваний, таких как нарушения головного мозга и другие состояния. В некоторых вариантах реализации гетероциклические соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой модуляторы 5-НТ₂ и улучшают нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга).

25 [0060] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (К):



где: каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, $-NO_2$ или $-CN$; в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних

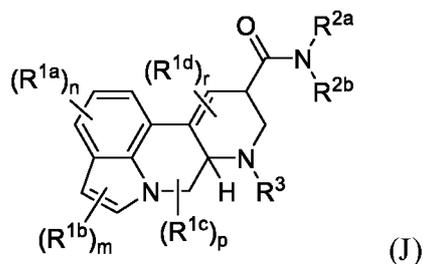
5 атомах в кольце объединены с образованием C_{4-8} циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси; в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием

10 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси; R^{3a} отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкил; в качестве альтернативы, R^3 и R^{3a} объединены с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до

15 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; каждый из нижних индексов m и p независимо равен от 0 до 2; и каждый из нижних индексов n и r независимо равен от 0 до 3.

[0061] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы

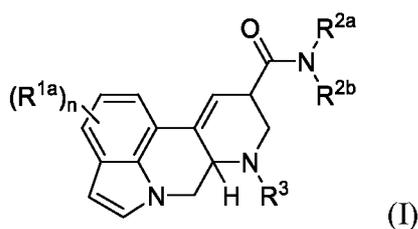
20 (J):



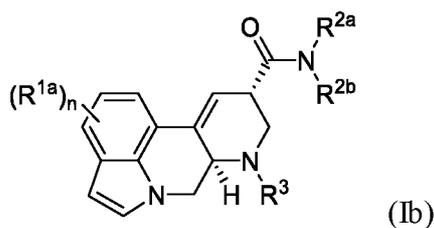
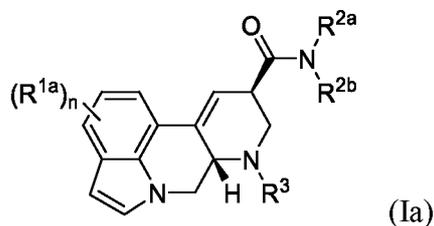
где: каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6}

галогеналкокси, $-\text{NO}_2$ или $-\text{CN}$; в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних атомах в кольце объединены с образованием C_{4-8} циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси; в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S; R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси; каждый из нижних индексов m и r независимо равен от 0 до 2; и каждый из нижних индексов n и g независимо равен от 0 до 3.

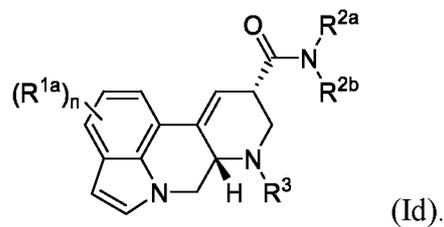
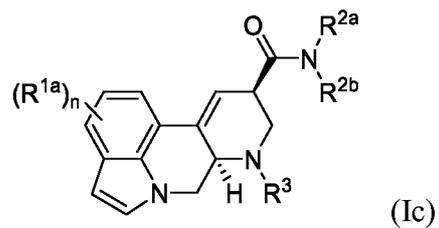
[0062] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (I):



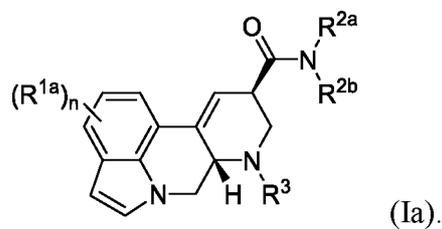
[0063] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic) или формулы (Id):



20

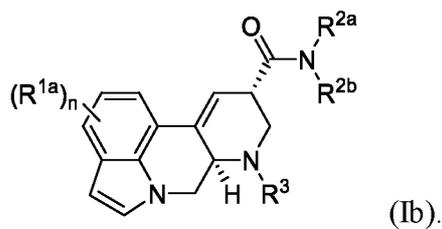


[0064] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (Ia):



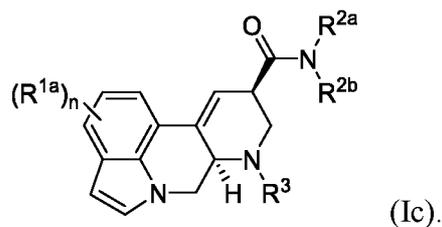
5

[0065] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (Ib):

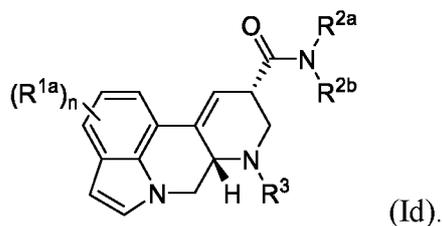


[0066] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (Ic):

10



[0067] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (Id):



[0068] R^{1a} может представлять собой любую подходящую функциональную группу. В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, $-NO_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или галоген. В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой H, C_{1-6} алкокси или галоген. В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой H.

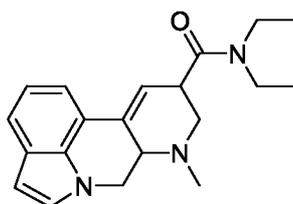
[0069] R^{2a} и R^{2b} могут представлять собой любую подходящую функциональную группу. В некоторых вариантах реализации каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси; в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. В некоторых вариантах реализации каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил или C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой этил.

[0070] R^3 может представлять собой любую подходящую функциональную группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил.

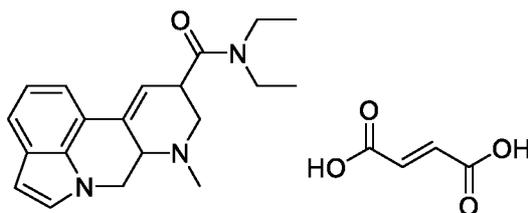
[0071] В некоторых вариантах реализации R^{3a} может отсутствовать или представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} отсутствует. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой метил.

5 [0072] Нижние индексы m , n , r и g могут представлять собой любое подходящее целое число. В некоторых вариантах реализации каждый нижний индекс m и r независимо равен от 0 до 2; и каждый нижний индекс n и g независимо равен от 0 до 3. В некоторых вариантах реализации n равен 0.

[0073] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено
10 соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:

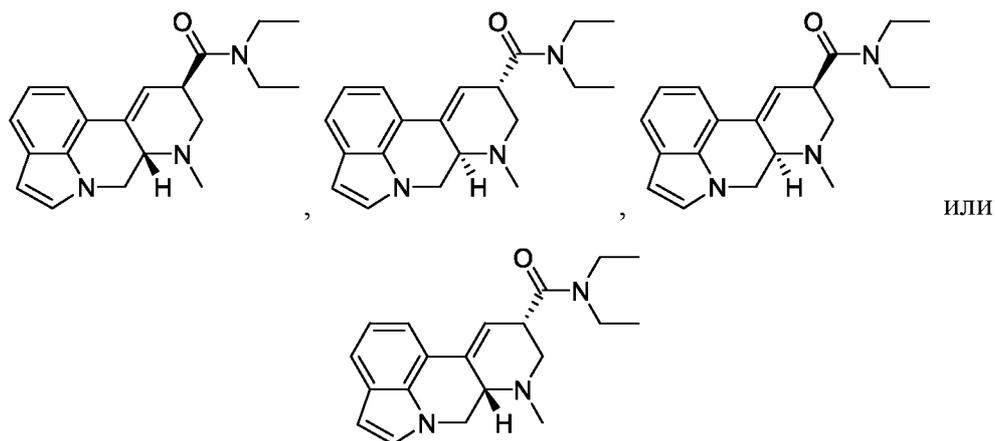


[0074] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено
соединение, имеющее следующую структуру:

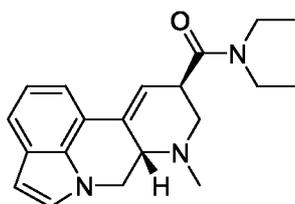


15

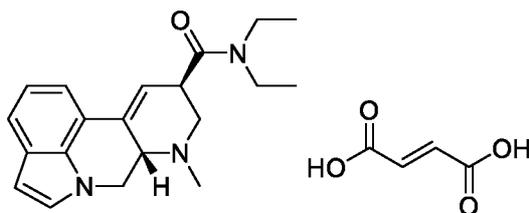
[0075] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено
соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую
структуру:



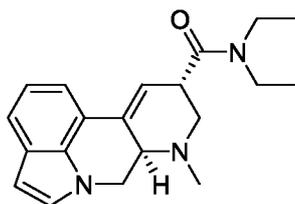
5 [0076] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



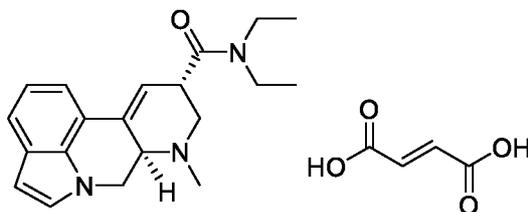
[0077] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее следующую структуру:



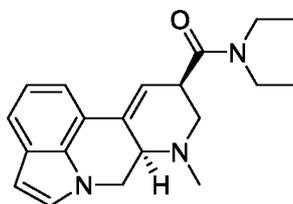
10 [0078] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



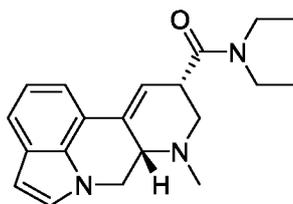
[0079] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее следующую структуру:



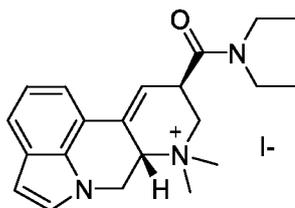
5 [0080] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



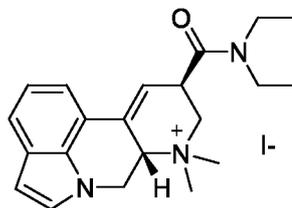
10 [0081] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



[0082] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее следующую структуру:



[0083] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено кристаллическое соединение йодид (7*aS*,10*R*)-10-(диэтилкарбамоил)-8,8-диметил-7*a*,8,9,10-тетрагидро-7*H*-индоло[7,1-*fg*][1,7]нафтиридин-8-ия, имеющее следующую структуру:



5

характеризующуюся параметрами элементарной ячейки $a = 7,0716(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 14,4326(12) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 23,0876(19) \text{ \AA}$ и $\gamma = 90^\circ$.

[0084] Соединения согласно настоящему изобретению также могут присутствовать в солевых формах, таких как соли соединений согласно настоящему изобретению с кислотами или основаниями. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли минеральной кислоты (хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота и т.д.), соли органической кислоты (фумаровая кислота, уксусная кислота, пропановая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.д.), четвертичные аммонийные соли (метилюидид, этилюидид и т.д.). Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17e изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0085] В настоящее изобретение также включены изотопно меченные соединения согласно настоящему изобретению, в которых один или более атомов заменены на один или более атомов, имеющих конкретную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S и ^{36}Cl). Изотопно меченные соединения согласно настоящему изобретению подходят для исследований распределения соединений и их пролекарств и метаболитов в тканях; предпочтительные изотопы для указанных исследований включают ^3H и ^{14}C . Кроме

25

того, в определенных случаях замещение на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (^2H), может обеспечивать повышенную метаболическую стабильность, что создает терапевтические преимущества, такие как увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке. Изотопно меченные соединения согласно
5 настоящему изобретению, в общем случае, могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, путем замены не меченного изотопом реагента на изотопно меченный реагент. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть помечены изотопами по положениям, расположенным рядом с основным амином, в ароматических кольцах и метильных
10 группах в метокси-заместителях.

[0086] В настоящее изобретение включены все таутомеры и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению как в виде смеси, так и в чистой или по существу чистой форме. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрические центры на атомах углерода, и, таким образом, соединения
15 согласно настоящему изобретению могут существовать в диастереомерных или энантиомерных формах или их смесях. Все конформационные изомеры (например, *цис*- и *транс*-изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси указанных изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы и таутомеры включены в объем настоящего
20 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 путем хроматографии, фракционной кристаллизации или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

25 **5-HT**

[0087] Агонизм в отношении 5-HT_2 коррелирует с усилением нейронной пластичности (Ly et al., 2018). Антагонисты 5-HT_2 устраняют эффекты формирования нейритов и шипиков галлюциногенных соединений, обладающих агонистической активностью в отношении 5-HT_2 , например, DMT, ЛСД и DOI. Кроме того, DMT и другие
30 психоделические соединения способствуют повышению сложности дендритного разветвления, плотности дендритных шипиков и формированию синапсов посредством 5-HT_2 -зависимого процесса. Важно отметить, что психопластогенное действие

соединений, предложенных в настоящем документе, также блокируется в указанных условиях, что подразумевает участие рецептора 5-HT₂ в механизме их действия. Кроме того, модуляция рецептора 5-HT₂, по-видимому, важна для нейропластичности, а также при разных психологических состояниях, таких как, например, тревожность, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и шизофрения.

[0088] Кроме того, негаллюциногенные соединения (например, лизурид и 6-МеО-DMT) конкурируют с 5-HT при проведении сенсорного исследования 5HT_{2A} в режиме антагониста. Кроме того, соединения, такие как, например, 6-F-DET и кетансерин, которые не обладают галлюциногенным действием у животных (например, у человека), конкурируют с 5HT за связывание с 5HT_{2A} в сенсорном исследовании в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A}. В некоторых вариантах реализации сенсорное исследование 5HT_{2A} проводят в режиме антагониста. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и потенциально не имеет галлюциногенного действия. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и является негаллюциногенным. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} в режиме антагониста и потенциально не имеет галлюциногенного действия. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT в режиме антагониста и представляет собой негаллюциногенное соединение. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, ингибирует ответ в сенсорном исследовании в режиме антагониста, и потенциально не имеет галлюциногенного действия. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, ингибирует ответ в сенсорном исследовании в режиме антагониста, и представляет собой негаллюциногенное соединение.

[0089] В некоторых вариантах реализации действие соединения, предложенного в настоящем документе, в сенсорном исследовании в режиме агониста позволяет предположить, что соединение представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-HT_{2A} и/или рецептора 5-HT_{2C}. В некоторых вариантах реализации действие соединения, предложенного в настоящем документе, в сенсорном исследовании в

режиме антагониста позволяет предположить, что соединение представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-HT_{2A} и/или рецептора 5-HT_{2C}. В некоторых вариантах реализации действие соединения, предложенного в настоящем документе, в сенсорном исследовании в режиме агониста и в режиме антагониста в совокупности
5 позволяет предположить, что соединение представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-HT_{2A} и/или рецептора 5-HT_{2C}.

[0090] В некоторых вариантах реализации описаны негаллюциногенные соединения, для которых продемонстрирован терапевтический потенциал, схожий с галлюциногенными агонистами 5-HT₂. В некоторых вариантах реализации
10 негаллюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обеспечивают улучшенный терапевтический потенциал по сравнению с галлюциногенными агонистами 5-HT₂ в отношении неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению представляют собой модуляторы рецептора 5-HT_{2A} и/или рецептора 5-HT_{2C} и способствуют нейронной
15 пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга).

[0091] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, обладают активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} и/или рецептора 5-HT_{2C}. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, обеспечивают биологический ответ, активируя рецептор 5-HT_{2A} и/или
20 рецептор 5-HT_{2C} (например, путем аллостерической модуляции или модуляции биологической мишени, которая активирует рецептор 5-HT_{2A} и/или рецептор 5-HT_{2C}). В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-HT_{2A} и улучшают нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга). В
25 некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-HT_{2C} и улучшают нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, повышенный синтез синаптических
30 белков, усиление синаптических ответов, повышение сложности дендритного разветвления, повышение содержания осей дендритов, усиление формирования шипиков, усиление формирования нейритов или любую их комбинацию. В некоторых

вариантах реализации повышенная нейронная пластичность включает, например, повышенную структурную пластичность коры головного мозга в передних отделах головного мозга.

[0092] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-НТ_{2А} и/или модулятор 5-НТ_{2С}), является негаллюциногенным. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-НТ_{2А} и/или модулятор 5-НТ_{2С}), применяют для лечения неврологических заболеваний, при этом модуляторы не вызывают диссоциативные побочные эффекты. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, оценивают *in vitro*. В некоторых вариантах реализации галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, оцениваемый *in vitro*, сравнивают с галлюциногенным потенциалом их галлюциногенных гомологов, оцениваемым *in vitro*. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, обладают более низким галлюциногенным потенциалом *in vitro* по сравнению с галлюциногенными гомологами.

[0093] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-НТ_{2А} и/или модулятор 5-НТ_{2С}), применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации неврологические заболевания включают пониженную нейронную пластичность, пониженную структурную пластичность коры головного мозга, пониженное содержание рецептора 5-НТ_{2А}, повышенное содержание рецептора 5-НТ_{2С}, пониженную сложность дендритного разветвления, утрату дендритных шипиков, пониженное содержание осей дендритов, пониженное формирование шипиков, пониженное формирование нейритов, ретракцию нейритов или любую их комбинацию.

[0094] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-НТ_{2А} и/или модулятор 5-НТ_{2С}), применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-НТ_{2А} и/или модулятор 5-НТ_{2С}), применяют для лечения нарушения головного мозга. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе (например, модулятор 5-

HT_{2A} и/или модулятор 5-HT_{2C}), применяют для повышения по меньшей мере одного из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

5 [0095] В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, представляет собой негаллюциногенный психопластен. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенный психопластен способствует росту нейронов, улучшает структуру нейронов или обеспечивает комбинацию указанных эффектов.

IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СОСТАВЫ

10 [0096] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

15 [0097] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде широкого спектра пероральных, парентеральных и местных лекарственных форм. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, крахмальные капсулы, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.д., подходящие для приема внутрь пациентом. Композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить путем инъекции, то есть внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или интраперитонеально.

20 Также, композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить путем ингаляции, например, интраназально. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению можно вводить чрескожно. Композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить внутриглазным, внутривлагалищным и интаректальным способами, включая суппозитории, инфуляцию, порошки и составы

25 в виде аэрозоля (например, ингаляционные стероиды, см. 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, включающие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединение согласно настоящему изобретению.

30 [0098] Для получения фармацевтических композиций из соединений согласно настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители могут представлять

собой как твердое вещество, так и жидкость. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, вкусоароматических добавок, связывающих веществ, консервантов, разрыхлителей для 5 таблеток или инкапсулирующего материала. Информация о способах получения и введения подробно описана в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton PA («Remington's»).

10 **[0099]** В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5% или 10% до 70% 15 соединения согласно настоящему изобретению.

[0100] Подходящие твердые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются указанными, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; низкоплавкий воск; масло какао; углеводы; сахара, включая, но не ограничиваясь указанными, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, 20 пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и камеди, включая аравийскую камедь и трагакант; а также белки, включая, но не ограничиваясь указанными, желатин и коллаген. При желании могут быть добавлены разрыхлители или агенты, повышающие растворимость, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, 25 альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0101] Ядро драже обеспечено подходящим покрытием, таким как концентрированные растворы сахаров, которые также могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси 30 растворителей. В таблетки или покрытия драже могут быть добавлены красители или пигменты для идентификации продукта или указания количества активного соединения (т.е. дозировки). Фармацевтические препараты согласно изобретению также можно

применять перорально с использованием, например, твердых капсул с плотной посадкой, изготовленных из желатина, а также мягких герметичных капсул, изготовленных из желатина и покрытия, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы с плотной посадкой могут содержать соединение согласно настоящему изобретению в смеси с наполнителем или связывающими веществами, такими как лактоза или крахмалы, смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах соединение согласно настоящему изобретению может быть растворено или суспендировано в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль, совместно со стабилизаторами или без них.

[0102] Для получения суппозиториев сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, и в нем равномерно диспергируют соединение согласно настоящему изобретению, например, при перемешивании. Затем расплавленную однородную смесь выливают в пресс-формы подходящего размера, оставляют охлаждаться и, таким образом, затвердевать.

[0103] Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, растворы в воде или воде/пропиленгликоле. Для парентеральной инъекции жидкие препараты могут быть получены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

[0104] Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения соединения согласно настоящему изобретению в воде и добавления подходящих красителей, вкусоароматических добавок, стабилизаторов и загустителей при необходимости. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде совместно с вязким материалом, такие как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующими или смачивающими агентами, такими как природный 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 гексита (например, полиоксиэтиленсорбита моноолеат), или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат). Водная суспензия также может
5 содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, одну или более вкусоароматических добавок и один или более подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Осмолярность составов можно регулировать.

[0105] Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для
10 превращения незадолго до применения в препараты в жидкой форме для перорального введения. Указанные жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, вкусоароматические добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, агенты, повышающие
15 растворимость, и т.д.

[0106] Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин; или в их смеси. Масляные суспензии могут содержать
20 загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для обеспечения привлекательного для потребителя перорального препарата могут быть добавлены подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Указанные составы могут быть законсервированы путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Пример инъекционной масляной среды-носителя см. в Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Фармацевтические составы согласно изобретению также могут присутствовать в форме эмульсий типа «масло-в-воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанные выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как
30 соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как

полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и вкусоароматические добавки, как в случае составов в виде сиропов и эликсиров. Указанные составы также могут содержать смягчающее средство, консервант или краситель.

5 [0107] Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы могут быть получены с возможностью введения путем внутрикожной инъекции микросфер, содержащих лекарственное средство, которые медленно высвобождаются подкожно (см. Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; в виде биоразлагаемых и
10 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 чрескожный, так и внутрикожный способы обеспечивают непрерывную доставку в течение нескольких недель или месяцев.

[0108] В другом варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению
15 могут быть получены с возможностью парентерального введения, такого как внутривенное (ВВ) введение или введение в полость тела или просвет органа. Составы для введения в общем случае могут содержать раствор композиций согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе. В число приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно применять, входят вода и
20 раствор Рингера, изотонический хлорид натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно могут применяться в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для указанной задачи можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также можно применять при получении инъекционных препаратов.
25 Указанные растворы являются стерильными и в общем случае не содержат нежелательные вещества. Эти составы могут быть стерилизованы традиционными хорошо известными способами стерилизации. Составы могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для имитации физиологических условий, такие как регулирующие рН и буферные агенты, агенты,
30 регулирующие тоничность, например, ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и т.д. Концентрация композиций согласно настоящему изобретению в указанных составах может широко варьироваться и может быть выбрана,

главным образом, с учетом объема текучей среды, вязкости, массы тела и т.д. в соответствии с конкретным выбранным режимом введения и потребностями пациента. Для ВВ введения состав может представлять собой стерильный инъекционный препарат, такой как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Указанная суспензия может быть получена согласно известному уровню техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор 1,3-бутандиола.

5
10 **[0109]** В другом варианте реализации составы композиций согласно настоящему изобретению могут быть доставлены при помощи липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или подвергаются эндоцитозу, т.е. за счет лигандов, присоединенных к липосоме или присоединенных непосредственно к олигонуклеотиду, которые связываются с поверхностными мембранными белками-рецепторами в клетке, происходит эндоцитоз. Благодаря применению липосом, в частности, если липосома на поверхности содержит лиганды, специфические в отношении клеток-мишеней, или по иной причине оказывает предпочтительное направленное воздействие 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).

15
20 **[0110]** Композиции согласно настоящему изобретению могут быть доставлены любыми подходящими средствами, включая пероральный, парентеральный и местный способы. Составы для чрескожного введения местным способом могут быть получены в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

25
30 **[0111]** Фармацевтический препарат предпочтительно присутствует в стандартной лекарственной форме. В указанной форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие надлежащие количества соединений согласно настоящему изобретению. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также, стандартная

лекарственная форма может представлять собой отдельную капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или пастилку, или она может представлять собой надлежащее количество любой из указанных форм в упакованной форме.

5 [0112] Соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в любом подходящем количестве, которое может зависеть от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь указанными, массу тела и возраст субъекта, болезненное состояние и т.д. Подходящие диапазоны дозировок соединения согласно настоящему изобретению включают от примерно 0,1 мг до примерно 10000 мг или от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 10 мг до примерно 750 мг, или от примерно 25 мг до примерно 10
10 500 мг, или от примерно 50 мг до примерно 250 мг. Подходящие дозировки 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.

[0113] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с любой подходящей частотой, интервалом и продолжительностью. Например, соединение
15 согласно настоящему изобретению можно вводить раз в час или два, три или более раз в час, раз в день или два, три или более раз в день, или раз в 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней для обеспечения тем самым предпочтительного уровня дозировки. Если соединение согласно настоящему изобретению вводят более одного раза в день, то типовые интервалы включают 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, а также 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и
20 24 часа. Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить один, два или три или более раз в течение часа, в течение периода от 1 до 6 часов, от 1 до 12 часов, от 1 до 24 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов, в течение одного дня, в течение периода от 1 до 7 дней, в течение одной недели, в течение периода от 1 до 4 недель, в течение месяца, в течение периода от 1 до 12 месяцев, в течение года или дольше, или даже
25 неопределенно долго.

[0114] Композиция также может содержать другие совместимые терапевтические агенты. Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, заведомо подходящими для модуляции глюкокортикоидного рецептора, или со вспомогательными агентами,
30 которые по отдельности могут быть неэффективными, но могут повышать эффективность активного агента.

[0115] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить совместно с другим активным агентом. Совместное введение включает введение соединения согласно настоящему изобретению и активного агента с интервалом 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часа друг относительно друга. Совместное введение также включает
5 введение соединения согласно настоящему изобретению одновременно, практически одновременно (например, с интервалом примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг относительно друга) или последовательно в любом порядке совместно с активным агентом. Более того, каждое из соединения согласно настоящему изобретению и активного агентам можно вводить раз в день или два, три или более раз в день для
10 обеспечения тем самым предпочтительного уровня ежедневной дозировки.

[0116] В некоторых вариантах реализации совместное введение может быть реализовано при помощи включения в один состав, т.е. получения отдельной фармацевтической композиции, включающей как соединение согласно настоящему изобретению, так и активный агент. В других вариантах реализации соединение
15 согласно настоящему изобретению и активный агент могут быть включены в отдельные составы.

[0117] Соединение согласно настоящему изобретению и активный агент могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению при любом подходящем массовом отношении, таком как от примерно 1:100 до примерно 100:1
20 (масс./масс.) 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 (масс./масс.). Соединение согласно настоящему изобретению и другой активный агент могут присутствовать при любом подходящем массовом отношении, таком как
25 примерно 1:100 (масс./масс.), 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 (масс./масс.). Другие дозировки и отношения дозировок соединения согласно настоящему изобретению и активного агента подходят для композиций и способов согласно настоящему изобретению.

V. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0118] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ
30 лечения заболевания или нарушения, включая, но не ограничиваясь указанным, неврологическое заболевание или нарушение, включающий введение субъекту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением лечения заболевания или нарушения.

5 [0119] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением лечения заболевания.

Неврологические нарушения

10 [0120] Нейропластичность и ее изменения связаны со многими неврологическими заболеваниями и нарушениями. Например, по мере развития и во взрослом возрасте изменения количества и морфологии дендритных шипиков (например, длины, числа пересечений, плотности) сопровождают образование, поддержание и устранение синапса; как полагают, указанные изменения устанавливают и перестраивают
15 конфигурацию связей в нейронных цепях. Кроме того, структурная пластичность дендритных шипиков согласована с функцией и пластичностью синапса. Например, увеличение шипиков согласовано с долгосрочным усилением нейронных цепей, при этом продолжительное подавление связано с уменьшением шипиков.

20 [0121] Кроме того, у живых животных происходят зависящие от опыта морфологические изменения дендритных шипиков, и даже незначительные изменения в дендритных шипиках могут влиять на синаптическую функцию, синаптическую пластичность и профили связывания в нейронных цепях. Например, характерные для заболевания нарушения формы, размера и/или числа дендритных шипиков, происходят при неврологических заболеваниях и нарушениях, таких как, например,
25 нейродегенеративные (например, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона) и нейропсихиатрические (например, депрессия или шизофрения) заболевания и нарушения, что позволяет предположить, что дендритные шипики могут выступать общим субстратом при заболеваниях, которые подразумевают отклонения при обработке информации.

[0122] Если не указано иное, то неврологическое заболевание или нарушение в общем случае относится к заболеванию или нарушению центральной нервной системы (ЦНС) (например, головного мозга, спинного мозга и/или нервов) индивидуума.

[0123] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ
5 лечения неврологического заболевания или нарушения при помощи соединения, предложенного в настоящем документе (например, соединения формулы (K), формулы (J), формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата).

[0124] В некоторых случаях в настоящем документе предложено соединение,
10 подходящее для лечения ряда нарушений головного мозга и других состояний. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-HT_{2A} и улучшает нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации модулятор 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) применяют для лечения нарушения
15 головного мозга. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-HT_{2C} и улучшает нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации модулятор 5-HT_{2C} применяют для лечения нарушения головного мозга. В некоторых вариантах реализации нарушение головного мозга
20 включает пониженную нейронную пластичность, пониженную структурную пластичность коры головного мозга, пониженное содержание рецептора 5-HT_{2A}, повышенное содержание рецептора 5-HT_{2C}, пониженную сложность дендритного разветвления, утрату дендритных шипиков, пониженное содержание осей дендритов, пониженное формирование шипиков, пониженное формирование нейритов, ретракцию
25 нейритов или любую их комбинацию.

[0125] Согласно одному из аспектов соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы (K), формулы (J), формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват), повышает число дендритных шипиков и улучшает морфологию
30 дендритных шипиков, которые утрачиваются при неврологическом заболевании или нарушении.

[0126] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации соединения обладают, например, препятствующими появлению зависимости свойствами, антидепрессантными свойствами, анксиолитическими свойствами или комбинацией указанных свойств. В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации 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, травматическое повреждение головного мозга и зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой головные боли. В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой мигрень или кластерную головную боль. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой мигрень. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой кластерные головные боли. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой зависимость. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя.

[0127] В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой нейродегенеративное нарушение, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации 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 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 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 нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой тревожность. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой инсульт или травматическое повреждение головного мозга. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой шизофрению.

[0128] В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[0129] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют для лечения нарушений головного мозга. В некоторых вариантах реализации соединения обладают, например, препятствующими появлению зависимости свойствами, антидепрессантными свойствами, анксиолитическими свойствами или комбинацией указанных свойств. В некоторых вариантах реализации нарушение головного мозга представляет собой нейропсихиатрическое заболевание. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание представляет

собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации нарушения 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 нарушения головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию и тревожность.

[0130] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ повышения нейронной пластичности, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки, где соединение обеспечивает максимальное количество дендритных пересечений, увеличенное более чем в 1,0 раза согласно анализу Шолла.

[0131] Нейронная пластичность относится к способности головного мозга изменять структуру и/или функционирование на протяжении всей жизни субъекта. Новые нейроны могут формироваться и встраиваться в центральную нервную систему на протяжении всей жизни субъекта. Повышение нейронной пластичности включает, но не ограничивается указанными, стимуляцию роста нейронов, усиление формирования нейритов, усиление формирования синапсов, усиление формирования дендритов, повышение сложности дендритного разветвления, увеличение плотности дендритных шипиков и усиление возбуждающих синапсов в головном мозге. В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности включает стимуляцию роста нейронов, усиление формирования нейритов, усиление формирования синапсов, усиление формирования дендритов, повышение сложности дендритного разветвления и увеличение плотности дендритных шипиков.

[0132] В некоторых вариантах реализации повышенная нейронная пластичность позволяет лечить нейродегенеративное нарушение, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, депрессию, зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтически-резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное

расстройство, шизофрению, инсульт, травматическое повреждение головного мозга или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание представляет собой биполярное расстройство. В некоторых вариантах реализации заболевания представляет собой депрессию. В некоторых вариантах реализации заболевания представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах реализации заболевания представляет собой болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации заболевания представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах реализации заболевания представляет собой болезнь Паркинсона.

5 [0133] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации соединения, применяемые для повышения нейронной пластичности, обладают, например, препятствующими появлению зависимости свойствами, антидепрессантными свойствами, анксиолитическими свойствами или комбинацией указанных свойств. В некоторых вариантах реализации пониженная нейронная пластичность связана с нейропсихиатрическим заболеванием. В некоторых вариантах реализации нейропсихиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах реализации 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 нарушения головного мозга включают, например, мигрени, зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию и тревожность. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой нейропсихиатрическое заболевание.

10
15
20
25

[0134] В некоторых вариантах реализации эксперимент или исследование для определения повышенной нейронной пластичности, обуславливаемой любым соединением согласно настоящему изобретению, представляет собой исследование фенотипа, исследование формирования дендритов, исследование формирования шипиков, исследование формирования синапсов, анализ Шолла, эксперимент по определению зависимости концентрация-ответ, исследование агониста 5-HT_{2A},

30

исследование антагониста 5-НТ_{2А}, исследование связывания 5-НТ_{2А} или эксперимент с блокированием 5-НТ_{2А} (например, эксперименты с блокированием кетансерином). В некоторых вариантах реализации эксперимент или исследование для определения галлюциногенного потенциала любых соединений согласно настоящему изобретению
5 представляет собой исследование ответа в виде резких движений головой (НТР).

[0135] Соединения согласно настоящему изобретению могут обладать активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению
10 обеспечивают биологический ответ, активируя рецептор 5-НТ_{2А} (например, путем аллостерической модуляции или модуляции биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ_{2А}). Агонизм в отношении 5-НТ_{2А} коррелирует с усилением нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации сенсорное исследование 5НТ_{2А} проводят в режиме агониста или режиме антагониста. В некоторых вариантах
15 реализации сенсорное исследование 5НТ_{2А} проводят в режиме агониста.

[0136] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой модуляторы 5-НТ_{2А} и улучшают нейронную пластичность (например,
20 структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2А} и улучшают нейронную пластичность (например, структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков,
25 повышенный синтез синаптических белков, усиление синаптических ответов, повышение сложности дендритного разветвления, повышение содержания осей дендритов, усиление формирования шипиков, усиление формирования нейритов или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации повышенная нейронная пластичность включает, например, повышенную структурную пластичность коры
30 головного мозга в передних отделах головного мозга.

[0137] В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для лечения заболевания. В некоторых

вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) применяют для повышения нейронной пластичности и плотности дендритных шипиков.

5 **[0138]** В некоторых вариантах реализации эксперимент или исследование для определения повышенной нейронной пластичности, обуславливаемой любым соединением согласно настоящему изобретению, представляет собой исследование фенотипа, исследование формирования дендритов, исследование формирования шипиков, исследование формирования синапсов, анализ Шолла, эксперимент по
10 определению зависимости концентрация-ответ, исследование агониста 5-НТ_{2С}, исследование антагониста 5-НТ_{2С}, исследование связывания 5-НТ_{2С} или эксперимент с блокированием 5-НТ_{2С} (например, эксперименты с блокированием кетансеринном). В некоторых вариантах реализации эксперимент или исследование для определения галлюциногенного потенциала любых соединений согласно настоящему изобретению
15 представляет собой исследование ответа в виде резких движений головой (НТ_Р).

[0139] Соединения согласно настоящему изобретению могут обладать активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2С}. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2С}. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению
20 обеспечивают биологический ответ, активируя рецептор 5-НТ_{2С} (например, путем аллостерической модуляции или модуляции биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ_{2С}). Агонизм в отношении 5-НТ_{2С} коррелирует с усилением нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации сенсорное исследование 5НТ_{2С} проводят в режиме агониста или режиме антагониста. В некоторых вариантах
25 реализации сенсорное исследование 5НТ_{2С} проводят в режиме агониста.

[0140] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2С}. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой модуляторы 5-НТ_{2С} и улучшают нейронную пластичность (например,
30 структурную пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой селективные модуляторы 5-НТ_{2С} и улучшают нейронную пластичность (например, структурную

пластичность коры головного мозга). В некоторых вариантах реализации повышение нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, повышенный синтез синаптических белков, усиление синаптических ответов, повышение сложности дендритного разветвления, повышение содержания осей дендритов, усиление формирования шипиков, усиление формирования нейритов или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации повышенная нейронная пластичность включает, например, повышенную структурную пластичность коры головного мозга в передних отделах головного мозга.

[0141] В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2С} (например, агонисты 5-НТ_{2С}) применяют для лечения заболевания. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2С} (например, агонисты 5-НТ_{2С}) применяют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах реализации негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2С} (например, агонисты 5-НТ_{2С}) применяют для повышения нейронной пластичности и плотности дендритных шипиков.

[0142] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ повышения нейронной пластичности и увеличения плотности дендритных шипиков, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности и увеличения плотности дендритных шипиков в нервной клетке.

[0143] Дендритные шипики существуют в динамике и могут претерпевать значительные изменения плотности, формы и объема с течением времени. Рост или утрата дендритных шипиков, которые определяют плотность дендритных шипиков, могут быть важны для подкрепления нейронных путей для обучения, памяти и общей когнитивной функции. Увеличение плотности дендритных шипиков может быть полезным для лечения неврологических заболеваний, включая, но не ограничиваясь указанными, нейродегенеративные заболевания и нейропсихиатрические заболевания.

[0144] Увеличение плотности дендритных шипиков может быть измерено способами окрашивания и иммуноцитохимическими способами, известными специалисту в данной области техники. Способы окрашивания включают, но не ограничиваются указанными, электронную микроскопию, окрашивание по методу Гольджи, окрашивание

кристаллическим фиолетовым, окрашивание DAPI и окрашивание эозином. Например, окрашивание по методу Гольджи можно применять для измерения плотности дендритных шипиков.

5 [0145] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли подходят для усиления роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов.

10 [0146] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли представляют собой негаллюциногенные психопластогены, подходящие для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с утратой синаптических связей и/или пластичности.

[0147] В некоторых вариантах реализации индивидуум, которому вводят соединение, предложенное в настоящем документе, не страдает от приступов галлюцинаций (например, в любой момент после введения соединения индивидууму).

15 [0148] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, при этом заболевание или нарушение представляет собой неврологические заболевания и нарушения.

20 [0149] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение (или, например, его фармацевтически приемлемая соль или сольват), подходящее для модуляции рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT). В некоторых вариантах реализации рецептор 5-HT, модулируемый соединением, предложенным в настоящем документе, представляет собой рецептор 2A 5-гидрокситриптамина (5-HT_{2A}). В некоторых вариантах реализации рецептор 5-HT, модулируемый соединением, 25 предложенным в настоящем документе, представляет собой рецептор 2C 5-гидрокситриптамина (5-HT_{2C}).

[0150] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен модулятор рецептора 2A 5-гидрокситриптамина (5-HT_{2A}), который подходит для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью 5- 30 HT_{2A}. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен модулятор

рецептора 2С 5-гидрокситриптамина (5-НТ_{2С}), который подходит для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью 5-НТ_{2С}.

5 [0151] В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют для получения лекарственных препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, при которых ингибирование или снижение активности 5-НТ_{2А} и/или активности 5-НТ_{2С} могут оказывать благоприятное действие.

10 [0152] В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют для получения лекарственных препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, при которых усиление роста нейронов и/или улучшение структуры нейронов могут оказывать благоприятное действие.

15 [0153] Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в указанном лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах, указанному млекопитающему.

20 [0154] В определенных вариантах реализации композиции, содержащие соединение(-я), описанное(-ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических применениях композиции вводят млекопитающему, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного
25 блокирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для указанного применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего, массы тела и ответа на лекарственные средства, а также решения лица, осуществляющего медицинский уход. Терапевтически эффективные количества
30 необязательно определяют способами, включая, но не ограничиваясь указанными, клиническое испытание с повышением дозы и/или подбором оптимальной дозы.

[0155] В профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят млекопитающему, восприимчивому к или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Указанное количество определяют как «профилактически эффективное количество или доза». При указанном применении точные количества также зависят от состояния здоровья, массы тела млекопитающего и т.д. При применении у млекопитающих эффективные количества для указанного применения могут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего и ответа на лекарственные средства, а также решения лица, осуществляющего медицинский уход. В некоторых вариантах реализации профилактическое лечение включает введение млекопитающему, который ранее отмечал по меньшей мере один симптом заболевания, которое лечат, и который в настоящее время находится в ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения рецидива симптомов заболевания или состояния.

[0156] В некоторых вариантах реализации, если состояние млекопитающего не улучшается, то по усмотрению профессионала, осуществляющего медицинский уход, проводят долгосрочное введение соединений, то есть в течение длительного периода времени, включая всю оставшуюся жизнь млекопитающего, для облегчения или сдерживания или ограничения иным образом симптомов заболевания или состояния у млекопитающего.

[0157] В некоторых вариантах реализации, если состояние здоровья млекопитающего действительно улучшается, то временно уменьшают дозу вводимого лекарственного средства или временно прекращают введение на определенный период времени (т.е. на период «лекарственных каникул»). В некоторых вариантах реализации продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая исключительно в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул, исключительно в качестве примера, составляет 10%-100%, включая исключительно в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[0158] После наступления улучшения состояния пациента по мере необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем, в конкретных вариантах реализации, дозировку или частоту введения, или оба указанных параметра, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется облегчение заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах реализации, тем не менее, млекопитающее нуждается в периодическом лечении в долгосрочной перспективе при любом рецидиве симптомов.

[0159] Количество данного агента, которое соответствует указанному количеству, варьируется в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, персональные данные (например, масса тела, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, определяется в соответствии с конкретными сопутствующими обстоятельствами, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, которое лечат, и субъекта или хозяина, которого лечат.

[0160] Тем не менее, в целом, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, составляют 0,01 мг-5000 мг в день. В некоторых вариантах реализации дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в день. В некоторых вариантах реализации целевая доза эффективно обеспечена в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день.

[0161] В некоторых вариантах реализации дневные дозировки, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации дневная дозировка или количество активного вещества в лекарственной форме меньше или больше диапазонов, указанных в настоящем документе, в зависимости ряда переменных, касающихся режима лечения индивидуума. В некоторых вариантах реализации дневные и стандартные дозировки изменяют в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь указанными, активность применяемого соединения, заболевание или состояние, которое лечат, режим введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, которое лечат, и решение лечащего врача.

[0162] Токсичность и терапевтическую эффективность указанных терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими способами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь указанными, определение LD₅₀ и ED₅₀. Отношение доз, вызывающих токсическое и терапевтическое действие, представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение LD₅₀ к ED₅₀. В некоторых вариантах реализации данные, полученные в исследованиях клеточной культуры, используют для выведения диапазона терапевтически эффективных дневных дозировок и/или терапевтически эффективной стандартной дозировки для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах реализации дневная дозировка соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне концентраций в кровотоке, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах реализации диапазон дневных доз и/или стандартная дозировка варьируется в пределах указанного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и способа введения.

[0163] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят системно млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) вводят внутривенно млекопитающему; и/или (d) вводят путем инъекции млекопитающему; и/или (e) вводят местно млекопитающему; и/или (f) вводят несистемно или локализованно млекопитающему.

[0164] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации, включающие однократное введение эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводят раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[0165] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации, включающие несколько процедур введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводят непрерывно или с перерывами: как в случае однократной дозы; (ii) интервал между несколькими процедурами введения составляет 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. В

дополнительных или альтернативных вариантах реализации способ включает лекарственные каникулы, на время которых временно прекращают введение соединения или временно снижают дозу вводимого соединения; по завершении лекарственных каникул введение соединения возобновляют. В одном из вариантов реализации продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года.

5 [0166] В некоторых вариантах реализации терапевтическую эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, увеличивают путем введения адьюванта (т.е. адьювант как таковой обладает минимальным терапевтическим благоприятным действием, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общее терапевтическое благоприятное действие у пациента усиливается). Или же, в некоторых вариантах реализации благоприятное действие, отмечаемое пациентом, усиливается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, совместно с другим агентом (который также включен в терапевтический режим), который также обладает терапевтическим благоприятным действием.

10 [0167] В некоторых вариантах реализации разные терапевтически эффективные дозировки соединений, описанных в настоящем документе, могут применяться при получении фармацевтической композиции и/или в режимах лечения, если соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными агентами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адьювант и т.д. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других агентов для применения в режимах комбинированного лечения необязательно определяют при помощи средств, аналогичных тем, что изложены выше в настоящем документе непосредственно для самих активных веществ. Кроме того, способы предотвращения/лечения, описанные в настоящем документе, включают применение метрономного введения, т.е. обеспечение более частого введения более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах реализации режим комбинированного лечения включает режимы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли начинают до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжают вплоть до любого момента времени во время лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Он также включает способы лечения, при которых соединение, описанное в

настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и второй агент, применяемый в комбинации, вводят одновременно или в разные моменты времени и/или с пониженными или увеличенными интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодические способы лечения, которые начинают и прекращают в разные моменты времени для облегчения клинического ведения пациента.

[0168] Следует понимать, что режим введения для лечения, предотвращения или ослабления заболевания(-ий), которое(-ые) требует(-ют) облегчения, модифицируют в соответствии с рядом факторов (например, заболеванием или нарушением, от которого страдает субъект; возрастом, массой тела, полом, рационом и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемый режим введения варьируется и в некоторых вариантах реализации отличается от режимов введения, изложенных в настоящем документе.

VI. ПРИМЕРЫ

15 Подробное описание способов

[0169] **Анализ данных и статистика.** Проводили случайное распределение по группам лечения, и анализ данных проводили экспериментаторы, заслепленные относительно условий лечения. Статистический анализ проводили при помощи GraphPad Prism (версия 9.1.2), если не указано иное. План проведения сравнений создавали перед проведением каждого эксперимента. Данные представлены как среднее \pm СОС, если не указано иное, при этом звездочки обозначают * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, и **** $p < 0,0001$.

[0170] **Молекулярный докинг.** Проводили докинг (+)-JRT с 5-HT_{2A}R при помощи Autodock Vina (версия 1.1.2) и с использованием ранее опубликованной структуры 5-HT_{2A}R, связанного с ЛСД (PDB: 7wcb). Сначала удаляли существующий лиганд (т. е. ЛСД) в опубликованной структуре из белка. Затем проводили докинг (+)-JRT к известному активному сайту в соответствии с конкретными параметрами. Область поиска связывающих карманов была ограничена сеткой 40 x 40 x 40 с интервалом 0,375 Å в координатах $x = -28$, $y = -11$, $z = 142$, как указано в MGL AutoDockTools (версия 1.5.7), параметр интенсивности поиска (exhaustiveness) устанавливали на 20. Сгенерированные конформации анализировали и экспортировали при помощи MGL AutoDockTools

(версия 1.5.7). Структуру PDB (+)-JRT получали путем преобразования структуры ChemDraw при помощи UCSF Chimera. 3D-изображения сайта связывания получали при помощи UCSF Chimera (версия 1.16) из ресурса для биовычислений, визуализации и информатики Калифорнийского университета, Сан-Франциско (при поддержке NIH P41 RR-01081).

[0171] Лекарственные средства. Многие из лекарственных средств, используемых в указанных исследованиях, приобретали в коммерческих источниках, включая сульфат D-амфетамина (Sigma Aldrich, 1180004), гидрохлорид кетамина (Spectrum, K1068) и кетансерин (APExBIO, B2248). Гемитартрат диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД) был безвозмездно предоставлен по Программе поставки лекарственных средств NIH. Как (+)-JRT, так и (-)-JRT синтезировали в лабораторных условиях и на основании данных ЯМР и ЖХ-МС оценивались как чистые для анализа. Для экспериментов с клеточными культурами использовали диметилсульфоксид для молекулярных биологических исследований в VEN = 0,1% (исследования агонистов) или 0,2% (исследования антагонистов) (Sigma-Aldrich). Для экспериментов *in vivo* соединения вводили и.п. в дозе 5 мл/кг с применением 0,9% солевого раствора в качестве среды-носителя, если не отмечено иное. VEN = солевой раствор класса USP (0,9%). Во всех клеточных экспериментах использовали свободные основания, при этом в исследованиях *in vivo* использовали фумаратные соли (+)-JRT и (-)-JRT. Маточные растворы для поведенческих исследований готовили непосредственно перед применением.

[0172] Животные. Все экспериментальные процедуры с участием животных были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC) Калифорнийского университета, Дэвис, институтом Солка, медицинской школой Вейла Корнелла, или контрактной исследовательской организацией (КИО), в которой проводили исследование. Все процедуры с участием животных соответствовали принципам, описанным в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных Национального института здравоохранения. Животных либо получали в Jackson Laboratory (Sacramento, С.А.), либо выводили скрещиванием в лаборатории, если не отмечено иное. Проводили анализы мощности для подтверждения подходящего размера выборки для всех экспериментов с участием животных. Размещали 2-5 животных одного пола в каждую клетку и предоставляли доступ *ad libitum* к корму

и воде, если не отмечено иное. Свет в виварии включали в 07:00 и выключали в 19:00. Калифорнийский университет, Дэвис, Институт Солка и медицинская школа Вейла Корнелла аккредитованы Международной ассоциацией оценки и аккредитации работы с лабораторными животными (AAALAC).

- 5 **[0173] Панель для определения селективности связывания с радиолигандом.** Исследования конкурентного связывания с радиолигандом для (+)-JRT (10 мкМ) и (-)-JRT (10 мкМ) проводили с использованием панели рецепторов в Eurofins Discovery. По мере возможности получали значения K_i ЛСД из предыдущих отчетов, в которых использовали такой же радиолиганд и источник рецептора.
- 10 **[0174] Исследования связывания с радиолигандом (5-HT_{2A}R и 5-HT_{2C}R).** Исследования конкурентного связывания с радиолигандом 5-HT_{2A}R и 5-HT_{2C}R проводили в Epics Therapeutics S.A. (Бельгия, FAST-0505B) традиционными способами. Вкратце, проводили конкурентное связывание в двух повторностях в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащих буфер для связывания, мембранные экстракты, радиоактивную метку [³H]-DOI и исследуемое соединение. Неспецифическое связывание определяли путем совместной инкубации с 200-кратным избытком охлажденного конкурирующего агента DOI. Инкубировали образцы в конечном объеме 0,1 мл при температуре и в течение периода времени, оптимизированных либо для 5-HT_{2A}R, либо для 5-HT_{2C}R, а затем фильтровали через 15 фильтровальные планшеты. Промывали фильтры шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для 5-HT_{2A}R) и в каждую лунку добавляли 20 50 мкл Microscint 20 (Packard). Инкубировали планшеты в течение 15 минут на орбитальном шейкере, а затем анализировали при помощи TopCount™ со скоростью 1 мин/лунка.
- 25 **[0175] Исследования связывания с радиолигандом (5-HT_{2B}R).** Исследования конкурентного связывания с радиолигандом 5-HT_{2B}R проводили в Eurofins Cerep SA (Celle l'Evescault, Франция) традиционными способами (кат.№ 1333).

- [0176] Исследование IP1 (5-HT_{2A}R и 5-HT_{2C}R).** Исследования IPOne HTRF 5-HT_{2A}R и 5-HT_{2C}R проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505I) традиционными способами. Вкратце, отделяли клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный 5-HT_{2A}R человека, выращенные до середины логарифмической фазы 30

роста в питательной среде без антибиотиков, при помощи ФБР-ЭДТА, центрифугировали и повторно суспендировали в среде без буфера и антибиотиков. Затем помещали 20000 клеток в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Для исследования агонистов удаляли среду и в каждую лунку добавляли 20 мкл буфера для исследования и 20 мкл исследуемого соединения или эталонного агониста (α -Me-5-HT). Инкубировали планшет в течение 60 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. После добавления буфера для лизиса, содержащего криптантные детектирующие реагенты IP1-d2 и антитело к IP1, инкубировали планшеты в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряли отношения сигналов флуоресценции в соответствии с инструкциями производителя с применением набора HTRF.

[0177] Исследование IP1 (5-HT2BR). Исследования IP1 5-HT2BR проводили в Eurofins Cerep SA (Celle l'Evescault, Франция) традиционными способами (кат.№ 3344).

[0178] Активация β -аррестина (PathHunter®). Исследование агониста β -аррестина 5-HT2AR PathHunter® проводили в Eurofins DiscoverX (Fremont, CA, кат.№ 86-0001P-2090AG). В исследовании β -аррестина PathHunter® отслеживают активацию GPCR в рамках гомогенного исследования без визуализации с использованием технологии, разработанной DiscoverX, называемой комплементация фрагментов фермента (EFC), и β -галактозидазы (β -Gal) в качестве функционального репортера. Разделяют фермент на две неактивные комплементарные части: небольшой пептид, называемый ProLink™ (PK), и более крупный белок, называемый акцептором фермента (EA). Затем экспрессируют PK и EA в виде слитых белков в клетках U2OS, при этом PK слит с GPCR, представляющим интерес, а EA слит с β -аррестином. При активации целевого GPCR и рекрутинге β -аррестина к рецептору происходит комплементация PK и EA и восстанавливается активность β -Gal, которую измеряют при помощи хемилюминесцентных реагентов для обнаружения PathHunter®.

[0179] Исследования PsychLight. Исследования Psychlight проводили при помощи ранее опубликованного способа. Вкратце, в 96-луночные планшеты со стеклянной дном наносили покрытие 50 мкг/мл поли-D-лизина в течение ночи при комнатной температуре, а затем промывали ФБР в модификации Дульбекко. Суспендировали клетки PSYLI2 в DMEM, содержащей 10% ЭБС и 5% пенициллина-стрептомицина, высевали при плотности 40000 клеток/лунка и инкубировали (37°C, 5% CO₂) в течение

24 часов перед каждым экспериментом. Непосредственно перед экспериментом разбавляли маточные растворы лекарственных средств в ДМСО 1:100 в среде для визуализации, размещенной в пустом 96-луночном планшете (планшет для обработки), согласно рандомизированной схеме размещения. Среда для визуализации состояла из 5 1 x HBSS, содержащего 0,5 М MgCl₂ и 0,5 М CaCl₂. Осторожно промывали клетки, выращенные в отдельном 96-луночном планшете, 3x средой для визуализации и наполняли лунки средой для визуализации. Все процедуры визуализации и инкубации (как в режиме агониста, так и в режиме антагониста) проводили при атмосфере и температуре окружающей среды. Данные получали для 2 планшетов при анализе 10 2-3 лунок в каждом планшете. Условия обработки VEN использовали для нормирования как показатель 0% $\Delta F/F$.

[0180] Для экспериментов в режиме агониста в каждую лунку, содержащую клетки PSYLI2, добавляли 180 мкл среды для визуализации. Затем визуализировали лунки на платформе Thermofisher CellInsight CX7 HCS при 40x (Ч.А. (числовая апертура) = 0,6). 15 Области интереса (ROI) изучали согласно стандартному профилю ROI для каждой лунки, поправки на местоположение не вносили, и ROI не перекрывались (экспозиция = 400 мс, мощность светодиода = 100%). Затем переносили 20 мкл из планшета для обработки в планшет, содержащий клетки PSYLI2, конечное разбавление в результате составляло 1:1000. В качестве положительного, отрицательного контроля и контроля со 20 средой-носителем использовали 5-НТ (10 мкМ), кетансерин (10 мкМ) и ДМСО (0,1%), соответственно. После 5-минутной инкубации проводили повторную визуализацию указанных ROI в тех же условиях.

[0181] После завершения визуализации экспортировали изображения и анализировали при помощи специального скрипта Python. Вкратце, проводили сегментацию отдельных 25 изображений и создавали маску, выделяющую мембрану клеток НЕК293Т. Маску получали, вычисляя среднюю интенсивность флуоресценции для изображения в целом, и использовали полученную величину в качестве порогового значения. В маску включали пиксели с интенсивностью выше указанного порогового значения. Получали значения интенсивности пикселей из области, выделенной при помощи маски, затем 30 использовали их для вычисления % $\Delta F/F$ и экспортировали в Excel. Вычисляли значения % $\Delta F/F$ для каждой лунки при помощи следующего уравнения:

$$\% \Delta F / F = \frac{(\text{среднее после лек. ср.} - \text{среднее до лек. ср.})}{\text{среднее до лек. ср. (исходный уровень)}} \times 100$$

Затем вычисляли среднее по отдельным значениям $\% \Delta F / F$ для каждой лунки. В качестве условия обработки VEN была произвольно выбрана концентрация 1 фМ, которую использовали в качестве первой точки концентрации для всех кривых определения
5 ответа на лечение.

[0182] Для экспериментов в режиме антагониста в каждую лунку планшета для исследования добавляли 160 мкл среды для визуализации. Затем визуализировали лунки на платформе CellInsight CX7 HCS при 40x (Ч.А. = 0,6). Изучали ROI согласно стандартному профилю ROI для каждой лунки, поправки на местоположение не
10 вносили, и ROI не перекрывались (экспозиция = 400 мс, мощность светодиода = 100%). Разбавляли 100 мкМ маточный раствор 5-НТ в ДМСО 1:100 в буфере для визуализации. Затем добавляли 20 мкл полученного раствора в планшет, содержащий клетки PSYLI2, до конечной концентрации 111 нМ 5-НТ (0,1% ДМСО). Проводили визуализацию указанных ROI после 5-минутной инкубации. Затем переносили 20 мкл из планшета для
15 обработки в планшет, содержащий клетки PSYLI2, для конечного разбавления 1:1000 (0,2% ДМСО). После 5-минутной инкубации проводили повторную визуализацию указанных областей в тех же условиях.

[0183] После завершения визуализации экспортировали изображения и анализировали при помощи специального скрипта Python. Вкратце, проводили сегментацию отдельных
20 изображений и создавали маску, выделяющую мембрану клеток НЕК293Т. Маску получали, вычисляя среднюю интенсивность флуоресценции для изображения в целом, и использовали полученную величину в качестве порогового значения. В маску включали пиксели с интенсивностью выше указанного порогового значения. Получали значения интенсивности пикселей из области, выделенной при помощи маски, затем
25 использовали их для вычисления $\% \Delta F / F$ и экспортировали в Excel. Затем вычисляли значения $\% \Delta F / F$ для каждой лунки при помощи следующего уравнения:

$$\% \Delta F / F = \frac{(\text{среднее после лек. ср.} - \text{среднее после 5-НТ})}{\text{среднее после 5-НТ (исходный уровень)}} \times 100$$

Затем вычисляли среднее по отдельным значениям $\% \Delta F / F$ для каждой лунки.

[0184] Формирование шипиков in vivo. Самкам мышей C57BL/6J (Jackson Laboratory, Sacramento, C.A.) вводили либо VEN (солевой раствор), либо (+)-JRT (n = 3/группа). Через 24 часа умерщвляли животных путем транскардиальной перфузии насыщенным кислородом раствором Рингера с последующим введением фиксирующего агента (2% параформальдегида, 2,5% глутаральдегида, 3 мМ хлорида кальция в 0,1 М какодилатном буфере). Осторожно удаляли головной мозг из черепа, а затем фиксировали в течение ночи в том же фиксирующем агенте. Затем промывали головной мозг ФБР и собирали 100 мкм корональные срезы, охватывающие префронтальную кору, при помощи вибрационного микротомы (Leica). Получали микросрезы областей инфралимбической коры в соответствии с атласом головного мозга Аллена и дополнительно обрабатывали для электронной микроскопии. Вкратце, окрашивали образцы забуференным 1,5% восстановленным тетраоксидом осмия в течение 45 минут, тщательно промывали, дополнительно окрашивали 1% водным ацетатом уранила в течение ночи при 4°C, дегидратировали и погружали в эпоксидную смолу Eponate 12. Срезали поверхность блока, проходящую от поверхности медиальной коры к мозолистому телу, и собирали 150–250 последовательных ультратонких срезов (55 нм) на кремниевые чипы при помощи алмазных ножей (Diatome) на ультрамикротоме (Leica). Помещали последовательные срезы на кремниевых чипах в сканирующий электронный микроскоп (СЭМ; Zeiss Sigma VP) для визуализации. Идентифицировали область пучка апикальных дендритов и получали серию изображений области интереса, идентифицированной на последовательных срезах. После выравнивания изображений (проводили при помощи SWiFT-IR на сайте 3dem.org) наборы данных для каждого животного соответствовали объему по меньшей мере 20 × 20 × 10 мкм при размере вокселей 8 × 8 × 55 нм. Выбирали поперечные сечения восьми случайных дендритов из центрального среза каждого объема. Два эксперта отслеживали скелеты дендритов на центральном срезе и дендритные шипики при помощи программного обеспечения VAST Lite. Для каждого объема вычисляли плотность дендритных шипиков (шипики/микрон).

[0185] Исследование ответа в виде резких движений головой. Проводили исследование НТР с использованием равных количеств самцов и самок мышей C57BL/6J. Получали мышей из The Jackson Laboratory (Sacramento, CA), возраст которых на момент проведения эксперимента составлял примерно 8 - 12 недель. После введения соединения помещали животных на пустую площадку (40 см x 40 см) и снимали на видео в течение 20 минут. Между испытаниями очищали площадку 70%

- этанолом. Перед повторным испытанием оставляли животных на однонедельный период вымывания. Животных исследовали не более 4 раз. Назначение всех лекарственных средств проводили случайно, но ни одно животное не получало одно лекарственное средство и дозу дважды. Для экспериментов по блокированию вводили животным (+)-JRT (1 мг/кг) или среду-носитель (солевой раствор) путем ИП инъекции и помещали в пустую клетку на 15 минут. Затем животным вводили ЛСД (0,2 мг/кг, ИП), помещали на площадку для испытания и снимали на видео в течение 20 минут. Затем два заслепленных наблюдателя проводили оценку на основе видеозаписи и указывали средние результаты (коэффициент корреляции Пирсона > 0,9).
- 10 **[0186] Амфетамин-индуцированная локомоция.** Проводили исследование амфетамин-индуцированной гиперлокомоции с использованием самцов и самок мышей C57BL/6J, возраст которых на момент проведения экспериментов составлял примерно 8 недель. Сначала помещали животных на площадку для испытания (40 см x 40 см) на 15 минут для получения базовых показателей локомоции и для привыкания мышей к площадке для испытания. Затем животным вводили (+)-JRT (1 мг/кг) или VEN (2,5 мл/кг, и.п.) и возвращали на площадку для испытания. Через 15 минут животным вводили D-амфетамин (3 мг/кг) или VEN (2,5 мл/кг) и возвращали на площадку для испытания на 60 минут. Количественно оценивали локомоцию на протяжении всего эксперимента при помощи ANYmaze Video Tracking System, версия 7.07 (Stoelting Co.).
- 20 **[0187] Испытание на принудительное плавание крыс (FST).** Данное исследование проводили в Psychogenics (Paramus, NJ). Приобретали самцов крыс линии Спрег-Доули в Envigo (Indianapolis, IN), и после получения присваивали им уникальные идентификационные номера (с маркировкой хвоста) и помещали группами по 3 крысы в вентилируемые клетки. Всех животных размещали группами по три на протяжении оставшегося исследования. Всех крыс оставляли для акклиматизации в комнате с совместным размещением на период вплоть до одной недели перед введением дозы. В течение периода акклиматизации наблюдали и осуществляли уход за крысами, и взвешивали для поддержания надлежащего состояния здоровья и пригодности для исследования. Поддерживали комнатную температуру от 20°C до 23°C при относительной влажности 30%-70%. Предоставляли лабораторный корм для грызунов 5001 (W.F. Fisher, кат.№ 11015) и воду ad libitum. Случайным образом распределяли животных по группам лечения. Все испытания проводили во время светлой фазы цикла
- 30

день/ночь. Поведенческие испытания проводили согласно установленным протоколам, утвержденным комитетом IACUC и стандартными операционными процедурами (СОП) PGI. Каждая камера для принудительного плавания была изготовлена из прозрачного акрила (высота = 40 см; диаметр = 20,3 см). Во время каждого плавательного испытания в камеру для плавания помещали ровно одну крысу. Замену воды и очистку камеры проводили после каждого животного. Уровень воды составлял 16 см во время первой сессии плавания (предварительное испытание) и 30 см во время второй сессии плавания (испытание). Поддерживали воду при $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ во время всех сессий плавания. По завершении каждого плавательного испытания сушили крыс бумажными полотенцами и возвращали в исходные клетки. Тщательно отслеживали всех животных для обеспечения их безопасности во время плавательного испытания, и любое животное, которое не могло поддерживать нос выше уровня воды, сразу удаляли из воды и больше не использовали в исследовании. Сначала проводили предварительное испытание животных в течение 15 минут. Сразу после предварительного испытания им вводили соединения или VEN путем и.п. инъекции (1 мл/кг). В качестве положительного контроля использовали рацемический гидрохлорид кетамина (10 мг/кг). Коэффициент поправки на солевую форму 1,36 использовали при получении составов (+)-JRT для обеспечения соответствия дозы свободному основанию. Второе FST проводили через 24 часа после введения соединения. Данное испытание длилось 5 минут и также снималось на видео. Заслепленный экспериментатор без использования вспомогательных средств оценивал на видеозаписи поведение, включая плавание, карабканье и неподвижность. Оценка результатов испытания на принудительное плавание проводили обученные технические специалисты при помощи методики временной выборки, при которой наблюдали за испытуемым животным на видеозаписи каждые 5 секунд и отмечали наблюдаемое поведение (например, неподвижность, плавание или карабканье). У каждого субъекта каждую сессию получали по 60 точек поведения.

[0188] Распознавание 4 запахов и замена стимула. Проводили поведенческое исследование на распознавание 4 запахов и замену стимула согласно имеющемуся описанию с незначительными модификациями. За пять дней до начала испытаний на распознавание и замену стимула животным ограничивали доступ к корму для уменьшения массы тела до ~80% от начальной массы тела. В данном исследовании использовали в общей сложности 31 мышь C57BL/6J возрастом 2–3 месяца.

Одиннадцать мышей (5 самцов, 6 самок) использовали в контрольной группе VEN/без стресса, 10 животных (4 самца, 6 самок) в группе VEN/стресс и 10 животных (4 самца, 6 самок) в группе лечение/стресс. В двух группах VEN/стресс и VEN/лечение следовали 7-дневному протоколу с неконтролируемым умеренным стрессом с использованием установленных ранее стресс-факторов. В течение дня проводили воздействие двумя стресс-факторами, и дополнительно 4 раза проводили воздействие стресс-факторами по ночам. Вкратце, использовали следующие стресс-факторы: День 1: утро = 30 мин, запах хищника, вечер = нестабильность (смачивание подстилки + наклон клетки в течение 30 мин), ночь = наклон клетки; день 2: утро = размещение в переполненном пространстве/социальное взаимодействие (30 мин), вечер = стресс ограничения (30 мин), ночь = без стресса; день 3: утро = стресс ограничения (30 мин), вечер = запах хищника (30 мин), ночь = без стресса; день 4: утро = перемещение в новую комнату (30 мин) + подвешивание за хвост (6 мин), вечер = стресс ограничения (30 мин), ночь = наклон клетки; день 5: утро = нестабильность (смачивание подстилки + наклон клетки в течение 30 мин), вечер = размещение в переполненном пространстве/социальное взаимодействие (30 мин), ночь = без стресса; день 6: утро = белый шум/замена комнаты, вечер = нестабильность (смачивание подстилки + наклон клетки в течение 30 мин), ночь = наклон клетки; день 7: утро = стресс ограничения (30 мин), вечер = размещение в переполненном пространстве/социальное взаимодействие (30 мин), ночь = световое воздействие.

[0189] После воздействия неконтролируемого умеренного стресса проводили процедуру привыкания/формирования рефлексов/обучения на 7 и 8 день перед испытанием на распознавание и замену стимулов на 9 день. Устройство для поведенческого исследования представляло собой непрозрачную белую акриловую коробку размером 12" x 12" x 9" (30 см x 30 см x 23 см) (длина x ширина x высота) с прозрачными внутренними стенками из акрила длиной 3" (7,5 см) в центре каждой наружной стенки, которая создавала 4 квадранта, и съемный прозрачный цилиндр диаметром 6" (15 см), размещенный в центре коробки. В первый день обучения (день 7) мышей оставляли для привыкания к устройству и четырем 4-oz (120 мл) белым керамическим горшкам (Yachi, www.amazon.com), каждый из которых был размещен в углу одного из квадратов в коробке с колечком (~0,015 г) хлопьев Honey Nut Cheerio (General Mills, Golden Valley, MN) в качестве пищевого подкрепления. В течение указанного первого дня привыкания помещали мышей в центр цилиндра, а затем

удаляли цилиндр для начала каждого раунда привыкания; оставляли мышей для свободного изучения до употребления пищевого подкрепления из всех 4 горшков, но не более чем на 10 минут. Затем возвращали мышей в цилиндр и по мере необходимости помещали подкрепление в горшки, в общей сложности проводили 6 циклов привыкания в течение дня 1.

5
[0190] На второй день обучения (день 8) вводили VEN (солевой раствор) или (+)-JRT (1 мг/кг) путем ИП инъекции. После короткого периода восстановления проводили фазу формирования рефлекса с использованием одного горшка. Доставляли пищевое подкрепление с использованием увеличивающихся количеств сосновой стружки (Living World, www.amazon.com), покрывающей подкрепление, вследствие чего мыши должны были раскапывать подкрепление. Перемещали горшок между четырьмя квадрантами устройства таким образом, что для каждого положения было обеспечено одинаковое подкрепление; после нахождения и употребления пищевого подкрепления мышь возвращали в центральный цилиндр между испытаниями. Начинали испытания с размещения пищевого подкрепления в пустую чашку (4 испытания), затем добавляли тонкий слой сосновой стружки (4 испытания), после чего проводили испытания с чашкой, заполненной на четверть (4 испытания), наполовину (4 испытания) и полностью (12 испытаний) сосновой стружкой.

20
[0191] В день испытания (день 9) наполняли четыре горшка стружкой и прикрепляли к внутреннему краю кусочек фильтровальной бумаги, смоченной каплей эфирного масла (LogAnn Oils, Lansing, MI). На начальной фазе распознавания использовали розмарин, тимьян, гвоздику и мускатный орех, при этом розмарин выступал в качестве запаха, соответствовавшего подкреплению, и обозначал горшок, который содержал пищевое подкрепление. Помещали мышь в центральный цилиндр, а затем оставляли изучать площадку после удаления цилиндра в начале каждого испытания. Испытания завершали либо после обнаружения и употребления пищевого подкрепления, либо после начала раскапывания стружки в горшке без подкрепления, либо по прошествии трех минут без раскапывания стружки. Затем возвращали мышь в центральный цилиндр, при необходимости возвращали подкрепление в горшок, и переставляли горшки таким образом, чтобы ни один горшок не оставался в прежнем квадранте во время последовательных испытаний. Испытание, в котором раскапывание не начиналось, отмечали статусом бездействие; после двух последовательных испытаний со статусом

бездействия в центральный цилиндр помещали горшок, содержащий сосновую стружку и пищевое подкрепление, размещенное в лунке в стружке, для стимулирования раскапывания. Мыши проходили указанную фазу распознавания, если они успешно обнаруживали и съедали пищевое подкрепление в 8 из 10 проводимых последовательно
5 испытаний. Сразу после фазы распознавания заменяли сосновую стружку во всех горшках и заменяли тимьяновый ароматизатор на новый коричный ароматизатор. Меняли запах, соответствующий подкреплению, с розмарина на гвоздику. В данном случае также считалось, что мыши проходили указанную фазу замены стимула после успешного обнаружения и съедания пищевого подкрепления в 8 из 10 проводимых
10 последовательно испытаний.

Материалы и способы

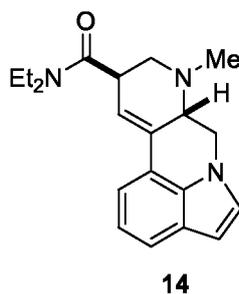
[0192] Получали все реагенты в коммерческих источниках и проводили взаимодействия с использованием высушенной в печи стеклянной посуды (120°C) в инертной атмосфере N₂, если не указано иное. Жидкости и растворы, чувствительные к
15 воздуху и влаге, переносили при помощи шприца или канюли из нержавеющей стали. Концентрировали органические растворы при пониженном давлении (~5 торр (5 мм рт.ст.)) на роторном испарителе. Очищали растворители, пропуская через колонки с активированным оксидом алюминия под давлением 12 psi (83 кПа) Ar. Проводили хроматографию с использованием сорбента на основе силикагеля Fisher Chemical™
20 (230–400 меш, класс 60). Как правило, наносили соединения, очищенные путем хроматографии, на слой адсорбента с использованием указанных параметров растворителя с добавлением минимального количества дихлорметана, который требовался для растворения. Проводили тонкослойную хроматографию (ТСХ) на пластинах Merck F254 с силикагелем 60 (250 мкм). Визуализацию проявленной
25 хроматограммы проводили путем гашения флуоресценции или окрашивания водным перманганатом калия или реактивом Эрлиха.

[0193] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на Bruker 400, эксплуатируемом при 400 и 100 МГц в случае ¹H и ¹³C, соответственно, и проводили внутреннюю привязку сигналов к сигналам остаточного растворителя. Данные ¹H ЯМР
30 записывали следующим образом: химический сдвиг (δ, ppm), мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; квинт., квинтет; m, мультиплет), константа спин-спинового взаимодействия (Гц) и результат интегрирования. Данные ¹³C ЯМР

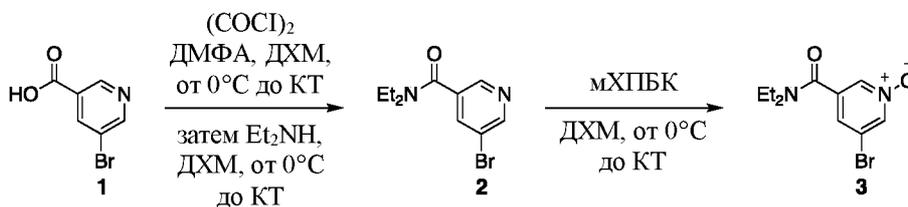
представлены в виде химического сдвига (δ , ppm). Инфракрасные спектры получали при помощи инфракрасного спектрометра с Фурье-преобразованием (FT-IR) Thermo Nicolet iS10, оборудованного Smart iTX Accessory [нарушенное полное отражение (НПО), с использованием алмаза] и описывали при помощи частоты поглощения (ν , cm^{-1}).

5 Жидкостную хроматографию–масс-спектрометрию (ЖХ–МС) проводили при помощи Waters LC–MS с детектором ACQUITY Arc QDa.

Пример 1: Получение *N,N*-диэтил-8-метил-7а,8,9,10-тетрагидро-7H-индола[7,1-fg][1,7]нафтиридин-10-карбоксамид (14, основной диастереомер, (\pm)-JRT)



10 **1-оксид 3-бром-5-(диэтилкарбамоил)пиридина (3)**

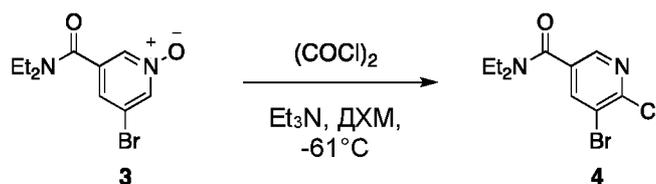


[0194] В охлажденную при 0°C смесь 5-бромникотиновой кислоты (10,000 г, 49,503 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (250 мл) медленно добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (6,37 мл, 74,2 ммоль, 1,5 экв.). В суспензию по каплям добавляли ДМФА (0,5 мл) и нагревали смесь до температуры окружающей среды, и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 0°C и медленно через канюлю добавляли раствор диэтиламина (25,61 мл, 247,5 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (250 мл). Нагревали смесь до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли H_2O (500 мл), затем 2М HCl (40 мл) до $\text{pH} =$ от 1 до 2. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 200 мл). Объединяли органические экстракты и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO_3 (1 x 250 мл) и соевым раствором (1 x 250 мл). Сушили органический экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

[0195] В охлажденный при 0°C раствор полученного коричневого маслянистого вещества в ДХМ (200 мл) добавляли мХПБК (концентрация 70-75%) (22,781 г, 99,006 ммоль, 2,0 экв.). Нагревали смесь до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. В раствор добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (500 мл), а затем 1M NaOH (500 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 10% IPA в ДХМ (3 x 200 мл). Объединяли органические слои, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем 12% MeOH в EtOAc) и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли полученное бледно-желтое маслянистое вещество в ДХМ (50 мл) и в раствор медленно добавляли гексаны (500 мл) при интенсивном перемешивании. Охлаждали суспензию до 0°C, фильтровали и промывали 100 мл холодных гексанов с получением **3** (11,041 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

[0196] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,32 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (t, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 1,3 Гц, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 1,24 – 1,12 (m, 6H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 164,3, 141,0, 136,3, 135,9, 126,4, 120,7, 43,5, 39,9, 14,4, 12,8 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₁₀H₁₄BrN₂O₂⁺ 273,02; эксперимент 273,12. ИКС (алмаз, НПО) ν 3445, 3068, 2973, 2934, 1633 см⁻¹.

5-бром-6-хлор-N,N-диэтилникотинамид (**4**)



20

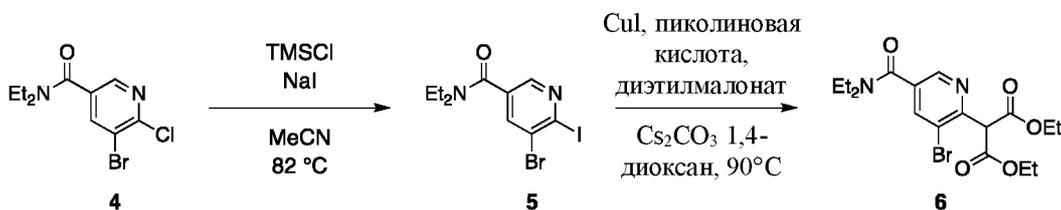
[0197] В охлажденный при -61°C (CHCl₃/сухой лед) раствор **3** (9,900 г, 36,395 ммоль, 1,0 экв.) и Et₃N (10,15 мл, 72,79 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (180 мл) медленно по каплям добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (6,24 мл, 72,8 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем медленно добавляли MeOH (5 мл), после чего нагревали до температуры окружающей среды, затем добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (25 мл). Выливали раствор в 1M NaOH (600 мл) и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 150 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и

25

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (25% EtOAc в гексанах) с получением **4** (9,442 г, 89%) в виде кристаллического белого твердого вещества.

5 **[0198]** $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,34$ (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,59 – 3,42 (m, 2H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 1,28 – 1,10 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C ЯМР}$ (100 МГц, CDCl_3) $\delta = 166,0, 151,5, 145,3, 140,7, 133,0, 120,5, 43,6, 39,9, 14,4, 12,9$ ppm. **МСНР (ИЭР⁺)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}^+$ 290,99; эксперимент 291,00. **ИКС (алмаз, НПО)** ν 2974, 2935, 1627, 1574 cm^{-1} .

диэтил-2-(3-бром-5-(диэтилкарбамоил)пиридин-2-ил)малонат (6)



15 **[0199]** В интенсивно перемешиваемую смесь **4** (5,000 г, 17,243 ммоль, 1,0 экв.) и NaI (20,676 г, 137,94 ммоль, 8,0 экв.) в ацетонитриле (40 мл) медленно добавляли TMSCl (3,28 мл, 25,86 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем грели при температуре обратной конденсации в течение

20 полученный прозрачный раствор в делительную воронку и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 100 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

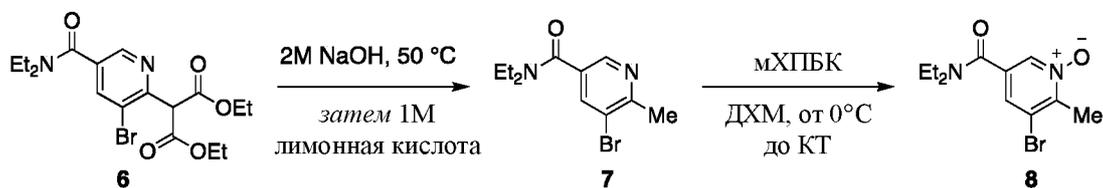
25 **[0200]** Добавляли полученное бледно-оранжевое твердое вещество в плотно закрывающуюся колбу с завинчивающейся крышкой совместно с йодидом меди (I) (0,164 г, 0,861 ммоль, 0,05 экв.), пиколиновой кислотой (0,212 г, 1,72 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (16,854 г, 51,729 ммоль, 3,0 экв.). Добавляли 1,4-диоксан (43 мл) и

диэтилмалонат (5,26 мл, 34,5 ммоль, 2,0 экв.) и закрывали колбу. Перемешивали смесь и грели при 90°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и фильтровали через целит, и промывали осадок на фильтре EtOAc (200 мл). Добавляли фильтрат к H₂O (500 мл), затем добавляли 1М HCl (10 мл) и разделяли слои.

5 Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 200 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (от 20% EtOAc в гексанах до 50% EtOAc в гексанах) с получением **6** (5,461 г, 76%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

10 **[0201]** ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,52 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 4H), 3,62 – 3,44 (m, 2H), 3,38 – 3,19 (m, 2H), 1,32 – 1,10 (m, 12H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 166,62, 166,58, 152,5, 142,2, 138,9, 133,5, 121,9, 62,3, 59,9, 43,6, 39,8, 14,5, 14,1, 12,9 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₁₇H₂₄BrN₂O₅⁺ 415,09; эксперимент 415,19. ИКС (алмаз, НПО) ν 2980, 2937, 1735, 15

1-оксид 3-бром-5-(диэтилкарбамоил)-2-метилпиридина (**8**)



[0202] В раствор **6** (5,350 г, 12,92 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (130 мл) добавляли 2М водн. NaOH (32 мл) и перемешивали раствор, и грели при 50°C в течение 16 часов. В 20 полученную суспензию добавляли 1М водн. лимонную кислоту (45 мл), доводя до pH 4, и перемешивали раствор, и грели при 60°C в течение 24 часов. Охлаждали раствор до температуры окружающей среды и удаляли MeOH путем концентрирования при пониженном давлении. Добавляли раствор к H₂O (250 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 200 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (250 мл), 25 сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

[0203] В охлажденный при 0°C раствор полученного остатка в ДХМ (50 мл) медленно добавляли мХПБК (концентрация 70-75%) (5,946 г, 25,84 ммоль, 2,0 экв.). Нагревали раствор до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 22 часов.

Добавляли раствор к 150 мл 1М NaOH и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой 10% изопропиловым спиртом в ДХМ (3 x 100 мл). Объединяли органические экстракты, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем 10% MeOH в EtOAc) с получением **8** (3,469 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

[0204] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,19 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,4 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 6H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 164,6, 150,2, 136,2, 133,0, 127,0, 122,1, 43,5, 39,9, 17,4, 14,4, 12,8 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₁₁H₁₆BrN₂O₂⁺ 287,04; эксперимент 287,12. ИКС (алмаз, НПО) ν 3455, 2972, 2935, 1632 см⁻¹.

5-бром-N,N-диэтил-6-(гидроксиметил)никотинамид (**9**)



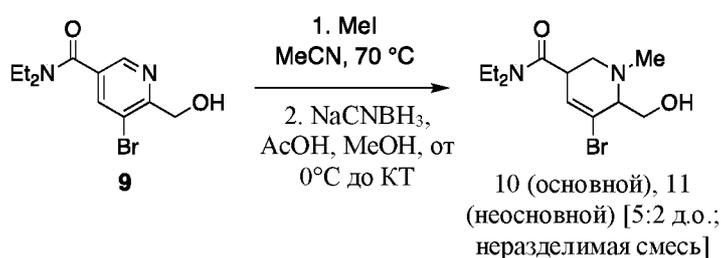
[0205] В охлажденный при 0°C раствор **8** (1,301 г, 4,531 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (22,6 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1,57 мл, 11,3 ммоль, 2,5 экв.). Нагревали раствор до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов, после чего концентрировали при пониженном давлении. Повторно растворяли остаток в ДХМ (22,6 мл) и добавляли 2М водн. Na₂CO₃ (45,2 мл). Интенсивно перемешивали двухфазный раствор при температуре окружающей среды в течение 18 часов, затем выливали в H₂O (100 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 50 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc) с получением **9** (1,119 г, 86%) в виде желтого маслянистого вещества.

[0206] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,53 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,23 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 3,64 – 3,46 (m, 2H), 3,38 – 3,18 (m, 2H), 1,32 – 1,08 (m, 6H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 166,8, 157,6, 144,1, 138,6, 133,2,

118,7, 63,4, 43,6, 39,9, 14,5, 12,9 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₁₁H₁₆BrN₂O₂ 287,04; эксперимент 287,12. ИКС (алмаз, НПО) ν 3412, 2972, 2934, 1624, 1588 см⁻¹.

5-бром-*N,N*-диэтил-6-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоксамид (**10**, основной диастереомер)

5-бром-*N,N*-диэтил-6-(гидроксиметил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоксамид (**11**, неосновной диастереомер)



[0207] В раствор **9** (0,980 г, 3,413 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (4,25 мл) в пробирке добавляли MeI (1,28 мл, 20,5 ммоль, 6,0 экв.). Закрывали пробирку и грели раствор при перемешивании при 70 °C в течение 24 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды. В смесь добавляли EtOAc (8,5 мл), затем гексаны (8,5 мл) при интенсивном перемешивании. Охлаждали суспензию до 0 °C, фильтровали и промывали гексанами (2 x 5 мл). Сушили полученное желтое твердое вещество при пониженном давлении и использовали непосредственно на следующей стадии.

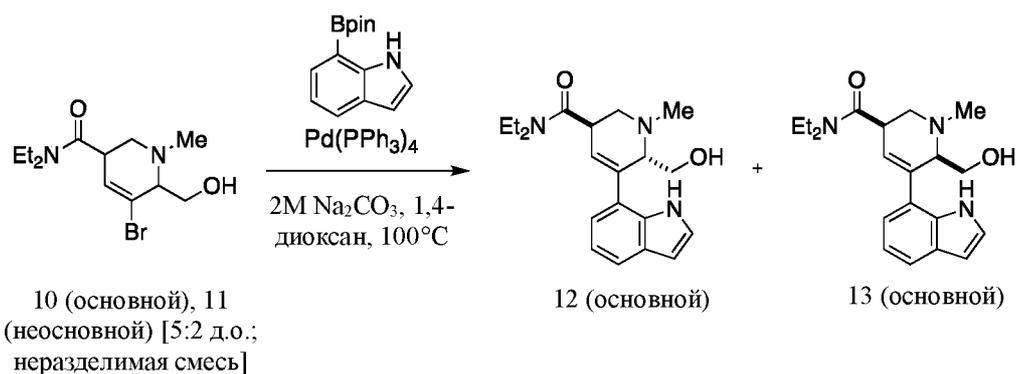
[0208] В охлажденный при 0 °C раствор полученной соли метилпиридиния (1,285 г, 2,995 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли AcOH (0,51 мл, 8,9 ммоль, 3,0 экв.), затем по каплям добавляли NaCNBH₃ (0,565 г, 8,98 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (6 мл). Нагревали раствор до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в EtOAc (100 мл) и добавляли к 1M NaOH (200 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 100 мл). Объединяли органические экстракты и промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH в ДХМ) с получением неразделимой смеси диастереомеров **10** (основной диастереомер) и **11** (неосновной диастереомер) (0,726 г, 70%), 5:2 д.о.) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

[0209] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 6,21^\dagger$ (s, 1H), $6,11^*$ (d, $J = 2,8$ Гц, 0,4H), $3,94^\dagger$ (dd, $J = 2,0$ Гц, 1H), $3,88 - 3,78$ (m, 1,4H), $3,70 - 3,64^*$ (m, 0,4H), $3,59^*$ (dd, $J = 8,8, 11,6$ Гц, 0,4H), $3,54 - 3,47^\dagger$ (m, 1H), $3,34$ (квинт., $J = 7,3$ Гц, 5,6H), $3,21^*$ (dd, $J = 9,4, 13,6$ Гц, 0,4H), $3,14 - 3,08^*$ (m, 0,4H), $3,02 - 2,92^\dagger$ (m, 2H), $2,88 - 2,80^\dagger$ (m, 1H), $2,76^*$ (dd, $J = 5,1, 14$ Гц, 0,4H), $2,55^*$ (s, 1,2H), $2,45^\dagger$ (s, 3H), $2,24 - 2,14$ (m, 4,2H), $1,09$ (t, $J = 7,1$ Гц, 4,2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) $\delta = 170,22, 170,15, 130,4, 127,6, 123,3, 122,9, 68,6, 67,6, 60,9, 59,6, 53,6, 47,0, 43,5, 42,9, 42,2, 42,1, 41,3, 40,7, 40,4, 36,7, 15,1, 14,9, 13,2, 13,1$ ppm. МСНР (ИЭР $^+$) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ 305,09; эксперимент 305,14. ИКС (алмаз, НПО) ν 3418, 2970, 2934, 2799, 1629 cm^{-1} .

10 [0210] † обозначает сигнал ^1H ЯМР, создаваемый исключительно основным диастереомером; * обозначает сигнал ^1H ЯМР, создаваемый исключительно неосновным диастереомером; необозначенные сигналы создаются смесью обоих изомеров.

N,N-диэтил-6-(гидроксиметил)-5-(1*H*-индол-7-ил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоксамид (12, основной диастереомер, присвоена анти-стереохимическая конфигурация на основании кристаллической структуры 16)

N,N-диэтил-6-(гидроксиметил)-5-(1*H*-индол-7-ил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоксамид (13, неосновной диастереомер, присвоена син-стереохимическая конфигурация на основании кристаллической структуры 12)



20 [0211] В пробирку добавляли смесь диастереомеров 10 и 11 (5:2 д.о.) (0,698 г, 2,29 ммоль, 1,0 экв.), 1,4-диоксана (22,9 мл), пинаколового эфира индол-7-бороновой кислоты (0,834 г, 3,43 ммоль, 1,5 экв.) и 2М водн. Na_2CO_3 (2,29 мл) и барботировали раствор N_2 в течение 10 минут, после чего добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,132 г, 0,114 ммоль, 0,05 экв.). Закрывали пробирку и грели смесь при перемешивании при 100°C на

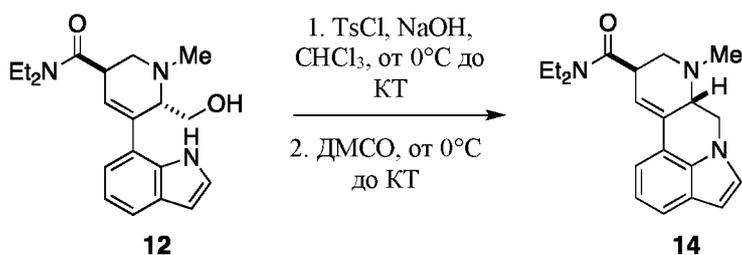
25 предварительно нагретой масляной бане в течение 4 часов. Охлаждали смесь до

температуры окружающей среды, добавляли к H₂O (400 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (от 2% MeOH в ДХМ до 10% MeOH в ДХМ) с получением **12 (основной диастереомер)** (0,398 г, 51%) и **13 (неосновной диастереомер)** (0,148 г, 19%) в виде беловатых полутвердых веществ.

[0212] Основной диастереомер, 12. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,46 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J* = 0,9, 8,4 Гц, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,1, 3,2 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,79 (dd, *J* = 3,0, 11,2 Гц, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,50 – 3,28 (m, 5H), 3,26 – 3,08 (m, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 171,7, 137,3, 135,4, 128,11, 128,05, 124,9, 124,1, 121,4, 119,9, 119,4, 102,4, 66,8, 59,1, 54,0, 43,2, 42,0, 40,3, 39,3, 14,9, 13,1 ppm. МСНР (ИЭР⁺) *m/z* [M + H]⁺ расчет для C₂₀H₂₈N₃O₂⁺ 342,22; эксперимент 342,32. ИКС (алмаз, НПО) ν 3267, 2970, 2932, 1615 см⁻¹.

[0213] Неосновной диастереомер, 13. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,86 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 0,6, 7,6 Гц, 1H), 6,51 (dd, *J* = 2,1 Гц, 3,2 Гц, 1H), 6,08 – 6,04 (m, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,28 (m, 8H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,99 (dd, *J* = 5,7, 13,2 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ = 173,0, 135,7, 135,0, 128,4, 125,6, 125,4, 123,8, 120,0, 119,4, 119,0, 102,1, 64,8, 60,9, 48,6, 42,7, 42,3, 40,6, 34,8, 15,1, 13,3 ppm. МСНР (ИЭР⁺) *m/z* [M + H]⁺ расчет для C₂₀H₂₈N₃O₂⁺ 342,22; эксперимент 342,32. ИКС (алмаз, НПО) ν 3270, 2973, 2934, 1613 см⁻¹.

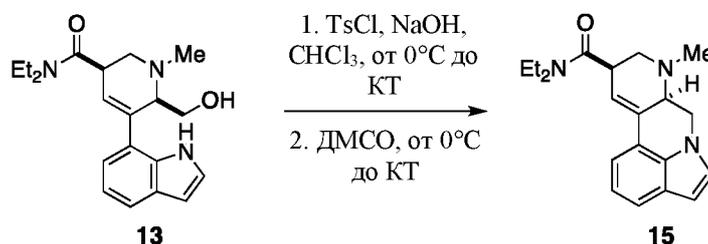
N,N-диэтил-8-метил-7а,8,9,10-тетрагидро-7H-индоло[7,1-*fg*][1,7]нафтиридин-10-карбоксамид (**14**, (±)-JRT)



[0214] В охлажденный при 0°C раствор **12** (0,250 г, 0,732 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl₃ (7,3 мл) добавляли свежемельченый NaOH (0,234 г, 5,86 ммоль, 8,0 экв.). По каплям добавляли раствор TsCl (0,167 г, 0,878 ммоль, 1,2 экв.) в CHCl₃ (1,5 мл) в течение 10 минут. Нагревали смесь до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1,5 часа. Охлаждали смесь до 0°C и медленно добавляли ДМСО (3,7 мл), после чего нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Разделяли смесь в H₂O (250 мл) и EtOAc (200 мл) и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 100 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (от 8% MeOH в EtOAc до 12% MeOH в EtOAc) с получением **14** (0,168 г, 71%) в виде беловатого полутвердого вещества.

[0215] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,5 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 2H), 6,46 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 5,4, 11,2 Гц, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,80 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 3,54 – 3,40 (m, 5H), 3,05 (dd, J = 5,0, 11,2 Гц, 1H), 2,95 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Гц, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl) δ = 171,2, 133,2, 132,5, 126,3, 126,2, 120,3, 120,0, 118,91, 118,88, 114,9, 101,3, 60,5, 55,8, 48,0, 44,0, 42,1, 40,3, 39,9, 15,0, 13,2 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₂₀H₂₆N₃O⁺ 324,21; эксперимент 324,29. ИКС (алмаз, НПО) ν 2972, 2869, 2798, 1636 см⁻¹.

Пример 2: Получение N,N-диэтил-8-метил-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-индола[7,1-fg][1,7]нафтиридин-10-карбоксамид (15, неосновной диастереомер)

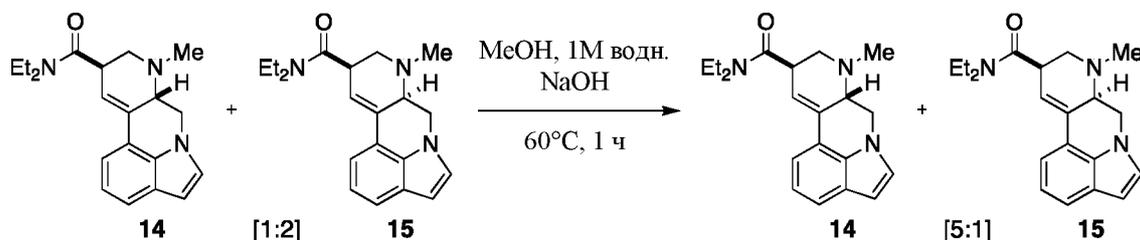


[0216] В охлажденный при 0°C раствор **13** (0,130 г, 0,381 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl₃ (3,8 мл) добавляли свежемельченый NaOH (0,122 г, 3,05 ммоль, 8,0 экв.). По каплям добавляли раствор TsCl (0,087 г, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) в CHCl₃ (0,76 мл) в течение 10 минут. Нагревали смесь до температуры окружающей среды и перемешивали в

течение 1,5 часа. Охлаждали смесь до 0°C и медленно добавляли ДМСО (1,9 мл), после чего нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Разделяли смесь в H₂O (200 мл) и EtOAc (150 мл) и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 50 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (от 8% MeOH в EtOAc до 12% MeOH в EtOAc) с получением **15** (0,044 г, 36%) в виде коричневого полутвердого вещества.

[0217] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,45 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,37 (dd, J = 2,0, 3,6 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 5,5, 11,2 Гц, 1H), 4,02 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,30 (m, 5H), 3,15 (dd, J = 5,7, 12,2 Гц, 1H), 2,83 (dd, J = 4,8, 12,2 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Гц, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl) δ = 171,5, 133,4, 133,4, 126,5, 126,2, 120,4, 120,1, 119,9, 118,9, 114,2, 101,2, 58,6, 52,5, 47,9, 43,6, 42,0, 40,3, 37,4, 15,0, 13,2 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₂₀H₂₆N₃O⁺ 324,21; эксперимент 324,29. ИКС (алмаз, НПО) ν 2969, 2932, 2871, 2791, 1634 см⁻¹.

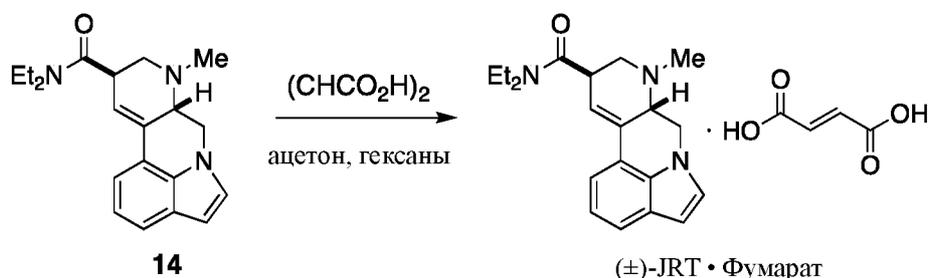
Пример 3: Термодинамическое равновесие



[0218] В раствор диастереомеров **14** и **15** (отношение 1:2, измеряли в анализе ¹H ЯМР) (0,014 г, 0,043 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли 2М водн. NaOH (0,5 мл). Грели раствор при 60°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Разделяли смесь в H₂O (20 мл) и ДХМ (10 мл) и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 10 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Получали диастереомеры **14** и **15** в виде смеси 5:1 (измеряли в анализе ¹H ЯМР), в которой **14** являлся основным диастереомером, а **15** неосновным

диастереомером, это указывает на то, что **14** являлся термодинамически более предпочтительным продуктом. См. ФИГ. 7.

Пример 4: Фумаратная соль



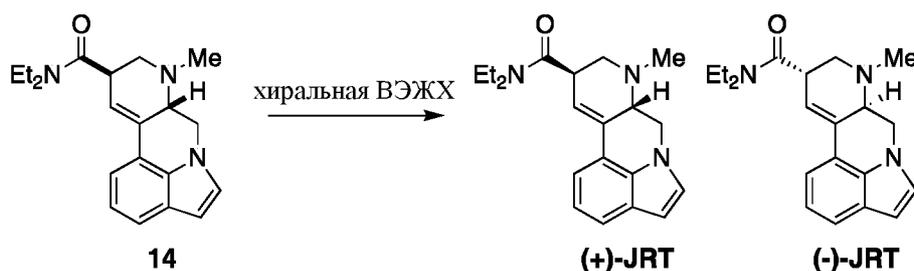
5 **[0219]** В раствор фумаровой кислоты (0,051 г, 0,438 ммоль, 1,05 экв.) в ацетоне (6 мл), перемешиваемый при 50°C, медленно добавляли **14** (0,135 г, 0,417 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (2 мл). Медленно охлаждали раствор до комнатной температуры при перемешивании и медленно добавляли гексаны (15 мл). Охлаждали суспензию до 0°C в течение 1 часа, а затем в морозильной камере при -20°C в течение ночи. Фильтровали

10 полученную смесь, промывали ледяной смесью ацетон/гексаны 1:1 (2 мл) и сушили в вакуумной печи при 50°C с получением (±)-JRT • фумарата (соль 1:1, 0,126 г, 69%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD₄) δ = 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,44 (d, J = 3,04 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,94 – 4,86 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,80 (t, J =

15 11,1 Гц, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,56 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,45 (септет, J = 7,6 Гц, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,99 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Гц, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD₄) δ = 173,0, 168,8, 135,4, 134,4, 133,1, 128,0, 127,8, 121,32, 121,26, 119,2, 119,1, 115,8, 102,4, 61,6, 56,4, 47,7, 43,8, 43,6, 42,0, 40,2, 15,1, 13,3 ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M + H]⁺ расчет для C₂₀H₂₆N₃O⁺ 324,21; эксперимент 324,35.

20 ИКС (алмаз, НПО) ν 2971, 2869, 2799, 1630 см⁻¹.

Пример 5: Хиральное разделение (+)-JRT и (-)-JRT



[0220] Разделяли рацемат (\pm)-JRT (14) на энантиомеры путем препаративной хиральной ВЭЖХ при помощи Agilent 1260 Infinity II (Chiralpak-IC 250×30 мм, 5 мкм; элюент: смесь 50:50 0,1% диэтиламина в н-гексане (об./об.) и 50% MeOH в CH₂Cl₂ (об./об.); 35,0 мл/мин).

5 [0221] Элюируемый первым пик, (-)-JRT. См. ФИГ. 9. Аналитическая хиральная ВЭЖХ, R_t = 7,81 мин (Chiralpak-IC 250 × 4,6 мм, 5 мкм; элюент: смесь 50:50 0,1% ДЭА в н-гексане и изопропанола, 1,0 мл/мин). 250 мг, бледно-коричневое полутвердое вещество; ЖХ-МС: $m/z = 324,1$ [M+H]⁺.

[0222] (-)-JRT • фумарат. В герметичной пробирке нагревали фумаровую кислоту (81 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (0,81 мл) до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. В полученный прозрачный раствор добавляли (-)-JRT (226 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в ацетоне (1,13 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры выпаривали летучие вещества с получением остатка, который растирали с диэтиловым эфиром, затем с н-пентаном с получением бледно-коричневого полутвердого вещества, которое дополнительно лиофилизировали с получением 270 мг (-)-JRT в виде фумаратной соли 1:1 (бледно-коричневое твердое вещество). Данные ЯМР соответствовали данным, указанным для (\pm)-JRT. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20} -9,9$ (с = 0,0011 в этаноле).

10
15

[0223] Элюируемый вторым пик. См. ФИГ. 10. Аналитическая хиральная ВЭЖХ, R_t = 10,14 мин (Chiralpak-IC 250 × 4,6 мм, 5 мкм; элюент: смесь 50:50 0,1% ДЭА в н-гексане и изопропанола, 1,0 мл/мин). 290 мг, бледно-коричневое полутвердое вещество; ЖХ-МС: $m/z = 324,1$ [M+H]⁺.

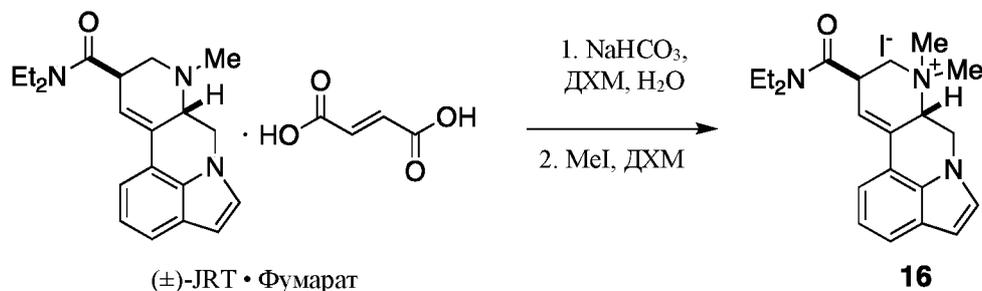
20

[0224] (+)-JRT • фумарат. В герметичной пробирке в ацетон (0,95 мл) добавляли фумаровую кислоту (95 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.), нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. Обработывали полученный прозрачный раствор (+)-JRT (266 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.), растворенным в ацетоне (1,33 мл), и перемешивали в течение 2 часов при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры выпаривали летучие вещества с получением остатка, который растирали с диэтиловым эфиром, затем с н-пентаном с получением бледно-коричневого твердого вещества, которое дополнительно лиофилизировали с получением 250 мг (+)-JRT в виде фумаратной соли 1:1 (бледно-

25
30

коричневое твердое вещество). Данные ЯМР соответствовали данным, указанным для (\pm)-JRT. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20} +8,7$ ($c = 0,0011$ в этаноле).

Пример 6: йодид (7a*S*,10*R*)-10-(диэтилкарбамоил)-8,8-диметил-7a,8,9,10-тетрагидро-7*H*-индоло[7,1-*fg*][1,7]нафтиридин-8-ия (16)



5

[0225] Интенсивно перемешивали смесь (+)-JRT • фумарата (0,030 г), насыщенного водного NaHCO₃ (30 мл) и ДХМ (30 мл) в течение 20 минут. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (2 x 30 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (1 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли полученное свободное основание в ДХМ (4 мл), затем добавляли метилиодид (0,4 мл) и перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение 14 часов в пробирке объемом 1 драхма (3,7 мл). После завершения взаимодействия удаляли вкладыш мешалки и помещали 3,7 мл пробирку внутрь 20 мл сцинтилляционного флакона, содержащего раствор гексанов (5 мл) и Et₂O (5 мл) в качестве антирастворителей, для диффузии паров. Герметизировали двухкамерную систему, закрывая только внешний 20 мл сцинтилляционный флакон, и оставляли отстаиваться без доступа света при температуре окружающей среды на 1 месяц, за это время осаждались кристаллы, подходящие для анализа рентгеновской дифракции. Для рентгеновского анализа использовали монокристалл и отфильтровывали остаток, и промывали ледяным Et₂O (1 мл), и сушили в вакууме с получением **16** (0,019 г, 60%) в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 7,55$ (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,18 – 5,10 (m, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,06 (t, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 3,1$ Гц,

10

15

20

25

3H), 1,20 (t, $J = 3,1$ Гц, 3H) ppm. МСНР (ИЭР⁺) m/z [M]⁺ расчет для C₂₁H₂₈N₃O⁺ 338,22; эксперимент 338,45. ИКС (алмаз, НПО) ν 3456, 2971, 2932, 1633 см⁻¹.

Пример 7: Рентгеновская кристаллография

[0226] Помещали оранжевый блок с примерными ортогональными размерами 0,248 x
 5 0,448 x 0,594 мм³ и проводили оптическую центровку на системе Bruker Duo APEXII
 CCD при -183°C (90K). При индицировании элементарной ячейки использовали
 случайный набор отражений, собранных во время трех серий ω -сканирования шириной
 0,5°, 10 секунд на изображение и 30 изображений на серию, которые хорошо
 10 распределялись в обратном пространстве. Получали пять серий изображений ω -
 сканирования [MoK α] при ширине сканирования 0,3°, 15 секунд на изображение, и для
 каждой серии получали 606 изображений при разных углах φ ($\varphi=0^\circ, 72^\circ, 144^\circ, 216^\circ,$
 288°). Расстояние от кристалла до детектора составляло 5,15 см, таким образом
 обеспечивая полный спектр данных до $2\theta_{\max} = 61,40^\circ$.

Таблица 1. Параметры кристалла и уточнение структуры для 16

Эмпирическая формула	C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ IN ₃ O	
Молекулярная масса по формуле	550,29	
Температура	90(2) K	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система	Орторомбическая	
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Размеры элементарной ячейки	a = 7,0716(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 14,4326(12) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 23,0876(19) Å	$\gamma = 90^\circ$
Объем	2356,4(3) Å ³	
Z	4	
$\rho_{\text{расч}}$	1,551 г/см ³	
Коэффициент поглощения (μ)	1,604 мм ⁻¹	
F(000)	1112	
Размер кристалла	0,594 x 0,448 x 0,248 мм	
Цвет и форма кристалла	Оранжевый блок	

Дифрактометр	Bruker APEX-II CCD
Диапазон ϑ для сбора данных	от 1,664 до 30,735°
Диапазоны индексов	-10<=h<=10, -20<=k<=20, -33<=l<=33
Собранные отражения	28854
Независимые отражения	7321 [R(int) = 0,0163]
Наблюдаемые отражения ($I > 2\sigma(I)$)	7222
Полнота данных до $\theta = 25,242^\circ$	99,8 %
Поправка на поглощение	Полуэмпирическая на основе эквивалентов
Max и Min пропускание	0,6095 и 0,4862
Способ разрешения	SHELXT
Способ уточнения	SHELXL-2018/3 Полноматричный метод наименьших квадратов для F2
Данные / ограничения / параметры	7321 / 0 / 266
Критерий согласия для F ²	1,081
Конечные индексы R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0184, wR2 = 0,0493
Индексы R (все данные)	R1 = 0,0189, wR2 = 0,0496
Абсолютные параметры структуры	Флэк = -0,014(3); Парсонс = -0,013(3); Хоофт = -0,013(2)
Самые крупные пик и впадина на спектре дифракции	1,009 и -0,672 e ⁻ Å ⁻³

Таблица 2. Координаты атомов, отличных от водорода ($\times 10^4$), и параметры эквивалентного изотропного замещения ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для 16. $U_{\text{экв}}$ определен как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij} .

Метка	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
C(1)	7844(3)	5098(1)	6685(1)	14(1)
C(2)	7093(3)	4697(1)	7247(1)	15(1)
N(2)	6608(3)	3678(1)	7180(1)	16(1)
C(3)	4913(3)	3611(1)	6779(1)	15(1)
C(4)	5239(3)	4172(1)	6228(1)	15(1)

C(5)	6606(3)	4811(1)	6184(1)	16(1)
C(6)	4371(3)	2587(2)	6656(1)	20(1)
N(6)	2719(3)	2616(1)	6285(1)	21(1)
C(7)	1281(4)	1975(2)	6207(1)	24(1)
C(8)	240(4)	2202(2)	5728(1)	26(1)
C(9)	1056(3)	3026(2)	5484(1)	22(1)
C(10)	2603(3)	3249(2)	5844(1)	19(1)
C(11)	3804(3)	4007(2)	5774(1)	17(1)
C(12)	3393(3)	4572(2)	5301(1)	21(1)
C(13)	1868(4)	4372(2)	4928(1)	25(1)
C(14)	694(4)	3612(2)	5013(1)	26(1)
C(15)	8299(3)	3145(2)	6965(1)	22(1)
C(16)	6084(4)	3316(2)	7770(1)	22(1)
C(17)	7780(3)	6165(1)	6732(1)	16(1)
N(17)	8884(3)	6659(1)	6369(1)	17(1)
O(17)	6664(2)	6533(1)	7070(1)	22(1)
C(18)	10359(3)	6288(2)	5986(1)	17(1)
C(19)	12324(3)	6395(2)	6245(1)	24(1)
C(20)	8679(3)	7674(2)	6374(1)	20(1)
C(21)	7253(4)	8000(2)	5926(1)	29(1)
I(31)	8094(1)	198(1)	7065(1)	19(1)
C(41)	1778(4)	9810(2)	5726(1)	29(1)
Cl(41)	3738(1)	10001(1)	6186(1)	30(1)
Cl(42)	2063(1)	8775(1)	5312(1)	32(1)

Таблица 3. Координаты атомов водорода ($\times 10^4$) и параметры изотропного замещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для 16.

Метка	x	y	z	U_{экв}
H(1)	9172	4886	6619	17
H(2A)	5949	5043	7366	18
H(2B)	8057	4771	7554	18
H(3)	3819	3900	6986	18
H(5)	6806	5098	5818	19
H(6A)	5425	2261	6461	23
H(6B)	4078	2260	7022	23

H(7)	1053	1456	6450	29
H(8)	-827	1876	5584	31
H(12)	4155	5102	5229	25
H(13)	1636	4770	4608	29
H(14)	-332	3493	4758	31
H(15A)	8074	2479	7015	33
H(15B)	9421	3327	7186	33
H(15C)	8502	3280	6554	33
H(16A)	5771	2656	7741	33
H(16B)	4987	3657	7917	33
H(16C)	7153	3397	8035	33
H(18A)	10309	6615	5610	21
H(18B)	10108	5623	5914	21
H(19A)	12585	7053	6313	36
H(19B)	13265	6143	5976	36
H(19C)	12389	6059	6613	36
H(20A)	9921	7963	6293	24
H(20B)	8266	7877	6763	24
H(21A)	7679	7818	5539	43
H(21B)	7138	8676	5945	43
H(21C)	6020	7717	6006	43
H(41A)	1633	10344	5461	35
H(41B)	614	9763	5963	35

[0227] Определение и уточнение структуры. Все кристаллографические вычисления проводили на Surface Pro7 с процессором Intel i7-1065G7, 1,30 ГГц, с четырьмя ядрами, восемью процессорами и 16 ГБ расширенной памяти. Корректировали собранные
5 данные с учетом эффектов Лоренца и поляризации по методу Сейнта и с учетом эффекта поглощения по методу Блессинга и объединяли в единый файл при помощи программы Sadabs. Использовали программный пакет SHELXTL для определения вероятной пространственной группы и задания начальных файлов. Симметрия системы, систематические погасания и статистические показатели интенсивности указывали на
10 нецентросимметричную орторомбическую пространственную группу $P2_12_12_1$ (№ 19). Определяли структуру прямыми способами, при этом локализацию молекулы проводили при помощи программы XT. Уточняли структуру при помощи XL.

Объединяли 48297 точек данных на основе идентичных индексов с получением 28854 точек, затем объединяли для уточнения по методу наименьших квадратов с получением 7321 точки [$R(\text{int})=0,0163$]. Уточнение всех атомов, отличных от водорода, проводили в анизотропном приближении. Атомы водорода рассматривали как идеальные на заключительных стадиях уточнения. Конечную структуру уточняли до показателей сходимости $R(F)=1,89\%$, $wR(F2)=4,96\%$, $GOF=1,081$ для всех 7321 уникальных отражений [$R(F)=1,84$, $wR(F2)=4,93$ для 7222 точек данных с $F_o > 4\sigma(F_o)$]. Конечная разностная карта Фурье не имела отличительных признаков, это указывало одновременно на корректность и полноту структуры. Также пытались внести эмпирическую поправку на затухание, но она дала отрицательный результат, таким образом, ее не использовали. Были определены следующие абсолютные параметры структуры: Флэк(x), -0,014(3); Хоофт(y), -0,013(2) и Парсонс(z), -0,013(3), это указывает на достоверное определение абсолютной конфигурации; указанные значения были бы близки к 1,0, если бы структура была обращенной.

15 **Пример 8: Исследования серотонина**

[0228] Исследование конкурентного связывания радиолигандов с серотонином 5-HT_{2A} in vitro. Исследования конкурентного связывания радиолиганда с 5-HT_{2A} проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505B) традиционными способами. Вкратце, проводили конкурентное связывание в двух повторностях в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), мембранные экстракты (количество белка/лунка, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивную метку [³H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и исследуемое соединение. Определяли неспецифическое связывание путем совместной инкубации с 200-кратным избытком охлажденного конкурирующего агента. Инкубировали образцы в конечном объеме 0,1 мл при температуре и в течение периода времени, оптимизированных для каждого рецептора, а затем фильтровали через фильтровальные планшеты. Промывали фильтры шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляли 50 мкл Microscint 20 (Packard). Инкубировали планшеты в течение 15 минут на орбитальном шейкере, а затем анализировали при помощи TopCount™ со скоростью 1 мин/лунка.

[0229] Клеточное исследование агонизма в отношении серотонина 5-HT_{2A} in vitro IPOne. Исследование IPOne HTRF 5-HT_{2A} проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-05051) традиционными способами. Вкратце, отделяли клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-HT_{2A} человека, выращенные до 5 середины логарифмической фазы роста в питательной среде без антибиотиков, при помощи ФБР-ЭДТА, центрифугировали и повторно суспендировали в среде без буфера и антибиотиков. Помещали 20000 клеток в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0230] Для исследования агонистов удаляли среду и в каждую лунку добавляли 20 мкл буфера для исследования и 20 мкл исследуемого соединения или эталонного агониста. 10 Инкубировали планшет в течение 60 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0231] После добавления буфера для лизиса, содержащего криптантные детектирующие реагенты IP1-d2 и антитело к IP1, инкубировали планшеты в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряли отношения сигналов флуоресценции в 15 соответствии с инструкциями производителя с применением набора HTRF.

[0232] Исследование конкурентного связывания радиолигандов с серотонином 5-HT_{2C} in vitro. Исследование конкурентного связывания радиолиганда с измененной формой 5-HT_{2C} (идент.№ AAF35842.1) проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0507B) традиционными способами. Вкратце, проводили конкурентное 20 связывание в двух повторностях в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), мембранные экстракты (количество белка/лунка, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивную метку [³H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и исследуемое соединение. Определяли 25 неспецифическое связывание путем совместной инкубации с 200-кратным избытком охлажденного конкурирующего агента. Инкубировали образцы в конечном объеме 0,1 мл при температуре и в течение периода времени, оптимизированных для каждого рецептора, а затем фильтровали через фильтровальные планшеты. Промывали фильтры 30 шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляли 50 мкл Microscint 20 (Packard). Инкубировали планшеты в течение 15 минут на орбитальном шейкере, а затем анализировали при помощи TopCount™ со скоростью 1 мин/лунка.

[0233] Клеточное исследование агонизма в отношении серотонина 5-HT_{2C} in vitro IPOne. Исследование IPOne HTRF 5-HT_{2C} проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-05071) традиционными способами. Вкратце, отделяли клетки CHO-K1, экспрессирующие измененную форму рекомбинантного рецептора 5-HT_{2C} человека (идент.№ AAF35842.1), выращенные до середины логарифмической фазы роста в питательной среде без антибиотиков, при помощи ФБР-ЭДТА, центрифугировали и повторно суспендировали в среде без буфера и антибиотиков. Помещали 20000 клеток в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0234] Для исследования агонистов удаляли среду и в каждую лунку добавляли 20 мкл буфера для исследования и 20 мкл исследуемого соединения или эталонного агониста. Инкубировали планшет в течение 60 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0235] После добавления буфера для лизиса, содержащего криптантные детектирующие реагенты IP1-d2 и антитело к IP1, инкубировали планшеты в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряли отношения сигналов флуоресценции в соответствии с инструкциями производителя с применением набора HTRF.

Пример 9: Исследования нейритов

[0236] Исследование роста нейритов в первичных нейрональных культурах. Изменения профиля роста нейритов происходят при психиатрических и нейродегенеративных нарушениях, а также травматических повреждениях. Открытие новых соединений, которые могут положительно влиять на формирование нейритов, важно для разработки новых терапевтических средств для лечения неврологических заболеваний. Для определения нейропластического действия соединений согласно настоящему изобретению измеряли рост нейритов в нейронах коры головного мозга крысы с использованием автоматизированного анализа на основе визуализации. Исследование роста нейритов проводили в Neurofit SAS (France), как описано ниже.

[0237] В исследовании использовали беременных крыс Wistar (Janvier, France). Крыс доставляли за 6 дней до использования. После прибытия в виварий Neurofit размещали по одной крысе в клетку и выдерживали в комнате с контролируемой температурой (21-22°C) и обращенным световым циклом (12 ч/12 ч; включенный свет: 17:30–05:30; выключенный свет: 05:30–17:30), предоставляя доступ к корму и воде ad libitum.

[0238] Умерщвляли самок крыс Wistar со сроком гестации 17 дней путем цервикальной дислокации и удаляли плод из матки. Помещали головной мозг в ледяную среду Лейбовица (L15, Gibco, Fisher bioblock, France). Надрезали внешний слой коры и осторожно удаляли мягкие оболочки. Проводили диссоциацию кортикальных нейронов 5 путем трипсинизации в течение 30 минут при 37°C (трипсин-ЭДТА, Gibco) в присутствии 0,1 мг/мл ДНКазы I (Roche, Франция). Обрывали реакцию, добавляя среду Игла в модификации Дульбекко (DMEM; Gibco) с 10% эмбриональной бычьей сыворотки (ЭБС; Gibco). Растирали суспензию при помощи 10 мл пипетки и с использованием шприца с иглой 21G, и центрифугировали при 350 x g в течение 10 минут при комнатной температуре. Повторно суспендировали сгусток 10 диссоциированных клеток в среде, состоящей из Neurobasal (Gibco), дополненной 2% добавкой B27 (Gibco), 0,5 мМ L-глутамином (Gibco), смесью антибиотика-противогрибкового средства. Подсчитывали число жизнеспособных клеток на цитометре Neubauer при помощи метода исключения трипанового синего (Sigma). 15 Высевали клетки при плотности 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет (Costar) с предварительно нанесенным покрытием поли-L-лизина. К культурам добавляли исследуемое соединение в разных концентрациях. Донепезил (положительный контроль) исследовали в концентрации 250 нМ.

[0239] Через 72 часа (3 дня) после посева фиксировали культуры 20 параформальдегидом в ФБР (4%, Sigma) в течение 30 минут при 4°C. Затем последовательно повышали проницаемость клеток при помощи 0,1% Triton X100 в течение 30 минут, насыщали ФБР, содержащим 3% БСА, и инкубировали в течение 1 часа совместно с антителом к бета-III-тубулину (Sigma) при разбавлении 1/10000 в ФБР, содержащем 0,5% БСА. Трижды промывали клетки ФБР, содержащим 0,5% БСА, 25 и инкубировали в течение 1 часа совместно с козым антителом к антителу мыши, связанным с AF488 (Invitrogen A11001), разбавленным 1/1000 в ФБР, содержащем 0,5% БСА. Наконец, окрашивали ядра при помощи DAPI 1 мг/мл при разбавлении 1/1000 в ФБР, содержащем 0,5% БСА. После промывания ФБР накрывали планшет пленкой и исследовали и анализировали сети нейритов в рамках техники одновременного 30 многопараметрического анализа (CellInsight, Thermo Scientific). В качестве основных параметров анализировали среднее количество нейритов в нейроне и среднюю общую длину нейритов в нейроне. Анализ данных проводили при помощи дисперсионного анализа (ANOVA). Для множественных сравнений использовали безопасный критерий

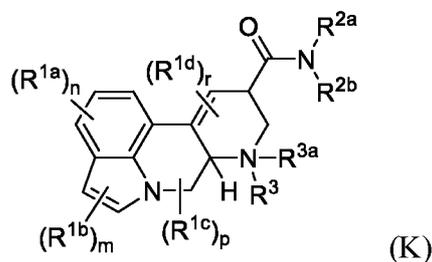
наименьшей значимой разницы Фишера. Значение $p \leq 0,05$ рассматривали как значимое. Использовали программное обеспечение StatView 5.0, разработанное в SAS Institut.

5 [0240] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению улучшает профиль роста нейрита. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению увеличивает среднюю длину нейрита по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению увеличивает число ветвлений нейрита по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению значительно увеличивает количество новых нейритов и/или среднюю
10 длину нейрита, и/или общую длину дендритных разветвлений по сравнению с контролем.

[0241] Несмотря на то, что приведенное выше изобретение было достаточно подробно описано в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные изменения и модификации
15 могут быть реализованы на практике в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, содержание каждого справочного материала, приведенного в настоящем документе, включено посредством ссылки во всей полноте так же, как и в случае, если бы каждый документ был включено по отдельности посредством ссылки. Если имеется противоречие между настоящей заявкой и справочным материалом, то
20 предпочтение должно быть отдано настоящей заявке.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (К):



5 где:

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, $-NO_2$ или $-CN$;

10 в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних атомах в кольце объединены с образованием C_{4-8} циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S;

15 каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси;

в качестве альтернативы, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S;

20 R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси;

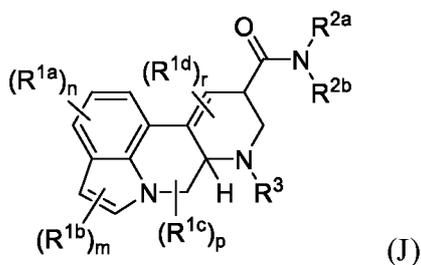
R^{3a} отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкил;

в качестве альтернативы, R^3 и R^{3a} объединены с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S;

каждый нижний индекс m и p независимо равен от 0 до 2; и

каждый нижний индекс n и r независимо равен от 0 до 3.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (J):



5

где:

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, $-NO_2$ или $-CN$;

10

в качестве альтернативы, две группы R^{1a} при соседних атомах в кольце объединены с образованием C_{4-8} циклоалкила или 4-8-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N , O или S ;

15

каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси;

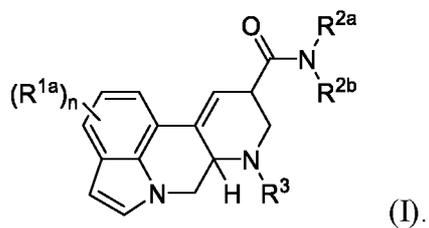
20

R^3 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси;

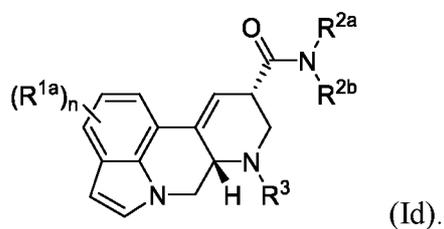
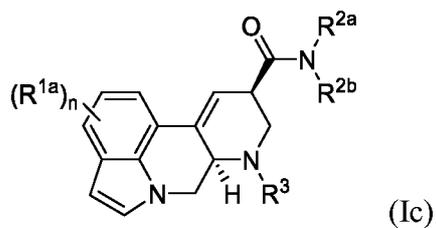
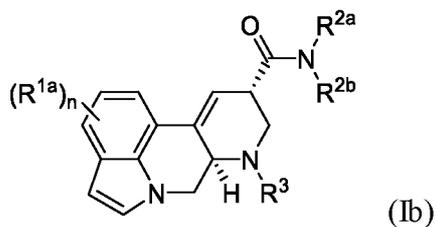
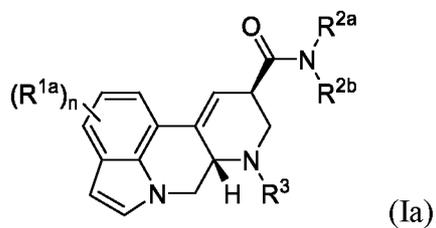
каждый нижний индекс m и p независимо равен от 0 до 2; и

каждый нижний индекс n и r независимо равен от 0 до 3.

3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (I):

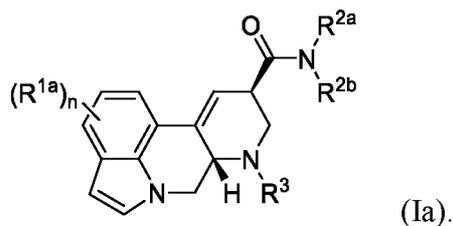


4. Соединение по любому из пп. 1 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic) или формулы (Id):

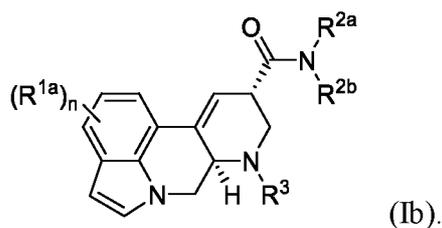


10

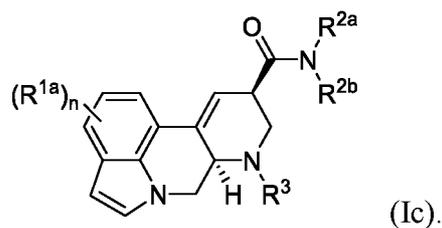
5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ia)



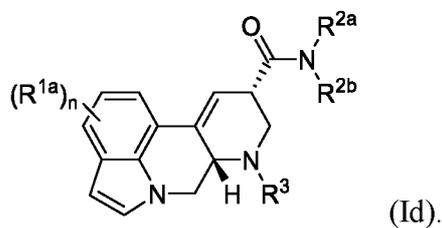
6. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ib)



5 7. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ic)



8. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Id)



9. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или галоген.

10 10. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкоксиалкил или C_{1-6} галогеналкил.

5 12. Соединение по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

10 14. Соединение по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой этил.

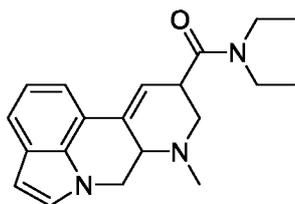
15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

15 16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

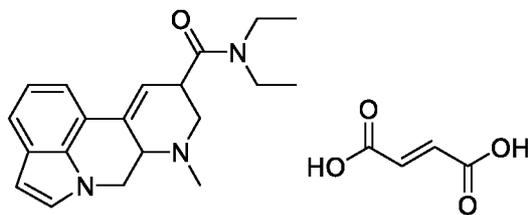
17. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

20 18. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 0.

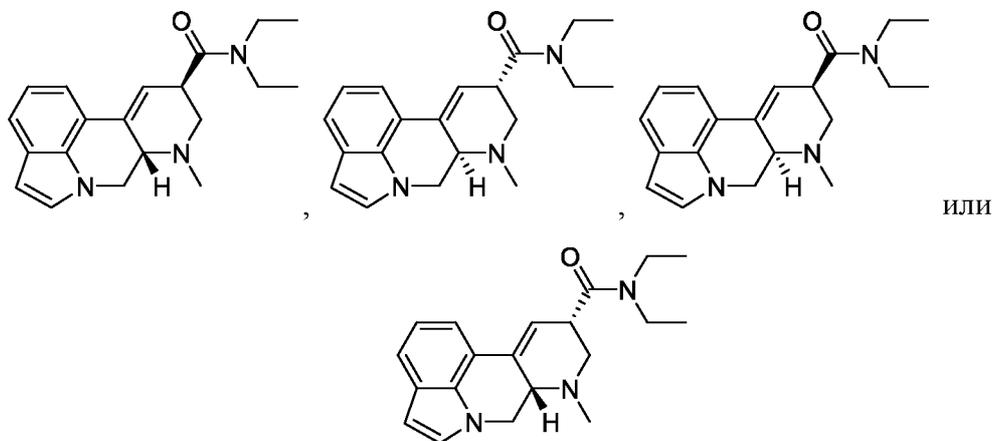
19. Соединение по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



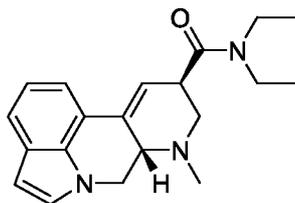
20. Соединение по любому из пп. 1-19, имеющее следующую структуру:



21. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:

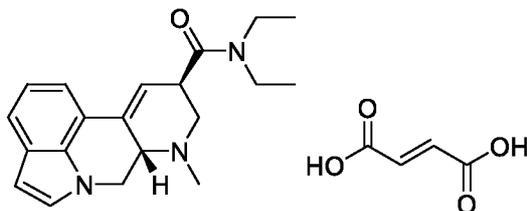


22. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:

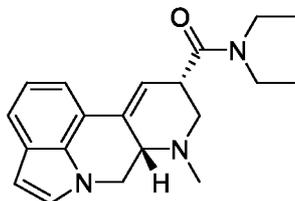


10

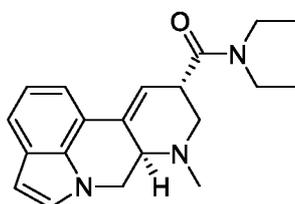
23. Соединение по любому из пп. 1-19, имеющее следующую структуру:



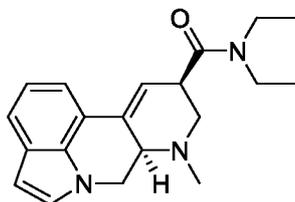
24. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



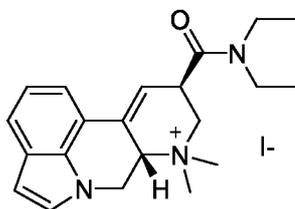
5 25. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



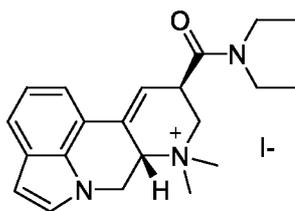
26. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



10 27. Соединение по п. 1, имеющее следующую структуру:



28. Кристаллическое соединение йодид (7a*S*,10*R*)-10-(диэтилкарбамоил)-8,8-диметил-7*a*,8,9,10-тетрагидро-7*H*-индоло[7,1-*fg*][1,7]нафтиридин-8-ия, имеющее следующую структуру:



характеризующуюся параметрами элементарной ячейки $a = 7,0716(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$,
 $b = 14,4326(12) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 23,0876(19) \text{ \AA}$ и $\gamma = 90^\circ$.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически
 5 эффективное количество соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически
 приемлемой соли.

30. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту,
 нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по
 10 любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли с обеспечением лечения
 заболевания.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание
 представляет собой нейропсихиатрическое заболевание.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное
 нейропсихиатрическое заболевание представляет собой шизофрению.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное
 15 нейропсихиатрическое заболевание представляет собой биполярное расстройство.

34. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание
 представляет собой депрессию.

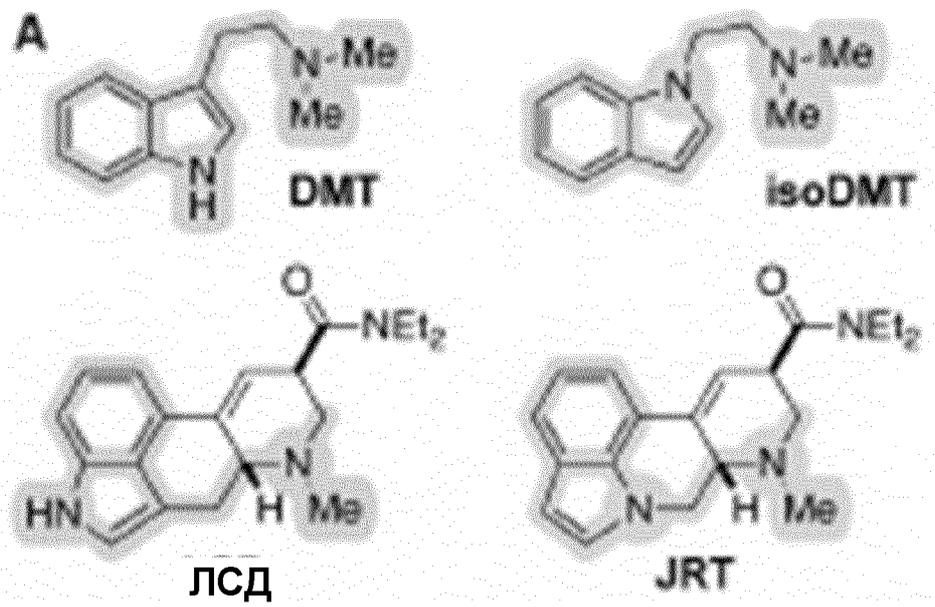
35. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание
 20 представляет собой нейродегенеративное заболевание.

36. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание
 представляет собой болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона.

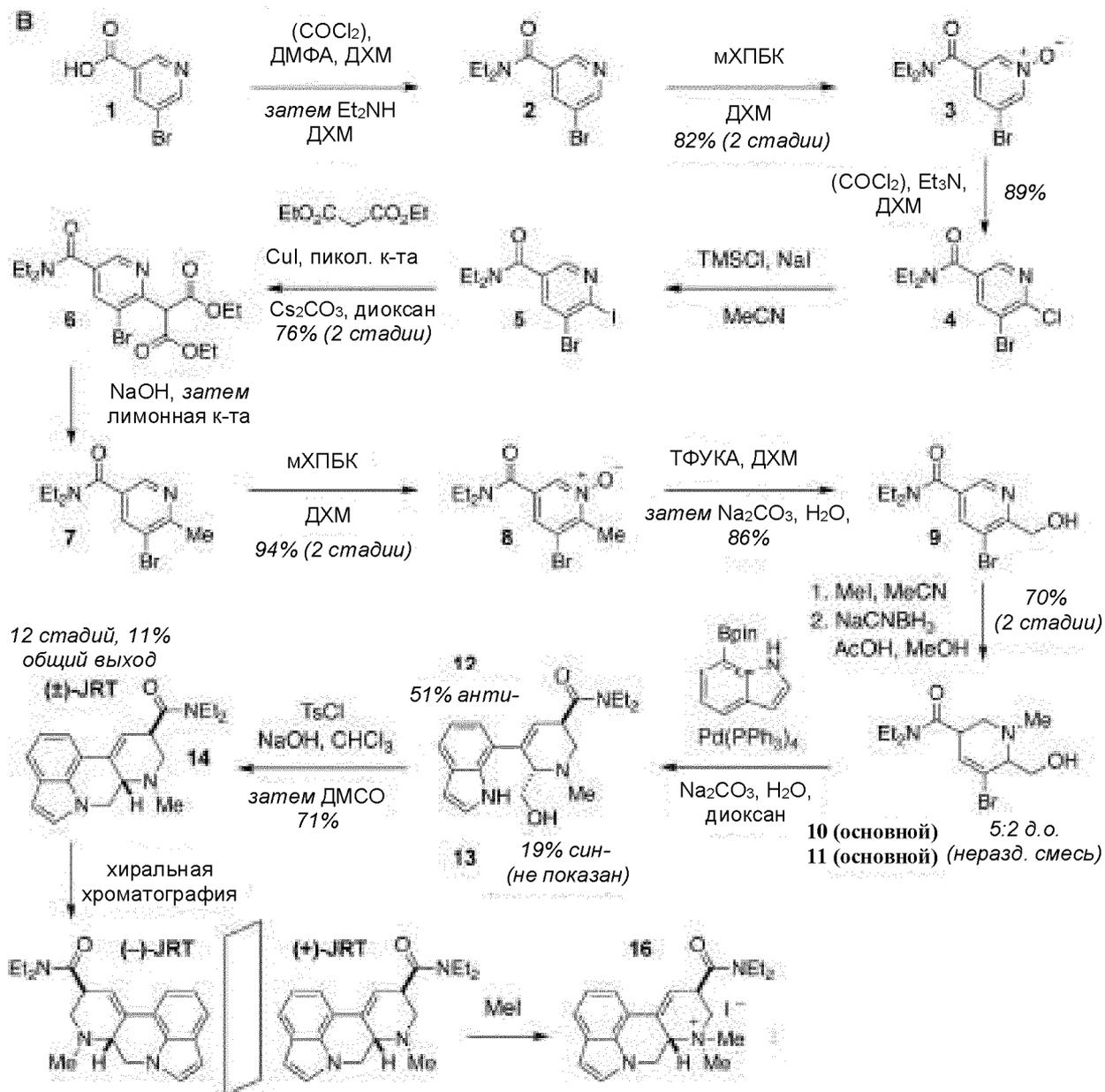
37. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание
 представляет собой болезнь Альцгеймера.

38. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.
39. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой головные боли.
- 5 40. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой мигреневые боли.
41. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой кластерные головные боли.
- 10 42. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой зависимость.
43. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.
44. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой расстройство, связанное с употреблением алкоголя.
- 15 45. Способ повышения нейронной пластичности, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности нервной клетки, где соединение обеспечивает максимальное количество дендритных пересечений, увеличенное более чем в 1,0 раза согласно анализу Шолла.
- 20 46. Способ повышения нейронной пластичности и увеличения плотности дендритных шипиков, при этом способ включает приведение нервной клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью в количестве, достаточном для повышения нейронной пластичности и увеличения
- 25 плотности дендритных шипиков в нервной клетке.

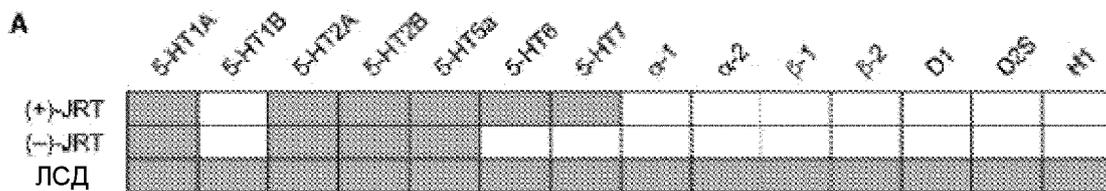
Фиг. 1



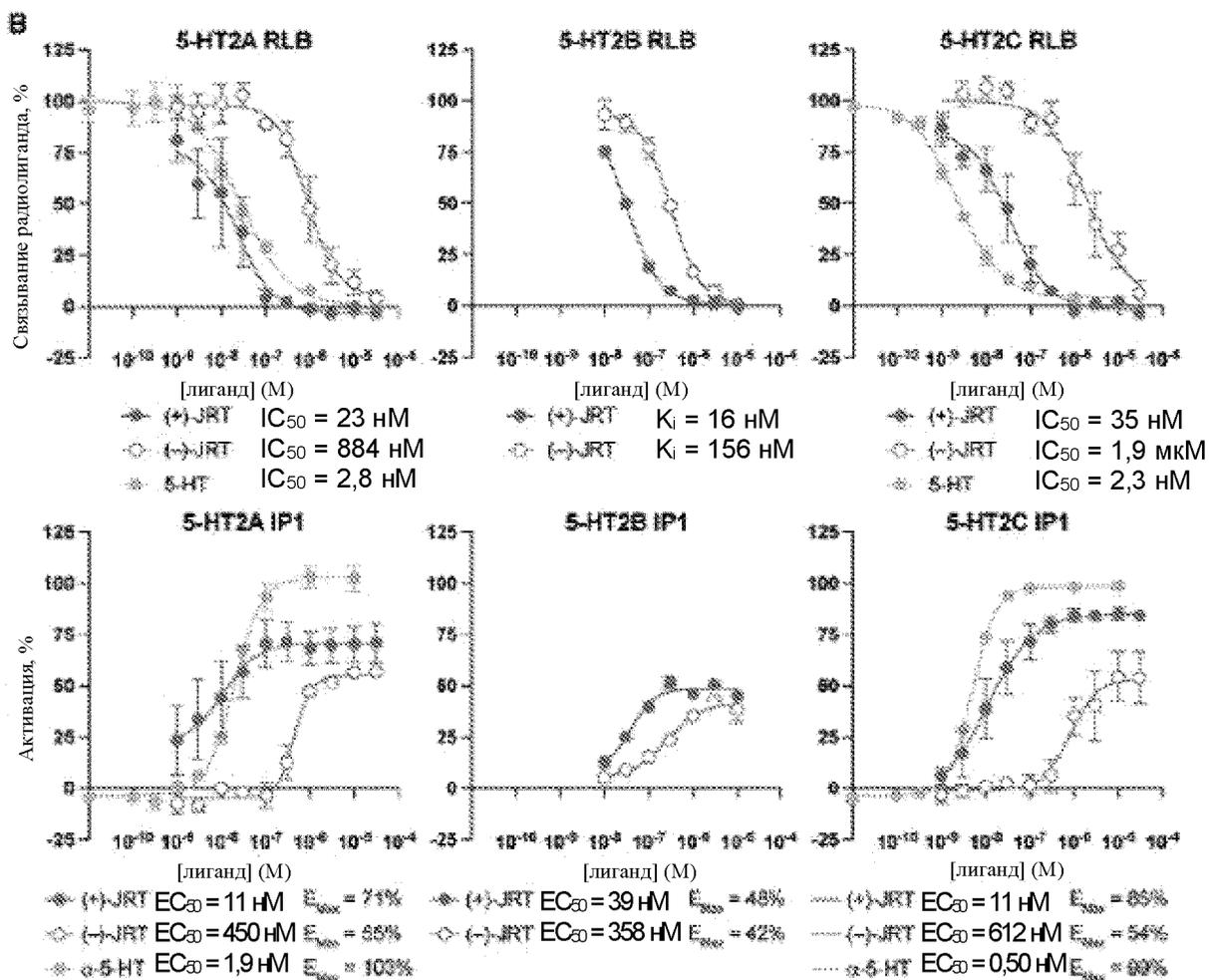
Фиг. 2



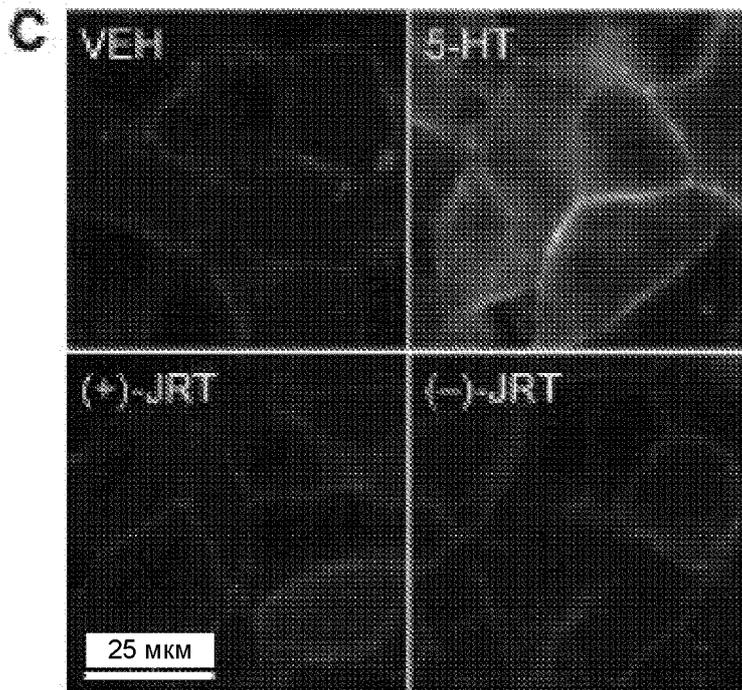
Фиг. 3А



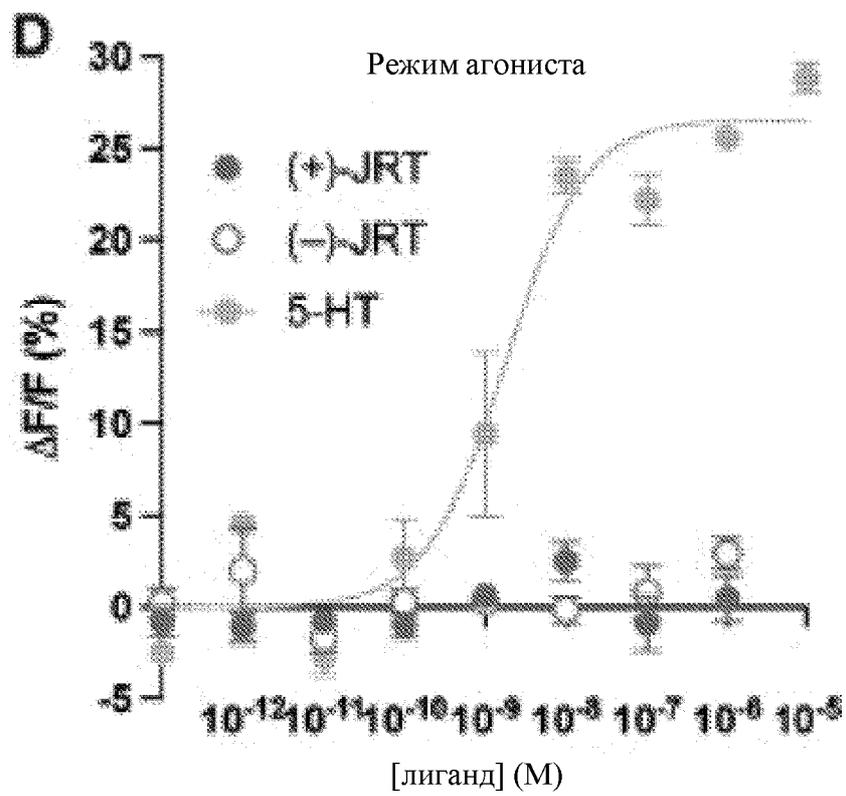
Фиг. 3В



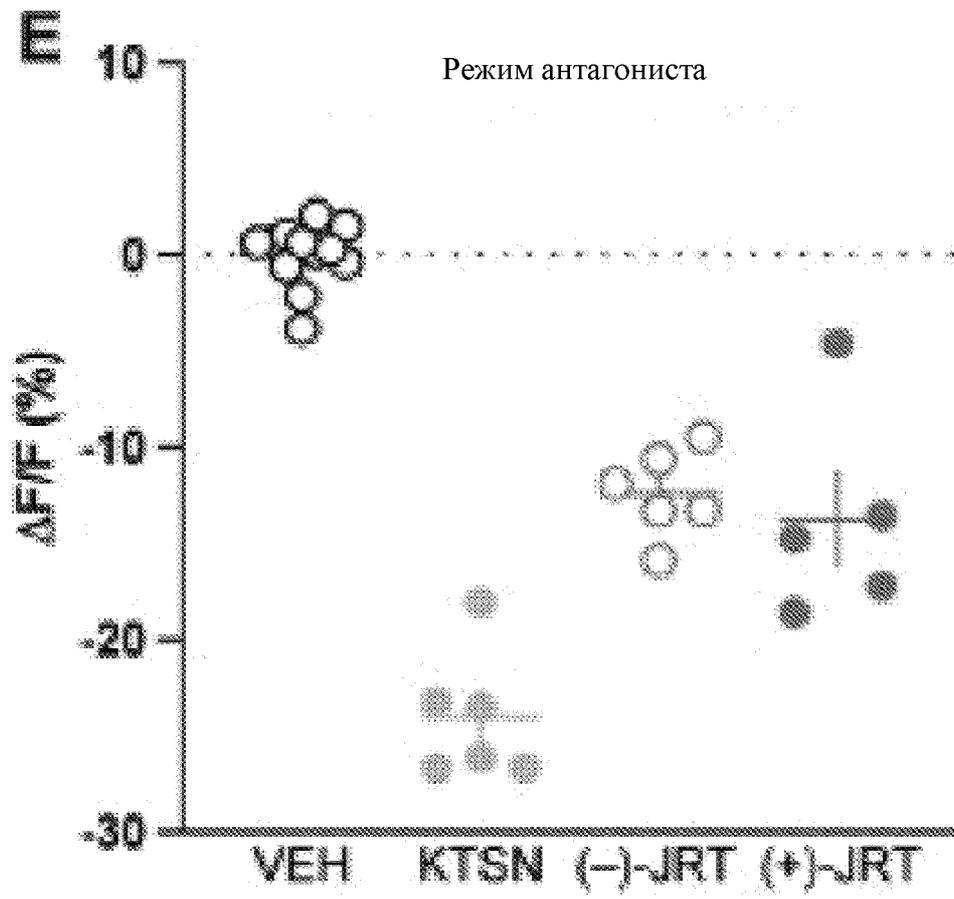
Фиг. 3С



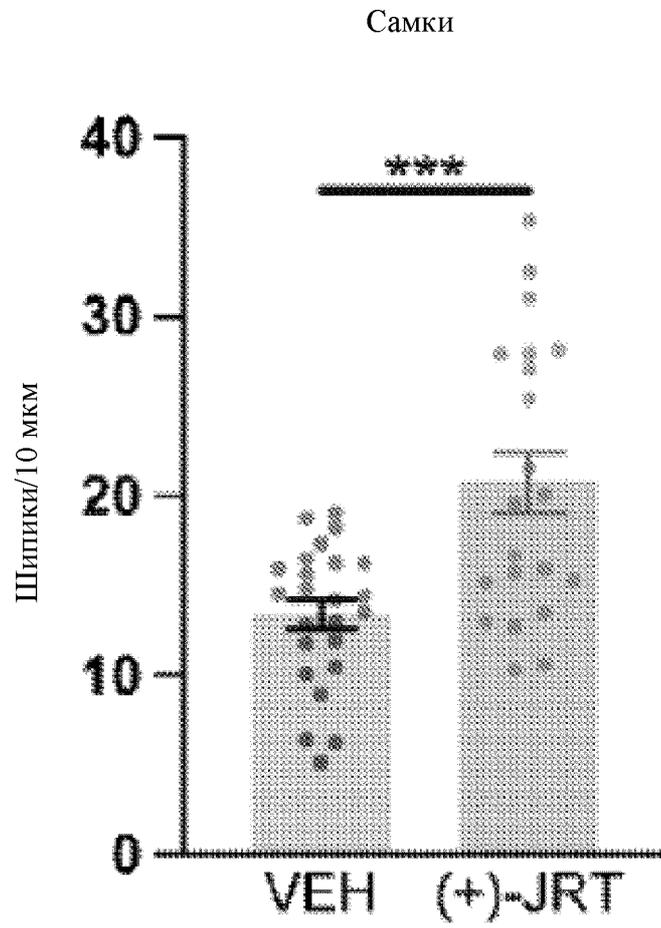
Фиг. 3D



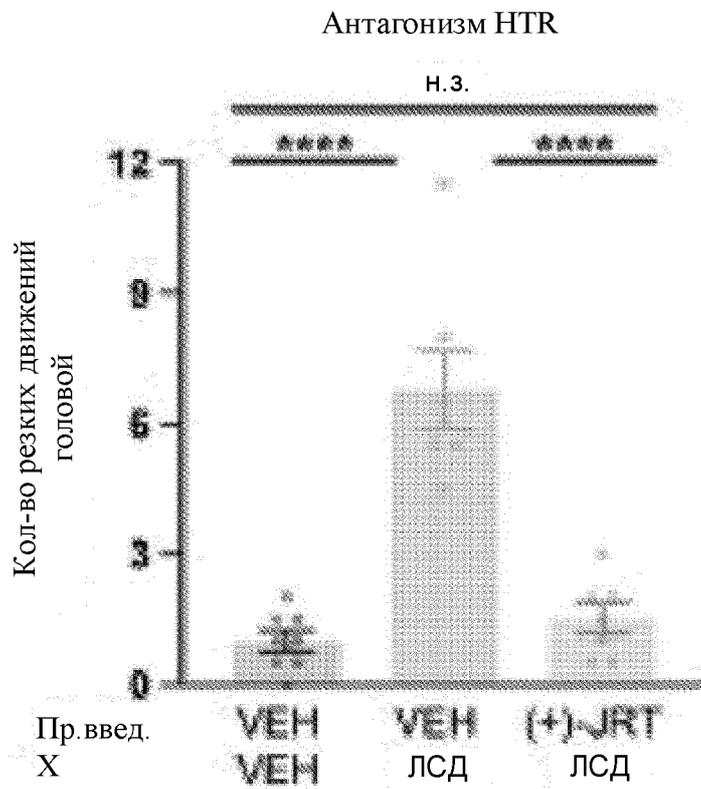
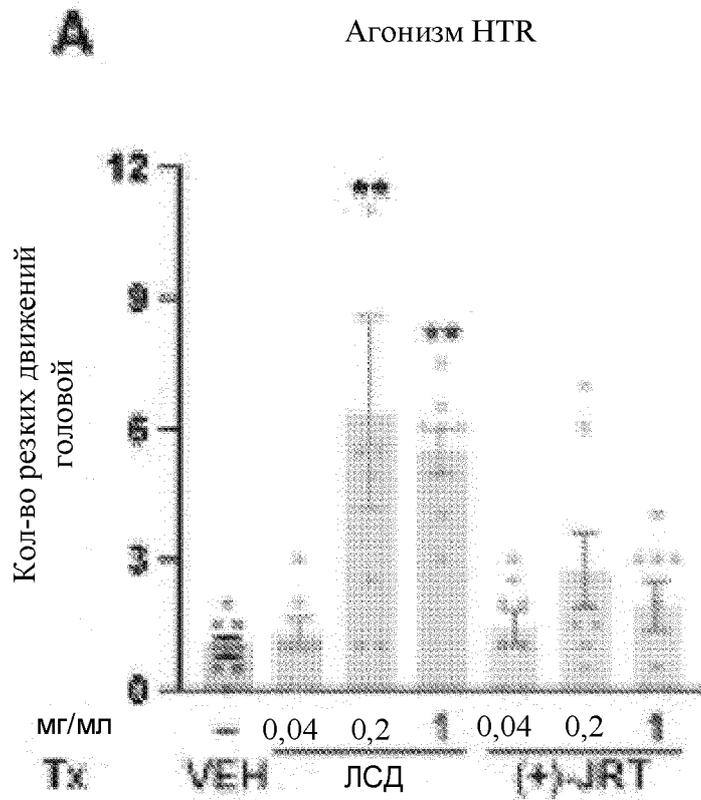
Фиг. 3Е



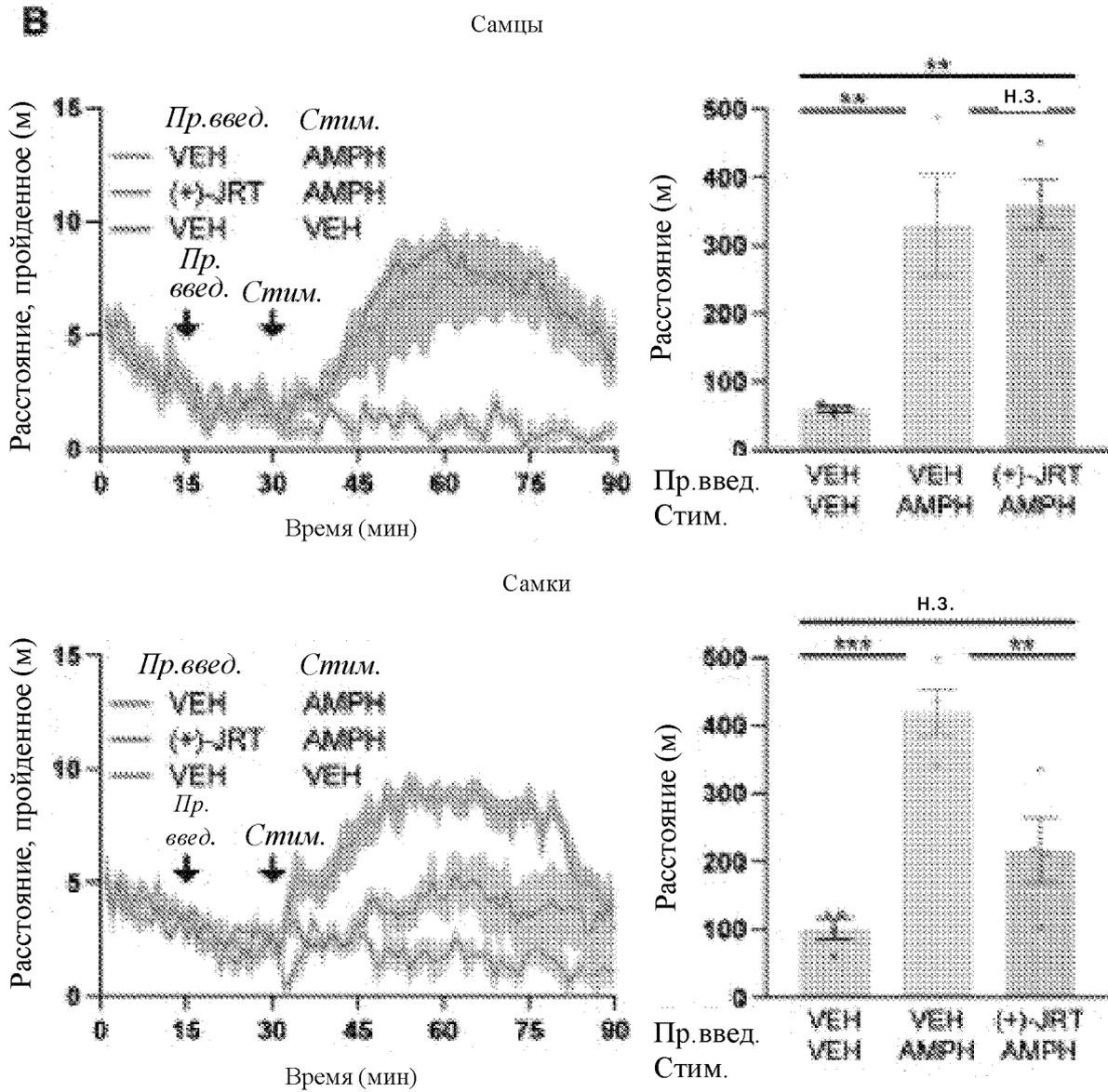
Фиг. 4



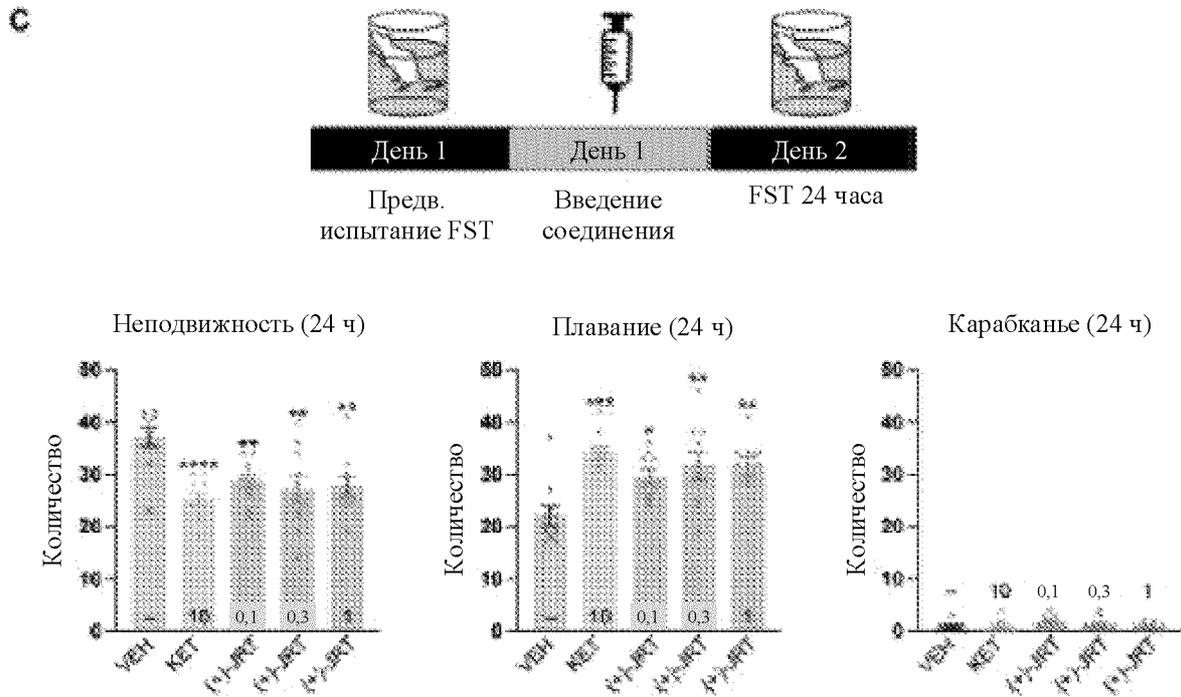
Фиг. 5А



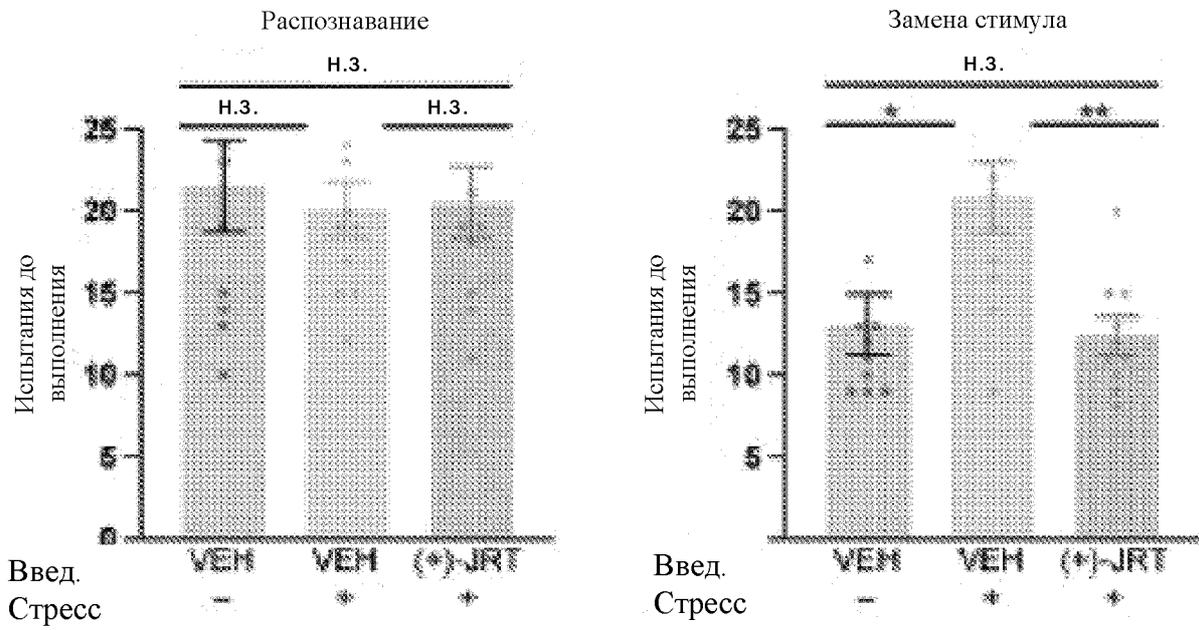
Фиг. 5В



Фиг. 5С



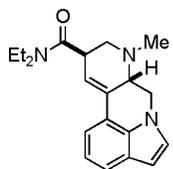
Фиг. 5D



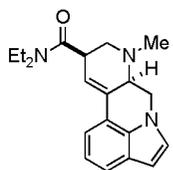
Фиг. 6

Название исследуемого вещества	(-)-JRT	(+)-JRT
5-HT1A (ч) (агонистический радиолиганд)	59	91
5-HT1B (ч) (антагонистический радиолиганд)	0	28
5-HT2A (ч) (антагонистический радиолиганд)	88	99
5-HT2B (ч) (агонистический радиолиганд)	97	101
5-HT3 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-4	-7
5-HT5a (ч) (агонистический радиолиганд)	70	96
5-HT6 (ч) (агонистический радиолиганд)	39	83
5-HT7 (ч) (агонистический радиолиганд)	25	84
A1 (ч) (антагонистический радиолиганд)	10	18
A2A (ч) (агонистический радиолиганд)	-6	-15
A3 (ч) (агонистический радиолиганд)	14	13
альфа 1 (неселективный) (антагонистический радиолиганд)	5	11
альфа-2 (неселективный) (антагонистический радиолиганд)	0	-6
AT1 (ч) (антагонистический радиолиганд)	0	-4
B2 (ч) (агонистический радиолиганд)	-11	-6
бета 1 (ч) (агонистический радиолиганд)	-3	0
бета 2 (ч) (антагонистический радиолиганд)	1	-6
BZD (центральный) (агонистический радиолиганд)	-6	-11
Канал Ca ²⁺ (L-типа, сайт связывания с верапамилом) (фенилалкиламин) (антагонистический радиолиганд)	2	13
CB1 (ч) (агонистический радиолиганд)	3	-1
ССК1 (ССКА) (ч) (агонистический радиолиганд)	21	6
ССР1 (ч) (агонистический радиолиганд)	-5	-3
С1-канал (GABA-зависимый) (антагонистический радиолиганд)	6	6
CXCR2 (IL-8B) (ч) (агонистический радиолиганд)	-1	-7
D1 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-1	27
D2S (ч) (антагонистический радиолиганд)	-3	4
дельта (DOP) (ч) (агонистический радиолиганд)	4	-3
EP4 (ч) (агонистический радиолиганд))	1	-1
ETA (ч) (агонистический радиолиганд)	12	12
GABA (неселективный) (агонистический радиолиганд)	3	-4
GAL2 (ч) (агонистический радиолиганд)	1	5
H1 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-4	-11
H2 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-4	-4
каппа (ч) (KOP) (агонистический радиолиганд)	10	7
Канал KV (антагонистический радиолиганд)	6	3
M1 (ч) (антагонистический радиолиганд)	0	-4
M2 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-3	-1
M3 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-7	4
MC4 (ч) (агонистический радиолиганд)	5	5
MT1 (ML1A) (h) (агонистический радиолиганд)	25	21
мю (MOP) (ч) (агонистический радиолиганд)	-2	-8
Na ⁺ канал (сайт 2) (антагонистический радиолиганд)	4	-17
NK2 (ч) (агонистический радиолиганд)	67	39
NK3 (ч) (антагонистический радиолиганд)	-27	-20
NOP (ORL1) (ч) (агонистический радиолиганд)	-18	-24
NTS1 (NT1) (ч) (агонистический радиолиганд)	9	-7
Канал SKCa (антагонистический радиолиганд)	-1	-5
sst (неселективный) (агонистический радиолиганд)	-9	-15
Транспортер: 5-HT (ч) (антагонистический радиолиганд)	-14	-9
Транспортер: DA (ч) (антагонистический радиолиганд)	10	4
Транспортер: NET (ч) (антагонистический радиолиганд)	-6	-4
V1a (ч) (агонистический радиолиганд)	7	10
VPAC1 (VIP1) (ч) (агонистический радиолиганд)	-4	-2
Y1 (ч) (агонистический радиолиганд)	8	5
Y2 (ч) (агонистический радиолиганд)	1	-1

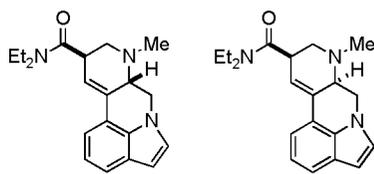
Фиг. 7



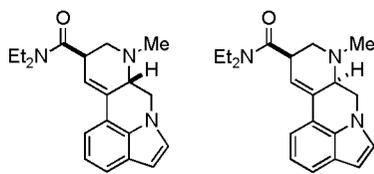
Чистое соединение 14



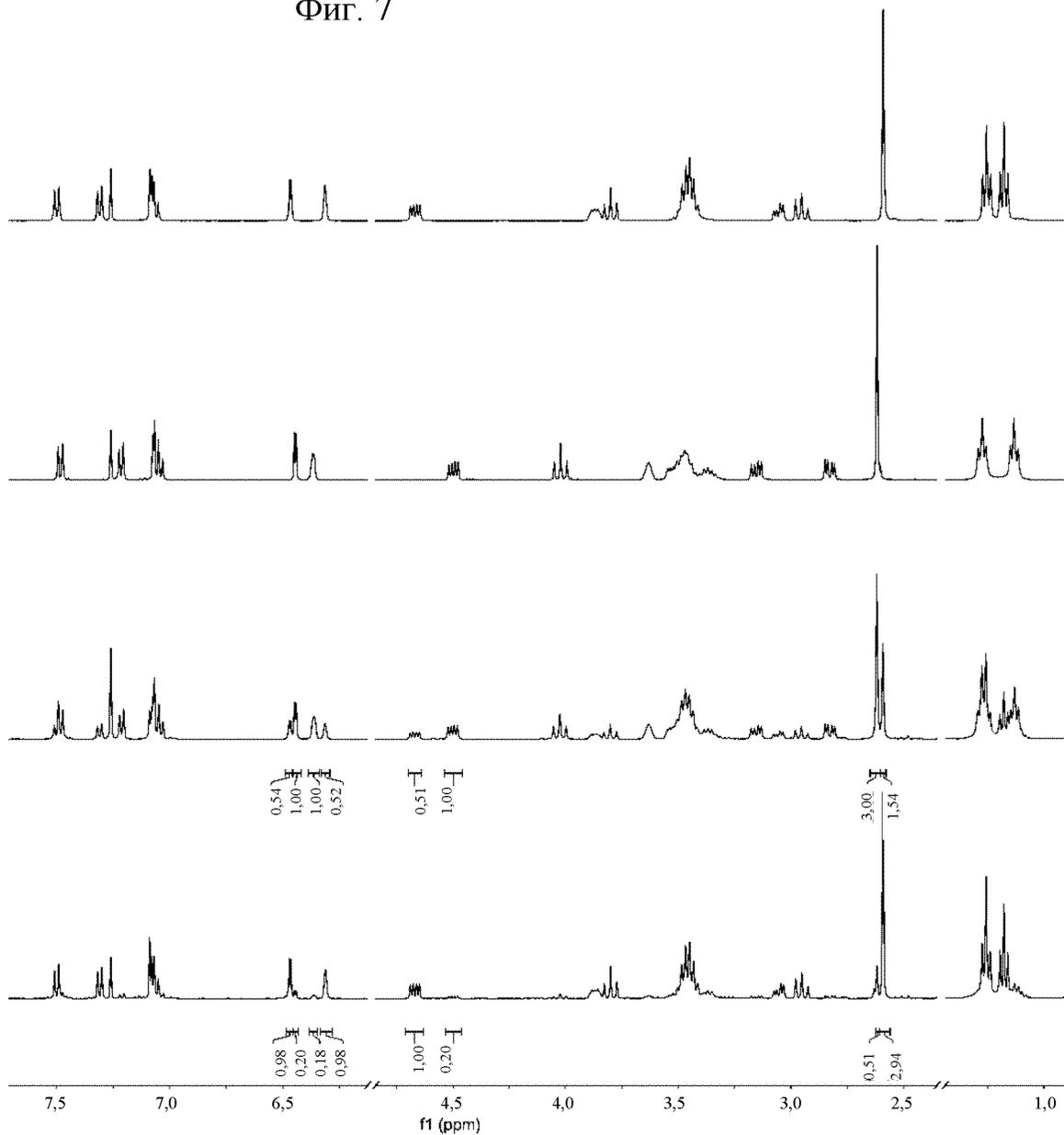
Чистое соединение 15



14 [1:2] 15
До эпимеризации



14 [5:1] 15
После эпимеризации



Фиг. 8

Объем пробы : 15 мкл
 Имя файла с данными : 01042021B1.lcd
 Имя файла с методикой : CHIRAL-MET-850-1.0mL.lcm
 Имя файла с отчетом : Default.lcr
 Данные получены : 01-04-2021 15:50:44
 Описание : КОЛОНКА: CHIRAL PAK IC (250 мм X 4,6 мм, 5 мкм)
 Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА в н-гексане
 Подвижная фаза В: IPA
A:B:50:50
 Расход: 1,0 мл/мин

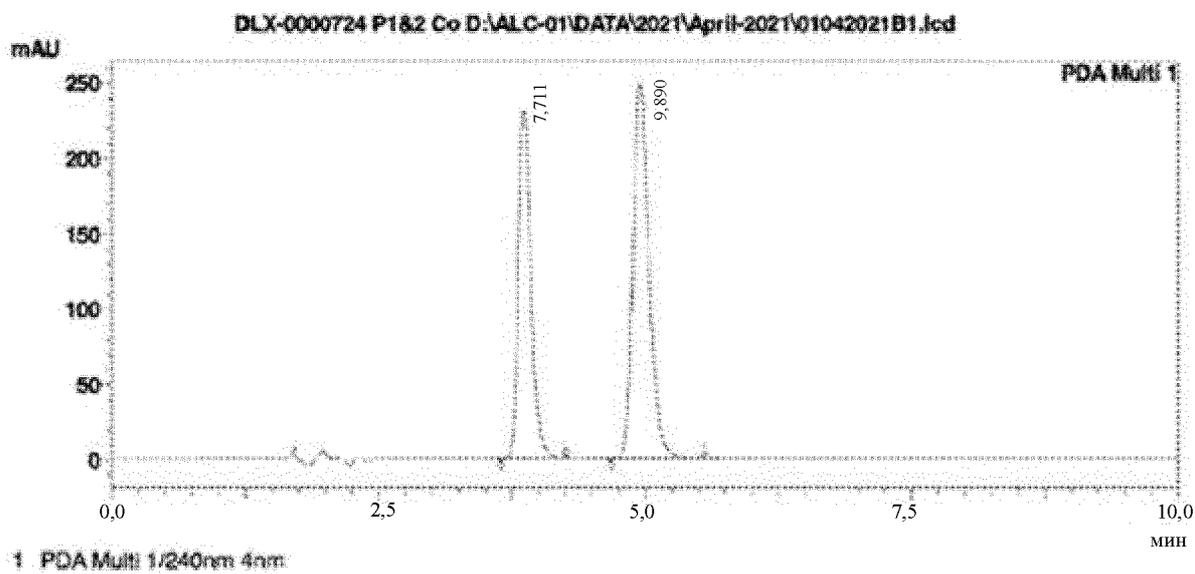


Таблица пиков

PDA Ch1 240nm 4nm				
№ пика	Вр. удерж.	Площадь	Высота	Площадь. %
1	7.711	3788998	231995	42,180
2	9.890	5193924	249782	57,820
Всего		8982922	481778	100,000

Фиг. 9

Объем пробы : 15 мкл
 Имя файла с данными : 01042021B2.lcd
 Имя файла с методикой : CHIRAL-MET-B50-1.0mL.lcm
 Имя файла с отчетом : Default.lcr
 Данные получены : 01-04-2021 16:16:22
 Описание : КОЛОНКА: CHIRAL PAK IC (250 мм X 4,6 мм, 5 мкм)
 Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА в н-гексане
 Подвижная фаза В: ПА
A:B:50:50
 Расход: 1,0 мл/мин

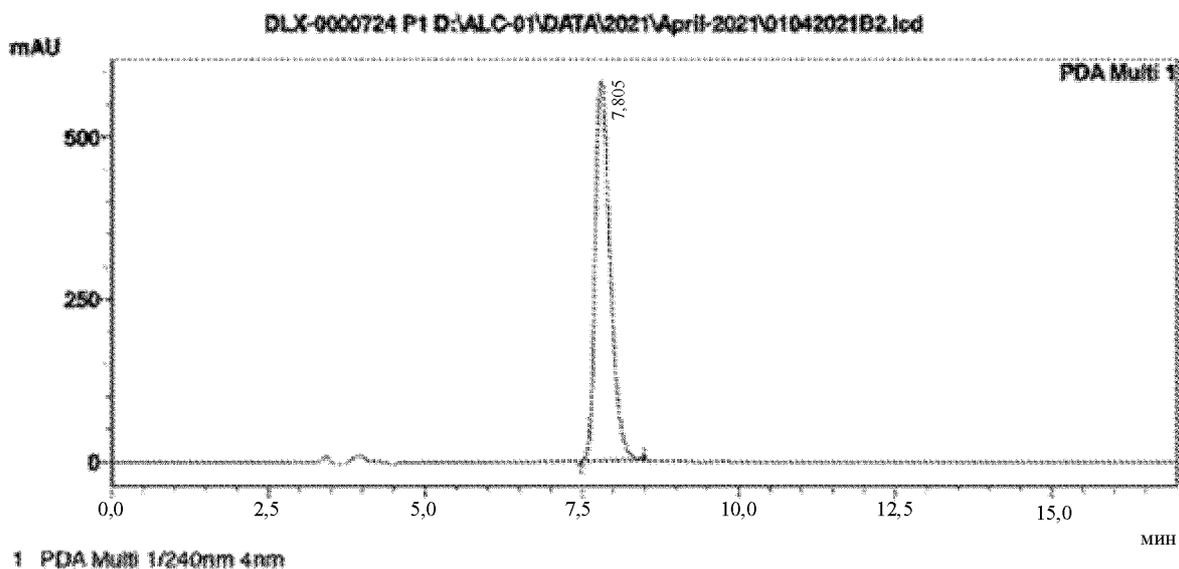


Таблица пиков

PDA Cb1 240nm 4nm				
№ пика	Вр. удерж.	Площадь	Высота	Площадь, %
1	7.805	9642643	582879	100.00
Всего		9642643	582879	100.00

Фиг. 10

Объем пробы : 10 мкл
 Имя файла с данными : 01042021B3.lcd
 Имя файла с методикой : CHIRAL-MET-B50-1.0mL.icm
 Имя файла с отчетом : Default.icr
 Данные получены : 01-04-2021 16:34:43
 Описание : КОЛОНКА: CHIRAL PAK IC (250 мм X 4,6 мм, 5 мкм)
 Подвижная фаза А: 0,1% ДЭА в н-гексане
 Подвижная фаза В: IPA
A:B:50:50
 Расход: 1,0 мл/мин

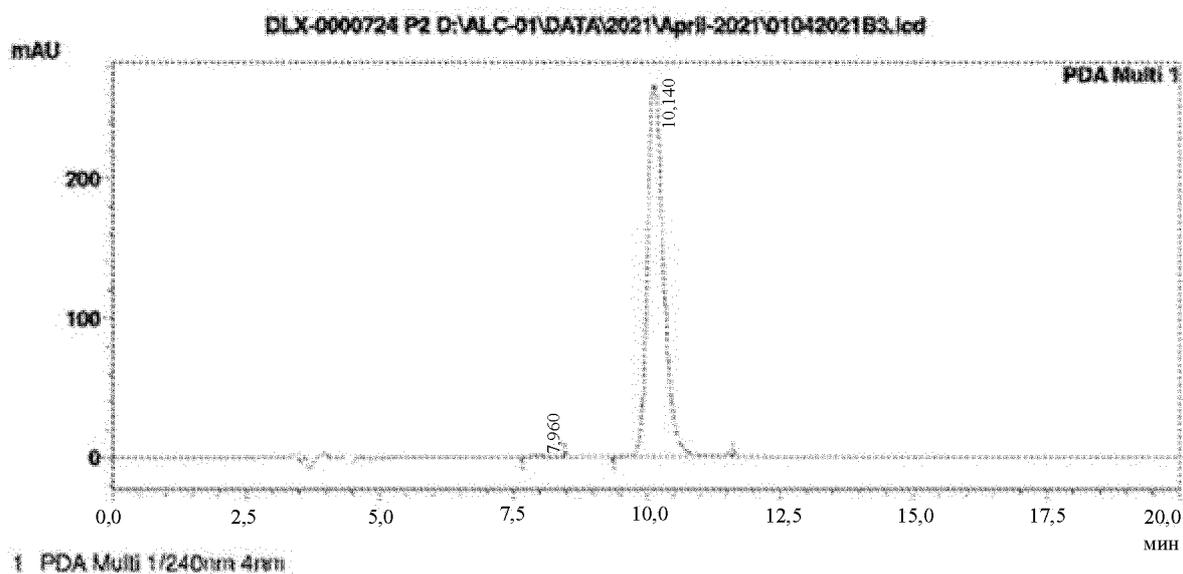


Таблица пиков

PDA Ch1 240nm 4nm				
№ пика	Вр. удерж.	Площадь	Высота	Площадь, %
1	7,960	31705	1915	0,561
2	10,140	5619691	267077	99,439
Всего		5651396	268993	100,00

Фиг. 11

