

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491537** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.04

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.14

(54) **ФЕНОКСИ И БЕНЗИЛОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПСИХОПЛАСТОГЕНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/290,036; 63/387,222**

(32) **2021.12.15; 2022.12.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/052870**

(87) **WO 2023/114313 2023.06.22**

(71) Заявитель:
ДЕЛИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Пауэлл Ноэл Аарон, Читил Майлан
(US)

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

(57) В настоящем документе раскрыты соединения, композиции и способы стимулирования роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов с помощью соединений и композиций, раскрытых в настоящем документе. Также описаны способы лечения заболеваний или расстройств, которые опосредованы потерей синаптической связи и/или пластичности, таких как неврологические заболевания и расстройства, с помощью фенокси- или бензилокси-замещенных психопластогенов.

202491537
A1

202491537

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581460EA/032

ФЕНОКСИ И БЕНЗИЛОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПСИХОПЛАСТОГЕНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 63/387222, поданной 13 декабря 2022 г., и предварительной заявке на патент США No. 63/290036, поданной 15 декабря 2021 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область изобретения

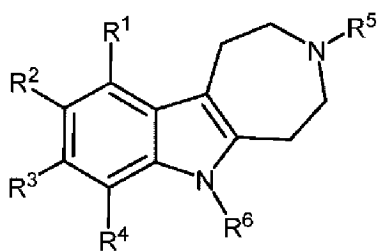
В настоящем документе описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или расстройств, при которых будет полезно стимулировать рост нейронов и/или улучшать структуру нейронов.

Предшествующий уровень техники

Изменение синаптической связи и пластичности наблюдалось в мозге людей с неврологическими заболеваниями и расстройствами. Психопластогены способствуют росту нейронов и улучшают архитектуру нейронов посредством механизмов, включающих активацию рецепторов AMPA, киназы рецептора тропомиозина В (TrkB) и мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Модуляторы этих биологических мишеней, такие как, например, кетамин, скополамин, N,N-диметилтриптамин (DMT) и рапастигел, продемонстрировали психопластогенные свойства. Например, кетамин способен исправить пагубные изменения в структуре нейронов, связанные с неврологическими заболеваниями и расстройствами. К таким структурным изменениям относятся, например, потеря дендритных шипиков и синапсов в префронтальной коре (PFC), а также уменьшение сложности дендритных разветвлений. Более того, пирамидальные нейроны PFC демонстрируют нисходящий контроль над областями мозга, контролирующими мотивацию, страх и вознаграждение. Психоделические психопластогены продемонстрировали в клинике антидепрессивные, анксиолитические и антиаддиктивные эффекты.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I)

где:

- каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным;

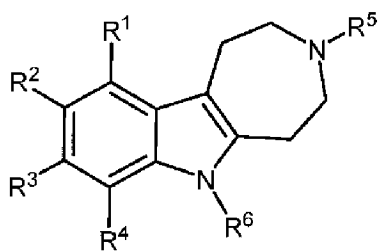
при условии, что

(i) когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси;

(ii) когда R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^1 не является фенокси; и

(iii) когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 представляют собой каждый водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II)

где:

- R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным, или R^1 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

- R^2 представляет собой водород;

- каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где (i) по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой арилокси или арилалкилокси, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) R^1 представляет собой замещенный арилокси или необязательно замещенный арилалкилокси.

В одном варианте осуществления, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли получены для введения млекопитающим путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, дермального введения или офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

В одном варианте осуществления, в настоящем документе описан способ стимулирования роста нейронов у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

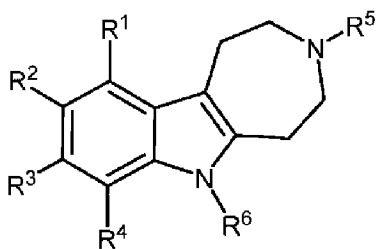
В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ улучшения структуры нейронов, включающий введение млекопитающему соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ модуляции активности рецептора 5-гидрокситриптамина рецептора 2A (5-HT_{2A}) у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения, представленного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего, опосредованного действием 5-гидрокситриптамина (5-HT) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-HT_{2A}), включающий введение млекопитающему соединения, представленного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления, описанный в настоящем документе способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего, опосредованного потерей синаптической связи, пластичности или их комбинацией, включающий введение млекопитающему соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство является неврологическим заболеванием или расстройством.

В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ лечения неврологического заболевания или расстройства у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему соединения, представленного структурой (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



Формула (I)

где:

- каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным;

при условии, что

(i) когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси;

(ii) когда R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^1 не является фенокси; и

(iii) когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 каждый представляет собой водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное, нейропсихиатрическое заболевание или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или

расстройство представляет собой травму.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из тревожного расстройства, расстройства настроения, психотического расстройства, расстройства личности, расстройства пищевого поведения, расстройства сна, сексуального расстройства, расстройства контроля над побуждениями, расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, диссоциативного расстройства, когнитивного расстройства, нарушения развития и симулятивного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В любом из вышеупомянутых аспектов есть дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции.

В любом из вышеупомянутых аспектов есть дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему один раз в день или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят по непрерывной схеме дозирования. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят по схеме непрерывного ежедневного введения.

Предоставлены готовые изделия, которые включают упаковочный материал, состав внутри упаковочного материала (например, состав, подходящий для местного применения) и этикетку, на которой указано, что соединение или композиция, или фармацевтически приемлемая соль или сольват этого соединения используется для стимулирования роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов, или для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства, которые связаны со стимулированием роста нейронов и/или улучшением структуры нейронов.

Другие объекты, особенности и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках существа и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области из этого подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает негаллюциногенные соединения, полезные для лечения различных неврологических заболеваний и расстройств, а также для

повышения нейрональной пластичности.

Психоделические соединения способствуют структурной и функциональной нейрональной пластичности в ключевых контурах, вызывают терапевтические ответы при различных нервно-психиатрических расстройствах и оказывают благоприятные неврологические эффекты, которые могут длиться в течение нескольких месяцев после однократного приема. Соединения, способные модифицировать нейронные сети, контролирующие мотивацию, тревогу и поведение, направленное на поиск психоактивных веществ, потенциально могут использоваться для лечения неврологических заболеваний и расстройств, опосредованных потерей синаптической связи и/или пластичности. Более того, такие соединения, вероятно, будут оказывать устойчивые терапевтические эффекты, например, благодаря возможности воздействовать на патологические изменения в сетях.

В некоторых вариантах осуществления антагонисты 5-HT_{2A} устраняют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с агонистической активностью 5-HT_{2A}, например, DMT, LSD и DOI, демонстрируя корреляцию агонизма 5-HT_{2A} и стимулирование нейронной пластичности (Ly et al., 2018; Dunlap et al., 2020). Однако галлюциногенный и диссоциативный потенциал таких соединений ограничивает использование этих соединений в клинике неврологических заболеваний, таких как, например, нервно-психиатрические заболевания (Ly et al., 2018).

Кроме того, негаллюциногенные аналоги психоделических соединений, такие как, например, лисурид и суматриптан, исследовались в качестве средств лечения различных неврологических заболеваний и расстройств, таких как, но не ограничиваясь ими, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) и головные боли (например, мигрень).

Некоторая терминология

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, приведенные ниже. Следует отметить, что, как они используются в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящей заявке использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описываемый предмет.

Используемый в настоящем документе термин, C₁-C_x включает C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x. Только в качестве примера группа, обозначенная как «C₁-C₄», указывает на то, что фрагмент содержит от одного до четырех атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера «C₁-C₄ алкил» указывает на то, что в алкильной группе содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из

метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

«Алкил» обычно относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, например, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅ алкил). Если не указано иное, алкил является насыщенным или ненасыщенным (например, алкенил, который включает по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод). Описания, представленные в настоящем документе, «алкила» предназначены для включения независимых упоминаний насыщенного «алкила», если не указано иное. Алкильные группы, описанные в настоящем документе, обычно являются одновалентными, но могут также быть двухвалентными (которые также могут быть описаны в настоящем документе как «алкиленовые» или «алкиленильные» группы). В некоторых вариантах осуществления алкил включает от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₃ алкил). В некоторых вариантах осуществления, алкил включает от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает один атом углерода (например, C₁ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C₅-C₁₅ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкил). В других вариантах осуществления алкил включает от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1 диметилэтила (трет-бутил), 1 пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Как правило, каждая алкильная группа является независимо замещенной или незамещенной. Каждое указание «алкила», представленное в настоящем документе, если не указано иное, включает конкретное и явное указание ненасыщенной «алкильной» группы. Аналогичным образом, если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^x, -SR^x, -OC(O)-R^x, -N(R^x)₂, -C(O)R^x, -C(O)OR^x, -C(O)N(R^x)₂, -N(R^x)C(O)OR^x, -OC(O)-N(R^x)₂, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)S(O)_tR^x (где t имеет значение 1 или 2), -S(O)_tOR^x (где t имеет значение 1 или 2), -S(O)_tR^x (где t имеет значение 1 или 2) и -S(O)_tN(R^x)₂ (где t имеет значение 1 или 2), где каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом),

фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа замещена одним или несколькими фтором.

“Алкиленовая” группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C₁-C₆алкилен. В других вариантах осуществления алкилен представляет собой C₁-C₄алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь является необязательно замещенной, как описано в настоящем документе для алкильных групп.

Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. В одном варианте осуществления алкенильная группа имеет формулу -C(R)=CR₂, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(CH₃)=CHCH₃ и -CH₂CH=CH₂.

Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. В одном варианте осуществления алкинильная группа имеет формулу -C≡C-R, где R относится к остальным частям алкинильной группы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃, -CH₂C≡CH.

Группа «алкокси» относится к группе (алкил)O-, где алкил имеет значение, как определено в настоящем документе.

Термин «алкиламин» относится к -NH(алкил) или -N(алкил)₂.

Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную систему π-электронов, содержащую 4n+2 π-электронов, где n представляет собой целое число. Термин «ароматический» включает как карбоциклические арильные («арил», например, фенил), так и гетероциклические

арильные (или «гетероарильные», или «гетероароматические») группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольца, которые имеют общие смежные пары атомов углерода).

Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие основу кольца, все представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин различает карбоциклические кольца от «гетероциклических» колец или «гетероциклов», в которых основное кольцо содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. В некоторых вариантах осуществления, карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остальной части молекулы через одинарную связь. Карбоциклил или циклоалкил является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или несколько двойных или тройных связей). Примеры насыщенных циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также называют «циклоалкенилом». Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил, и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, термин «карбоциклил» включает карбоциклические радикалы, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо 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 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 имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tR^x$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tOR^x$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$ (где t имеет значение 1 или 2), где каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно

замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), каждый R^y независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^z представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и от пяти до восемнадцати атомов углерода, при этом, по меньшей мере, одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой образуются арильные группы, включает, но не ограничивается этим, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, термин «арил» или префикс «ар-» (например, в «аралкил») означает включение арильных радикалов, независимо замещенных одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, независимо замещенного арила, независимо замещенного аралкила, независимо замещенного аралкенила, независимо замещенного аралкинила, независимо замещенного карбоциклила, независимо замещенного карбоциклилалкила, независимо замещенного гетероциклила, независимо замещенного гетероциклилалкила, независимо замещенного гетероарила, независимо 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 имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tR^x$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tOR^x$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$ (где t имеет значение 1 или 2), где каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом),

гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), каждый R^y независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^z представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

«Аралкил», «арил-алкил» или «арилалкил» относится к радикалу формулы $-R^z$ -арил, где R^z представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен, и тому подобное. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше, для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше, для арильной группы.

Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится у углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[3.3.0]октана, бицикло[4.3.0]нонана, цис-декалина, транс-декалина, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.2]нонана и бицикло[3.3.2]декана, адамантила, норборнила и декалинила. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» или «галогенид» означает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор.

Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомом фтора, такому как, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть фторалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше, для алкильной группы. В одном варианте осуществления фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в

которой один или несколько скелетных атомов углерода алкила заменены гетероатомом (с соответствующим количеством заместителей или валентностей - например, $-\text{CH}_2-$ может быть заменен на $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{O}-$). Например, каждый замещенный атом углерода независимо замещен гетероатомом, например, где углерод замещен азотом, кислородом, селеном или другим подходящим гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления каждый замещенный атом углерода независимо замещен кислородом, азотом (например, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$ или $-\text{N}(\text{арил})-$ или имеет другой заместитель, рассматриваемый в настоящем документе) или серой (например, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{=O})-$ или $-\text{S}(\text{=O})_2-$). В некоторых вариантах осуществления гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по гетероатому гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой или включает одну или несколько циклических групп. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил включает алкиламино, алкиламиноалкил, аминоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкилалкил, как определено в настоящем документе. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкильная группа является необязательно замещенной, как определено выше, для алкильной группы. В одном варианте осуществления, гетероалкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил.

«Гетероалкилен» относится к двухвалентной гетероалкильной группе, определенной выше, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы. Если не указано иное, гетероалкилен является необязательно замещенным, как определено выше для алкильной группы.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» обычно относятся к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(кольцах), где каждый гетероатом в кольце(кольцах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклильный радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклильный радикал является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные

связи С-С) или ненасыщенным (например, содержащим одну или несколько двойных или тройных связей в кольцевой системе). В некоторых вариантах осуществления гетероциклический радикал является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклический радикал является насыщенным и замещенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклический радикал является ненасыщенным. Гетероциклический радикал присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, имеющие от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы включают кольца, имеющие от 5 до 10 атомов в кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные 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-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, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы являются либо С-присоединенными (или С-связанными), либо N-присоединенными, где это возможно. В варианте осуществления группа, производная пиррола, включает как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы являются необязательно замещенными одним или двумя оксо(=O) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими. Если в

описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин «гетероциклил» включает гетероцикличные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенил, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного 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 имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tR^x$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^y-S(O)_tOR^x$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$ (где t имеет значение 1 или 2), где каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, 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 прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^z представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

«Гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы $-R^z$ -гетероциклил, где R^z представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

«Гетероциклилалкоксо» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^z$ -гетероциклил, где R^z представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкоксо-радикала является необязательно замещенной,

как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклилалкокси-радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероциклической группы.

Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиазолил, триазалил, пиазинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Бициклические гетероарилы включают индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атома O и 0-1 атома S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атома O и 0-1 атома S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой C₁-C₉ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉ гетероарил. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин «гетероарильный» включает гетероарильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенный аралкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенного 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 имеет значение 1 или 2), -R^y-S(O)_tR^x (где t имеет значение 1 или 2), -R^y-S(O)_tOR^x (где t имеет значение 1 или 2) и -R^y-S(O)_tN(R^x)₂ (где t имеет значение 1 или 2), где 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, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), алкилгалогенид (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклический алкилгалогенид (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклический алкилгалогенид (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, 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 прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^z представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

«Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R^z$ -гетероарил, где R^z представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

«Гетероарилалкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^z$ -гетероарил, где R^z представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси-радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

«Гетероциклоалкил» или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинон, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидропиранин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, пиперидин-2-он, пирролидин-2,5-дитион, пирролидин-2,5-дион, пирролидинон, имидазолидин, имидазолидин-2-он или тиазолидин-2-он. Термин «гетерополициклические» также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В одном варианте осуществления гетероциклоалкил представляет собой C_2-C_{10} гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления гетероциклоалкил представляет собой C_4-C_{10} гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атома S в кольце.

Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры. В одном варианте осуществления, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, указанная группа отсутствует, что позволяет образовать связь между остальными идентифицированными группами.

Термин “фрагмент” относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химическими фрагментами часто называют химические компоненты, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

В общем случае, каждая необязательно замещенная группа является независимо замещенной или незамещенной. Каждое указание необязательно замещенной группы, представленное в настоящем документе, если не указано иное, включает независимое и явное перечисление как незамещенной группы, так и замещенной группы (например, замещенной в некоторых вариантах осуществления и незамещенной в некоторых других вариантах осуществления). Если не указано иное, замещенная группа, представленная в настоящем документе (например, замещенный алкил), замещена одним или несколькими заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланила, $-OR^x$, $-SR^x$, $-OC(O)-R^x$, $-N(R^x)_2$, $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)OR^x$, $-OC(O)-N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)S(O)_tR^x$ (где t имеет значение 1 или 2), $-S(O)_tOR^x$ (где t имеет значение 1 или 2), $-S(O)_tR^x$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^x)_2$ (где t имеет значение 1 или 2), где каждый R^x независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом). В некоторых других вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{ алкил})$, $-C(=O)N(C_1-C_4\text{алкил})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{алкил})_2$, $C_1-C_4\text{алкила}$, $C_3-C_6\text{циклоалкила}$, $C_1-C_4\text{фторалкила}$, $C_1-C_4\text{гетероалкила}$, $C_1-C_4\text{ алкокси}$, $C_1-C_4\text{фторалкокси}$, $-SC_1-C_4\text{алкила}$, $-S(=O)C_1-C_4\text{алкила}$ и $-S(=O)_2C_1-C_4\text{алкила}$. В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления замещенные группы

замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклический или циклический) включает оксо (=O).

Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

Термин «модулировать», используемый в настоящем документе, означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, для усиления активности мишени, ингибирования активности мишени, ограничения активности мишени или продления активности мишени. В некоторых вариантах осуществления «модулировать» означает прямое или косвенное взаимодействие с мишенью с целью уменьшения или ингибирования активности рецептора. В некоторых вариантах осуществления модуляция представляет собой увеличение или уменьшение количества, качества или эффекта определенной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, а не ограничения, агонисты, частичные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы (например, положительный аллостерический модулятор) рецептора, связанного с G-белком (например, 5HT_{2A}), являются модуляторами рецептора.

Термин «модулятор», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой антагонист. Антагонисты рецепторов представляют собой ингибиторы активности рецепторов. Антагонисты имитируют лиганды, которые связываются с рецептором и предотвращают активацию рецептора природным лигандом. Предотвращение активации может иметь множество эффектов. Если связывание природного агониста с рецептором приводит к усилению клеточной функции, то антагонист, который связывает и блокирует этот рецептор, снижает функцию рецептора.

Термин «агонизм», используемый в настоящем документе, обычно относится к активации рецептора или фермента модулятором или агонистом с целью вызвать биологический ответ.

Термин «агонист», используемый в настоящем документе, обычно относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и активирует рецептор, вызывая биологический ответ. Исключительно в качестве примера, «агонист 5HT_{2A}» может использоваться для обозначения соединения, которое демонстрирует EC₅₀ по отношению к активности 5HT_{2A} не более примерно 100 мкМ. В некоторых вариантах осуществления термин «агонист» включает полные агонисты или частичные агонисты. «Полный агонист» относится к модулятору, который связывается с рецептором и активирует его с максимальным ответом, который агонист может вызвать на рецепторе.

«Частичный агонист» относится к модулятору, который связывается с данным рецептором и активирует его, но имеет частичную эффективность, то есть меньшую, чем максимальный ответ, на рецептор по сравнению с полным агонистом.

Термин «положительный аллостерический модулятор», используемый в настоящем документе, обычно относится к модулятору, который связывается с сайтом, отличным от ортостерического сайта связывания, и усиливает или увеличивает эффект агониста.

Термин «антагонизм», используемый в настоящем документе, обычно относится к инактивации рецептора или фермента модулятором или антагонистом. Например, антагонизм рецептора происходит, когда молекула связывается с рецептором и блокирует функцию рецептора.

Термин «антагонист» или «нейтральный антагонист», используемый в настоящем документе, обычно относится к модулятору, который связывается с рецептором или ферментом и блокирует биологический ответ. Антагонист может не обладать активностью в отсутствие агониста или обратного агониста, но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменений в биологическом ответе.

Термины «вводить», «введение», «применение» и т.п., используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области знакомы с методами введения, которые можно использовать с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводятся перорально.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение в биологической системе. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяется с использованием таких методов, как исследование с повышением дозы.

Термины «усиление» или «усиливать», используемые в настоящем документе, означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических

средств, термин «усиление» относится к способности усиливать или продлевать, либо по силе, либо по продолжительности, эффект других терапевтических средств на систему. «Количество, усиливающее эффект», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Термины «набор» и «изделие» используются как синонимы.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, любого представителя класса млекопитающих: человека, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и других видов обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. В одном варианте осуществления, млекопитающее представляет собой человека.

Термины «лечить», «лечение» или «терапия», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния профилактическим и/или терапевтическим путем.

Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем документе, обычно относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество вводится индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов и не взаимодействуя вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, обычно относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в сочетании с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного средства в сочетании с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, чем неионогенные соли, поэтому их можно использовать в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно

избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно манипулировать как одним из аспектов характера отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны. В настоящем документе предложены негаллюциногенные соединения, которые способствуют росту нейронов и/или улучшают структуру нейронов.

Термин «значительный» или «значительно», используемый в настоящем документе в отношении агонизма 5-НТ_{2А}, относится к соединению, способному обеспечивать агонизм рецептора 5-НТ_{2А} с ЕС₅₀ менее 10 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, обладают сравнимой аффинностью к рецепторам серотонина (например, 5НТ_{2А}) по сравнению с их галлюциногенными аналогами. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, обладают улучшенными физико-химическими свойствами в результате потери донора водородной связи, уменьшения общей площади полярной поверхности и улучшения показателей многопараметрической оптимизации центральной нервной системы (МРО). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны негаллюциногенные соединения, которые демонстрируют такой же терапевтический потенциал, как и галлюциногенные агонисты 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе негаллюциногенные соединения обладают лучшим терапевтическим потенциалом, чем галлюциногенные агонисты 5-НТ_{2А}, при неврологических заболеваниях.

Неврологические заболевания

Нейрональная пластичность и ее изменения объясняются многими неврологическими заболеваниями и расстройствами. Например, во время развития и во взрослом возрасте изменения количества и морфологии дендритных шипиков (например, длины, пересечений, плотности) сопровождают образование, поддержание и устранение синапсов; считается, что эти изменения устанавливают и реконструируют связи внутри нейронных цепей. Более того, структурная пластичность дендритных шипиков координируется с синаптической функцией и пластичностью. Например, увеличение шипиков координируется с долговременным усилением нейронных цепей, тогда как длительная депрессия связана с уменьшением шипиков.

Кроме того, у живых животных дендритные шипики претерпевают зависящие от эксперимента морфологические изменения, и даже незначительные изменения в дендритных шипиках могут влиять на синаптическую функцию, синаптическую пластичность и структуру связей в нейронных цепях. Например, специфичные для заболевания нарушения формы, размера и/или количества дендритных шипиков сопровождают неврологические заболевания и расстройства, такие как, например, нейродегенеративные (например, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона) и нервно-психические (например, депрессия или шизофрения) заболевания и расстройства,

что позволяет предположить, что дендритные шипики могут служить общим субстратом при заболеваниях, связанных с дефицитом обработки информации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения неврологических заболеваний и расстройств с помощью соединения формулы (I), (IA), (IB) или (II) или любого соединения, охватываемого такими формулами, например, любого соединения, описанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство центральной нервной системы (ЦНС) (например, головного мозга, позвоночника и/или нервов) человека.

Типы неврологических заболеваний и расстройств включают, но не ограничиваются ими, нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и деменция), головные боли (например, мигрень), травмы головного мозга (например, инсульт или травматическое повреждение головного мозга), рак головного мозга, тревожное расстройство (например, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) или обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)), расстройство настроения (например, суицидальное мышление, депрессию или биполярное расстройство), психотическое расстройство (например, шизофрению или психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ), расстройства личности, расстройства пищевого поведения (например, компульсивное переедание), расстройство сна, сексуальное расстройство, расстройство контроля над побуждениями (например, влечение к азартным играм, навязчивая сексуальность или клептомания), расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ (например, алкогольная зависимость, опиоидная зависимость или кокаиновая зависимость), диссоциативное расстройство (например, эпилепсия, амнезия или диссоциативное расстройство личности), когнитивное расстройство (например, когнитивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ), нарушение развития (например, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)), аутоиммунное заболевание например, рассеянный склероз (РС)), боль (например, хроническая боль) и симулятивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее, получающее лечение соединением, описанным в настоящем документе, страдает заболеванием или расстройством, которое является или связано с заболеванием или расстройством ЦНС.

Нейродегенеративные заболевания или расстройства включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), прионовую болезнь, лобно-височную деменцию, болезнь двигательных нейронов (БДН), болезнь Хантингтона (НД), деменцию с тельцами Леви (LBD), и тому подобное.

Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включают, но не ограничиваются ими, злоупотребление психоактивными веществами, пристрастие и зависимость, такие как пристрастие или зависимость от алкоголя, опиоидов (например, героина, оксикодона и гидрокодона), кокаина, амфетаминов (например, метамфетамина),

никотина, каннабиноидов (например, тетрагидроканнабинол (ТНС)), кофеина, фенциклидина, растворителя для красок, клея, стероидов (например, анаболические стероиды), барбитуратов (например, фенobarбитал), метадона, бензодиазепинов (например, диазепам), и тому подобное.

Расстройства контроля над побуждениями включают, но не ограничиваются ими, влечение к азартным играм, клептоманию, трихотилломания, перемежающееся взрывное расстройство, пиромания, ковыряние кожи, навязчивые покупки, синдром Туретта, компульсивное сексуальное поведение, и тому подобное.

Нервно-психиатрические расстройства включают, но не ограничиваются ими, пароксизм (например, эпилепсия), расстройства дефицита внимания (например, СДВГ и аутизм), расстройства пищевого поведения (например, булимия, анорексия, компульсивное переедание и пикацизм), депрессию (например, клиническая депрессия, стойкое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, послеродовая депрессия, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, сезонная депрессия, и тому подобное), тревогу (например, панические атаки, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, и тому подобное), шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, когнитивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и тому подобное.

Травмы головного мозга включают, но не ограничиваются ими, инсульт, травматическое повреждение головного мозга, боксерская деменция, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (например, соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например любое соединение, описанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, улучшает количество дендритных шипов и морфологию дендритных шипов, которая теряется при неврологических заболеваниях и расстройствах.

5-HT_{2A}

Агонизм 5-HT_{2A} коррелирует со стимулированием нейронной пластичности (Lu et al., 2018). В некоторых вариантах осуществления антагонисты 5-HT_{2A} устраняют эффекты нейрогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с агонистической активностью 5-HT_{2A}, например, DMT, LSD и DOI. Кроме того, DMT и другие психоделические соединения способствуют увеличению сложности дендритного разветвления, плотности дендритных шипиков и синаптогенеза посредством 5-HT_{2A}-зависимого процесса. В некоторых вариантах осуществления предварительная обработка кортикальных культур антагонистом 5-HT_{2A} блокировала способность 5-MeO-DMT увеличивать рост дендритов. Важно отметить, что психопластогенные эффекты соединений, представленных в настоящем документе, также блокируются в этих условиях, что указывает на участие

рецептора 5-HT_{2A} в механизме их действия.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные соединения (например, лизурид и 6-MeO-DMT) конкурируют с 5-HT, когда сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в антагонистическом режиме. Кроме того, такие соединения, как, например, 6-F-DET, кетансерин, BOL148, которые не являются галлюциногенными для животных (например, человека), могут конкурировать за связывание 5HT с 5HT_{2A} в сенсорном анализе антагонистического режима. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в антагонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и не является галлюциногенным. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} в антагонистическом режиме, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT в антагонистическом режиме, не является галлюциногенным соединением. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, ингибирует реакцию сенсорного анализа в антагонистическом режиме, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, ингибирует реакцию сенсорного анализа в антагонистическом режиме, является негаллюциногенным соединением.

В некоторых вариантах осуществления эффект соединения, представленного в настоящем документе, на сенсорный анализ агонистического режима позволяет предположить, что соединение является негаллюциногенным лигандом рецептора 5-HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления эффект соединения, представленного в настоящем документе, на сенсорный анализ антагонистического режима позволяет предположить, что соединение является негаллюциногенным лигандом рецептора 5-HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления эффект соединения, представленного в настоящем документе, на сенсорный анализ агонистического режима и антагонистического режима вместе позволяют предположить, что соединение является негаллюциногенным лигандом рецептора 5-HT_{2A}.

В некоторых вариантах осуществления описаны негаллюциногенные соединения, которые демонстрируют такой же терапевтический потенциал, как и галлюциногенные агонисты 5-HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обеспечивают лучший терапевтический потенциал, чем галлюциногенные агонисты 5-HT_{2A}, при неврологических заболеваниях. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения являются модуляторами 5-

НТ_{2А} и способствуют пластичности нейронов (например, структурной пластичности коры головного мозга).

В настоящем документе предложены соединения (например, соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в таблице 1), полезные для лечения заболеваний головного мозга и других состояний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, является модулятором 5-НТ_{2А} и способствует пластичности нейронов (например, структурной пластичности коры головного мозга). В некоторых вариантах осуществления модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) используются для лечения заболеваний головного мозга. В некоторых вариантах осуществления заболевание головного мозга или другие состояния, описанные в настоящем документе, включают снижение пластичности нейронов, снижение структурной пластичности коры головного мозга, снижение содержания рецепторов 5-НТ_{2А}, уменьшение сложности дендритных разветвлений, потерю дендритных шипиков, снижение содержания дендритных ветвей, снижение спиногенеза, снижение нейрогенеза, втягивание нейритов, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, является нейропластичным (например, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов).

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, обладают активностью в качестве модуляторов 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вызывают биологический ответ путем активации рецептора 5-НТ_{2А} (например, аллостерическая модуляция или модуляция биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ_{2А}). В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, являются селективными модуляторами 5-НТ_{2А} и способствуют нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга). В некоторых вариантах осуществления способствование нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, увеличение синтеза синаптических белков, усиление синаптических ответов, увеличение сложности дендритных разветвлений, увеличение содержания дендритных разветвлений, усиление спиногенеза, усиление нейрогенеза, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления повышенная нейронная пластичность включает, например, повышение структурной пластичности коры головного мозга в передних отделах мозга.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ (например, агонист 5-НТ_{2А} или антагонист 5-НТ_{2А}). В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ_{2А} (например, агонист 5-НТ_{2А}

или антагонист 5-НТ_{2А}). В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), и не является галлюциногенным.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, представляет собой антагонист 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, представляет собой антагонист 5-НТ_{2А} и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, не способно (в значительной степени) обеспечивать агонизм 5-НТ_{2А} и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, не способно (в значительной степени) обеспечивать агонизм 5-НТ_{2А}, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), и имеет низкий потенциал галлюциногенной активности (например, не является галлюциногенным).

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, представляет собой агонист 5-НТ_{2А}. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, представляет собой агонист 5-НТ_{2А} и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, обеспечивает (значимый) агонизм 5-НТ_{2А} и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, обеспечивает (значимый) агонизм 5-НТ_{2А}, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга), и имеет низкий потенциал галлюциногенной активности (например, не является галлюциногенным).

В некоторых вариантах осуществления модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) не являются галлюциногенными. В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные модуляторы 5-НТ_{2А} (например, агонисты 5-НТ_{2А}) используются для лечения неврологических заболеваний, которые не вызывают диссоциативных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, оценивается *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал, оцененный *in vitro* соединений,

описанных в настоящем документе, сравнивается с галлюциногенным потенциалом, оцененным *in vitro* галлюциногенных гомологов. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, вызывают меньший галлюциногенный потенциал *in vitro*, чем галлюциногенные гомологи.

В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные модуляторы 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) используются для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления неврологические заболевания включают снижение пластичности нейронов, снижение структурной пластичности коры головного мозга, снижение содержания рецепторов 5-HT_{2A}, уменьшение сложности дендритных разветвлений, потерю дендритных шипиков, снижение содержания дендритных ветвей, снижение спиногенеза, снижение нейрогенеза, втягивание нейритов, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные модуляторы 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) используются для повышения нейрональной пластичности. В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные модуляторы 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) используются для лечения заболеваний головного мозга. В некоторых вариантах осуществления негаллюциногенные модуляторы 5-HT_{2A} (например, агонисты 5-HT_{2A}) используются для усиления хотя бы одного из трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

В некоторых вариантах осуществления эксперимент или анализ для определения повышенной нейрональной пластичности любого соединения по настоящему изобретению представляет собой фенотипический анализ, анализ дендритогенеза, анализ спиногенеза, анализ синаптогенеза, анализ Шолла, эксперимент по концентрации-ответу, анализ агониста 5-HT_{2A}, анализ антагониста 5-HT_{2A}, анализ связывания 5-HT_{2A} или эксперимент по блокированию 5-HT_{2A} (например, эксперименты по блокированию кетансеринном). В некоторых вариантах осуществления эксперимент или анализ для определения галлюциногенного потенциала соединения, представленного в настоящем документе, представляет собой анализ реакции подергивания головы мыши (HTR).

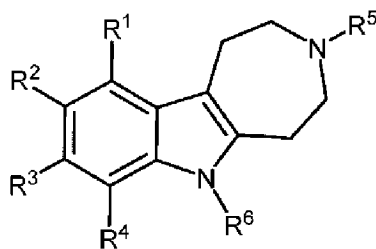
Соединения

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой бензилокси-замещенный психопластоген. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой фенокси-замещенный психопластоген. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий индольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты,

представляет собой психопластоген, содержащий индольный фрагмент, слитый с азепиновым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индольный фрагмент, замещенный бензилоксигруппой. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индольный фрагмент, замещенный феноксигруппой.

В некоторых вариантах осуществления фенокси или бензилокси-замещенный психопластоген представляет собой негаллюциногенный фенокси или бензилокси-замещенный психопластоген. В некоторых вариантах осуществления фенокси или бензилокси-замещенный психопластоген (например, описанный в настоящем документе) способствует росту нейронов, улучшению структуры нейронов или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I)

где:

- каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил,

гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси. В некоторых вариантах осуществления, когда R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^1 не является фенокси. В некоторых вариантах осуществления, когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 каждый представляет собой водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбраны из подмножества перечисленных альтернатив.

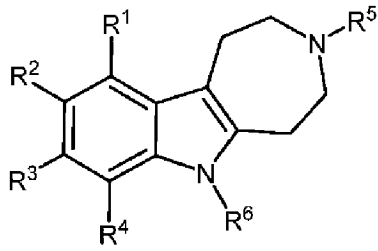
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^6 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой незамещенный или замещенный алкил, например, метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^5 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный или замещенный алкил, например, метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, и остальные R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, и остальные R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой необязательно замещенный арил, и остальные R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 ,

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IA)

где:

- каждый из R^1 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^2 представляет собой водород;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), когда R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, тогда R^1 не является фенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, и остальные R^1 , R^3 и R^4 представляют

собой каждый водород.

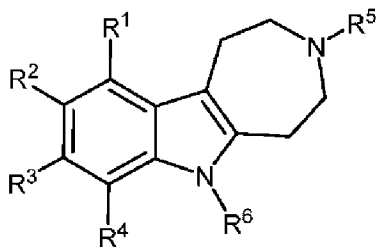
В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^1 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^3 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^1 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^3 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IA), по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IB)

где

- R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным, или R^1 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил,

- каждый из R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил,

галогеналкил, гидроксилалкил, аминокалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где (i) по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) R^1 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 каждый представляет собой водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, остальные R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород, и R^1 представляет собой водород.

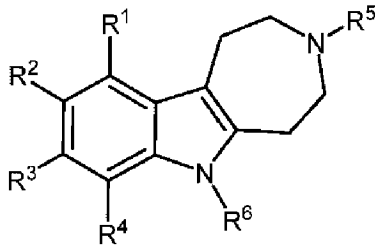
В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), R^1 представляет собой OR^a , R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), R^1 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, и R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), R^1 представляет собой замещенный фенокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой

незамещенный или замещенный бензилокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (IB), R^1 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, and 4-фторфенокси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II)

где:

- R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным, или R^1 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

- R^2 представляет собой водород;

- каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где (i) по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой арилокси или арилалкилокси, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) R^1 представляет собой замещенный арилокси или необязательно замещенный арилалкилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, другой из R^3 и R^4 представляет собой водород, и R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, другой из R^3 и R^4 представляет собой водород, и R^1 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой необязательно замещенный арилалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил и R^3 и R^4 представляют собой каждый водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арилалкил и R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), один из R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 представляет собой замещенный фенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), по меньшей мере один из R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), по меньшей мере один из R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

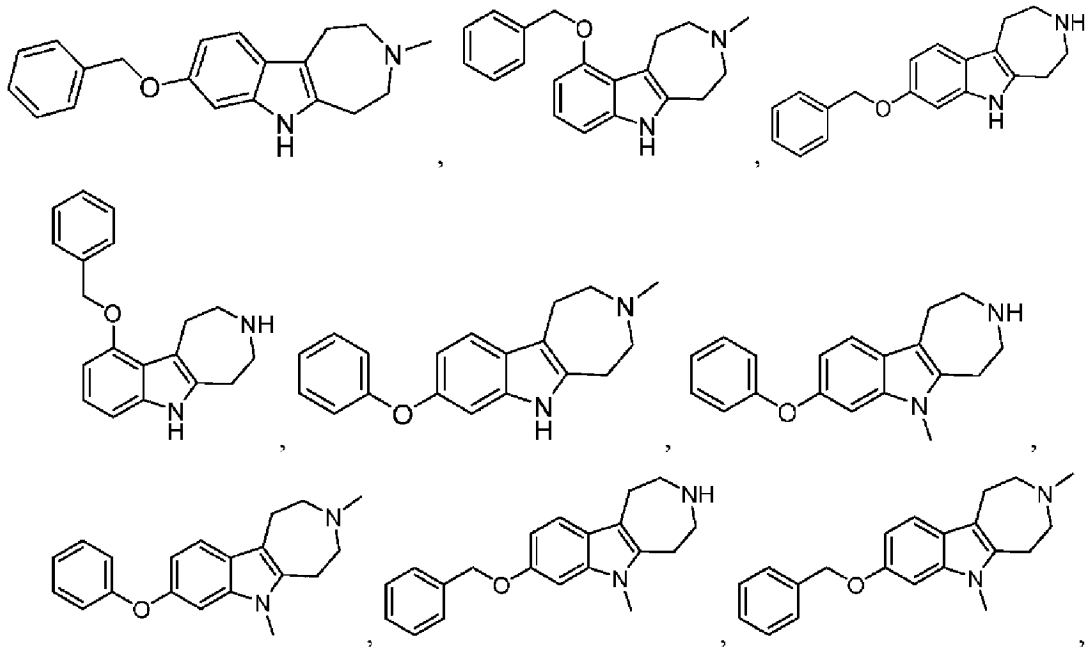
В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^1 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.

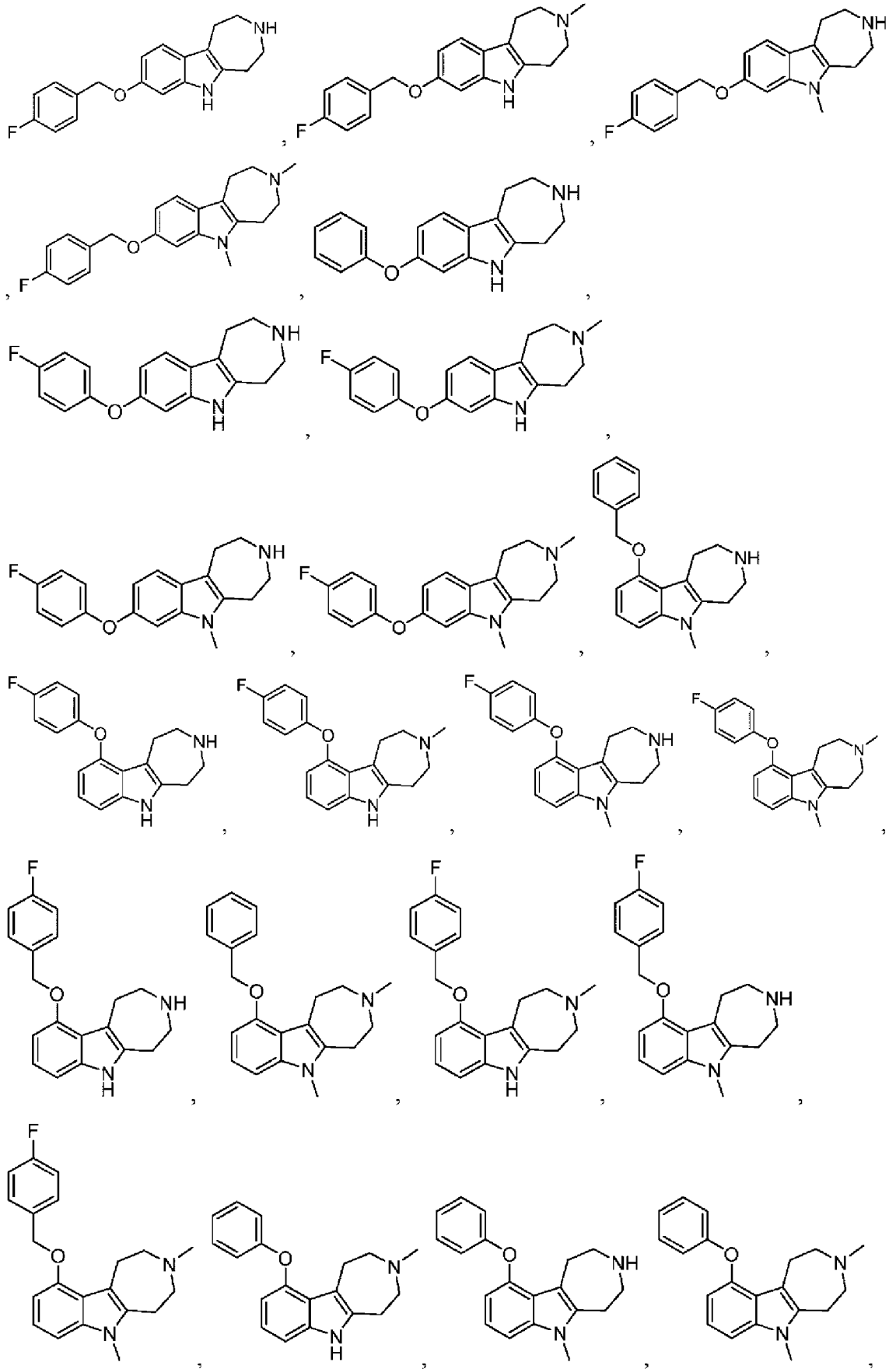
В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^3 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.

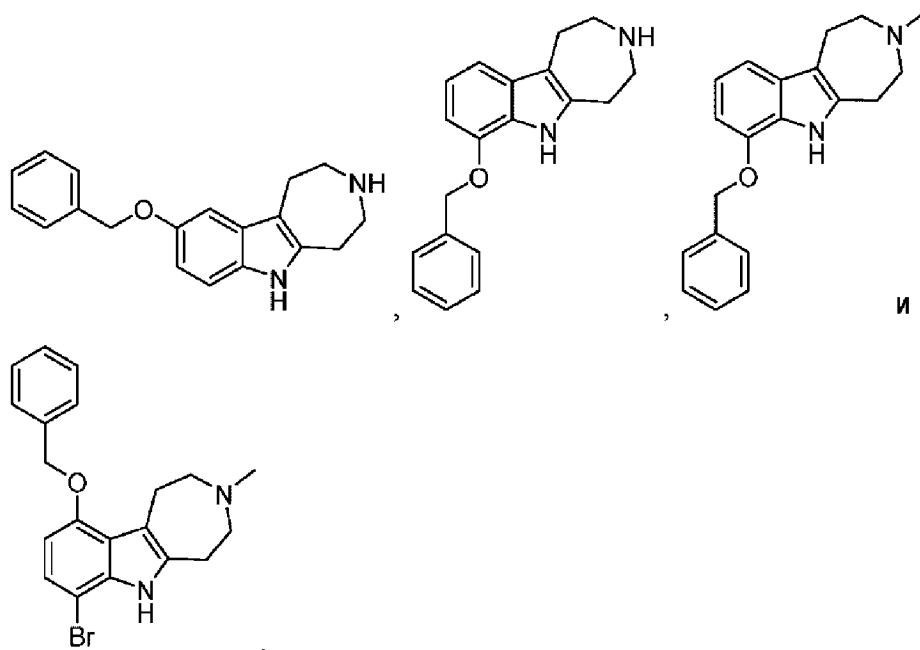
В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^6 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^6 представляет собой алкил, например, метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^5 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^5 представляет собой алкил, например метил.

Типичные соединения формулы (I), (IA), (IB) или (II) включают, но не ограничиваются ими:





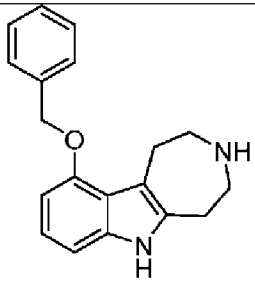
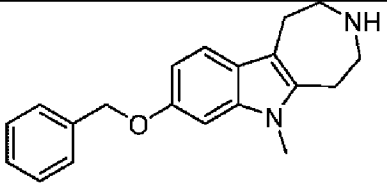
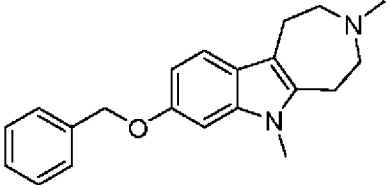
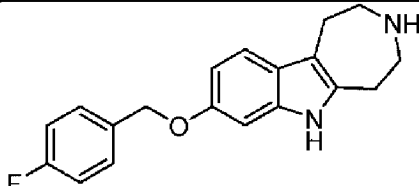
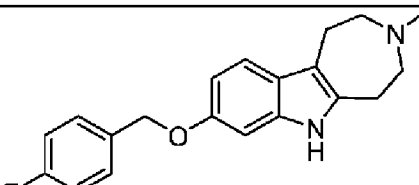
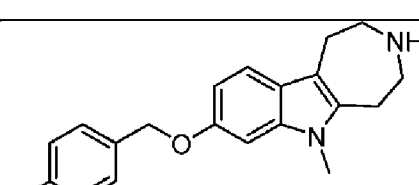
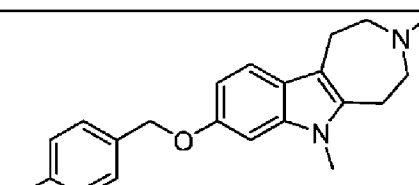


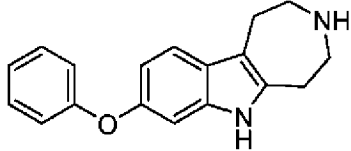
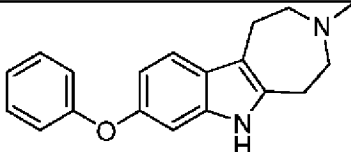
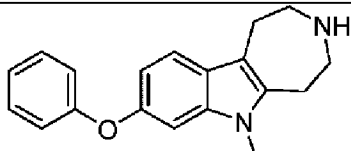
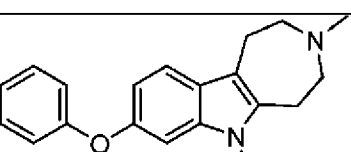
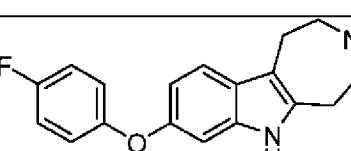
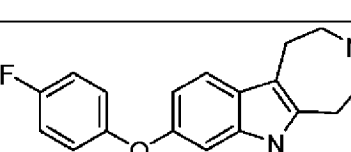
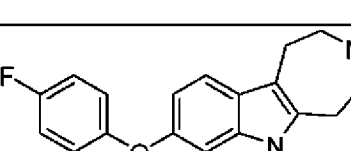
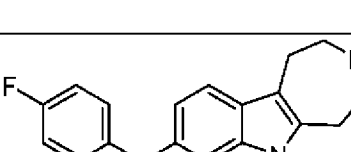
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

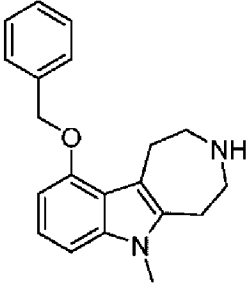
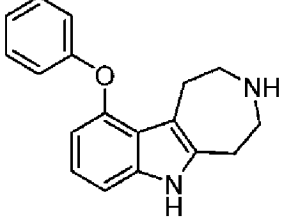
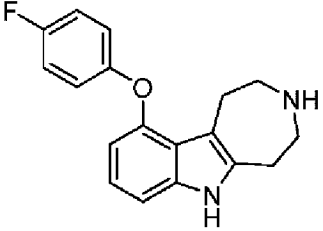
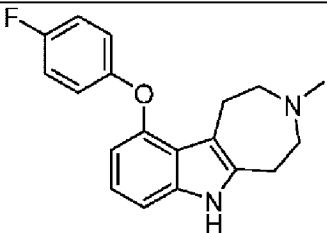
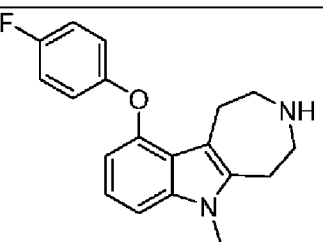
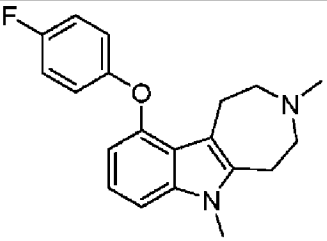
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, имеющее структуру, представленную в таблице 1.

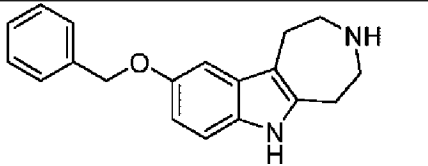
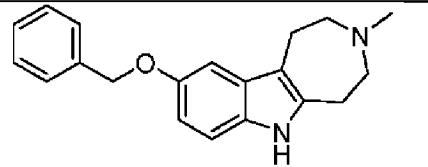
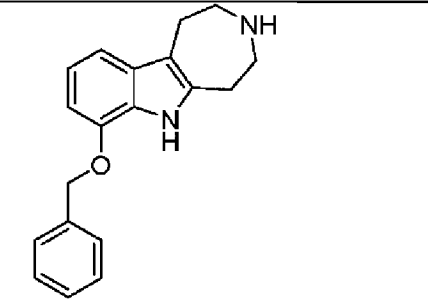
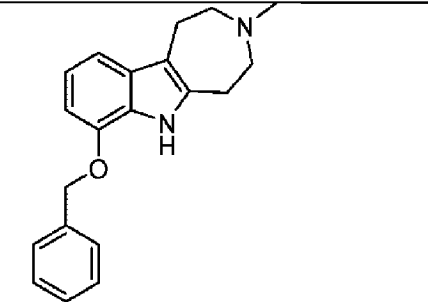
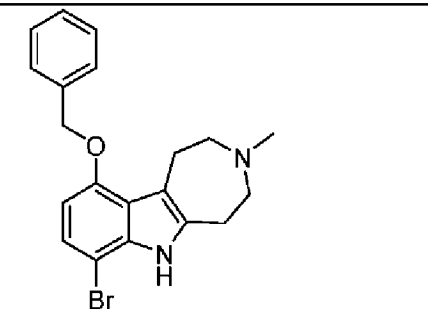
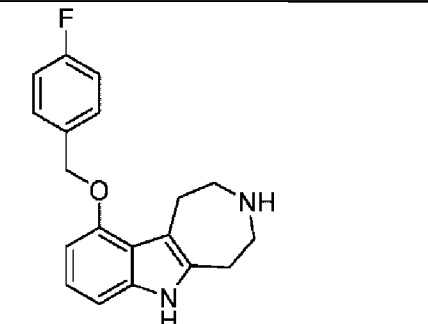
Таблица 1

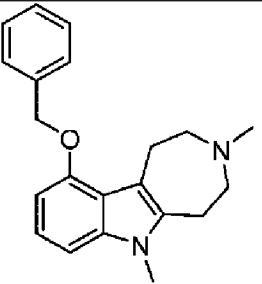
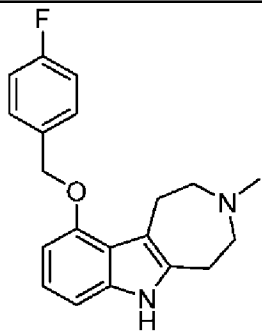
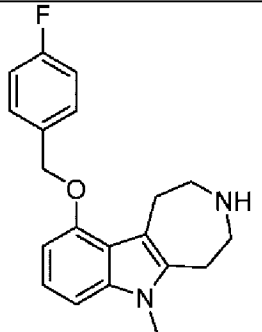
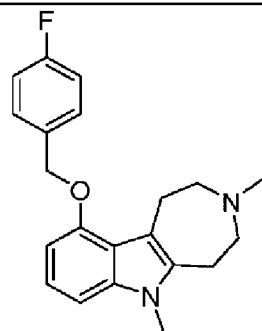
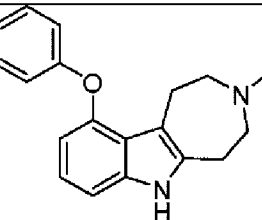
Соединение	Структура	Химическое название
1		8-(бензилокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
2		10-(бензилокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
3		8-(бензилокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол

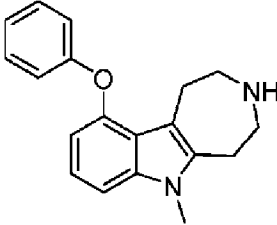
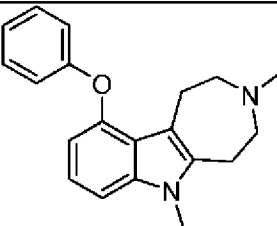
4		10-(бензилокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
5		8-(бензилокси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
6		8-(бензилокси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
7		8-((4-фторбензил)окси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
8		8-((4-фторбензил)окси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
9		8-((4-фторбензил)окси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
10		8-((4-фторбензил)окси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол

11		8-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
12		3-метил-8-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
13		6-метил-8-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
14		3,6-диметил-8-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
15		8-(4-фторфенокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
16		8-(4-фторфенокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
17		8-(4-фторфенокси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
18		8-(4-фторфенокси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол

19		10-(бензилокси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
20		10-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
21		10-(4-фторфенокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
22		10-(4-фторфенокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
23		10-(4-фторфенокси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
24		10-(4-фторфенокси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол

25		9-(бензилокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
26		9-(бензилокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
27		7-(бензилокси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
28		7-(бензилокси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
29		10-(бензилокси)-7-бром-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
30		10-((4-фторбензил)окси)-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол

31		10-(бензилокси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
32		10-((4-фторбензил)окси)-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
33		10-((4-фторбензил)окси)-6-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
34		10-((4-фторбензил)окси)-3,6-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол
35		3-метил-10-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-b]индол

36		6-метил-10-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол
37		3,6-диметил-10-фенокси-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5- <i>b</i>]индол

В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания группы и их заместители выбираются специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

Другие формы соединений

В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления любое соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой фармацевтически приемлемую соль, такую как, например, любая соль, описанная в настоящем документе (такая как, например, фумаратная соль соединения, представленного в настоящем документе, или малеатная соль соединения, представленного в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления любое соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой фумаратную соль соединения, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления любое соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой малеатную соль соединения, представленного в настоящем документе.

Кроме того, в объем настоящего изобретения включены активные метаболиты этих соединений, обладающие тем же типом активности. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, и тому подобное. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (I), (IA), (IB) или (II) или соединения таблицы 1 с кислотой. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB) или (II) или соединение таблицы 1 (т.е. форма свободного основания) является основным и взаимодействует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются

ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфора-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламовую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глютаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (p); и ундециленовую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1 (т.е. форма свободного основания) является основным и взаимодействует с малеиновой кислотой.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1 (т.е. форма свободного основания) является основным и взаимодействует с фумаровой кислотой.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1 с основанием. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1 является кислотным и взаимодействует с основанием. В таких ситуациях протон кислоты соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1 заменяется ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, координируются с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь ими, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиэтил)метиламин. В

других случаях соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, аргинин, лизин, и тому подобное. Допустимые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают протон кислоты, включают, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, соли меглюмина, соли N-метилглюкамина или аммониевой соли.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы с добавлением растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, и тому подобное. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, удобно получать или образовывать в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, необязательно существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах.

Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру формулы (I), (IA), (IB) или (II), а также активных метаболитов этих соединений, обладающих тем же типом активности.

В некоторых вариантах осуществления участки на органических радикалах (например, алкильные группы, ароматические кольца) соединений формулы (I), (IA), (IB) или (II), подвержены различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в органические радикалы уменьшит, сведет к минимуму или устранил этот метаболический путь. В конкретных вариантах осуществления подходящим заместителем для уменьшения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, метят изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая, но не ограничиваясь этим, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Соединения, описанные в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, указанным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в

природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P и ^{33}P . В одном варианте осуществления, меченные изотопами соединения, описанные в настоящем документе, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В одном варианте осуществления, замена изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требуемой дозировки. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода соединений формулы (I), (IA), (IB) или (II) заменены дейтерием.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1, обладает одним или несколькими стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1, существует в R-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1, существует в S-конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные формы, индивидуальные энантиомеры, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предложенные в настоящем документе, включают все цис, транс, син, анти, энтеген (E) и зусаммен (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

В некоторых вариантах осуществления композиция, представленная в настоящем документе, включает рацемическую смесь соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой рацемат соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1.

Индивидуальные стереоизомеры получают, если желательно, такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров посредством хиральных хроматографических колонок, или разделение диастереомеров с помощью нехиральных или хиральных хроматографических колонок или кристаллизация и перекристаллизация в соответствующем растворителе или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления, соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1, получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом для образования пары диастереомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых индивидуальных энантиомеров. В

некоторых вариантах осуществления разделение индивидуальных энантиомеров осуществляется с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления, диастереомеры разделяют с помощью методов разделения/расщепления, основанных на различиях в растворимости. В других вариантах осуществления разделение стереоизомеров осуществляют хроматографией или путем образования диастереомерных солей и разделения перекристаллизацией или хроматографией или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств. В некоторых вариантах осуществления пролекарство представляет собой средство, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто оказываются полезными, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они, согласно варианту осуществления, являются биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство не является биодоступным. Кроме того, или альтернативно, пролекарство также обладает улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления конструкция пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером, помимо прочего, пролекарства является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем метаболически гидролизуют для получения активного вещества. Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с освобождением активного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления, при введении *in vivo* пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах осуществления, пролекарство ферментативно метаболизируется посредством одной или нескольких стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, фосфатные эфиры и сульфонатные эфиры. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H.,

Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления гидроксильную группу в соединениях, описанных в настоящем документе, используют для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, фосфатный эфир, сложный эфир сахара, простой эфир, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа в соединениях, раскрытых в настоящем документе, представляет собой пролекарство, в котором гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления карбоксильная группа используется для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств на основе алкиловых эфиров.

Формы пролекарств соединений, описанных в настоящем документе, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием соединения формулы (I), (IA), (IB) или (II), как указано в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения.

В некоторых вариантах осуществления любая из гидроксильной группы(гидроксильных групп), аминогруппы(аминогрупп) и/или группы(групп) карбоновой кислоты функционализована подходящим образом с образованием фрагмента пролекарства. В некоторых вариантах осуществления фрагмент пролекарства является таким, как описано выше.

В дополнительных или других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, метаболизируются при введении в организм, нуждающийся в этом, с образованием метаболита, который затем используется для получения желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения, раскрытого в настоящем документе, представляет собой производное этого соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется. В некоторых вариантах осуществления «активный метаболит» соединения, представленного в настоящем документе, представляет собой биологически активное производное соединения, представленного в настоящем документе, которое образуется, когда соединение метаболизируется. В некоторых вариантах осуществления метаболизм представляет собой сумму процессов (включая, но не ограничиваясь этим, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых определенное вещество изменяется организмом. В некоторых вариантах осуществления ферменты могут вызывать специфические структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. В некоторых

вариантах осуществления метаболит соединения, раскрытого в настоящем документе, необязательно идентифицируется либо путем введения соединения хозяину и анализа образцов ткани хозяина, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками *in vitro* и анализа полученных соединений.

Синтез соединений

Соединения формул (I), (IA), (IB) или (II), описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных методов синтеза или с использованием способов, известных в данной области, в сочетании со способами, описанными в настоящем документе.

Если не указано иное, используются обычные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии.

Соединения получают с использованием стандартных методов органической химии, таких как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы альтернативные условия реакции для превращений в синтезе, описанных в настоящем документе, такие как изменение растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакции.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют, как указано в примерах.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение по настоящему изобретению (например, соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединение таблицы 1) и его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, входят в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции получают обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного способа введения. Краткое изложение фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для данного раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем

документе, вводят либо по отдельности, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может осуществляться любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают, хотя и не ограничиваются ими, доставку энтеральными путями (включая пероральный, желудочный или дуоденальный зонд для искусственного питания, ректальные суппозитории и ректальную клизму), парентеральными путями (инъекцию или инфузию, включая внутриартериальную, внутрисердечную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, чрескожное, чресслизистое, сублингвальное, буккальное и местное (включая накожное, кожное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить локально в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местной инфузии во время операции, местного применения, такого как кремы или мази, инъекции, катетера или имплантата. Введение также может осуществляться путем прямой инъекции в место пораженной ткани или органа.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, полученные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных со связующими веществами, инертными разбавителями или смазочными, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления Таблетки покрыты оболочкой или разделены насечкой и получены таким образом, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все лекарственные формы для перорального

введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже имеют соответствующие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологический раствор или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для экстемпоральных инъекций могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают препарат изотоничным по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые повышают растворимость соединений, что позволяет получить высококонцентрированные растворы.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особенно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Способы лечения, дозы и схемы лечения

Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры полезны для стимулирования роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов.

В настоящем документе предложены негаллюциногенные психопластогены, которые полезны для лечения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с потерей синаптической связи и/или пластичности.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ повышения нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры головного мозга) у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1), индивидууму. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены способы модуляции 5-HT_{2A} у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1), индивидууму. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены способы агонизации 5-HT_{2A} у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой формулы (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1), индивидууму. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет или у него диагностировано заболевание головного мозга или другие состояния, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ стимулирования роста нейронов у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ улучшения структуры нейронов у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ модуляции активности рецептора 5-гидрокситриптаминового рецептора 2A (5-HT_{2A}) у

индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, который опосредован действием 5-гидрокситриптамина (5-НТ) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-НТ_{2A}), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, который опосредован потерей синаптической связи, пластичности или их комбинации, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения неврологического заболевания или расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, представленных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IB) или (II), или соединения таблицы 1).

В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, которому вводится соединение, представленное в настоящем документе, наблюдается галлюциногенное явление. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, которому вводится соединение, представленное в настоящем документе, не возникает галлюциногенного явления. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, которому вводили соединение по настоящему изобретению, возникает галлюциногенное явление после того, как соединение по настоящему изобретению достигает определенной максимальной концентрации (C_{max}) у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления конкретная максимальная концентрация (C_{max}) у индивидуума представляет собой галлюциногенный порог соединения, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, ниже галлюциногенного порога соединения, представленного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или расстройства, где заболевание или расстройство представляет

собой неврологическое заболевание и расстройство.

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения применяют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, обладает, например, антиадиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой нервно-психиатрическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание представляет собой расстройство настроения или тревожное расстройство. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой мигрень, головные боли (например, кластерная головная боль), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревогу, депрессию, нейродегенеративное нарушение, 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, вызванное употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой мигрень или кластерную головную боль. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой нейродегенеративное нарушение, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное мышление, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), зависимость (например, расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ), шизофрению, депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой зависимость (например, расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой депрессию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание

представляет собой тревогу. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой инсульт или травматическое повреждение головного мозга. В некоторых вариантах осуществления нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой шизофрению.

В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры полезны для модуляции рецептора 5-гидрокситриптамина (5-НТ). В некоторых вариантах осуществления рецептор 5-НТ, модулированный соединениями и способами, представляет собой 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-НТ_{2A}).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены модуляторы 5-гидрокситриптаминового рецептора 2A (5-НТ_{2A}), которые полезны для лечения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с активностью 5-НТ_{2A}.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, используются для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, для которых было бы полезно ингибирование или снижение активности 5-НТ_{2A}.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, используются для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, для которых будет полезно стимулирование роста нейронов и/или улучшение структуры нейронов.

Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком 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 для указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение(соединения), описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят млекопитающему, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количество, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего, его массы и ответа на лекарственные средства, а также решения врача. Терапевтически эффективные

количества необязательно определяют способами, включая, но не ограничиваясь этим, клинические исследования по повышению дозы и/или диапазону доз.

При профилактическом применении композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят млекопитающим, восприимчивым или иным образом подверженным риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком использовании точные количества также зависят от состояния здоровья млекопитающего, его массы, и тому подобное. При использовании у млекопитающих эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего и ответа на лекарственные средства, а также заключения медицинского работника. В одном варианте осуществления профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возвращения симптомов заболевания или состояния.

В некоторых вариантах осуществления, когда состояние млекопитающего не улучшается, по усмотрению медицинского работника соединения вводятся хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе в течение всей жизни млекопитающего, для облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления, когда состояние млекопитающего улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (т.е. «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая только 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. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, только в качестве примера, 10%-100%, в том числе только в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

После наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировка или частота введения, или и то, и другое, снижается в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления, однако млекопитающему требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, соответствующее такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, идентификационные характеристики (например, масса, пол) субъекта или

хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее является определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами конкретного случая, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, подлежащего лечению.

Однако в целом дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,01 мг-5000 мг в день. В одном варианте осуществления, дозы, используемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в день. В одном варианте осуществления, желаемая доза удобно представлена в виде разовой дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

В одном варианте осуществления, суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основании ряда переменных в отношении индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточные и единичные дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В некоторых вариантах осуществления, данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используются при формулировании терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества единичной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления количество суточной дозы соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления диапазон суточной дозировки и/или количество разовой дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (а) системно вводят

млекопитающему; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят млекопитающему посредством инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в день в течение одного дня.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 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 осуществления способ включает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании лекарственных каникул введение соединения возобновляют. В одном варианте осуществления продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

В одном варианте осуществления, терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается при введении адьюванта (т.е. адьювант сам по себе имеет минимальную терапевтическую пользу, но в сочетании с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или, в некоторых вариантах осуществления польза, получаемая пациентом, увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим средством (который также включает терапевтическую схему), которое также обладает терапевтическим эффектом.

В некоторых вариантах осуществления, различные терапевтически эффективные дозировки соединений, раскрытых в настоящем документе, будут использоваться при получении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводятся в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адьювант или тому подобное. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, включают использование метрономного дозирования, т.е. более частое применение более низких доз, чтобы

минимизировать токсические побочные эффекты. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли начинается до, во время или после лечения вторым средством, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента во время лечения вторым средством или после прекращения лечения вторым средством. Оно также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и второе средство, используемое в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

Понятно, что режим дозирования для лечения, профилактики или облегчения заболевания(заболеваний), от которого требуется облегчение, модифицируется в соответствии с множеством факторов (например, заболеванием или расстройством, от которого страдает субъект; возраст, масса, пол, питание и состояние здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фактически используемый режим дозирования варьируется и, в некоторых вариантах осуществления отклоняется от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Общие сведения

Все реагенты получены коммерческим путем и используются без очистки, если не указано иное. DMSO очищают пропусканьем N_2 под давлением 12 фунтов на квадратный дюйм через колонки с активированным оксидом алюминия. Реакции проводят в стеклянной посуде, высушенной в пламени при пониженном давлении (~1 Торр). Соединения, очищенные хроматографией, перед загрузкой адсорбируются на силикагеле. Тонкослойную хроматографию проводят на пластинах силикагеля Millipore 60 F₂₅₄. Визуализация развернутой хроматограммы осуществляется путем тушения флуоресценции или окрашивания нингидрином или водным раствором молибдата церия и аммония (СМ).

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрируют либо на Bruker 400, работающем на 400 и 100 МГц, либо на Varian 400, работающем на 400 и 100 МГц, либо на Varian 500, работающем на 500 и 125 МГц для 1H и ^{13}C , соответственно, и сопоставлены с внутренними данными в соответствии с сигналами остаточного растворителя. Данные для 1H ЯМР регистрируют следующим образом: химический сдвиг (δ , ppm), мультиплетность (с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет), постоянная спин-спинового взаимодействия (Гц) и интегрирование. Данные для ^{13}C ЯМР представлены в виде химического сдвига (δ , ppm). Жидкостную хроматографию-масс-

спектрометрию (LC-MS) осуществляют с использованием Agilent LC-MS с ионной ловушкой или детектором ELSD, или Waters LC-MS с детектором UPLC.

Общие условия HPCL:

Способ А разделения с помощью ВЭЖХ:

Колонка: X-SELECT CSH (250*30 мм) 5 мк

Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде

Подвижная фаза В: Ацетонитрил

Скорость потока: 25 мл/мин

Способ В разделения с помощью ВЭЖХ:

Колонка: X-SELECT CSH (250*30 мм) 5 мк

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: Ацетонитрил

Скорость потока: 25 мл/мин

Способ С разделения с помощью ВЭЖХ:

Хиральная ВЭЖХ-колонка: Chiralpak IC (250*30 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1%DEA в н-ГЕКСАНЕ

Подвижная фаза В: DCM:MeOH (50:50)

Скорость потока: 35,0 мл/мин

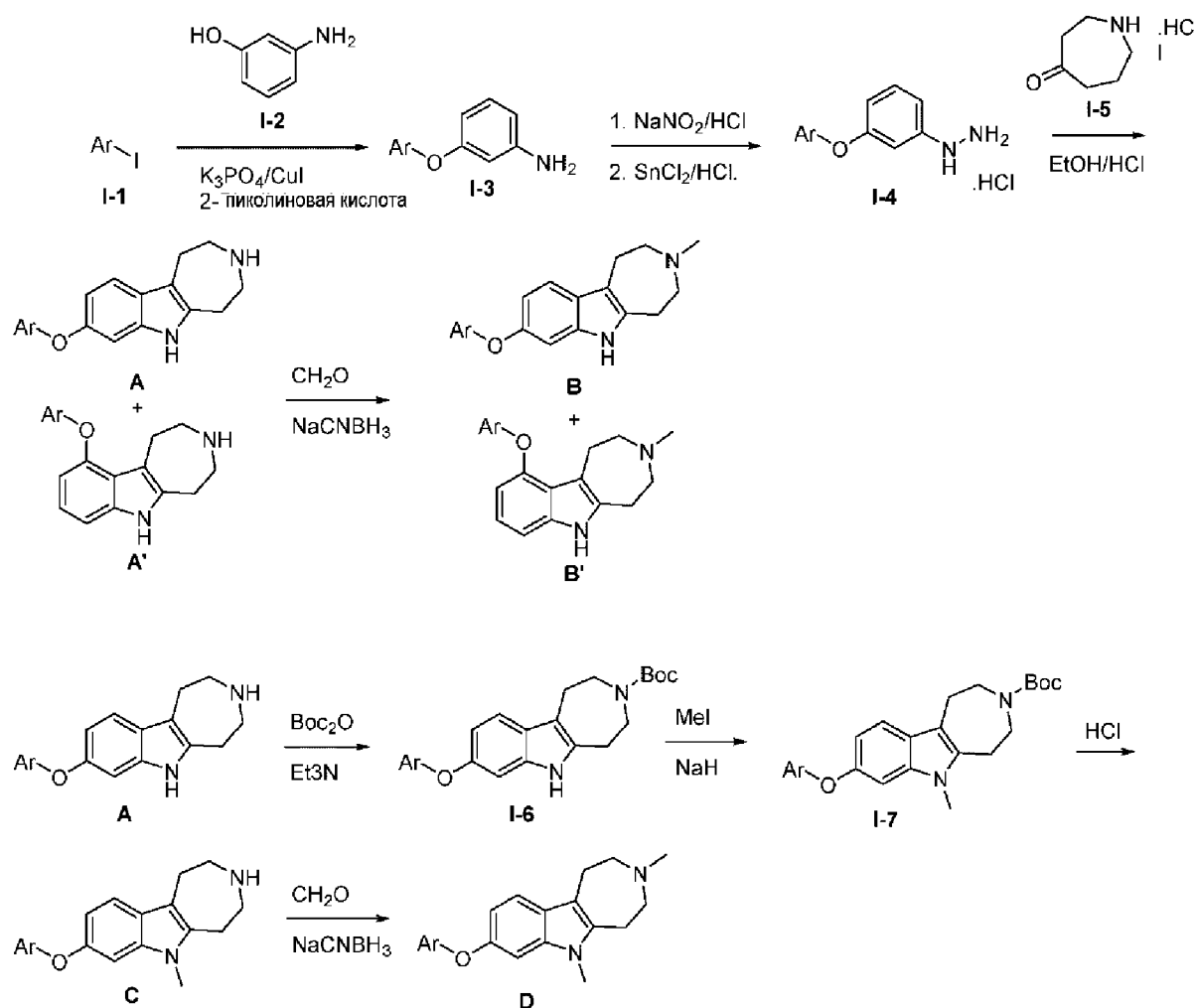
Химия

Общая схема синтеза:

Примерная схема синтеза:

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают, как показано на Схеме 1.

Схема 1



На схеме 1, в некоторых вариантах осуществления Ar представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный аралкил, как описано в настоящем документе в другом месте.

Репрезентативная процедура 1: Получение промежуточного соединения I-3:

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-1 (1,0 экв.) в DMSO (10 об.) добавляют промежуточное соединение I-2 (1,2 экв.), затем CuI (0,05 экв.), K_3PO_4 (2,0 экв.) и пиколиновую кислоту (0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивают при $80^\circ C$ в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ледяной водой и экстрагируют $EtOAc$. Объединенный органический слой промывают ледяной водой, а затем насыщенным солевым раствором. Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта реакции, который очищают хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения I-3.

Репрезентативная процедура 2: Получение промежуточного соединения I-4:

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-3 (1,0 экв.) в HCl (6M водный раствор, 20 об.) добавляют $NaNO_2$ (2,0 экв., водный раствор, 14 об.) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. К реакционной смеси по каплям

добавляют SnCl_2 (3,0 экв., раствор в 6М водном растворе HCl , 6,5 об.) и реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 часов. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают гептаном и сушат в вакууме с получением промежуточного соединения I-4.

Репрезентативная процедура 3: Получение соединений А и А':

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-4 (1,0 экв.) и коммерчески доступного промежуточного соединения I-5 (1,0 экв.) в EtOH (0,1 М) добавляют HCl (6,0 экв., 37% водный раствор) при 0°C . Реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают при 90°C в течение 24 часов. После завершения летучие вещества удаляют в вакууме, а неочищенный маслянистый остаток разбавляют водой, подщелачивают NaOH (2,0 М водный раствор) и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором, объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме с получением смеси региоизомеров, которую разделяют хроматографией на силикагеле с получением соединений А и А'. Химические структуры соединений А и А' устанавливают с помощью методов ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Репрезентативная процедура 4: Получение соединений В и В':

К перемешиваемому раствору соединения В (1,0 экв.) в смеси MeOH (5 об.) и THF (5 об.) добавляют раствор формальдегида (37% в воде, 2,0 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , NaCNBH_3 (2,0 экв.) добавляют порционно, реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще 16 часов. Летучие вещества удаляют в вакууме, неочищенный реакционный остаток промывают водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают водным раствором NaCl , органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный реакционный остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения В. Соединение В' получают с использованием той же процедуры синтеза, но с использованием соединения А' в качестве исходного материала.

Репрезентативная процедура 5: Получение промежуточного соединения I-6:

К перемешиваемому раствору соединения А (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (10 об.) добавляют Et_3N (3,0 экв.), затем Woc_2O (0,8 экв.) при 0°C . Полученную реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют ледяной водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают водным раствором NaCl , органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный реакционный остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения I-6.

Репрезентативная процедура 6: Получение промежуточного соединения I-7:

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-6 (1,0 экв.) в DMF (10

об.) добавляют NaH (60% в минеральном масле, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут и добавляют метилйодид (1,5 экв.). Реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 часов, разбавляют ледяной водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают ледяной водой, водным раствором NaCl, сушат над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный реакционный остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением промежуточных соединений I-7.

Репрезентативная процедура 7: Получение соединения C:

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения I-7 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (10 об.) добавляют HCl (5,0 экв., 2M раствор в Et₂O) при 0°C, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 часов. Летучие вещества удаляют в вакууме и неочищенный остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая соединение C в виде соли HCl.

Репрезентативная процедура 8: Получение соединения D:

К перемешиваемому раствору соединения C (1,0 экв.) в смеси MeOH (5 об.) и THF (5 об.) добавляют раствор формальдегида (2,0 экв., 37% раствор в воде) при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, охлаждают до 0°C и NaCNBH₃ (2,0 экв.) добавляют порционно. Реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 16 часов. Летучие вещества удаляют в вакууме, неочищенный реакционный остаток промывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водным раствором NaCl, объединенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный реакционный остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения D.

Репрезентативная процедура 9: Получение фумаратных солей:

Фумаровую кислоту добавляют в запаянную пробирку, содержащую ацетон. Суспензию нагревают до 40°C до растворения всей фумаровой кислоты. При той же температуре по каплям добавляют раствор соединения, описанного в настоящем документе, в виде свободного основания в ацетоне, и смесь перемешивают в течение 1 часа. После охлаждения раствора до комнатной температуры твердое вещество фильтруют, промывают ацетоном и сушат при пониженном давлении с получением соединения, описанного в настоящем документе, в виде фумаровой соли.

Пример 1: Получение 3-феноксанилина (I-3a):

В соответствии с репрезентативной процедурой 1, используя йодбензол (I-1a) и 3-аминофенол (I-2), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-3a; ESI-MS m/z: 185,85[M+H]⁺.

Пример 2: Получение 3-(4-фторфенокс)анилина (I-3b):

В соответствии с репрезентативной процедурой 1, используя 1-фтор-4-йодбензол

(I-1b) и 3-аминофенол (I-2), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-3b; ESI-MS $m/z=204,15$ [M+H]⁺.

Пример 3: Получение (3-феноксифенил)гидразин. HCl (I-4a):

В соответствии с репрезентативной процедурой 2, используя 3-феноксанилин (I-3a), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-4a; ESI-MS $m/z=200,90$ [M+H]⁺.

Пример 4: Получение (3-(4-фторфенокси)фенил)гидразин.HCl (I-4b):

В соответствии с репрезентативной процедурой 2, используя 3-(4-фторфенокси)анилин (I-3b), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-4b; ESI-MS $m/z=219,03$ [M+H]⁺.

Пример 5: Получение (3-(бензилокси)фенил)гидразин.HCl (I-4c):

В соответствии с репрезентативной процедурой 2, используя 3-(бензилокси)анилин (I-3c), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-4c; ESI-MS $m/z: 215,12$ [M+H]⁺.

Пример 6: Получение (2-(бензилокси)фенил)гидразина (I-4f):

В соответствии с репрезентативной процедурой 2, используя 2-(бензилокси)анилин (I-3f), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-4f; ESI-MS $m/z: 215,1$ [M+H]⁺.

Пример 7: Получение соединений 3 и 4:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4c и азепан-4-он гидрохлорид (I-5), указанное в заголовке соединение получали и очищали способом С разделения с помощью ВЭЖХ для выделения соединения 3 и соединения 4. Соединение 3: ESI-MS $m/z =293,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,42 (с, 1H), 7,48-7,28 (м, 5H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,93-2,83 (м, 4H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,71-2,66 (м, 2H).

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 3 давало соответствующую фумаратную соль.

Соединение 4: ESI-MS $m/z=293,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,50-7,30 (м, 5H), 6,87-6,79 (м, 2H), 6,52-6,46 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,51-3,92 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 6H).

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 4 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 8: Получение соединений 11 и 20:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4a и азепан-4-он гидрохлорид (I-5), указанное в заголовке соединение получали и очищали способом С разделения с помощью ВЭЖХ для выделения соединения 11 и соединения 20.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 11 давало соответствующую фумаратную соль.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 20 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 9: Получение соединений 15 и 21:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4b и азепан-4-он гидрохлорид (I-5), указанное в заголовке соединение получали и очищали способом С разделения с помощью ВЭЖХ для выделения соединения 15 и соединения 21.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 15 давало соответствующую фумаратную соль.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 21 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 10: Получение соединения 25:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя 4-(бензилокси)фенилгидразина гидрохлорид (I-4e) и азепан-4-он гидрохлорид (I-5), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 25.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 25 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 11: Получение соединения 27:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4f и азепан-4-он гидрохлорид (I-5), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 27. ESI-MS m/z: 293,2 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 27 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 12: Получение соединения 26:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4e и 1-метилазепан-4-он гидрохлорид (I-5b), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 26; ESI-MS m/z: 307,05 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 26 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 13: Получение соединения 28:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4f и 1-метилазепан-4-он гидрохлорид (I-5b), указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 28; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (уш.с, 1H), 7,54 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 1H), 6,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,02-2,82 (м, 8H), 2,59 (с, 3H)

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 28 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 14: Получение соединения 12:

В соответствии с репрезентативной процедурой 4, используя соединение 11, формальдегид и NaCNBH₃, указанное в заголовке соединение получали и очищали способом А разделения с помощью ВЭЖХ с получением соединения 12.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 12 давало соответствующую фумаратную соль

Пример 15: Получение соединения 16:

В соответствии с репрезентативной процедурой 4, используя соединение 15, формальдегид и NaCNBH_3 , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 16.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 16 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 16: Получение соединения 1:

В соответствии с репрезентативной процедурой 4, используя соединение 3, формальдегид и NaCNBH_3 , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 1.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 1 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 17: Получение соединения 8:

В соответствии с репрезентативной процедурой 4, используя соединение 7 (пример 43), формальдегид и NaCNBH_3 , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 8; ESI-MS m/z : 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 8 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 18: Получение соединения 22:

В соответствии с репрезентативной процедурой 4, используя соединение 21, формальдегид и NaCNBH_3 , указанное в заголовке соединение получали и очищали способом А разделения с помощью ВЭЖХ с получением соединения 22; ESI-MS m/z : 311,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 22 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 19: Получение трет-бутил 8-фенокси-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6a):

В соответствии с репрезентативной процедурой 5, используя соединение 11, Et_3N и Woc_2O , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-6a; ESI-MS m/z : 323,2 $[\text{M}-56]^+$.

Пример 20: Получение трет-бутил 8-(4-фторфенокси)-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6b):

В соответствии с репрезентативной процедурой 5, используя соединение 15, Et_3N и Woc_2O , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-6b; ESI-MS m/z : 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21: Получение трет-бутил 8-(бензилокси)-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6c):

В соответствии с репрезентативной процедурой 5, используя соединение 3, Et_3N и Woc_2O , указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-6c; ESI-MS m/z : 335,2 $[\text{M}-56]^+$.

Пример 22: Получение трет-бутил 10-(4-фторфенокси)-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6e):

В соответствии с репрезентативной процедурой 5, используя соединение 21, Et₃N и Woc₂O, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-6e; ESI-MS m/z: 395,3 [M-H]+.

Пример 23: Получение трет-бутил 10-(бензилокси)-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6f):

В соответствии с репрезентативной процедурой 5, используя соединение 4, Et₃N и Woc₂O, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-6f ; ESI-MS m/z: 393,2 [M+H]+.

Пример 24: Получение трет-бутил 6-метил-8-фенокси-1,4,5,6-тетрагидроазепино [4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7a):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6a, NaH, и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-7a; ESI-MS m/z=393,2 [M+H]+.

Пример 25: Получение трет-бутил 8-(4-фторфенокси)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7b):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6b, NaH и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-7b.

Пример 26: Получение трет-бутил 8-(бензилокси)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7c):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6c, NaH и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением промежуточного соединения I-7c.

Пример 27: Получение трет-бутил 8-((4-фторбензил)окси)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7d):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6d (пример 42), NaH и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-7d; ESI-MS m/z: 425,05 [M+H]+.

Пример 28: Получение трет-бутил 10-(4-фторфенокси)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7e):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6e, NaH и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-7e; ESI-MS m/z: 411,3 [M+H]+.

Пример 29: Получение трет-бутил 10-(бензилокси)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-7f):

В соответствии с репрезентативной процедурой 6, используя I-6f, NaH и MeI, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением I-7f; ESI-MS m/z: 407,2 [M+H]+.

Пример 30: Получение соединения 13:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7a и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение выделяли в виде соли HCl после растирания с диэтиловым эфиром. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл), выпаривали и сушили с получением соединения 13.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 13 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 31: Получение соединения 17:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7b и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение выделяли в виде соли HCl после растирания с диэтиловым эфиром. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и сушили с получением соединения 17.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 17 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 32: Получение соединения 5:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7c и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение выделяли в виде соли HCl после растирания с диэтиловым эфиром. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и сушили с получением соединения 5.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 5 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 33: Получение соединения 9:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7d и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение выделяли в виде соли HCl после растирания с диэтиловым эфиром. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и сушили с получением соединения 9. ESI-MS m/z: 325,2 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 9 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 34: Получение соединения 23:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7e и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение выделяли в виде соли HCl после растирания с диэтиловым эфиром. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и сушили с получением 23; ESI-MS m/z: 311,1 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 23 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 35: Получение соединения 19:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-7f и 2М HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение получали и растирали в порошок с получением соединения 19 в виде HCl соли. HCl-соль подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и сушили с получением соединения 19. ESI-MS

m/z: 307,2 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 19 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 36: Получение соединения 18:

В соответствии с репрезентативной процедурой 8, используя соединение 17, формальдегид и NaCNBH₃, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 18.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 18 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 37: Получение соединения 6:

В соответствии с репрезентативной процедурой 8, используя соединение 5, формальдегид и NaCNBH₃, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 6.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 6 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 38: Получение соединения 10:

В соответствии с репрезентативной процедурой 8, используя соединение 9, формальдегид и NaCNBH₃, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 10; ESI-MS m/z: 339,00 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 10 давало соответствующую фумаратную соль.

Пример 39: Получение соединения 24:

В соответствии с репрезентативной процедурой 8, используя соединение 23, формальдегид и NaCNBH₃, указанное в заголовке соединение получали и очищали с получением соединения 24; ESI-MS m/z: 325,20 [M+H]⁺.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 24 давало соответствующую фумаратную соль.

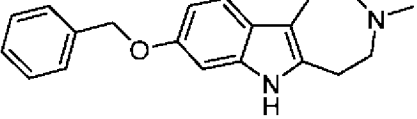
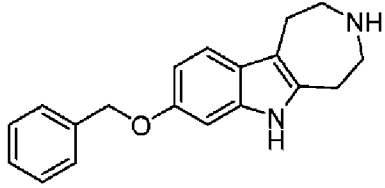
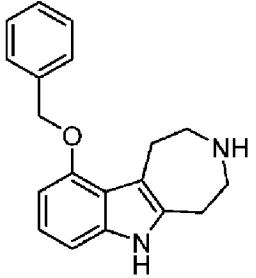
Пример 40: Получение соединения 14:

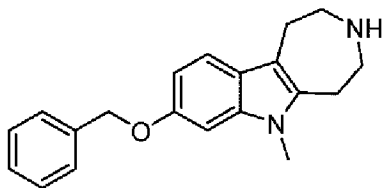
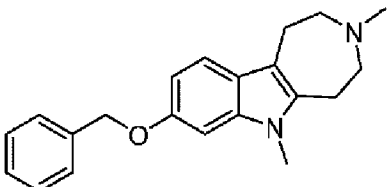
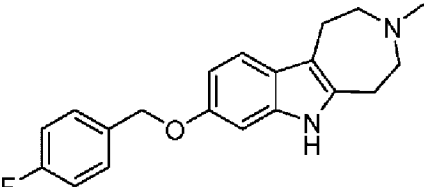
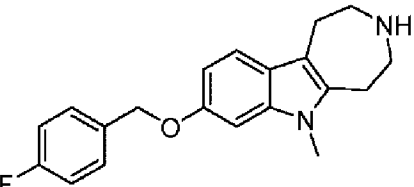
К перемешиваемому раствору I-7a (110 мг, 1,0 экв.) в THF (1,1 мл) добавляли раствор 2M ЛАН в THF (0,420 мл, 0,841 ммоль, 3. 0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, гасили ледяной водой, фильтровали через целит и промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с использованием хроматографических систем CombiFlash® с получением соединения 14.

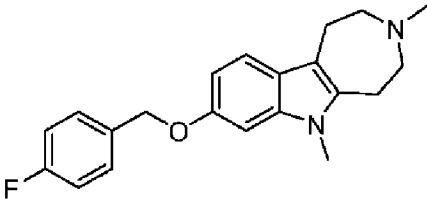
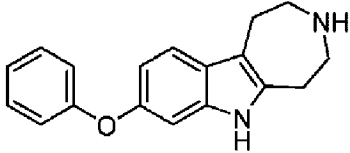
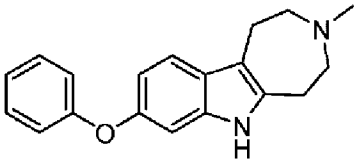
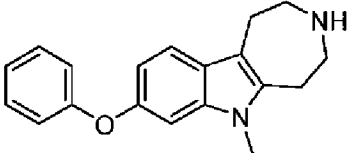
Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 14 давало соответствующую фумаратную соль.

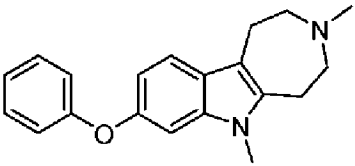
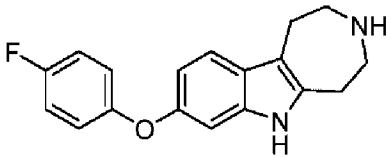
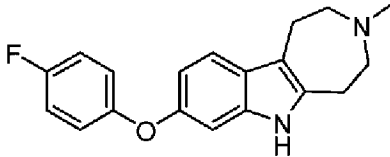
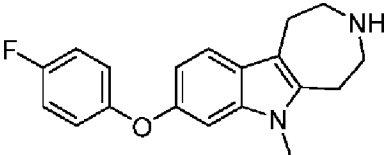
Соединения в таблице 2 получают, как описано для схемы 1, с использованием соответствующим образом замещенного анилина.

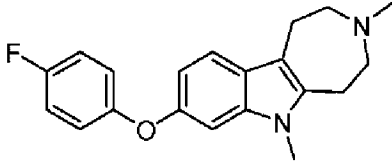
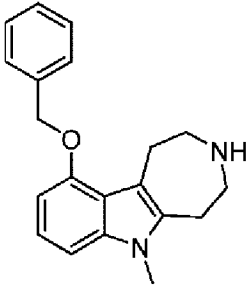
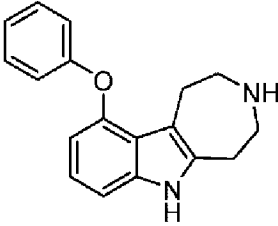
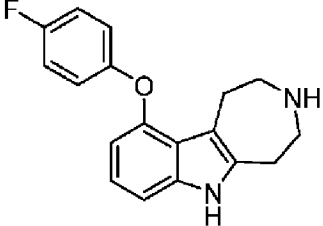
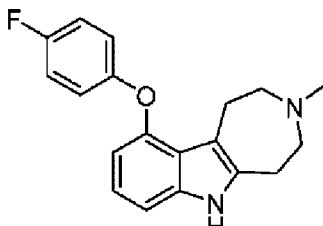
Таблица 2

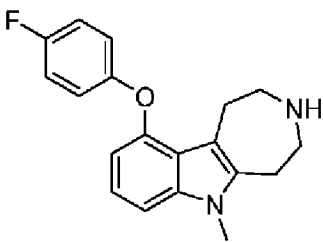
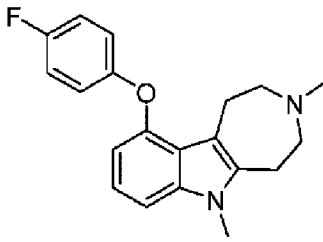
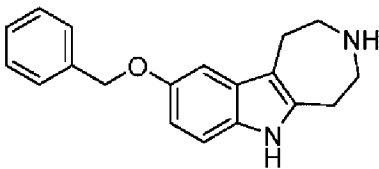
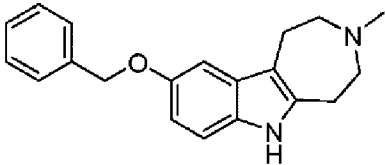
Соединение	Структура	ЯМР и масс-спектральные данные*
1		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,52 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,56 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 2,93-2,80 (м, 8H), 2,57 (с, 3H); ESI-MS: m/z=306,9 [M+H] ⁺
3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 2H), 6,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,17-3,12 (м, 4H), 3,00-2,97 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 2H); ESI-MS: m/z=293,1 [M+H] ⁺
4		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,91 (с, 1H), 7,48 (д, J =7,16 Гц, 2H), 7,40 (т, J= 7,6 Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 2H), 6,54-6,52 (м, 1H), 6,48 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,35-3,34 (м, 2H), 3,32-3,16 (м, 4H), 3,07-3,06 (м, 2H); ESI-MS: m/z=293,2 [M+H] ⁺

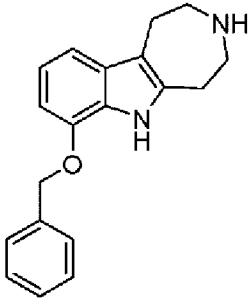
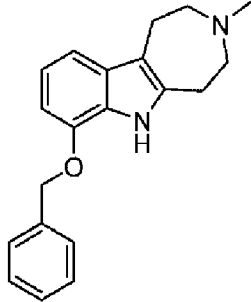
5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,47 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,04 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,22 (уш.д, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=307,2$ [M+H] $^+$
6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,48 (уш.д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,57 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,00-2,90 (м, 4H), 2,86 (уш.с, 4H); ESI-MS: $m/z=321,0$ [M+H] $^+$
8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,70 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 6,71 (уш.д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 4H), 3,09-2,96 (м, 4H), 2,78 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=325,3$ [M+H] $^+$
9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (дд, $J=8,6, 5,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 7,05 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,26-3,22 (м, 4H), 3,16-3,12 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=325,1$ [M+H] $^+$

10		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,49 (дд, $J=8,7, 5,4$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,74 (с, 3H), 5,10 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,64-3,56 (м, 3H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,05 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=339,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,85 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,04 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,93-6,89 (м, 3H), 6,71 (дд, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 3,15 (уш.д, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,02 (уш.д, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,96-2,92 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=279,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,74 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,04 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=8,7, 0,9$ Гц, 3H), 6,70 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,92 (уш.с, 1H), 2,89-2,86 (м, 3H), 2,55 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=293,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,90 (уш.д, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,74 (уш.д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,27 (уш.д, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,23 (уш.д, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,14 (уш.д, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,02 (уш.д, $J=4,4$ Гц, 2H); ESI-MS: $m/z=293,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,32 (уш.т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,13-7,11 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,90 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,72 (дд, $J=8,3$, 1,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,02 (уш.с, 4H), 2,94 (уш.д, $J=9,0$ Гц, 4H), 2,57 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=307,2$ [M+H] $^+$
15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 2H), 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,25-3,20 (м, 4H), 3,08-3,04 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=297,1$ [M+H] $^+$
16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,98-6,89 (м, 2H), 6,85 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,3$, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,48 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=311,1$ [M+H] $^+$
17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,58-9,66 (м, 1H), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 3H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,72 (дд, $J=8,4$, 2,1 Гц, 1H), 6,46 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 4H), 3,10-3,06 (м, 2H), 2,99-2,94 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=311,1$ [M+H] $^+$

18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,11-7,08 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,70 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,01-2,94 (м, 4H), 2,90 (с, 4H), 2,53 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=325,2$ [M+H] $^+$
19		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,47 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,95 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,59-3,54 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 2H); ESI-MS: $m/z=307,2$ [M+H] $^+$
20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,08 (с, 1H), 7,32 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,47 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,41 (с, 2H), 3,10-3,06 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 6H); ESI-MS: $m/z=279,2$ [M+H] $^+$
21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 7,17 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,92 (уш.с, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,46-6,42 (м, 3H), 3,22-3,14 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 6H); ESI-MS: $m/z=297,1$ [M+H] $^+$
22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 7,17 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,92 (уш.с, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,46-6,42 (м, 3H), 3,22-3,14 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 3H)

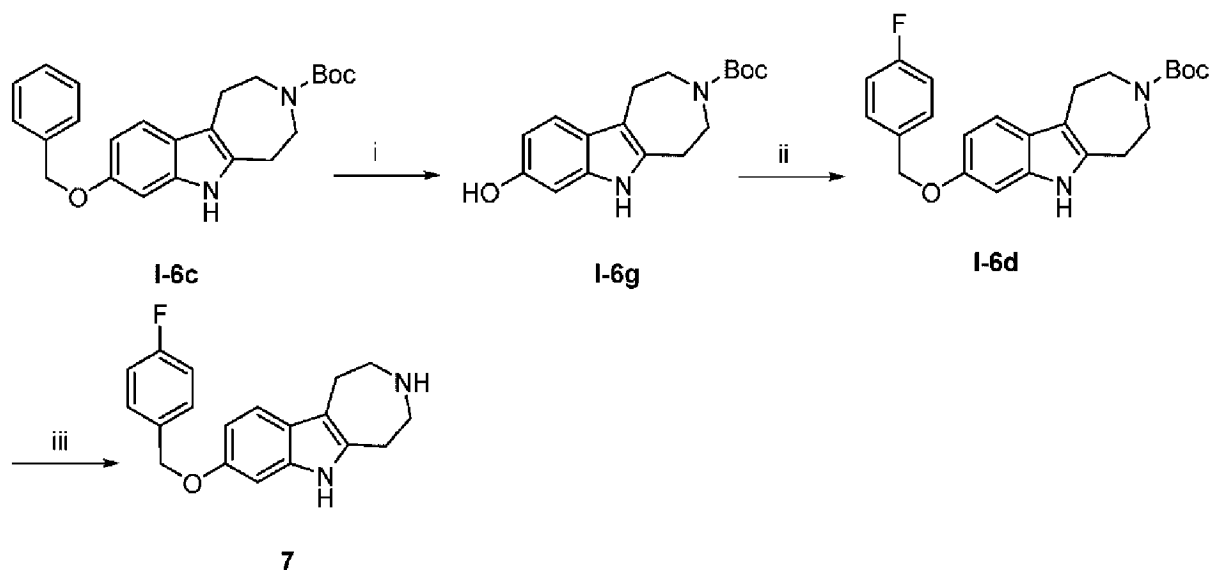
		6H); ESI-MS: $m/z=311,1$ [M+H] ⁺
23		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,06 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 2H), 6,62 (с, 2H), 6,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 8H); ESI-MS: $m/z=311,2$ [M+H] ⁺
24		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,02 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,56 (с, 2H), 6,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,97 (dt, J=10,6, 5,3 Гц, 4H), 2,87-2,82 (м, 2H), 2,72-2,67 (м, 2H), 2,42 (с, 3H); ESI-MS: $m/z=324,9$ [M+H] ⁺
25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,18 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,32-3,31 (м, 4H), 3,16-3,11 (м, 2H), 3,05-3,01 (м, 2H); ESI-MS $m/z=293,2$ [M+H] ⁺
26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 2,92-2,80 (м, 8H), 2,53 (с, 3H); ESI-MS $m/z=307,05$ [M+H] ⁺

27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 7,54 (уш.д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,40 (с, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 6,99 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,85 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,44 (с, 3H), 5,24 (с, 2H), 3,14 (уш.д, $J=3,9$ Гц, 4H), 3,06 (уш.с, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H); ESI-MS $m/z=293,2$ [M+H] $^+$
28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,81 (с, 1H), 7,54 (уш.д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,99 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,60 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,00 (уш.с, 2H), 2,95 (уш.с, 4H), 2,87 (уш.с, 2H), 2,58 (с, 3H); ESI-MS $m/z=307,05$ [M+H] $^+$.

*Спектральные данные соответствующей фумаровой соли

В некоторых вариантах осуществления соединения получают, как указано на схеме 2.

Схема 2



^aРеагенты и условия: i) Pd/C (масс./масс.), H₂, MeOH (10 об.), комнатная температура, 4 ч; ii) Cs₂CO₃ (2 экв.), 4-фторбензилбромид (1 экв.), DMF (10 об.), 0°C до комнатной температуры, 16 ч; iii) 2M HCl в эфире (6 об.), CH₂Cl₂ (10 об.), 0°C до

комнатной температуры, 2ч

Пример 41: Получение трет-бутил 8-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6g):

К перемешиваемому раствору I-6с (1,2 г, 3,05 ммоль, 1 экв.) в MeOH (12 мл) добавляли 10% Pd/C (1,29 г, масс./масс.) в атмосфере N₂. Вышеупомянутую суспензию перемешивали в атмосфере H₂ (60 фунт/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с использованием хроматографических систем очистки CombiFlash® (3% MeOH в CH₂Cl₂) с получением I-6g (900 мг, 99%) в виде не совсем белого твердого вещества; ESI-MS m/z: 301,1 [M-H]⁺.

Пример 42: Получение трет-бутил 8-((4-фторбензил)окси)-1,4,5,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-3(2H)-карбоксилата (I-6d):

К перемешиваемому раствору I-6g (650 мг, 2,14 ммоль) в DMF (6,5 мл), добавляли карбонат цезия (1,39 г, 4,28 ммоль), затем 1-(бромметил)-4-фторбензол (404 мг, 2,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с использованием хроматографических систем CombiFlash® (10% MeOH в DCM) с получением I-6d (550 мг, 62%), ESI-MS m/z: 355,1 [M-56]⁺.

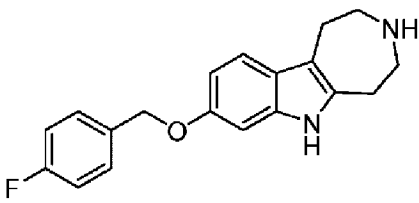
Пример 43: Получение соединения 7:

В соответствии с репрезентативной процедурой 7, используя I-6d и 2M HCl в Et₂O, указанное в заголовке соединение получали после нейтрализации реакционной смеси водн. NaHCO₃ и экстракции CH₂Cl₂ с получением соединения 7.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 7 давало соответствующую фумаратную соль.

Соединения в таблице 3 получают, как описано для схемы 2.

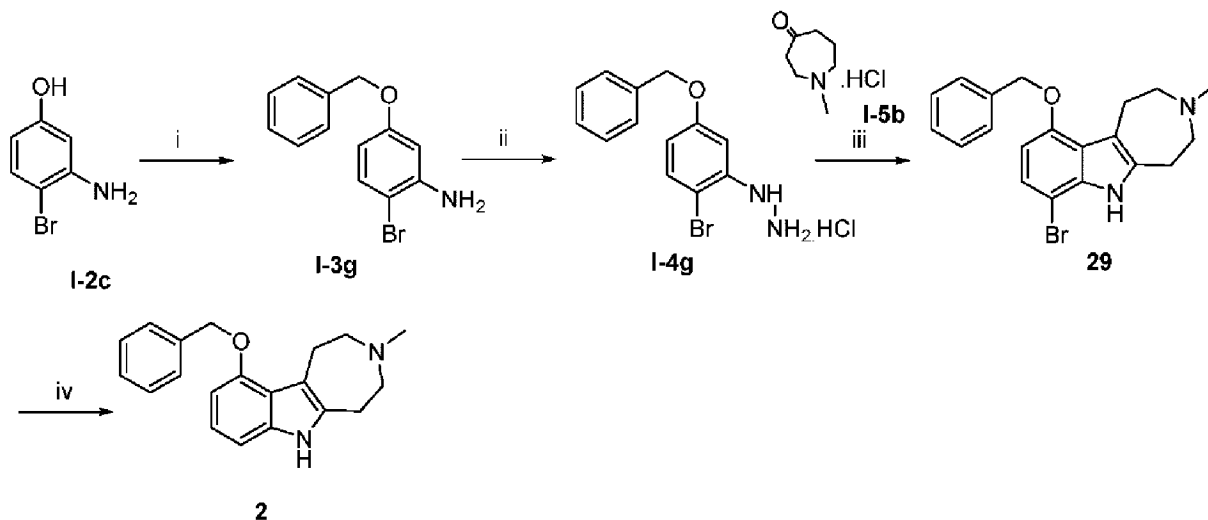
Таблица 3

Соединение	Структура	ЯМР и масс-спектральные данные *
7		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,63-10,59 (м, 1H), 7,49 (дд, J=8,3, 5,9 Гц, 2H), 7,27-7,18 (м, 3H), 6,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,11 (уш.д, J=4,9 Гц, 4H), 2,97-2,84 (м, 4H); ESI-MS: m/z=310,9 [M+H] ⁺

* Спектральные данные соответствующей фумаровой соли

В некоторых вариантах осуществления соединения получают, как указано на схеме 3.

Схема 3



^aРеагенты и условия: i) KO^tBu (1,2 экв.), DMF (10 об.), 0°C, BnBr (1 экв.), комнатная температура, 16 ч; ii) NaNO₂ (2 экв.), 6M HCl (20 об.), 0°C до комнатной температуры, 2 ч. SnCl₂·2H₂O (3 экв.) в 6M HCl (8,5 об.), 0°C до комнатной температуры, 3 ч; iii) 1-метилпиперазин-4-он гидрохлорид, 0,1M EtOH, конц. HCl (6 экв.), нагревание с обратным холодильником, 24 ч; iv) 2M LAM в THF (2 экв.), нагревание с обратным холодильником

Пример 44: Получение 5-(бензилокси)-2-броманилина (I-3g):

К перемешиваемому раствору I-2c (20 г, 106 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (200 мл) добавляли трет-бутоксид калия (14,2 г, 127,2 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли бензилбромид (15,9 г, 84,8 ммоль, 0,8 экв.) при 0°C и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали ледяной водой, затем водным раствором NaCl. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью хроматографических систем CombiFlash® (10-15% EtOAc/гексан) с получением I-3g (16,5 г, 55%); ESI-MS m/z: 280,0 [M+H]⁺.

Пример 45: Получение (5-(бензилокси)-2-бромфенил)гидразина. HCl (I-4g):

В соответствии с репрезентативной процедурой 2, используя I-3g (10 г, 35,9 ммоль), NaNO₂ (4,98 г, 71,8 ммоль), и SnCl₂·2H₂O (24,43 г, 107,7 ммоль), указанное в заголовке соединения получали после промывки и сушки с получением I-4g (10 г, 95%); ESI-MS m/z: 292,90 [M+H].

Пример 46: Получение соединения 29:

В соответствии с репрезентативной процедурой 3, используя I-4g (5 г, 15,2 ммоль), I-5b (2,3 г, 18,2 ммоль) и конц. HCl (2,65 мл), указанное в заголовке соединения получали после очистки способом А разделения с помощью ВЭЖХ с получением соединения 29

(500 мг).

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 29 давало соответствующую фумаратную соль.

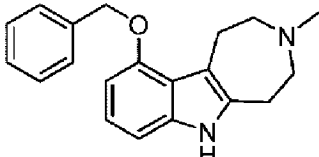
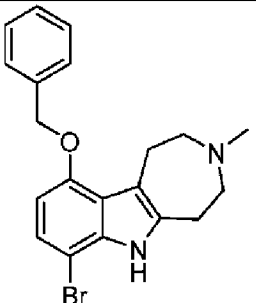
Пример 47: Получение соединения 2:

К перемешиваемому раствору соединения 29 (1,5 г, 3,89 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) добавляли 2М ЛАН в THF (5,83 мл, 11,6 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали 10% MeOH/DCM (2×50 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали способом В разделения с помощью ВЭЖХ с получением соединения 2.

Согласно репрезентативной процедуре 9, соединение 2 давало соответствующую фумаратную соль.

Соединения таблицы 4 получают, как описано на схеме 3.

Таблица 4

Соединение	Структура	ЯМР и масс-спектральные данные*
2		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 10,78 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,87-6,83 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 6,51 (дд, J=5,6, 2,7 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,24-3,21 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 6H), 2,50 (с, 3H); MS: m/z=307,0 [M+H] ⁺
29		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 7,46 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,43-7,30 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,50-3,43 (м, 4H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 2,95 (с, 3H); MS m/z=386,8 [M+H] ⁺

* Спектральные данные соответствующей фумаровой соли

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожной, внутривенной), 1-1000 мг водорастворимой соли соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также при необходимости кислоту или основание для регулирования рН. Смесь вводят в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример А-2: Пероральный раствор

Для получения фармацевтической композиции для перорального применения достаточное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли добавляют в воду (с необязательным солюбилизатором(солюбилизаторами), необязательным буфером(буферами) и маскирующими вкус эксципиентами) для получения раствора 20 мг/мл.

Пример А-3: Таблетка для перорального применения

Таблетку получают путем смешивания 20-50% масс. соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% масс. микрокристаллической целлюлозы и 1-10% масс. стеарата магния или других подходящих эксципиентов. Таблетки получают методом прямого прессования. Общую массу прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

Пример А-4: Капсула для перорального применения

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью помещают в лекарственную форму для перорального применения, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

В другом варианте осуществления, 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывают.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Галлюциногенный потенциал. Галлюциногенное соединение 5-MeO-DMT вызывает у мышей устойчивую дозозависимую реакцию подергивания головы (НТR). Однако изостерическое соединение 6-MeO-DMT значительно менее эффективно. Как и ожидалось, исходя из данных лекарственной дифференцировки, 6-MeO-DMT не вызывает НТR. Наконец, сильнодействующие соединения, способствующие пластичности, не вызывают НТR, демонстрируя, что галлюциногенный потенциал и психопластогенность могут быть устранены.

Галлюциногены (например, LSD и 5-MeO-DMT) могут активировать сенсорный анализ 5HT_{2A} в агонистическом режиме, но их негаллюциногенные аналоги (лизурид (LIS) и 6-MeO-DMT) могут этого не делать. Более того, соединения, такие как, например, 5-MeO-DMT, LSD, DMT, DOI, которые являются галлюциногенными для животных (например, человека), активируют сенсорный анализ 5HT_{2A} в агонистическом режиме, тогда как соединения, такие как, например, 6-MeO-DMT, LIS, 6-F-DET, L-MDMA, R-MDMA, кетансерин, BOL148, которые не являются галлюциногенными для животных

(например, человека), не активируют сенсорный анализ 5HT_{2A} в агонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал соединения, представленного в настоящем документе, определяется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал соединения, представленного в настоящем документе, определяется с использованием сенсорного анализа 5HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в агонистическом режиме или в антагонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в агонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, не активирует сенсор в агонистическом режиме и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, не активирует сенсор в агонистическом режиме и не является галлюциногенным соединением.

В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал соединения, представленного в настоящем документе, оценивается с помощью сенсорного анализа 5HT_{2A} в агонистическом режиме.

Кроме того, в некоторых случаях негаллюциногенные соединения (например, лизурид и 6-MeO-DMT) конкурируют с 5-HT, когда сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в антагонистическом режиме. Кроме того, такие соединения, как, например, 6-F-DET, кетансерин, BOL148, которые не являются галлюциногенными для животных (например, человека), могут конкурировать за связывание 5HT с 5HT_{2A} в сенсорном анализе в антагонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления сенсорный анализ 5HT_{2A} проводится в антагонистическом режиме. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} и не является галлюциногенным. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT_{2A} в антагонистическом режиме и обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, которое предотвращает связывание 5-HT в антагонистическом режиме, представляет собой негаллюциногенное соединение. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, которое ингибирует реакцию сенсорного анализа в антагонистическом режиме, обладает негаллюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, которое ингибирует реакцию сенсорного анализа в антагонистическом режиме, представляет собой негаллюциногенное соединение.

В некоторых вариантах осуществления результаты сенсорного анализа в

агонистическом режиме позволяют предположить, что соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления результаты сенсорного анализа в антагонистическом режиме позволяют предположить, что соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой негаллюциногенный лиганд рецептора 5-HT_{2A}. В некоторых вариантах осуществления результаты сенсорного анализа в агонистическом режиме и антагонистическом режиме вместе позволяют предположить, что соединение, представленное в настоящем документе, является негаллюциногенным лигандом рецептора 5-HT_{2A}.

В некоторых вариантах осуществления галлюциногенный потенциал соединений оценивают с помощью сенсорного анализа 5HT_{2A} в антагонистическом режиме.

Тест принудительного плавания. Поскольку повышенная структурная пластичность коры в передних отделах головного мозга опосредует продолжительное (>24 ч) антидепрессантоподобное действие кетамина и играет роль в терапевтических эффектах агонистов 5-HT_{2A}, влияние соединений на поведение в тесте принудительного плавания (FST) используется для оценки терапевтического потенциала соединений, представленных в настоящем документе. Сначала проводится предварительный тест, чтобы вызвать депрессивный фенотип. Соединения вводят через 24 часа после предварительного теста, а FST проводят через 24 часа и 7 дней после введения лекарства.

Анализ роста нейритов. Изменения в характере роста нейритов связаны с нейродегенеративными расстройствами, а также с травматическими повреждениями. Открытие соединений, которые могут положительно влиять на нейрогенез, важно для разработки новых методов лечения неврологических заболеваний. В некоторых случаях измерение роста нейритов кортикальных нейронов крысы с использованием автоматизированного анализа на основе изображений используется для определения нейропластичных эффектов соединений, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, увеличивает характер роста нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, увеличивает среднюю длину нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, увеличивает количество точек ветвления нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, увеличивает среднюю длину нейритов и точки ветвления нейритов по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления пластогенный потенциал соединений, представленных в настоящем документе, оценивается путем измерения изменений в развитии нейритов.

Анализ дендритогенеза. Фенотипический скрининг исторически оказался более успешным, чем целевые подходы для выявления препаратов с новыми механизмами действия. Используя фенотипический анализ, соединения, представленные в настоящем

документе, тестируют на их способность увеличивать сложность дендритных ветвей в культурах кортикальных нейронов. После лечения нейроны фиксируются и визуализируются с помощью антитела против MAP2-цитоскелетного белка, локализованного в соматодендритическом компартменте нейронов. Затем осуществляют анализ Шолла, и максимальное количество пересечений (N_{\max}) используется в качестве количественного показателя сложности дендритного разветвления. Для статистических сравнений между конкретными соединениями сравниваются необработанные значения N_{\max} . Процентную эффективность определяют путем установки значений N_{\max} для носителя (DMSO) и положительного (кетамин) контроля равными 0% и 100%, соответственно.

Животные. Для экспериментов по дендритогенезу беременные крысы линии Sprague Dawley были получены из лаборатории Charles River Laboratories (Wilmington, MA). В некоторых случаях самцов и самок мышей C57BL/6J получают из Jackson Laboratory (Sacramento, C.A.). В некоторых случаях мышей размещают в помещении с регулируемой температурой и влажностью при 12-часовом цикле свет/темнота в группах по 4-5 особей (одного пола).

Дендритогенез - анализ Шолла. Нейроны помещают в 96-луночный формат (200 мкл среды на лунку) с плотностью примерно 15000 клеток на лунку в Neurobasal (Life Technologies), содержащем 1% пенициллин-стрептомицина, 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки и 0,5 мМ глутамина. Через 24 часа среду заменяют на нейробазальную среду Neurobasal, содержащую 1x B27 добавку (Life Technologies), 1% пенициллин-стрептомицина, 0,5 мМ глутамина и 12,5 мкМ глутамата. Через 3 дня *in vitro* (DIV3) клетки обрабатывают соединениями. Соединения, тестируемые в анализах дендритогенеза, обрабатывают при концентрации 10 мкМ, если не указано иное. Исходные растворы соединений в DMSO сначала разбавляют в 100 раз в нейробазальной среде Neurobasal, а затем проводят дополнительное 10-кратное разведение в каждой лунке (общее разведение=1:1000; концентрация DMSO 0,1%). Обработка является рандомизированной. Через 1 час среду удаляют и заменяют новой нейробазальной средой, содержащей 1x B27 добавку, 1% пенициллин-стрептомицина, 0,5 мМ глутамина и 12,5 мкМ глутамата. Клетки растут в течение еще 71 ч. При этом нейроны фиксируют путем удаления 80% среды и замены ее 4%-ным водным параформальдегидом (Alfa Aesar), равным 50% рабочего объема лунки. Затем клетки инкубируют при комнатной температуре в течение 20 минут, затем отсасывают фиксатор и каждую лунку дважды промывают DPBS. Клетки пермеабелизируют с использованием 0,2% Triton X-100 (ThermoFisher) в DPBS в течение 20 минут при комнатной температуре без встряхивания. Планшеты блокируют буфером для разведения антител (ADB), содержащим 2% бычьего сывороточного альбумина (BSA) в DPBS, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшеты инкубируют в течение ночи при 4°C при осторожном встряхивании в среде ADB, содержащей куриное антитело против MAP2 (1:10000; EnCor, CPCA-MAP2). На следующий день планшеты трижды промывают DPBS

и один раз 2% ADB в DPBS. Планшеты инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре в ADB, содержащим вторичное антитело против куриного IgG, конъюгированное с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, 1:500), и пять раз промывают DPBS. После окончательной промывки в каждую лунку добавляют по 100 мкл DPBS и визуализируют с помощью системы скрининга ImageXpress Micro XL High-Content Screening System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) с объективом 20x.

Изображения анализируют с помощью ImageJ Fiji (версия 1.51W). Сначала изображения, соответствующие каждому лечению, сортируются по отдельным папкам, которые затем ослепляются для анализа данных. Контрольные планшеты (как положительные, так и отрицательные) используются для обеспечения правильной работы анализа, а также для визуального определения соответствующих числовых значений яркости/контрастности и порогового значения, которые будут универсально применяться к оставшейся части рандомизированных изображений. Затем применяются настройки яркости/контрастности, и примерно 1-2 отдельных пирамидальных нейрона на изображение (т.е. без биполярных нейронов) выбираются с помощью инструмента прямоугольного выделения и сохраняются в виде отдельных файлов. Отбираются нейроны, которые не сильно перекрываются с другими клетками и не выходят далеко за пределы поля зрения. Затем пороговые настройки применяются к отдельным изображениям. Инструмент «кисть» используется для устранения артефактов и дендритных процессов, происходящих от соседних нейронов (cleanup phaseNext, инструмент «точка» используется для выбора центра нейрона, а изображения сохраняются и обрабатываются с помощью следующего пакетного макроса анализа Шолла:

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

Радиус круга анализа Шолла=2 шаг пикселя=0,67 мкм. Все изображения принимаются и анализируются экспериментатором, не имеющим информации об условиях обработки. Количество пересечений для каждого нейрона в каждом отдельном радиусе усредняется для получения среднего графика Шолла для каждой обработки. Значения N_{max} просто определяются путем определения максимума каждого графика. Для каждой обработки нейроны отбирают по меньшей мере из 6 лунок, распределенных по 2 планшетам (9 участков/лунка x 3 лунки/планшет x 2 планшета). Каждый планшет получают с использованием нейронов, полученных от независимых беременных самок).

Эксперименты по спиногенезу. Эксперименты по спиногенезу проводят, как описано ранее, за исключением того, что клетки обрабатывают DIV19 и фиксируют через 24 часа после обработки DIV20. (Ly, C. et al., 2018) Изображения сделаны на конфокальном микроскопе Nikon HSA с масляным объективом 100x/NA 1,45. DMSO и кетамин (10 мкМ) используются в качестве носителя и положительного контроля, соответственно.

Серотонин 5-HT_{2A} In vitro Анализ конкурентного связывания радиолигандов.

Анализ конкурентного связывания радиолиганда 5-HT_{2A} проводился в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505B) с использованием традиционных способов. Вкратце, конкурентное связывание осуществляли в двух экземплярах в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), экстракты мембран (количество белка на лунку, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивную метку [³H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и тестируемое соединение. Неспецифическое связывание определяли путем совместной инкубации с 200-кратным избытком холодного конкурента. Образцы инкубировали в конечном объеме 0,1 мл при температуре и продолжительности, оптимизированных для каждого рецептора, а затем фильтровали через фильтровальные планшеты. Фильтры промывали шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляли по 50 мкл Microscint 20 (Packard). Планшеты инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, а затем подсчитывали с помощью TopCount™ в течение 1 мин/лунку.

Анализ агонизма IPOne In vitro на клеточном уровне серотонина 5-HT_{2A}. Анализ 5-HT_{2A} IPOne HTRF проводился в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505I), с использованием традиционных методов. Вкратце, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT_{2A}, выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяли с помощью PBS-EDTA, центрифугировали и ресуспендировали в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяли в 96-луночном планшете и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂.

Для тестирования агониста среду удаляли и в каждую лунку добавляли 20 мкл буфера для анализа плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного агониста. Планшет инкубировали в течение 60 мин при 37°C с 5% CO₂.

После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптант, планшеты инкубировали 1 час при комнатной температуре и измеряли коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с помощью набора HTRF.

Серотонин 5-HT_{2C} In vitro Анализ конкурентного связывания радиолигандов. Анализ конкурентного связывания радиолиганда 5-HT_{2C} edited (accession number AAF35842.1) проводился в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0507B) с использованием традиционных способов. Вкратце, конкурентное связывание осуществляли в двух экземплярах в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), экстракты мембран (количество белка на лунку, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивную метку [³H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и тестируемое соединение. Неспецифическое связывание определяли путем совместной инкубации с 200-кратным избытком холодного конкурента.

Образцы инкубировали в конечном объеме 0,1 мл при температуре и продолжительности, оптимизированных для каждого рецептора, а затем фильтровали через фильтровальные планшеты. Фильтры промывали шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляли по 50 мкл Microscint 20 (Packard). Планшеты инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, а затем подсчитывали с помощью TopCount™ в течение 1 мин/лунку.

Клеточный анализ агонизма IPone In vitro серотонина 5-HT_{2C}. Анализ 5-HT_{2C} IPone HTRF проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-05071), с использованием традиционных методов. Вкратце, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный человеческий рецептор HT2Cedited, выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяли с помощью PBS-EDTA, центрифугировали и ресуспендировали в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяли в 96-луночном планшете и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂.

Для тестирования агониста среду удаляли и в каждую лунку добавляли 20 мкл буфера для анализа плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного агониста. Планшет инкубировали в течение 60 мин при 37°C с 5% CO₂.

После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптит, планшеты инкубировали 1 час при комнатной температуре и измеряли коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с помощью набора HTRF.

Соединения, представленные в настоящем документе, были протестированы в анализах радиолигандного связывания серотонина 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} in vitro и в клеточных анализах агонизма IPone. Функциональная эффективность связывания и агонизма соединений (как указано их IC₅₀ или EC₅₀) показана в таблице 5.

Таблица 5

Соединение	5HT _{2A} Активность связывания радиолиганда	5HT _{2A} IPone Агонистическая активность	5HT _{2C} Активность связывания радиолиганда	5HT _{2C} IPone Агонистическая активность
1	C	E	C	D
2	A	E	A	B
3	C	C	C	C
4	B	A	A	A
5	C	E	C	D
6	C	E	C	D
7	C	C	C	C
8	C	E	C	D
9	C	E	C	D

10	C	E	C	D
11	D	D	C	C
12	C	E	C	D
13	D	C	C	D
14	D	E	C	C
15	C	C	C	C
16	C	E	C	D
17	C	C	B	D
18	C	E	C	C
19	C	D	B	B
20	B	B	A	A
21	B	B	A	A
22	B	E	B	A
23	B	C	B	C
24	B	E	B	C
25	C	E	B	B
26	C	E	C	C
27	C	C	C	C
28	B	E	C	C
29	B	B	A	E

A: IC50 или EC50 составляет <0,010 мкМ; B: IC50 или EC50 составляет 0,010 мкМ - 0,100 мкМ; C: IC50 или EC50 составляет 0,101 мкМ - 1 мкМ; D: IC50 или EC50 составляет 1,001 мкМ - 10 мкМ; E: IC50 или EC50 составляет >10 мкМ

Клеточный анализ антагонизма к серотонину 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} *in vitro*. Анализ IPOne HTRF 5-HT_{2A} проводили в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-05051) в режиме антагонизма с использованием традиционных методов. Вкратце, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT_{2A}, выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяли с помощью PBS-EDTA, центрифугировали и ресуспендировали в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяли в 96-луночной планшете и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂.

Для тестирования антагониста добавляли эталонный агонист α-Me-5HT и контролировали сигнал флуоресценции в течение нескольких минут с последующим добавлением 20 мкл аналитического буфера плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного антагониста кетансерина в каждую лунку. Планшет инкубировали в течение 60 мин при 37°C с 5% CO₂.

После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптит, планшеты инкубировали 1 час при комнатной температуре и измеряли коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с помощью набора HTRF.

Соединения, представленные в настоящем документе, тестируют в анализах связывания радиолигандов серотонина 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} *in vitro* и в клеточных анализах антагонизма IPOne. Функциональная активность антагонизма соединений (как указано их IC₅₀ или EC₅₀) показана в таблице 6.

Таблица 6

Соединение	5HT _{2A} IPOne	5HT _{2C} IPOne
	Антагонистическая активность	Антагонистическая активность
1	C	n.d.
2	B	B
5	C	E
6	C	n.d.
7	C	E
8	B	D
9	C	n.d.
10	B	D
11	C	E
12	C	E
14	D	E
16	C	E
18	C	D
19	C	n.d.
22	B	E
24	B	B
25	C	E
26	C	C
28	B	C
29	B	B

A: IC₅₀ или EC₅₀ составляет <0,010 мкМ; B: IC₅₀ или EC₅₀ составляет 0,010 мкМ - 0,100 мкМ; C: IC₅₀ или EC₅₀ составляет 0,101 мкМ - 1 мкМ; D: IC₅₀ или EC₅₀ составляет 1,001 мкМ - 10 мкМ; E: IC₅₀ или EC₅₀ составляет >10 мкМ; n.d. означает не определено

Анализ роста нейритов. Изменения в характере роста нейритов связаны с психическими и нейродегенеративными расстройствами, а также с травматическими повреждениями. Открытие новых соединений, которые могут положительно влиять на нейрогенез, важно для разработки новых методов лечения неврологических заболеваний. Измерение роста нейритов кортикальных нейронов крысы с использованием автоматизированного анализа на основе изображений использовали для определения нейропластических эффектов соединений настоящего изобретения. Анализ роста нейритов проводили в Neurofit SAS (France), как описано ниже.

В исследовании использовали беременных крыс Wistar (Janvier; France). Они были доставлены за 6 дней до их использования. По прибытии в виварий Neurofit, животных помещали по одному на клетку и содержали в помещении с контролируемой температурой (21-22°C) и обратным циклом свет-темнота (12ч/12ч; свет включен: 17:30-05:30; свет выключен: 05:30-17:30) с едой и водой в свободном доступе.

Самок крыс линии Wistar на сроке беременности 17 дней умерщвляли путем цервикальной дислокации и плоды извлекали из матки. Их мозги помещали в охлаждаемую льдом среду Лейбовица (L15, Gibco, Fisher bioblock, France). Кортикальный слой рассекали и осторожно удаляли оболочки головного мозга. Кортикальные нейроны диссоциировали трипсинизацией в течение 30 мин при 37°C (трипсин-ЭДТА, Gibco) в присутствии 0,1 мг/мл ДНКазы I (Roche, France). Реакцию останавливали добавлением модифицированной среды Игла Дульбекко (DMEM; Gibco) с 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS; Gibco). Суспензию тритурировали пипеткой 10 мл, используя шприц с иглой 21G, и центрифугировали при 350 x g в течение 10 мин при комнатной температуре. Осадок диссоциированных клеток ресуспендировали в среде, состоящей из Neurobasal (Gibco) с добавлением 2% добавки B27 (Gibco), 0,5 mM L-глутамин (Gibco), смеси антибиотика и антимикотика. Жизнеспособные клетки подсчитывали в цитометре Neubauer с использованием теста вытеснения трипанового синего (Sigma). Клетки высевали с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет (Costar), предварительно покрытый поли-L-лизин. К культурам добавляли тестируемое соединение в различных концентрациях. Донепезил (положительный контроль) тестировали при 250 нМ.

Через 72 часа (3 дня) посева культуры фиксировали параформальдегидом в PBS (4%, Sigma) в течение 30 минут при 4°C. Затем клетки последовательно пермеабелизовали 0,1% Triton X100 в течение 30 мин, насыщали PBS, содержащим 3% BSA, и инкубировали в течение 1 часа с антителом против тубулина бета III (Sigma) в концентрации 1/10000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. Клетки трижды промывали PBS, содержащим 0,5% BSA, и инкубировали в течение 1 часа с козьим антимышиным антителом в сочетании с AF488 (Invitrogen A11001), разбавленным в соотношении 1/1000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. Наконец, ядра окрашивали DAPI 1 мг/мл при 1/1000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. После промывания PBS планшет снимали на пленку, а сети нейритов исследовали и анализировали с помощью одновременного

многопараметрического анализа (CellInsight, Thermo Scientific). Основными анализируемыми параметрами были среднее количество нейритов на нейрон и средняя общая длина нейритов на нейрон. Анализ данных проводился с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Для множественных сравнений использовали метод наименьшей значимой разности Фишера. Значение $p \leq 0,05$ считалось значимым. Используемое программное обеспечение представляет собой StatView 5.0 от SAS Institut.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению увеличивает характер роста нейритов. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению увеличивает среднюю длину нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению увеличивает количество точек ветвления нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению значительно увеличивает количество новых нейритов и/или среднюю длину нейритов по сравнению с контролем.

Пластогенный потенциал соединений (измеренный с помощью процедуры В роста нейритов) показан в таблице 7.

Таблица 7

Соединения	Увеличение числа нейритов	Увеличение длины нейритов	Увеличение разветвления нейритов
1	A	A	B
2	A	A	B
3	A	A	A
4	B	B	n.d.
5	B	B	B
6	B	B	B
7	B	B	B
8	A	A	A
9	B	B	B
10	n.d.	B	n.d.
12	A	A	A
14	B	A	B
15	A	A	A
16	B	A	A
18	A	A	A
19	B	B	B

20	n.d.	B	n.d.
21	B	B	B
22	A	A	A
24	B	A	B
25	n.d.	A	n.d.
26	A	A	A
27	n.d.	A	n.d.
28	A	A	A
29	B	A	B

A: Статистически значимое среднее увеличение в процентах от контроля DMSO при 10 мкМ или менее.

B: Отсутствие статистически значимого среднего увеличения в процентах от контроля DMSO при 10 мкМ или менее.

n.d. означает не определено.

Анализы сенсора 5HT2A. Стабильная линия НЕК293Т (АТСС) 5HT2A сенсора (sLight1.3s) получают посредством лентивирусной трансдукции HIV-EF1 α -sLight1.3 и размножаются из одной колонии. Лентивирус получают с использованием лентивирусных плазмид 2-го поколения pHIV-EF1 α -sLight1.3, pHCMV-G и pCMV-deltaR8.2.

Для скрининга клетки sLight1.3s помещают в 96-луночные планшеты с плотностью 40000 за 24 часа до визуализации. В день визуализации растворимые в DMSO соединения разводят из исходного раствора 100 мМ до рабочих концентраций 1 мМ, 100 мкМ и 10 мкМ с концентрацией DMSO 1%. Непосредственно перед визуализацией клетки, растущие в DMEM (Gibco), промывают 2 раза HBSS (Gibco) и в агонистическом режиме 180 мкл HBSS или в антагонистическом режиме 160 мкл HBSS добавляют в каждую лунку после окончательной промывки. Для агонистического режима изображения делают до и после добавления 20 мкл рабочего раствора соединения в лунки, содержащие 180 мкл HBSS. Таким образом, конечная концентрация соединения составляет 100 мкМ, 10 мкМ и 100 нМ при концентрации DMSO 0,1%. Для антагонистического режима изображения делают до и после добавления 20 мкл 900 нМ 5-НТ и снова после 20 мкл рабочих растворов соединения для получения конечных концентраций 100 нМ для 5НТ и 100 мкМ, 10 мкМ и 100 нМ для соединений с концентрацией DMSO 0,1%. Соединения тестируют в трех повторностях (3 лунки) для каждой концентрации (100 мкМ, 10 мкМ и 100 нМ). Кроме того, в каждом планшете также присутствуют изображения 100 нМ 5НТ и 0,1% DMSO контроли.

Визуализацию осуществляют с использованием инвертированного микроскопа Leica DMi8 с объективом 40x с использованием предустановки FITC с длиной волны возбуждения 460 нм и эмиссией 512-542 нм. Для каждой лунки клеточная мембрана, на которую нацелен сенсор 5HT2A, автофокусируется с использованием адаптивного

управления фокусировкой, и делается 5 изображений из разных областей в лунке, каждое изображение обрабатывается с помощью биннинга 2×2 .

Для обработки данных мембраны из каждого изображения сегментируют и анализируют с использованием специального алгоритма, написанного на MATLAB, с получением одного необработанного значения интенсивности флуоресценции. Для каждой лунки 5 необработанных значений интенсивности флуоресценции, полученных из 5 изображений, усредняют, а изменение интенсивности флуоресценции (dFF) рассчитывают как:

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

Как для агонистического, так и для антагонистического режимов, значения интенсивности флуоресценции до добавления соединения только в HBSS используют в качестве значений F_{apo} , в то время как значения интенсивности флуоресценции после добавления соединения используются в качестве значений F_{sat} .

Для агонистического режима данные представляют собой процент активации относительно 5НТ, где 0 представляет собой среднее значение для лунок с DMSO, а 100 представляет собой среднее значение для лунок с 100 мкМ 5НТ. Для антагонистического режима показатель инактивации рассчитывается как:

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

Эксперименты на подергивание головы (HTR). Мышей C57BL/6J (9-10 недель) содержат в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. Мышей приучают находиться в клетке для эксперимента в течение по меньшей мере 30 мин, вводят внутривенно соединение (объем инъекции 5 мл/кг), возвращают в пустую клетку для эксперимента и снимают на камеру в течение 20 минут. Каждое видео оценивают по количеству подергиваний головы обученным наблюдателем, не имеющим информации о состоянии лечения.

Тест принудительного плавания (FST). Самцов крыс Sprague Dawley из Envigo (Indianapolis, IN) получают и помещают по 3 крысы в клетку в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. Все эксперименты проводят при температуре окружающей среды (20 и 23°C) при искусственном освещении во время световой части цикла свет/темнота в камере для принудительного плавания, изготовленной из прозрачного акрила (высота=40 см; диаметр=20,3 см). Для каждого теста плавания в камеру для плавания каждый раз помещают только одну крысу. Воду меняют и камеру чистят между каждым животным. Всех крыс подвергают двум сеансам плавания. Глубина воды составляет 16 см в первом сеансе плавания и 30 см во втором, а температура воды поддерживается на уровне $23 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение всех сеансов плавания. Во время FST животные проходят 15-минутный сеанс плавания (предварительное плавание), продолжающийся 15 минут, их сушат бумажными полотенцами и возвращают в домашнюю клетку. Крысам вводят физиологический раствор, кетамин (положительный контроль) или тестируемое соединение после сеанса привыкания, возвращают в домашнюю клетку, а затем проводят второе тестирование FST продолжительностью 5 минут ~ 24 часа (второй тест плавания). Второй тест по плаванию

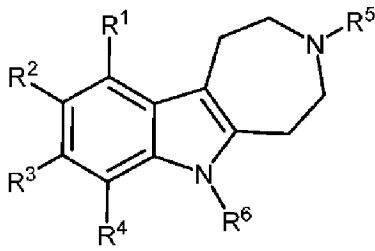
записывают на видео для оценки. Массу тела измеряют в оба дня. Оценка во втором тесте по плаванию проводится обученными техническими специалистами с использованием метода временной выборки, при котором животное в видеозаписанном тесте просматривается каждые 5 секунд и отмечается наблюдаемое поведение. Отмеченные показатели включают неподвижность, лазание и плавание.

Статистический анализ. Лечение рандомизировано, а данные анализируются экспериментаторами, не имеющими информации об условиях лечения. Статистический анализ выполняют с использованием GraphPad Prism (версии 8.1.2). Сравнения планируются перед проведением каждого эксперимента.

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, а различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области, должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



где:

- каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным;

при условии, что

(i) когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси;

(ii) когда R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^1 не является фенокси; и

(iii) когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 каждый представляет собой водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

2. Соединение по п. 1, где R^6 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород.

3. Соединение по п. 1 или 2, где R^6 представляет собой водород.
4. Соединение по п. 1 или 2, где R^6 представляет собой метил.
5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R^5 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород.
6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R^5 представляет собой водород.
7. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R^5 представляет собой метил.
8. Соединение по любому из п.п. 1-7, где один из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.
9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где один из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, и остальные R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.
10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где один из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси.
11. Соединение по любому из п.п. 1-9, где один из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси.
12. Соединение по любому из п.п. 1-11, где по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.
13. Соединение по любому из п.п. 1-12, где по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.
14. Соединение по любому из п.п. 1-13, где R^1 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.
15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где R^3 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.
16. Соединение по п. 1, где
 - каждый из R^1, R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;
 - R^2 представляет собой водород;
 - или любой из R^1 и R^2, R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;
 - R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил

является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным;

при условии, что когда R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, тогда R^1 не является фенокси.

17. Соединение по п. 16, где один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

18. Соединение по п. 16 или 17, где один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, и остальные R^1 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

19. Соединение по любому из п.п. 16-18, где один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси.

20. Соединение по любому из п.п. 16-18, где один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси.

21. Соединение по любому из п.п. 16-20, где по меньшей мере один R^1 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

22. Соединение по любому из п.п. 16-21, где по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

23. Соединение по п. 1, где

- R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным, или R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил,

- каждый из R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил,

галогеналкил, гидроксипалкил, аминокалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где (i) по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

при условии, что

(i) когда R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой водород, тогда R^2 не является фенокси; и

(ii) когда R^1 , R^3 , R^4 и R^6 каждый представляет собой водород и R^5 представляет собой метил, тогда R^2 не является бензилокси.

24. Соединение по п. 23, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

25. Соединение по п. 23 или 24, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, остальные R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород, и R^1 представляет собой водород.

26. Соединение по п. 23, где R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил.

27. Соединение по п. 23 или 26, где R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, и R^2 , R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

28. Соединение по любому из п.п. 23-27, где один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси, или где R^1 представляет собой замещенный фенокси.

29. Соединение по любому из п.п. 23-27, где один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет

собой незамещенный или замещенный бензилокси.

30. Соединение по любому из п.п. 23-29, где по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

31. Соединение по любому из п.п. 23-29, где по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

32. Соединение по любому из п.п. 23-29, где R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

33. Соединение по любому из п.п. 23-29, где R^1 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.

34. Соединение по п. 1, где

- R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным, или R^1 представляет собой OR^{a^*} , где R^{a^*} представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

- R^2 представляет собой водород;

- каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

или любой из R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо;

- R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

- R^6 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным; и

- R^a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является необязательно замещенным;

где (i) по меньшей мере один из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой арилокси или арилалкилокси, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) R^1

представляет собой замещенный арилокси или необязательно замещенный арилалкилокси.

35. Соединение по п. 34, где один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным.

36. Соединение по п. 34 или 35, где один из R^3 и R^4 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой арил или арилалкил, каждый из которых является необязательно замещенным, другой из R^3 и R^4 представляет собой водород, и R^1 представляет собой водород.

37. Соединение по п. 34, где R^1 представляет собой $OR^{a\wedge}$, где $R^{a\wedge}$ представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил.

38. Соединение по п. 34 или 37, где R^1 представляет собой $OR^{a\wedge}$, где $R^{a\wedge}$ представляет собой замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, и R^3 и R^4 представляют собой каждый водород.

39. Соединение по любому из п.п. 34-38, где один из R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный фенокси, или, где R^1 представляет собой замещенный фенокси.

40. Соединение по любому из п.п. 34-38, где один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой незамещенный или замещенный бензилокси.

41. Соединение по любому из п.п. 34-40, где по меньшей мере один из R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, незамещенного фенокси, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

42. Соединение по любому из п.п. 34-40, где по меньшей мере один из R^3 и R^4 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси, фенокси и 4-фторфенокси.

43. Соединение по любому из п.п. 34-40, где R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного бензилокси, бензилокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном, и фенокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном.

44. Соединение по любому из п.п. 34-40, где R^1 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.

45. Соединение по любому из п.п. 34-40, где R^3 выбран из группы, состоящей из бензилокси, 4-фторбензилокси и 4-фторфенокси.

46. Соединение по любому из п.п. 16-45, где R^6 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород.

47. Соединение по любому из п.п. 16-46, где R^6 представляет собой водород.

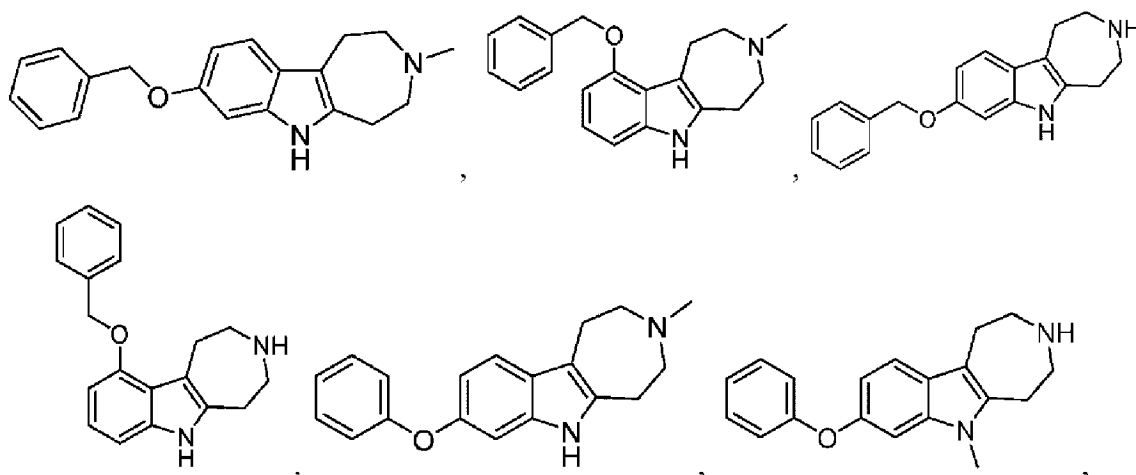
48. Соединение по любому из п.п. 16-46, где R^6 представляет собой метил.

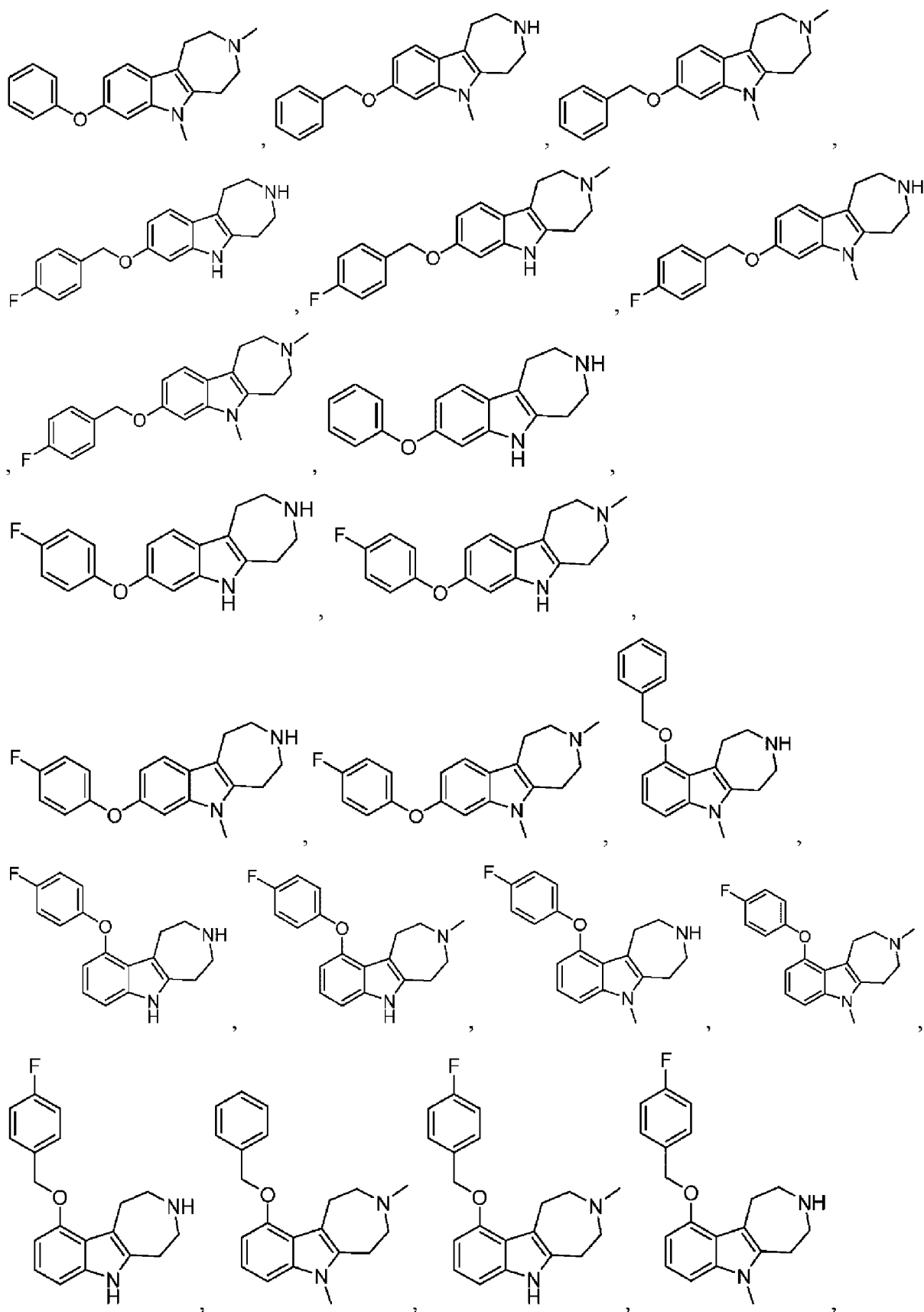
49. Соединение по любому из п.п. 16-48, где R^5 представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород.

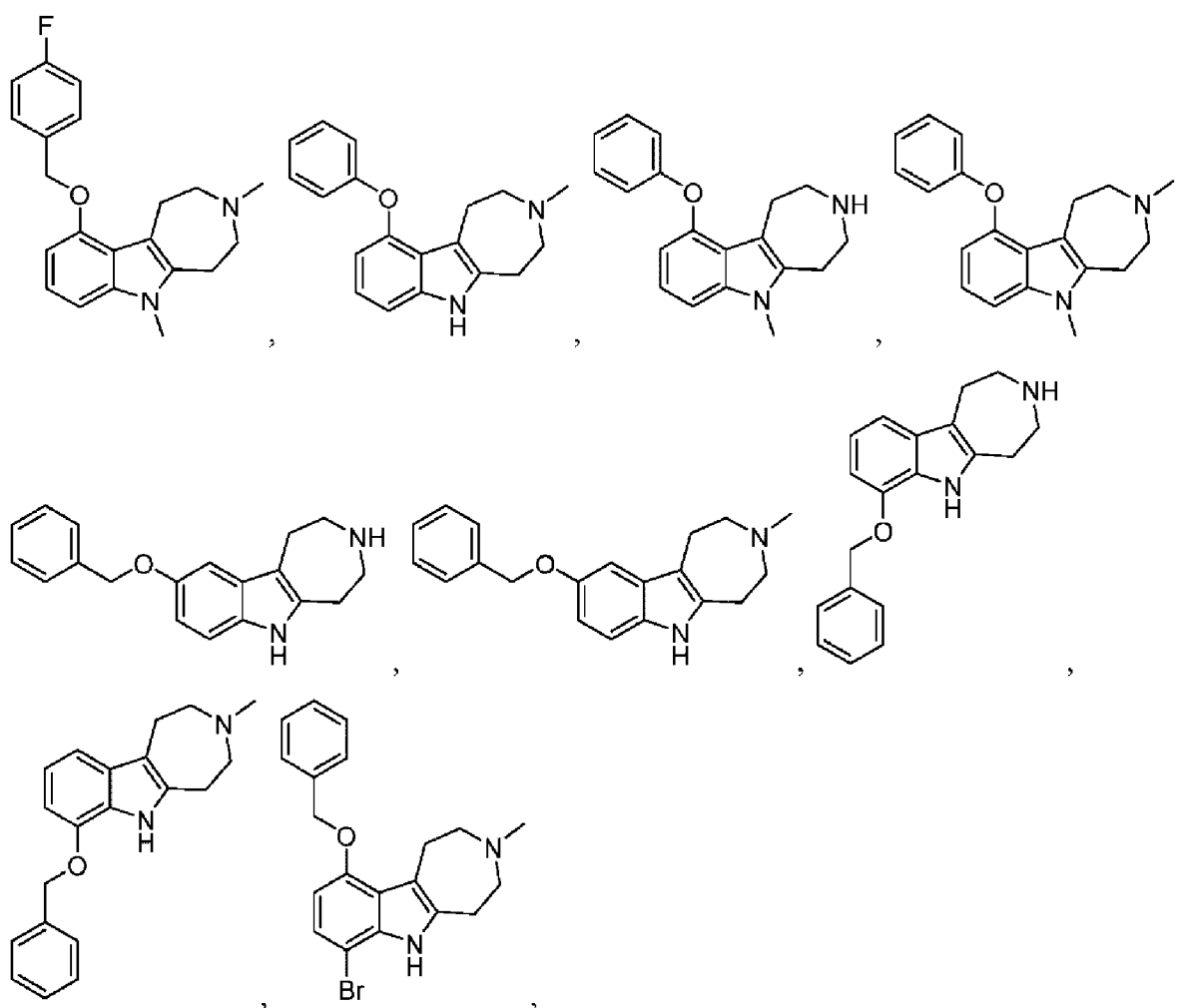
50. Соединение по любому из п.п. 16-49, где R^5 представляет собой водород.

51. Соединение по любому из п.п. 16-49, где R⁵ представляет собой метил.

52. Соединение, которое представляет собой:







или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

53. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-52 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

54. Способ стимулирования роста нейронов у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

55. Способ улучшения структуры нейронов у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

56. Способ модуляции активности рецептора 5-гидрокситриптамина рецептора 2A (5-HT_{2A}) у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

57. Способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего, опосредованного действием 5-гидрокситриптамина (5-НТ) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-HT_{2A}), включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

58. Способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего,

опосредованного потерей синаптической связи, пластичности или их комбинацией, включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

59. Способ лечения неврологического заболевания или расстройства у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из п.п. 1-52 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

60. Способ по п. 59, где неврологическое заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное, нейропсихиатрическое заболевание или расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

61. Способ по п. 59, где неврологическое заболевание или расстройство представляет собой травму.

62. Способ по п. 59, где неврологическое заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из тревожного расстройства, расстройства настроения, психотического расстройства, расстройства личности, расстройства пищевого поведения, расстройства сна, сексуального расстройства, расстройства контроля над побуждениями, расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, диссоциативного расстройства, когнитивного расстройства, нарушения развития и симулятивного расстройства.

63. Способ по любому из п.п.54-62, где млекопитающее представляет собой человека.