

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491539** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.10.11**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.12.14**

(51) Int. Cl. **C07D 487/14** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)

---

(54) **ПСИХОПЛАСТОГЕНЫ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСИРОВАННОГО ПИРРОЛИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **63/290,037; 63/387,225**

(32) **2021.12.15; 2022.12.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/052879**

(87) **WO 2023/114320 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 нарушений, которые опосредованы потерей конфигурации синаптических связей и/или пластичности, таких как неврологические заболевания и нарушения, с помощью конденсированных пирролидиновых психопластогенов.

**A1**

**202491539**

**202491539**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581462EA/032

### ПСИХОПЛАСТОГЕНЫ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСИРОВАННОГО ПИРРОЛИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

#### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным № 63/387,225, поданной 13 декабря 2022 г., и предварительной заявки США с серийным № 63/290,037, поданной 15 декабря 2021 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

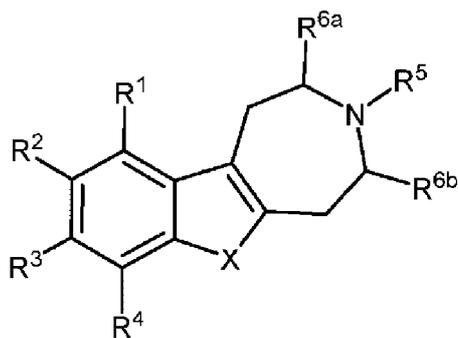
[0002] В настоящем документе описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых будет полезно стимулировать рост нейронов и/или улучшать структуру нейронов.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Измененная конфигурация синаптических связей и пластичность наблюдается в головном мозге людей с неврологическими заболеваниями и нарушениями. Психопластогены способствуют росту нейронов и улучшают архитектуру нейронов посредством механизмов, включающих активацию рецепторов AMPA, рецепторной киназы тропомиозина В (TrkB) и мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR). Модуляторы этих биологических мишеней, такие как, например, кетамин, скополамин, N,N-диметилтриптамин (DMT) и рапастинел, продемонстрировали психопластогенные свойства. Например, кетамин способен исправить пагубные изменения в структуре нейронов, связанные с неврологическими заболеваниями и нарушениями. К таким структурным изменениям относятся, например, потеря дендритных шипиков и синапсов в префронтальной коре (PFC), а также уменьшение сложности дендритного разветвления. Более того, пирамидальные нейроны префронтальной коры демонстрируют контроль сверху донизу над областями головного мозга, контролирующими мотивацию, страх и вознаграждение. Психоделические психопластогены продемонстрировали в клинике антидепрессивное, анксиолитическое и анти-аддиктивное действие.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I)

где:

- X представляет собой  $\text{NR}^7$ , O или  $\text{S}(=\text{O})_x$ ;

- x равен 0, 1, или 2;

- каждый из  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^a$ , циано, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил обязательно замещен;

или любой из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$ , или  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием обязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $\text{R}^5$  представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^a$ , алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил обязательно замещен;

- каждый  $\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^a$ , алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил обязательно замещен;

или  $\text{R}^5$  взят вместе с  $\text{R}^{6a}$  или  $\text{R}^{6b}$  и атомами, к которым они присоединены с образованием обязательно замещенного гетероциклического кольца;

или  $\text{R}^{6a}$  и  $\text{R}^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием обязательно замещенного гетероциклического кольца;

-  $\text{R}^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил обязательно замещен; и

-  $\text{R}^a$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил обязательно замещен;

где

(i)  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием обязательно замещенного гетероциклического кольца;

(ii)  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; или

(iii)  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; и

при условии, что когда X представляет собой NH,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, тогда  $R^5$  и  $R^{6b}$  не взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического кольца, замещенного этилом или этилиденем.

[0005] В одном варианте осуществления, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0006] В некоторых вариантах осуществления, раскрытые в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли составлены для введения млекопитающим путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного 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.

[0007] 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.

[0008] В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ улучшения нейрональной структуры, включающий введение млекопитающему соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

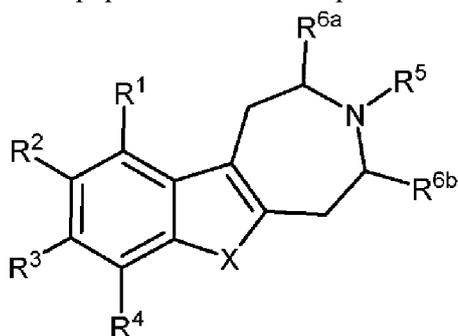
[0009] В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ модулирования активности рецептора 5-гидрокситриптаминового рецептора 2A ( $5\text{-HT}_{2A}$ ) у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по настоящему изобретению или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0010] В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, которое опосредовано действием 5-гидрокситриптамина (5-НТ) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A ( $5\text{-HT}_{2A}$ ), включающий введение млекопитающему соединения по настоящему изобретению или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0011] В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, которое опосредовано потерей конфигурации синаптических связей, пластичности или их комбинации, включающий

введение млекопитающему соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой неврологическое заболевание или нарушение.

[0012] В другом варианте осуществления, в настоящем документе описан способ лечения неврологического заболевания или нарушения у млекопитающего, где способ включает введение млекопитающему соединения, представленного структурой Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (I)

где:

- X представляет собой NR<sup>7</sup>, O или S(=O)<sub>x</sub>;

- x равен 0, 1, или 2;

- каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -OR<sup>a</sup>, циано, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил необязательно замещен;

или любой из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

- R<sup>5</sup> представляет собой водород, галоген, -OR<sup>a</sup>, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил необязательно замещен;

- каждый R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -OR<sup>a</sup>, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил необязательно замещен;

или R<sup>5</sup> взят вместе с R<sup>6a</sup> или R<sup>6b</sup> и атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

или R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

(i)  $R^5$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

(ii)  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; или

(iii)  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; и

[0013] при условии, что когда X представляет собой NH,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, тогда  $R^5$  и  $R^{6b}$  не взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического кольца, замещенного этилом или этилиденом. В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное, нервно-психиатрическое заболевание или нарушение, или заболевание или нарушение, связанное с употреблением психоактивных веществ.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание или нарушение представляет собой травму.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание или нарушение 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, связанного с употреблением психоактивных веществ, диссоциативное расстройства, когнитивного расстройства, нарушения развития и симулятивного расстройства.

[0016] В некоторых вариантах осуществления, млекопитающим является человек .

[0017] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции.

[0018] В любом из вышеупомянутых аспектов, представлены 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, соединение

вводят по непрерывной схеме дозирования. В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят по непрерывной ежедневной схеме дозирования.

[0019] Готовые изделия, включающие упаковочный материал, состав внутри упаковочного материала (например, состав, подходящий для местного введения) и этикетку, указывающую, что соединение или композицию, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, используют для стимулирования роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов, или для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения, которое связано со стимулированием роста нейронов и/или улучшением структуры нейронов.

[0020] Другие цели, признаки 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, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сути и объема настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0021] Настоящее изобретение предлагает не галлюциногенные соединения, полезные для лечения различных неврологических заболеваний и нарушений, а также для повышения нейронной пластичности.

[0022] Психоделические соединения способствуют структурной и функциональной нейронной пластичности в ключевых цепях, вызывают терапевтические ответы при множественных нервно-психиатрических расстройствах и продуцируют полезные неврологические эффекты, которые могут длиться месяцами после однократного введения. Соединения, способные модифицировать нейронные цепи, которые контролируют мотивацию, тревогу и поведение, связанное с поиском наркотиков, потенциально могут использоваться для лечения неврологических заболеваний и нарушений, опосредованных потерей конфигурации синаптических связей и/или пластичности. Более того, такие соединения, вероятно, будут оказывать устойчивое терапевтическое действие, например, благодаря возможности лечить основные патологические изменения в системе межнейронных связей.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, антагонисты 5-HT<sub>2A</sub> устраняют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с агонистической активностью к 5-HT<sub>2A</sub>, например, DMT, LSD и DOI, демонстрируя корреляцию агонизма к 5-HT<sub>2A</sub> и стимулирования 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)

[0024] Кроме того, не галлюциногенные аналоги психоделических соединений, такие как, например, лисурид и суматриптан, изучались в качестве средств лечения

различных неврологических заболеваний и нарушений, таких как, но не ограничиваясь ими, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) и головные боли (например, мигрень).

### **Определенная терминология**

[0025] Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, имеют определения, приведенные ниже. Следует отметить, что при использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа «а», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если контекст явно не требует иного. 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 рассматриваться как ограничивающие описываемый объект.

[0026] Используемый в настоящем документе термин  $C_1-C_x$  включает  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ . Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как « $C_1-C_4$ », 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, « $C_1-C_4$  алкил» указывает на то, что в алкильной группе содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *изо*-бутила, *втор*-бутила и *m*-бутила.

[0027] «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*,  $C_1-C_{15}$  алкилу). Если не указано иное, алкил является насыщенным или ненасыщенным (*например*, алкенил, который содержит по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод). Предложенные в настоящем документе описания «алкила» предназначены для включения независимых упоминаний насыщенного «алкила», если не указано иное. Описанные в настоящем документе алкильные группы 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 содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*,  $C_1-C_{13}$  алкил). В некоторых вариантах осуществления, алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*,  $C_1-C_8$  алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*,  $C_1-C_5$  алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*,  $C_1-C_4$  алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*например*,  $C_1-C_3$  алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*,  $C_1-C_2$  алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит один атом углерода (*например*,  $C_1$  алкил). В других

вариантах осуществления, алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*например*, C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> алкил). В других вариантах осуществления, алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (*изо*-пропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (*изо*-бутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. В общем, каждая алкильная группа независимо замещена или не замещена. 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<sup>x</sup>, -SR<sup>x</sup>, -OC(O)-R<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)-N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2) где каждый R<sup>x</sup> независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, 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.

[0028] Группа «алкилен» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен путем отрыва второго атома водорода от алкила. В некоторых вариантах осуществления, алкилен представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен. В других вариантах осуществления, алкилен представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен. Типовые алкиленовые группы включают, но не ограничены ими, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, и подобные. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь необязательно замещена, как описано в настоящем документе для алкильных групп.

[0029] 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  $-C(R)=CR_2$ , 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  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-C(CH_3)=CHCH_3$ , и  $-CH_2CH=CH_2$ .

[0030] 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  $-C\equiv CR$ , где R относится к остальным частям алкинильной группы. В некоторых вариантах осуществления, R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ .

[0031] Группа «алкокси» относится к группе (алкил)O-, где алкил имеет такое значение, как определено в настоящем документе.

[0032] Термин «алкиламин» относится к  $-NH(\text{алкилу})$  или  $-N(\text{алкилу})_2$ .

[0033] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $4n+2$   $\pi$  электрона, где n представляет собой целое число. Термин «ароматический» включает как карбоциклические арильные («арильные», например, фенильные), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (*m.e.* кольца, которые имеют общие соседние пары атомов углерода).

[0034] Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие основную цепь кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, этот термин отличает карбоциклические кольца от «гетероциклических» или «гетероциклов», в которых основная цепь кольца 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 одинарной связью. Карбоциклил или циклоалкил является насыщенным (*m.e.* содержащим только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (*m.e.* 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 карбоцикличильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (*m.e.* бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и подобные. Если в описании специально не указано иное, термин «карбоциклил» включает карбоцикличильные 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  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tOR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), 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 не замещен если не указано иное.

[0035] 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 углерод от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец кольцевой системы является полностью ненасыщенным, т. е. содержит циклическую, делокализованную  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой образуются арильные группы, включает, но не ограничена ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, термин «арил» или префикс «ар-» (например, в «аралкиле») включает

арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, 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  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tOR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), 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 не замещен если не указано иное.

[0036] «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 подобные. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[0037] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому не ароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетных атомов), 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 на углероде, 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, трансдекалина, 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.

[0038] 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.

[0039] Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора, такому как, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы. В одном варианте осуществления, фторалкил представляет собой  $C_1$ - $C_6$  фторалкил.

[0040] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или несколько скелетных атомов углерода алкила замещены гетероатомом (с соответствующим количеством заместителей или валентностей - например,  $-CH_2-$  может быть замещен на  $-NH-$ ,  $-S-$  или  $-O-$ ). 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,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$  или  $-N(\text{арил})-$  или имеющий другой заместитель, рассматриваемый в настоящем документе) или серой (например,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$  или  $-S(=O)_2-$ ). В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на гетероатоме гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой  $C_1$ - $C_{18}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой  $C_1$ - $C_{12}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой  $C_1$ - $C_4$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой или включает одну или несколько циклических групп. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил включает алкиламино, алкиламиноалкил, аминокалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкилалкил, как определено в настоящем документе. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкильная группа необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы. В одном варианте осуществления, гетероалкил представляет собой  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил.

[0041] «Гетероалкилен» относится к двухвалентной гетероалкильной группе,

определенной выше, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы. Если не указано иное, гетероалкилен необязательно замещен, как определено выше для алкильной группы.

[0042] 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(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) 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 соседних 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 необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероциклильный радикал частично или полностью насыщен. Гетероциклильный радикал является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (например, содержащим одну или несколько двойных или тройных связей в кольцевой системе). В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильный радикал является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильный радикал является насыщенным и замещенным. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильный радикал является ненасыщенным. Гетероциклил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(ец). Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, имеющие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают кольца, имеющие от 5 до 10 атомов в своей 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, полученная из 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 необязательно замещены 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, термин «гетероциклил» включает гетероциклильные радикалы, определенные 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 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 равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tR^x$  (где t равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tOR^x$  (где t равен 1 или 2) и  $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$  (где t равен 1 или 2), 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, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, 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 не замещен если не указано иное.

[0043] «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 на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0044] «Гетероциклилалкоксо» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы  $-OR^z$ -гетероциклил, где  $R^z$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкоксо радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкоксо радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0045] 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, пиразолил, триазолил, пиразинил, 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 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атомов O и 0-1 атомов S в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой  $C_1$ - $C_9$  гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, моноциклический гетероарил представляет собой  $C_1$ - $C_5$  гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, бициклический гетероарил представляет собой  $C_6$ - $C_9$  гетероарил. Если в описании конкретно не указано иное, термин «гетероарил» включает гетероарильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из

алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галоалкинила, 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  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^y-S(O)_tOR^x$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), где каждый  $R^x$  независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилгруппой), 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 не замещен если не указано иное.

[0046] «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 на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0047] «Гетероарилалкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы  $-OR^z$ -гетероарил, где  $R^z$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0048] «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 оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. 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<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления, гетероциклоалкил представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 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.

[0049] Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью более крупной субструктуры. В одном варианте осуществления, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, указанная группа отсутствует, что позволяет образовать связь между оставшимися идентифицированными группами.

[0050] Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой химические соединения, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

[0051] В общем, 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 указание 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, где каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланила, -OR<sup>x</sup>, -SR<sup>x</sup>, -OC(O)-R<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(O)OR<sup>x</sup>, -C(O)N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)-N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>x</sup>)C(O)R<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>x</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>x</sup> независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, 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). В некоторых других вариантах осуществления, необязательные заместители независимо выбраны из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила})_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{гетероалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкокси}$ ,  $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$  и  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ . В некоторых вариантах осуществления, необязательные заместители независимо выбраны из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , и  $-\text{OCF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления, замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах осуществления, необязательный заместитель алифатического атома углерода (ациклический или циклический) включает оксо ( $=\text{O}$ ).

[0052] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

[0053] Термин «модулировать», используемый в настоящем документе, означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или продление активности мишени. В некоторых вариантах осуществления, термин «модулировать» означает прямое или косвенное взаимодействие с мишенью с целью снижения 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) сопряженного с G-белком рецептора (например,  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ ), являются модуляторами рецептора.

[0054] Термин «модулятор», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничены ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, модулятор является антагонистом. Антагонисты рецепторов являются ингибиторами активности рецепторов. Антагонисты имитируют лиганды, которые связываются с рецептором и предотвращают активацию рецептора природным лигандом. Предотвращение активации может иметь множество последствий. Если связывание

природного агониста с рецептором приводит к усилению клеточной функции, то антагонист, который связывает и блокирует этот рецептор, снижает функцию рецептора.

[0055] Термин «агонизм», используемый в настоящем документе, обычно относится к активации рецептора или фермента модулятором или агонистом для получения биологического ответа.

[0056] 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<sub>2A</sub>» может использоваться для обозначения соединения, которое демонстрирует EC<sub>50</sub> по отношению к активности 5HT<sub>2A</sub> 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 рецепторе по сравнению с полным агонистом.

[0057] Термин «положительный аллостерический модулятор», используемый в настоящем документе, обычно относится к модулятору, который связывается с сайтом, отличным от ортостерического сайта связывания, и улучшает или усиливает эффект агониста.

[0058] Термин «антагонизм», используемый в настоящем документе, обычно относится к инактивации рецептора или фермента модулятором или антагонистом. Например, антагонизм рецептора возникает, когда молекула связывается с рецептором и блокирует функцию рецептора.

[0059] 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.

[0060] Термины «вводить», «введение», «введение» и подобные, 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 ограничены ими, пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривентрикулярную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно применять с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[0061] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное

количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого агента 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 любого другого желаемого изменения биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяется с использованием таких методов, как исследование повышения дозы.

[0062] Термины «усиливать» или «усиление», используемые в настоящем документе, означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, что касается усиления эффекта терапевтических агентов, термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать, либо по силе, либо по продолжительности, действие других терапевтических агентов на систему. «Усиливающее эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[0063] Термины «набор» и «готовое изделие» используются как синонимы.

[0064] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничены ими, 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 подобных. В одном варианте осуществления, млекопитающим является человек.

[0065] Термины «лечить», «лечение» или «лечение», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, профилактику 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 либо профилактически, либо терапевтически.

[0066] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем документе, обычно относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал вводят индивидууму не вызывая нежелательных

биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0067] Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, обычно относится к форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного агента в комбинации 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/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, чем неионогенные виды и поэтому полезны в твердых дозированных формах. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно манипулировать как одним из аспектов поведения 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 не галлюциногенные соединения, которые способствуют росту нейронов и/или улучшают структуру нейронов.

[0068] Термин «значительный» или «значительно», используемый в настоящем документе в отношении агонизма к 5-НТ<sub>2А</sub>, относится к соединению, способному обеспечивать агонизм рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> с EC<sub>50</sub> менее 10 мкМ.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, обладают сравнимой аффинностью к рецепторам серотонина (например, 5НТ<sub>2А</sub>) по сравнению с их галлюциногенными аналогами. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные 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 не галлюциногенные соединения, которые демонстрируют такой же терапевтический потенциал, как и галлюциногенные агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обладают лучшим терапевтическим потенциалом, чем галлюциногенные агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>, при лечении неврологических заболеваний.

### **Неврологические нарушения**

[0070] Нейронная пластичность и ее изменения объясняются многими неврологическими заболеваниями и нарушениями. 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 ремоделируют межнейрональные связи внутри нейронных цепей. Более того, структурная пластичность дендритных шипиков координируется с синаптической функцией и пластичностью. Например, увеличение позвоночника координируется с долговременной потенциацией нейронных цепей, тогда как длительная депрессия связана с сжатием позвоночника.

[0071] Кроме того, у живых животных, дендритные шипики претерпевают зависящие от опыта морфологические изменения, и даже незначительные изменения в дендритных шипиках могут влиять на синаптическую функцию, синаптическую пластичность и структуры межнейрональных связей в нейронных цепях. Например, специфичные для заболевания нарушения формы, размера и/или количества дендритных шипиков сопровождают неврологические заболевания и нарушения, такие как, например, нейродегенеративные (например, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона) и нервно-психиатрические (например, депрессия или шизофрения) заболевания и нарушения, что позволяет предположить, что дендритные шипики могут служить общим субстратом при заболеваниях, связанных с дефицитом обработки информации.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе раскрыты способы лечения неврологических заболеваний и нарушений с помощью соединения Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любого соединения, охватываемого такими формулами, например любого соединения, описанного в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение центральной нервной системы (ЦНС) (например, головного мозга, позвоночника и/или нервов) индивидуума.

[0074] Типы неврологических заболеваний и нарушений включают, но не ограничены ими, нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и деменция), головные боли (например, мигрень), черепно-мозговые травмы (например, инсульт или черепно-мозговую травму), рак головного мозга, тревожное расстройство (например, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) или обсессивно-компульсивное расстройство (OCD)), расстройство настроения (например, суицидальные мысли, депрессию или биполярное расстройство), психотическое расстройство (например, шизофрению или психотическое расстройство, индуцированное веществами), расстройство личности, расстройство пищевого поведения (например, компульсивное переедание), расстройство сна, сексуальное расстройство, расстройство контроля над побуждениями (например, азартные игры, компульсивная сексуальность или клептомания), расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (например, алкогольная зависимость, опиоидная зависимость или кокаиновая зависимость), диссоциативное расстройство (например, эпилепсию, амнезию или диссоциативное расстройство личности), когнитивное расстройство (например, когнитивные нарушения, вызванные употреблением психоактивных веществ),

расстройство развития (например, синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD)), аутоиммунное заболевание (например, рассеянный склероз (MS)), боль (например, хроническую боль) и симулятивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления, у млекопитающего, получающего лечение соединением, описанным в настоящем документе, имеется заболевание или нарушение, которое является или связано с заболеванием или нарушением ЦНС.

[0075] Нейродегенеративные заболевания или нарушения включают, но не ограничены ими, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), прионовую болезнь, лобно-височную деменцию, болезнь двигательных нейронов (MND), болезнь Хантингтона (HD), деменцию с тельцами Леви (LBD) и подобные.

[0076] Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включают, но не ограничены ими, злоупотребление психоактивными веществами, пристрастие и зависимость, например, пристрастие или зависимость от алкоголя, опиоидов (например, героина, оксикодона и гидрокодона), кокаина, амфетаминов (например, метамфетамина), никотина, каннабиноидов (например, тетрагидроканнабинола (THC)), кофеина, фенциклидина, растворителя для краски, клея, стероидов (например, анаболических стероидов), барбитуратов (например, фенобарбитала), метадона, бензодиазепинов (например, диазепама) и подобных.

[0077] Расстройства контроля побуждений включают, но не ограничены ими, азартные игры, клептоманию, трихотилломанию, интермиттирующее эксплозивное расстройство, пироманию, щипание кожи, навязчивые покупки, синдром Туретта, навязчивое сексуальное поведение и подобные.

[0078] Нервно-психиатрические расстройства включают, но не ограничены ими, судороги (например, эпилепсию), расстройства дефицита внимания (например, ADHD и аутизм), расстройства пищевого поведения (например, булимию, анорексию, компульсивное переедание и извращенный аппетит), депрессию (например, клиническую депрессию, стойкое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, послеродовую депрессию, суицидальные мысли, клиническую депрессию, сезонную депрессию и подобные), тревогу (например, приступы паники, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство и подобное), шизофрению, пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, когнитивные нарушения, вызванные употреблением психоактивных веществ, и подобные.

[0079] Повреждение головного мозга включает, но не ограничено ими, инсульт, черепно-мозговую травму, деменцию боксеров, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ) или подобные.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в Таблице 1), или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, улучшает количество дендритных шипиков и морфологию дендритных шипиков, которая утрачивается при неврологических заболеваниях и нарушениях.

### 5-НТ<sub>2А</sub>

[0081] 5-НТ<sub>2А</sub> коррелирует со стимулированием нейронной пластичности (Ly et al., 2018). В некоторых вариантах осуществления, антагонисты 5-НТ<sub>2А</sub> устраняют эффекты нейритогенеза и спиногенеза галлюциногенных соединений с агонистической активностью к 5-НТ<sub>2А</sub>, например, DMT, LSD и DOI. Более того, DMT и другие психоделические соединения способствуют увеличению сложности дендритного разветвления, плотности дендритных шипиков и синаптогенеза посредством 5-НТ<sub>2А</sub>-зависимого процесса. В некоторых вариантах осуществления, предварительная обработка кортикальных культур антагонистом 5-НТ<sub>2А</sub> блокировала способность 5-МеО-DMT увеличивать рост дендритов. Важно отметить, что психопластогенные эффекты соединений, предложенных в настоящем документе, также блокируются в этих условиях, что указывает на участие рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> в механизме их действия.

[0082] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные соединения (например, лизурид и 6-МеО-DMT) конкурируют с 5-НТ, когда сенсорный анализ 5НТ<sub>2А</sub> проводят в режиме антагониста. Кроме того, такие соединения, как, например, 6-F-DET, Кетансерин, BOL148, которые не являются галлюциногенными для животных (например, человека), могут конкурировать за связывание 5НТ с 5НТ<sub>2А</sub> в сенсорном анализе режима антагониста. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах осуществления, сенсорный анализ 5НТ<sub>2А</sub> проводят в режиме антагониста. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ<sub>2А</sub> и обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ<sub>2А</sub> и не является галлюциногенным. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-НТ с 5НТ<sub>2А</sub> в режиме антагониста и обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-НТ в режиме антагониста и является не галлюциногенным соединением. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, ингибирует ответ сенсорного анализа в режиме антагониста и имеет не галлюциногенный потенциал. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, ингибирует ответ сенсорного анализа в режиме антагониста и представляет собой не галлюциногенное соединение.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, влияние соединения, предложенного в настоящем документе, на сенсорный анализ в режиме агониста позволяет предположить, что соединение представляет собой не галлюциногенный лиганд рецептора 5-НТ<sub>2А</sub>. В

некоторых вариантах осуществления, влияние соединения, предложенного в настоящем документе, на сенсорный анализ в режиме антагониста позволяет предположить, что соединение представляет собой не галлюциногенный лиганд рецептора 5-HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, влияние соединения, предложенного в настоящем документе, на сенсорный анализ в режиме агониста и режиме антагониста вместе позволяет предположить, что соединение является не галлюциногенным лигандом рецептора 5-HT<sub>2A</sub>.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, описаны не галлюциногенные соединения, которые демонстрируют такой же терапевтический потенциал, как и галлюциногенные агонисты 5-HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные соединения, описанные в настоящем документе, обладают лучшим терапевтическим потенциалом, чем галлюциногенные агонисты 5-HT<sub>2A</sub>, при лечении неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения являются модуляторами 5-HT<sub>2A</sub> и способствуют нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры).

[0085] В настоящем документе предложены соединения (например, соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например любое соединение, описанное в Таблице 1), полезные для лечения нарушений головного мозга и других состояний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-HT<sub>2A</sub> и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры). В некоторых вариантах осуществления, модуляторы 5-HT<sub>2A</sub> (например, агонисты 5-HT<sub>2A</sub>) используют для лечения нарушений головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, нарушение головного мозга или другие состояния, описанные в настоящем документе, включают снижение нейронной пластичности, снижение структурной пластичности коры, снижение содержания рецепторов 5-HT<sub>2A</sub>, уменьшение сложности дендритного разветвления, потерю дендритных шипиков, снижение содержания оси дендрита, снижение спиногенеза, снижение нейритогенеза, ретракцию нейритов или любую их комбинацию.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в Таблице 1), является нейропластическим (например, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов).

[0087] В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например любое соединение, описанное в Таблице 1), обладают

активностью модуляторов 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, вызывают биологический ответ путем активации рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> (например, аллостерическую модуляцию или модуляцию биологической мишени, которая активирует рецептор 5-НТ<sub>2А</sub>). В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, являются селективными модуляторами 5-НТ<sub>2А</sub> и способствуют нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры). В некоторых вариантах осуществления, стимулирование нейронной пластичности включает, например, усиление роста дендритных шипиков, усиление синтеза синаптических белков, усиление синаптических ответов, увеличение сложности дендритного разветвления, увеличение содержания оси дендрита, усиление спиногенеза, усиление нейритогенеза или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, повышенная нейронная пластичность включает, например, повышенную структурную пластичность коры в передних отделах головного мозга.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в Таблице 1), представляет собой модулятор 5-НТ (например, агонист 5-НТ<sub>2А</sub> или антагонист 5-НТ<sub>2А</sub>). В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонист 5-НТ<sub>2А</sub> или антагонист 5-НТ<sub>2А</sub>). В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой модулятор 5-НТ, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры) и не является галлюциногенным.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в Таблице 1), представляет собой антагонист 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, является антагонистом 5-НТ<sub>2А</sub> и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, не способно (в значительной степени) обеспечивать агонизм 5-НТ<sub>2А</sub> и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, не способно (в значительной степени) обеспечивать агонизм 5-НТ<sub>2А</sub>, способствует

нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры) и имеет низкий потенциал галлюциногенной активности (например, не является галлюциногенным).

[0090] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или любое соединение, охватываемое такими формулами, например, любое соединение, описанное в Таблице 1), представляет собой агонист 5-НТ<sub>2А</sub>. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, является агонистом 5-НТ<sub>2А</sub> и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, обеспечивает (значительный) агонизм 5-НТ<sub>2А</sub> и способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры), например, увеличивает рост нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, обеспечивает (значительный) агонизм 5-НТ<sub>2А</sub>, способствует нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры) и имеет низкий потенциал галлюциногенной активности (например, не является галлюциногенным).

[0091] В некоторых вариантах осуществления, модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) не являются галлюциногенными. В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) используют для лечения неврологических заболеваний, модуляторы которых не вызывают диссоциативных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, галлюциногенный потенциал описанных в настоящем документе соединений оценивают *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, оцененный *in vitro* галлюциногенный потенциал соединений, описанных в настоящем документе, сравнивают с оцененным *in vitro* галлюциногенным потенциалом галлюциногенных гомологов. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2) или (IB-3), предложенные в настоящем документе, вызывают меньший галлюциногенный потенциал *in vitro*, чем галлюциногенные гомологи.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) используют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, неврологические заболевания включают снижение нейронной пластичности, снижение структурной пластичности коры, снижение содержания рецепторов 5-НТ<sub>2А</sub>, уменьшение сложности дендритного разветвления, потерю дендритных шипиков, снижение содержания оси дендрита, снижение спиногенеза, снижение нейритогенеза, ретракцию невритов или любую их комбинацию.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) используют для повышения нейронной пластичности. В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub> (например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) используют для лечения заболеваний головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные модуляторы 5-НТ<sub>2А</sub>

(например, агонисты 5-НТ<sub>2А</sub>) используют для усиления по меньшей мере одного из процессов трансляции, транскрипции или секреции нейротрофических факторов.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, эксперимент или анализ для определения повышенной нейронной пластичности любого соединения по настоящему изобретению представляет собой фенотипический анализ, анализ дендритогенеза, анализ спиногенеза, анализ синаптогенеза, анализ Шолла, эксперимент концентрация-ответ, анализ агониста 5-НТ<sub>2А</sub>, анализ антагониста 5-НТ<sub>2А</sub>, анализ связывания 5-НТ<sub>2А</sub> или эксперимент по блокированию 5-НТ<sub>2А</sub> (например, эксперименты по блокированию кетансерина). В некоторых вариантах осуществления, эксперимент или анализ для определения галлюциногенного потенциала соединения Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2) или (IB-3), предложенные в настоящем документе, представляют собой анализ ответа в виде судорожного подергивания головой у мыши (HTR).

### Соединения

[0095] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой пирролидиновый психопластоген. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой конденсированный пирролидиновый психопластоген. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий индольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, соединение, 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. В некоторых вариантах осуществления, соединение, 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, конденсированный с пирролидиновым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 1,2,3,5,6,7,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индольный фрагмент.

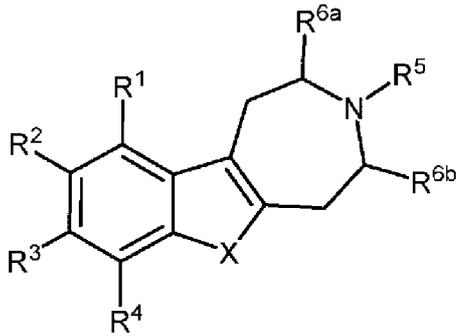
[0096] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные

метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий бензофурановый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензофуоро[2,3-d]азепиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензофуоро[2,3-d]азепиновый фрагмент, конденсированный с пирролидиновым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,5,6,12,12а-гексагидро-1Н-бензофуоро[2,3-d]пирроло[1,2-а]азепиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,5,6,12,12а-гексагидро-1Н-бензофуоро[3,2-d]пирроло[1,2-а]азепиновый фрагмент.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий бензотиофеновый фрагмент или его окисленное (например, сульфоксид, сульфон) производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]азепиновый фрагмент или его окисленное (например, сульфоксид, сульфон) производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]азепин или его окисленное (например, сульфоксид, сульфон) производное, конденсированное с пирролидиновым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,5,6,12,12а-гексагидро-1Н-бензо[4,5]тиено[2,3-d]пирроло[1,2-а]азепиновый фрагмент или его окисленное (например, сульфоксид, сульфон) производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, включая его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляет собой психопластоген, содержащий 2,3,5,6,12,12а-гексагидро-1Н-бензо[4,5]тиено[3,2-d]пирроло[1,2-а]азепиновый фрагмент или его окисленное (например, сульфоксид, сульфон) производное.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, конденсированный пирролидиновый психопластоген представляет собой не галлюциногенный конденсированный пирролидиновый психопластоген. В некоторых вариантах осуществления, конденсированный пирролидиновый психопластоген (например, описанный в настоящем документе) способствует росту нейронов, улучшению структуры нейронов или их комбинации.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I)

где:

- X представляет собой  $NR^7$ , O или  $S(=O)_x$ ;

- x равен 0, 1 или 2;

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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^5$  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 необязательно замещен;

- каждый  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  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 необязательно замещен;

или  $R^5$  взят вместе с  $R^{6a}$  или  $R^{6b}$  и атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или

гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

где

(i)  $R^5$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

(ii)  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; или

(iii)  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; и

при условии, что когда  $X$  представляет собой  $NH$ ,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, тогда  $R^5$  и  $R^{6b}$  не взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического кольца, замещенного этилом или этилиденем.

[00100] Для любого и всех вариантов осуществления, заместители выбраны из подмножества перечисленных альтернатив. Например, в некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $X$  представляет собой  $O$ . В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $X$  представляет собой  $S$ . В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $X$  представляет собой  $S(=O)$ . В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $X$  представляет собой  $S(=O)_2$ . В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $X$  представляет собой  $NR^7$ . В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^7$  представляет собой незамещенный или замещенный алкил, например, метил. В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^7$  представляет собой водород.

[00101] В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{6a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{6b}$  представляет собой водород.

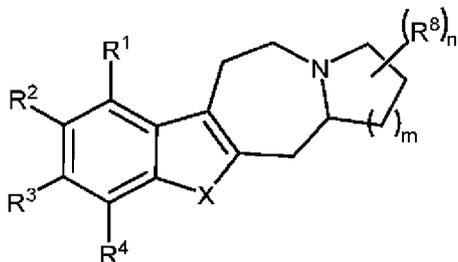
[00102] В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^5$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{6b}$  представляет собой водород.

[00103] В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{6a}$  представляет собой водород.

[00104] В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет

собой водород.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), где  $R^{6a}$  представляет собой водород и  $R^{6b}$  взят вместе с  $R^5$  и атомами, к которым  $R^5$  и  $R^{6b}$  присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, и где соединение Формулы (I) имеет структуру Формулы (IA):



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

-  $X$  представляет собой  $NR^7$ ,  $O$  или  $S(=O)_x$ ;

-  $x$  равен 0, 1 или 2;

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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

- каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

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

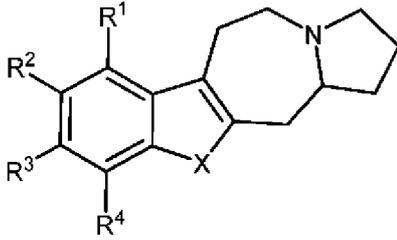
-  $m$  равен 0, 1, 2 или 3; и

-  $n$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

при условии, что когда  $X$  представляет собой  $NH$ ,  $m$  равен 2, и  $R^1$ - $R^4$  представляют собой водород, тогда  $R^8$  не является этилом.

[00106] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IA),  $n$  равен 0,  $m$  равен 1,

и соединение имеет структуру Формулы (IA-1):



Формула (IA-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

- X представляет собой  $NR^7$ , O или  $S(=O)_x$ ;

- x равен 0, 1 или 2;

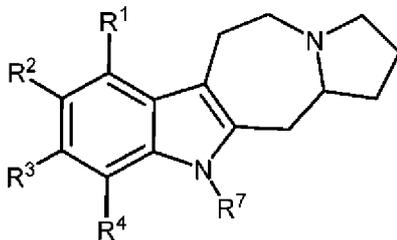
- каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^a$ , циано, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил,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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием обязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил обязательно замещен; и

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

[00107] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IA) или (IA-1), X представляет собой  $NR^7$ , и соединение имеет структуру Формулы (IA-2):



Формула (IA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

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

необязательно замещен;

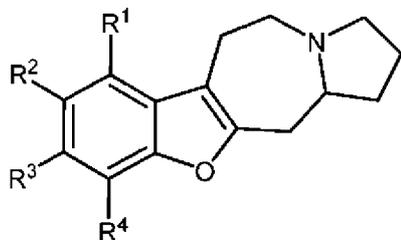
или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

[00108] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IA), (IA-1) или (IA-2),  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Формулы (IA), (IA-1) или (IA-2),  $R^7$  представляет собой метил.

[00109] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IA) или (IA-1), X представляет собой O, и соединение имеет структуру Формулы (IA-3):



Формула (IA-3)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

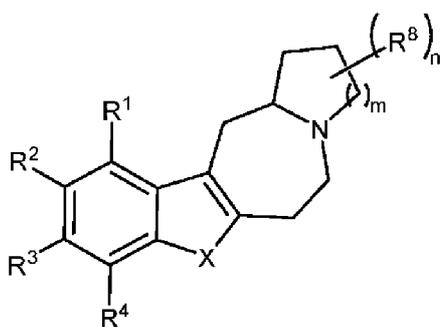
где

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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца; и

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

[00110] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I),  $R^{6b}$  представляет собой водород и  $R^{6a}$  взят вместе с  $R^5$  и атомами, к которым  $R^5$  и  $R^{6a}$  присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, и где соединение Формулы (I) имеет структуру Формулы (IB):



Формула (IB)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

- X представляет собой  $\text{NR}^7$ , O или  $\text{S}(=\text{O})_x$ ;

- x равен 0, 1 или 2;

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

или любой из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  или  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $\text{R}^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

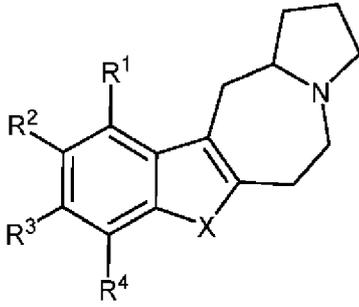
- каждый  $\text{R}^8$  независимо представляет собой галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

-  $\text{R}^a$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

- m равен 0, 1, 2 или 3; и

- n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

[00111] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IB), n равен 0, m равен 1, и соединение имеет структуру Формулы (IB-1):



Формула (IB-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

- X представляет собой  $NR^7$ , O или  $S(=O)_x$ ;

- x равен 0, 1 или 2;

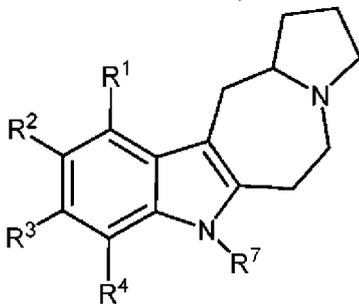
- каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^a$ , циано, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил,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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

[00112] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IB) или (IB-1), X представляет собой  $NR^7$ , и соединение имеет структуру Формулы (IB-2):



Формула (IB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

- каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^a$ , циано, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил,

циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

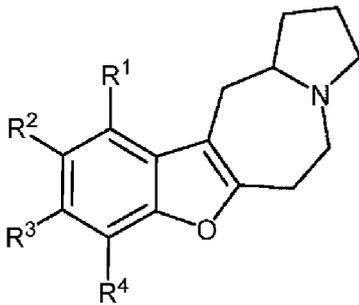
или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

[00113] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IB), (IB-1) или (IB-2),  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Формулы (IB), (IB-1) или (IB-2),  $R^7$  представляет собой метил.

[00114] В некоторых вариантах осуществления Формулы (IB) или (IB-1), X представляет собой O, и соединение имеет структуру Формулы (IB-3)



Формула (IB-3)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца; и

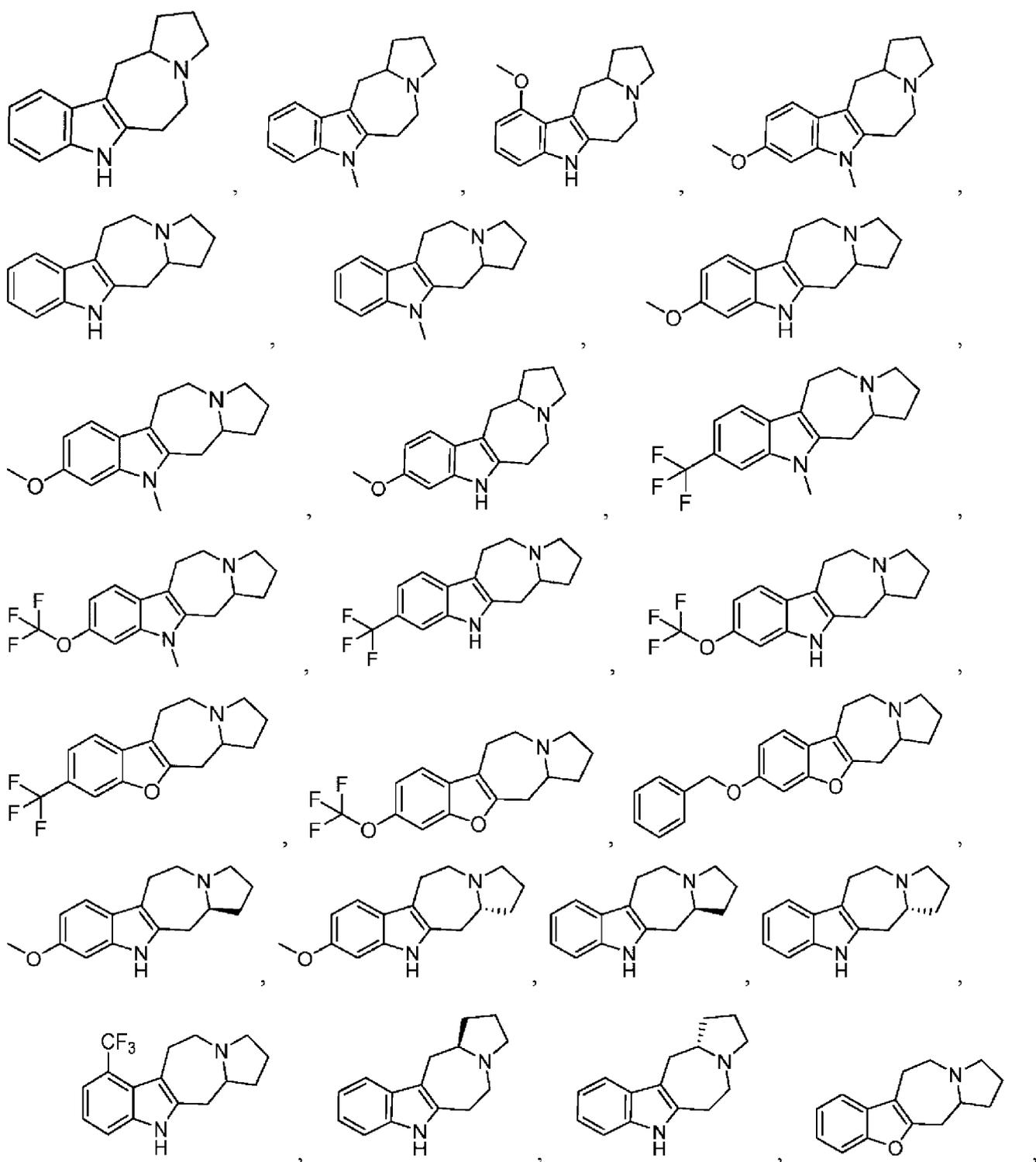
-  $R^a$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен.

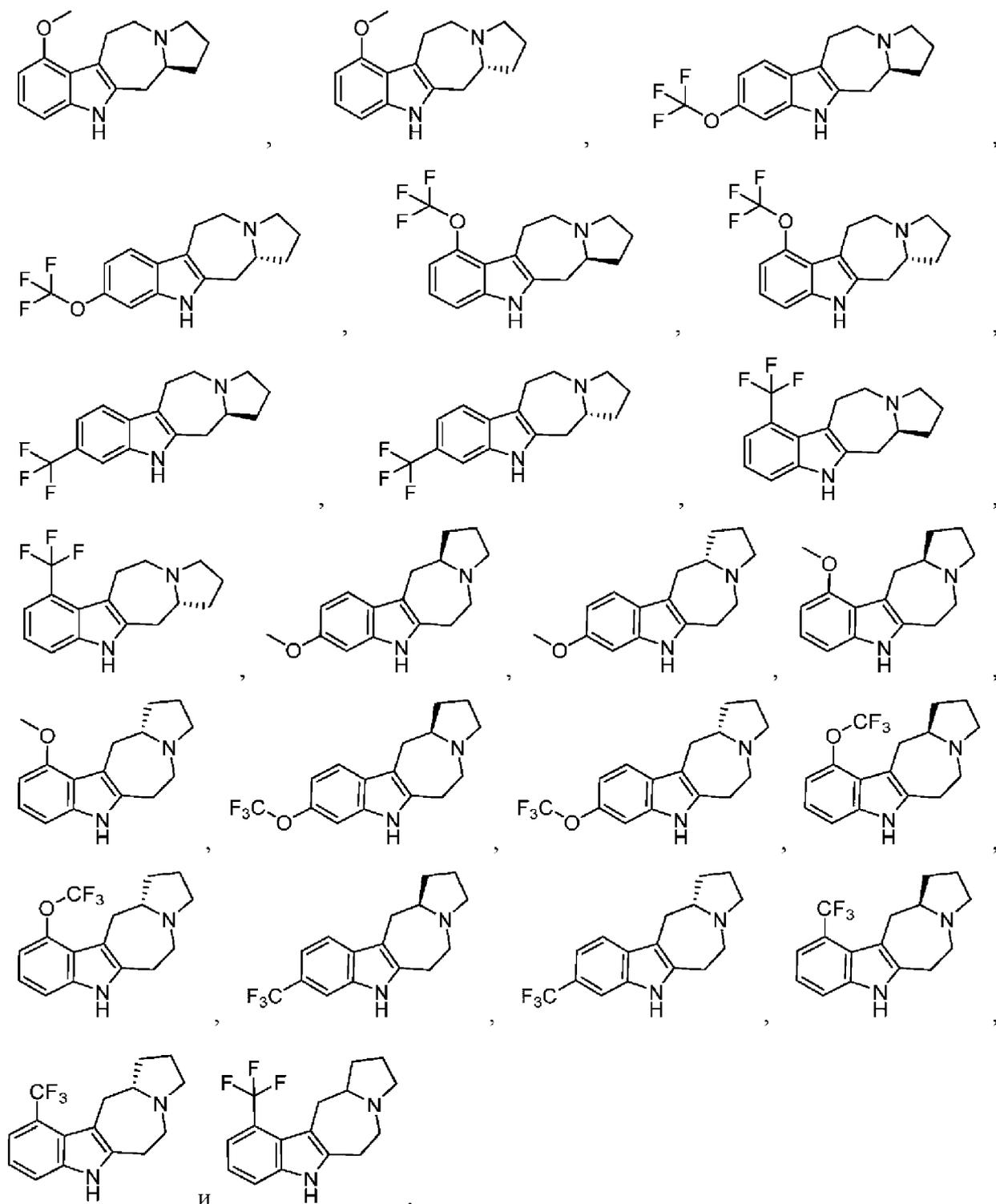
[00115] В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2) или (IB-3), каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет



собой метокси. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления,  $R^2$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления,  $R^3$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^2$  представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^3$  представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления,  $R^2$  представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления,  $R^3$  представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой трифторметокси.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, типовые соединения Формулы (I) включают, но не ограничены ими:



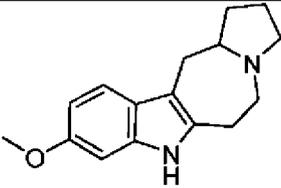
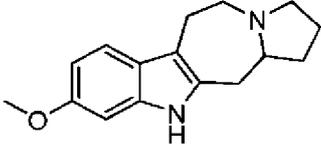
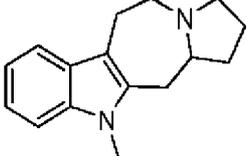
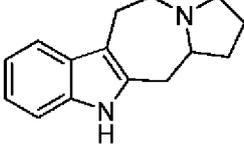
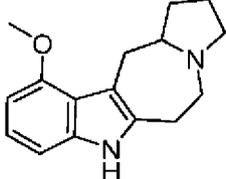
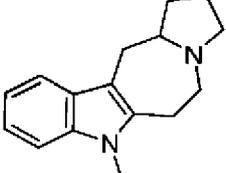
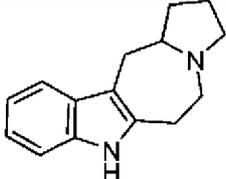
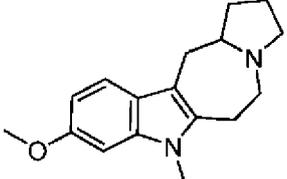
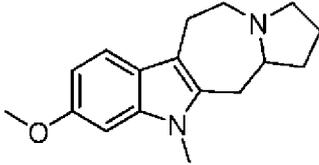


и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

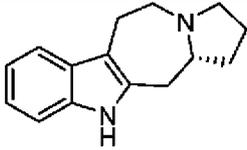
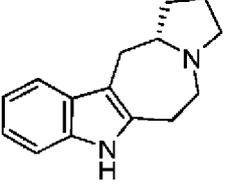
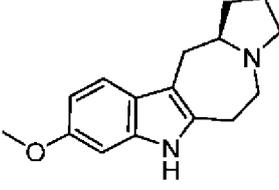
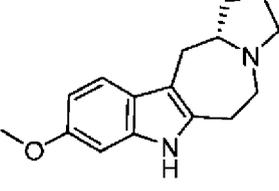
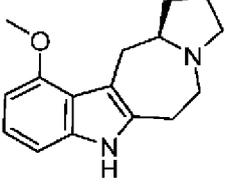
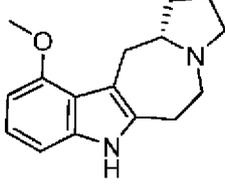
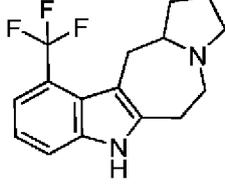
[00118] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль соединения или стереоизомера, имеющее структуру, представленную в Таблице 1.

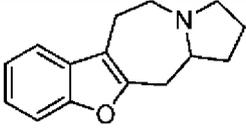
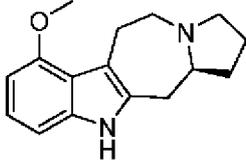
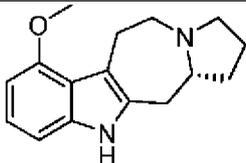
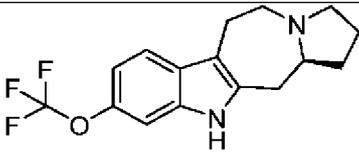
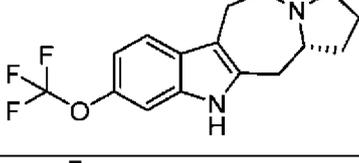
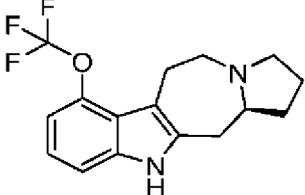
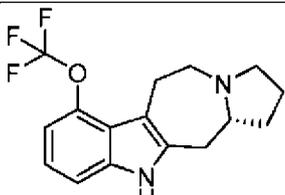
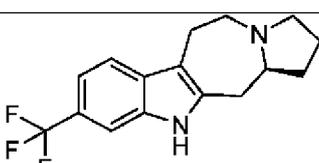
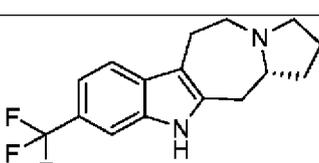
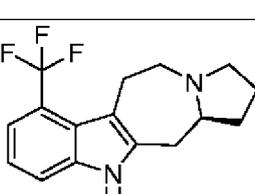
**Таблица 1**

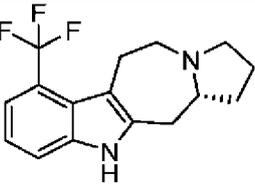
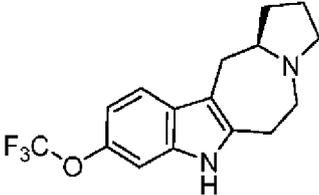
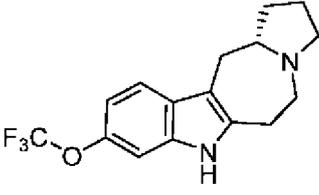
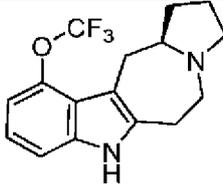
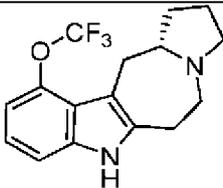
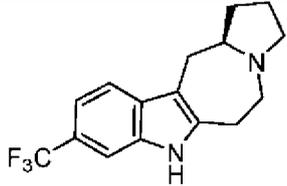
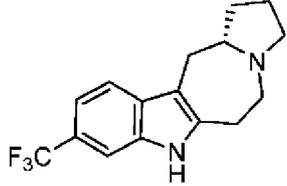
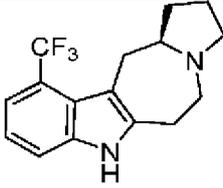
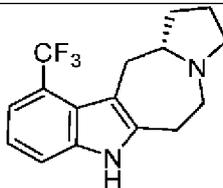
Соединение	Структура	Химическое название
------------	-----------	---------------------

1		9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
2		9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол
3		11-метил-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол
4		1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол
5		11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
6		7-метил-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
7		1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
8		9-метокси-7-метил-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
9		9-метокси-11-метил-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол

10		11-метил-9-(трифторметил)- 1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
11		11-метил-9-(трифторметокси)- 1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
12		9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12а- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
13		9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12а- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
14		9-(трифторметил)-2,3,5,6,12,12а- гексагидро-1Н-бензофуоро[2,3- <i>d</i> ]пирроло[1,2- <i>a</i> ]азепин
15		9-(трифторметокси)-2,3,5,6,12,12а- гексагидро-1Н-бензофуоро[2,3- <i>d</i> ]пирроло[1,2- <i>a</i> ]азепин
16		9-(бензилокси)-2,3,5,6,12,12а-гексагидро- 1Н-бензофуоро[2,3- <i>d</i> ]пирроло[1,2- <i>a</i> ]азепин
17		( <i>S</i> )-9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12а- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
18		( <i>R</i> )-9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12а- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол
19		( <i>S</i> )-1,2,3,5,6,11,12,12а- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- <i>b</i> ]индол

20		(R)-1,2,3,5,6,11,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол
21		7-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5- b]индол
22		(R)-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
23		(S)-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
24		(R)-9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
25		(S)-9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
26		(R)-11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
27		(S)-11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол
28		11-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12a- октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5- b]индол

29		2,3,5,6,12,12a-гексагидро-1H-бензофуоро[2,3-d]пирроло[1,2-a]азепин
30		(S)-7-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
31		(R)-7-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
32		(S)-9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
33		(R)-9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
34		(S)-7-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
35		(R)-7-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
36		(S)-9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
37		(R)-9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
38		(S)-7-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол

39		(R)-7-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,2]азепино[4,5-b]индол
40		(R)-9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
41		(S)-9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
42		(R)-11-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
43		(S)-11-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
44		(R)-9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
45		(S)-9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
46		(R)-11-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло [1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол
47		(S)-11-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индол

[00119] В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп,

описанных выше для различных переменных. Во всем описании, группы и их заместители выбираются специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

### **Другие формы соединений**

[00120] В одном варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, любое соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой фармацевтически приемлемую соль, такую как, например, любая соль, описанная в настоящем документе (такая, например, как фумарат соединения, предложенного в настоящем документе, или малеат соединения, предложенного в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления, любое соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой фумарат соединения, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, любое соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой малеат соединения, предложенного в настоящем документе.

[00121] 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 не сольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Сольватированные формы соединений, предложенных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любого соединения, описанного в Таблице 1, с кислотой. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1 (т.е. форма свободного основания), является основным и вступает в реакцию с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничены ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничены 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 (+); камфор-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); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомаляновую 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; шавелевую 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.

[00123] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1 (т.е. форма свободного основания), является основным и вступает в реакцию с малеиновой кислотой.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1 (т.е. форма свободного основания), является основным и вступает в реакцию с фумаровой кислотой.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, предложенного структурой формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, с основанием. В некоторых вариантах осуществления, соединение предложено структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, является кислым и реагирует с основанием. В таких ситуациях, кислотный протон соединения, предложенного структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, замещен ионом металла, например, лития, натрия, калия, магния, кальция или ионом 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-метилглуксамин, 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 подобные. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают кислотный протон, включают, но не ограничены ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и подобные. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, получают в виде

натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглуминовой соли, N-метилглуминовой соли или аммониевой соли.

[00126] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы добавления растворителя. В некоторых вариантах осуществления, сольваты содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. 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 описанных в настоящем документе процессов. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, необязательно существуют как в не сольватированной, так и в сольватированной формах.

[00127] Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (если применимо) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), а также активные метаболиты этих соединений, обладающие тем же видом активности.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, участки органических радикалов (например, алкильных групп, ароматических колец) соединений формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3) 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.

[00129] В другом варианте осуществления, описанные в настоящем документе соединения метят изотопами (например, радиоизотопом) или другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[00130] Соединения, описанные в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, указанным в различных формулах и структурах, предложенных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов замещены 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,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  и  $^{33}\text{P}$ . В одном варианте осуществления, меченые изотопами соединения, описанные в настоящем документе, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие

как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В одном варианте осуществления, замещение изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько атомов водорода соединений Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), замещаются дейтерием.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, имеет один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R, либо в S конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, существует в R конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, существует в S конфигурации. Предложенные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, индивидуальные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предложенные в настоящем документе, включают все изомеры цис, транс, син, анти, энтгеген (E) и зусаммен (Z), а также их соответствующие смеси.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, композиция, предложенная в настоящем документе, содержит рацемическую смесь соединений, представленных структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой рацемат соединения, представленного структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1.

[00133] Индивидуальные стереоизомеры получают, если желательно, такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках, или разделение диастереомеров на не хиральных или хиральных хроматографических колонках, или кристаллизацию и перекристаллизацию в подходящем растворителе или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления, соединение, представленное структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, получают в виде его индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых индивидуальных энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления, разделение индивидуальных энантиомеров осуществляют с

использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления, диастереомеры разделяют с помощью методов разделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В других вариантах осуществления, разделение стереоизомеров проводят хроматографией или путем образования диастереомерных солей и разделения путем перекристаллизации, или хроматографии, или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления, стереоизомеры получают путем стереоселективного синтеза.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств. В некоторых вариантах осуществления, пролекарство представляет собой агент, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто полезны, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они, согласно варианту осуществления, биодоступны при пероральном введении, тогда как исходный продукт не доступен. Дополнительно 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, без ограничения, пролекарства является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем подвергают метаболическому гидролизу с получением активного вещества. Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с высвобождением 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 с помощью одной или нескольких стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

[00135] Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены 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, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфатов и сложные эфиры сульфонов. 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; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, гидроксильную

группу в соединениях, раскрытых в настоящем документе, используют для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в сложный ацилоксиалкиловый эфир, сложный алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, сложный ариловый эфир, сложный фосфатный эфир, сложный эфир сахара, простой эфир и подобные. В некоторых вариантах осуществления, гидроксильная группа в соединениях, раскрытых в настоящем документе, представляет собой пролекарство, где гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, карбоксильную группу используют 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 сложного алкилового эфира.

[00136] Формы пролекарств описанных в настоящем документе соединений, где пролекарство метаболизируется *in vivo* для получения соединения формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, любая из гидроксильных групп, аминогрупп и/или групп карбоновой кислоты функционализована подходящим образом с образованием фрагмента пролекарства. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент пролекарства такой, как описано выше.

[00138] В дополнительных или других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метаболизируются при введении в нуждающийся организм, с продуцированием метаболита, который затем используется для получения желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, метаболит соединения, раскрытого в настоящем документе, представляет собой производное этого соединения, которое образуется при метаболизме соединения. В некоторых вариантах осуществления, «активный метаболит» соединения, предложенного в настоящем документе, представляет собой биологически активное производное соединения, предложенного в настоящем документе, которое образуется при метаболизме соединения. В некоторых вариантах осуществления, метаболизм представляет собой сумму процессов (включая, но не ограничиваясь ими, 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 уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 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 идентифицируют либо путем введения

соединений хозяину и анализа образцов тканей хозяина, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

### **Синтез соединений**

[00140] Соединения формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных методов синтеза или с использованием способов, известных в данной области техники, в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

[00141] Если не указано иное, используют обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[00142] Соединения получают с использованием стандартных методов органической химии, таких как те, которые описаны, например, в *March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc.* Могут быть использованы альтернативные условия реакции для описанных в настоящем документе синтетических превращений, такие как изменение растворителя, температуры реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакции.

[00143] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют, как описано в Примерах.

### **Фармацевтические композиции**

[00144] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любое соединение, описанное в Таблице 1, и его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, составляют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание 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; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)*, включенные в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[00146] 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 ограничены ими, доставку энтеральными путями (включая пероральный, желудочный или двенадцатиперстный зонд для питания, ректальные суппозитории и ректальную клизму), парентеральными путями (инъекцию или инфузию, включая внутриартериальную, внутрисердечную, интрадермальную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное, 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 нарушения реципиента. Только 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 участок пораженной ткани или органа.

[00147] 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 не водной 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.

[00148] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных со связующими агентами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления, таблетки имеют оболочку или насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы 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 агентами, такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, 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. Сердцевины драже имеют соответствующие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбопол гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в таблетки или оболочку драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[00149] 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 дозированной формы, 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 агенты для составления, 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 вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для немедленных инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

[00150] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и не водные (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 не водные 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 карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые повышают растворимость соединений, что позволяет готовить высококонцентрированные растворы.

[00151] 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 техники, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

### **Способы лечения, дозирование и схемы лечения**

[00152] Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры полезны для стимулирования роста нейронов и/или улучшения структуры нейронов.

[00153] В настоящем документе предложены не галлюциногенные психопластогены, которые можно использовать для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с потерей конфигурации синаптических связей и/или пластичности.

[00154] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ стимулирования нейронной пластичности (например, структурной пластичности коры) у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любого соединения, описанного в Таблице 1, индивидууму. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены способы модуляции 5-HT<sub>2A</sub> у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любого соединения, описанного в Таблице 1, индивидууму. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены способы агонизации 5-HT<sub>2A</sub> у индивидуума путем введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения, представленного структурой Формулы (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например, любого соединения, описанного в Таблице 1, индивидууму. В некоторых вариантах осуществления, у индивидуума имеется или у него диагностировано заболевание головного мозга или другие состояния, описанные в настоящем документе.

[00155] 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, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную Формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00156] 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, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную Формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), например любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00157] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ модуляции активности рецептора 5-гидрокситриптамина рецептора 2A (5-НТ<sub>2A</sub>) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную Формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или, например, любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00158] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, которое опосредовано действием 5-гидрокситриптамина (5-НТ) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-НТ<sub>2A</sub>), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную Формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3) или например, любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00159] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, которое опосредовано потерей конфигурации синаптических связей, пластичности или их комбинации, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную Формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или, например, любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00160] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ лечения неврологического заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в настоящем документе (например, соединения, имеющего структуру, представленную формулой (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), или, например, любого соединения, описанного в Таблице 1).

[00161] В некоторых вариантах осуществления, у индивидуума, которому вводят соединение, предложенное в настоящем документе, наблюдается галлюциногенное явление. В некоторых вариантах осуществления, у индивидуума, которому вводят соединение, предложенное в настоящем документе, не возникает галлюциногенное явление. В некоторых вариантах осуществления, у индивидуума, которому вводят соединение, предложенное в настоящем документе, наблюдается галлюциногенное

явление после того, как соединение, предложенное в настоящем документе, достигает определенной максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ) у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления, конкретная максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) у индивидуума представляет собой порог галлюциногенности соединения, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, в количестве ниже порога галлюциногенности соединения, предложенного в настоящем документе.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение представляет собой неврологическое заболевание или нарушение.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению используют для лечения неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, обладает, например, анти-аддиктивными свойствами, антидепрессивными свойствами, анксиолитическими свойствами или их комбинацией.

[00164] 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, пучковую головную боль), пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD), тревогу, депрессию, нейродегенеративное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психологическое расстройство, резистентную к лечению депрессию, суицидальные мысли, клиническую депрессию, биполярное расстройство, шизофрению, инсульт, черепно-мозговую травму и зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ). В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание представляет собой мигрень или пучковую головную боль. В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, резистентную к лечению депрессию, суицидальные мысли, клиническую депрессию, биполярное расстройство, шизофрению, пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления, нервно-психиатрическое заболевание представляет собой психологическое расстройство, резистентную к лечению депрессию, суицидальные мысли, клиническую депрессию, биполярное расстройство, шизофрению, пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления, нервно-психиатрическое заболевание или

неврологическое заболевание представляет собой пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD), зависимость (например, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ), шизофрению, депрессию или тревогу. В некоторых вариантах осуществления, нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой зависимость (например, расстройство, связанное с 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 пост-травматическое стрессовое расстройство (PTSD). В некоторых вариантах осуществления, неврологическое заболевание представляет собой инсульт или черепно-мозговую травму. В некоторых вариантах осуществления, нервно-психиатрическое заболевание или неврологическое заболевание представляет собой шизофрению.

[00165] 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 рецептор 5-гидрокситриптамина 2А (5-НТ<sub>2А</sub>).

[00166] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены модуляторы рецептора 5-гидрокситриптамина 2А (5-НТ<sub>2А</sub>), которые полезны для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с активностью 5-НТ<sub>2А</sub>.

[00167] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль используют при получении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, для которых было бы полезно ингибирование или снижение активности 5-НТ<sub>2А</sub>.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль используют при приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, которым будет полезно стимулировать рост нейронов и/или улучшать структуру нейронов.

[00169] 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, указанному млекопитающему.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) 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. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего, его веса и ответа на лекарственные средства, и заключения медицинского работника. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включающими, но не ограниченными ими, клинические исследования по повышению дозы и/или диапазону доз.

[00171] При профилактическом применении, композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят млекопитающим, восприимчивым или иным образом подверженным риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком использовании, точные количества также зависят от состояния здоровья, веса и подобных факторов млекопитающего. При применении у млекопитающих, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья млекопитающего и ответа на лекарственные средства, и 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, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить возвращение симптомов заболевания или состояния.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние млекопитающего не улучшается, по усмотрению медицинского работника введение соединений осуществляют постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни млекопитающего, с целью облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния млекопитающего.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние млекопитающего действительно 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, например, 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%.

[00174] После наступления улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировку или частоту введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, на котором сохраняется улучшение состояния заболевания, нарушения или состояния. Однако в некоторых вариантах осуществления, млекопитающему требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[00175] Количество данного агента, соответствующее такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, личность (*например*, вес, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, сопровождающими случай, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, которого лечат.

[00176] Однако в целом дозы, применяемые для лечения взрослых людей, обычно находятся в диапазоне 0,01 мг - 5000 мг в день. В одном варианте осуществления, дозы, применяемые 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 стандартной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[00177] В одном варианте осуществления, суточные дозировки, 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 дозировка или количество активного вещества в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. В различных вариантах осуществления, суточные и разовые дозы изменяют 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 медицинского работника.

[00178] 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, используют при определении терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества единичной дозы для применения у

млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления, суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления, диапазон суточной дозы и/или количество единичной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

[00179] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[00180] 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 течение одного дня.

[00181] 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, когда введение соединения временно приостанавливают или дозу вводимого соединения временно снижают; по окончании лекарственных каникул дозирование соединения возобновляют. В одном варианте осуществления, продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

[00182] В одном варианте осуществления, терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается за счет введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант имеет минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента повышается). Или, в некоторых вариантах осуществления, польза, которую испытывает пациент, увеличивается за счет введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также имеет терапевтическую пользу.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, разные терапевтически эффективные дозы соединений, раскрытых в настоящем документе, будут использоваться

при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адъювант или подобные. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяются способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, включают использование периодического дозирования, т.е. введение более частых и более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, схема комбинированного лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли начинают до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжают до любого момента времени в период лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Оно также включает лечение, при котором описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и второй агент, используемый 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 начинают и прекращают в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

[00184] Понятно, что схема дозирования для лечения, профилактики или облегчения заболевания(й), которое(ые) требует(ют) облегчения, модифицируется в соответствии с множеством факторов (например, заболеванием или нарушением, которым страдает субъект; возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, фактически используемая схема дозирования варьируется, и в некоторых вариантах осуществления, отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

### **ПРИМЕРЫ**

[00185] Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

#### *Общие положения*

[00186] Все реагенты получают коммерческим путем и используют без очистки, если не указано иное. ДМСО очищают пропусканием под 12 ф./кв.д. N<sub>2</sub> через колонки с активированным оксидом алюминия. Реакции проводят в стеклянной посуде, высушенной в пламени при пониженном давлении (~1 Торр). Соединения, очищенные хроматографией, перед загрузкой адсорбируют на силикагеле. Тонкослойную хроматографию проводят на пластинках силикагеля Millipore silica gel 60 F<sub>254</sub>. Визуализацию проявленной хроматограммы осуществляют путем гашения флуоресценции или окрашивания нингидрином или водным раствором молибдата церия

аммония (САМ).

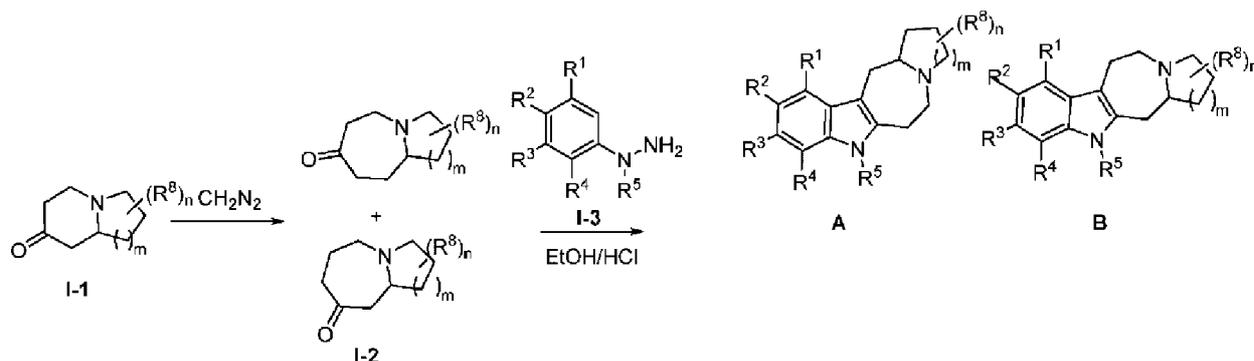
[00187] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получают либо на Bruker 400, работающем на частотах 400 и 100 МГц, либо на Varian 400, работающем на частотах 400 и 100 МГц, либо на Varian 500, работающем на частотах 500 и 125 МГц для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , соответственно, и имеют внутреннюю ссылку в соответствии с сигналами остаточного растворителя. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР записывают следующим образом: химический сдвиг ( $\delta$ , ч/млн), мультиплетность (с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет), константа сочетания (Гц) и интегрирование. Данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР записывают как химический сдвиг ( $\delta$ , ч/млн). Жидкостную хроматографию - масс-спектрометрию (ЖХ-МС) проводят с использованием Agilent LC-MS с ионной ловушкой или детектором ELSD или Waters LC-MS с детектором СВЭЖХ.

### Химия

#### Общая схема синтеза:

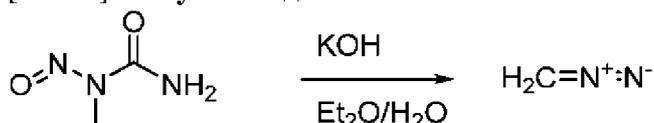
[00188] В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, получают, как показано на схеме 1.

#### Схема 1



На Схеме 1,  $R^1$ - $R^5$ ,  $R^8$ ,  $m$  и  $n$  такие, как описаны в настоящем документе.

#### [00189] Получение диазометана:



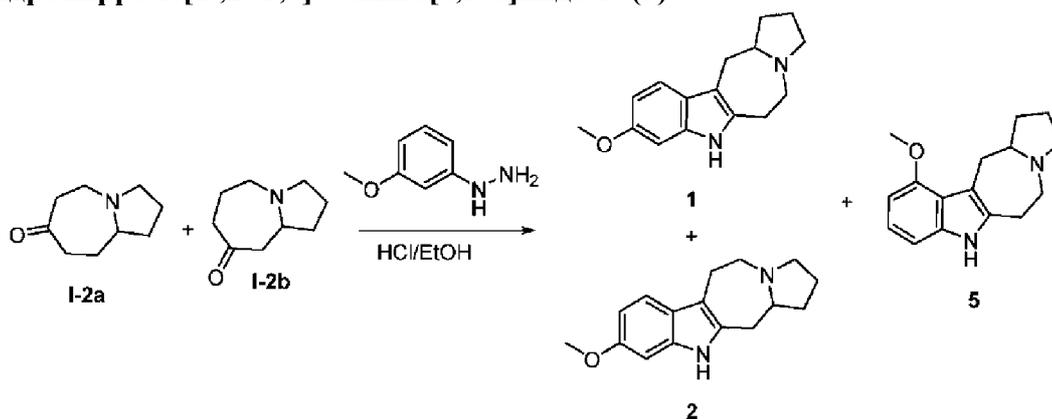
К двухфазной смеси  $\text{Et}_2\text{O}$  (80,3 мл) и  $\text{KOH}$  (16,1 г, 287 ммоль, 5,28 экв) в воде (16,1 мл, 1 объем) добавляют коммерчески доступную  $N$ -нитрозо- $N$ -метилмочевину (5,6 г, 54,3 ммоль, 1,0 экв) 7-8 порциями при  $0^\circ\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 20 минут. Желтый слой простого эфира сливают и переносят непосредственно в следующую реакцию без очистки или концентрации. Дополнительные 15 мл простого эфира охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  добавляют к водному слою и осторожно взбалтывают. Слой простого эфира сливают и переносят в следующую реакцию. Остаточный диазометан в водном слое осторожно нейтрализуют путем осторожного добавления по каплям концентрированной уксусной кислоты при  $0^\circ\text{C}$  до исчезновения бледно-желтого цвета диазометана.

[00190] **Получение промежуточного соединения I-2:** В некоторых вариантах

осуществления, к раствору коммерчески доступного промежуточного соединения **I-1** (1,0 экв) в EtOH (10 объемов) добавляют по каплям раствор диазометана в диэтиловом эфире (2,2 экв) в течение периода 10 мин при 0°C, реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение дополнительных 4 часов. Неочищенную реакционную смесь гасят уксусной кислотой при 0°C, концентрируют в *вакууме* с получением промежуточного соединения **I-2** в виде смеси региоизомеров, которую используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[00191] **Получение соединений А и В:** В некоторых вариантах осуществления, к перемешиваемому раствору промежуточного соединения **I-2** (1,0 экв) в EtOH (0,1M) добавляют коммерчески доступное промежуточное соединение **I-3** (1,0 экв), затем HCl (6,0 экв, 37% водный раствор) и реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Неочищенную реакционную смесь концентрируют в *вакууме* и неочищенный остаток разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, подщелачивают NaOH (1,0M водный раствор) и экстрагируют 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, объединенный органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в *вакууме* с получением неочищенного продукта реакции. Этот неочищенный продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением смеси региоизомеров, которую далее разделяют обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединений **A** и **B**. Химическую структуру каждого аналога назначают с применением методов 2D-ЯМР спектроскопии.

[00192] **Синтез 9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (1), 9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (2) и 11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (5):**



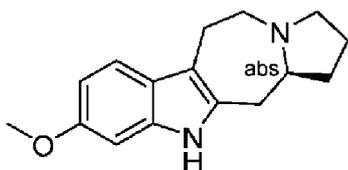
К перемешиваемому раствору смеси промежуточных соединений **I-2a** и **I-2b** (600 мг, 4,31 ммоль, 1,0 экв) в EtOH (43,1 мл) добавляют гидрохлорид (3-метоксифенил)гидразина (751 мг, 4,31 ммоль, 1,0 экв), затем раствор HCl (930 мг, 25,86 ммоль, 6,0 экв, 36% масс./масс. в воде) и полученную реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрируют в *вакууме*, неочищенный остаток разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляют раствор

NaOH (1M NaOH в воде). Неочищенную реакционную смесь экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл, 10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, объединенные органические слои сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в *вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением смеси региоизомеров (480 мг). Хроматограмма ЖХ-МС показывает соотношение 44%, 22% & 21%. Индивидуальные региоизомеры разделяют обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения 1, соединения 2 и соединения 5.

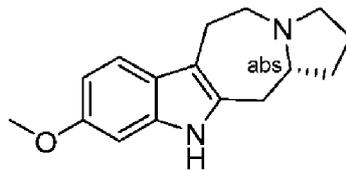
К раствору Соединения 2 (33 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв) в ацетоне (1,0 мл) добавляют фумаровую кислоту (12 мг, 0,10 ммоль 0,8 экв) в ацетоне (2,0 мл) при 50°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрируют в *вакууме* и твердый остаток промывают диэтиловым эфиром с получением фумарата Соединения 2.

Фумарат Соединения 1: получают как описано для Соединения 2.

[00193] **Хиральное разделение (S)-9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (17), (R)-9-метокси-1,2,3,5,6,11,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (18):**



17



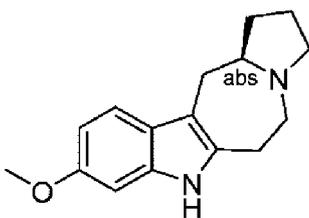
18

Рацемическое Соединение 2 (80 мг) разделяют на его энантиомеры с применением хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H 250 мм (L) x 30 мм (ID) 5 мкм, градиент 0,1% ДЭА в гексане/EtOH (50%/50%, 40,0 мл/мин). Первый элюированный энантиомер имеет время удержания 7,60 минут, и второй элюированный энантиомер имеет время удержания 9,41 минут.

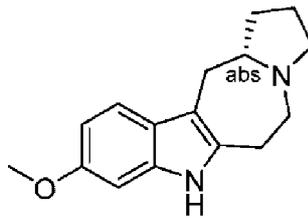
Фумарат Соединения 17: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 18: получают как описано для Соединения 2.

[00194] **Хиральное разделение (R)-9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (24), (S)-9-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12a-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (25):**



24



25

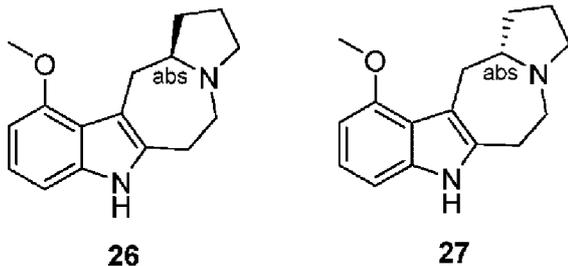
Рацемическое Соединение 1 (140 мг) разделяют на его энантиомеры с применением

хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H 250 мм (L) x 30 мм (ID) 5 мкм, градиент 0,1% ДЭА в гексане/EtOH (50%/50%, 40,0 мл/мин). Первый элюированный энантиомер имеет время удержания 7,560 минут, и второй элюированный энантиомер имеет время удержания 9,54 минут.

Фумарат Соединения 24: получают как описано для Соединения 2.

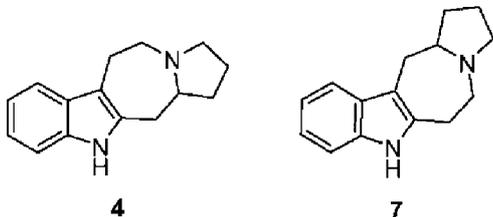
Фумарат Соединения 25: получают как описано для Соединения 2.

[00195] **Хиральное разделение (R)-11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (26) & (S)-11-метокси-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (27):**



Рацемическое Соединение 5 (20 мг) разделяют на его энантиомеры с применением хиральной ВЭЖХ (Chiral pak-IG (250\*30) 5 мкм, градиент 0,1% ДЭА в гексане/ИПС (90%/10%, 35,0 мл/мин). Первый элюированный энантиомер имеет время удержания 7,92 минут, и второй элюированный энантиомер имеет время удержания 12,35 минут.

[00196] **Получение 1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (4) и 1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (7):**

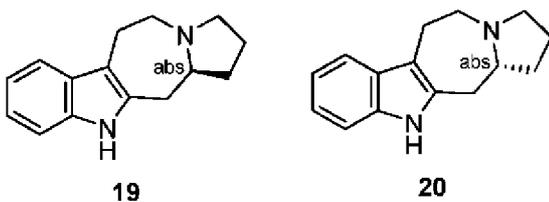


Указанные в заголовке соединения получают как описано для Соединения 1 & Соединения 2 но с применением фенилгидразина в качестве исходного материала.

Фумарат Соединения 4: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 7: получают как описано для Соединения 2.

[00197] **Хиральное разделение (S)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (19), (R)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (20):**



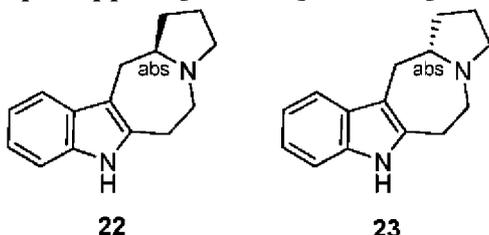
Соединение 4 (270 мг) разделяют на его энантиомеры с применением хиральной ВЭЖХ (Chiral pak-IG (250\*20) 5 мкм, градиент 0,1% ДЭА в гексане/ИПС (80%/20%, 32,0

мл/мин). Первый элюированный энантиомер имеет время удержания 5,45 минут, и второй элюированный энантиомер имеет время удержания 6,57 минут.

Фумарат Соединения 19: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 20: получают как описано для Соединения 2.

[00198] **Хиральное разделение (R)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (22) & (S)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (23):**

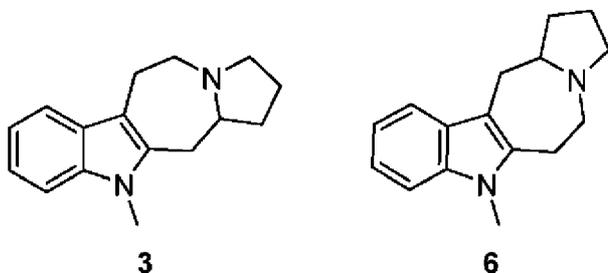


Соединение 7 (360 мг) разделяют на его энантиомеры с применением хиральной ВЭЖХ (Chiral pak-IG (250\*30) 5 мкм, градиент 0,1% ДЭА в гексане/ИПС (90%/10%, 33,0 мл/мин). Первый элюированный энантиомер имеет время удержания 5,53 минут, и второй элюированный энантиомер имеет время удержания 7,41 минут.

Фумарат Соединения 22: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 23: получают как описано для Соединения 2.

[00199] **Получение 11-метил-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (3) и 7-метил-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (6):**

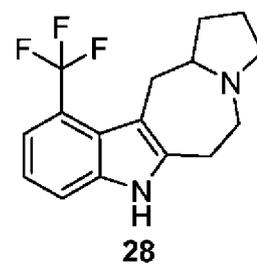
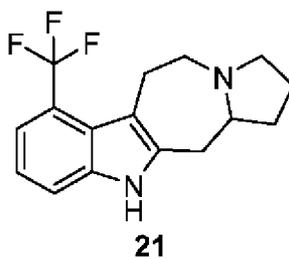
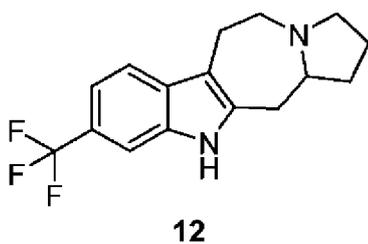


Указанные в заголовке соединения получают как описано для Соединения 1 & Соединение 2 но с применением 1-метил-фенилгидразин в качестве исходного материала.

Соединение 3 фумарат: получают как описано для Соединения 2.

Соединение 6 фумарат: получают как описано для Соединения 2.

[00200] **Получение 9-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (12), 7-(трифторметил)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-b]индола (21) и 11-(трифторметил)-1,2,3,5,6,7,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,7]азепино[4,5-b]индола (28):**



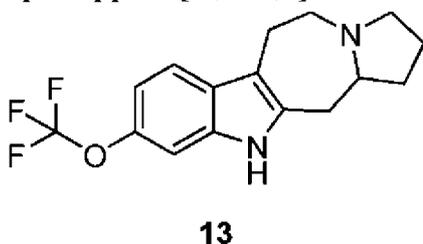
Указанные в заголовке соединения получают как описано для Соединения 1 & Соединения 2 но с применением 3-(трифторметил)фенилгидразина в качестве исходного материала.

Фумарат Соединения 12: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 21: получают как описано для Соединения 2.

Фумарат Соединения 28: получают как описано для Соединения 2.

[00201] **Получение 9-(трифторметокси)-1,2,3,5,6,11,12,12а-октагидропирроло[1',2':1,2]азепино[4,5-в]индола (13):**



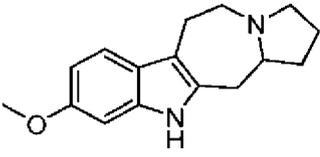
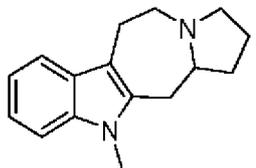
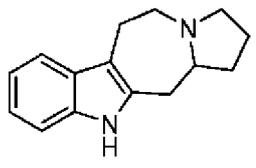
Указанное в заголовке соединение получают как описано для Соединения 1 & Соединения 2 но с применением 3-(трифторметокси)фенилгидразина.HCl в качестве исходного материала.

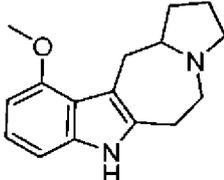
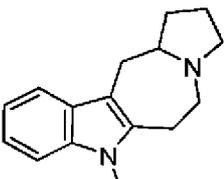
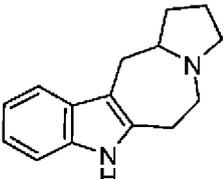
Фумарат Соединения 13: получают как описано для Соединения 2.

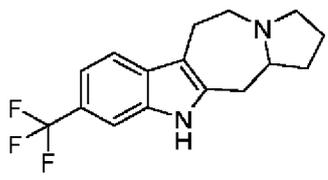
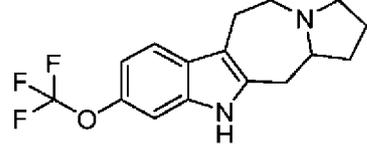
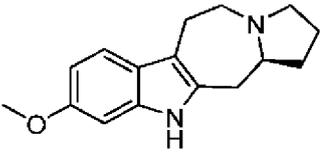
[00202] Соединения в **Таблице 2** получают как описано для Соединений А и В с применением подходящим образом замещенных исходных материалов Формулы I-2 и I-3.

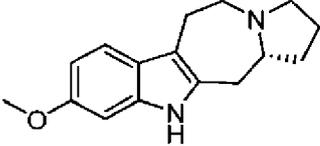
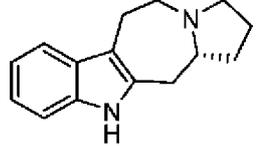
**Таблица 2**

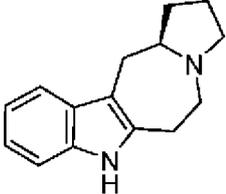
Соединение	Структура	Данные ЯМР и масс-спектра
1		<p>МС: <math>m/z=257,2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta=7,59</math> (шс, 1H), 7,33 (д, <math>J=8,5</math> Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,27-3,06 (м, 4H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,57 (ддд, <math>J=15,4, 10,5, 1,3</math> Гц, 1H), 2,48-2,23 (м, 3H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 2H)</p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta=13,28</math>-12,27 (м, 2H), 10,54 (с, 1H), 7,25 (д, <math>J=8,5</math> Гц, 2H), 6,75 (д, <math>J=2,1</math> Гц, 2H), 6,58 (с, 4H), 3,76-3,69 (м, 3H), 3,21-3,11 (м, 3H), 3,08-2,93 (м, 3H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,67 (шс, 1H), 2,22-2,12 (м,</p>

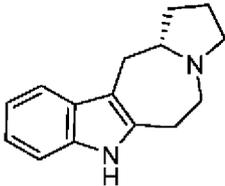
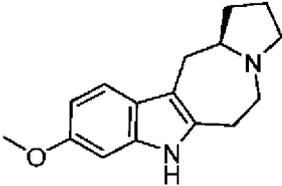
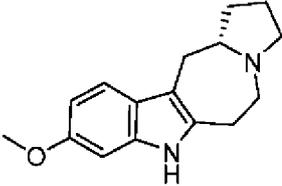
		1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,81-1,56 (м, 3H)
2		<p>МС: <math>m/z=257,1</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta=7,56</math> (шс, 1H), 7,33 (д, <math>J=8,6</math> Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,30 (шд, <math>J=12,5</math> Гц, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,01-2,79 (м, 4H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,77-1,61 (м, 2H)</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta=10,55</math>-10,48 (м, 1H), 7,25 (д, <math>J=8,7</math> Гц, 1H), 6,75 (д, <math>J=2,2</math> Гц, 1H), 6,57 (с, 3H), 3,73 (с, 4H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,96-2,67 (м, 5H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,81-1,53 (м, 3H)</p>
3		<p>МС: <math>m/z=241,1</math> <math>[M+H]^+</math>, <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta=7,43</math>-7,39 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,30-3,27 (м, 3H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,18-3,15 (м, 4H), 3,13-3,06 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,66 (шс, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,61 (шс, 3H)</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta=7,42</math> (д, <math>J=7,9</math> Гц, 1H), 7,34 (д, <math>J=8,3</math> Гц, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,58 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,21-3,19 (м, 2H), 3,18 (шд, <math>J=1,6</math> Гц, 2H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,74 (шс, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 3H)</p>
4		<p>МС: <math>m/z=227,1</math> <math>[M+H]^+</math>, <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta=10,74</math>-10,69 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,39 (д, <math>J=7,7</math> Гц, 1H), 7,25 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 7,02-6,91 (м, 2H), 3,29 (шд, <math>J=12,2</math> Гц, 2H), 3,18 (шс, 2H), 3,01-2,92 (м, 3H), 2,85-2,68 (м, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,35 (шд, <math>J=1,6</math> Гц, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 3H)</p>

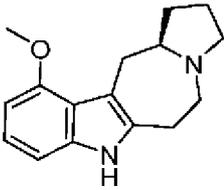
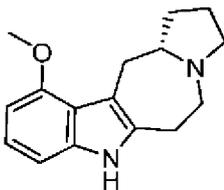
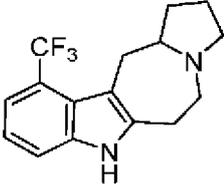
		<p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,75 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,57 (с, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,82-1,59 (м, 3H)</p>
5		<p>МС: m/z=257,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,68 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,39 (дд, J=7,0, 1,4 Гц, 1H), 4,02 (с, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,62 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,93-2,73 (м, 3H), 2,33 (шс, 2H), 2,16-1,95 (м, 4H), 1,73-1,43 (м, 4H)</p>
6		<p>МС: m/z=241,2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=8,18 (с, 3H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (дт, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 3H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,41-2,30 (м, 3H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,76-1,57 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,57 (с, 2H), 3,65 (с, 4H), 3,20-3,06 (м, 6H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,78-1,58 (м, 3H)</p>
7		<p>МС: m/z=227,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,74 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-6,90 (м, 2H), 3,30-3,19 (м, 3H), 3,18-3,15 (м, 4H), 3,12-3,04 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,87 (шд, J=2,6 Гц, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,15 (шс, 1H), 1,78-1,59 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=13,41-12,49 (м, 1H), 10,80-10,72 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02-6,85 (м, 2H), 6,57</p>

		(с, 2H), 3,21 (шс, 2H), 3,11-3,05 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,88 (шд, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,81-1,58 (м, 3H)
12		МС: $m/z$ : 295,2 $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta=7,52$ (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 7,21 (дд, $J=8,4$ , 1,1 Гц, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,19-3,00 (м, 2H), 2,98-2,82 (м, 2H), 2,58-2,31 (м, 4H), 2,29-2,15 (м, 1H), 1,93-1,65 (м, 4H) * $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=13,37$ -12,76 (м, 1H), 11,33-11,26 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,23 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,60-6,59 (м, 4H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,85-2,57 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,85-1,58 (м, 3H), 1,33-1,08 (м, 1H)
13		МС: $m/z$ : 311,2 $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=11,08$ -10,92 (м, 1H), 7,45 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,90 (шд, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,17 (шс, 2H), 3,07 (шс, 2H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,33 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,23-2,04 (м, 3H) * $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=11,14$ -10,87 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,19 (шс, 1H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,80-1,50 (м, 3H)
17		МС: $m/z=257,0$ $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=10,47$ (шс, 1H), 7,23 (шд, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,74 (шс, 1H), 6,58 (шд, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,96 (шс, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,44-2,27 (м, 2H), 2,10 (шс, 3H), 1,60 (шд, $J=14,9$ Гц, 3H) * $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=13,91$ -12,22 (м, 1H), 10,55 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,5$ Гц, 1H),

		6,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,60-6,58 (м, 1H), 6,58-6,57 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,04 (шд, $J=14,0$ Гц, 2H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,78-1,59 (м, 3H)
18		МС: $m/z=257,0$ $[M+H]^+$ , $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=10,47$ (шс, 1H), 7,22 (шд, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,80-6,66 (м, 1H), 6,57 (шд, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,22-3,03 (м, 3H), 3,03-2,85 (м, 2H), 2,84-2,65 (м, 1H), 2,43-2,27 (м, 2H), 2,27-2,02 (м, 3H), 1,75-1,50 (м, 3H) $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=13,14$ -12,37 (м, 1H), 10,69-10,35 (м, 1H), 7,24 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 6,57 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,17-2,11 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 3H)
19		МС: $m/z: 226,8$ $[M+H]^+$ , $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=10,95$ -10,49 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (шд, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,00-6,86 (м, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,79-2,61 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,07 (шс, 3H), 1,74-1,51 (м, 3H) $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=12,97$ -11,82 (м, 1H), 10,80-10,67 (м, 1H), 7,38 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 2,94 (шс, 2H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,90-1,53 (м, 4H)
20		МС: $m/z: 226,8$ $[M+H]^+$ , $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta=11,03$ -10,49 (м, 1H), 7,39 (шд, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,24 (шд, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,96 (шдд, $J=13,7, 6,8$ Гц, 2H), 3,19-2,83 (м, 4H),

		<p>2,83-2,58 (м, 2H), 2,36-2,00 (м, 3H), 1,92-1,49 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,89-10,73 (м, 1H), 7,40 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,06-6,90 (м, 2H), 6,59 (с, 2H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,38 (шс, 2H), 3,01 (шс, 3H), 2,86-2,69 (м, 3H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 1,80 (шд, J=4,4 Гц, 2H)</p>
21		<p>МС: m/z: 295,2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ=7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,40 (шд, J=16,0 Гц, 1H), 3,34 (шд, J=5,9 Гц, 1H), 3,29 (шд, J=3,0 Гц, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,49 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 2,43-2,30 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,94-1,67 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ=7,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,71 (с, 4H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,99 (с, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 2H), 1,31-1,29 (м, 2H)</p>
22		<p>МС: m/z: 226,9 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,69 (шс, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 3,17 (шд, J=12,1 Гц, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,89-2,73 (м, 1H), 2,43 (шдд, J=14,9, 10,3 Гц, 1H), 2,39-2,27 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 3H), 1,60 (шс, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,80 (шс, 1H), 7,39 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 6,56 (с, 2H), 3,30 (шс, 2H), 3,12 (шд, J=14,2 Гц, 2H), 2,91 (шс, 1H), 2,61 (шд, J=13,7 Гц, 4H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,83-1,65 (м, 3H)</p>

23		<p>МС: m/z: 227,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,69 (шс, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01-6,86 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,44 (шс, 1H), 2,34 (шд, J=8,5 Гц, 1H), 2,25-2,03 (м, 3H), 1,77-1,53 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,80 (шс, 1H), 7,39 (шд, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,05-6,87 (м, 3H), 6,55 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,30 (шс, 1H), 3,11 (с, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,91 (шс, 1H), 2,68-2,55 (м, 3H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,74 (шс, 3H)</p>
24		<p>МС: m/z: 257,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,45 (шс, 1H), 7,23 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,66-6,50 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,18 (шд, J=12,3 Гц, 1H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,86 (шд, J=14,9 Гц, 2H), 2,76-2,56 (м, 2H), 2,32 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 2,25-2,01 (м, 3H), 1,78-1,45 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=13,93-12,38 (м, 1H), 10,53 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,57 (с, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,56 (шс, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 3H)</p>
25		<p>МС: m/z: 257,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,45 (шс, 1H), 7,23 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (шс, 1H), 6,58 (шд, J=8,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,18 (шд, J=12,3 Гц, 1H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,84 (шс, 2H), 2,74-2,56 (м, 2H), 2,32 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 2,21-2,00 (м, 3H), 1,76-1,44 (м, 3H)</p> <p>*<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=14,28-12,34</p>

		(м, 1H), 10,53 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,58 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,22 (шс, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,84-2,67 (м, 2H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,79-1,57 (м, 3H)
26		МС: $m/z$ : 257,4 $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta=7,71$ (шс, 2H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,89 (дд, $J=8,0, 0,6$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,29-3,12 (м, 3H), 2,78-2,62 (м, 2H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,70 (шс, 2H), 1,30-1,21 (м, 1H)
27		МС: $m/z$ : 257,4 $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta=7,78$ -7,68 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,52-6,43 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,32-3,13 (м, 3H), 2,81-2,65 (м, 2H), 2,52-2,26 (м, 3H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 0,90-0,81 (м, 1H)
28		МС: $m/z$ : 295,2 $[M+H]^+$ , $^1H$ -ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$ ) $\delta=7,50$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,31 (тд, $J=3,2, 1,6$ Гц, 2H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,08-2,88 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 1H), 2,49 (шд, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,37 (шд, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,90-1,68 (м, 3H) * $^1H$ -ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$ ) $\delta=7,55$ (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,16-2,84 (м, 4H), 2,39 (с, 1H), 2,06-1,81 (м, 3H)

\* Спектральные данные для фумарата

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

**Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция**

[00203] Для приготовления 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 солевого раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательную кислоту или основание для регулирования рН. Смесь помещают в стандартную дозированную форму, подходящую для введения путем инъекции.

**Пример А-2: Пероральный раствор**

[00204] Чтобы приготовить фармацевтическую композицию для пероральной доставки, достаточное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к воде (с необязательным(и) солюбилизатором(ами), необязательным(и) буфером(ами) и эксципиентами, маскирующими вкус), с получением 20 мг/мл раствора.

**Пример А-3: Таблетка для перорального применения**

[00205] Таблетку готовят 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 готовят методом прямого прессования. Общий вес прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

**Пример А-4: Пероральная капсула**

[00206] Для приготовления 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. Смесь помещают в дозированную форму для перорального применения, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

[00207] 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**

[00208] **Галлюциногенный потенциал.** Галлюциногенное соединение 5-МеО-DMT вызывает устойчивый дозозависимый ответ в виде судорожного подергивания головы у мышей (НТR). Однако изостерическое соединение 6-МеО-DMT значительно менее эффективно. Как и ожидалось, исходя из данных лекарственной дифференцировки, 6-МеО-DMT не вызывает НТR. Наконец, сильнодействующие соединения, способствующие пластичности, не вызывают НТR, демонстрируя, что галлюциногенный потенциал и психопластогенность могут быть разделены.

[00209] Галлюциногены (например, LSD и 5-MeO-DMT) могут активировать сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста, но их не галлюциногенные аналоги (лизурид (LIS) и 6-MeO-DMT) не могут. Более того, соединения, такие как, например, 5-MeO-DMT, LSD, DMT, DOI, которые являются галлюциногенными для животных (например, человека), активируют сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста, тогда как соединения, такие как например, 6-MeO-DMT, LIS, 6-F-DET, L-MDMA, R-MDMA, кетансерин, BOL148, которые не являются галлюциногенными у животных (например, у людей), не активируют сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста. В некоторых вариантах осуществления, галлюциногенный потенциал соединения, предложенного в настоящем документе, определяют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, галлюциногенный потенциал соединения, предложенного в настоящем документе, определяют с использованием сенсорного анализа 5HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме агониста или антагониста. В некоторых вариантах осуществления, сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме агониста. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, не активирует сенсор в режиме агониста и обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, не активирует сенсор в режиме агониста и является не галлюциногенным соединением.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, галлюциногенный потенциал соединения, предложенного в настоящем документе, оценивают с помощью сенсорного анализа 5HT<sub>2A</sub> в режиме агониста.

[00211] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, не галлюциногенные соединения (например, лизурид и 6-MeO-DMT) конкурируют с 5-HT, когда сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме антагониста. 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<sub>2A</sub> в сенсорном анализе в режиме антагониста. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, сенсорный анализ 5HT<sub>2A</sub> проводят в режиме антагониста. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT<sub>2A</sub> и обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT<sub>2A</sub> и не является галлюциногенным. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, предотвращает связывание 5-HT с 5HT<sub>2A</sub> в режиме антагониста и обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, которое предотвращает связывание 5-HT в режиме антагониста, представляет собой не галлюциногенное соединение. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, которое ингибирует ответ сенсорного анализа в

режиме антагониста, обладает не галлюциногенным потенциалом. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, которое ингибирует ответ сенсорного анализа в режиме антагониста, представляет собой не галлюциногенное соединение.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, результаты сенсорного анализа в режиме агониста позволяют предположить, что соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой не галлюциногенный лиганд рецептора 5-HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, результаты сенсорного анализа в режиме антагониста позволяют предположить, что соединение, предложенное в настоящем документе, представляет собой не галлюциногенный лиганд рецептора 5-HT<sub>2A</sub>. В некоторых вариантах осуществления, результаты сенсорного анализа в режиме агониста и антагониста вместе позволяют предположить, что соединение, предложенное в настоящем документе, является не галлюциногенным лигандом рецептора 5-HT<sub>2A</sub>.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, галлюциногенный потенциал соединений оценивают с помощью сенсорного анализа 5HT<sub>2A</sub> в режиме антагониста.

[00214] **Тест принудительного плавания.** Поскольку повышенная структурная пластичность коры в передних отделах головного мозга опосредует продолжительное (>24 ч) антидепрессант-подобное действие кетамина и играет роль в терапевтических эффектах агонистов 5-HT<sub>2A</sub>, влияние соединений на поведение в тесте принудительного плавания (FST) используют для оценки терапевтического потенциала соединений, предложенных в настоящем документе. Во-первых, предварительный тест используют для индуцирования депрессивного фенотипа. Соединения вводят через 24 часа после предварительного теста, и FST проводят через 24 часа и 7 дней после введения лекарственного средства.

[00215] **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 терапий для неврологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, измерение роста нейритов кортикальных нейронов крысы с использованием автоматизированного анализа на основе изображений используют для определения нейропластических эффектов соединений, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, увеличивает характер роста нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, увеличивает среднюю длину нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, увеличивает количество точек ветвления нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, увеличивает среднюю длину нейритов и количество точек ветвления нейритов по сравнению с контролем.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, пластогенный потенциал

соединений, предложенных в настоящем документе, оценивают путем измерения изменений в развитии нейритов.

[00217] **Анализы дендритогенеза.** Фенотипический скрининг исторически оказался более успешным, чем подходы на основе мишени для выявления лекарственных средств с новыми механизмами действия. Используя фенотипический анализ, соединения, предложенные в настоящем документе, тестируют на их способность увеличивать сложность дендритного разветвления в культурах нейронов коры. После лечения, нейроны фиксируют и визуализируют с использованием антитела против MAP2 - цитоскелетного белка, локализованного в соматодендритном компартменте нейронов. Затем выполняют анализ Шолла, и максимальное количество пересечений ( $N_{\max}$ ) используют в качестве количественного показателя сложности дендритного разветвления. Для статистического сравнения конкретных соединений, сравнивают необработанные значения  $N_{\max}$ . Процент эффективности определяют путем установки значений  $N_{\max}$  для носителя (ДМСО) и положительного (кетамин) контроля равными 0% и 100%, соответственно.

[00218] **Животные.** Для экспериментов по дендритогенезу, беременных крыс Sprague Dawley с установленным сроком беременности получают от Charles River Laboratories (Wilmington, MA). В некоторых вариантах осуществления, самцов и самок мышей C57BL/6J получают от лаборатории Jackson Laboratory (Sacramento, C. A.). В некоторых случаях, мышей размещают в помещение с контролируемой температурой и влажностью и поддерживают 12-часовой цикл света/темноты группами по 45 особи (одного пола).

[00219] **Дендритогенез - анализ Шолла.** Нейроны помещают в 96-луночный формат (200 мкл среды на лунку) с плотностью примерно 15000 клеток/лунку в среде Neurobasal (Life Technologies), содержащей 1% пенициллина-стрептомицина, 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки и 0,5 мМ глутамин. Через 24 ч, среду меняют на Neurobasal, содержащую 1x добавки B27 (Life Technologies), 1% пенициллина-стрептомицин, 0,5 мМ глутамин и 12,5 мкМ глутамата. Через 3 дня *in vitro* (DIV3) клетки обрабатывают соединениями. Соединения, тестируемые в анализах дендритогенеза, обрабатывают при 10 мкМ, если не указано иное. Исходные растворы соединений в ДМСО сначала разводят 100-кратно Neurobasal, и затем проводят дополнительное 10-кратное разведение в каждую лунку (общее разведение=1:1000; концентрация ДМСО 0,1%). Лечение рандомизируют. Через 1 ч среду удаляют и заменяют новой средой Neurobasal, содержащей 1x добавки B27, 1% пенициллина-стрептомицина, 0,5 мМ глутамин и 12,5 мкМ глутамата. Клетки выращивают в течение еще 71 часа. В это время, нейроны фиксируют путем удаления 80% среды и замены ее объемом 4% водного раствора параформальдегида (Alfa Aesar), равным 50% рабочего объема лунки. Затем клетки инкубируют при комнатной температуре в течение 20 мин, затем отсасывают фиксатор и каждую лунку дважды промывают DPBS. Клетки пермеабелизируют с применением 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 часа при комнатной температуре. Затем планшеты инкубируют в течение ночи при 4°C при осторожном встряхивании в среде ADB, содержащей анти-MAP2 антитело курицы (1:10000; EnCor, CPSCA-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, содержащем вторичное антитело против IgG курицы, конъюгированное с Alexa Fluor 488 (Life Technologies, 1:500), и пять раз промывают DPBS. После окончательной промывки, в каждую лунку добавляют 100 мкл DPBS и визуализируют на ImageXpress Micro XL High-Content Screening System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) с 20x объективом.

[00220] Изображения анализируются с применением ImageJ Fiji (версия 1.51W). Сначала изображения, соответствующие каждому лечению, сортируют по отдельным папкам, которые затем заклеивают для анализа данных. Контроль планшета (как положительный, так и отрицательный) используют для обеспечения правильной работы анализа, а также для визуального определения соответствующих числовых значений яркости/контраста и порогового значения, которые будут универсально применяться к оставшейся части рандомизированных изображений. Затем применяют настройки яркости/контрастности, и примерно 1-2 отдельных пирамидальных нейрона на изображение (т. е. без биполярных нейронов) выбирают с помощью инструмента прямоугольного выделения и сохраняют в виде отдельных файлов. Отбирают нейроны, которые не сильно перекрываются с другими клетками и не выходят далеко за пределы поля зрения. Затем пороговые настройки применяют к отдельным изображениям. Инструмент кисть используют для устранения артефактов и дендритных процессов, происходящих от соседних нейронов (фаза очистки). Далее инструмент точка используют для выбора центра нейрона, и изображения сохраняют и обрабатывают с помощью следующего макроса массива 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 normalizes Area create background=228 save do");
```

Радиус окружности анализа Шолла=шаг 2 пикселей=0,67 мкм. Все изображения принимает и анализирует экспериментатор, заклепленный об условиях лечения. Количество пересечений для каждого нейрона в каждом отдельном радиусе усредняют для получения среднего графика Шолла для каждой обработки. Значения  $N_{max}$  просто определяют путем определения максимума каждого графика. Для каждой обработки, нейроны отбирают по меньшей мере из 6 лунок, распределенных по 2 планшетам (9 участков/лунку x 3 лунки/планшет x 2 планшета). Каждый планшет готовят с использованием нейронов, полученных от независимых беременных самок).

[00221] **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 получают на конфокальном микроскопе Nikon HSA с масляным объективом 100x/NA 1,45. ДМСО и кетамин (10 мкМ) используют в качестве носителя и положительного контроля, соответственно.

[00222] **Серотонина 5-HT<sub>2A</sub> Анализ конкуренции связывания радиолигандов *in vitro*.** Конкурентный анализ связывания радиолиганда 5-HT<sub>2A</sub> проводят в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505B) с использованием традиционных способов. Коротко, конкурентное связывание осуществляют дважды в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), мембранные экстракты (количество белка на лунку, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивный индикатор [<sup>3</sup>H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и тестируемое соединение. Неспецифическое связывание определяют путем совместной инкубации с 200-кратным избытком холодного конкурента. Образцы инкубируют в конечном объеме 0,1 мл при температуре и в течение времени, оптимизированных для каждого рецептора, и затем фильтровали через фильтровальные планшеты. Фильтры промывают шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляют по 50 мкл Microscint 20 (Packard). Планшеты инкубируют в течение 15 минут на орбитальном шейкере, и затем подсчитывают на TopCount™ в течение 1 минуты/лунку.

[00223] **Серотонин 5-HT<sub>2A</sub> Анализ агонизма клеточного IPOne *in vitro*.** Анализ 5-HT<sub>2A</sub> IPOne HTRF проводят в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0505I) с использованием традиционных способов. Коротко, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-HT<sub>2A</sub> человека, выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяют с PBS-EDTA, центрифугируют и ресуспендируют в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяют в 96-луночном планшете и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00224] Для тестирования агониста, среду удаляют и в каждую лунку добавляют 20 мкл буфера для анализа плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного агониста. Планшет инкубируют в течение 60 мин при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00225] После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптата, планшеты инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряют коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с использованием набора HTRF.

[00226] **Серотонин 5-HT<sub>2C</sub> Анализ конкуренции связывания радиолигандов *in vitro*.** Конкурентный анализ связывания радиолиганда 5-HT<sub>2C</sub>edited (номер доступа AAF35842.1) проводят в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0507B) с использованием традиционных способов. Коротко, конкурентное связывание осуществляют дважды в лунках 96-луночного планшета (Master Block, Greiner, 786201), содержащего буфер для связывания (оптимизированный для каждого рецептора), мембранные экстракты

(количество белка на лунку, оптимизированное для каждого рецептора), радиоактивный индикатор [<sup>3</sup>H]-DOI (конечная концентрация, оптимизированная для каждого рецептора) и тестируемое соединение. Неспецифическое связывание определяют путем совместной инкубации с 200-кратным избытком холодного конкурента. Образцы инкубируют в конечном объеме 0,1 мл при температуре и в течение времени, оптимизированных для каждого рецептора, и затем фильтруют через фильтровальные планшеты. Фильтры промывают шесть раз 0,5 мл ледяного промывочного буфера (оптимизированного для каждого рецептора) и в каждую лунку добавляют по 50 мкл Microscint 20 (Packard). Планшеты инкубируют в течение 15 мин на орбитальном шейкере, и затем подсчитывают с помощью TopCount™ в течение 1 мин/лунку.

[00227] **Серотонин 5-HT<sub>2C</sub> Анализ агонизма клеточного IPone in vitro.** Анализ 5-HT<sub>2C</sub> IPone HTRF проводят в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-05071) с использованием традиционных способов. Коротко, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-HT<sub>2C</sub> человека (номер доступа AAF35842.1), выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяют с помощью PBS-EDTA, центрифугируют и ресуспендируют в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяют в 96-луночной планшете и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00228] Для тестирования агониста, среду удаляют, и в каждую лунку добавляют 20 мкл буфера для анализа плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного агониста. Планшет инкубируют в течение 60 мин при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00229] После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптата, планшеты инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряют коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с применением набора HTRF.

[00230] Соединения, предложенные в настоящем документе, тестируют в анализах связывания радиолигандов и агонизма клеточного IPone in vitro для серотонина 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>. Функциональная эффективность связывания и агонизма соединений (как указано их IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub>) показана в Таблице 3.

**Таблица 3**

Соединение	5HT <sub>2A</sub> активность связывания радиолиганда	5HT <sub>2A</sub> IPONE активность агонизма	5HT <sub>2C</sub> активность связывания радиолиганда	5HT <sub>2C</sub> ipone активность агонизма
1	D	E	D	E
2	E	E	D	D
3	C	D	C	C
4	C	C	C	C
5	D	D	C	D

6	C	E	C	C
7	C	D	C	C
12	D	E	D	E
13	D	E	D	E
17	E	E	D	E
18	E	E	D	E
19	C	C	C	C
20	C	C	C	B
21	D	E	C	C
22	D	C	C	C
23	C	E	C	C
24	D	E	D	D
25	E	E	D	D
26	C	B	B	B
27	B	B	C	C
28	C	D	B	C

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

[00231] **Серотонин 5-НТ2А Анализ антагонизма клеточного IPOne in vitro.** Анализ 5-НТ2А IPOne HTRF проводят в Epics Therapeutics S.A. (Belgium, FAST-0507I) в режиме антагонизма с использованием традиционных способов. Коротко, клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-НТ2А человека, выращенные до mid-log фазы в культуральной среде без антибиотиков, отделяют с помощью PBS-EDTA, центрифугируют и ресуспендируют в среде без буфера с антибиотиками. 20000 клеток распределяют в 96-луночном планшете и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00232] Для тестирования антагониста, в каждую лунку добавляют эталонный агонист α-Me-5НТ и сигнал флуоресценции отслеживают в течение нескольких минут с последующим добавлением 20 мкл буфера для анализа плюс 20 мкл тестируемого соединения или эталонного антагониста кетансерина. Планшет инкубируют в течение 60 мин при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>.

[00233] После добавления лизирующего буфера, содержащего реагенты для обнаружения IP1-d2 и анти-IP1 криптата, планшеты инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре и измеряют коэффициенты флуоресценции в соответствии со спецификацией производителя с применением набора HTRF.

[00234] Соединения, предложенные в настоящем документе, тестируют в анализах антагонизма серотонина 5-НТ2А. Результаты показаны в **Таблице 4**.

Таблица 4

Соединение	5HT <sub>2A</sub> IPOne активность антагонизма
3	C
4	C
6	C
7	C
13	C
17	E
18	C
19	C
20	D
21	C
22	C
23	B
24	C
25	C
26	A
27	B
28	B

**A:** IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> равны <0,010 мкМ; **B:** IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> равны 0,010 мкМ - 0,100 мкМ; **C:** IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> равны 0,101 мкМ - 1 мкМ; **D:** IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> равны 1,001 мкМ - 10 мкМ; **E:** IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> равны >10 мкМ

[00235] **Анализ роста нейритов. Анализ роста нейритов в первичных нейронных культурах.** 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 терапий неврологических заболеваний. Измерение роста нейритов нейронов коры крысы с использованием автоматизированного анализа на основе изображений используют для определения нейропластических эффектов соединений настоящего изобретения. Анализ роста нейритов проводят в Neurofit SAS (France), как описано ниже.

[00236] В исследовании используют беременных крыс Wistar (Janvier; France). Их доставляют за 6 дней до использования. По прибытии в виварий Neurofit, их помещают по одному в клетку и содержат в помещении с контролируемой температурой (21-22°C) и обратным циклом света и темноты (12 часов/12 часов; свет включен: 17:30-05:30; свет выключен: 05:30-17:30), с едой и водой в свободном доступе.

[00237] Самок крыс Wistar на сроке беременности 17 дней умерщвляют

цервикальной дислокации и плоды извлекают из матки. Их мозг помещают в ледяную среду Лейбовица (L15, Gibco, Fisher bioblock, France). Кортикальный слой рассекают и осторожно удаляют мозговые оболочки. Нейроны коры диссоциируют трипсином в течение 30 мин при 37°C (трипсин-ЭДТК, Gibco) в присутствии 0,1 мг/мл ДНКазы I (Roche, France). Реакцию останавливают добавлением модифицированной по Дульбекко среды Игла (DMEM; Gibco) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS; Gibco). Суспензию растирают с 10 мл пипеткой, используя шприц с иглой 21G, и центрифугируют при 350 x g в течение 10 минут при комнатной температуре. Лепешку диссоциированных клеток ресуспенсируют в среде, состоящей из Neurobasal (Gibco) с добавлением 2% добавки B27 (Gibco), 0,5 mM L-глутамина (Gibco), смеси антибиотика-антимикотика. Жизнеспособные клетки подсчитывают в цитометре Нойбауэра с использованием теста исключения трипанового синего (Sigma). Клетки высевают с плотностью 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет (Costar), предварительно покрытый поли-L-лизином. К культурам добавляют тестируемое соединение в различных концентрациях. Донепезил (положительный контроль) тестируют при 250 нМ.

[00238] Через 72 ч (3 дня) посева, культуры фиксируют параформальдегидом в PBS (4%, Sigma) в течение 30 минут при 4°C. Затем клетки последовательно пермеабелизируют 0,1% Triton X100 в течение 30 минут, насыщают PBS, содержащим 3% BSA, и инкубируют в течение 1 ч с анти-бета III тубулин антителом (Sigma) в концентрации 1/10000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. Клетки трижды промывают PBS, содержащим 0,5% BSA, и инкубируют в течение 1 часа с анти-мышинным антителом козы в сочетании с AF488 (Invitrogen A11001), разведенным в соотношении 1/1000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. Наконец, ядра окрашивают DAPI 1 мг/мл при 1/1000 в PBS, содержащем 0,5% BSA. После промывания PBS, планшет покрывают пленкой и сети нейритов исследуют и анализируют с помощью High-Content Screening (CellInsight, Thermo Scientific). Основными анализируемыми параметрами являются среднее количество нейритов на нейрон и средняя общая длина нейритов на нейрон. Анализ данных проводят с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Для множественных сравнений используют критерий защищенной наименьшей значимой разницы Фишера. Значение  $p \leq 0,05$  считают значимым. Используют программное обеспечение StatView 5.0 от SAS Institut.

[00239] В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению увеличивает характер роста нейритов. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению увеличивает среднюю длину нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению увеличивает количество точек ветвления нейритов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению значительно увеличивает количество новых нейритов и/или среднюю длину нейритов по сравнению с контролем.

[00240] Пластогенный потенциал соединений ((по данным Neurite Outgrowth

Procedure B) показан в Таблице 5.

Таблица 5

СОЕДИНЕНИЕ	УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НЕЙРИТОВ	УВЕЛИЧЕНИЕ ДЛИНЫ НЕЙРИТОВ	УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗВЕТВЛЕНИЯ НЕЙРИТОВ
1	В	В	В
2	В	А	А
3	В	А	В
4	А	А	А
5	В	А	В
6	В	А	В
7	А	А	А
12	В	А	А
13	В	А	В
17	А	А	А
18	А	А	А
19	А	А	А
20	А	А	А
21	В	А	А
22	А	А	А
23	А	А	А
24	А	А	А
25	А	А	А
26	А	А	А
27	А	А	А
28	А	А	А

**А:** Статистически значимое среднее увеличение как процент от ДМСО контроля при 10 мкМ или менее

**В:** Нет статистически значимого среднего увеличения как процент от ДМСО контроля при 10 мкМ или менее

[00241] **5НТ<sub>2А</sub> сенсорные анализы.** стабильную клеточную линию НЕК293Т (АТСС) 5НТ<sub>2А</sub> (sLight1,3s) создают лентивирусной трансдукцией HIV-EF1 $\alpha$ -sLight1.3 и размножают из единственной колонии. Лентивирус продуцируют с применением лентивирусных плазмид 2 поколения pHIV-EF1 $\alpha$ -sLight1.3, pHCMV-G и pCMV-deltaR8.2.

[00242] Для скрининга, клетки sLight1.3s помещают в 96-луночные планшеты с

плотностью 40000 за 24 часа до визуализации. В день визуализации, соединения, солюбилизированные в ДМСО, разводят из 100 мМ исходного раствора до рабочих концентраций 1 мМ, 100 мкМ и 1 мкМ с концентрацией ДМСО 1%. Непосредственно перед визуализацией, клетки, растущие в DMEM (Gibco), промывают 2 раза HBSS (Gibco), и в режиме агониста 180 мкл HBSS или в режиме антагониста 160 мкл HBSS добавляют в каждую лунку после окончательной промывки. Для режима агониста, изображения делают до и после добавления 20 мкл рабочего раствора соединения в лунки, содержащие 180 мкл HBSS. Это дает конечные концентрации соединения 100 мкМ, 10 мкМ и 100 нМ с концентрацией ДМСО 0,1%. В режиме антагониста, 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 ДМСО 0,1%. Соединения тестируют в трех повторах (3 лунки) для каждой концентрации (100 мкМ, 10 мкМ и 100 нМ). Кроме того, внутри каждого планшета также визуализируют контрольные образцы 100 нМ 5НТ и 0,1% ДМСО.

[00243] Визуализацию осуществляют с использованием инвертированного микроскопа Leica DMi8 с 40x объективом и предустановкой FITC с длиной волны возбуждения 460 нм и испускания 512-542 нм. Для каждой лунки, клеточную мембрану, на которую нацелен датчик 5НТ2А, автофокусируют с использованием адаптивного управления фокусом, и делают 5 изображений из разных областей внутри лунки, где каждое изображение обрабатывают из 2×2 биннинга.

[00244] Для обработки данных, мембраны каждого изображения сегментируют и анализируют с использованием специального алгоритма, написанного в MATLAB, и получают одно необработанное значение интенсивности флуоресценции. Для каждой лунки, 5 необработанных значений интенсивности флуоресценции, полученных из 5 изображений, усредняют, и изменение интенсивности флуоресценции (dFF) рассчитывают как:

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

[00245] Как для режима агониста, так и для режима антагониста, значения интенсивности флуоресценции до добавления соединения только в HBSS используют в качестве значений  $F_{\text{apo}}$ , тогда как значения интенсивности флуоресценции после добавления соединения используют в качестве значений  $F_{\text{sat}}$ .

[00246] Для режима агониста, данные представлены в виде процента активации относительно 5НТ, где 0 представляет собой среднее значение для лунок с ДМСО, и 100 представляет собой среднее значение для лунок с 100 мкМ 5НТ. Для режима антагониста, показатель инактивации рассчитывают как:

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

[00247] **Эксперименты по ответу в виде судорожного подергивания головы (НТR).** Мышей C57BL/6J (в возрасте 9-10 недель) размещают в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. Мышей приучают к клетке для тестирования в течение

по меньшей мере 30 минут, им внутривенно инъецируют соединение (объем инъекции 5 мл/кг), возвращают в пустую клетку для тестирования и снимают на видео в течение 20 минут. Каждое видео оценивает по количеству судорожных подергиваний головы обученный наблюдатель, заслепленный об условиях лечения.

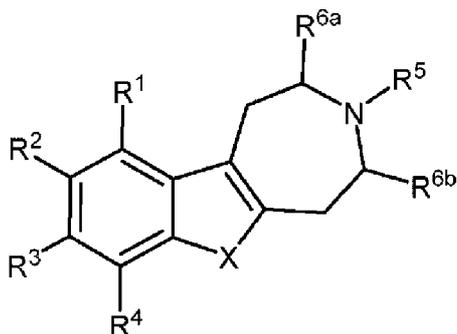
[00248] **Тест принудительного плавания (FST)**. Самцов крыс Sprague Dawley от Envigo (Indianapolis, IN) получают и размещают по 3 крысы в клетку в соответствии с протоколом, одобренным IACUC. Все эксперименты проводят при температуре окружающей среды (20 и 23°C) при искусственном освещении во время световой части цикла свет/тьма в камере принудительного плавания, изготовленной из прозрачного акрила (высота=40 см; диаметр=20,3 см). Для каждого теста плавания в камеру для плавания одновременно помещают только одну крысу. Воду меняют и камеру чистят между каждым животным. Всех крыс подвергают двум сеансам плавания. Глубина воды составляет 16 см во время первого сеанса плавания и 30 см во время второго сеанса плавания, и температуру воды поддерживают на уровне  $23\pm 1^\circ\text{C}$  на протяжении всех сеансов плавания. Во время FST животные проходят 15-минутный сеанс плавания (предварительное плавание) продолжительностью 15 минут, их вытирают бумажными полотенцами и возвращают в домашнюю клетку. Крысам инъецируют солевой раствор, кетамин (положительный контроль) или тестируемое соединение после сеанса привыкания, возвращают в домашнюю клетку, и затем тестируют во втором FST продолжительностью 5 минут через ~24 часа (второй тест плавания). Второй тест по плаванию записывают на видео для оценки. Массу тела измеряют в оба дня. Оценку второго теста на плавание производит обученный технический специалист с использованием метода выборки времени, при котором животное в тесте, записанном на видео, просматривают каждые 5 секунд и отмечают видимое поведение. Отмеченные меры включают неподвижность, лазание и плавание.

[00249] **Статистический анализ**. Лечение рандомизировано, и данные анализирует экспериментатор, заслепленный об условиях лечения. Статистический анализ выполняют с использованием GraphPad Prism (версия 8.1.2). Сравнения планируют перед проведением каждого эксперимента.

[00250] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области техники, должны быть включены в суть и объем этой заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



Формула (I)

где:

- X представляет собой  $NR^7$ , O или  $S(=O)_x$ ;

- x равен 0, 1 или 2;

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

или любой из  $R^1$  и  $R^2$ ,  $R^2$  и  $R^3$  или  $R^3$  и  $R^4$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца;

-  $R^5$  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 необязательно замещен;

- каждый  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  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 необязательно замещен;

или  $R^5$  взят вместе с  $R^{6a}$  или  $R^{6b}$  и атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

-  $R^7$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен; и

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

гетероалкил, арил, арилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

где

(i)  $R^5$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца;

(ii)  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; или

(iii)  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца; и

при условии, что когда  $X$  представляет собой  $NH$ ,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, тогда  $R^5$  и  $R^{6b}$  не взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического кольца, замещенного этилом или этилиденом.

2. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой  $O$ .

3. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой  $S$ .

4. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой  $S(=O)$ .

5. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой  $S(=O)_2$ .

6. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой  $NR^7$ .

7. Соединение по п. 6, где  $R^7$  представляет собой незамещенный или замещенный алкил или водород.

8. Соединение по п. 6 или 7, где  $R^7$  представляет собой водород.

9. Соединение по п. 6 или 7, где  $R^7$  is метил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^5$  представляет собой водород.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где  $R^{6a}$  представляет собой водород.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $R^{6b}$  представляет собой водород.

13. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^5$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца.

14. Соединение по п. 13, где  $R^{6b}$  представляет собой водород.

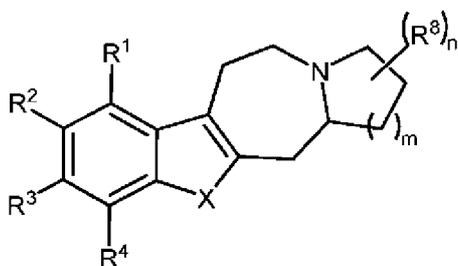
15. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^5$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца.

16. Соединение по п. 15, где  $R^{6a}$  представляет собой водород.

17. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца.

18. Соединение по п. 17, где  $R^5$  представляет собой водород.

19. Соединение по п. 1, где  $R^{6a}$  представляет собой водород и  $R^{6b}$  взят вместе с  $R^5$  и атомами, к которым  $R^5$  и  $R^{6b}$  присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, и где соединение Формулы (I) имеет структуру Формулы (IA):



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

- каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

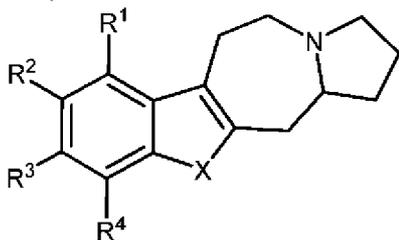
-  $m$  равен 0, 1, 2 или 3; и

-  $n$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

при условии, что когда  $X$  представляет собой  $NH$ ,  $m$  равен 2, и  $R^1$ - $R^4$  представляют собой водород, тогда  $R^8$  не является этилом.

20. Соединение по п. 19, где  $n$  равен 0,  $m$  равен 1, и соединение имеет структуру

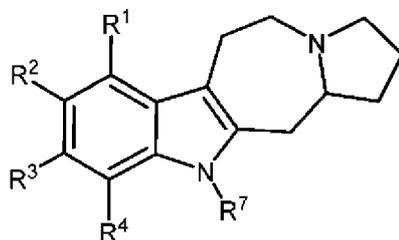
Формулы (IA-1):



Формула (IA-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

21. Соединение по п. 19 или 20, где  $X$  представляет собой  $NR^7$ , и соединение имеет структуру Формулы (IA-2):



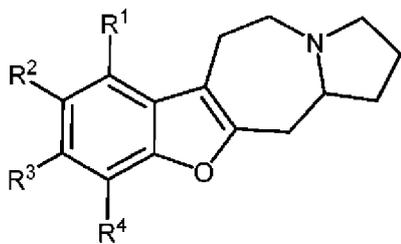
Формула (IA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

22. Соединение по п. 21, где  $R^7$  представляет собой водород.

23. Соединение по п. 21, где  $R^7$  представляет собой метил.

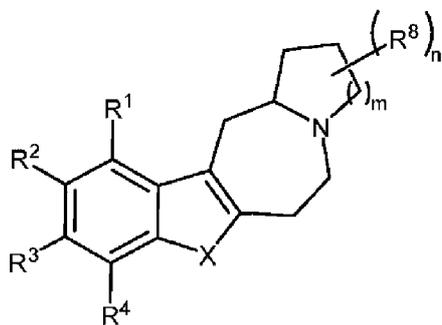
24. Соединение по п. 19 или 20, где  $X$  представляет собой  $O$ , и соединение имеет структуру Формулы (IA-3):



Формула (IA-3)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

25. Соединение по п. 1, где  $R^{6b}$  представляет собой водород и  $R^{6a}$  взят вместе с  $R^5$  и атомами, к которым  $R^5$  и  $R^{6a}$  присоединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, и где соединение Формулы (I) имеет структуру Формулы (IB):



Формула (IB)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

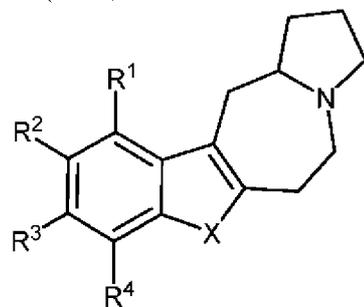
где

- каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген, алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где каждый алкил, гетероалкил, арил, арилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен;

- m равен 0, 1, 2 или 3; и

- n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

26. Соединение по п. 25, где n равен 0, m равен 1, и соединение имеет структуру Формулы (IB-1):

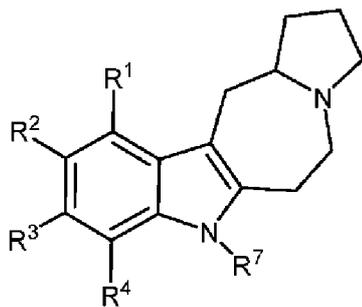


Формула (IB-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

27. Соединение по п. 25 или 26, где X представляет собой  $NR^7$ , и соединение имеет

структуру Формулы (IB-2):



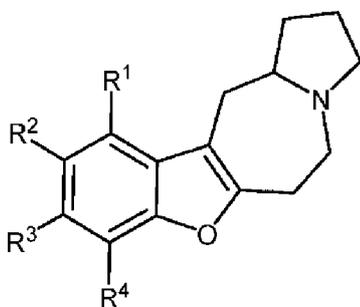
Формула (IB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

28. Соединение по п. 27, где  $R^7$  представляет собой водород.

29. Соединение по п. 27, где  $R^7$  представляет собой метил.

30. Соединение по п. 25 или 26, где X представляет собой O, и соединение имеет структуру Формулы (IB-3):



Формула (IB-3)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, где каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^a$ , циано или галогеналкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород.

33. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой галоген.

34. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой галогеналкил.

35. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой  $OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой галогеналкил.

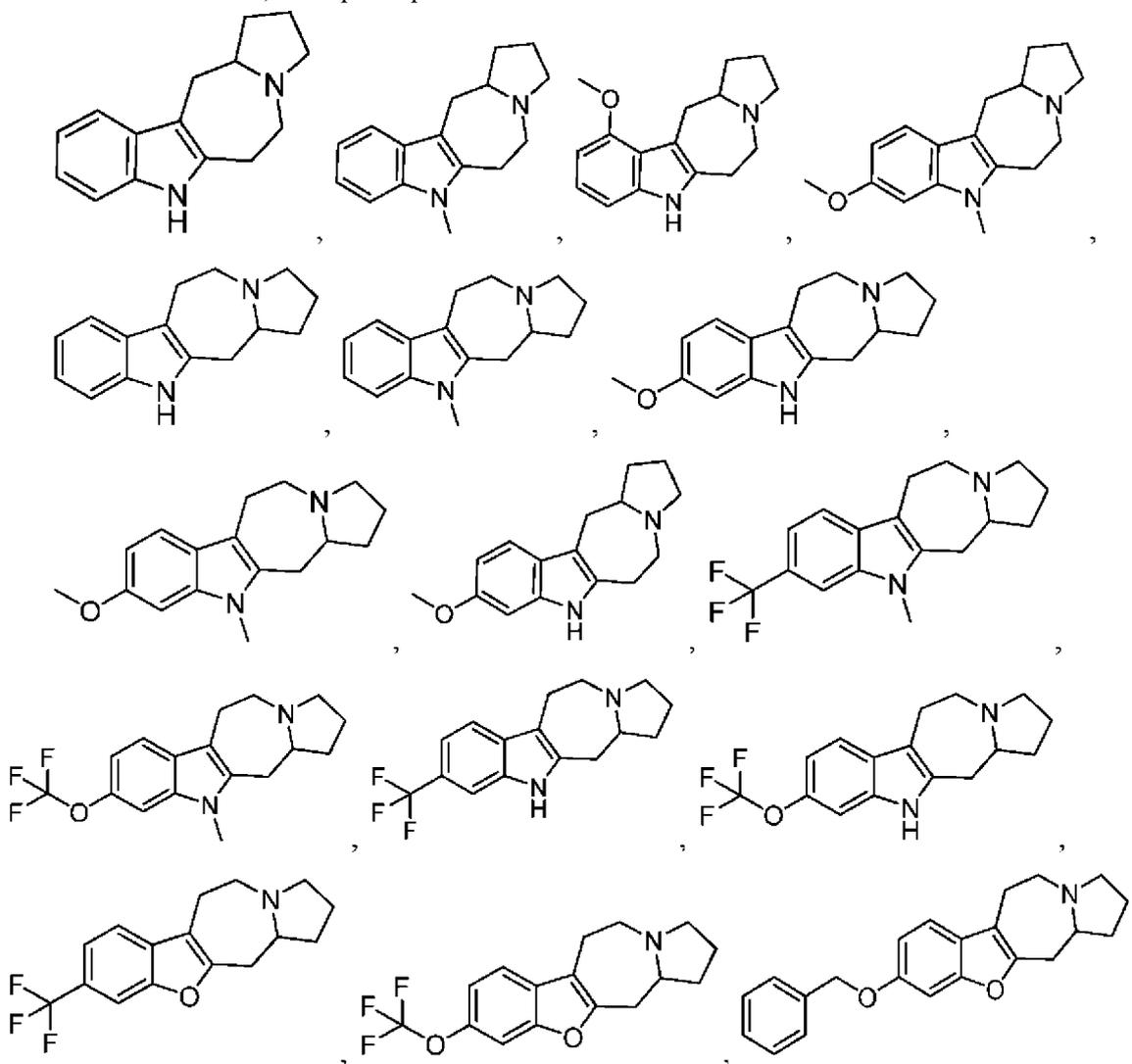
36. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой  $OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой арилалкил.

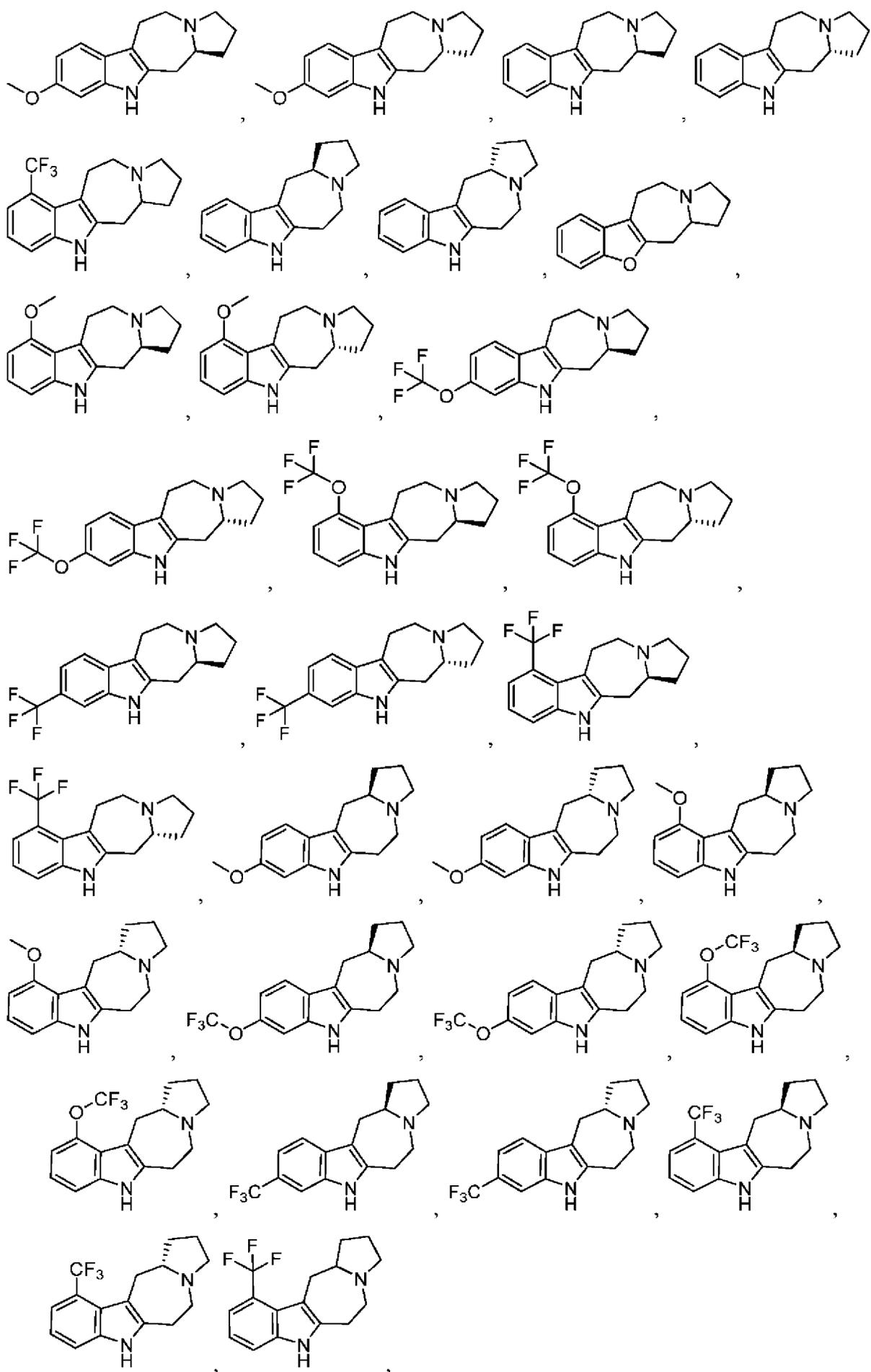
37. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой  $OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой алкил.

38. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, бензилокси, метокси, фтор, трифторметил или трифторметокси.

39. Соединение по любому из пп. 1-31, где  $R^3$  представляет собой бензилокси, метокси, фтор, трифторметил или трифторметокси, и  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  каждый представляет собой водород.

40. Соединение, которое представляет собой:





или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

42. Способ стимулирования роста нейронов у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

43. Способ улучшения структуры нейронов у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

44. Способ модуляции активности рецептора 5-гидрокситриптаминового рецептора 2A (5-HT<sub>2A</sub>) у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

45. Способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, опосредованного действием 5-гидрокситриптамина (5-HT) на 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (5-HT<sub>2A</sub>), включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40, или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

46. Способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, опосредованного потерей конфигурации синаптической связи, пластичности или их комбинации, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

47. Способ лечения неврологического заболевания или нарушения у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-40 или любой его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

48. Способ по п. 47, где неврологическое заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное, нервно-психиатрическое заболевание или нарушение или заболевание или нарушение, связанное с употреблением психоактивных веществ.

49. Способ по п. 47, где неврологическое заболевание или нарушение представляет собой травму.

50. Способ по п. 47, где неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из тревожного расстройства, расстройства настроения, психотического расстройства, расстройства личности, расстройства пищевого поведения, расстройства сна, сексуального расстройства, расстройства контроля побуждений, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, диссоциативного расстройства, когнитивного нарушения, нарушения развития и симулятивного расстройства.

51. Способ по любому из пп. 42-50, где млекопитающим является человек.