

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **016234**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2012.03.30**

(21) Номер заявки  
**200901253**

(22) Дата подачи заявки  
**2008.04.01**

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

### (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-ПИРИДО[4,3-*b*]ИНДОЛЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **2007112666**

(32) **2007.04.05**

(33) **RU**

(43) **2010.02.26**

(86) **PCT/RU2008/000196**

(87) **WO 2008/123796 2008.10.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ИВАЩЕНКО АНДРЕЙ  
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU)**

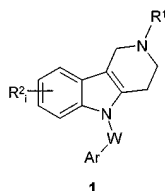
(72) Изобретатель:  
**Иващенко Андрей Александрович  
(RU), Иващенко Александр  
Васильевич, Ткаченко Сергей  
Евгеньевич, Фролов Евгений  
Борисович (US), Митькин Олег  
Дмитриевич, Кравченко Дмитрий  
Владимирович (RU), Окунь Илья**

**Матусович, Савчук Николай  
Филиппович, Лавровский Ян (US)**

(74) Представитель:  
**Шмакова Н.М. (RU)**

(56) Иванов Ю.Я. и др. Кальций-антагонистическая активность некоторых гидрированных производных пиридо[3,4-*b*]индолов. Химико-фармацевтический журнал, том 35, № 7, 2001, с. 7  
**RU-C1-2106864  
RU-C2-2283108**  
On-Line, ACS on STN, Chem. Abstr., 69:9497, Verkhovskii Yu.G. et al. Toxicological and antiserotonin properties of  $\gamma$ -carboline derivatives. Farmakologiya i Toksikologiya (Moscow), 31(2), 1968, p. 209-13  
**US-A-3484449  
US-A-3502688**

(57) Изобретение относится к антагонистам 5-HT<sub>6</sub> серотониновых рецепторов, одновременно регулирующим гомеостаз ионов кальция в клетках, представляющим собой замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты. В общей формуле 1



$R^1$  представляет собой заместитель аминогруппы, выбранный из необязательно замещенного  $C_1$ - $C_5$ -алкила;  $R^2$  представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ; Ar представляет собой не замещенный или замещенный галогеном,  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, замещенной аминогруппой или трифторметилом фенил или возможно замещенный ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле; W представляет собой этильную группу  $-CH_2CH_2-$ , винильную группу или этинильную группу. Изобретение также относится к новым соединениям, выбранным из группы соединений общей формулы 1, способам их получения, фармацевтическим композициям и способам их использования.

**B1****016234****016234****B1**

### Область техники

Данное изобретение относится к синтезу новых химических веществ, способам их получения и применения в качестве антагонистов 5-HT<sub>6</sub> серотониновых рецепторов, одновременно регулирующих гомеостаз ионов кальция в клетках. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым аннелированным азагетероциклам - 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолам, их оптическим и геометрическим изомерам, смесям изомеров, их фармацевтически приемлемым солям и/или гидратам, к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в виде активных начал, а также к способу лечения и предупреждения развития различных заболеваний, в том числе нейродегенеративных, например шизофрении или болезни Альцгеймера (БА), связанных с избыточным входом ионов кальция в нервные клетки, что инициирует целый ряд патологических метаболических процессов, вызывающих в конечном итоге гибель нейронов [D.W. Choi, *Neurone*, 1988; 1:623-634].

### Предшествующий уровень техники

В основе фармакологического эффекта 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов лежит их способность эффективно понижать цитозольную концентрацию ионов кальция в том случае, когда внутриклеточное содержание ионов Ca<sup>+2</sup> становится избыточным в результате различных патологических процессов. Кроме того, эти соединения являются эффективными антагонистами серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, играющих важную роль для лечения заболеваний, связанных с центральной нервной системой (ЦНС), в частности БА, болезни Гантингтона, шизофрении, других нейродегенеративных заболеваний и ожирения.

Поддержание низкой концентрации ионов кальция чрезвычайно важно для нормального функционирования клетки, поскольку долговременное повышение уровня кальция в цитозоле приводит к гибели клетки. Такой механизм клеточной смерти является характерной чертой всех нейродегенеративных заболеваний, а поиск фармакологических средств, препятствующих избыточному входу ионов Ca<sup>+2</sup> в нейроны, представляется одним из самых важных направлений создания нейропротекторов [Kiewert C., Hartmann J., Stoll J., Thekkumkara T.J., Van der Schyf C.J., Klein J. NGP1-01 is a Brain-permeable Dual Blocker of Neuronal Voltage- and Ligand-operated Calcium Channels. *Neurochem Res.* 2006 May 3]. Концентрация цитозольного кальция в эукариотических клетках регулируется трансмембранным транспортом и цитоплазматическим связыванием кальция [Sayer R.J. Intracellular Ca<sup>2+</sup> handling. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 513:183-96].

Очевидно, что разнообразные белки, поддерживающие гомеостаз кальция в цитоплазме, играют исключительную роль в патогенезе таких неврологических расстройств, как гипоксия-ишемия, гипогликемия, судорожные состояния, мозговые травмы, а также хронические нейродегенеративные заболевания (в том числе БА, хорея Гантингтона, латеризм, боковой амиотрофический склероз) [J.W. McDonald, M.V. Johnston - *Brain Res. Rev.*, 1990; 15:41-70; Stys P.K. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J. Neurol Sci.* 2005; 233(1-2):3-13]. Возможность регуляции пула внутриклеточного кальция определяет большое фармакологическое значение селективных блокаторов/активаторов разнообразных потенциал-зависимых кальциевых каналов (например, T-, L-, N-, P-, Q-, R-каналы) и специфических антагонистов/модуляторов лигандуправляемых каналов (например, NMDA-, AMPA-, nAChR-, P2X- рецепторов) [Barry P.H., Lynch J.W. Ligand-gated channels. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2005; 4(1):70-80]. В настоящее время обширный ряд такого рода эффекторов кальциевого транспорта предложен в качестве высокоэффективных лекарственных средств. Например, антагонисты кальция - группа препаратов, которые объединяет способность обратимо блокировать ток кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы. По химической структуре эти препараты делятся на две большие подгруппы - дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), в свойствах которых преобладает эффект периферической вазодилатации, и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем), в свойствах которых преобладает отрицательное хроно- и инотропное действие, а также способность уменьшать атриовентрикулярную проводимость [Sica D.A. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J. Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8(1):53-6]. Примером лекарственного препарата, блокирующего избыточный вход ионов кальция в нейроны через лигандуправляемые каналы (NMDA), является мемантин, широко применяемый в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера [Rogawski M.A., Wenk G.L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2003; 9(3):275-308]. Практически все указанные препараты препятствуют избыточному вхождению ионов кальция в клетки, однако до настоящего времени практически не были известны модуляторы кальциевого гомеостаза, способные эффективно понижать концентрацию цитозольного кальция, ставшую избыточной вследствие какого-нибудь из множества возможных патологических процессов.

Использование эффективных и селективных антагонистов серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов для лечения заболеваний, связанных с ЦНС, в частности шизофрении, БА и других нейродегенеративных заболеваний является перспективным направлением для получения новых лекарств [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today.* 2006; 11:283-299]. Эти рецепторы у млекопитающих находятся исключительно в центральной нервной системе, причем, главным образом, в участках головного мозга, ответственных за обучение и память [Ge'rard C., Martres M.-P., Lefe'vre K.,

Miquel M.-C., Verge' D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immuno-localisation of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system. *Brain Research*. 1997; 746:207-219]. Кроме того, показано [Dawson L.A., Nguyen H.Q., Li P. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25:662-668], что 5-HT<sub>6</sub> рецепторы являются модуляторами нескольких нейромедиаторных систем, включая холинэргическую, норадренэргическую, глутаматэргическую и допаминэргическую. Учитывая фундаментальную роль этих систем в нормальных когнитивных процессах, а также их дисфункцию при нейродегенерации, становится очевидной исключительная роль 5-HT<sub>6</sub> рецепторов в формировании нормальной или "патологической" памяти. В большом числе современных работ показано, что блокирование 5-HT<sub>6</sub> рецепторов приводит к значительному усилению консолидации памяти в различных животных моделях обучения-запоминания-воспроизведения [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:93-100. Riemer C., Borroni E., Levet-Trafit B., Martin J.R., Poli S., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT<sub>6</sub> receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 2003; 46:1273-1276. King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation an effect sensitive to NMDA receptor antagonism. *Neuropharmacology* 2004; 47:195-204]. Также показано значительное улучшение когнитивных функций у старых крыс в модели водного лабиринта Моррисона при воздействии антагонистом 5-HT<sub>6</sub> рецепторов [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:93-100]. В последнее время достигнуто не только более глубокое понимание роли 5-HT<sub>6</sub> рецепторов в когнитивных процессах, но более четкое формирование представлений о возможных фармакофорных свойствах их антагонистов [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. 2006; 11:283-299]. Это привело к созданию высокоаффинных селективных лигандов ("молекулярных инструментов"), а затем и клинических кандидатов. В настоящее время ряд антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов находятся на разных стадиях клинических испытаний как лекарственные кандидаты для лечения БА, болезни Гантингтона, шизофрении (антипсихотики) и других нейродегенеративных и когнитивных заболеваний (табл. 1) [<http://integrity.prous.com>].

Таблица 1  
Антагонисты 5-HT<sub>6</sub> рецепторов как лекарственные кандидаты

Лекарство	Клиническая фаза испытаний	Разработчик	Терапевтическая группа
Dimebon™	Фаза III	Medivation (USA)	Лечение болезни Альцгеймера
SGS-518	Фаза II	Lilly, Saegis	Лечение когнитивных заболеваний
SB-742457	Фаза II	GlaxoSmithKline	Лечение болезни Альцгеймера; Антипсихотик
Dimebon*	Фаза I/IIa	Medivation (USA)	Лечение болезни Гантингтона
Dimebon*	Фаза II	(Россия)	Антипсихотик

PRX-07034	Фаза I	Epix Pharm.	Лечение избыточного веса; Антипсихотик; Лечение когнитивных заболеваний
SB-737050A	Фаза II	GlaxoSmithKline	Антипсихотик
BVT-74316	Фаза I	Biovitrum	Лечение избыточного веса
SAM-315	Фаза I	Wyeth Pharm.	Лечение болезни Альцгеймера
SYN-114	Фаза I	Roche, Synosis Ther.	Лечение когнитивных заболеваний
BGC-20-761	Предклиника	BTG (London)	Антипсихотик; Лечение когнитивных заболеваний
FMPO	Предклиника	Lilly	Антипсихотик
Dimebon <sup>TM</sup>	Предклиника	(Россия)	Лечение инсульта

\*в рамках данного изобретения авторы впервые обнаружили, что Димебон является антагонистом 5-HT<sub>6</sub> рецепторов и одновременно регулирует гомеостаз ионов кальция в клетках.

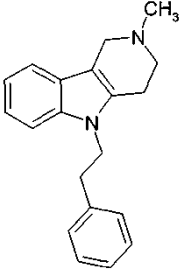
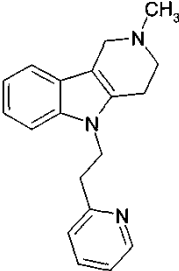
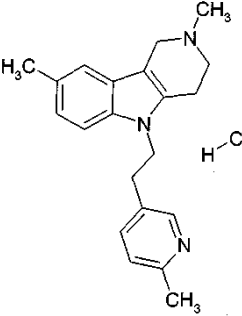
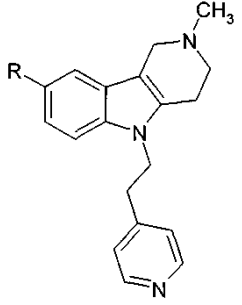
Еще одним привлекательным свойством антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов является их способность подавлять аппетит, что может привести к созданию на их основе принципиально новых средств для понижения избыточного веса и ожирения [Vicker S.P., Dourish C.T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2004; 5:377-388]. Этот эффект подтвержден во многих исследованиях [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. 2006; 11:283-299. Davies S.L. Drug discovery targets: 5-HT<sub>6</sub> receptor. *Drug Future*. 2005; 30:479-495], его механизм основан на подавлении антагонистами 5-HT<sub>6</sub> рецепторов сигналинга гамма-аминомасляной кислоты и увеличении выброса альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, что в конечном итоге приводит к уменьшению потребности в пище [Woolley M.L. 5-HT<sub>6</sub> receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*. 2004; 3:59-79]. В настоящее время два антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов находятся на первой стадии клинических испытаний как лекарственные кандидаты для лечения избыточного веса (табл. 1) [<http://integrity.prous.com>].

В этой связи поиск эффективных нейропротекторов, способных препятствовать реализации нейротоксического действия избыточного цитоплазматического кальция, а также поиск эффективных антагонистов серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, представляется оригинальным и перспективным подходом к созданию новых лекарственных средств для лечения широкого круга неврологических и нейродегенеративных заболеваний.

В литературе имеется значительное число публикаций, посвященных различным биологически активным 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолам, некоторые из них представлены в табл. 2.

Таблица 2

Некоторые примеры известных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов

№	Формула	Фармакологическая активность	Литература
A1		Антигистаминный препарат	Horlein, Ulrich; Hecht, Gerhard. Med. u. Chem., Abhandl. Med.-Chem. Forschungsstatten Farbenfabriken Bayer (1956), 5, 267-80.
A2			Kost, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), v. 33, 1963, p. 3538.
A3		Антагонисты NMDA-рецепторов мозга. Антигистаминный и нейропротекторный препарат, болезнь Альцгеймера	Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 13. Харьков: Торсинг, 1998. т.1. с. 280-281. Bull Exp Biol Med. 2000, 129(6), 544-546. US 6187785 (2001) JP 09216882 (1997) RU 2140417 (1999)
A4	  R = H, CH <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub> , CO <sub>2</sub> H, CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Анальгетики	US 3,502,688 (1972)

С целью разработки новых высокоэффективных нейропротекторных лекарственных препаратов авторами данного изобретения выполнены широкие исследования в ряду замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов, в результате чего найдены новые биологически активные начала, представляющие собой замещенные определенным образом 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы, в том числе новые.

### Раскрытие изобретения

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

"Азагетероцикл" означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле по крайней мере один атом азота. Азагетероцикл может иметь один или более "заместителей циклической системы".

"Алифатический" радикал означает радикал, полученный удалением атома водорода из неароматической С-Н связи. Алифатический радикал может дополнительно содержать заместители - алифатические или ароматические радикалы, определенные в данном разделе. Представители алифатических радикалов включают алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, гетероцикленил, аралкенил, аралкилоксиалкил, аралкилоксикарбонилалкил, аралкил, аралкинил, аралкилоксиалкенил, гетероаралкенил, гетероаралкил, гетероаралкилоксиалкенил, гетероаралкилоксиалкил, гетероаралкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный арилгетероциклил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикленил.

"Алкенил" означает алифатическую линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 7 атомов углерода и включающую углерод-углеродную двойную связь. Разветвленная означает, что к линейной алкенильной цепи присоединены один или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Алкильная группа может иметь один или несколько заместителей, например, таких как галоген, алкенилокси, циклоалкил, циано, гидроксид, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероаралкилокси, гетероциклил, гетероциклилалкилокси, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или  $R_k^a R_{k+1}^a N-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$ , где  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  независимо друг от друга представляют собой "заместители аминогруппы", значения которых определены в данном разделе, например атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют через  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  4-7-членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил и циклогексилбутенил.

"Алкенилокси" означает алкенил-О- группу, в которой алкенил определен в данном разделе. Предпочтительными алкенилокси группами являются аллилокси и 3-бутенилокси.

"Алкенилоксиалкил" означает алкенил-О-алкил группу, в которой алкил и алкенил определены в данном разделе.

"Алкил" означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи. Разветвленная означает, что алкильная цепь имеет один или несколько "низших алкильных заместителей". Алкил может иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей ("алкильных заместителей"), включая галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, циано, гидроксид, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или  $R_k^a R_{k+1}^a N-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$ , где  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  независимо друг от друга представляют собой "заместители аминогруппы", значение которых определено в данном разделе, например атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют через  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  4-7-членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными "алкильными заместителями" являются циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, алкокси, алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или  $R_k^a R_{k+1}^a N-$ ,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$ , аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил.

"Алкилоксиалкил" означает алкил-О-алкил группу, в которой алкильные группы независимы друг от друга и определены в данном разделе. Предпочтительными алкилоксиалкильными группами являются метоксиэтил, этоксиметил, н-бутоксиметил, метоксипропил и изопропилоксиэтил.

"Алкилтио" означает алкил-S группу, в которой алкильная группа определена в данном разделе.

"Алкокси" означает алкил-О- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтитель-

ными алкокси группами являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси.

"Алкоксикарбонил" означает алкил-О-С(=О)- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксикарбонильными группами являются метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, бензилкарбонил и фенетилкарбонил.

"Алкоксикарбонилалкил" означает алкил-О-С(=О)-алкил- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксикарбонилалкильными группами являются метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, метоксикарбонилэтил и этоксикарбонилэтил.

"Аминогруппа" означает  $R_k^a R_{k+1}^a N$ - группу, замещенную или незамещенную "заместителями аминогруппы"  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$ , значения которых определены в данном разделе, например амино ( $H_2N$ -), метиламино, диэтиламино, пирролидино, морфолино, бензиламино или фенетиламино.

"Аминокислота" означает натуральную аминокислоту или ненатуральную аминокислоту, значение последней определено в данном разделе. Предпочтительными аминокислотами являются аминокислоты, содержащие  $\alpha$ - или  $\beta$ -аминогруппу. Примером натуральных аминокислот являются  $\alpha$ -аминокислоты, ими могут служить аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин, глицин, серин, треонин и цистеин.

"Амино-циано-метиле" означает  $(NR_k^a R_{k+1}^a)(CN)C=$  группу (радикал), замещенную или незамещенную "заместителями аминогруппы"  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$ , значения которых определены в данном разделе, например амино.

"Аннелированный цикл" (конденсированный цикл) означает би- или полициклическую систему, в которой аннелированный цикл и цикл или полицикл, с которым он "аннелирован", имеют как минимум два общих атома.

"Аннелированный арилгетероциклоалкенил" означает аннелированные арил и гетероциклоалкенил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный арилгетероциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка "аза", "окса" или "тия" перед "гетероциклоалкенил" означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный арилгетероциклоалкенил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклоалкенильной части, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных арилгетероциклоалкенилов являются индолинил, 1Н-2-оксохинолинил, 2Н-1-оксоизохинолинил, 1,2-дигидрохинолинил и т.п.

"Аннелированный арилгетероциклоалкил" означает аннелированные арил и гетероциклоалкил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный арилгетероциклоалкил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед "гетероциклоалкил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный арилгетероциклоалкил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклоалкильной части, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных арилгетероциклоалкилов являются индолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 1,3-бензодиоксол и т.п.

"Аннелированный арилциклоалкенил" означает аннелированные арил и циклоалкенил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный арилциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Аннелированный арилциклоалкенил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями аннелированных арилциклоалкенилов являются 1,2-дигидронафталин, инден и т.п.

"Аннелированный арилциклоалкил" означает аннелированные арил и циклоалкил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный арилциклоалкил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Аннелированный арилциклоалкил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями аннелированных арилциклоалкилов являются инданин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, 5,6,7,8-тетрагидронафт-1-ил и т.п.

"Аннелированный гетероарилциклоалкенил" означает аннелированные гетероарил и циклоалкенил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед "гетероарил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный гетероарилциклоалкенил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окисленным до N-оксида. Представителями аннелированных гетероарилциклоалкенилов являются 5,6-дигидрохинолинил, 5,6-дигидроизохинолинил, 4,5-дигидро-1Н-бензимидазолил и т.п.

"Аннелированный гетероарилциклоалкил" означает аннелированные гетероарил и циклоалкил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилциклоалкил может связываться

ся через любой возможный атом циклической системы. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед "гетероарил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный гетероарилциклоалкил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окисленным до N-оксида. Представителями аннелированных гетероарилциклоалкилов являются 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензимидазолил и т.п.

"Аннелированный гетероарилгетероцикленил" означает аннелированные гетероарил и гетероцикленил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилгетероцикленил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед "гетероарил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный гетероарилгетероцикленил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окисленным до N-оксида. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероцикленильной части, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных гетероарилгетероцикленилов являются 1,2-дигидро[2,7]-нафтиридинил, 7,8-дигидро[1,7]нафтиридинил, 6,7-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридил и т.п.

"Аннелированный гетероарилгетероциклил" означает аннелированные гетероарил и гетероциклил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилгетероциклил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед "гетероарил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Аннелированный гетероарилгетероциклил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окисленным до N-оксида. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклильной части, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных гетероарилгетероциклилов являются 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-b]индол-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидро[1,5]нафтиридинил и т.п.

"Антагонист" означает лиганд, который связывается с рецепторами определенного типа и не вызывает активного клеточного ответа. Антагонист препятствует связыванию агонистов с рецепторами и тем самым блокирует передачу специфического рецепторного сигнала.

"Антидепрессант" означает лекарственное средство, предназначенное для лечения депрессии.

"Анксиолитик" (транквилизатор) означает лекарственное средство, предназначенное для лечения тревожных расстройств.

"Аралкенил" означает арилалкенил- группу, в которой значения арил и алкенил определены в данном разделе. Например, 2-фенетенил является аралкенил группой.

"Аралкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими арильными группами, в которой значения арил и алкил определены в данном разделе. Примерами аралкильных групп являются бензил, 2,2-дифенилэтил или фенетил.

"Аралкиламино" означает арилалкил-NH- группу, в которой значения арил и алкил определены в данном разделе.

"Аралкилсульфинил" означает аралкил-SO- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

"Аралкилсульфонил" означает аралкил-SO<sub>2</sub>- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

"Аралкилтио" означает аралкил-S- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

"Аралкокси" означает аралкил-O- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе. Например, бензилокси или 1- или 2-нафтиленметокси являются аралкокси группами.

"Аралкоксиалкил" означает аралкил-O-алкил- группу, в которой значения аралкил и алкил определены в данном разделе. Примером аралкил-O-алкильной группы является бензилоксиэтил.

"Аралкоксикарбонил" означает аралкил-O-C(=O)- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе. Примером аралкоксикарбонильной группы является бензил оксикарбонил.

"Аралкоксикарбонилалкил" означает аралкил-O-C(=O)-алкил- группу, в которой значения аралкил и алкил определены в данном разделе. Примером аралкоксикарбонилалкильной группы является бензилоксикарбонилметил или бензилоксикарбонилэтил.

"Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями арильных групп являются фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом.

"Арилкарбамоил" означает арил-NHC(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.



"Арилокси" означает арил-О- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилокси групп являются фенокси и 2-нафтилокси.

"Арилоксикарбонил" означает арил-О-C(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилоксикарбонильных групп являются феноксикарбонил и 2-нафтоксикарбонил.

"Арилсульфинил" означает арил-SO- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

"Арилсульфонил" означает арил-SO<sub>2</sub>- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

"Арилтио" означает арил-S- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилтио групп являются фенилтио и 2-нафтилтио.

"Ароиламино" означает ароил-NH- группу, в которой значение ароил определено в данном разделе.

"Ароил" означает арил-C(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Примерами ароильных групп являются бензоил, 1-и 2-нафтоил.

"Ароматический радикал" означает радикал, полученный удалением атома водорода из ароматической С-Н связи. Ароматический радикал включает арильные и гетероарильные циклы, определенные в данном разделе. Арильные и гетероарильные циклы могут дополнительно содержать заместители - алифатические или ароматические радикалы, определенные в данном разделе. Представители ароматических радикалов включают арил, аннелированный циклоалкениларил, аннелированный циклоалкиларил, аннелированный гетероциклиларил, аннелированный гетероциклениларил, гетероарил, аннелированный циклоалкилгетероарил, аннелированный циклоалкенилгетероарил, аннелированный гетероцикленилгетероарил и аннелированный гетероциклилгетероарил.

"Ароматический цикл" означает планарную циклическую систему, в которой все атомы цикла участвуют в образовании единой системы сопряжения, включающей согласно правилу Хюккеля (4n+2) π-электронов (n - целое неотрицательное число). Примерами ароматических циклов являются бензол, нафталин, антрацен и т.п. В случае "гетероароматических циклов" в системе сопряжения участвуют π-электроны и р-электроны гетероатомов, их суммарное число также равняется (4n+2). Примерами таких циклов являются пиридин, тиофен, пиррол, фуран, тиазол и т.п. Ароматический цикл может иметь один или более "заместителей циклической системы" и может быть аннелирован с неароматическим циклом, гетероароматической или гетероциклической системой.

"Ацил" означает Н-C(=O)-, алкил-C(=O)-, циклоалкил-C(=O)-, гетероциклил-C(=O)-, гетероциклилалкил-C(=O)-, арил-C(=O)-, арилалкил-C(=O)-, гетероарил-C(=O)-, гетероарилалкил-C(=O)- группы, в которых алкил-, циклоалкил-, гетероциклил-, гетероциклилалкил-, арил-, арилалкил-, гетероарил-, гетероарилалкил определены в данном разделе.

"Ациламино" означает ацил-NH- группу, в которой значение ацил определено в данном разделе.

"Бифункциональный реагент" означает химическое соединение, имеющее два реакционных центра, участвующих одновременно или последовательно в реакциях. Примером бифункционального реагента может служить реагент, содержащий карбоксильную группу и альдегидную или кетонную группу, например 2-формилбензойная кислота, 2-(2-оксоэтилкарбамоил)бензойная кислота, 2-(3-формил-тиофен-2-ил)бензойная кислота или 2-(2-формилфенил)тиофен-3-карбоновая кислота.

"1,2-Винильный радикал" означает -CH=CH- группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных "заместителей алкильных", значение которых определено в данном разделе.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

"Гетероаннелированный цикл" означает, что цикл, который прикрепляется (аннелируется или конденсируется) к другому циклу или полициклу, содержит как минимум один гетероатом.

"Гетероаралкенил" означает гетероарилалкенил- группу, в которой гетероарил и алкенил определены в данном разделе. Предпочтительно гетероарилалкенил включает низшую алкенильную группу. Представителями гетероарилалкенилов являются 4-пиридилвинил, тиенилэтилен, имидазолэтилен, пирозинилэтилен и т.п.

"Гетероаралкил" означает гетероарилалкил- группу, в которой гетероарил и алкил определены в данном разделе. Представителями гетероарилалкилов являются пиридилметил, тиенилметил, фурилметил, имидазолметил, пирозинилметил и т.п. "Гетероаралкилокси" означает гетероарилалкил-О- группу, в которой гетероарилалкил определен в данном разделе. Представителями гетероарилалкилокси групп являются 4-пиридилметилокси, 2-тиенилметилокси и т.п.

"Гетероарил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как азот, сера или кислород. Приставки "аза", "окса" или "тиа" перед "гетероарил" означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окисленным до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями гетероариллов являются пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пирозинил, пиримидинил, изооксазол, изотиазол, тетразол, охазол, тиазол, пирозол, фуразан, триазол, 1,2,4-тиадиазол, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил,

имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазенил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуropипролил и др.

"Гетероарилсульфонилкарбамоил" означает гетероарил-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)- группу, в которой гетероарил определен в данном разделе.

"Гетероароил" означает гетероарил-C(=O)- группу, в которой гетероарил определен в данном разделе. Представителями гетероароиллов являются никотиноил, тиеноил, пиразолоил и т.п.

"Гетероцикленил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 13 атомов углерода, преимущественно от 5 до 13 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера, и которая содержит по крайней мере одну углерод-углеродную двойную связь или углерод-азотную двойную связь. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед гетероцикленилом означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Гетероцикленил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклениле, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероцикленилов являются 1,2,3,4-тетрагидропиридил, 1,2-дигидропиридил, 1,4-дигидропиридин, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолил, 2-пиразолинил, дигидрофуранил, дигидротииофенил и т.п.

"Гетероциклил" означает ароматическую или неароматическую насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода, преимущественно от 5 до 6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как, азот, кислород, сера. Приставки "аза", "окса" или "тия" перед гетероциклилом означают наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы соответственно. Гетероциклил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле, могут быть окисленными до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероциклилов являются пиперидин, пирролидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, тиазолидин, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротииофен и др.

"Гетероциклилокси" означает гетероциклил-O- группу, в которой гетероциклил определен в данном разделе.

"Гидрат" означает сольват, в котором вода является молекулой или молекулами растворителя.

"Гидроксиалкил" означает HO-алкил- группу, в которой алкил определен в данном разделе.

"Депрессия" означает большую депрессию; эпизодическую, хроническую и рецидивирующую формы большой депрессии; дистимическое расстройство (дистимию); циклотимию; аффективные расстройства; синдром сезонного аффективного расстройства; биполярные расстройства, включая биполярные расстройства I и II типа; а также другие депрессивные расстройства и состояния. Термин депрессия означает также депрессивные состояния, сопровождающие болезнь Альцгеймера, васкулярную деменцию; и расстройства настроения, индуцированные алкоголем и веществами; шизоаффективные расстройства депрессивного типа; расстройства адаптации. Кроме того, депрессия включает депрессивные состояния онкологических больных; при болезни Паркинсона; депрессию после инфаркта миокарда; депрессию бесплодных женщин; педиатрическую депрессию; послеродовую депрессию; а также другие депрессивные состояния, сопровождающие соматические, невралгические и прочие заболевания. "Заместитель" означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду (фрагменту), например "заместитель алкильный", "заместитель аминогруппы", "заместитель карбамоильный", "заместитель циклической системы", значения которых определены в данном разделе.

"Заместитель алкильный" означает заместитель, присоединенный к алкилу, алкенилу, значения которых определены в данном разделе. Заместитель алкильный представляет собой водород, алкил, галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, циано, гидроксид, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>N-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NC(=O)-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NSO<sub>2</sub>-, где R<sub>k</sub><sup>a</sup> и R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> независимо друг от друга представляют собой "заместители аминогруппы", значение которых определено в данном разделе, например атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или R<sub>k</sub><sup>a</sup> и R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют через R<sub>k</sub><sup>a</sup> и R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> 4-7-членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, цикlopентилметил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, n-пентил, 3-пентил, метоксипентил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил, метоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными "алкильными заместителями" являются циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, алкокси,

алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)$ -, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикллил. Значение "заместителей алкильных" определено в данном разделе.

"Заместитель аминогруппы" означает заместитель, присоединенный к аминогруппе. Заместитель аминогруппы представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, ацил, ароил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикллил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикллил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил. Значение "заместителей аминогруппы" определено в данном разделе.

"Заместитель карбамоильный" означает заместитель, присоединенный к карбамоильной группе, значение которой определено в данном разделе. Заместитель карбамоильный представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)$ -алкил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикллил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикллил. Предпочтительными "заместителями карбамоильными" являются алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)$ -алкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикллил. Значение "заместителей карбамоильных" определено в данном разделе.

"Заместитель нуклеофильный" означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду в результате реакции с нуклеофильным реагентом, например, выбранным из группы первичных или вторичных аминов, спиртов, фенолов, меркаптанов и тиофенолов.

"Заместитель циклической системы" означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической циклической системе, включая водород, алкилалкенил, алкинил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гидроксид, гидроксилалкил, амино, аминоалкил, алкокси, арилокси, ацил, ароил, галоген, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкилоксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, арилалкилоксиалкил, гетероциклилалкилоксиалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилтио, арилтио, гетероциклилтио, алкилсульфонилалкил, арилсульфонилалкил, гетероциклилсульфонилалкил, алкилсульфинилалкил, арилсульфинилалкил, гетероциклилсульфинилалкил, алкилтиоалкил, арилтиоалкил, гетероциклилтиоалкил, арилалкилсульфонилалкил, гетероциклилалкилсульфонилалкил, арилалкилтиоалкил, гетероциклилалкилтиоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикллил, гетероцикленил, амидино,  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -,  $R_k^a N$ -,  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -алкил-,  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)$ - или  $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2$ -, где  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  представляют собой независимо друг от друга "заместители аминогруппы", значение которых определено в данном разделе, например водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, или необязательно замещенный гетероаралкил, или заместитель  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -, в котором  $R_k^a$  может быть ацил или ароил, а значение  $R_{k+1}^a$  определено выше, или "заместителями циклической системы" являются  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)$ - или  $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2$ -, в которых  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют через  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  4-7-членный гетероцикллил или гетероцикленил.

"Заместитель электрофильный" означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду в результате реакции с электрофильным реагентом, например, выбранным из группы органических кислот или их производных (ангидридов, имидазолидов, галогенангидридов), эфиров органических сульфокислот или органических сульфохлоридов, органических галогенформатов, органических изотиоцианатов и органических изотиоцианатов.

"Замещенная аминогруппа" означает  $R_k^a R_{k+1}^a N$ - группу, в которой  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$  представляют собой заместители аминогруппы, значение которых определено в данном разделе.

"Замещенный карбоксил" означает  $C(O)OR$ - группу. Замещенный карбоксил имеет заместитель R, включая алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, значение которых определено в данном разделе.

"Замещенная меркапто группа" означает  $SR$ ,  $S(O)R$  или  $S(O_2)R$ - группу, в которой заместитель R представляет собой алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, значение которых определено в данном разделе.

"Защитная группа" (PG) означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду или полупродукту синтеза для временной защиты аминогруппы в мультифункциональных соединениях, включая, но не ограничивая, амидный заместитель, такой как формил, необязательно замещенный ацетил (например, трихлорацетил, трифторацетил, 3-фенилпропионил и др.), необязательно замещенный бензо-

ил и др.; карбаматный заместитель, такой как необязательно замещенный  $C_1$ - $C_7$ -алкилоксикарбонил, например метилоксикарбонил, этилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и др.; необязательно замещенный  $C_1$ - $C_7$ -алкильный заместитель, например трет-бутил, бензил, 2,4-диметоксибензил, 9-фенилфлуоренил и др.; сульфонильный заместитель, например бензолсульфонил, *p*-толуолсульфонил и др. Более подробно "Защитные группы" описаны в книге: Protective groups in organic synthesis, Third Edition Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. 1999, p. 494-653. Издательство John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore.

"Защищенный первичный или вторичный амин" означает группу формулы  $R_k^a R_{k+1}^a N$ -, в которой  $R_k^a$  представляет собой защитную группу PG, а  $R_{k+1}^a$  представляет собой водород, "заместитель аминогруппы", значение которого определено в данном разделе, например алкенил, алкил, аралкил, арил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикллил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероаралкил, гетероарил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикллил, гетероцикленил или гетероцикллил.

"Амино группа" означает  $R_k^a N$ - группу, замещенную или незамещенную "заместителем аминогруппы"  $R_k^a$ , значение которого определено в данном разделе, например имино ( $HN=$ ), метилимино ( $CH_3N=$ ), этилимино ( $C_2H_5N=$ ), бензилимино ( $PhCH_2N=$ ) или фенетилимино ( $PhCH_2CH_2N=$ ).

"Инертный заместитель" (или "не мешающий", "Non-interfering substituent") означает низко- или не-реакционноспособный радикал, включая, но не ограничивая,  $C_1$ - $C_7$ -алкил,  $C_2$ - $C_7$ -алкенил,  $C_2$ - $C_7$ -алкинил,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси,  $C_7$ - $C_{12}$ -аралкил, замещенный инертными заместителями аралкил,  $C_7$ - $C_{12}$ -гетероциклилалкил, замещенный инертными заместителями гетероциклилалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ -алкарил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкенил, фенил, замещенный фенил, толуил, ксиленил, бифенил,  $C_2$ - $C_{12}$ -алкоксиалкил,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкилсульфинил,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкилсульфонил,  $(CH_2)_m-O-(C_1-C_7-алкил)$ ,  $-(CH_2)_m-N(C_1-C_7-алкил)_n$ , арил, замещенный галогенами, инертными заместителями арил, замещенный инертными заместителями алкокси, фторалкил, арилоксиалкил, гетероцикллил, замещенный инертными заместителями гетероцикллил и нитроалкил; где *m* и *n* имеют значение от 1 до 7. Предпочтительными "инертными заместителями" являются  $C_1$ - $C_7$ -алкил,  $C_2$ - $C_7$ -алкенил,  $C_2$ - $C_7$ -алкинил,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси,  $C_7$ - $C_{12}$ -аралкил,  $C_7$ - $C_{12}$ -алкарил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкенил, замещенный инертными заместителями  $C_1$ - $C_7$ -алкил, фенил, замещенный инертными заместителями фенил,  $(CH_2)_m-O-(C_1-C_7-алкил)$ ,  $-(CH_2)_m-N(C_1-C_7-алкил)_n$ , арил, замещенный инертными заместителями арил, гетероцикллил и замещенный инертными заместителями гетероцикллил.

"Карбамоил" означает  $C(=O)NR_k^a R_{k+1}^a$ - группу. Карбамоил может иметь один или несколько одинаковых или различных "заместителей карбамоильных"  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$ , включая водород, алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикллил, значение которых определено в данном разделе.

"Карбамоилазаетероцикл" означает азагетероцикл, содержащий в качестве "заместителя циклической системы" по крайней мере одну карбамоильную группу.

Значения "азагетероцикл", "заместитель циклической системы" и "карбамоильная группа" определены в данном разделе.

"Карбоксил" означает  $HOOC(=O)$ - (карбоксильную) группу.

"Карбоксиалкил" означает  $HOOC(=O)$ -алкил- группу, в которой значение алкил определено в данном разделе.

"Карбоцикл" означает моно- или полициклическую систему, состоящую только из атомов углерода. Карбоциклы могут быть как ароматическими, так и алициклическими.

Алициклические полициклы могут иметь один и более общих атомов. В случае одного общего атома образуются спирокарбоциклы (например, спиро[2.2]пентан), в случае двух - разнообразные конденсированные системы (например, декалин), в случае трех - мостиковые системы (например, бицикло[3.3.1]нонан), в случае большего числа - различные полиэдрические системы (например, адамантан). Алициклы могут быть "насыщенными", например, как циклогексан, или "частично насыщенными", например, как тетралин.

"Когнитивные расстройства" или "нарушения когнитивных функций" (cognitive disorder) означает нарушение (ослабление) умственных возможностей, включающих внимание, память, мышление, познание, обучение, речевые, мыслительные, исполнительные и творческие способности, ориентацию во времени и пространстве, в частности, когнитивные расстройства, связанные с болезнями Альцгеймера, Паркинсона и Гантингтона; старческое слабоумие; возрастные расстройства памяти (age-associated memory impairment, ААМІ); дисметаболические энцефалопатии; психогенные нарушения памяти; амнезия; амнестические расстройства; транзиторная глобальная амнезия; диссоциативная амнезия; сосудистая деменция; легкие (или умеренные) когнитивные нарушения (mild cognitive impairment, МСІ); синдром нарушения внимания с гиперактивностью (attention deficit hyperactivity disorder, АД/HD); когнитивные нарушения, сопровождающие психотические заболевания, эпилепсию, делирий, аутизм, психозы, синдром Дауна, биполярные расстройства и депрессию; СПИД-ассоциированная деменция; деменция при гипотиреозе; деменция, индуцированная алкоголем, веществами, вызывающими зависимость, и нейротоксинами; деменция, сопровождающая нейродегенеративные заболевания, например мозжечковую дегенера-

цию и амиотрофический латеральный склероз; когнитивные расстройства, развивающиеся при инсульте, инфекционных и онкологических заболеваниях головного мозга, а также при черепно-мозговых травмах; нарушения когнитивных функций, ассоциированные с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями; и прочие когнитивные расстройства.

"Комбинаторная библиотека" означает набор соединений, полученных параллельным синтезом, предназначенный для поиска соединения-хита или лидера, а также для оптимизации физиологической активности хита или лидера, причем каждое соединение библиотеки соответствует общему скэффолду и библиотека является коллекцией родственных гомологов или аналогов.

"Лекарственное средство" (препарат) - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции), в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

"Лиганд" (от латинского *ligo* - связывать) представляет собой химическое вещество (малую молекулу, неорганический ион, пептид, белок и прочее), способное взаимодействовать с рецепторами, которые трансформируют это взаимодействие в специфический сигнал.

"Метиленовый радикал" означает  $-CH_2-$  группу, которая содержит один или два одинаковых или различных "заместителя алкильных", значение которых определено в данном разделе.

"Неароматический цикл" (насыщенный цикл или частично насыщенный цикл) означает неароматическую циклическую или полициклическую систему, формально образованную в результате полной или частичной гидрогенизации непредельных  $C=C$  или  $C=N$  связей. Неароматический цикл может иметь один или более "заместителей циклической" системы и может быть аннелирован с ароматическими, гетероароматическими или гетероциклическими системами. Примерами неароматических циклов являются циклогексан или пиперидин, примерами частично насыщенного цикла - циклогексен или пиперидин.

"Нейродегенеративные заболевания" означает специфические состояния и заболевания, характеризующиеся повреждением и первичной гибелью популяций нервных клеток в определенных областях центральной нервной системы. Нейродегенеративные заболевания включают, но не ограничиваются, болезни Альцгеймера и Паркинсона; болезнь (хорею) Гантингтона; рассеянный склероз; мозжечковую дегенерацию; амиотрофический латеральный склероз; деменцию с тельцами Леви; спинальную мускульную атрофию; периферическую нейропатию; губчатый энцефалит ("коровье бешенство", Creutzfeld-Jakob Disease); СПИД-ассоциированную деменцию; мультиинфарктную деменцию; лобно-височную деменцию; лейкоэнцефалопатию (болезнь исчезающей белого вещества); хронические нейродегенеративные заболевания; инсульт; ишемическое, реперфузионное и гипоксическое повреждение мозга; эпилепсия; церебральная ишемия; глаукома; черепно-мозговая травма; синдром Дауна; энцефаломиелит; менингит; энцефалит; нейробластома; шизофрения; депрессия. Кроме того, нейродегенеративные заболевания включают патологические состояния и расстройства, развивающиеся при гипоксии, злоупотреблении веществами, вызывающих зависимость, при воздействии нейротоксинов, инфекционных и онкологических заболеваниях головного мозга, а также нейрональные повреждения, ассоциированные с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями; и прочие нейродегенеративные процессы.

"Ненатуральная аминокислота" означает аминокислоту непотеиногенной природы. Примерами ненатуральных аминокислот могут служить D-изомеры натуральных  $\alpha$ -аминокислот, аминотерпеновая кислота, 2-аминотерпеновая кислота,  $\gamma$ -аминотерпеновая кислота, N- $\alpha$ -алкилированные аминокислоты, 2,2-диалкил- $\alpha$ -аминокислоты, 1-амино-циклоалкилкарбоновые кислоты,  $\beta$ -аланин, 2-алкил- $\beta$ -аланины, 2-циклоалкил- $\beta$ -аланины, 2-арил- $\beta$ -аланины, 2-гетероарил- $\beta$ -аланины, 2-гетероциклил- $\beta$ -аланины и (1-амино-циклоалкил)уксусные кислоты, в которых значения алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил определены в данном разделе.

"Необязательно ароматический цикл" означает цикл, который может быть как ароматическим циклом, так и неароматическим циклом, значения которых определены в данном разделе.

"Необязательно замещенный радикал" означает радикал без заместителей или содержащий один или несколько заместителей.

"Необязательно аннелированный (конденсированный) цикл" означает конденсированный, неконденсированный цикл, значения которых определены в данном разделе.

"Низший алкил" означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода.

"Ноотропы" или "ноотропики", они же нейрометаболические стимуляторы - вещества, принимаемые для улучшения умственных способностей.

"Параллельный синтез" означает метод проведения химического синтеза комбинаторной библиотеки индивидуальных соединений.

"1,3-Пропиленовый радикал" означает  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных "заместителей алкильных", значение которых определено в данном разделе.

"Психические расстройства" (психические заболевания) - это болезни или болезненные состояния, связанные с нарушением и/или расстройством психики. Психические расстройства включают аффектив-

ные расстройства (биполярные аффективные расстройства, большая депрессия, гипомания, малая депрессия, маниакальный синдром, синдром Котара, циклотимия, шизоаффективное расстройство и др.); интеллектуально-мнестические расстройства, мании (гипомания, графомания, клептомания, магазиномания, мания преследования, мономания, порнографомания, эротомания и др.); расстройство множественной личности, аменцию, белую горячку, бред, бредовый синдром, галлюцинаторный синдром, галлюцинации, галлюциноз, гомицидоманию, делирий, иллюзию, кверулянтство, клиническую ликантропию, макропсию, манихейский бред, микропсию, наркоманию, нервную анорексию, онейроидный синдром, параноид, паранойю, парафрению, псевдогаллюцинации, психоз, синдром Котара, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, шизофрению, шизофреноподобное расстройство, шизофреноморфное расстройство, синдром Шребера, Даниэль Пауля); фобии (агарофобию, арахнофобию, аутофобию, верминофобию, гидрозофобию, гидрофобию, демофобию, зоофобию, канцерофобию, клаустрофобию, климакофобию, ксенофобию, мизофобию, радиофобию, светобоязнь, сколицефобию, скотофобию, социофобию, тетрафобию, трискаидефобию, эротофобию); алкогольные психозы, алкогольный палимпсест, аллотриофагию, афазию, графоманию, диссоциативные fugи, диссоциативные расстройства, дисфории, интернет-зависимости, ипохондрию, истерию, копрофемию, манию преследования, меланхолию, мизантропию, обсецию, панические атаки, синдром Аспергера, синдром Капгра, синдром Мюнхгаузена, синдром Ретта, синдром Фреголи, синдром дефицита внимания и гиперактивности, синдром навязчивых состояний, синдром последствий хронической наркотизации, синдром психического автоматизма, синдром раннего детского аутизма, сумасшествие, тафофилию, тревожные состояния, синдром Хикикомори, эротографоманию и др.

"Соединение-лидер" ("лидер") означает соединение с выдающейся (максимальной) физиологической активностью, связанной с конкретной биомишенью, относящейся к определенной (или нескольким) патологии или болезни.

"Соединение-хит" ("хит") означает соединение, проявившее в процессе первичного скрининга искомую физиологическую активность.

"Сульфамойльная группа" означает  $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2^-$  группу, замещенную или незамещенную "заместителем аминогруппы"  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$ , значения которых определены в данном разделе.

"Сульфонил" означает  $R-SO_2^-$  группу, в которой R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикл, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикл, значения которых определены в данном разделе.

"Темплейт" означает общую структурную формулу группы соединений или соединений, входящих в "комбинаторную библиотеку".

"Терапевтический коктейль" представляет одновременно администрируемую комбинацию двух и более лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом фармакологического действия и направленных на различные биомисени, участвующие в патогенезе заболевания.

"Тиокарбамоил" означает  $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$  группу. Тиокарбамоил может иметь один или несколько одинаковых или различных "заместителей аминогруппы"  $R_k^a$  и  $R_{k+1}^a$ , значение которых определено в данном разделе, например, алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикл.

"Тревожные расстройства" (anxiety) означают генерализованную (неконкретную) тревогу; острое неконтролируемое беспокойство; паническое заболевание; фобии, например агорафобию (сильная боязнь людных мест) или социальную фобию (сильную боязнь унижения перед другими людьми) или любую конкретную фобию (сильную боязнь конкретных предметов, животных или ситуаций, в виде боязни высоты, медицинских процедур, лифтов, открытого пространства и т.п.); навязчивые состояния (обсессивно-компульсивное расстройство); посттравматическое стрессовое расстройство и острое стрессовое расстройство. Кроме того, к тревожным расстройствам относятся тревожные состояния, индуцированные алкоголем или веществами; тревога при расстройствах адаптации; а также смешанные формы тревожных расстройств и депрессии.

"Циклоалкил" означает неароматическую моно- или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода. Циклоалкил может иметь один или несколько "заместителей циклической системы", которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декалин, норборнил, адамант-1-ил и т.п. Циклоалкил может быть аннелирован с ароматическим циклом или гетероциклом. Предпочтительными "заместителями циклической системы" являются алкил, аралкокси, гидроксид или  $R_k^a R_{k+1}^a N$ , значение которых определено в данном разделе.

"Циклоалкилкарбонил" означает циклоалкил- $C(=O)-$  группу, в которой значение циклоалкил определено в данном разделе. Представителями циклоалкилкарбонильных групп являются циклопропилкарбонил или циклогексилкарбонил.

"Циклоалкокси" означает циклоалкил- $O-$  группу, в которой значение циклоалкил определено в данном разделе.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя соединение форму-

лы I и по крайней мере один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

"Фокусированная библиотека" означает комбинаторную библиотеку, или совокупность нескольких комбинаторных библиотек, или совокупность библиотек и веществ, специальным образом организованную с целью увеличения вероятности нахождения хитов и лидеров или с целью повышения эффективности их оптимизации.

Дизайн фокусированных библиотек, как правило, связан с направленным поиском эффекторов (ингибиторов, активаторов, агонистов, антагонистов и т.п.) определенных биомолекул (ферментов, рецепторов, ионных каналов и т.п.).

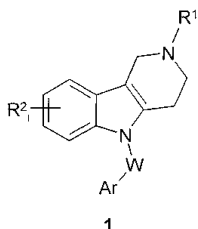
"Фрагмент" (скэффолд) означает структурную формулу части молекулы, характерную для группы

соединений, или молекулярный каркас, характерный для группы соединений или соединений, входящих в "комбинаторную библиотеку".

"1,2-Этиленовый радикал" означает  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных "заместителей алкильных", значение которых определено в данном разделе.

Цель настоящего изобретения заключается в создании новых антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> серотониновых рецепторов, одновременно регулирующих гомеостаз ионов кальция в клетках.

Поставленная цель достигается применением соединения общей формулы 1 в качестве антагониста 5-НТ<sub>6</sub> серотониновых рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках, представляющего собой замещенный 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол, его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат



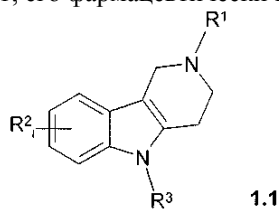
где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где заместитель выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или фенила;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аминогруппой, содержащей в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, трифторметилом, или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле;

W представляет собой этильную группу  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , винильную группу  $-\text{CH}=\text{CH}-$  или этинильную группу  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ .

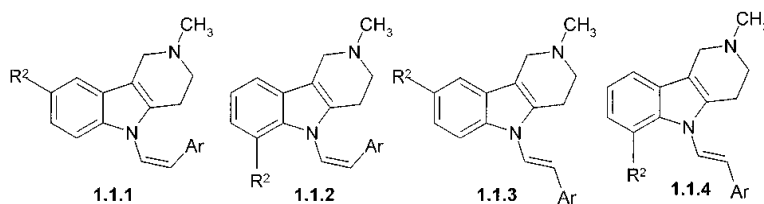
Более предпочтительным представляется применение замещенного 5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанное значение;

R<sup>3</sup> представляет собой группу  $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ , в которой Ar имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительным представляется применение замещенного цис-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенного транс-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1.3, 1.1.4, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



где R<sup>2</sup> представляет собой H, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, трифторметилом, аминогруппой, содержащей в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, или пиридил.

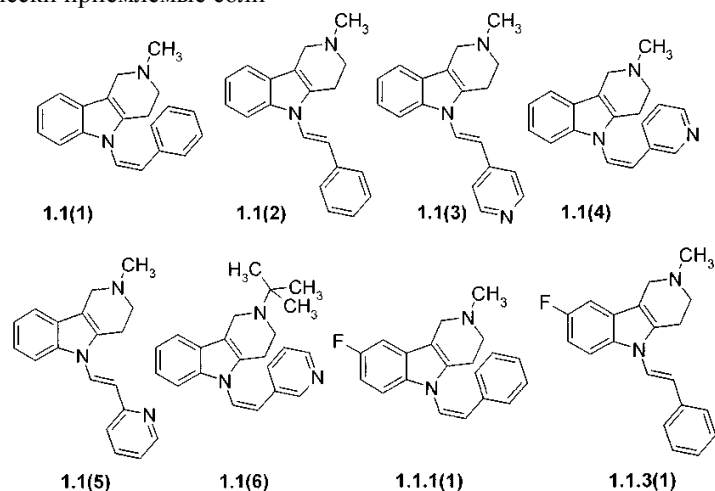
Более предпочтительно применение следующих соединений:

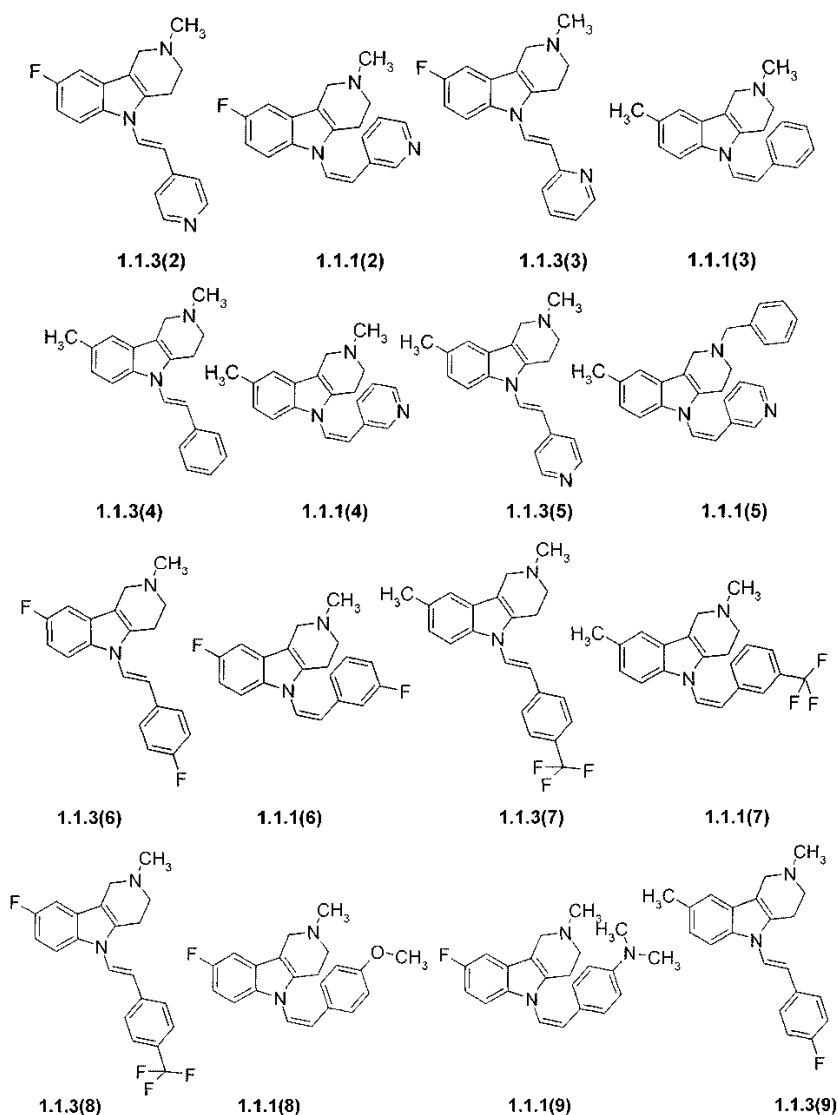
- цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(1),
- транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(2),
- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(3),
- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(4),
- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(5),
- цис-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(6),
- цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.1(1),
- транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.3(1),
- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.3(2),

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.1(2),

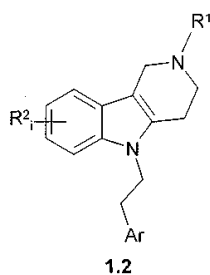


- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.3(3),  
 цис-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(3),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(4),  
 цис-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(4),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(5),  
 цис-2-бензил-8-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.1(5),  
 транс-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(6),  
 цис-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(6),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.3(7),  
 цис-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.1(7),  
 транс-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(8),  
 цис-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.1(8),  
 цис-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.1.1(9),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(9),  
 соответствующие нижеуказанным формулам, или  
 их фармацевтически приемлемые соли



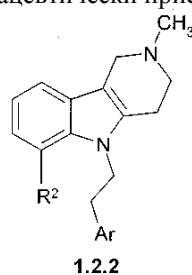
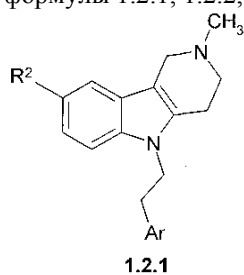


Более предпочтительным представляется применение замещенного 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.2



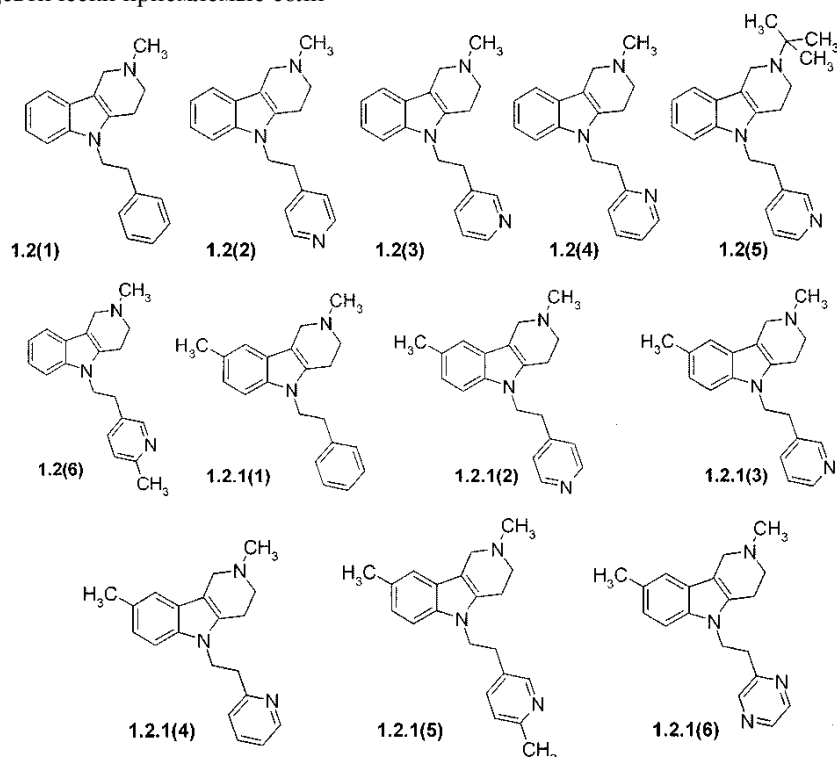
где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

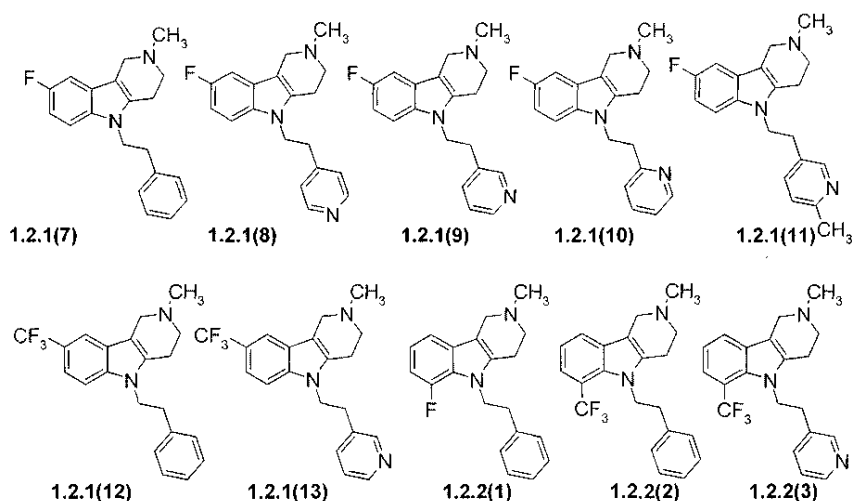
Более предпочтительным представляется применение замещенного 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.2.1, 1.2.2, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



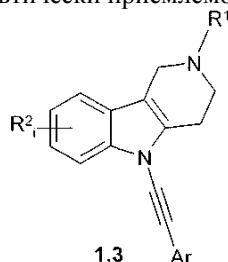
где  $R^2$  представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;  
Ar имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительно применение соединений общей формулы 1.2, представляющих собой  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(1),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(2),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(3),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(4),  
 2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(5),  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(6),  
 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(2),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(3),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(4),  
 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(5),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиразин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(6),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(7),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(8),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(9),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(10),  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.2.1(11),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(12),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.2.1(13),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(1),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(2),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол  
 1.2.2(3), соответствующие нижеуказанным формулам, или  
 их фармацевтически приемлемые соли



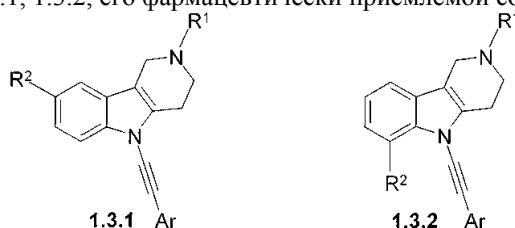


Более предпочтительно применение замещенного 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.3, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



где R¹, R² и Ar имеют вышеуказанные значения.

Более предпочтительно применение замещенного 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.3.1, 1.3.2, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата

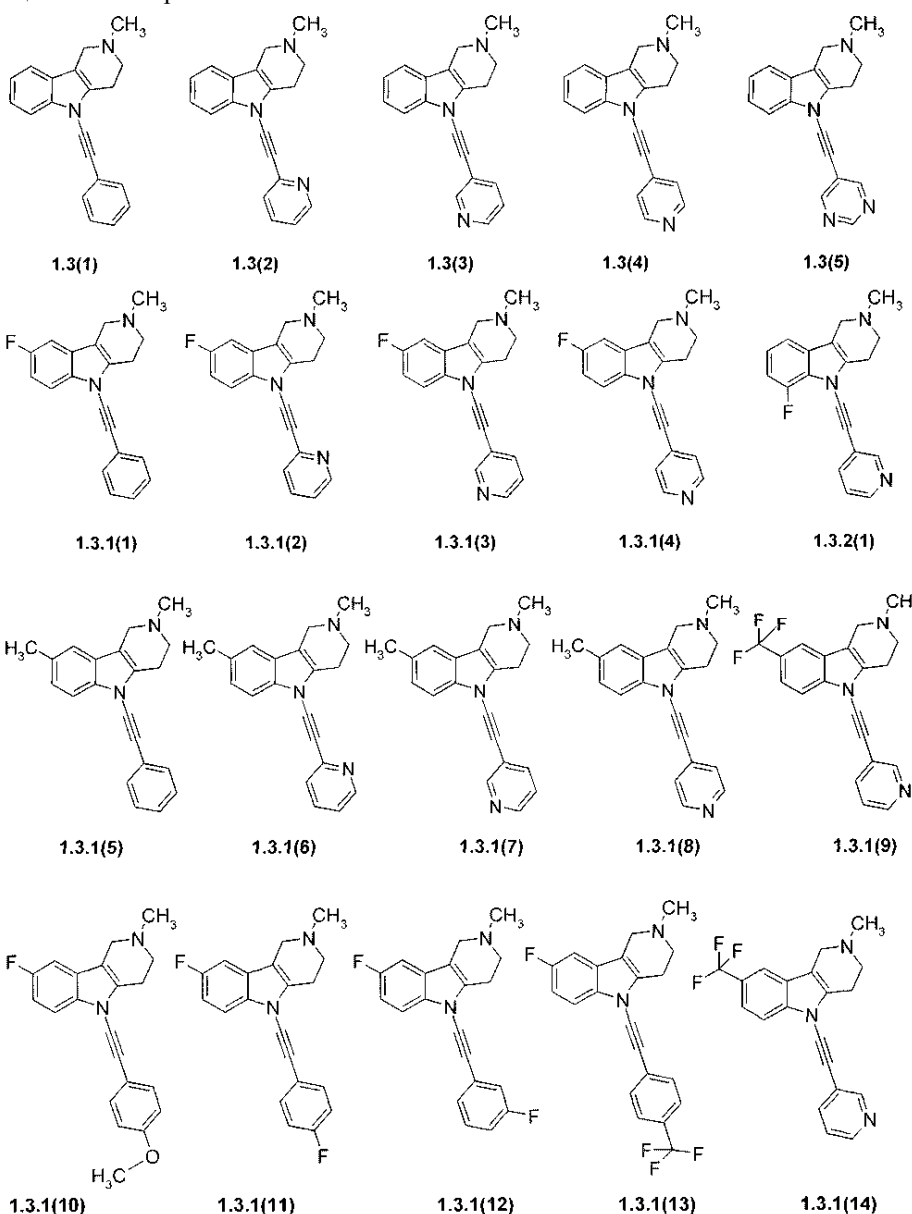


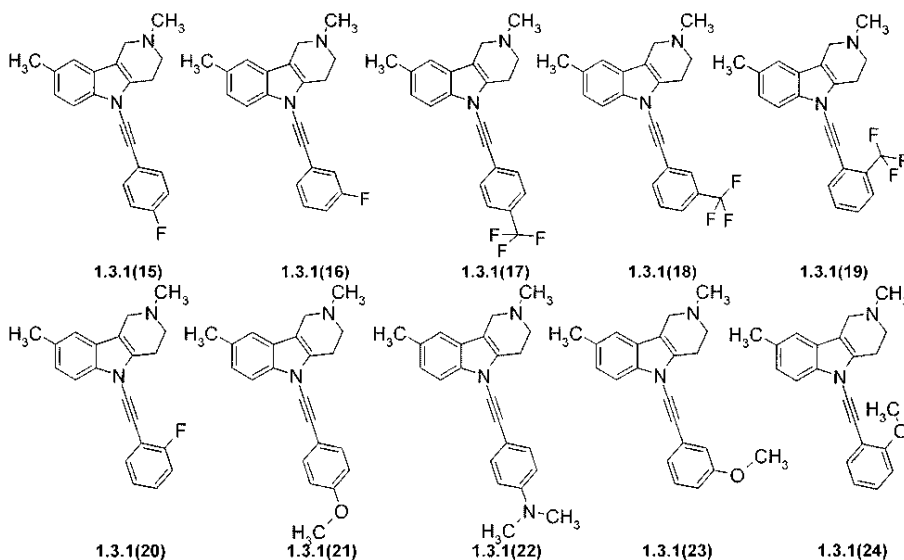
где R² представляет собой H, F, CH₃, CF₃, OCF₃;

Ar имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительно применение соединений общей формулы 1.3, представляющих собой 2-метил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(1), 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(2), 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(3), 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(4), 2-метил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(5), 2-метил-5-фенилэтинил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(1), 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(2), 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(3), 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(4), 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.2(1), 2,8-диметил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(5), 2,8-диметил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(6), 2,8-диметил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(7), 2,8-диметил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(8), 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(9), 2-метил-5-(4-метоксифенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(10), 2-метил-5-(4-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(11), 2-метил-5-(3-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(12), 2-метил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(13),

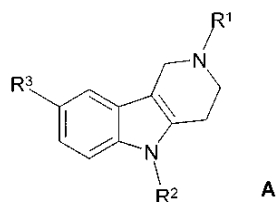
2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол  
 1.3.2(14),  
 2,8-диметил-5-(4-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(15),  
 2,8-диметил-5-(3-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(16),  
 2,8-диметил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(17),  
 2,8-диметил-5-(3-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(18),  
 2,8-диметил-5-(2-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(19),  
 2,8-диметил-5-(2-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(20),  
 2,8-диметил-5-(4-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(21),  
 2,8-диметил-5-(4-диметиламинофенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(22),  
 2,8-диметил-5-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(23),  
 2,8-диметил-5-(2-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(24), соот-  
 ветствующие нижеуказанным формулам, или  
 их фармацевтически приемлемые соли





Целью настоящего изобретения является новая фармацевтическая композиция, являющаяся антагонистом серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов и одновременно регулирующая гомеостаз ионов кальция в клетках, для получения различных лекарственных форм.

Поставленная цель достигается фармацевтической композицией, включающей в эффективном количестве соединение по настоящему изобретению, являющееся антагонистом серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов и одновременно регулирующее гомеостаз ионов кальция в клетках, для получения различных лекарственных форм, исключая фармацевтическую композицию, включающую в свой состав соединение общей формулы А



где  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $PhCH_2$ ;

$R^2$  представляет собой 6-CH<sub>3</sub>-3-Py-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

$R^3$  представляет собой H,  $CH_3$ , Br.

Более предпочтительной фармацевтической композицией является композиция, содержащая по крайней мере один замещенный 5-[2-арил(или азаетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido[4,3-*b*]индол общей формулы 1.1.

Более предпочтительной фармацевтической композицией является композиция, содержащая по крайней мере один замещенный 5-[2-арил(или азагетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido[4,3-*b*]индол общей формулы 1.2.

Более предпочтительной фармацевтической композицией является композиция, содержащая по крайней мере один замещенный 5-[2-арил(или азагетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido[4,3-*b*]индол общей формулы 1.3.

Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с замещенными 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido[4,3-*b*]индолами общей формулы 1 по настоящему изобретению может включать и другие активные ингредиенты, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

При необходимости использования фармацевтических композиций по настоящему изобретению в клинической практике они могут смешиваться для изготовления различных форм, при этом они могут включать в свой состав традиционные фармацевтические носители; например, пероральные формы (такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, растворы или суспензии); формы для инъекций (такие как растворы или суспензии для инъекций, или сухой порошок для инъекций, который требует лишь добавления воды для инъекций перед использованием); местные формы (такие как мази или растворы).

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в том числе: в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные аген-

ты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

Целью настоящего изобретения также является способ получения фармацевтической композиции.

Поставленная цель достигается смешением эффективного количества по крайней мере одного замещенного 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола общей формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата, обладающего свойством антагониста серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках, с инертными наполнителями и/или растворителями.

Предметом данного изобретения являются лекарственные средства в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения когнитивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с 5-HT<sub>6</sub> рецепторами и избыточным внутриклеточным содержанием ионов Ca<sup>+2</sup>, включающие по крайней мере один антагонист, выбранный из замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат, или фармацевтическую композицию, исключая лекарственное средство для профилактики и лечения болезни Альцгеймера и болезни Гантингтона, включающее в свой состав соединение общей формулы А.

Более предпочтительным является лекарственное средство для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Гантингтона.

Более предпочтительным является лекарственное средство, включающее 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1)HCL в качестве антагониста серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные средства в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения психических расстройств и шизофрении.

Поставленная цель достигается лекарственным средством в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения психических расстройств и шизофрении, включающим антагонист серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующей гомеостаз ионов кальция в клетках общей формулы 1 или новую фармацевтическую композицию в эффективном количестве, исключая лекарственное средство для лечения шизофрении, включающее соединение общей формулы А.

Более предпочтительным является лекарственное средство, включающее 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1)HCL в качестве антагониста серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

Более предпочтительным является лекарственное средство, включающее 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(5)HCL в качестве антагониста серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

Более предпочтительным является лекарственное средство (антидепрессанты) для профилактики и лечения депрессий.

Более предпочтительным является лекарственное средство (анксиолитик или транквилизаторы) для профилактики и лечения тревожных расстройств.

Более предпочтительными являются лекарственные средства (ноотропики) для улучшения умственных способностей.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные средства в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения ожирения.

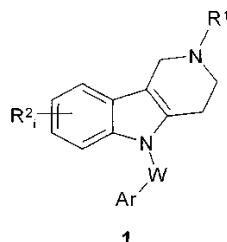
В соответствии с данным изобретением способ профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с 5-HT<sub>6</sub> рецепторами и с избыточным внутриклеточным содержанием ионов Ca<sup>+2</sup> у животных и людей, заключается во введении лекарственного средства в форме таблеток, капсул или инъекций, содержащего по крайней мере один антагонист, выбранный из замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 1 или их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов, в эффективном количестве.

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутривенно или местно). Клиническая дозировка антагониста общей формулы 1 у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10~500 мг, предпочтительно 50~300 мг. Поэтому во время приготовления из фармацевтической композиции лекарственного средства по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеуказанную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10~500 мг замещенного 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола общей формулы 1, предпочтительно 50~300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут

приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до шести раз).

Целью настоящего изобретения являются новые замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы, обладающие биологической активностью.

Поставленная цель достигается замещенными 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолами общей формулы 1, их фармацевтически приемлемыми солями и/или гидратами



где R¹ представляет собой заместитель аминогруппы, выбранный из C₁-C₅-алкила или замещенного C₁-C₅-алкила, где заместитель выбран из C₁-C₃-алкила или фенила;

R² представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, выбранных из водорода, галогена, C₁-C₃-алкила, CF₃, OCF₃;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, аминогруппой, содержащей в качестве заместителя C₁-C₃-алкил, трифторметилом, или возможно замещенный C₁-C₃-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле;

W представляет собой этильную группу -CH₂-CH₂-, винильную группу -CH=CH- или этинильную группу -C≡C-;

исключая 2-метил-5-фенетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-метил-8-трифторметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-метил-8-карбоксит-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-метил-8-этилоксикарбонил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-C₁-C₅-алкил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы,

2-C₁-C₅-алкил-8-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]

индолы,

2-бензил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-бензил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2-бензил-8-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,7-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

7-хлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

7-трифторметил-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]

индол,

2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

8-бром-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

8-хлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

8-трифторметил-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]

индол,

2,6-диметил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,7,8-триметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

7,8-дихлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,8-диметил-7-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,7-диметил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

2,8,9-триметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,

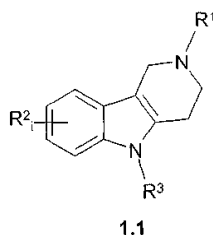
2-метил-8-хлор-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол и

2-метил-5-[2-(2-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол или

их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные 5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты

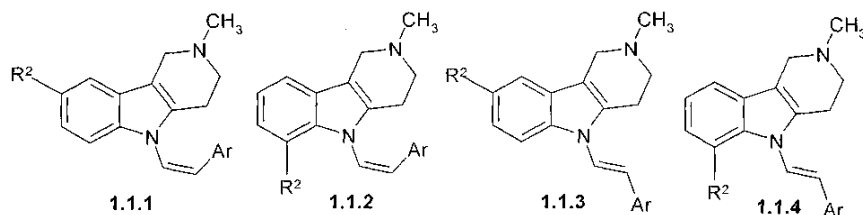




где  $R^1$  и  $R^2$  имеют вышеуказанное значение;

$R^3$  представляет собой группу  $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ , в которой  $\text{Ar}$  имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные *цис*-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1.1, 1.1.2 и замещенные *транс*-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1.3, 1.1.4, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты

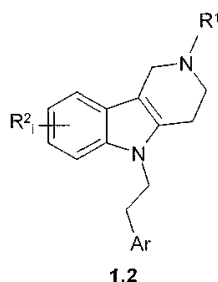


где  $R^2$  представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;

$\text{Ar}$  имеет вышеуказанное значение.

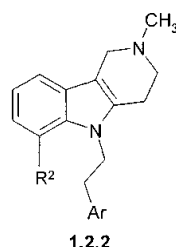
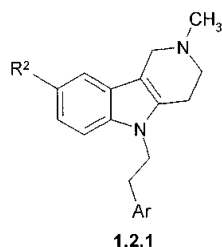
Более предпочтительные пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1 представляют собой *цис*-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(1), *транс*-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(2), *транс*-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(3), *цис*-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(4), *транс*-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(5), *цис*-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(6), *цис*-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(1), *транс*-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(1), *транс*-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(2), *цис*-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(2), *транс*-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(3), *цис*-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(3), *транс*-2,8-диметил-5-[2-фенилвинил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(4), *цис*-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(4), *транс*-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(5), *цис*-2-бензил-8-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(5), *транс*-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(6), *цис*-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(6), *транс*-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(7), *цис*-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(7), *транс*-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(8), *цис*-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(8), *цис*-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(9), *транс*-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(9) или их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2.1, 1.2.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты

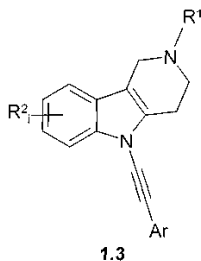


где  $R^2$  представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ;

Ar имеет вышеуказанное значение.

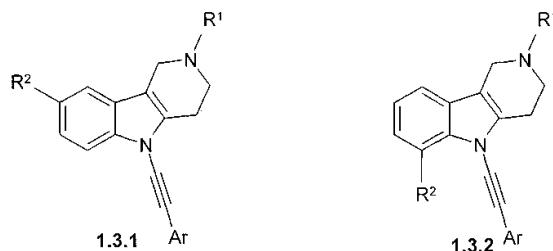
Более предпочтительные пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2 представляют собой  
 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(4),  
 2,8-диметил-5-[2-(пирозин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(6),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(7),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(8),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(9),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(10),  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(11),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(12),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(13),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(1),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(2),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(3) или  
 их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.3, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

Более предпочтительными пиридо[4,3-*b*]индолами являются замещенные 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.3.1, 1.3.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где  $R^2$  представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;

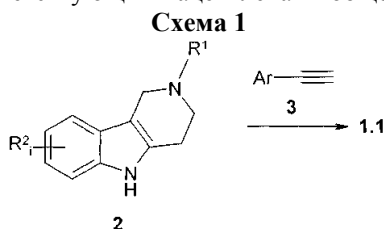
Ar имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительные пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.3 представляют собой

- 2-метил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3(1),  
 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3(2),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3(3),  
 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3(4),  
 2-метил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3(5),  
 2-метил-5-фенилэтинил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(1),  
 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(2),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(3),  
 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(4),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.2(1),  
 2,8-диметил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(5),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(6),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(7),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(8),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(9),  
 2-метил-5-(4-метоксифенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(10),  
 2-метил-5-(4-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(11),  
 2-метил-5-(3-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(12),  
 2-метил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(13),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(14),  
 2,8-диметил-5-(4-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(15),  
 2,8-диметил-5-(3-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(16),  
 2,8-диметил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(17),  
 2,8-диметил-5-(3-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(18),  
 2,8-диметил-5-(2-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(19),  
 2,8-диметил-5-(2-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(20),  
 2,8-диметил-5-(4-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(21),  
 2,8-диметил-5-(4-диметиламинофенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(22),  
 2,8-диметил-5-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(23),  
 2,8-диметил-5-(2-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(24) или их фармацевтически приемлемые соли.

Целью данного изобретения являются способы получения замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]инолов общей формулы 1, их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов.

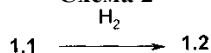
Согласно изобретению способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]инолов заключается во взаимодействии 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]инолов общей формулы 2 с соответствующими ацетиленами общей формулы 3.



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

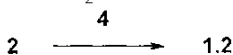
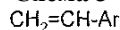
Согласно изобретению способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]инолов заключается в гидрировании замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]инолов общей формулы 1.1.

## Схема 2



Согласно изобретению способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов заключается во взаимодействии 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов общей формулы 2 с замещенными этиленами общей формулы 4.

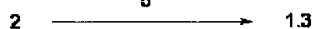
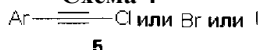
## Схема 3



где Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аминогруппой, содержащей в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, трифторметилом, или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле.

Согласно изобретению способ получения 5-[2-фенил(или гетероцикл)ацетиленил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов заключается во взаимодействии 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов общей формулы 2 с галогенацетиленами общей формулы 5 по схеме 4.

## Схема 4

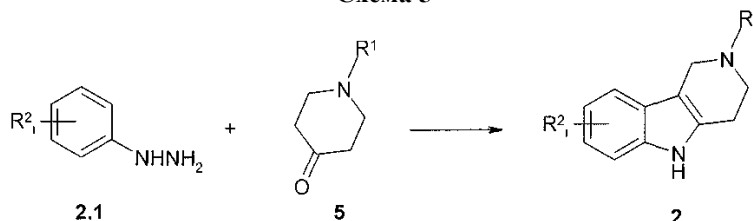


где Hal означает Cl, Br или I;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аминогруппой, содержащей в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, трифторметилом, или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле.

Исходные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 2 получают с использованием способов, известных в данной области техники для получения сходных веществ. Исходные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 2 с различными заместителями в 2- и 8-положениях получают по известной реакции конденсации по Фишеру. Циклизация по Фишеру включает реакцию замещенного фенилгидразина 2.1 (или его солей с минеральными кислотами) и 1-замещенными пиперидин-4-онами 5, как, например, описано в N. Barbulescu, C. Bornaz, C. si Greff- Rev. Chim. (Bucuresti), 1971, v.22, p. 269, согласно схеме 5.

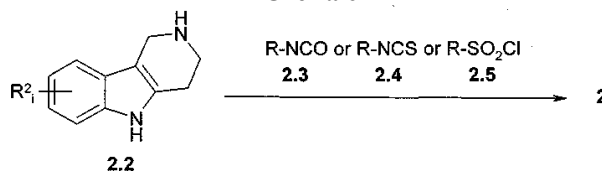
## Схема 5



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup><sub>i</sub> имеют вышеуказанное значение, кроме того, R<sup>1</sup> представляет собой этоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил.

Исходные соединения общей формулы 2 получают также взаимодействием 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов общей формулы 2.2 с изоцианатами 2.3, изотиоцианатами 2.4 или сульфохлоридами 2.5 по схеме 6.

## Схема 6



где R<sup>2</sup><sub>i</sub> имеет вышеуказанное значение;

R представляет собой соответствующий заместитель.

Замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1 могут образовывать гидраты или фармацевтически приемлемые соли. Для получения солей могут использоваться неорганические кислоты и органические кислоты, например соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, паратолуолсульфокислота. Гидраты обычно образуются при перекристаллизации соединений общей формулы 1 или их солей из воды или воду содержащих растворителей.

### Лучший вариант осуществления изобретения

Изобретение поясняется чертежами.

Фиг. 1. Зависимости ингибирования стимулированного серотонином производства внутриклеточного цАМФ тестируемыми соединениями.

■ - 1.1(1), □ - 1.1(2), ○ - 1.2.1(1)HCl, ● - 1.3.1(1).

Фиг. 2. Влияние антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl и 1.2.1(5)HCl на латентный период 1-го захода в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 3. Влияние антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl и 1.2.1(5)HCl на продолжительность пребывания в светлом отсеке челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 4. Влияние антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl и 1.2.1(5)HCl на число заходов в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 5. Латентный период 1-го захода в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей скополамин, при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 6. Продолжительность пребывания в светлом отсеке челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей скополамин, при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 7. Число заходов в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей скополамин, при  $p < 0,05$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 8. Латентный период 1-го захода в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей МК-801, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 9. Продолжительность пребывания в светлом отсеке челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей МК-801, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 10. Число заходов в темный отсек челночной камеры в тесте пассивного избегания у самцов мышей BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей МК-801, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 11. Латентный период избегания (влезания на площадку, усреднение 4-х сочетаний за день) в первые 2 дня обучения мышей в водном лабиринте Морриса. Число в квадратных скобках - доза вещества в мг/кг.

☐ День 1; ☑ День 2; отличие от группы, получавшей скополамин: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фиг. 12. Продолжительность пребывания в зоне площадки после 2-х дней обучения мышей в водном лабиринте Морриса. Число в квадратных скобках - доза вещества в мг/кг. Отличие от группы, получавшей скополамин: \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фиг. 13. Индекс распознавания новых объектов у самцов мышей SHK. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. & - статистически значимое отличие от группы, получавшей скополамин, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 14. Индекс распознавания новых объектов у самцов мышей SHK. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. & - статистически значимое отличие от группы, получавшей МК-801, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 15. Влияние эталонных антидепрессантов флуоксетина, дезипрамина и антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl на общее время неподвижности в тесте порсолта. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 16. Влияние эталонных антидепрессантов флуоксетина, дезипрамина и антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl на общее время неподвижности в тесте Порсолта у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ .

Фиг. 17. Влияние эталонных антидепрессантов флуоксетина, дезипрамина и антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl на общее время неподвижности в тесте подвешивания за хвост у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \* - статистически значимое

отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,05$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 18. Влияние эталонных антидепрессантов флуоксетина, дезипрамина и антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl на общее время неподвижности в тесте подвешивания за хвост у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \*\* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо при  $p < 0,01$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 19. Влияние эталонного анксиолитика (транквилизатора) Буспирона и антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl на индекс предпочтения, вычисленный по времени пребывания в открытых рукавах лабиринта у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \*\* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,01$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Фиг. 20. Влияние эталонного анксиолитика (транквилизатора) Буспирона и антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl на индекс предпочтения, вычисленный по числу заходов в открытые рукава лабиринта у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \*\*\* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,001$ .

Фиг. 21. Влияние эталонного анксиолитика (транквилизатора) Буспирона и антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl на число дефекаций в лабиринте у самцов мышей линии BALB/c. Числа в квадратных скобках обозначают дозу в мг/кг. \*\*\* - статистически значимое отличие от группы, получавшей плацебо, при  $p < 0,001$ .

Ниже приводятся конкретные примеры, которые иллюстрируют, но не ограничивают данное изобретение.

Пример 1. Общий способ получения 5-[2-арил(или азаетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолов общей формулы 1.1.

Энергично перемешивают под аргоном 1 ммоль 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола 2, 1.5-2 ммоль арил(или азаетероцикл)ацетилена 3, 1 мл диметилсульфоксида, 3 мл 60% водного КОН и 100 мкл 50% водного (Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 6-12 ч при температуре 20-80°C. Контроль осуществляют методом LCMS. После завершения реакции реакционную массу разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия, упаривают, а остаток хроматографируют на силикагеле, импрегнированном Et<sub>3</sub>N (элюент гексан-хлороформ-Et<sub>3</sub>N 6:3:1). Получают цис-5-[2-арил(или азаетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1.1, в том числе

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(1),

LCMS: m/z 289 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.46-7.43 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.97-6.95 (d, 1H, J=8.66 Hz), 6.71-6.69 (d, 1H, J=8.66 Hz), 3.60 (s, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H);

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(2),

LCMS: m/z 289 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.88-7.85 (m, 1H), 7.84-7.80 (d, 1H, J=14.65 Hz), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.90-6.87 (d, 1H, J=14.65 Hz), 3.59 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.49 (s, 3H);

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(3),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.55-8.53 (m, 2H), 8.12-8.08 (d, 1H, J=15.02 Hz), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.87-6.83 (d, 1H, J=15.02 Hz), 3.60 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.49 (s, 3H);

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(4),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.59-8.57 (m, 1H), 8.24-8.20 (d, 1H, J=14.65 Hz), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00-6.96 (d, 1H, J=14.65 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(5),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.59-8.58 (m, 1H), 8.29-8.25 (d, 1H, J=14.28 Hz), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 7.00-6.97 (d, 1H, J=14.28 Hz), 3.60 (s, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H);

цис-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1(6),

LCMS: m/z 332 [M+H];

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.1(1),

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.1.3(1),

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол

1.1.3(2),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.54-8.53 (m, 2H), 8.08-8.04 (d, 1H, J=14.65 Hz), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.86-6.82 (d, 1H, J=14.65 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(2),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.13-7.11 (d, 1H, J=8.43), 7.02-7.98 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.77-6.75 (d, 1H, J=8.43 Hz), 3.57 (s, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H);

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.3(3),

LCMS: m/z 290 [M+H],

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.59-8.57 (m, 1H), 8.24-8.20 (d, 1H, J=14.65 Hz), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00-6.96 (d, 1H, J=14.65 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);

цис-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(3),

LCMS: m/z 303 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-фенилвинил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(4),

LCMS: m/z 303 [M+H];

цис-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(4),

LCMS: m/z 304 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(5),

LCMS: m/z 304 [M+H];

цис-2-бензил-8-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(5),

LCMS: m/z 380 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(6),

LCMS: m/z 325 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(6),

LCMS: m/z 325 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.3(7),

LCMS: m/z 371 [M+H];

цис-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(7),

LCMS: m/z 371 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(8),

LCMS: m/z 375 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(8),

LCMS: m/z 337 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(9),

LCMS: m/z 350 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(9),

LCMS: m/z 321 [M+H]

и другие.

Пример 2. Общий способ получения 5-[2-арил(или азагетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолов общей формулы 1.2.

А. К раствору 2 ммоль 5-[2-арил(или азагетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола 1.1 в 40 мл этанола добавляют 200 мг PtO<sub>2</sub> и гидрируют водородом при перемешивании и при комнатной температуре в течение 24 ч. После окончания реакции (контроль LCMS) реакционную массу фильтруют или центрифугируют, фильтрат упаривают в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, импрегнированном триэтиламином (элюент CHCl<sub>3</sub>-гексан-Et<sub>3</sub>N 3-6-1), или перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Получают 5-[2-арил(или азагетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолы общей формулы 1.2, представленные ниже.

Б. Интенсивно перемешивают под аргоном раствор 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола 2 (7.5 ммоль), 7.5 ммоль тетраметилгуанидина и 15.0 ммоль арил(или азагетероцикл)этилена 4 в 7.5 мл диметилсульфоксида при 90°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют бензолом. Экстракт промывают 5% раствором поташа, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получен-

ный продукт промывают подходящим растворителем или перекристаллизовывают из подходящего растворителя или хроматографируют (элюент - смеси дихлорметан-ТГФ-триэтиламин). Получают 5-[2-арил(или азагетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2, в том числе

- 2-метил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(1),  
LCMS:  $m/z$  291 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(2),  
LCMS:  $m/z$  292 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(3),  
LCMS:  $m/z$  292 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(4),  
LCMS:  $m/z$  292 [M+H];
- 2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(5),  
LCMS:  $m/z$  333 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2(6),  
LCMS:  $m/z$  306 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1),  
LCMS:  $m/z$  305 [M+H];
- 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(2),  
LCMS:  $m/z$  306 [M+H];
- 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(3),  
LCMS:  $m/z$  306 [M+H];
- 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(4),  
LCMS:  $m/z$  306 [M+H];
- 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(5),  
LCMS:  $m/z$  320 [M+H];
- 2,8-диметил-5-[2-(пиразин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(6),  
LCMS:  $m/z$  305 [M+H];
- 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(7),  
LCMS:  $m/z$  309 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(8),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(9),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(10),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(11),  
LCMS:  $m/z$  324 [M+H];
- 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(12),  
LCMS:  $m/z$  309 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(13),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(1),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(2),  
LCMS:  $m/z$  310 [M+H];
- 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.2(3),  
LCMS:  $m/z$  324 [M+H]

и другие.

Пример 3. Общий способ получения 5-[2-арил(или азагетероцикл)ацетиленил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 1.3.

К раствору 2 ммоль 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола 2 в 3 мл толуола под аргоном добавляют 50 мг (0.2 ммоль)  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ , 74 мг (0.4 ммоль) 1,10-фенантролина, 890 мг сухого измельченного  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и 2.2 ммоль галогенацетилена 5. Реакционную массу перемешивают в течение 12 ч при температуре 80-85°C. Контроль за реакцией проводят методом LCMS. После завершения реакции реакционную массу разбавляют эфиром и фильтруют. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле, импрегнированном  $\text{Et}_3\text{N}$  (элюент гексан-хлороформ- $\text{Et}_3\text{N}$  6:3:1). Получают 5-[2-арил(или азагетероцикл)ацетиленил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы 1.2, в том числе



- 2-метил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(1),  
LCMS: m/z 287 [M+H];  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65-7.63 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.57 (br. s, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);
- 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(2),  
LCMS: m/z 288 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(3),  
LCMS: m/z 288 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(4),  
LCMS: m/z 288 [M+H];
- 2-метил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(5),  
LCMS: m/z 289 [M+H];
- 2-метил-5-фенилэтинил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(1),  
LCMS: m/z 305 [M+H];  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65-7.61 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.54 (br. s, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);
- 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(2),  
LCMS: m/z 306 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(3),  
LCMS: m/z 306 [M+H];  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.85-8.84 (m, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 2H), 2.48 (s, 3H);
- 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(4),  
LCMS: m/z 306 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]-индол 1.3.2(1),  
LCMS: m/z 306 [M+H];
- 2,8-диметил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(5),  
LCMS: m/z 301 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(6),  
LCMS: m/z 302 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(7),  
LCMS: m/z 302 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(8),  
LCMS: m/z 302 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(9),  
LCMS: m/z 352 [M+H];
- 2-метил-5-(4-метоксифенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(10),  
LCMS: m/z 335 [M+H];
- 2-метил-5-(4-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(11),  
LCMS: m/z 323 [M+H];
- 2-метил-5-(3-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(12),  
LCMS: m/z 323 [M+H];
- 2-метил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(13),  
LCMS: m/z 373 [M+H];
- 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.2(14),  
LCMS: m/z 356 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(4-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(15),  
LCMS: m/z 319 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(3-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(16),  
LCMS: m/z 319 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(17),  
LCMS: m/z 369 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(3-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(18),  
LCMS: m/z 369 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(2-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(19),  
LCMS: m/z 369 [M+H];
- 2,8-диметил-5-(2-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(20),  
LCMS: m/z 319 [M+H];

2,8-диметил-5-(4-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(21),

LCMS: m/z 331 [M+H];

2,8-диметил-5-(4-диметиламинофенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(22),

LCMS: m/z 344 [M+H];

2,8-диметил-5-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(23),

LCMS: m/z 331 [M+H];

2,8-диметил-5-(2-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(24),

LCMS: m/z 331 [M+H]

и другие.

Пример 4. Общий способ получения 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолов общей формулы 1.1, 1.2 в виде солей.

Растворяют 1 ммоль 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола 1.1 или 1.2 в эфире, диоксане или метаноле и прибавляют 0,76 мл (2,1 ммоль) 101 мг/мл HCl или HBr в диоксане или метаноле. Выпавшую соль отфильтровывают, промывают ацетоном и/или эфиром, сушат в вакууме. Получают соли 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолов общей формулы 1.1, 1.2, в том числе

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(1)HCl,

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(2)HCl,

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(3)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(4)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(5)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

цис-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1(6)HCl,

LCMS: m/z 332 [M+H];

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(1)HCl,

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(1)HCl,

LCMS: m/z 289 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(2)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(2)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(3)HCl,

LCMS: m/z 290 [M+H];

цис-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(3)HCl,

LCMS: m/z 303 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-фенилвинил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(4)HCl,

LCMS: m/z 303 [M+H];

цис-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(4)HCl,

LCMS: m/z 304 [M+H];

транс-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(5)HCl,

LCMS: m/z 304 [M+H];

транс-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(6)HCl,

LCMS: m/z 325 [M+H];

цис-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(6)HCl,  
 LCMS: m/z 325 [M+H];  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(7)HCl,  
 LCMS: m/z 371 [M+H];  
 цис-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(7)HCl,  
 LCMS: m/z 371 [M+H];  
 транс-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(8)HCl,  
 LCMS: m/z 375 [M+H];  
 цис-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(8)HCl,  
 LCMS: m/z 337 [M+H];  
 цис-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.1(9)HCl,  
 LCMS: m/z 350 [M+H];  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.1.3(9)HCl,  
 LCMS: m/z 321 [M+H];  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2(1)HCl,  
 LCMS: m/z 291 [M+H];  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидробромид 1.2(1)HBr,  
 LCMS: m/z 291 [M+H];  
 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2(2)HCl,  
 LCMS: m/z 292 [M+H];  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2(3)HCl,  
 LCMS: m/z 292 [M+H];  
 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2(4)HCl,  
 LCMS: m/z 292 [M+H];  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2(6)HCl,  
 LCMS: m/z 306 [M+H];  
 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(1)HCl,  
 LCMS: m/z 305 [M+H];  
 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидробромид 1.2.1(1)HBr,  
 LCMS: m/z 305 [M+H];  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(2)HCl,  
 LCMS: m/z 306 [M+H];  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(3)HCl,  
 LCMS: m/z 306 [M+H];  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(4)HCl,  
 LCMS: m/z 306 [M+H];  
 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(5)HCl,  
 LCMS: m/z 320 [M+H];  
 2,8-диметил-5-[2-(пиазин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(6)HCl,  
 LCMS: m/z 305 [M+H];  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид 1.2.1(7)HCl,  
 LCMS: m/z 309 [M+H];  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидробромид 1.2.1(7)HBr,  
 LCMS: m/z 309 [M+H];

2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид 1.2.1(8)HCl,

LCMS:  $m/z$  310 [M+H];

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид 1.2.1(9)HCl,

LCMS:  $m/z$  310 [M+H];

2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид 1.2.1(10)HCl,

LCMS:  $m/z$  310 [M+H];

2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид 1.2.1(11)HCl,

LCMS:  $m/z$  324 [M+H];

2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид 1.2.1(12)HCl,

LCMS:  $m/z$  309 [M+H]

и другие.

Пример 5. Испытание биологической активности соединений общей формулы 1.

Соединения общей формулы 1 были испытаны как потенциальные антагонисты гистаминового рецептора H1 и как регуляторы цитозольной концентрации ионов кальция в клетках посредством блокирования кальциевых каналов, регулируемых внутриклеточными кальциевыми депо. Клетки SK-N-SH (ATCC, USA) выращивали на среде DMEM (Invitrogen, USA), содержащей 10% фетальную сыворотку теленка (FBS) и антибиотики пенициллин-стрептомицин, в CO<sub>2</sub> инкубаторе (5% CO<sub>2</sub>) до достижения плотности клеток  $1 \times 10^5$  кл/см<sup>2</sup>. Клетки снимали с поверхности фласка реагентом TrypLE Express (Invitrogen, USA), собирали центрифугированием и ресуспендировали в среде Hybridoma Serum Free Medium (HSFM, Sigma, USA) при концентрации  $4 \times 10^6$  кл/мл. Для измерения внутриклеточной концентрации кальция клетки загружали кальций-чувствительным флуоресцентным красителем Fura 2 AM (Invitrogen, USA) путем инкубирования клеток с красителем в суспензии в течение 30 мин при комнатной температуре. Клетки собирали центрифугированием, ресуспендировали в HSFM, инкубировали в суспензии 15 мин, собирали центрифугированием, промывали дважды в HSFM и ресуспендировали в HSFM при концентрации  $4 \times 10^6$  кл/мл. Регистрацию кальциевых потоков в клетках производили с помощью спектрофлуориметра Shimadzu-RF5301PC. Клетки разводили в рабочем буфере (NaCl 0.145 M, KCl 0.0054 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.001 M, MgSO<sub>4</sub> 0.0008 M, CaCl<sub>2</sub> 0.0018 M, HEPES 0.03 M, D-глюкоза 0.0112 M, pH 7.4) до  $1 \times 10^5$  кл/мл в измерительной кювете с магнитной мешалкой и начинали регистрацию флуоресценции в режиме двухволнового возбуждения (340 и 380 нм соответственно) при длине волны эмиссии 510 нм (F1 и F2 соответственно). Через 20 с после начала записи добавляли 10 мМ раствор гистамина в воде (конечная концентрация 10 мкМ). Еще через 30 с после достижения пика внутриклеточной концентрации кальция добавляли раствор тестируемого соединения в DMSO и продолжали запись в течение 3 мин. Для определения биологической активности соединений, готовили их серийные разведения в диметилсульфоксиде (DMSO) и определяли зависимость эффекта соединения от его концентрации на индуцированный гистамином кальциевый поток. Трансформацию флуоресцентного сигнала в концентрацию кальция осуществляли с помощью уравнения, встроенного в программу Super Ion Probe (Shimadzu), для чего определяли максимальное содержание свободного кальция путем добавления дигитонина (Sigma, USA) до 0.1 мг/мл, и нулевое содержание кальция путем добавления этилен-диамин-тетраацетата (ЭДТА) до 10 мМ. Кинетические кривые снижения внутриклеточного кальция после добавления тестируемого соединения на фоне гистамина обсчитывали по однофазной экспонентной модели с помощью программы Prism 4 (GraphPad Software, Inc.):

$$[Ca] = [Ca]_{\max} \cdot \exp(-K \cdot T) + [Ca]_{\min}$$

где T - время после добавления тестируемого соединения;

[Ca]<sub>max</sub> и [Ca]<sub>min</sub> соответствуют максимальной (пиковое значение после добавления гистамина) и минимальной (равновесный уровень, к которому стремится кривая после добавления тестируемого соединения) концентрации внутриклеточного кальция;

K - константа скорости снижения внутриклеточной концентрации кальция, которая рассчитывается путем минимизации наименьших квадратов отклонений.

По рассчитанным константам скорости убывания кальция (K) строили их зависимость от концентрации тестируемого соединения (C) и по этой зависимости с помощью программы Prism 4 определяли величину EC<sub>50</sub> (концентрация тестируемого соединения, соответствующая полумаксимальному увеличению константы скорости снижения концентрации внутриклеточного кальция), используя четырехпараметрическое уравнение

$$K = K_{\text{Bkg}} + \frac{K_{\max} \cdot C^N}{EC_{50}^N + C^N},$$

где K<sub>Bkg</sub> и K<sub>max</sub> - константы скорости снижения концентрации внутриклеточного кальция без и в присут-

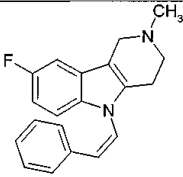
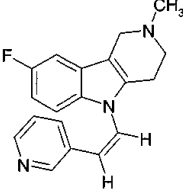
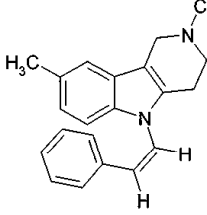
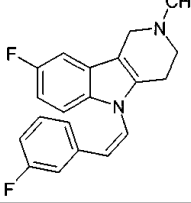
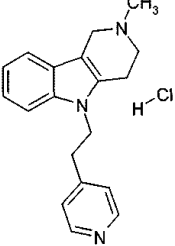
ствии бесконечно большой концентрации тестируемого соединения соответственно;

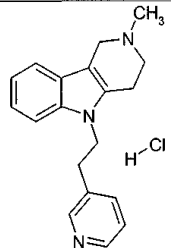
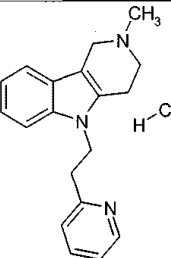
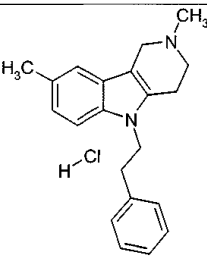
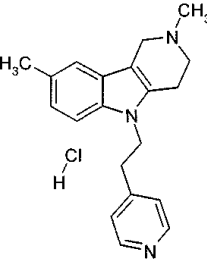
N - коэффициент Хила.

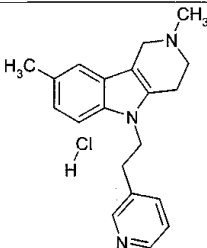
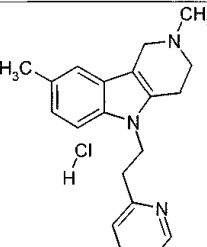
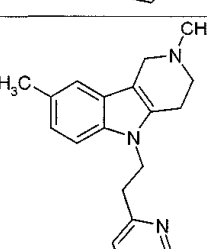
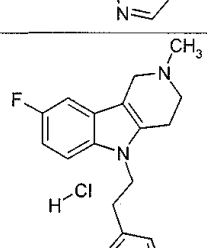
Ниже в табл. 3 для некоторых из испытанных соединений общей формулы 1 приведены величины  $EC_{50}$ .

Таблица 3  
Биологическая активность антагонистов серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов и регуляторов гомеостаза ионов кальция общей формулы 1

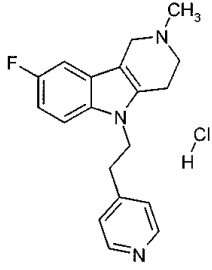
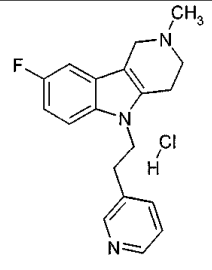
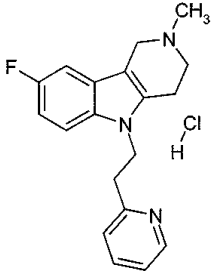
№ соед.	Формула	$EC_{50}$ , $\mu M$ (Фаза 1)	$EC_{50}$ , $\mu M$ (Фаза 2)
1.2.1(5)HCl Димебон		0,16	1,58
1.1(1)		0,03	0,18
1.1(2)		0,35	2,13
1.1(3)		>10	>10
1.1(4)		>10	>10
1.1(5)		>10	>10

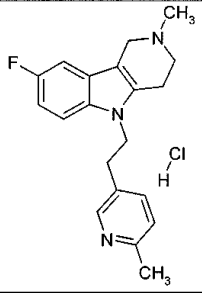
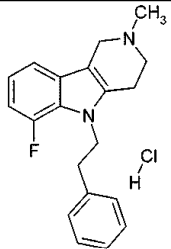
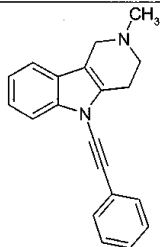
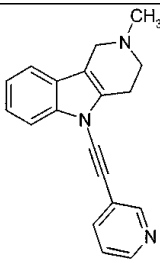
1.1.1(1)		0,02	0,15
1.1.1(2)		>10	>10
1.1.1(3)		0,07	0,154
1.1.1(6)		0,035	0,19
1.2(2)HCl		0,12	0,5

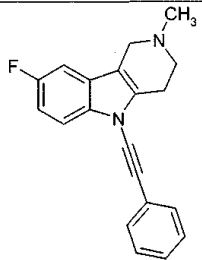
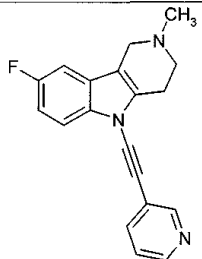
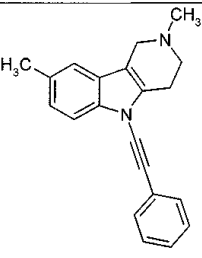
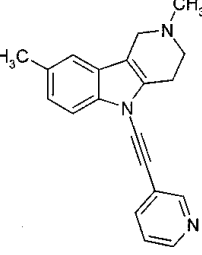
1.2(3)HCl		0,10	0,412
1.2(4)HCl		1,82	0,93
1.2.1(1)HCl		0,04	0,15
1.2.1(2)HCl		0,16	3,98

1.2.1(3)HCl		0,083	0,579
1.2.1(4)HCl		0,5	10
1.2.1(6)		0,32	7,94
1.2.1(7)HCl		0,04	0,13



1.2.1(8)HCl		0,12	0,47
1.2.1(9)HCl		0,09	0,297
1.2.1(10)HCl		0,94	0,61

1.2.1(11)HCl		0,113	0,73
1.2.2(1)HCl		0,08	0,25
1.3(1)		9,56	10,1
1.3(3)		>10	>10

1.3.1(1)		>3	
1.3.1(3)		>10	>10
1.3.1(5)		>10	>10
1.3.1(7)		>10	>10

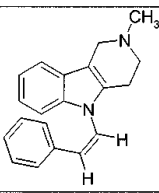
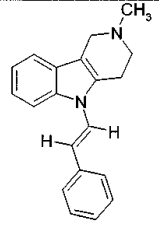
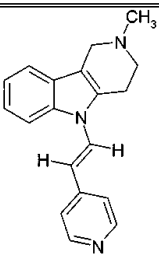
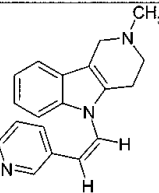
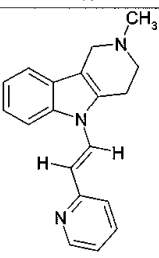
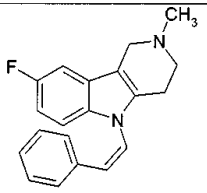
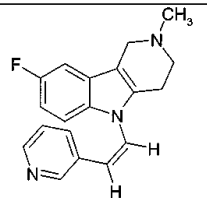
Как видно из табл. 3, соединения общей формулы 1 являются эффективными блокаторами гистаминового рецептора (фаза 1 - вещества блокируют вход ионов кальция в клетки вследствие антагонистического действия на H1-рецепторы), а также ускоряют выведение внутриплазматического кальция (фаза 2), что свидетельствует об их антигистаминном ( $EC_{50}$ , мкМ (фаза 1), нейропротекторном и когнитивно-стимулирующем действии ( $EC_{50}$ , мкМ (фаза 2)).

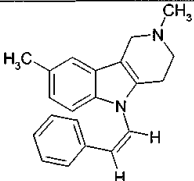
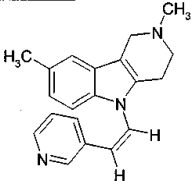
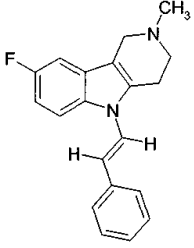
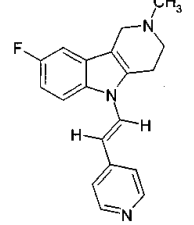
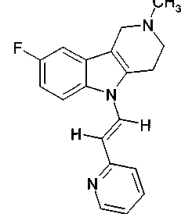
Пример 6. Испытание биологической активности соединений общей формулы 1.

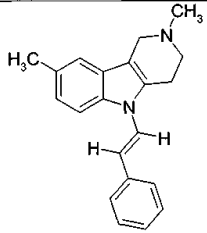
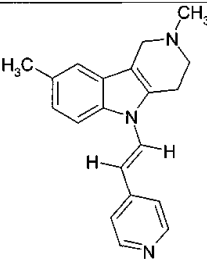
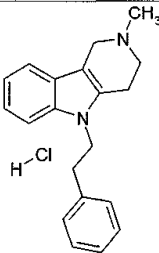
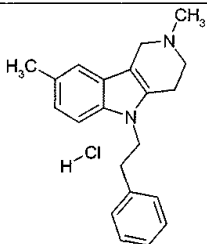
Соединения общей формулы 1 были испытаны на их способность препятствовать активации 5-HT<sub>6</sub> рецепторов серотонином. Использовали клетки НЕК 293 (клетки почки человеческого эмбриона) с искусственно экспрессированным рецептором 5-HT<sub>6</sub>, активация которого серотонином приводит к повышению концентрации внутриклеточного цАМФ. Содержание внутриклеточного цАМФ определяли с помощью реагентного набора LANCE cAMP (PerkinElmer) по методике, описанной производителем набора [[http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN\\_LANCEcAMP384KitUser.pdf](http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN_LANCEcAMP384KitUser.pdf)].

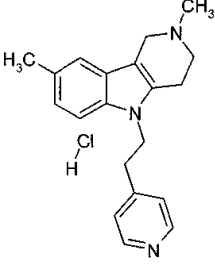
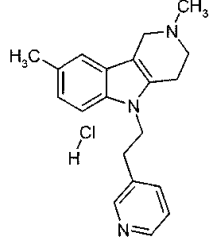
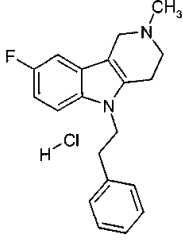
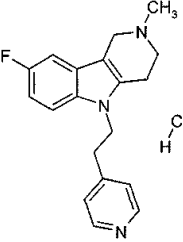
Эффективность соединений оценивали по их способности снижать содержание внутриклеточного цАМФ, индуцированного серотонином, фиг. 1. Значения  $IC_{50}$  для некоторых соединений общей формулы 1 представлены в табл. 4.

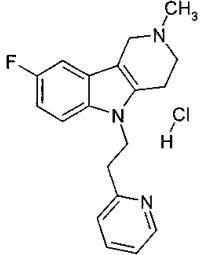
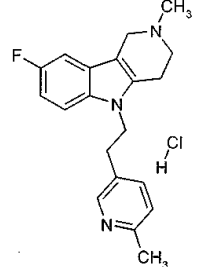
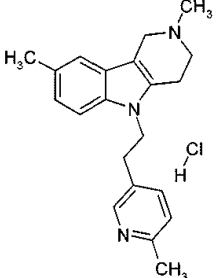
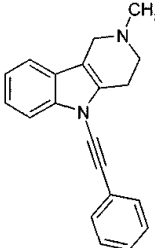
Таблица 4  
Способность соединений общей формулы 1 препятствовать  
активации 5-HT<sub>6</sub> рецепторов серонином

№ соед.	Формула	IC <sub>50</sub> , μM
1.1(1)		7,2
1.1(2)		3,79
1.1(3)		26,7
1.1(4)		>30
1.1(5)		45,9
1.1.1(1)		14,6
1.1.1(2)		>30

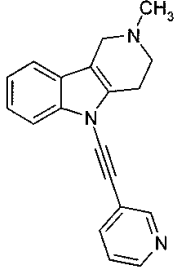
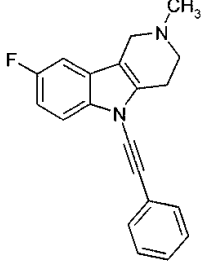
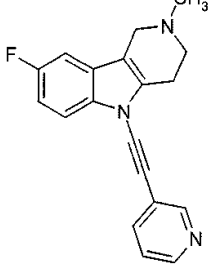
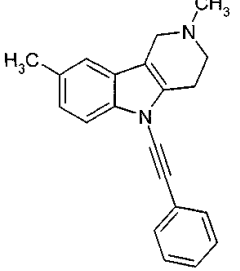
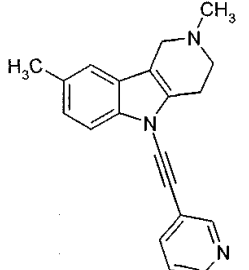
1.1.1(3)		0,172
1.1.1(4)		2,13
1.1.3(1)		4,94
1.1.3(2)		6,16
1.1.3(3)		25,3

1.1.3(4)		4,84
1.1.3(5)		>30
1.2(1)HCl		1,10
1.2.1(1)HCl		0,303

1.2.1(2)HCl		0,43
1.2.1(3)HCl		1,15
1.2.1(7)HCl		1,99
1.2.1(8)HCl		12.0

1.2.1(10)HCl		24,8
1.2.1(11)HCl		51,6
1.2.1(5)HCl Димебон		4,4
1.3(1)		4,09



1.3(3)		>30
1.3.1(1)		5,77
1.3.1(3)		>30
1.3.1(5)		8,71
1.3.1(7)		>30

Как видно из табл. 4, соединения общей формулы 1 являются эффективными антагонистами серотониновых 5-HT<sub>6</sub> рецепторов, что свидетельствует о возможности их использования для лечения БА и других когнитивных заболеваний.

Пример 7. Ноотропное действие (улучшение памяти, нарушенной скополамином) антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl и 1.2.1(5)HCl в тесте "Пассивное избегание мышей в челночной камере".

Использовалась челночная камера (Ugo Basile, Италия), которая состояла из двух отсеков. Все стенки одного из отсеков были непрозрачными, а второй отсек имел прозрачную крышку. Отсеки соединялись отверстием, которое могло закрываться вертикальной дверцей. Пол состоял из поперечных металлических прутьев, на которые могли подаваться импульсы постоянного тока. Эксперименты проведены на взрослых самцах мышей линии BALB/c весом 20-24 г.

В первый день опыта за 30 мин до обучения мышам внутрибрюшинно вводили физиологический раствор, скополамин (0,3 мг/кг) или скополамин в сочетании с антагонистом 5-HT<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl или 1.2.1(5)HCl. В каждой группе использовалось не менее 8 животных. Живот-

ных помещали в светлый отсек и регистрировали латентный период первого захода в темную камеру. При этом дверцу между отсеками закрывали, и животное в течение 3 с получало наказание током 0,6 мА. После этого животное возвращали в жилую клетку. Через 22-24 ч животное вновь помещали в светлый отсек челночной камеры и регистрировали латентный период первого захода в темный отсек, общее время пребывания в светлом отсеке и число заходов в темный отсек. Продолжительность наблюдения составляла 5 мин.

Эксперимент проводили в светлое время суток в изолированном лабораторном помещении с использованием "белого шума" интенсивностью около 70 дБ над порогом слышимости человека.

Скополамин вызывает нарушение обучения (памяти), которое выражается в виде увеличения латентного периода 1-го захода в темный отсек, увеличения времени пребывания в светлом отсеке и уменьшения числа заходов в темный отсек.

Способность антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов улучшать обучение, нарушенное скополамином, рассматривается как свидетельство наличия у них ноотропного действия.

Полученные результаты (фиг. 2-4) свидетельствуют о способности антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(2)HCl, 1.2.1(4)HCl и 1.2.1(5)HCl оказывать ноотропное действие, которое наиболее выражено у антагонистов 1.2.1(2)HCl и 1.2.1(4)HCl.

Пример 8. Ноотропное действие (улучшение памяти, нарушенной скополамином или МК-801) антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl в тесте "Пассивное избегание мышей в челночной камере".

Эксперимент проводили, как в примере 7. В первый день опыта за 30 мин до обучения мышам внутрибрюшинно вводили физиологический раствор скополамина (0,3 мг/кг) или МК-801 (0,1 мг/кг). Параллельно независимым группам мышей до обучения внутрибрюшинно вводили физиологический раствор скополамина в сочетании с антагонистом 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(1)HCl, 1.2.1(5)HCl, а также скополамин в сочетании с контрольными антагонистом 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов SB-742457 (1 мг/кг, за 15 мин до обучения) и PRX-07034 (10 мг/кг, за 30 мин до обучения).

Полученные результаты (фиг. 5-10) свидетельствуют о способности антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl оказывать ноотропное действие, которое наиболее выражено у антагонистов 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl, причем антагонист 1.2.1(1)HCl в данном тесте оказался наиболее активным, а контрольный антагонист SB-742457 - не активным.

Пример 9. Ноотропное действие (улучшение памяти, нарушенной скополамином) антагонистов 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl в тесте "Обучение мышей в водном лабиринте Морриса".

Использовался круглый бассейн диаметром 100 см с высотой бортика 30 см, который заполнялся водой при температуре 20-22°C. В бассейн помещалась круглая керамическая платформа высотой 14 см. Поведение животных регистрировали с помощью автоматизированной компьютерной видеосистемы в сочетании с программой анализа передвижений Any-maze (Stoelting Co., США).

Эксперименты проведены на взрослых самцах мышей линии BALB/c весом 20-24 г. До начала экспериментов проводили отбор мышей, пригодных для обучения. Для этого платформу располагали на 1 см выше уровня воды. Животное на 20 с помещали на платформу. Затем мышь опускали в воду на противоположной стороне бассейна и позволяли ей найти платформу и взобраться на нее в течение 60 с, где ее оставляли на 20 с. После этого мышь повторно опускали в воду на противоположной стороне бассейна и позволяли ей искать платформу. Если мышь не могла самостоятельно найти платформу в течение 60 с, экспериментатор помогал ей переместиться к платформе и взобраться на нее. Если мыши не могли самостоятельно найти платформу в двух попытках подряд, то такие животные исключались из опыта.

В течение 2-х последующих дней платформа располагалась на 0,5 см ниже уровня воды. Ежедневно мышам предоставляли по 4 попытки найти платформу в течение 60 с. Интервал между попытками составлял 20 с, в течение которого они находились на платформе. Каждый день перед первой попыткой мышь на 20 с помещали на платформу. Регистрировали время, прошедшее от момента пуска животного в воду до влезания на платформу. Животных опускали в воду в 2-х различных точках на половине бассейна, противоположной по отношению к платформе. В каждый из данных двух дней опыта, за 35-40 мин до начала обучения мышам внутрибрюшинно вводили скополамин (0,6 мг/кг), скополамин в сочетании с такрином (3 мг/кг), скополамин в сочетании с антагонистом 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(5)HCl (0,1 мг/кг) или скополамин в сочетании с антагонистом 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl (1 мг/кг).

Животные контрольной группы получали инъекцию физиологического раствора. В каждой группе использовалось не менее 8 животных.

На 3-й день платформа отсутствовала, и животных однократно помещали в бассейн на 60 с. Регистрировали время, в течение которого мышь находилась в квадранте, где в предыдущие дни располагалась платформа, которое служило показателем эффективности обучения, проводившегося в предыдущие 2 дня.

Животные контрольной группы демонстрировали успешное обучение в первые 2 дня опыта, которое подтверждалось их достаточно длительным пребыванием на 3-й день опыта в области расположения платформы. Скополамин в дозе 0,6 мг/кг полностью нарушал обучение в описанных выше условиях

опыта, что подтверждалось относительно незначительным временем пребывания мышей в области, где раньше располагалась платформа. Такрин (3 мг/кг) и антагонисты 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl вызвали статистически значимое улучшение обучения (фиг. 11, 12).

Пример 10. Ноотропное действие (улучшение памяти, нарушенной скополамином) антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl в тесте "Распознавание мышами новых объектов на фоне действия скополамина и МК-801".

Эксперименты проводили в закрытом крестообразном лабиринте, который состоял из 4 периферийных рукавов, соединенных с центральной камерой отверстием размером 7×7 см. Лабиринт был сделан из черной пластмассы и все его отделения имели размеры 14×14×14 см. Верхняя крышка лабиринта была прозрачной.

Мышь помещали в центральный отсек и позволяли обследовать обстановку. Критерием захода в отсек было нахождение всех 4-х лап животного в данном отделении лабиринта. Тест заканчивался, когда животное завершало 12 переходов из отсека в отсек (13 визитов в отсеки). Пол лабиринта очищали после каждого животного.

С каждой мышью тест проводили дважды с интервалом 1 ч.

Во время 1-го теста в каждом рукаве лабиринта находилась круглая пластмассовая чашка диаметром 7 см и высотой 3 см. Во время 2-го теста в каждом из двух противоположных рукавов вместо чашки присутствовала стеклянная коническая колба высотой 7 см и диаметром дна 4 см. Регистрировали время пребывания в каждом из рукавов лабиринта и вычисляли индекс распознавания новых объектов как отношение продолжительности пребывания в рукавах с колбой к продолжительности пребывания во всех рукавах лабиринта. При отсутствии предпочтения рукавов с новыми объектами индекс распознавания составляет около 0,5.

Появление новых объектов вызывает у мышей увеличение продолжительности пребывания в этих рукавах, что выражается в увеличении индекса распознавания. Скополамин (1 мг/кг) и МК-801 (0,2 мг/кг) вызывают нарушение обучения (памяти), которое выражается в виде уменьшения индекса распознавания. Способность антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl улучшать распознавание новых объектов, нарушенное скополамином, рассматривается как свидетельство наличия у них ноотропного действия.

Полученные результаты свидетельствуют о способности мемантина, SB-742457, 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl оказывать ноотропное действие, которое наиболее выражено у антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl (фиг. 13-14).

Пример 11. Антидепрессантное действие антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl в тесте "Поведение мышей в тесте вынужденного плавания Порсолта".

Использовался аппарат, представляющий собой пластмассовый сосуд, заполненный водой при температуре 20-22°C до высоты 18 см. Эксперименты проведены на взрослых самцах мышей линии BALB/c весом 20-24 г. Животное помещали в воду и в течение 15 мин регистрировали продолжительность неподвижного зависания в воде - так называемое поведение "отчаяния", считающегося мерой депрессивно-подобного состояния. Для анализа используют последние 5 мин теста. В экспериментах использовалось автоматизированное распознавание движений с помощью видеосистемы и программы Any-maze. При действии антидепрессантов данный показатель уменьшается (фиг. 15, 16).

Пример 12. Антидепрессантное действие антагониста 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl в тесте "Поведение в тесте подвешивания за хвост мышей".

Эксперименты проведены на взрослых самцах мышей линии BALB/c весом 20-24 г. В тесте мышей подвешивают за хвост липкой лентой на штативе над горизонтальной поверхностью на высоте 40 см и в течение 3 мин регистрируют общую продолжительность эпизодов полной неподвижности, считающегося мерой депрессивно-подобного состояния. В экспериментах используется автоматизированное распознавание движений с помощью видеосистемы и программы Any-maze. При действии антидепрессантов данный показатель уменьшается (фиг. 17-18).

Пример 13. Анксиолитическое (транквилизирующее) действие антагонистов 5-HT<sub>6</sub> рецепторов формулы 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl в тесте "Поведение мышей в приподнятом крестообразном лабиринте".

Длина рукавов лабиринта составляет 30 см, ширина 5 см, высота стенок 15 см. Два противоположных рукава закрыты с боков и торцов прозрачными стенками; два других освещены и открыты. Мышь помещали в центр лабиринта, в течение 5 мин регистрировали число заходов в открытые и закрытые рукава и время, проведенное животными в открытых и закрытых рукавах. По этим данным вычисляли индексы предпочтения открытых рукавов как отношение числа заходов в открытые рукава, а также времени пребывания в открытых рукавах, к общему числу заходов во все рукава и времени пребывания в них. В норме животные избегают открытых рукавов (индекс их предпочтения составляет 0,2-0,3). Вещества с анксиолитической активностью (транквилизирующей активностью) увеличивают этот показатель до 0,5-0,6 и более, а также уменьшают число дефекаций, не изменяя общую двигательную активность (общее число заходов в рукава).

Полученные результаты (фиг. 19-21) свидетельствуют о том, что Буспирон, 1.2.1(1)HCl и 1.2.1(5)HCl проявляют анксиолитическую (транквилизирующую) активность, при этом наибольшую активность проявляет 1.2.1(1)HCl.

Пример 14. Получение лекарственного средства в форме таблеток.

Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг гидрохлорида 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола 1.2.1(2) и спрессовывают в брусок. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетуют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая. Согласно изобретению аналогичным образом получают лекарственные средства в виде таблеток, содержащие в качестве биологически активного ингредиента другие замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1.

Пример 15. Получение лекарственного средства в форме капсул.

Тщательно смешивают гидрохлорид 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола 1.2.1(2) с порошком лактозы в соотношении 2:1. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 300 мг в желатиновые капсулы подходящего размера.

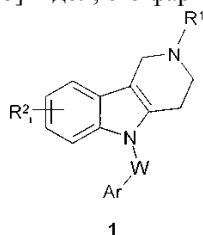
Пример 16. Получение лекарственного средства в форме инъекционных композиций для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций. Смешивают 500 мг гидрохлорида 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола 1.2.1(2) с 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропиленгликоля и 100 мл инъекционной воды. Полученный раствор фильтруют и помещают по 1 мл в ампулы, которые запаивают и стерилизуют в автоклаве.

### Промышленная применимость

Изобретение может быть использовано в медицине, ветеринарии, биохимии.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения общей формулы 1 в качестве антагониста 5-HT<sub>6</sub> серотониновых рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках, представляющего собой замещенный 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол, его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат



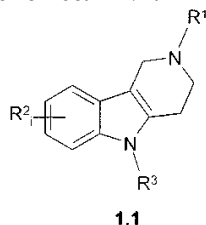
где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где заместитель выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или фенила;

R<sub>i</sub><sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, CF<sub>3</sub>;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, замещенной аминогруппой, трифторметилом, или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле;

W представляет собой этильную группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, винильную группу -CH=CH- или этинильную группу -C≡C-.

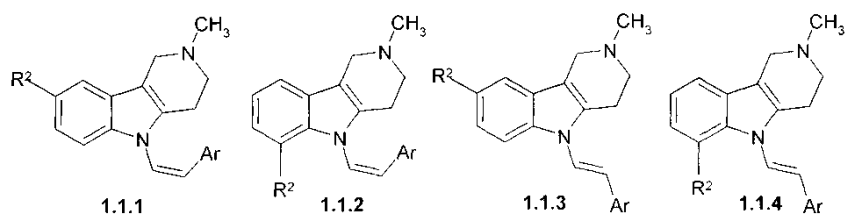
2. Применение по п.1 замещенного 5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



где R<sup>1</sup> и R<sub>i</sub><sup>2</sup> имеют вышеуказанное значение;

R<sup>3</sup> представляет собой группу CH=CH-Ag, в которой Ag имеет вышеуказанное значение.

3. Применение по п.2 замещенного цис-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенного транс-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индола общей формулы 1.1.3, 1.1.4, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



где  $R^2$  представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;

Ar представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил.

4. Применение соединения по п.2, представляющего собой

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(1),

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(2),

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(3),

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(4),

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(5),

цис-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1(6),

цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(1),

транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(1),

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.3(2),

цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(2),

транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.3(3),

цис-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(3),

транс-2,8-диметил-5-[2-фенилвинил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(4),

цис-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(4),

транс-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(5),

цис-2-бензил-8-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(5),

транс-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(6),

цис-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.1(6),

транс-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.3(7),

цис-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(7),

транс-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]

индол 1.1.3(8),

цис-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.1.1(8),

цис-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

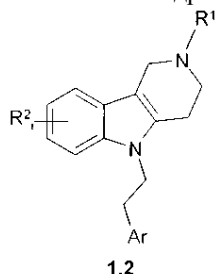
1.1.1(9) или

транс-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.1.3(9),

соответствующие нижеуказанным формулам, или

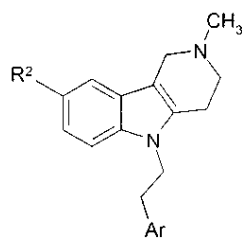
их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

5. Применение по п.1 замещенного 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.2, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата

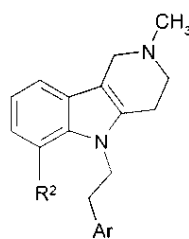


где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

6. Применение по п.5 замещенного 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.2.1, 1.2.2, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



1.2.1



1.2.2

где  $R^2$  представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ;

Ar имеет вышеуказанное значение.

7. Применение соединения по п.5, представляющего собой

2-метил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(1),

2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(2),

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(3),

2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(4),

2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(5),

2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2(6),

2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(1),

2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(2),

2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(3),

2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(4),

(2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(5),

2,8-диметил-5-[2-(пирозин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(6),

2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(7),

2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(8),

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(9),

2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(10),

2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.2.1(11),

2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.1(12),

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.2.1(13),

2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.2(1),

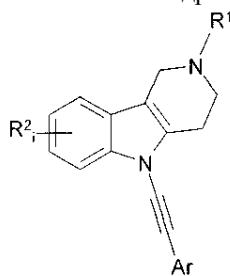
2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.2.2(2) или

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол

1.2.2(3), соответствующие нижеуказанным формулам, или

их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

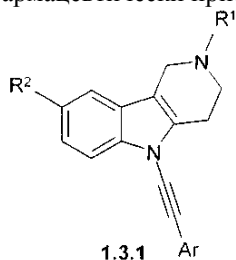
8. Применение по п.1 замещенного 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.3, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



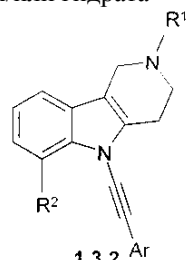
1.3

где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

9. Применение по п.8 замещенного 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1.3.1, 1.3.2, его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата



1.3.1



1.3.2

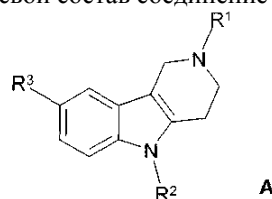
где  $R^2$  представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ;

$R^1$  и Ag имеют вышеуказанные значения.

10. Применение соединения по п.8, представляющего собой

- 2-метил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(1),  
 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(2),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(3),  
 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(4),  
 2-метил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3(5),  
 2-метил-5-фенилэтинил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(1),  
 2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(2),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(3),  
 2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(4),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.2(1),  
 2,8-диметил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(5),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(6),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(7),  
 2,8-диметил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(8),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(9),  
 2-метил-5-(4-метоксифенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(10),  
 2-метил-5-(4-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(11),  
 2-метил-5-(3-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(12),  
 2-метил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(13),  
 2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(14),  
 2,8-диметил-5-(4-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(15),  
 2,8-диметил-5-(3-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(16),  
 2,8-диметил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(17),  
 2,8-диметил-5-(3-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(18),  
 2,8-диметил-5-(2-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(19),  
 2,8-диметил-5-(2-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(20),  
 2,8-диметил-5-(4-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(21),  
 2,8-диметил-5-(4-диметиламинофенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(22),  
 2,8-диметил-5-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(23) или  
 2,8-диметил-5-(2-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол 1.3.1(24) либо  
 их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

11. Фармацевтическая композиция, включающая в эффективном количестве соединение по любому из пп.1-10, являющееся антагонистом серотониновых  $5-HT_6$  рецепторов и одновременно регулирующее гомеостаз ионов кальция в клетках, для получения различных лекарственных форм, исключая фармацевтическую композицию, включающую в свой состав соединение общей формулы А



где  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $PhCH_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $6-CH_3-3-Pr-(CH_2)_2$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $CH_3$ , Br.

12. Способ получения фармацевтической композиции по п.11 смешением эффективного количества по крайней мере одного замещенного 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола общей формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата по любому из пп.1-10, обладающего свойством антагониста серотониновых  $5-HT_6$  рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках, с инертными наполнителями и/или растворителями.

13. Лекарственное средство в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения когнитивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми  $5-HT_6$  рецепторами и избыточным внутриклеточным содержанием ионов  $Ca^{+2}$ , включающее антагонист общей формулы 1 по любому из пп.1-10 или фармацевтическую композицию по п.11 в эффективном количестве, исключая лекарственное средство для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Гантингтона и профилактики преждевре-

менного старения, включающее в свой состав соединение общей формулы А.

14. Лекарственное средство по п.13 для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Гантингтона.

15. Лекарственное средство по п.13, включающее 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.2.1(1) в качестве антагониста серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

16. Лекарственное средство в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения психических расстройств и шизофрении, включающее антагонист серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующей гомеостаз ионов кальция в клетках, общей формулы 1 по любому из пп.1-10 или фармацевтическую композицию по п.11 в эффективном количестве, исключая лекарственное средство для лечения шизофрении, включающее соединение общей формулы А.

17. Лекарственное средство по п.16, включающее 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.2.1(1) в качестве антагониста серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

18. Лекарственное средство по п.16, включающее 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.2.1(5) в качестве антагониста серотониновых 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, одновременно регулирующего гомеостаз ионов кальция в клетках.

19. Лекарственное средство (антидепрессант) по любому из пп.13, 16 для профилактики и лечения депрессий.

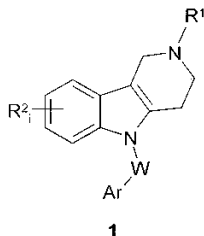
20. Лекарственное средство (анксиолитик или транквилизатор) по любому из пп.13, 16 для профилактики и лечения тревожных расстройств.

21. Лекарственное средство (ноотропик) по любому из пп.13, 16 для улучшения умственных способностей.

22. Лекарственное средство по любому из пп.13, 16 для профилактики и лечения ожирения.

23. Способ профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами и избыточным внутриклеточным содержанием ионов Ca<sup>+2</sup> у животных и людей, заключающийся во введении лекарственного средства по любому из пп.13-22 в эффективном количестве.

24. Замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где заместитель выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или фенила;

R<sup>2</sup><sub>i</sub> представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, выбранных из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, CF<sub>3</sub>;

Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, замещенной аминогруппой, трифторметилом, или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле;

W представляет собой этильную группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, винильную группу -CH=CH- или этинильную группу -C≡C-;

исключая 2-метил-5-фенетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-пропил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-бутил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-пропил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-бутил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-метил-5-хлор-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2-метил-8-хлор-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2,7-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2,6-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

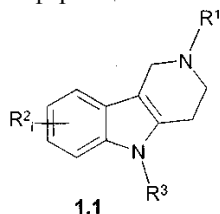
2,7,8-триметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

2,8,9-триметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,

8-хлор-2-фенетил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол,



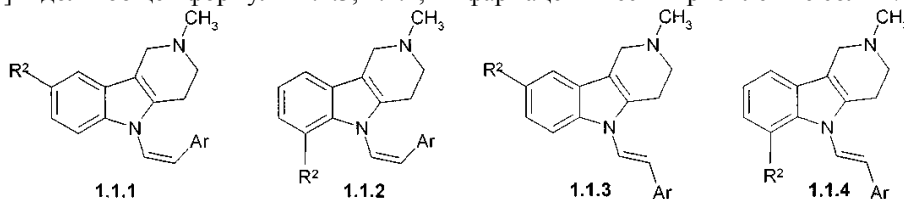
- 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-метил-8-трифторметил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-метил-8-карбокси-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-метил-8-этилоксикарбонил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 8-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-алкил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы,  
 2-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-алкил-8-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы,  
 2-бензил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-бензил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-бензил-8-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,7-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 7-хлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 7-трифторметил-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 8-бром-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 8-хлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 8-трифторметил-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,6-диметил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,7,8-триметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 7,8-дихлор-2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,8-диметил-7-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,7-диметил-8-хлор-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2,8,9-триметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол,  
 2-метил-8-хлор-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол и  
 2-метил-5-[2-(2-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол или  
 их фармацевтически приемлемые соли.
25. Соединения по п.24, представляющие собой замещенные 5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup><sub>1</sub> имеют вышеуказанное значение;

R<sup>3</sup> представляет собой группу CH=CH-Ag, в которой Ag имеет вышеуказанное значение.

26. Соединения по п.25, представляющие собой замещенные цис-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1.1, 1.1.2 и замещенные транс-5-винил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.1.3, 1.1.4, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



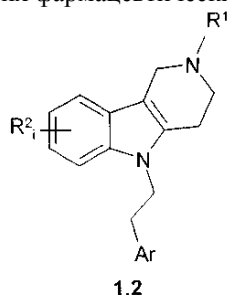
где R<sup>2</sup> представляет собой H, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;

Ag имеет вышеуказанное значение.

27. Соединения по п.26, представляющие собой

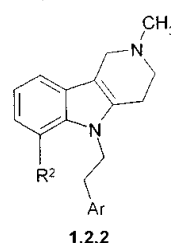
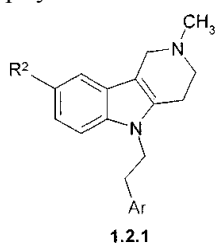
цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(1),  
 транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(2),  
 транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(3),  
 цис-2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(4),  
 транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(5),  
 цис-2-трет-бутил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1(6),  
 цис-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(1),  
 транс-2-метил-5-(2-фенилвинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(1),

- транс-2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(2),  
 цис-2-метил-5-[2-(пиридин-1-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(2),  
 транс-2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(3),  
 цис-2,8-диметил-5-(2-фенилвинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(3),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-фенилвинил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(4),  
 цис-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-3-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(4),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(пиридин-4-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(5),  
 цис-2-бензил-8-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(5),  
 транс-2-метил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(6),  
 цис-2-метил-5-[2-(3-фторфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(6),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(7),  
 цис-2,8-диметил-5-[2-(3-трифторметилфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(7),  
 транс-2-метил-5-[2-(4-трифторметилфенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(8),  
 цис-2-метил-5-[2-(4-метоксифенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(8),  
 цис-2-метил-5-[2-(4-диметиламинофенил)винил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.1(9),  
 транс-2,8-диметил-5-[2-(4-фторфенил)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.1.3(9) или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.
28. Соединения по п.24, представляющие собой замещенные 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

29. Соединения по п.28, представляющие собой замещенные 5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.2.1 и 1.2.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где  $R^2$  представляет собой H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;

Ar имеет вышеуказанное значение.

30. Соединения по п.29, представляющие собой замещенные  
 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(1),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(4),  
 2,8-диметил-5-[2-(пиразин-2-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(6),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(7),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-4-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(8),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(9),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(10),  
 2-метил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(11),  
 2-метил-5-(2-фенилэтил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.2.1(12),  
 2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол

1.2.1(13),

2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.2.2(1),

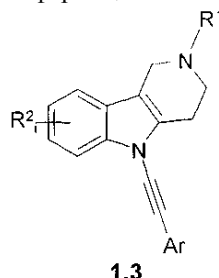
2-метил-5-(2-фенилэтил)-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.2.2(2),

2-метил-5-[2-(пиридин-3-ил)этил]-6-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол

1.2.2(3),

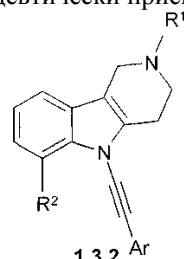
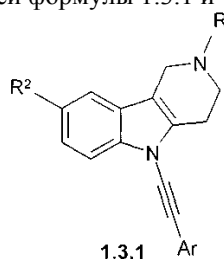
их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

31. Соединения по п.24, представляющие собой замещенные 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1.3, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где R¹, R² и Ar имеют вышеуказанные значения.

32. Соединения по п.31, представляющие собой замещенные 5-этинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индолы общей формулы 1.3.1 и 1.3.2, их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты



где R² представляет собой H, F, CH₃, CF₃;

R¹ и Ar имеют вышеуказанные значения.

33. Соединения по п.32, представляющие собой

2-метил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3(1),

2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3(2),

2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3(3),

2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3(4),

2-метил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3(5),

2-метил-5-фенилэтинил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(1),

2-метил-5-(пиридин-2-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(2),

2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(3),

2-метил-5-(пиридин-4-илэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(4),

2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.2(1),

2,8-диметил-5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(5),

2,8-диметил-5-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(6),

2,8-диметил-5-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(7),

2,8-диметил-5-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(8),

2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол

1.3.1(9),

2-метил-5-(4-метоксифенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(10),

2-метил-5-(4-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(11),

2-метил-5-(3-фторфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(12),

2-метил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол

1.3.1(13),

2-метил-5-(пиридин-3-илэтинил)-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол

1.3.1(14),

2,8-диметил-5-(4-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(15),

2,8-диметил-5-(3-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(16),

2,8-диметил-5-(4-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(17),

2,8-диметил-5-(3-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(18),

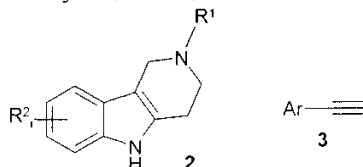
2,8-диметил-5-(2-трифторметилфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(19),

2,8-диметил-5-(2-фторфенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(20),

2,8-диметил-5-(4-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-б]индол 1.3.1(21),

2,8-диметил-5-(4-диметиламинофенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(22),  
2,8-диметил-5-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(23),  
2,8-диметил-5-(2-метоксифенилэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол 1.3.1(24) или  
их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.

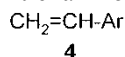
34. Способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов по любому из пп.24, 25-27 взаимодействием 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 2 с соответствующими ацетиленами общей формулы 3



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Ar имеют вышеуказанные значения.

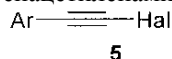
35. Способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов по любому из пп.24, 28-30 гидрированием замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)винил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 1.1.

36. Способ получения замещенных 5-[2-фенил(или гетероцикл)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов по любому из пп.24, 28-30 взаимодействием 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 2 с замещенными этиленами общей формулы 4



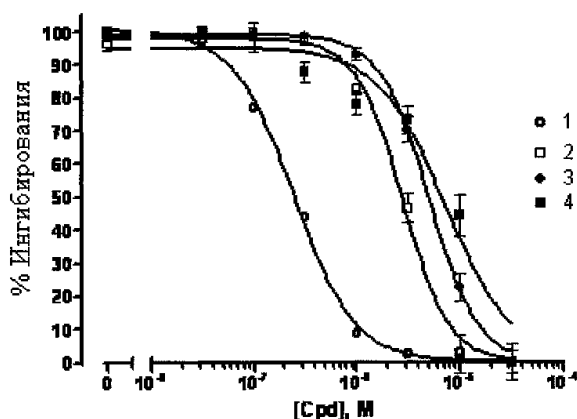
где Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, замещенной аминогруппой, трифторметилом, или возможно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле.

37. Способ получения 5-[2-фенил(или гетероцикл)ацетиленил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов по любому из пп.24, 31-33, заключающийся во взаимодействии 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индолов общей формулы 2 с галогенацетиленами общей формулы 5

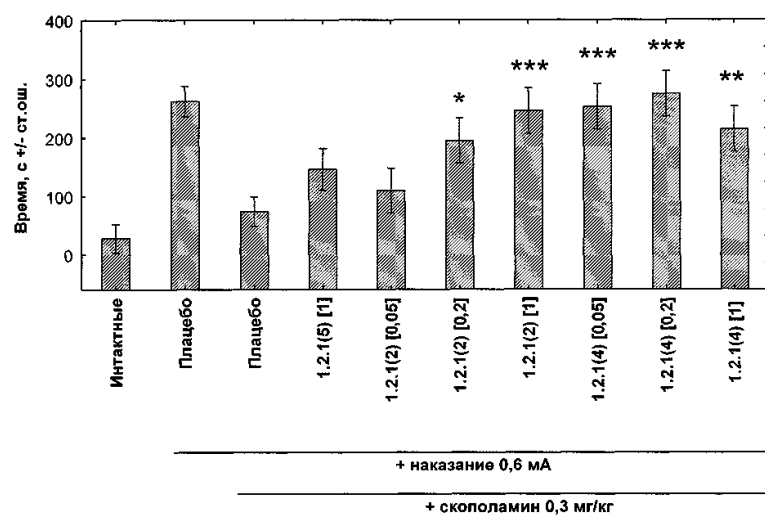


где Hal означает Cl, Br или I;

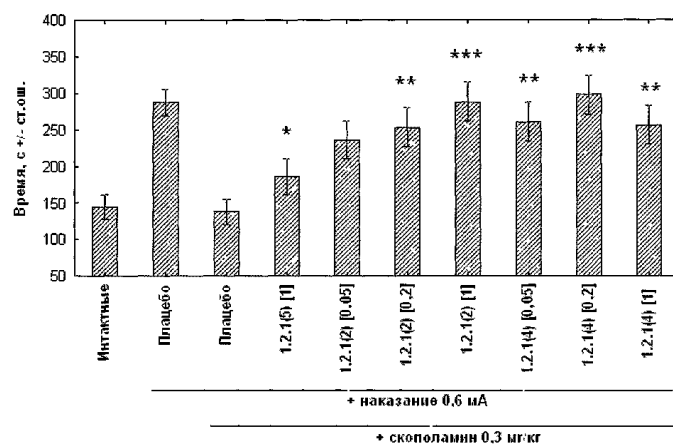
Ar представляет собой фенил или фенил, замещенный галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси, замещенной аминогруппой, трифторметилом, или возможно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкилом ароматический 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота в цикле.



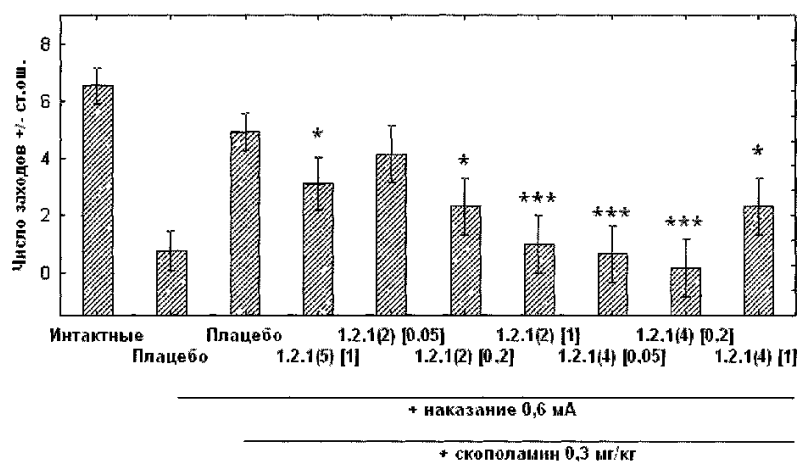
Фиг. 1



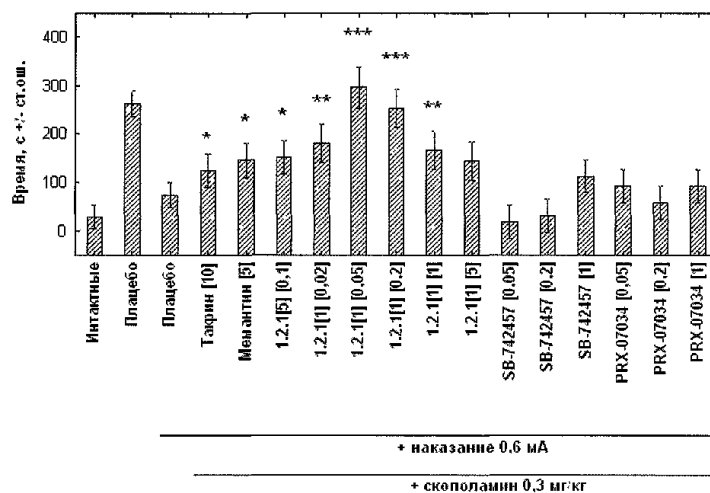
Фиг. 2



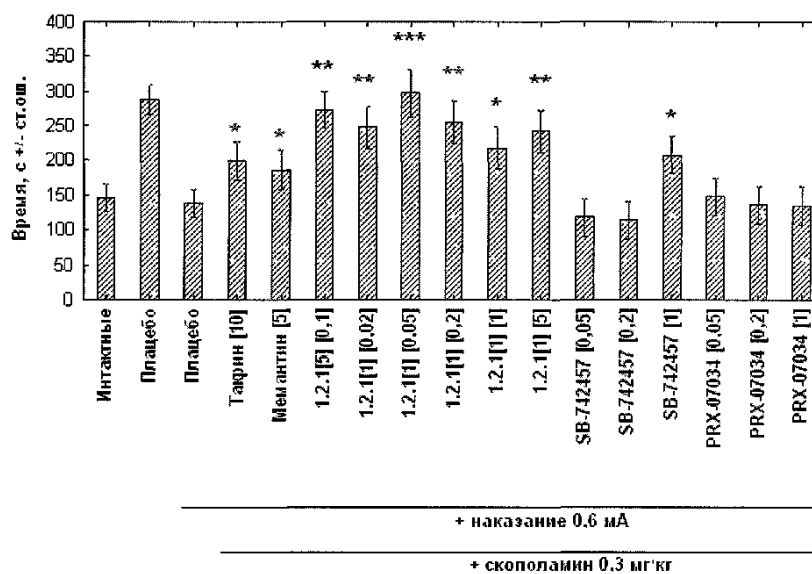
Фиг. 3



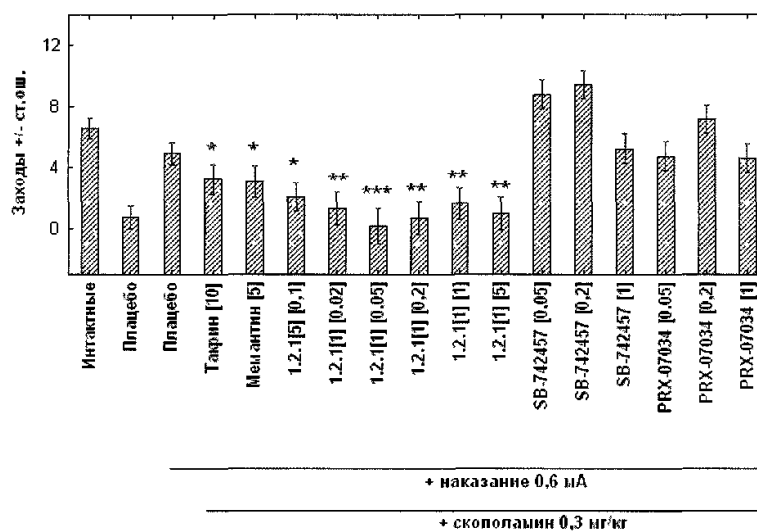
Фиг. 4



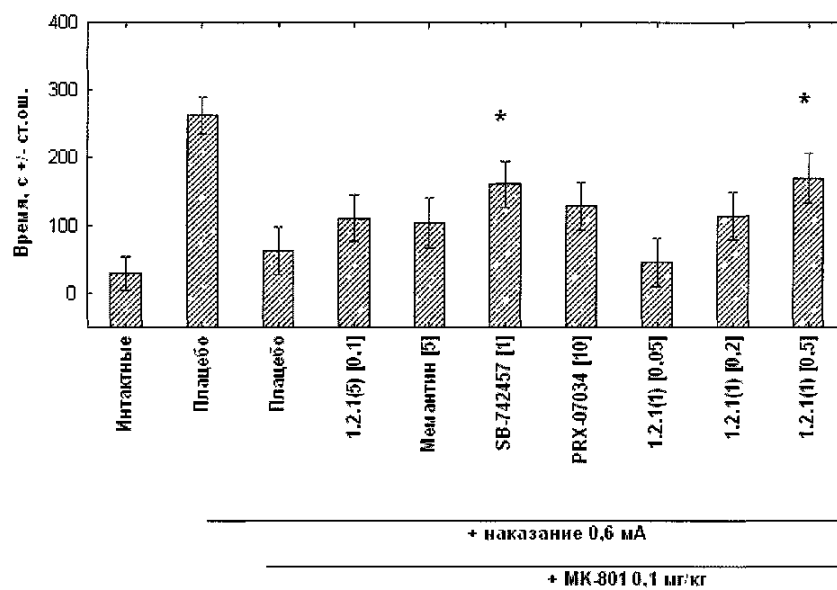
ФИГ. 5



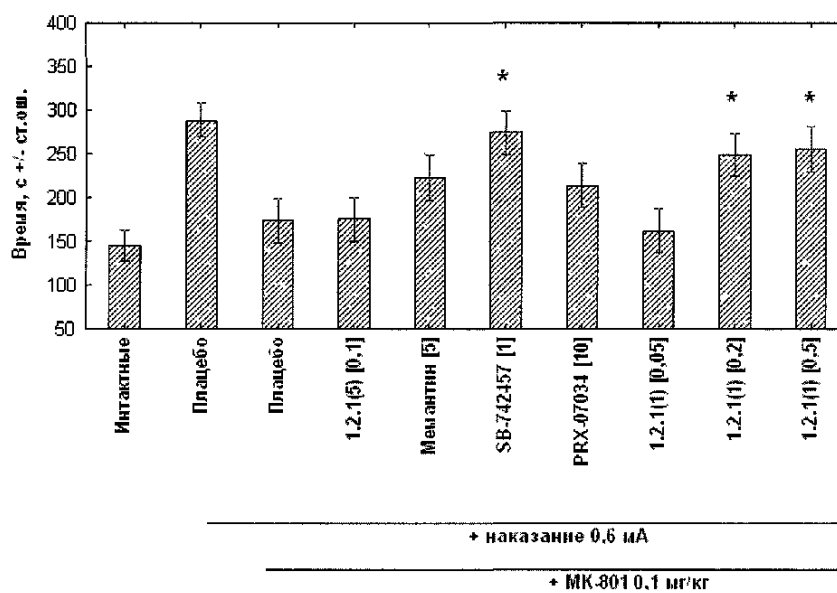
ФИГ. 6



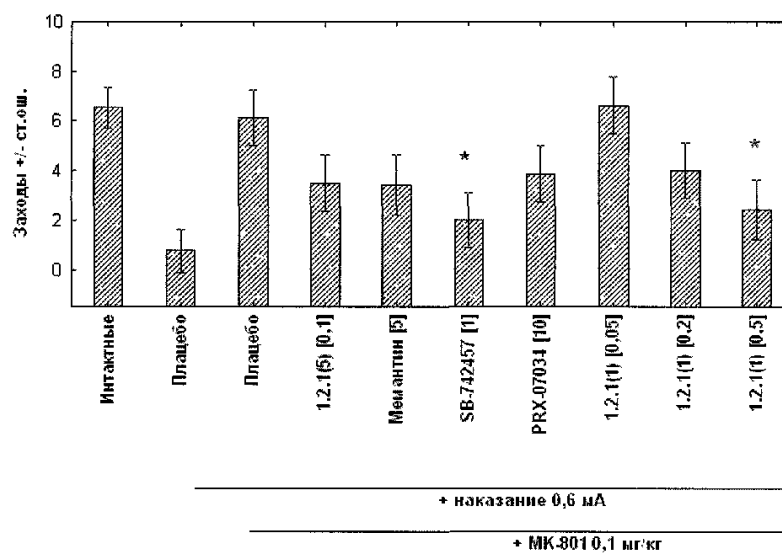
ФИГ. 7



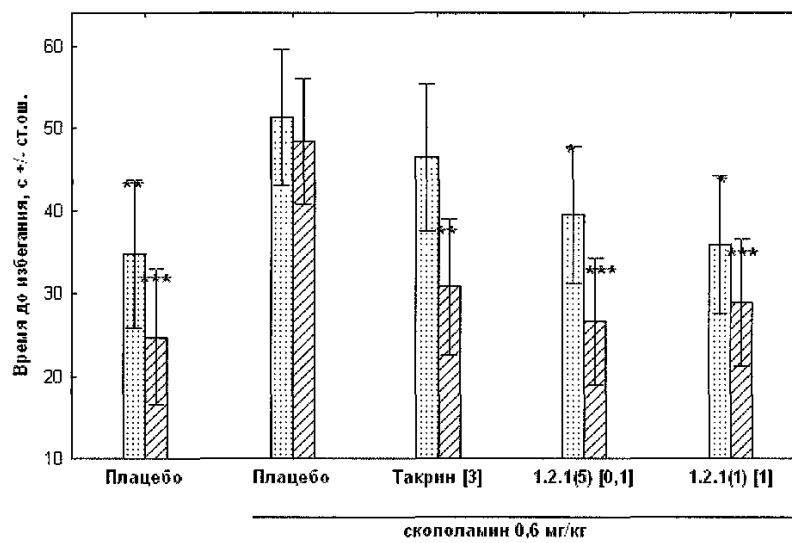
Фиг. 8



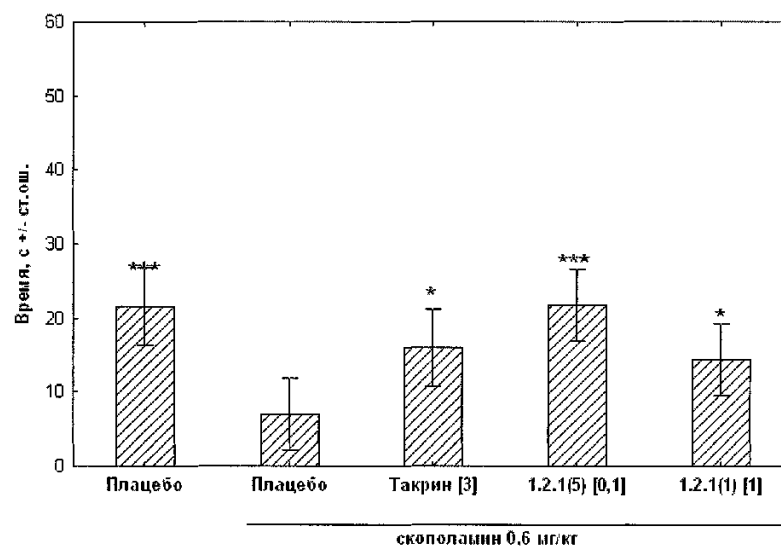
Фиг. 9



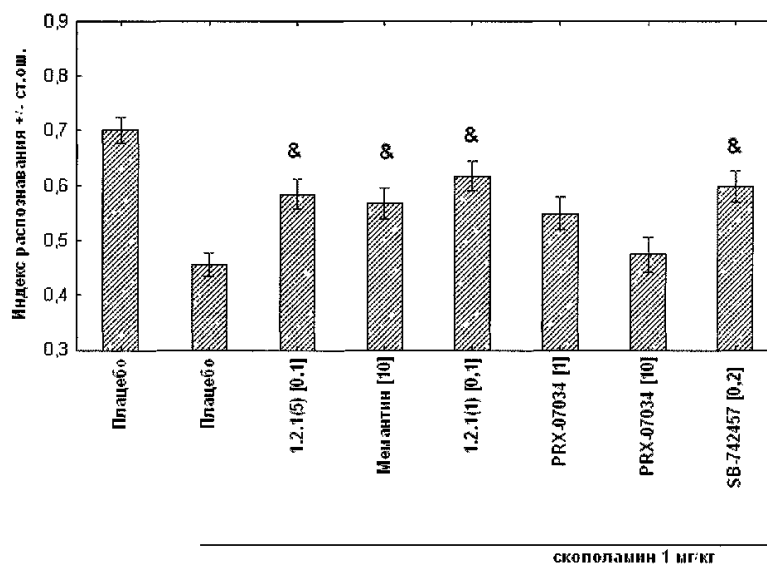
Фиг. 10



Фиг. 11

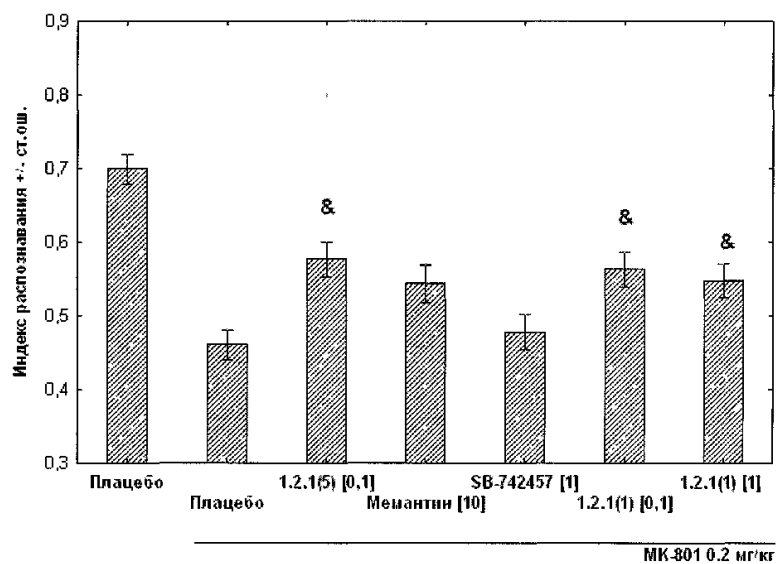


Фиг. 12

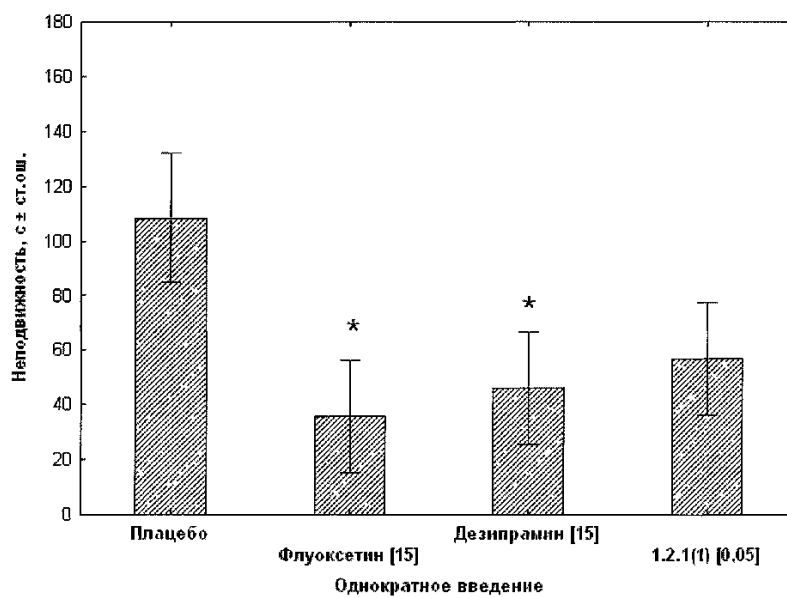


Фиг. 13

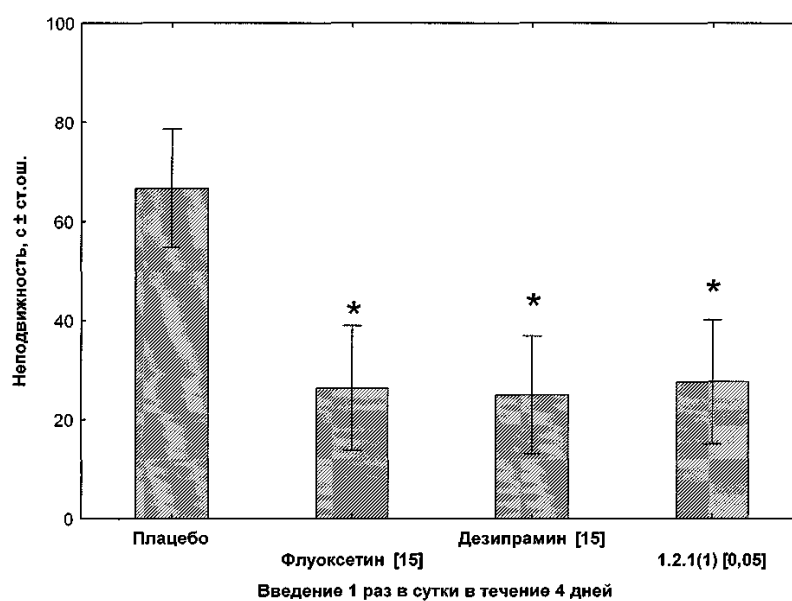




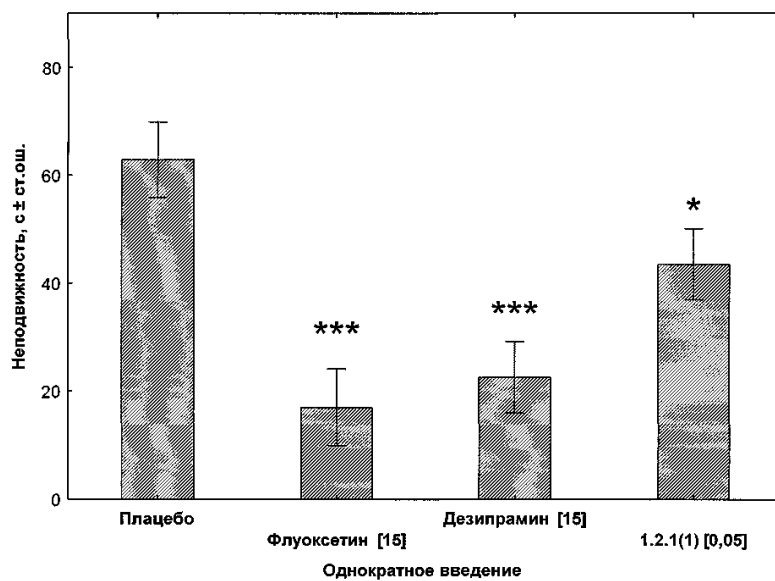
Фиг. 14



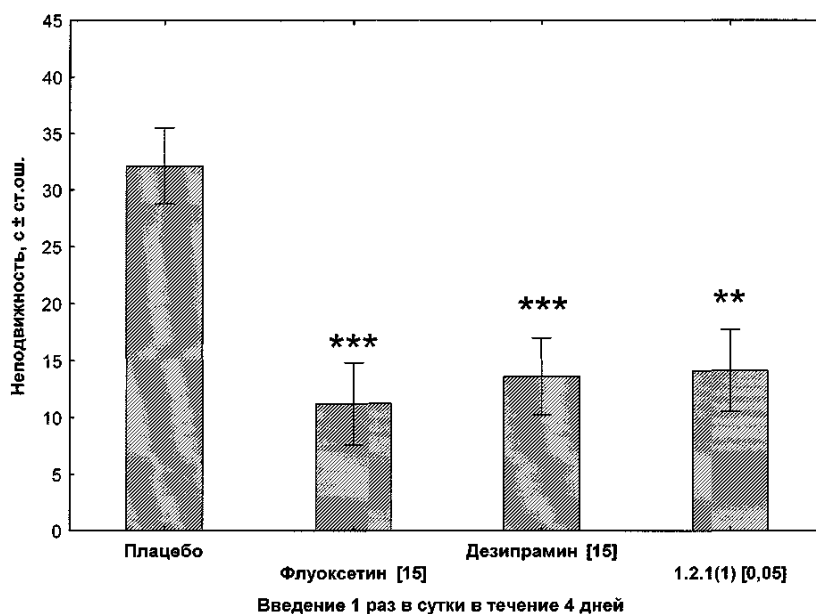
Фиг. 15



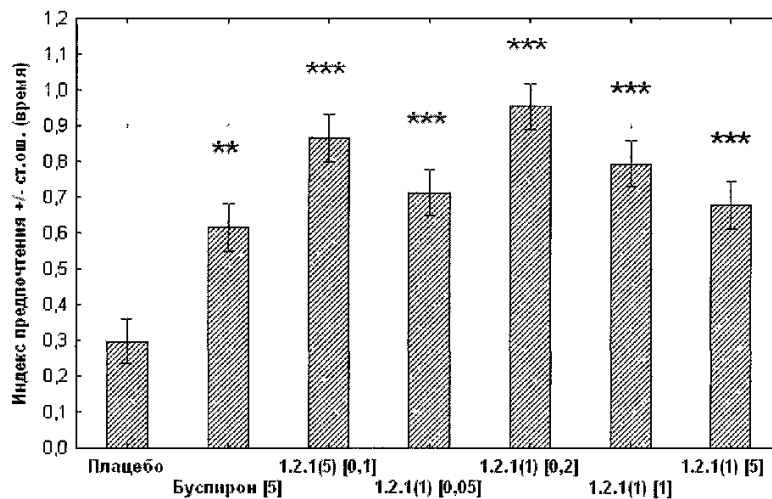
Фиг. 16



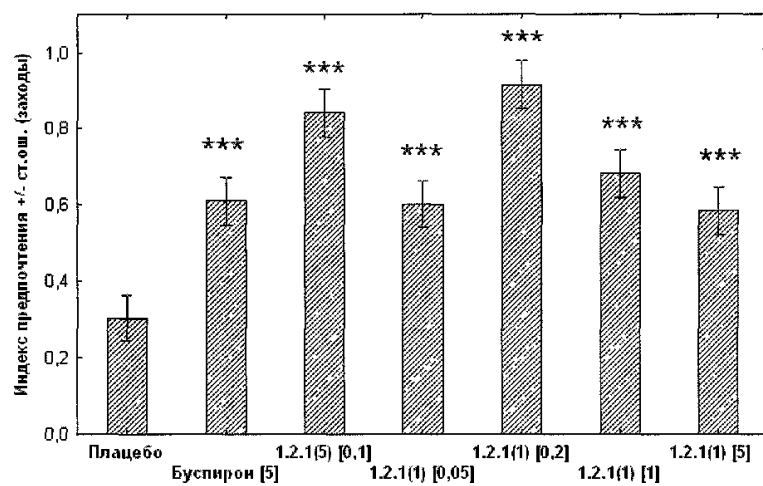
Фиг. 17



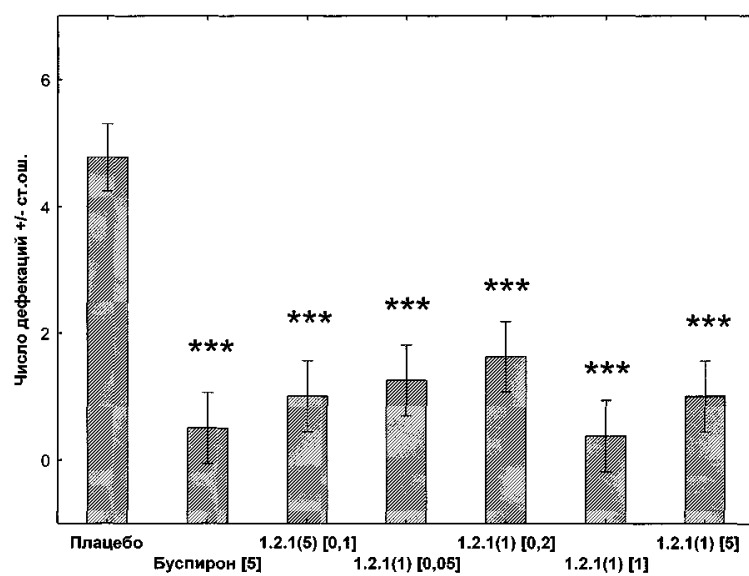
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21

