

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034446**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.10

(21) Номер заявки
201792356

(22) Дата подачи заявки
2016.04.26

(51) Int. Cl. **C07D 487/06** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) **АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА 5-НТ_{2C} И ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

(31) **62/153,082**

(32) **2015.04.27**

(33) **US**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/US2016/029308**

(87) **WO 2016/176177 2016.11.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Рен Альберт С., Сэмпл Грейм, Чжу
Сювэнь, Сейдж Карлтон Р. (US)

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

(56) **WO-A2-0242304**
WO-A2-0236596
WO-A1-2015066344

(57) Изобретение направлено на ряд соединений, обладающих активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2C} и пригодных для применения в способах снижения потребления пищи, индуцирования чувства сытости, лечения и/или предотвращения ожирения, контроля массы, лечения и/или предотвращения диабета II типа, лечения лекарственной и алкогольной зависимостей, лечения пароксизмального нарушения и лечения недержания мочи. Также представлены фармацевтическая композиция, содержащая соединение, и способ ее получения.

B1

034446

034446
B1

Ожирение представляет собой угрожающее жизни нарушение, при котором имеет место повышенный риск заболеваний и смертности, который является следствием сопутствующих заболеваний, таких как диабет II типа, гипертензия, инсульт, злокачественная опухоль и заболевание желчного пузыря.

В настоящее время ожирение является основной проблемой здравоохранения в западном мире и приобретает все большее значение в некоторых странах третьего мира. Увеличение числа людей с ожирением обусловлено, главным образом, ростом предпочтения к пище с высоким содержанием жира, а также снижением активности в жизни большинства людей. Считается, что в настоящее время приблизительно 30% популяции США имеет ожирение.

Принадлежность к группе избыточного веса или ожирения в целом определяют на основании индекса массы тела (ИМТ), который вычисляют посредством деления массы тела (кг) на рост в квадрате (m^2). Таким образом, единицей ИМТ является kg/m^2 , и возможно вычислять диапазон ИМТ, связанный с минимальной смертностью в каждые десять лет жизни. Избыточный вес определяют как ИМТ в диапазоне 25-30 kg/m^2 и ожирение как ИМТ больше чем 30 kg/m^2 (см. таблицу далее).

Классификация массы по индексу массы тела (ИМТ)

ИМТ	КЛАССИФИКАЦИЯ
<18,5	Недостаточный вес
18,5-24,9	Норма
25,0-29,9	Избыточный вес
30,0-34,9	Ожирение (класс I)
35,0-39,9	Ожирение (класс II)
≥40	Крайнее ожирение (класс III)

При повышенном ИМТ имеет место повышенный риск смерти по различным причинам, которые не зависят от других факторов риска. Наиболее распространенные заболевания, связанные с ожирением представляют собой сердечно-сосудистое заболевание (в частности, гипертензию), диабет (ожирение усугубляет развитие диабета), заболевание желчного пузыря (в частности, злокачественную опухоль) и репродуктивные заболевания. Сила взаимосвязи между ожирением и конкретными состояниями варьируется. Одной из самых сильных является взаимосвязь с диабетом II типа. Избыток телесного жира является причиной 64% случаев диабета у мужчин и 77% случаев у женщин (Seidell, Semin Vasc Med 5:3-14 (2005)). Исследования показали, что даже умеренное снижение массы тела может соответствовать значительному снижению риска развития коронарного заболевания сердца.

Однако существуют проблемы с определением ИМТ в том отношении, что не учитывают долю массы тела, которую составляют мышцы по отношению к жиру (жировая ткань). Для того чтобы учитывать это, ожирение также можно определять на основании содержания телесного жира: больше чем 25% у мужчин и больше чем 30% у женщин.

Также ожирение значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарная недостаточность, атероматозное заболевание и сердечная недостаточность находятся на переднем крае сердечно-сосудистых осложнений, вызываемых ожирением. По оценкам, если бы вся популяция имела идеальную массу, риск коронарной недостаточности снизился бы на 25% и риск сердечной недостаточности и осложнений в мозговых сосудах снизился бы на 35%. Заболеваемость коронарными заболеваниями удваивается у субъектов в возрасте до 50 лет, которые имеют 30% избыточного веса. Пациенты с диабетом сталкиваются с 30% снижением продолжительности жизни. После 45 лет люди с диабетом с повышенной в три раза вероятностью, по сравнению с людьми без диабета, имеют значительные заболевания сердца и с повышенной до пяти раз вероятностью имеют инсульт. Эти находки подчеркивают взаимосвязи между факторами риска для диабета и коронарным заболеванием сердца и потенциальное значение интегрированного подхода к предотвращению этих состояний на основании предотвращения ожирения (Peggy, I.J., et al., BMJ 310, 560-564 (1995)).

Диабет также вовлечен в развитие заболевания почек, заболеваний глаза и проблем с нервной системой. Заболевание почек, также называемое нефропатией, возникает, когда происходит повреждение "фильтрующего механизма" почки, белок попадает в мочу в чрезмерных количествах и, в конечном итоге, почка отказывает. Диабет также является ведущей причиной повреждения сетчатки в задней части глаза и увеличивает риск катаракты и глаукомы. Наконец, диабет связан с повреждением нервов, в частности, в ногах и ступнях, что препятствует способности чувствовать боль и вносит вклад в серьезные инфекции. Осложнения диабета, взятые вместе, являются одной из ведущих национальных причин смерти.

Первой линией лечения является назначение диеты и советы по образу жизни пациентов, такие как снижение содержания жира в их диете и увеличение их физической активности. Однако многие пациенты находят это трудным и нуждаются в дополнительной помощи со стороны лекарственной терапии для того, чтобы поддерживать результаты этих усилий.

Большинство продуктов, представленных в настоящее время на рынке, не имели успеха при лече-

нии ожирения из-за отсутствия эффекта или неприемлемых профилей побочных эффектов. До сих пор наиболее успешным лекарственным средством является опосредованно действующий агонист 5-гидрокситриптамина (5-НТ) d-фенфлурамин (Redux™), но сообщения о дефектах сердечных клапанов почти у одной трети пациентов привели к его изъятию FDA в 1998 г.

Кроме того, в США и Европе запущены два лекарственных средства: орлистат (Ксеникал™), лекарственное средство, которое предотвращает абсорбцию жира посредством ингибирования панкреатической липазы, и сибутрамин (Редуктил™), ингибитор обратного захвата 5-НТ/норадреналина. Однако побочные эффекты, связанные с этими продуктами, могут ограничивать их долгосрочную полезность. Сообщалось, что лечение ксеникалом вызывает желудочно-кишечное расстройство у некоторых пациентов, тогда как сибутрамин связывали с повышенным кровяным давлением у некоторых пациентов.

Серотониновая (5-НТ) нейротрансмиссия играет важную роль во многих физиологических процессах как при физических, так и при психиатрических нарушениях. 5-НТ участвует в регуляции пищевого поведения. Полагают, что 5-НТ работает посредством индукции чувства насыщения, так что субъект с повышенным 5-НТ перестает есть раньше и потребляет меньше калорий. Показано, что стимулирующее действие 5-НТ, оказываемое на рецептор 5-НТ_{2C}, играет у d-фенфлурамина важную роль в контроле питания и эффекте против ожирения. Поскольку рецептор 5-НТ_{2C} экспрессирован с высокой плотностью в головном мозге (особенно в лимбических структурах, экстрапирамидных путях, таламусе и гипоталамусе, т.е. паравентрикулярном ядре гипоталамуса и дорсомедиальном ядре гипоталамуса, и преимущественно в хориоидном сплетении) и экспрессирован с низкой плотностью или отсутствует в периферических тканях, соединения, представленные в настоящем описании, могут представлять собой более эффективное и безопасное средство против ожирения. Кроме того, мыши с нокаутом 5-НТ_{2C} имеют избыточный вес, нарушение когнитивных функций и восприимчивость к пароксизмам.

Полагают, что рецептор 5-НТ_{2C} может играть роль в обсессивно-компульсивном расстройстве, некоторых формах депрессии и эпилепсии. Соответственно агонисты могут обладать антипаническими свойствами и свойствами, которые можно использовать при лечении нарушений половой функции.

В сумме, рецептор 5-НТ_{2C} представляет собой рецепторную мишень для лечения ожирения и психиатрических нарушений, и можно видеть, что существует потребность в агонистах 5-НТ_{2C}, которые безопасно снижают потребление пищи и массу тела.

Рецептор 5-НТ_{2C} представляет собой один из 14 подтипов различных серотониновых рецепторов. Два рецептора, которые являются близкородственными рецептору 5-НТ_{2C}, представляют собой рецепторы 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2B}, которые обладают существенной гомологией последовательностей. Полагают, что активация центрального рецептора 5-НТ_{2A} является причиной множества нежелательных эффектов, оказываемых на центральную нервную систему неселективными серотонинергическими лекарственными средствами, включая изменения восприятия и галлюцинации. Активация рецептора 5-НТ_{2B}, расположенного в сердечно-сосудистой системе, предположительно ведет к заболеваниям клапанов сердца и легочной гипертензии, связанной с использованием фенфлурамина и множества других лекарственных средств, которые действуют через серотонинергические механизмы.

Лоркасерин (раскрыт в публикации патента PCT WO2003/086303) представляет собой агонист рецептора 5-НТ_{2C} и демонстрирует эффективность при снижении ожирения в моделях на животных и у человека. В декабре 2009 г. Arena Pharmaceuticals подала заявку на новое лекарственное средство, или NDA, для лоркасерина в Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA). Подача NDA основана на пакете исчерпывающих данных о программе клинических испытаний лоркасерина, которая включает 18 клинических исследований 8576 пациентов в целом. В ключевой фазе 3 программы клинических исследований оценивали почти 7200 пациентов, которых лечили вплоть до двух лет, и показано, что лоркасерин последовательно вызывал значительную потерю массы при превосходной переносимости. Приблизительно две трети пациентов достигали по меньшей мере 5% потери массы и более одной трети достигали по меньшей мере 10% потери массы. Усредненно пациенты теряли от 17 до 18 фунтов или приблизительно 8% своей массы. Вторичные конечные точки, включая состав тела, липиды, сердечно-сосудистые факторы риска и гликемические параметры были улучшены по сравнению с плацебо. Кроме того, снижались частота сердечных сокращений и кровяное давление. Лоркасерин не повышает риск патологии клапанов сердца. Лоркасерин повышал качество жизни и отсутствовали сигналы о депрессии или суицидальных настроениях. Единственное нежелательное явление, которое превышало уровень плацебо на 5%, представляло собой в целом легкую или умеренную временную головную боль. Исходя из нормального ИМТ 25, пациенты в первой фазе 3 исследования теряли приблизительно одну треть их избыточной массы тела. Усредненная потеря массы составляла 35 фунтов или 16% массы тела для верхней квантили пациентов во второй фазе 3 исследования.

В качестве части фазы 3 программы клинических исследований, лоркасерин оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании с контролем плацебо для 604 взрослых с плохо контролируемым сахарным диабетом II типа, который лечили оральными гипергликемическими средствами ("BLOOM-DM"). Анализ общих результатов исследований показал значительную потерю массы при использовании лоркасерина, которую измеряли как долю пациентов, достигавших потери массы $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ в 1 год, или как среднее измерение массы (Diabetes 60, Suppl 1, 2011). Лоркасерин

значительно усовершенствовал гликемический контроль во всей популяции пациентов. Соответственно в дополнение к пригодности для контроля массы лоркасерин также можно использовать для лечения диабета II типа.

27 июня 2012 г. FDA предварительно одобрило лоркасерин (BELVIQ®) в зависимости от конечного решения по перечню в Управлении по борьбе с наркотиками (DEA) в качестве дополнения к низкокалорийной диете и увеличенной физической активности для хронического контроля массы у взрослых пациентов с начальным индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² или выше (ожирение) или 27 кг/м² или выше (избыточный вес) в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего состояния, связанного с массой (например, гипертензии, дислипидемии, диабета II типа). 19 декабря 2012 г. DEA рекомендовало классифицировать лоркасерин как лекарственное средство перечня 4, которое имеет низкий риск злоупотребления. Бюро по государственной регистрации подало на публичное рассмотрение окончательный приказ DEA, который помещает BELVIQ в перечень 4 закона о контролируемых веществах. Отнесение к этому перечню сочли эффективным, и BELVIQ запустили в Соединенных Штатах 7 июня 2013 г., через 30 суток после публикации окончательного приказа DEA в государственном реестре.

Использование табака является ведущей причиной предотвратимого заболевания и ранней смерти по всему миру. В соответствии с информационным бюллетенем Всемирной организации здравоохранения (июль 2013 г.) 50% всех потребителей табака погибают от заболеваний, связанных с табаком, - это составляет приблизительно 6 млн людей каждый год. По оценкам, больше 5 млн смертей в год являются результатом непосредственного использования табака, а остальные смерти являются результатом пассивного курения (веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. Информационный бюллетень № 339: Tobacco. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Обновлено в июле 2013 г. Доступ осуществлен 10 сентября 2013 г.). Согласно Центрам контроля и профилактики заболеваний (CDC) приблизительно 43,8 млн взрослых в Соединенных Штатах (США) курят сигареты. В США использование табака является причиной одной из пяти смертей каждый год (веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. Информационный бюллетень № 339: Tobacco. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Обновлено в июле 2013 г. Доступ осуществлен 10 сентября 2013 г.). Использование табака непосредственно связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными опухолями легких и других локализаций и хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (хронический бронхит, эмфизема, астма и другие хронические заболевания нижних дыхательных путей) (Health Effects of Cigarette Smoking. Веб-сайт Центров контроля и профилактики заболеваний, www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/, доступ осуществлен 10 сентября 2013 г.). Они удерживают положение трех главных ведущих причин смерти в США с 2008 г., когда хронические заболевания нижних дыхательных путей сменили цереброваскулярные заболевания, которые также непосредственно связаны с использованием табака (Molgaard C.A., Bartok A., Peddecord K.M., Rothrock J. The association between cerebrovascular disease and smoking: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 1986; 5(2):88-94).

В исследовании, в котором рассмотрено курительное поведение 2138 курильщиков из США в течение 8 лет, начиная с 2002 г., обнаружено, что приблизительно одна треть субъектов сообщила о попытке бросить в течение предыдущего года, приблизительно 85% исходной когорты предпринимало по меньшей мере одну попытку бросить в течение рассматриваемого периода, а усредненная частота бросания составляла 3,8% для оставшейся когорты. Следовательно, подавляющее большинство курильщиков предпринимает попытки бросить, но остается сложно достичь продолжительной абстиненции (Cummings K.M., Cornelius M.E., Carpenter M.J., et al. Abstract: How Many Smokers Have Tried to Quit? Society for Research on Nicotine and Tobacco. Постерная сессия 2. Март 2013 г. POS2-65).

Существующее лечение для отказа от курения включает CHANTIX (варениклин) и ZYBAN (бупропион SR). Однако инструкция по применению как для CHANTIX, так и для ZYBAN, содержит предостережения в черной рамке. Инструкция по применению CHANTIX содержит предупреждение о серьезных нейropsychиатрических явлениях, включая симптомы возбуждения, враждебность, смену на подавленное настроение, поведение и мышление, которые не типичны для пациента, и суицидальные настроения или суицидальное поведение (CHANTIX (варениклин) (вкладыш в упаковку), New York, NY: Pfizer Labs, подразделение Pfizer, Inc.; 2012). Кроме того, предупреждение говорит о том, что при метаанализе обнаружены частые сердечно-сосудистые явления, но о некоторых индивидуумы, которых лечили CHANTIX, сообщали более часто; различия не были статистически значимыми (CHANTIX (варениклин) (вкладыш в упаковку), New York, NY: Pfizer Labs, подразделение Pfizer, Inc.; 2012). Инструкция по применению ZYBAN содержит схожее предостережение в черной рамке о серьезных нейropsychиатрических явлениях во время лечения, а также после прекращения лечения (ZYBAN (бупропиона гидрохлорид) (вкладыш в упаковку), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012). Дополнительные предупреждения включают мониторинг индивидуумов, использующих антидепрессанты, поскольку имеет место повышенный риск суицидального мышления и поведения у детей, подростков и молодых совершеннолетних, а также других психиатрических нарушений (ZYBAN (бупропиона гидрохлорид) (вкладыш в упаковку), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012).

Кроме того, увеличение массы является общепризнанным побочным эффектом отказа от курения.

Отказ от курения ведет к увеличению массы приблизительно у 80% курильщиков. Усредненное увеличение массы в первый год после отказа составляет 4-5 кг, основную часть которых набирают во время первых 3 месяцев. Это количество массы обычно рассматривают как умеренное неудобство по сравнению с пользой для здоровья, которую оказывает отказ от курения, но 10-20% бросивших набирают больше чем 10 кг. Кроме того, треть всех субъектов заявляла, что они не способны потерять избыток массы после возврата к курению, что подтверждает гипотезу о том, что множественные попытки бросить ведут к кумулятивному увеличению массы (Veldheer S., Yingst J., Foulds G., Hrabovsky S., Berg A., Sciamanna C., Foulds J. Once bitten, twice shy: concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment*. *Int J Clin Pract.* (2014) 68:388-395).

Возможно, с учетом этой статистики, и не удивительно, что 50% женщин-курильщиков и 25% мужчин-курильщиков ссылаются на страх увеличения массы после отказа (PCWG) в качестве основной преграды, чтобы бросить, и приблизительно та же доля указывает увеличение массы в качестве причины рецидива в предыдущей попытке бросить (Meyers A.W., Klesges R.C., Winders S.E., Ward K.D., Peterson B.A., Eck L.H. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J Consult Clin Psychol.* (1997) 65: 448-452; Clark M.M., Decker P.A., Offord K.P., Patten C.A., Vickers K.S., Croghan I.T., Hays J.T., Hurt R.D., Dale L.C. Weight concerns among male smokers. *Addict Behav.* (2004) 29:1637-1641; Clark M.M., Hurt R.D., Croghan I.T., Patten C.A., Novotny P., Sloan J.A., Dakhil S.R., Croghan G.A., Wos E.J., Rowland K.M., Bernath A., Morton R.F., Thomas S.P., Tschetter L.K., Garneau S., Stella P.J., Ebbert L.P., Wender D.B., Loprini C.L. The prevalence of weight concerns in a smoking abstinence clinical trial. *Addict Behav.* (2006) 31:1144-1152; Pomerleau C.S., Kurth C.L. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse.* (1996) 8:371-378; Pomerleau C.S., Zucker A.N., Stewart A.J. Characterizing concerns about post cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* (2001) 3:51-60). В частности, женщинам приходится набирать массу, когда они бросают; приблизительно 40% заявляют, что они снова начнут курить, если они наберут какую-либо массу вообще (Veldheer S., Yingst J., Foulds G., Hrabovsky S., Berg A., Sciamanna C., Foulds J. Once bitten, twice shy: concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment. *Int J Clin Pract.* (2014) 68:388-395; Pomerleau C.S., Kurth C.L. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse* (1996) 8:371-378; Pomerleau C.S., Zucker A.N., Stewart A.J. Characterizing concerns about post-cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* (2001) 3:51-60; Tønnesen P., Paoletti P., Gustavsson G., Russell M.A., Saracci R., Gulsvik A., Rijcken B., Sawe U. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* (1999) 13:238-246).

Легких и умеренных курильщиков в целом считают более мотивированными бросить, чем заядлые курильщики, без учета возрастающей большой доли "злостных" курильщиков, которые наименее вероятно перестанут курить (Hughes J.R. The hardening hypothesis: is the ability to quit decreasing due to increasing nicotine dependence? A review and commentary. *Drug Alcohol Depend.* (2011) 117:111-117). Одним из факторов, обычно связанных с проблемой набора массы (WGC), является сильная никотиновая зависимость; таким образом, перспектива бросить может быть еще более трудной для курильщиков, которые и имеют сильную никотиновую зависимость, и обеспокоены массой. Кроме того, что немного парадоксально, заядлые курильщики имеют склонность к более высокой массе тела и более высокой вероятности ожирения, чем более умеренные курильщики, что указывает на более сложную зависимость между массой тела и курением (Chiolerio A., Jacot-Sadowski I., Faeh D., Paccaud F., Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* (2007) 15:1311-1318; John U., Hanke M., Rumpf H.J., Thyrian J.R. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond)*. (2005). В некоторых исследованиях обнаружено, что курильщики с избыточным весом и ожирением проявляют более высокие уровни беспокойства набором массы в связи с курением, чем курильщики с нормальной массой (Aubin H.-J., Berlin I., Smadja E., West R. Factors associated with higher body mass index, weight concern, and weight gain in a multinational cohort study of smokers intending to quit. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* (2009). 6:943-957; Levine M.D., Bush T., Magnusson B., Cheng Y., Chen X. Smoking-related weight concerns and obesity: differences among normal weight, overweight, and obese smokers using a telephone tobacco quitline. *Nicotine Tob Res.* (2013) 15:1136-1140). Учитывая совпадение сильной никотиновой зависимости и высокого беспокойства набором массы у курильщиков с ожирением, вмешательства для отказа от курения, которые направлены на увеличение массы после отказа, могут быть особенно полезными для этой субпопуляции.

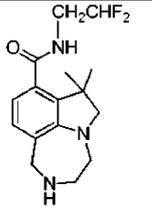
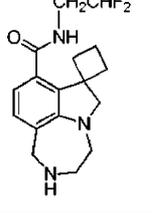
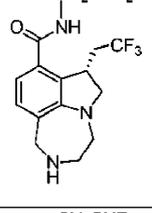
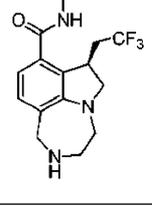
Несмотря на существование нескольких терапий для отказа от курения, долгосрочная успешность находится на низком уровне и представляет собой основное препятствие, чтобы не начинать курить снова. Существует значительная неудовлетворенная потребность в безопасной и эффективной терапии, которая направлена на эти препятствия. Также сохраняется потребность в альтернативных соединениях для лечения заболеваний и нарушений, связанных с рецептором 5-HT_{2C}. Соединения, описанные в настоящем описании, представляют собой агонисты рецептора 5-HT_{2C}, которые отвечают этой потребности, а также обеспечивают связанные преимущества. Настоящее раскрытие отвечает этой потребности, а также

обеспечивает связанные преимущества.

Краткое изложение

В настоящем описании представлены соединения, выбранные из соединений из табл. А и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов.

№	Химическая структура	Химическое название
1		N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
2		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
3		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
4		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
5		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид

6		N-(2,2-дифторэтил)-7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамид
7		N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоксамид
8		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамид
9		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамид

Также представлены композиции, которые содержат соединение, представленное в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также представлены способы получения композиций, которые включают смешивание соединения, представленного в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого носителя.

Также представлены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, представленное в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также представлены способы получения фармацевтических композиций, которые включают смешивание соединения, представленного в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого носителя.

Также представлены способы снижения потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы индуцирования насыщения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы предотвращения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы контроля массы у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены применения соединения, представленного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для снижения потребления пищи.

Также представлены применения соединения, представленного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для индуцирования насыщения.

Также представлены применения соединения, представленного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для лечения ожирения.

Также представлены применения соединения, представленного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для предотвращения ожирения.

новой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает: введение соединения, выбранного из соединения, представленного в настоящем описании, индивидууму с начальным ИМТ ≤ 25 кг/м²; мониторинг массы тела индивидуума во время указанного введения; и отмену указанного введения, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 1% во время указанного введения.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, содействия отказу от курения и предотвращению связанного увеличения массы, контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает

введение соединения, представленного в настоящем описании, индивидууму;

мониторинг массы тела индивидуума во время указанного введения;

отмену указанного введения, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 1 кг во время указанного введения.

Также представлена композиция, содержащая соединение, представленное в настоящем описании, и по меньшей мере одно дополнительное средство.

Также представлено соединение, представленное в настоящем описании, для применения в комбинации с дополнительным средством.

Также представлено дополнительное средство, выбранное из никотиновых заместительных терапий, для применения в комбинации с соединением, представленным в настоящем описании.

Краткое описание чертежа

На чертеже представлен график кумулятивного потребления пищи (г) с течением времени (часы после введения) для наполнителя и для соединения 1, которые дозировали крысам Sprague Dawley (белые столбцы: наполнитель; серые столбцы: 2 мг/кг соединения 1; черные столбцы: 10/кг мг соединения 1).

Подробное описание

Как используется в настоящем описании, следующие слова и фразы в целом предназначены для того, чтобы иметь значения, как изложено далее, за исключением той степени, в которой контекст, в котором их используют, указывает на иное.

Соединения, представленные в настоящем описании, представляют собой соединения, выбранные из соединений из табл. А, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты. Например, каждая из формулировок "соединение, представленное в настоящем описании", "соединение в настоящем описании" и "соединение, описанное в настоящем описании" относится к соединению, выбранному из соединений из табл. А, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам. Например, каждая из формулировок "соединения, представленные в настоящем описании", "соединения в настоящем описании" и "соединения, описанные в настоящем описании" относится к соединениям, выбранным из соединений из табл. А, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам.

Термин "агонист" относится к частице, которая взаимодействует с рецептором, таким как серотониновый рецептор 5-HT_{2C}, и активирует его, а также инициирует физиологическую или фармакологическую реакцию, характерную для этого рецептора.

Термин "композиция" относится к соединению, включая в качестве неограничивающих примеров фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты соединения из табл. А, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение из табл. А; включая в качестве неограничивающих примеров его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, в соответствии с чем композиция поддается исследованию конкретного эффективного исхода у млекопитающего (например, без ограничения, у человека). Средние специалисты в данной области поймут и примут во внимание способы, подходящие для определения того, имеет ли активный ингредиент желаемый эффективный исход, основываясь на потребностях специалиста.

Термин "индивидуум" относится к человеку. Индивидуум может представлять собой взрослого или препубертантного человека (ребенка) и может иметь любой пол. Индивидуумом может быть пациент или другой индивидуум, нуждающийся в лечении. Способы, описанные в настоящем описании, также можно применять к не относящимся к человеку млекопитающим, таким как сельскохозяйственные животные или домашние животные.

Как используется в настоящем описании, "множество индивидуумов" обозначает больше чем одного индивидуума.

Как используется в настоящем описании, "вводить" обозначает предоставлять соединение или другую терапию, лекарство или лечение. Например, практикующий медик может непосредственно предоставлять соединение индивидууму в форме образца или может опосредованно предоставлять соединение индивидууму посредством представления устного или письменного предписания соединения. Также, например, индивидуум может получать соединение самостоятельно без вовлечения практикующего медика. Введение соединения может вовлекать или может не вовлекать индивидуума, фактически интернализирующего соединение. В случае, когда индивидуум интернализует соединение, преобразование организма соединением происходит тем же путем.

Как используется в настоящем описании, "предписывать" обозначает приказывать, уполномочивать или рекомендовать использование лекарственного средства или другой терапии, лекарства или лечения. В некоторых вариантах осуществления практикующий медик устно советовать, рекомендовать или уполномочивать использование соединения, схемы дозирования или другого лечения индивидууму. В этом случае практикующий медик может предоставлять или может не предоставлять предписание соединения, схемы дозирования или лечения. Кроме того, практикующий медик может предоставлять или может не предоставлять рекомендованное соединение или лечение. Например, практикующий медик может советовать индивидууму, где приобрести соединение, не предоставляя соединение. В некоторых вариантах осуществления практикующий медик может предоставлять предписание для соединения, схемы дозирования или лечения индивидууму. Например, практикующий медик может давать письменное или устное предписание индивидууму. Предписание может быть записано на бумаге или в электронной среде, такой как компьютерный файл, например на переносном компьютерном устройстве. Например, практикующий медик может преобразовывать лист бумаги или электронную среду с использованием предписания для соединения, схемы дозирования или лечения. Кроме того, предписание можно передавать (устно) через вызов или (письменно) по факсу в аптеку или пункт выдачи. В некоторых вариантах осуществления образец соединения или лечение можно давать индивидууму. Как используется в настоящем описании, передача образца соединения составляет неявное предписание соединения. Различные системы здравоохранения по всему миру используют различные способы предписания и введения соединений или лечения, и эти способы охвачены раскрытием.

Предписание может включать, например, имя индивидуума и/или идентифицирующую информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, предписание может включать название лекарственного средства, силу, дозу, частоту введения, путь введения лекарственного средства, число или количество, подлежащее выдаче, число пополнений, имя врача и/или подпись врача. Кроме того, например, предписание может включать номер DEA или государственный номер.

Практикующий медик может включать, например, врача, медсестру, практикующую медсестру, ассистента врача, клинициста или другого работника здравоохранения, который может предписывать или вводить соединения (лекарственные средства) для контроля массы, снижения потребления пищи, индуцирования насыщения и лечения или предотвращения ожирения. Кроме того, практикующий медик может включать любого, кто может рекомендовать, предписывать, вводить или предотвращать прием индивидуумом соединения или лекарственного средства, включая, например, поставщика страховых услуг.

Термин "предотвращать" или "предотвращение", такой как предотвращение ожирения, относится к предотвращению возникновения или начала одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным нарушением и не обязательно обозначает полное предотвращение нарушения. Например, увеличение массы можно предотвращать, даже если индивидуум набирает некоторое количество массы. Например, термины "предотвращать" и "предотвращение" относятся к введению терапии на профилактической или предупредительной основе индивидууму, который в конечном итоге может манифестировать по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но у которого это еще не произошло. Таких индивидуумов можно идентифицировать на основании факторов риска, для которых известна корреляция с последующим возникновением заболевания. Альтернативно, превентивную терапию можно вводить без предшествующей идентификации фактора риска, в качестве профилактической меры. Отсрочивание начала по меньшей мере одного симптома также можно считать предотвращением или профилактикой.

Например, термин "предотвращать" или "предотвращение" может относиться к предотвращению увеличения массы, связанного с отказом от курения.

В некоторых вариантах осуществления соли, гидраты и сольваты, описанные в настоящем описании, представляют собой фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты. Понятно, что, когда фразу "фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты" или фразу "фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват" используют в отношении соединений, описанных в настоящем описании, она охватывает фармацевтически приемлемые гидраты и/или сольваты соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений, а также фармацевтически приемлемые гидраты и/или сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений. Также понятно, что, когда фразу "фармацевтически приемлемые гидраты и сольваты" или фразу "фармацевтически приемлемый гидрат или сольват" используют в отношении соединений, описанных в настоящем описании, которые представляют собой соли, она охватыва-

ет фармацевтически приемлемые гидраты и/или сольваты таких солей. Также специалисту в данной области понятно, что гидраты представляют собой подмножество сольватов.

Термин "пролекарственное средство" относится к средству, которое должно проходить химическое или ферментативное преобразование в активное или исходное лекарственное средство после введения с тем, чтобы метаболический продукт или исходное лекарственное средство могло впоследствии продемонстрировать желаемую фармакологическую реакцию.

Термин "лечить" или "лечение" включает введение терапии индивидууму, который уже манифестировал по меньшей мере один симптом заболевания или состояния или который ранее манифестировал по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать облегчение, ослабление или улучшение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение метаболических причин, лежащих в основе симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например задержку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, создание причин для регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, обусловленного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически. Например, термин "лечение" по отношению к нарушению может обозначать снижение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным нарушением. Следовательно, лечение нарушения не обязательно обозначает снижение тяжести всех симптомов, связанных с нарушением, и не обязательно обозначает полное снижение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением. Например, способ лечения ожирения может вести к потере массы; однако потеря массы не обязательно является достаточной, чтобы индивидуум более не имел ожирения. Показано, что даже умеренное снижение массы или связанных параметров, таких как ИМТ, обхват талии и процент телесного жира, может вести к улучшению здоровья, например более низкому кровяному давлению, улучшенным профилям липидов крови или снижению апноэ во сне. В качестве другого примера способ лечения аддикции может вести к снижению числа, частоты или тяжести стремления, поискового поведения или рецидивов, или может вести к воздержанию.

Как используется в настоящем описании термин "лечить" или "лечение" относится к введению терапии индивидууму, который уже манифестировал или который ранее манифестировал по меньшей мере один симптом заболевания, нарушения, состояния, зависимости или поведения, такой как по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать любое из следующего в отношении заболевания, нарушения, состояния, зависимости или поведения: облегчение, спадание, улучшение ингибирования (например, задержку развития), облегчение или создание причин для регрессии. "Лечение" также может включать лечение симптомов, предотвращение дополнительных симптомов, предотвращение физиологических причин, лежащих в основе симптомов, или остановку симптомов (профилактически и/или терапевтически) заболевания, нарушения, состояния, зависимости или поведения, таких как симптомы заболевания или состояния.

Термин "контроль массы" относится к контролю массы тела и в контексте настоящего раскрытия направлен на потерю массы и поддержание потери массы (также называемое поддержанием массы в настоящем описании). В дополнение к контролю массы тела контроль массы включает контроль параметров, связанных с массой тела, таких как ИМТ, процент телесного жира и обхват талии. Например, контроль массы для индивидуума, который имеет избыточный вес или ожирение, может обозначать потерю массы с целью сохранения массы в более здоровом диапазоне. Также, например, контроль массы индивидуума, который имеет избыточный вес или ожирение, может включать потерю телесного жира или обхват талии с потерей массы тела или без нее. Поддержание потери массы (поддержание массы) включает предотвращение, снижение или контроль увеличения массы после потери массы. Хорошо известно, что увеличение массы часто происходит после потери массы. Потеря массы может происходить, например, от диеты, упражнений, болезни, лечения лекарственным средством, хирургического вмешательства или какой-либо комбинации этих способов, но часто индивидуум, который потерял массу, повторно набирает потерянную массу частично или полностью. Следовательно, поддержание массы у индивидуума, который потерял массу, может включать предотвращение увеличения массы после потери массы, снижение количества массы, набранной после потери массы, управление увеличением массы после потери массы или замедление скорости увеличения массы после потери массы. Как используется в настоящем описании, "контроль массы у индивидуума, нуждающегося в этом" относится к решению, принимаемому практикующим медиком, что индивидуум нуждается или извлечет пользу от лечения для контроля массы. Это решение принимают на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции практикующего медика, но которые включают знание о том, что индивидуум имеет состояние, которое можно лечить способами, описанными в настоящем описании.

"Контроль массы" также включает предотвращение увеличения массы, контроль увеличения массы, снижение увеличения массы, поддержание массы или индуцирование потери массы. Контроль массы также относится к контролю веса и/или контролю параметров, связанных с массой, таких как ИМТ, процент телесного жира и/или обхват талии. Кроме того, контроль массы также включает предотвращение увеличения ИМТ, снижение увеличения ИМТ, поддержание ИМТ или снижение ИМТ; предотвращение увеличения процента телесного жира, снижение увеличения процента телесного жира, поддержание

процента телесного жира или снижение процента телесного жира; и предотвращение увеличения обхвата талии, снижение увеличения обхвата талии, поддержание обхвата талии или снижение обхвата талии.

Термин "снижение потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом" относится к решению, которое принимает практикующий медик, что индивидуум нуждается или извлечет пользу из снижения потребления пищи. Это решение принимают на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции практикующего медика, но которые включают знание, что индивидуум имеет состояние, например ожирение, которое можно лечить способами, описанными в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в снижении потребления пищи, представляет собой индивидуума, который имеет избыточный вес. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в снижении потребления пищи, представляет собой индивидуума с ожирением.

Термин "насыщение" относится к качеству или состоянию накормленности или удовлетворенности в полной мере или сверх нее. Насыщение представляет собой ощущение, которое испытывает индивидуум, и поэтому его часто определяют, спрашивая индивидуума, устно или письменно, если чувствует ли он себя наполненным, сытым, или удовлетворенным в определенные интервалы во время приема пищи. Например, индивидуум, который ощущает насыщение, может сообщать об ощущении наполнения, ощущении уменьшенного или отсутствующего голода, ощущении сниженного или отсутствующего желания есть или ощущении отсутствия стремления есть. Хотя наполненность является физическим чувством, насыщение является ментальным ощущением. Индивидуум, который чувствует наполненность, насыщение или удовлетворение, более вероятно перестанет есть и, следовательно, индуцирование насыщения может вести к снижению потребления пищи индивидуумом. Как используется в настоящем описании, "индуцирование насыщения у индивидуума, нуждающегося в этом" относится к решению, которое принимает практикующий медик, что индивидуум нуждается или извлечет пользу из индуцирования насыщения. Это решение принимают на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции практикующего медика, но которые включают знание, что индивидуум имеет состояние, например ожирение, которое можно лечить способами по раскрытию.

Термин "лечение ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом" относится к решению, которое принимает практикующий медик, что индивидуум нуждается или извлечет пользу от лечения ожирения. Это решение принимают на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции практикующего медика, но которые включают знание, что индивидуум имеет состояние, которое можно лечить способами по раскрытию. Для того чтобы определять, имеет ли индивидуум ожирение, можно определять массу тела, индекс массы тела (ИМТ), обхват талии или процентную долю телесного жира у индивидуума для того, чтобы определять, соответствует ли индивидуум порогу массы тела, порогу ИМТ, порогу обхвата талии или порогу процентной доли телесного жира.

Термин предотвращение ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом" относится к решению, которое принимает практикующий медик, что индивидуум нуждается или извлечет пользу из предотвращения ожирения. Это решение принимают на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции практикующего медика, но которые включают знание, что индивидуум имеет состояние, которое можно лечить способами, описанными в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в предотвращении ожирения, представляет собой индивидуума, который имеет избыточный вес (также называемый предожирением). В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в предотвращении ожирения, представляет собой индивидуума, который имеет ожирение в семейном анамнезе. Для того чтобы определять, имеет ли индивидуум избыточный вес, можно определять массу тела, индекс массы тела (ИМТ), обхват талии или процентную долю телесного жира у индивидуума для того, чтобы определять, соответствует ли индивидуум порогу массы тела, порогу ИМТ, порогу обхвата талии или порогу процентной доли телесного жира.

Как используется в настоящем описании, "нежелательное явление" или "токсическое явление" представляет собой какое-либо неблагоприятное медицинское событие, которое может возникать во время лечения. Нежелательные явления, связанные с лечением, могут включать, например, головную боль, тошноту, расфокусированное зрение, парестезии, констипацию, утомление, сухость во рту, головокружение, аномальные сны, бессонницу, назофарингит, зубную боль, синусит, боль в позвоночнике, сонливость, вирусный гастроэнтерит, сезонную аллергию или боль в конечностях. Дополнительные возможные нежелательные эффекты включают, например, нарушения желудочно-кишечного тракта (такие как констипация, вздутие живота и диарея), астению, боль в груди, утомление, гиперчувствительность к лекарственным средствам, фибромиалгию, синдром височно-нижнечелюстного сустава, головную боль, головокружение, мигрень, беспокойство, подавленное настроение, раздражительность, суицидальные настроения, биполярные нарушения, депрессию, лекарственную зависимость и диспноэ. В способах, описанных в настоящем описании, термин "нежелательное явление" можно заменять другими более общими терминами, такими как "токсичность". Термин "снижение риска" нежелательного явления обозначает снижение вероятности возникновения нежелательного явления или токсического явления.

Как используется в настоящем описании, термин "агонист" относится к частице, которая взаимодействует с и активирует рецептор, такой как серотониновый рецептор 5-HT_{2C}, и инициирует физиологию.

ческую или фармакологическую реакцию, характерную для этого рецептора.

Термин "дозированная форма с незамедлительным высвобождением" относится к составу, который быстро распадается при пероральном введении человеку или другому животному, высвобождая активный фармацевтический ингредиент (АПИ) из состава. В некоторых вариантах осуществления Т80% дозированной формы с незамедлительным высвобождением составляет меньше чем 3 ч. В некоторых вариантах осуществления Т80% дозированной формы с незамедлительным высвобождением составляет меньше чем 1 ч. В некоторых вариантах осуществления Т80% дозированной формы с незамедлительным высвобождением составляет меньше чем 30 мин. В некоторых вариантах осуществления Т80% дозированной формы с незамедлительным высвобождением составляет меньше чем 10 мин.

Термин "Т80%" относится ко времени, которое необходимо для достижения 80% кумулятивного высвобождения АПИ из конкретного состава, содержащего АПИ.

Термин "дозированная форма с модифицированным высвобождением" относится к какому-либо составу, который при пероральном введении человеку или другому животному высвобождает АПИ после заданного времени (т.е. отсроченное высвобождение) или в течение пролонгированного периода времени (длительное высвобождение), например с более низкой скоростью в течение увеличенного периода времени по сравнению дозированной формой АПИ с незамедлительным высвобождением (например, замедленное высвобождение).

Как используется в настоящем описании, "никотиновая заместительная терапия" (обычно сокращаемый до NRT) относится к лечебному введению никотина в организм с помощью средства, отличного от табачного продукта. В качестве примера никотиновая заместительная терапия может включать системы трансдермальной доставки никотина, включая пластыри и другие системы, которые описаны в данной области, например, в патентах США №№ 4597961, 5004610, 4946853 и 4920989. Также известен ингаляционный никотин (например, доставка никотина через легочные пути). Также известно чресслизистое введение (например, доставка никотина в системную циркуляцию через оральные дозированные формы лекарственных средств). Оральные дозированные формы лекарственных средств (например, пастилку, капсулу, жвачку, таблетку, суппозиторий, мазь, гель, пессарий, мембрану и порошок) обычно держат в контакте со слизистой оболочкой, и они распадаются и/или растворяются быстро для того, чтобы сделать возможной незамедлительную системную абсорбцию. Специалисты в данной области поймут, что множество различных лечений и средств введения можно использовать для того, чтобы лечить одного индивидуума. Например, индивидуума одновременно можно лечить с использованием никотина посредством трансдермального введения и никотина, который вводят в слизистую. В некоторых вариантах осуществления никотиновую заместительную терапию выбирают из никотиновой жвачки (например, NICORETTE), никотиновых трансдермальных систем, таких как никотиновые пластыри (например, HAVITROL и NICODERM), никотиновых пастилок (например, COMMIT), никотиновых микропланшетов (например, NICORETTE Microtabs), никотиновых спреев или ингаляторов (например, NICOTROL) и других никотиновых заместительных терапий, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления никотиновая заместительная терапия включает электронные сигареты, персональные испарители и электронные системы доставки никотина.

Как используется в настоящем описании, "комбинация" как используется в отношении комбинаций лекарственных средств и/или комбинаций соединения, представленного в настоящем описании, по меньшей мере с одним дополнительным средством относится к (1) продукту, состоящему из двух или больше компонентов, т.е. лекарственному средству/устройству, биологическому средству/устройству, лекарственному средству/биологическому средству или лекарственному средству/устройству/биологическому средству, которые физически, химически или иным образом объединены или смешаны и получены в виде единой сущности; (2) двум или больше отдельным продуктам, упакованным вместе в одной упаковке или в виде единицы и состоящим из продуктов лекарственного средства и устройства, продуктов устройства и биологического средства или продуктов биологического средства и лекарственного средства; (3) продукту лекарственного средства, устройства или биологического средства, упакованному отдельно, который в соответствии с его исследовательским планом или предложенной маркировкой предназначен для использования только с одобренным индивидуально точно определенным продуктом лекарственного средства, устройства или биологического средства, где оба необходимы для достижения предполагаемого использования, показания или эффекта и где при одобрении предложенного продукта маркировка одобренного продукта должна быть изменена, например, для того, чтобы отражать изменение в предполагаемом использовании, дозированной форме, силе, пути введения или значительное изменение дозы; или (4) какому-либо исследовательскому продукту лекарственного средства, устройства или биологического средства, упакованному отдельно, который в соответствии с его предложенной маркировкой предназначен для использования только с другим индивидуально точно определенным исследовательским лекарственным средством, устройством или биологическим продуктом, где оба необходимы для достижения предполагаемого использования, показания или эффекта. Комбинации включают, без ограничения, комбинированный продукт с фиксированной дозой (FDC), в котором два или больше отдельных компонентов лекарственных средств комбинируют в одной дозированной форме; совместно упакованный продукт, который содержит два или больше отдельных продуктов лекар-

ственных средств в их конечных дозированных формах, упакованных вместе с подходящей маркировкой, чтобы подтверждать комбинированное использование; и добавочную терапию, при которой пациента поддерживают на втором продукте лекарственного средства, который используют вместе с (т.е. в дополнение к) основным лечением, хотя относительные дозы не фиксированы и лекарственные средства или биологические средства не обязательно дают одновременно. Продукты для добавочной терапии могут быть упакованы совместно и могут быть маркированы или могут не быть маркированы для сопутствующего использования.

Как используется в настоящем описании, "респондент" относится к индивидууму, который испытывает непрерывную абстиненцию от использования табака во время конкретного периода введения соединения, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления "респондент" относится к индивидууму, который сообщает об отсутствии курения или другого использования никотина с недели 9 до 12 введения соединения, представленного в настоящем описании, и демонстрирует подтвержденное измерение выдыхаемого монооксида углерода в конце выдоха ≤ 10 ч./млн.

Как используется в настоящем описании, "табачный продукт" относится к продукту, который содержит табак, т.е. сельскохозяйственный продукт из листьев растений рода *Nicotiana*. Табачные продукты в целом можно делить на два типа: курительный табак, включая, без ограничения, трубочный табак, сигареты (включая электронные сигареты) и сигары, а также табак Mu'assel, Dokha, кальянный табак или просто кальян; и бездымный табак, включая, без ограничения, жевательный табак, табак, который закладывают за губу, также известный как "dip", влажный нюхательный табак (или нюхательный табак), американский влажный нюхательный табак, снюс, Iqmiq, Naswar, Gutka, Toombak, шаммах, табачную воду, "spit" табак, кремообразный нюхательный табак или табачную пасту, растворимый табак и табачную жвачку.

Как используется в настоящем описании, "тест Фагерстрема" относится к стандартному тесту на никотиновую зависимость, который представляет собой тест для оценки интенсивности никотиновой аддикции; см. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerstrom, K.O. The Fagerstrom test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86:1119-27. Тест состоит из короткого обзора в виде самостоятельного отчета, которым измеряют никотиновую зависимость по шкале 0-10, где 10 представляет наивысший уровень зависимости. Оценка 0-2 соответствует очень низкой зависимости. Оценка 3-4 соответствует низкой зависимости. Оценка 5 соответствует умеренной зависимости. Оценка 6-7 соответствует сильной зависимости. А оценка 8-10 соответствует очень сильной зависимости.

Другие способы можно использовать для того, чтобы оценивать стремление к никотину, включая в качестве неограничивающих примеров тест на стремление к никотину, который точно определен в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, пересмотренное третье издание (DSM-III-R).

Как используется в настоящем описании, "Mood and Physical Symptoms Scale" (MPSS) относится к шкале, используемой для того, чтобы оценивать симптомы сигаретного абстинентного синдрома (West R., Hajek P.: Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. Psychopharmacology 2004, 177 (1-2): 195-199). Центральные элементы MPSS включают 5-бальный рейтинг для подавленного настроения, раздражительности, возбужденного состояния, затруднений при концентрации и голода и 6-бальный рейтинг для силы позывов к курению и времени, проведенного в этих позывах.

Как используется в настоящем описании, лоркасерин относится к (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепину.

Аналогичным образом, гидрохлорид лоркасерина относится к соли соляной кислоты и (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина (см. Statement on Nonproprietary Name Adopted by the USAN Council for Lorcaferin Hydrochloride).

Термин "фентермин" относится к 1,1-диметил-2-фенилэтиламину, включая производные фентермина и их фармацевтически приемлемые соли, такие как, но не ограничиваясь этим, хлорфентермин (2-(4-хлор-фенил)-1,1-диметилэтиламин) и т.п. В одном из вариантов осуществления фентермин имеет форму соли HCl и 1,1-диметил-2-фенилэтиламина.

Термин "амфетамин" относится к 1-фенилпропан-2-амину и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "замещенный амфетамин" относится к классу химических соединений на основе амфетамин с дополнительными замещениями.

Примеры замещенных амфетаминов включают, но не ограничиваясь этим: метамфетамин (N-метил-1-фенилпропан-2-амин); эфедрин (2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол); катинон (2-амино-1-фенил-1-пропанон); MDMA (3,4-метилендиокси-N-метиламфетамин) и DOM (2,5-диметокси-4-метиламфетамин); и их соли, гидраты и сольваты.

Термин "бензодиазепин" включает, но не ограничиваясь этим, алпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлордiazепоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клотиазепам, клоксазолам, циклобензапирин, делоразепам, диазепам, эстазолам, этизолам, этил, лоплазепат, флуниотразепам, 5-(2-бромфенил)-7-фтор-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2(3H)-он, флуразепам, флутопразепам, галазепам, кетазолам, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, нордазе-

пам, оксазепам, феназепам, пиназепам, празепам, премазепам, пиразолам, квазепам, темазепам, тетразепам и триазолам и их соли, гидраты и сольваты.

Термин "атипичный лиганд бензодиазепинового рецептора" включает, но не ограничиваясь этим, клобазам, ДМСМ, флумазенил, эзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон и их соли, гидраты и сольваты.

Термин "марихуана" относится к композиции, содержащей одно или несколько соединений, выбранных из тетрагидроканнабинола, каннабидиола, каннабинола и тетрагидроканнабиварина и их солей, гидратов и сольватов.

Термин "кокаин" относится к бензоилметилэргонину и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "декстрометорфан" относится к (4bS,8aR,9S)-3-метокси-11-метил-6,7,8,8a,9,10-гексагидро-5H-9,4b-(эпиминоэтан)фенантрону и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "эзопиклон" относится к (S)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиазирин-5-ил 4-метилпиперазин-1-карбоксилату и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "GHB" относится к 4-гидроксипобутилановой кислоте и ее солям, гидратам и сольватам.

Термин "LSD" относится к диэтиламиду лизергиновой кислоты и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "кетамин" относится к 2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанону и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "ингибитор обратного захвата моноаминов" относится к лекарственному средству, которое выполняет функцию ингибитора обратного захвата одного или нескольких из трех основных моноаминовых нейромедиаторов серотонина, норэпинефрина и дофамина посредством блокирования действия одного или нескольких соответствующих переносчиков моноаминов. Примеры ингибиторов обратного захвата моноаминов включают алапроклат, циталопрам, дапоксетин, эсциталопрам, фемоксетин, флуоксетин, флувоксамин, ифоксетин, индалпина, омиллоксетин, панурамин, пароксетин, пирандамин, РТI-353, сертралин, зимелидин, десметилциталопрам, десметилсертралин, дидесметилциталопрам, сепроксетин, цианопрамин, литоксетин, лубазодон, SB-649,915, тразодон, вилазодон, вортиоксетин, декстрометорфан, дименгидринат, дифенгидрамин, мепирамин, пириламин, метадон, пропоксифен, мезембрин, роксиндол, амедалин, томоксетин, CP-39,332, даледалин, эдивоксетин, эсребоксетин, лорталамин, мазиндол, низоксетин, ребоксетин, талограм, талсупрам, тандамин, вилоксазин, мапротилин, бупропион, циклазиндол, манифаксин, радафаксин, тапентадол, тенилоксазин, гинко билоба, альтропан, амфонеловую кислоту, бензотиофенилциклогексилпиперидин, DBL-583, дифлуоропин, 1-(2-(дифенилметокси)этил)-4-(3-фенилпропил)пиперазин, 4-{13-метил-4,6-диокса-11,12-диазатрицикло[7.5.0.0]тетрадека-1,3(7),8,10-тетраен-10-ил}анилин, иометопан, [(1R,2S,3S,5S)-3-(4-йодфенил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил]-пирролидин-1-илметанон, ваноксерин, медилоксамин, *Chaenomeles speciosa*, гиперфорин, адгиперфорин, бупропион, прамипексол, каберголин, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, милнаципран, левомилнаципран, бицифадин, 4-индолларилалкиламины, 1-нафтиларилалкиламины, аминептин, дезоксипипрадрол, дексметилфенидат, дифеметорекс, дифенилпропинол, этилфенидат, фенкамфамин, фенкамин, лефетамин, мезокарб, метилендиоксипировалерон, метилфенидат, номифензин, метил 2-циклопентил-2-(3,4-дихлорфенил)ацетат, оксолиновую кислоту, пипрадрол, пролинтан, пировалерон, таметралин, 1-[1-(3-хлорфенил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]циклогексан-1-ол, нефопам, амифадин, EB-1020, тезофензин, NSD-788, тедатиоксетин, RG7166, Lu-AA37096, Lu-AA34893, NS-2360, бицифадин, SEP-227162, SEP-225289, DOV-216,303, бразофензин, NS-2359, диклофензин, EXP-561, таксил, нафирон, 5-APB, 6-APB и гиперфорин, а также их соли, гидраты и сольваты.

Термин "никотин" относится к 3-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридину.

Термин "опиат" включает, но не ограничиваясь этим, следующие соединения и их соли, гидраты и сольваты: альфентанил, альфапродин, анилеридин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, декстропропоксифен, карфентанил, кодеин, диаморфин, декстроморамид, дезоцин, маковую соломку, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, этилморфин, эторфин, гидрохлорид, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, изометадон, левоальфацетилметадол, левометорфан, леворфанол, метазинол, метадолин, метопон, морфин, опиум, орипавин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин, феназоцин, пиминодин, пропоксифен, рацеметорфан, рацеморфан, ремифентанил, суфентанил, тапентадол и тебаин.

Например, термин включает следующие соединения и их соли, гидраты и сольваты: альфентанил, альфапродин, анилеридин, безитрамид, декстропропоксифен, карфентанил, кодеин, маковую соломку, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, этилморфин, эторфин, гидрохлорид, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, изометадон, левоальфацетилметадол, левометорфан, леворфанол, метазинол, метадолин, метопон, морфин, опиум, орипавин, оксикодон, оксиморфон, петидин, феназоцин, пиминодин, рацеметорфан, рацеморфан, ремифентанил, суфентанил, тапентадол, и тебаин.

Термин "PCP" относится к 1-(1-фенилциклогексил)пиперидину и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "замещенный фенэтиламин" включает, но не ограничиваясь этим, следующие соединения и их соли, гидраты и сольваты: 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 4-бром-2,5-диметоксифенэтиламин, 1-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-2-

аминоэтан, 1-(2,5-диметокси-4-метилфенил)-2-аминоэтан, 1-(2,5-диметокси-4-этилфенил)-2-аминоэтан, 4-фтор-2,5-диметоксифенэтиламин, 2,5-диметокси-4-йодфенэтиламин, 2,5-диметокси-4-нитрофенэтиламин, 2-(2,5-диметокси-4-пропилфенил)этанамин, 2,5-диметокси-4-этилтиофенэтиламин, 2-[2,5-диметокси-4-(2-фторэтилтио)фенил]этанамин, 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенэтиламин, 2,5-диметокси-4-н-пропилтиофенэтиламин, 2-[4-[(циклопропилметил)тио]-2,5-диметоксифенил]этанамин, 2-[4-(бутилтио)-2,5-диметоксифенил]этанамин, 6-гидроксидофамин, дофамин, эпинефрин, мескалин, мета-октопамин, мета-тирамин, метилфенидат, н-метилфенэтиламин, норэпинефрин, пара-октопамин, паратирамин, фентермин, фенилэфрин, сальбутамол и β-метилфенэтиламин и их соли, гидраты и сольваты.

Термин "псилоцибин" относится к [3-(2-диметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил]дигидрофосфату и его солям, гидратам и сольватам.

Термин "анаболический стероид" включает, но не ограничиваясь этим, следующие соединения и их соли, гидраты и сольваты: 1-андростендиол, андростендиол, 1-андростендион, андростендион, боландиол, боластерон, болденон, болдион, калустерон, клостебол, даназол, дегидрохлорметилтестостерон, дезоксиметилтестостерон, дигидротестостерон, дростанолон, этилэстренол, флуоксиместерон, формebolон, фуразабол, гестрион, 4-гидрокситестостерон, местанолон, местеролон, метенолон, метандиенон, метандриол, метастерон, метилдиенолон, метил-1-тестостерон, метилнортестостерон, метилтестостерон, метриболон, миболерон, нандролон, 19-норандростендион, норболетон, норклостебол, норэтандролон, оксаболон, оксандролон, оксиместерон, оксиметолон, прастерон, пространозол, хинболон, станозолол, стенболон, 1-тестостерон, тестостерон, тетрагидрогестрион и тренболон.

Как используется в настоящем описании, термин "больше чем" используют взаимозаменяемо с символом > и термин "меньше чем" используют взаимозаменяемо с символом <. Аналогичным образом, термин меньше чем или равно используют взаимозаменяемо с символом ≤ и термин больше чем или равно используют взаимозаменяемо с символом ≥.

Когда целое используют в способе, описанном в настоящем описании, термин "приблизительно" можно вставлять перед целым. Например, термин "больше чем 29 кг/м²" можно заменять на "больше чем приблизительно 29 кг/м²".

Как используется в настоящем описании, следующие сокращения в целом предназначены для того, чтобы иметь значения, которые приведены далее, за исключением той степени, в которой контекст, в котором их используют, указывает на иное.

°C	Градусы по Цельсию
A1C	Гликированный гемоглобин
БID	Два раза в сутки
BL	Базовый уровень
ИМТ	Индекс массы тела
BP	Кровяное давление
уд./мин	Удары в минуту
CAR	Индекс постоянной абстиненции
CI	Доверительная область
см	Сантиметр

CO	Монооксид углерода
DOI	2, 5-диметокси-4-йодамфетамин
DBP	Диастолическое кровяное давление
DEA	Управление по борьбе с наркотиками
дл	Децилитр
E _{max}	Максимальный возможный эффект
FDA	Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами
г	Грамм
h	Час
HDL	Липопротеин высокой плотности
кг	Килограмм
lbs	Фунты
LDL	липопротеин низкой плотности
М	моль/л
м ²	Квардратный метр
мг	Миллиграмм
мин	Минута
МИТТ	Модифицированное «намерение лечиться»
мм рт. ст.	Миллиметры ртутного столба
N/n	Номер
NDA	Новое применение лекарственного средства
PP	Распространенность в определенный момент
ч./млн	Частей на миллион
QD	Раз в сутки
SAE	Серьезные нежелательные явления
SE	Стандартная ошибка
SBP	Систолическое кровяное давление
TGA	Термогравиметрический анализ
масс.	Масса
PXRD	Рентгеновская порошковая дифракция

На всем протяжении этого описания, если контекст не требует иного, слово "содержать" или вариации, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как подразумевающее включение указанной стадии или элемента или целого или группы стадий или элементов или целых, но не исключение какой-либо другой стадии или элемента или целого или группы элементов или целых.

На всем протяжении этого описания, пока конкретно не указано иное или контекст не требует иного, упоминание об одной стадии, композиции вещества, группе стадий или группе композиций вещества следует понимать как охватывающее одну и множество (т.е. одну или несколько) из этих стадий, композиций вещества, групп стадий или групп композиций вещества.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем описании, подлежит применению *mutatis mutandis* с каждым и любым другим вариантом осуществления, пока конкретное не указано иное.

Специалисты в данной области примут во внимание, что изобретение(я), описанное в настоящем описании, допускает вариации и модификации, отличные от тех, которые описаны конкретно. Следует понимать, что изобретение(я) включает все такие вариации и модификации. Изобретение(я) также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в этом описании, индивидуально или в совокупности, и какие-либо и все комбинации или какие-либо две или больше из указанных стадий или признаков, пока конкретно не указано иное.

Объем настоящего изобретения(й) не подлежит ограничению конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем описании, которые служат лишь цели пояснения примером. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы, очевидно, входят в объем изобретения(й), как раскрыто в настоящем описании.

Принимают во внимание, что определенные признаки изобретения(й), которые, для прозрачности, описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно предоставлять в комбинации в одном варианте осуществления. Наоборот, различные признаки изобретения(й), которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно предоставлять отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Например, способ, в котором говорится о предписании или введении соединения, представленного в настоящем описании, можно разделять на два способа; в одном говорится о предписании соединения, представленного в настоящем описании, и в другом говорится о введении соединения, представленного в настоящем описании. Кроме того, например, способ, в котором говорится о предписании соединения, представленного в настоящем описании, и отдельный способ, в котором говорится о введении соединения, представленного в настоящем описании, можно комбинировать в одном способе, в котором говорится о предписании и/или введении соединения, представленного в настоящем описании. Кроме того, например, способ, в котором говорится о предписании или введении соединения, представленного в настоящем описании, можно разделять на два способа - в одном говорится о предписании соединения, представленного в настоящем описании, и в другом говорится о введении соединения, представленного в настоящем описании. Кроме того, например, способ, в котором говорится о предписании соединения, представленного в настоящем описании, и отдельный способ по изобретению, в котором говорится о введении соединения, представленного в настоящем описании, можно комбинировать в одном способе, в котором говорится о предписании и/или введении соединения, представленного в настоящем описании.

Соединения

Некоторые варианты осуществления включают любую комбинацию одного или нескольких соединений, описанных в настоящем описании, вместе/в комбинации с любой комбинацией одного или нескольких лекарственных средств для потери массы, выбранных из ингибиторов котранспортера натрия/глюкозы 2 (SGLT2), ингибиторов липазы, ингибиторов обратного захвата моноаминов, антиконвульсантов, глюкозных сенситизаторов, миметиков инкретина, аналогов амилина, аналогов GLP-1, пептидов рецептора Y, агонистов рецептора 5-HT_{2C}, антагонистов опиоидных рецепторов, подавителей аппетита, анорексических средств и гормонов и т.п., или конкретно описанных в настоящем описании или конкретно раскрытых в любом источнике, цитируемом в настоящем описании, так же, как если бы каждую и любую комбинацию перечисляли индивидуально и явно. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство для потери массы выбирают из дапаглифлозина, канаглифлозина, ипраглифлозина, тофоглифлозина, эмпаглифлозина, ремоглифлозина этабоната, орлистата, цетилистата, алапроклата, циталопрама, дапоксетина, эсциталопрама, фемоксетина, флуоксетина, флувоксамина, ифоксетина, индалпина, омиллоксетина, панурамина, пароксетина, пирандамина, сертралина, зимелидина, десметилциталопрама, десметилсертралина, дидесметилциталопрама, сепроксетина, цианопрамина, литоксетина, лубазодона, тразодона, вилазодона, вортиоксетина, декстрометорфана, дименгидрината, дифенгидрамина, мепирамина, пирирамина, метадона, пропоксифена, мезембрина, роксиндола, амедалина, томоксетина, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, мазиндола, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина, вилоксазина, мапротилина, бупропиона, циклазиндола, манифаксина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина, гинко билоба, альтропана, дифлуоропина, иометопана, ваноксерина, мидифоксамина, *Chaenomeles speciosa*, гиперфорина, адгиперфорина, бупропиона, прамипексола, каберголина, венлафаксина, десвенлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, левомилнаципрана, бицифадина, аминептина, дезоксипипрадрола, дексметилфенидата, дифеметорекса, дифенилпролинола, этилфенидата, фенкамфамин, фенкамина, лефетамина, мезокарба, метилендиоксипировалерона, метилфенидата, номифензина, оксолиновой кислоты, пипрадрола, пролинтана, пировалерона, таметралина, нефопама, амитифамина, тезофензина, тедатиоксетина, бицифадина, бразофензина, диклофензина, таксила, нафирона, гиперфорина, топирамата, зонизамида, метформина, акарбозы, росиглитазона, пиоглитазона, троглитазона, эксенатида, лираглутида, таспоглутида, обинепитида, прамлинтида, пептида YY, вабиказерина, налтрексона, налоксона, фентермина, диэтилпропиона, оксиметазолина, бенфлуорекса, бутенолида катина, фенметразина, фенилпропаноламина, пироглутамил-гистидил-глицина, амфетамина, бензфетамина, дексметилфенидата, декстроамфетамина, метилендиоксипировалерона, глюкагона, лисдексамфетамина, метамфетамина, метилфенидата, фендиметразина, фенэтиламина, кофеина, бромокриптина, эфедрина, псевдоэфедрина, римонабанта, суринабанта, миртазапин, Dietex®, MG Plus Protein™, инсулина и лептина и фармацевтически их приемлемых солей и сочетаний.

Соединения, представленные в настоящем описании, также могут включать таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры и т.п. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть пространственно запертыми в одной форме посредством подходящего замещения. Понятно, что различные таутомерные формы входят в объем соединений, представленных в настоящем описании.

Понятно, что соединения в настоящем описании представляют все индивидуальные энантиомеры и их смеси, пока не указано или не показано иное.

Дополнительно, индивидуальные соединения и химические классы, представленные в настоящем описании, включая их изомеры, диастереоизомеры и энантиомеры, охватывают все их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты. Кроме того, мезоизомеры индивидуальных соединений и хими-

ческих классов, представленных в настоящем описании, охватывают все их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и, в частности, гидраты.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно получать в соответствии с релевантными процедурами, опубликованными в литературе, которые использует специалист в данной области. Образцовые реактивы и процедуры для этих реакций встречаются далее в настоящем описании в демонстрационных примерах. Защиту и снятие защитных групп можно осуществлять посредством процедур, в целом известных в данной области (см., например, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., 1999 [Wiley]).

Понятно, что настоящее изобретение(я) охватывает каждый изомер, каждый диастереоизомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общей формулы, описанных в настоящем описании, так же, как если бы каждое из них было индивидуально раскрыто с использованием конкретного стереохимического обозначения для каждого хирального углерода. Разделение индивидуальных изомеров и энантиомеров (например, посредством хиральной ВЭЖХ, перекристаллизации диастереоизомерных смесей и т.п.) или селективный синтез (например, посредством энантиомерного селективного синтеза и т.п.) индивидуальных изомеров можно выполнять посредством применения различных способов, которые хорошо известны практикующим специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем описании, может существовать в виде стереоизомера, который по существу не содержит другие стереоизомеры. Термин "по существу не содержит другие стереоизомеры", как используется в настоящем описании, обозначает присутствие меньше чем 10% других стереоизомеров, например меньше чем 5% других стереоизомеров, например меньше чем 2% других стереоизомеров, например меньше чем 2% других стереоизомеров.

Также представлены соединения для использования в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

Также представлены соединения для использования в способе снижения потребления пищи.

Также представлены соединения для использования в способе индуцирования насыщения.

Также представлены соединения для использования в способе лечения ожирения.

Также представлены соединения для использования в способе предотвращения ожирения.

Также представлены соединения для использования в контроле массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает хирургическую процедуру для потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы включает потерю массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы включает поддержание потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает низкокалорийную диету.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает программу регулярных упражнений.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает как низкокалорийную диету, так и программу регулярных упражнений.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с ожирением с начальным индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с избыточным весом с начальным индексом массы тела ≥ 27 кг/м² в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего состояния, связанного с массой.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние, связанное с массой, выбирают из: гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во сне.

Также представлены соединения для использования в лечении индуцированного антипсихотиком увеличения массы.

Также представлены соединения для использования в способе лечения диабета II типа.

Также представлены соединения для использования в способе лечения диабета II типа в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами от диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления снижают потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления устраняют потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

Также представлены соединения для использования в способе предотвращения диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления снижают потребность в других лечениях диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления устраняют потребность в других лечениях диабета II типа.

Также представлены соединения для использования в способе лечения синдрома Прадера-Вилли.

Также представлены соединения для лечения аддикции.

Также представлены соединения для лечения лекарственной и алкогольной аддикции.

Также представлены соединения для лечения алкогольной аддикции.

Также представлены соединения для лечения лекарственной аддикции.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство выбирают из амфетамина, замещенного амфетамина, бензодиазепина, атипичного лиганда бензодиазепинового рецептора, марихуаны, кокаина, декстрометорфана, GHB, LSD, кетамина, ингибитора обратного захвата моноаминов, никотина, опиата, PCP, замещенного фенэтиламина, псилоцибина и анаболического стероида.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является никотин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является метамфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является бензодиазепин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является атипичный лиганд бензодиазепинового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является марихуана.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кокаин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является декстрометорфан.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является GHB.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является LSD.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является ингибитор обратного захвата моноаминов.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является опиат.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является PCP.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный фенэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является псилоцибин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является анаболический стероид.

Также представлены соединения для содействия отказу от курения.

Также представлены соединения для лечения табачной зависимости.

Также представлены соединения для лечения никотиновой зависимости.

Также представлены соединения для лечения алкоголизма.

Также представлены соединения для использования в способе лечения патологической игры в азартные игры.

Также представлены соединения для использования в способе лечения синдрома недостатка вознаграждения.

Также представлены соединения для использования в способе лечения сексуальной аддикции.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения обсессивно-компульсивного спектра.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения контроля импульсов.

Также представлены соединения для использования в способе лечения грызения ногтей.

Также представлены соединения для использования в способе лечения онихофагии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения сна.

Также представлены соединения для использования в способе лечения бессонницы.

Также представлены соединения для использования в способе лечения архитектуры фрагментированного сна.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения медленноволнового сна.

Также представлены соединения для использования в способе лечения недержания мочи.

Также представлены соединения для использования в способе лечения психиатрического нарушения.

Также представлены соединения для использования в способе лечения шизофрении.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нервной анорексии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нервной булимии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения болезни Альцгеймера.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения половой функции.

Также представлены соединения для использования в способе лечения нарушения эректильной функции.

Также представлены соединения для использования в способе лечения эпилепсии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения двигательного нарушения.

Также представлены соединения для использования в способе лечения паркинсонизма.

Также представлены соединения для использования в способе лечения индуцированного антипси-

хотиком двигательного нарушения.

Также представлены соединения для использования в способе лечения гипертензии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения дислипидемии.

Также представлены соединения для использования в способе лечения заболевания неалкогольного ожирения печени.

Также представлены соединения для использования в способе лечения заболевания почек, связанного с ожирением.

Также представлены соединения для использования в способе лечения апноэ во сне.

Показания

Контроль массы.

Одобренный FDA для потери массы BELVIQ используют наряду с низкокалорийной диетой и увеличенной физической активностью для хронического контроля массы у взрослых, которые имеют ожирение (ИМТ 30 кг/м^2 или более) или избыточный вес (ИМТ 27 кг/м^2 или более) и по меньшей мере одно связанное с массой медицинское состояние (например, высокое кровяное давление, высокий холестерин или диабет II типа) (www.belviq.com).

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой индивидуума, который имеет избыточный вес. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой индивидуума, который имеет избыточную висцеральную тучность. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой индивидуума, который имеет ожирение. Для того чтобы определять, имеет ли индивидуум избыточный вес или ожирение, можно определять массу тела, индекс массы тела (ИМТ), обхват талии или процентную долю телесного жира у индивидуума для того, чтобы определять, соответствует ли индивидуум порогу массы тела, порогу ИМТ, порогу обхвата талии или порогу процентной доли телесного жира.

Определение массы тела может происходить через использование визуальной оценки массы тела, использование устройства измерения массы, такого как электронные весы или механические рычажные весы. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой взрослого мужчину с массой тела больше чем приблизительно 90 кг, больше чем приблизительно 100 кг или больше чем приблизительно 110 кг. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой взрослую женщину с массой тела больше чем приблизительно 80 кг, больше чем приблизительно 90 кг или больше чем приблизительно 100 кг. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является препубертатным и имеет массу тела больше чем приблизительно 30 кг, больше чем приблизительно 40 кг или больше чем приблизительно 50 кг.

Имеет ли индивидуум избыточный вес или ожирение, можно определять на основании его индекса массы тела (ИМТ), который вычисляют посредством деления массы тела (кг) на рост в квадрате (м^2). Таким образом, единицами ИМТ являются кг/м^2 , и возможно вычислять диапазон ИМТ, связанный с минимальной смертностью в каждые десять лет жизни. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (WHO) избыточный вес определяют как ИМТ в диапазоне $25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$ и ожирение как ИМТ больше чем 30 кг/м^2 (см. далее подробную классификацию ИМТ от WHO).

Международная классификация недостаточного веса, избыточного веса и ожирения взрослых по ИМТ (Всемирная организация здравоохранения)

Классификация	ИМТ (кг/м ²)	
	Ключевые пороговые точки	Дополнительные пороговые точки
Недостаточный вес	<18,50	<18,50
Тяжелая худоба	<16,00	<16,00
Умеренная худоба	16,00-16,99	16,00-16,99
Легкая худоба	17,00-18,49	17,00-18,49
Нормальный диапазон	18,50-24,99	18,50-22,99
		23,00-24,99
Избыточный вес	≥25,00	≥25,00
Предождение	25,00-29,99	25,00-27,49
		27,50-29,99
Ожирение	≥30,00	≥30,00
Ожирение, I класс	30,00-34,99	30,00-32,49
		32,50-34,99
Ожирение, II класс	35,00-39,99	35,00-37,49
		37,50-39,99
Ожирение, III класс	≥40,00	≥40,00

Здоровый диапазон ИМТ и другие меры того, имеет ли кто-то избыточный вес или ожирение, также могут зависеть от генетических или расовых различий. Например, поскольку азиатские популяции развивают негативные последствия для здоровья при более низком ИМТ, чем европейцы, некоторые народы переопределили ожирение для своих популяций. Например, в Японии какой-либо ИМТ больше чем 25 определяют как ожирение и в Китае какой-либо ИМТ больше чем 28 определяют как ожирение. Аналогичным образом, различные пороговые значения для массы тела, обхвата талии или процентной доли телесного жира можно использовать для различных популяций индивидуума. Дополнительные пороговые точки, которые включены в таблицу выше (например, 23, 27,5, 32,5 и 37,5), добавляли в качестве точек для мер по охране здоровья. WHO рекомендует странам использовать все категории для целей отчетов с тем, чтобы облегчать международные сравнения.

Определение ИМТ может происходить через использование визуальной оценки ИМТ, использование устройства измерения роста, такого как ростомер, и использование устройства измерения массы, такого как электронные весы или механические рычажные весы. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой взрослого с ИМТ больше чем приблизительно 25 кг/м², больше чем приблизительно 26 кг/м², больше чем приблизительно 27 кг/м², больше чем приблизительно 28 кг/м², больше чем приблизительно 29 кг/м², больше чем приблизительно 30 кг/м², больше чем приблизительно 31 кг/м², больше чем приблизительно 32 кг/м², больше чем приблизительно 33 кг/м², больше чем приблизительно 34 кг/м², больше чем приблизительно 35 кг/м², больше чем приблизительно 36 кг/м², больше чем приблизительно 37 кг/м², больше чем приблизительно 38 кг/м², больше чем приблизительно 39 кг/м², или больше чем приблизительно 40 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум является препубертатным с ИМТ больше чем приблизительно 20 кг/м², больше чем приблизительно 21 кг/м², больше чем приблизительно 22 кг/м², больше чем приблизительно 23 кг/м², больше чем приблизительно 24 кг/м², больше чем приблизительно 25 кг/м², больше чем приблизительно 26 кг/м², больше чем приблизительно 27 кг/м², больше чем приблизительно 28 кг/м², больше чем приблизительно 29 кг/м², больше чем приблизительно 30 кг/м², больше чем приблизительно 31 кг/м², больше чем приблизительно 32 кг/м², больше чем приблизительно 33 кг/м², больше чем приблизительно 34 кг/м² или больше чем приблизительно 35 кг/м².

Определение обхвата талии может происходить через использование визуальной оценки обхвата талии или использование устройства измерения обхвата талии, такого как мерительная лента.

Определения здорового диапазона обхвата талии и процентной доли телесного жира у индивидуума зависят от пола. Например, женщины обычно имеют меньший обхват талии, чем мужчины, и поэтому порог обхвата талии для избыточного веса или ожирения для женщин ниже. Кроме того, женщины обычно имеют более высокую процентную долю телесного жира, чем мужчины, и поэтому порог процентной доли телесного жира для избыточного веса или ожирения для женщин выше, чем для мужчин. Кроме того, здоровый диапазон ИМТ и другие меры того, имеет ли кто-то избыточный вес или ожирение, могут зависеть от возраста. Например, порог массы тела, чтобы считать кого-либо имеющим избы-

точный вес или ожирение, ниже для детей (препубертатных индивидуумов), чем для взрослых.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой взрослого мужчину с обхватом талии больше чем приблизительно 100 см, больше чем приблизительно 110 см, больше чем приблизительно 120 см, больше чем приблизительно 110 см или взрослую женщину с обхватом талии больше чем приблизительно 80 см, больше чем приблизительно 90 см или больше чем приблизительно 100 см. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является препубертатным с обхватом талии больше чем приблизительно 60 см, больше чем приблизительно 70 см или больше чем приблизительно 80 см.

Определение процентной доли телесного жира может происходить через использование визуальной оценки процентной доли телесного жира или использование устройства измерения процентной доли телесного жира, такого как биоэлектрический импеданс, компьютерная томография, магнитно-резонансная визуализация, ближнее инфракрасное взаимодействие, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, использование ультразвуковых волн, использование измерения усредненной плотности тела, использование способа кожной складки или использование способов с ростом и обхватом. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой взрослого мужчину с процентной долей телесного жира больше чем приблизительно 25%, больше чем приблизительно 30% или больше чем приблизительно 35% или взрослую женщину с процентной долей телесного жира больше чем приблизительно 30%, больше чем приблизительно 35% или больше чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является препубертатным с процентной долей телесного жира больше чем приблизительно 30%, больше чем приблизительно 35% или больше чем приблизительно 40%.

В некоторых вариантах осуществления модификация введения соединений, представленных в настоящем описании, включает предписание или введение лекарственного средства для потери массы или процедуры индивидууму, которые следует использовать в комбинации с соединениями, представленными в настоящем описании.

Индукцированное антипсихотиком увеличение массы.

Индукцированное антипсихотиком увеличение массы представляет собой серьезный побочный эффект антипсихотических лекарственных средств, который может вести к увеличенной распространенности болезни, смертности и несоблюдению у пациентов. Механизмы, лежащие в основе увеличения массы, являющегося результатом антипсихотических лекарственных средств, не полностью поняты, хотя антагонизм рецептора 5-HT_{2C}, вероятно, вносит вклад. Исследования на животных показывают, что лекарственные средства, наиболее вероятно вызывающие увеличение массы, клозапин и оланзапин, оказывают прямые эффекты на нейропептид Y-содержащие нейроны гипоталамуса; эти нейроны опосредуют эффекты циркулирующего анорексигенного гормона лептин, оказываемые на контроль потребления пищи (Association Between Early and Rapid Weight Gain and Change in Weight Over One Year of Olanzapine Therapy in Patients with Schizophrenia and Related Disorders; Kinon, B.J. et al., *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2005), 25(3), 255-258). Кроме того, значительное общее увеличение массы обнаружено у шизофреников или пациентов со связанными нарушениями, которые проходят терапию антагонистом рецептора 5-HT_{2C}, оланзапином (The 5-HT_{2C} Receptor and Antipsychotic-Induced Weight Gain - Mechanisms and Genetics; Reynolds G.P. et al.; *Journal of Psychopharmacology* (2006), 20 (4 Suppl), 15-8). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения индуцированного антипсихотиком увеличения массы.

Диабет.

Известно, что агонисты рецептора 5-HT_{2C} значительно улучшают толерантность к глюкозе и снижают инсулин плазмы в мышечных моделях ожирения и диабета II типа при концентрациях агониста, которые не оказывают эффекта на пищевое поведение, потребление энергии, локомоторную активность, массу тела или массу жира (Serotonin 2C Receptor Agonists Improve Type 2 Diabetes via Melanocortin-4 Receptor Signaling Pathways; Ligang, Z. et al., *Cell Metab.* 2007 November 7; 6(5): 398-405).

В качестве фазы 3 программы клинических исследований BELVIQ оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании с контролем плацебо для 604 взрослых с плохо контролируемым сахарным диабетом II типа, который лечили пероральными гипергликемическими средствами ("BLOOM-DM"). В семьях с гликемией, липидами и кровяным давлением пациенты в группе BELVIQ достигали статистически значимого улучшения относительно плацебо в отношении HbA_{1c} и глюкозы натощак. Пациенты с BELVIQ (10 мг BID) достигали 0,9% снижения в отношении HbA_{1c} по сравнению с 0,4% снижением для группы плацебо (p<0,0001) и 27,4% снижением глюкозы натощак по сравнению с 11,9% снижением для группы плацебо (p<0,001). Среди пациентов с диабетом II типа использование лекарственных средств для того, чтобы лечить диабет, снижено у пациентов, принимающих BELVIQ, одновременно со средним улучшением гликемического контроля. В частности, средние суточные дозы сульфонилмочевин и тиазолидиндионов снижались на 16-24% в группах BELVIQ и повышались в группе плацебо (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012,

(2012), 471-P). В исследованиях, где исключены пациенты с диабетом, популяция обладала резистентностью к инсулину, как показано с помощью оценки модели базового гомеостаза - значения резистентности к инсулину (НОМА-IR) больше 1,5. Происходило статистически значимое снижение средней глюкозы натощак с помощью BELVIQ (-0,2 мг/дл) по сравнению с плацебо (+0,6 мг/дл), и BELVIQ вызывал небольшое, но статистически значимое снижение HbA1c. В одном исследовании происходило снижение инсулина натощак в группе BELVIQ (-3,3 мкМЕ/мл) относительно плацебо (-1,3 мкМЕ/мл), что ведет к значительному улучшению резистентности к инсулину (показано с помощью НОМА-IR) в группе BELVIQ (-0,4) по сравнению с плацебо (-0,2). Соответственно соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для предотвращения и лечения диабета II типа.

Синдром Прадера-Вилли.

Синдром Прадера-Вилли (PWS) представляет собой нарушение человека, возникающее в результате материнского импринтинга и утраты экспрессии отцовского гена на хромосоме 15q11-13, которое отличается сложным фенотипом, включающим когнитивные расстройства, инфантильную гипотонию и неспособность к развитию, невысокое телосложение, гипогонадизм и гиперфагию, которые могут вести к патологическому ожирению (Goldstone, 2004; Nicholls and Knepper, 2001). В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения PWS (Mice with altered serotonin 2C receptor RNA editing display characteristics of Prader-Willi syndrome. Morabito, M.V. et al., *Neurobiology of Disease* 39 2010) 169-180 и Self-injurious behavior and serotonin in Prader-Willi syndrome. Hellings, J.A. and Warnock, J.K. *Psychopharmacology bulletin* (1994), 30(2), 245-50).

Химическая зависимость и другие аддикции.

Аддикция представляет собой первичное хроническое заболевание вознаграждения в головном мозге, мотивации, памяти и связанных сетей. Нарушение функции в этих сетях ведет к характерным биологическим, психологическим, социальным и духовным манифестациям. У индивидуума это отражается в патологическом поиске вознаграждения и/или облегчения посредством использования веществ и другого поведения. Аддикция отличается неспособностью к постоянному воздержанию, ослаблением контроля поведения, стремлением, сниженным распознаванием значительных проблем с поведением и межличностными взаимоотношениями и нарушением функции эмоциональной реакции. Подобно другим хроническим заболеваниям, аддикция часто содержит циклы рецидивов и ремиссии. Без лечения или вовлечения в деятельность по восстановлению, аддикция прогрессирует и может вести к нетрудоспособности или преждевременной смерти.

Действие внешних стимулов на запуск стремления и использования лекарственных средств, а также увеличение частоты вовлечения в другие потенциально аддитивные поведения также является характеристикой аддикции, причем гиппокамп важен для памяти о предыдущем эйфорическом или дисфорическом опыте и миндалина важна для концентрации мотивации на выборе поведения, связанного с этим предшествующим опытом. Несмотря на то что некоторые полагают, что различие между тем, кто имеет аддикцию, и теми, кто ее не имеет, состоит в количестве или частоте использования алкоголя/лекарственных средств, вовлечение в аддитивное поведение (такое как игра в азартные игры или транжирство) или воздействия со стороны других внешних вознаграждений (таких как пища или секс), характерным аспектом аддикции является способ определенного качества, которым индивидуум отвечает на такие воздействия, стрессоры и внешние стимулы. В частности, патологический аспект способа, которым человек с аддикцией стремится использовать вещества или внешнее вознаграждение, состоит в том, что пристрастие, стремление к вознаграждению и/или obsессия им (например, использование алкоголя и других лекарственных средств) сохраняется, несмотря на накопление неблагоприятных последствий. Эти манифестации могут возникать компульсивно или импульсивно, как отражение ослабленного контроля.

Агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения в настоящем описании, активны в моделях химической зависимости, аддикции и рецидивирования на грызунах, и в литературе есть надежное подтверждение, что такие агонисты действуют через модуляцию функции дофамина.

1. Курение и использование табака.

Использование табака может вести к табачной/никотиновой зависимости и серьезным проблемам со здоровьем. Отказ может значительно снижать риск пострадать от заболеваний, связанных с курением. Табачная/никотиновая зависимость представляет собой хроническое состояние, которое часто требует повторных вмешательств.

2. Лекарственная аддикция.

В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения лекарственной аддикции (Novel Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Drug Addiction and Craving; Heidbreder et al., *Current Opinion in Pharmacology* (2005), 5(1), 107-118).

3. Алкоголизм.

В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения алкоголизма (An Investigation of the Role of 5-

5-HT_{2C} Receptors in Modifying Ethanol Self-Administration Behaviour; Tomkins et al. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* (2002), 71(4), 735-44).

4. Патологическая игра в азартные игры.

В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения патологической игры в азартные игры. Marazziti, D. et al. обнаружили, что максимальная связывающая способность тромбоцитарного переносчика 5-HT у пациентов, патологически играющих в азартные игры, значительно ниже, чем у здоровых субъектов. Пациенты, патологически играющие в азартные игры, демонстрировали нарушение функции при уровне тромбоцитарного переносчика 5-HT, который подсказывает о вовлечении системы 5-HT в это состояние (Decreased Density of the Platelet Serotonin Transporter in Pathological Gamblers; Marazziti, D. et al., *Neuropsychobiology* (2008), 57(1-2), 38-43).

5. Синдром недостатка вознаграждения; сексуальная аддикция.

Дофаминергическая система и, в частности, дофаминовый рецептор D2 участвуют в механизмах вознаграждения. Суммарный эффект взаимодействия нейромедиаторов на мезолимбическую область головного мозга индуцирует "вознаграждение", когда происходит высвобождение дофамина (DA) из нейрона в прилежащем ядре, и он взаимодействует с дофаминовым рецептором D2. "Каскад вознаграждения" содержит высвобождение серотонина, который в свою очередь в гипоталамусе стимулирует энкефалин, который в свою очередь ингибирует GABA в черной субстанции, которая в свою очередь тонко регулирует количество DA, высвобождаемого в прилежащем ядре или "месте вознаграждения". Хорошо известно, что при нормальных условиях в месте вознаграждения DA работает для того, чтобы поддерживать нормальные влечения. Фактически DA стал известен как "молекула удовольствия" и/или "анти-стрессовая молекула". Когда происходит высвобождение DA в синапс, он стимулирует множество рецепторов DA (D1-D5), результатом чего является усиленное чувство блаженства и снижение стресса. Консенсус по литературе подсказывает, что когда имеет место нарушение функции каскада вознаграждения в головном мозге, которое может быть обусловлено определенными генетическими вариантами (полигенными), в частности, в системе DA, которые являются причиной гиподофаминергического признака, головному мозгу этого человека требуется помощь DA, чтобы чувствовать себя хорошо. Этот признак ведет к множественному лекарственному поисковому поведению. Причина этого в том, что спирт, кокаин, героин, марихуана, никотин и глюкоза могут вызывать активацию из нейронального высвобождения DA в головном мозге, которое может лечить аномальные стремления. Определенно после десяти лет исследования авторы изобретения могут говорить с уверенностью, что носители аллеля A1 рецептора DAD2 имеют аномальный рецептор D2. Следовательно, недостаток рецептора D2 является причиной того, что индивидуумы имеют высокий риск множественных аддиктивных, импульсивных и компульсивных поведенческих пристрастий, таких как тяжелый алкоголизм, использование кокаина, героина, марихуаны и никотина, передание глюкозы, патологическая игра в азартные игры, сексуальная аддикция, ADHD, синдром Туретта, аутизм, хроническое насилие, нарушение посттравматического стресса, шизоидный/тревожный кластер, кондуктивное нарушение и асоциальное поведение. Для того чтобы объяснить поломку каскада вознаграждения как множественными генами, так и внешними стимулами (плейотропизм), и получаемое болезненное поведение Blum объединил этот гиподофаминергический признак под названием синдрома недостатка вознаграждения (Reward Deficiency Syndrome: a Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive и Compulsive Behaviors; Blum K. et al.; *Journal of psychoactive drugs* (2000), 32 Suppl, i-iv, 1-112). Соответственно соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения синдрома недостатка вознаграждения, множественных аддиктивных, импульсивных и компульсивных поведенческих пристрастий, таких как тяжелый алкоголизм, использование кокаина, героина, марихуаны и никотина, передание глюкозы, патологическая игра в азартные игры, сексуальная аддикция, ADHD, синдром Туретта, аутизм, хроническое насилие, нарушение посттравматического стресса, шизоидный/тревожный кластер, кондуктивное нарушение и асоциальное поведение. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения сексуальной аддикции.

Нарушения обсессивно-компульсивного спектра; нарушения контроля импульсов; онихофагия.

Распространенность нарушений обсессивно-компульсивного спектра (OCS), группы состояний, связанных с обсессивно-компульсивным нарушением (OCD), по феноменологическому и этиологическому сходству получает все большее признание. Ингибиторы обратного захвата серотонина (SRI) показали эффект в качестве кратковременного лечения первой линии для телесного дисморфического расстройства, ипохондрии, онихофагии и психогенной эксфокации с некоторыми эффектами при трихотилломании, патологической игре в азартные игры и компульсивных покупках (Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: a Review of the Evidence-Based Treatments. Ravindran A.V., et al., *Canadian journal of psychiatry*, (2009), 54(5), 331-43). Кроме того, нарушения контроля импульсов, такие как трихотилломания (выдергивание волос), патологическая игра в азартные игры, пиромания, клептомания и эпизодическое нарушение контроля, а также онихофагия (грызение ногтей), лечат посредством введения ингибитора обратного захвата серотонина, такого как кломипрамин, флувоксамин, флуоксетин, зимелидин и сертралин или их соли. Значительное улучшение отмечено при использовании кломипрамина в 5-недельном

исследовании (Method of Treating Trichotillomania and Onychophagia, Swedo, S.E. et al., PCT Int. Appl. (1992), WO 9218005 A1 19921029). Соответственно соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения телесного дисморфического расстройства, ипохондрии, онихофагии, психогенной эксфолиации, трихотилломании, патологической игры в азартные игры, компульсивных покупок, пиромании, клептомании и эпизодических нарушений контроля. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения онихофагии.

Сон.

В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения бессонницы, для увеличения медленноволнового сна, консолидации сна и лечения архитектуры фрагментированного сна (The Role of Dorsal Raphe Nucleus Serotonergic and Non-Serotonergic Neurons, and of their Receptors, in Regulating Waking and Rapid Eye Movement (REM) Sleep; Monti, J.M.; Sleep medicine reviews (2010), 14(5), 319-27). Кроме того, мыши с нокаутом рецептора 5-HT_{2C} демонстрируют больше бодрствования и меньше медленноволнового сна, чем дикий тип (Serotonin 1B and 2C Receptor Interactions in the Modulation of Feeding Behaviour in the Mouse; Dalton, G.L. et al., Psychopharmacology (2006), 185(1), 45-57). Однако показано, что агонист рецептора 5-HT_{2C} м-хлорфенилпиперазин (mCPP) уменьшает медленноволновой сон у человека (Decreased Tryptophan Availability but Normal Post-Synaptic 5-HT_{2C} Receptor Sensitivity in Chronic Fatigue Syndrome; Vassallo, C.M. et al., Psychological medicine (2001), 31(4), 585-91).

Недержание мочи.

Серотонинергическая система широко вовлечена в контроль функции мочевого пузыря. Показано, что преганглионарные волокна и ганглионарные серотонинергические нейроны, экспрессирующие рецептор 5-HT₃ и 5-HT₄, эффекторные гладкомышечные клетки, экспрессирующие рецепторы 5-HT₁ и 5-HT₂, активно вовлечены в регуляцию сократительной активности мочевого пузыря у кроликов (Role of Serotonin Receptors in Regulation of Contractile Activity of Urinary Bladder in Rabbits; Lychkova, A.E. and Pavone, L.M., Urology 2013 Mar;81(3):696). Кроме того, в литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, для лечения недержания мочи (Discovery of a Novel Azepine Series of Potent and Selective 5-HT_{2C} Agonists As Potential Treatments for Urinary Incontinence; Brennan et al.; Bioorganic & medicinal chemistry letters (2009), 19(17), 4999-5003).

Психиатрические нарушения.

В литературе есть подтверждение использования агонистов рецептора 5-HT_{2C}, таких как соединения, представленные в настоящем описании, и их пролекарственных средств для лечения психиатрических нарушений (5-HT_{2C} Receptor Agonists as an Innovative Approach for Psychiatric Disorders; Rosenzweig-Lipson et al., Drug news & perspectives (2007), 20(9), 565-71 и Naughton et al., Human Psychopharmacology (2000), 15(6), 397-415).

1. Шизофрения.

Рецептор 5-HT_{2C} представляет собой очень сложный рецептор со сложной регуляцией, который широко распространен по всему головному мозгу. Рецептор 5-HT_{2C} сопряжен со множеством путей передачи сигналов, что ведет к вовлечению множества внутриклеточных сигнальных молекул. Кроме того, существует множество аллельных вариантов рецептора 5-HT_{2C}, и рецептор подвержен редактированию РНК в кодирующих областях. На сложность этого рецептора дополнительно указывают исследования, указывающие на полезность агонистов или антагонистов при лечении шизофрении. Доклинический профиль агонистов 5-HT_{2C} с нейрхимической, электрофизиологической и поведенческой точки зрения указывает на эффект, подобный антипсихотическому, без экстрапирамидных симптомов или увеличения массы. В последнее время избирательный агонист 5-HT_{2C} вабиказерин продемонстрировал клинический эффект в фазе II исследования у пациентов с шизофренией без увеличения массы и при низкой подверженности экстрапирамидным побочным эффектам. Эти данные очень обнадеживают и показывают, что соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения психиатрического нарушения, такого как шизофрения (5-HT_{2C} Agonists as Therapeutics for the Treatment of Schizophrenia. Rosenzweig-Lipson, S. et al., Handbook of Experimental Pharmacology (2012), 213 (Novel Antischizophrenia Treatments), 147-165).

2. Нарушения питания.

Агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения психиатрических симптомов и поведения у индивидуумов с нарушениями питания, такими как, но не ограничиваясь этим, нервная анорексия и нервная булимия. Индивидуумы с нервной анорексией часто демонстрируют социальную изоляцию.

Анорексические индивидуумы часто имеют симптомы депрессии, беспокойства, obsessions, склонности к перфекционизму и жестко заданного когнитивного стиля, а также половую незаинтересованность. Другие нарушения питания включают нервную анорексию, нервную булимию, нарушение компульсивного переедания и ED-NOS (т.е. нарушения питания без дополнительных уточнений - официальный диагноз). Индивидуум с диагнозом ED-NOS обладает атипичными нарушениями питания, включая

ситуации, в которых индивидуум отвечает всем критериям, за исключением некоторых, для конкретного диагноза. То, что индивидуум делает в отношении пищи и массы, не является ни нормальным, ни здоровым.

Болезнь Альцгеймера.

Рецептор 5-HT_{2C} играет роль в болезни Альцгеймера (AD). Терапевтические средства, в настоящее время предписываемые при AD, представляют собой холиномиметики, которые действуют посредством ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы.

Получаемым эффектом является повышенный уровень ацетилхолина, который умеренно улучшает нейрональную функцию и когнитивную деятельность у пациентов с AD. Несмотря на то что нарушение функции холинергических нейронов головного мозга является ранней манифестацией AD, попытки замедлить прогрессирование заболевания с использованием этих средств имели только умеренный успех возможно потому, что дозы, которые можно вводить, ограничены побочными периферическими холинергическими эффектами, такими как тремор, тошнота, рвота и сухость во рту. Кроме того, по мере развития AD эти средства постепенно теряют свою эффективность из-за продолжительной потери холинергических нейронов.

Следовательно, существует необходимость в средствах, которые оказывают положительные эффекты при AD, в частности облегчают симптомы посредством улучшения когнитивной деятельности и замедления или подавления прогрессирования заболевания, без побочных эффектов, наблюдаемых при использовании существующей терапии. Следовательно, серотониновые рецепторы 5-HT_{2C}, которые экспрессированы исключительно в головном мозге, представляют собой привлекательные мишени, и агонисты рецепторов 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения AD.

Нарушение половой функции; нарушение эректильной функции.

Другое заболевание, нарушение или состояние, которое может быть связано с функцией рецептора 5-HT_{2C}, представляет собой нарушение эректильной функции (ED). Нарушение эректильной функции представляет собой неспособность достигать эрекции или сохранять ее достаточно твердо для сношения, эякуляции или того и другого. По оценкам, 20-30 млн мужчин в США имеют это состояние в определенный момент своей жизни. Распространенность состояния увеличивается с возрастом. 5% мужчин в возрасте 40 лет сообщают об ED. Этот показатель возрастает до 15-25% к возрасту 65 лет и до 55% у мужчин в возрасте старше 75 лет.

Нарушение эректильной функции может быть результатом множества определенных проблем. Они включают потерю желания или либидо, неспособность поддерживать эрекцию, преждевременную эякуляцию, недостаток выброса и неспособность достигать оргазма. Часто встречается больше чем одна из этих проблем одновременно. Эти состояния могут быть вторичными по отношению к другим состояниям заболевания (обычно хроническим состояниям), результатом специфических нарушений мочеполовой системы или эндокринной системы, вторичными по отношению к лечению фармакологическими средствами (например, антигипертензивными лекарственными средствами, антидепрессантами, антипсихотическими лекарственными средствами и т.д.) или результатом психиатрических проблем. Нарушение эректильной функции, если оно органическое, в первую очередь обусловлено сосудистыми нарушениями, связанными с атеросклерозом, диабетом и гипертензией.

Существует свидетельство об использовании агониста серотонинового 5-HT_{2C} для лечения нарушения половой функции у мужчин и женщин. Серотониновый рецептор 5-HT_{2C} участвует в обработке и интегрировании сенсорной информации, регуляции центральных моноаминергических систем и модуляции нейроэндокринных реакций, беспокойства, пищевого поведения и образования цереброспинальной жидкости (Tecott, L.H., et al. *Nature* 374: 542-546 (1995)). Кроме того, серотониновый рецептор 5-HT_{2C} вовлечен в опосредование пенильной эрекции у крыс, обезьян и человека. Соответственно соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения нарушения половой функции и нарушения эректильной функции.

Пароксизмальные нарушения.

Свидетельства указывают на роль моноаминов, норэпинефрина и серотонина в патофизиологии пароксизмальных нарушений (*Electrophysiological Assessment of Monoamine Synaptic Function in Neuronal Circuits of Seizure Susceptible Brains*; Waterhouse, B.D.; *Life Sciences* (1986), 39(9), 807-18). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения пароксизмальных нарушений.

Эпилепсия представляет собой синдром эпизодического нарушения функции головного мозга, который отличается возвратными непредсказуемыми самопроизвольными пароксизмами. Нарушение функции мозжечка является известным осложнением эпилепсии височных долей, и оно связано с генерацией пароксизмов, двигательными дефектами и ухудшением памяти. Известно, что серотонин оказывает модулирующее действие на функцию мозжечка через рецептор 5-HT_{2C} (*Down-regulation of Cerebellar 5-HT_{2C} Receptors in Pilocarpine-Induced Epilepsy in Rats: Therapeutic Role of *Bacopa monnieri* Extract*; Krishnakumar, A. et al., *Journal of the Neurological Sciences* (2009), 284(1-2), 124-128). Мутантные мыши, не имеющие функционального рецептора 5-HT_{2C}, также подвержены самопроизвольной смерти от пароксизмов.

клизмов (Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT_{2C} Serotonin Receptors; Tecott, L.H. et al., *Nature*. 1995 Apr 6; 374(6522):542-6). Кроме того, в предварительном исследовании избирательного ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама в качестве дополнительного лечения у пациентов с плохо контролируемой эпилепсией без депрессии медианная частота пароксизмов падала на 55,6% (The Anticonvulsant Effect of Citalopram as an Indirect Evidence of Serotonergic Impairment in Human Epileptogenesis; Favale, E. et al., *Seizure*. 2003 Jul; 12(5):316-8). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения эпилепсии. Например, агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения генерализованной неконвульсивной эпилепсии, генерализованной конвульсивной эпилепсии, эпилептического статуса с малыми эпилептическими припадками, эпилептического статуса с большими эпилептическими припадками, частичной эпилепсии с нарушением сознания или без него, младенческих судорог или эпилепсии Кожевникова.

Синдром Драве, также известный как тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (SMEI), представляет собой катастрофическую форму детской эпилепсии, при которой дети не реагируют на стандартные лекарственные средства против эпилепсии. Усредненный возраст гибели составляет 4-6 лет. Если пациенты переживают этот возраст, вероятно, они будут умственно отсталыми. Данные клинических наблюдений за двадцать лет демонстрируют, что введение опосредованно действующего агониста серотонина фенфлурамина в низкой дозе останавливает пациентов с развивающимся синдромом Драве. Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения синдрома Драве.

Синдром Леннокса-Гасто (также известный как синдром Леннокса) представляет собой форму эпилепсии, начинающуюся в детстве и плохо поддающуюся лечению, которая наиболее часто возникает между вторым и шестым годами жизни и отличается частыми пароксизмами и разнообразием типов пароксизмов. Синдром Веста представляет собой нечастое или редкое эпилептическое нарушение у детей, которое отличается частыми пароксизмами и разнообразием типов пароксизмов. Эпилептический статус (SE) представляет собой состояние, угрожающее жизни, при котором головной мозг находится в состоянии персистирующего пароксизма. Определения расходятся, но традиционно его определяют как один непрерывный непрекращающийся пароксизм, длящийся более чем 30 мин или возвратные пароксизмы без возврата в сознание между пароксизмами в течение больше чем 30 мин (или короче, при медицинском вмешательстве). Пароксизмы других типов могут вызывать спутанность сознания, несварение желудка или эмоциональное расстройство. Введение фенфлурамина пациенту с синдромом Леннокса-Гасто продемонстрировало снижение частоты пароксизмов на две трети во время лечения. Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения синдрома Леннокса-Гасто.

Двигательные нарушения.

Базальные ганглии представляют собой тесно взаимосвязанную группу подкорковых ядер в головном мозге позвоночного, которые играют ключевую роль не только в контроле движений, но также в некоторых когнитивных и поведенческих функциях. Несколько недавних исследований подчеркивают, что серотонинергические пути в центральной нервной системе (CNS) тесно вовлечены в модуляцию базальных ганглий и в патофизиологию нарушений автоматических движений человека. Эти наблюдения подтверждаются анатомическими свидетельствами, которые демонстрируют большую серотонинергическую иннервацию базальных ганглий. Сообщалось, что фактически, серотонинергические нервные окончания образуют синаптические контакты с содержащими дофамин (DA) нейронами и содержащими γ -аминомасляную кислоту (GABA) нейронами в полосатом теле, бледном шаре, субталамусе и черной субстанции. Эти области головного мозга содержат наивысшую концентрацию серотонина (5-HT), причем сетчатая часть черной субстанции принимает больше всего входных сигналов. Кроме того, в этих структурах обнаружена высокая экспрессия рецепторов 5-HT различных подтипов (Serotonin Involvement in the Basal Ganglia Pathophysiology: Could the 5-HT_{2C} Receptor be a New Target for Therapeutic Strategies? Di Giovanni, G. et al., *Current medicinal Chemistry* (2006), 13(25), 3069-81). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения двигательных нарушений. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения паркинсонизма. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения двигательных нарушений, связанных с использованием антипсихотических лекарственных средств.

Гипертензия.

В клинических исследованиях у пациентов без диабета II типа, 2,2% пациентов на BELVIQ и 1,7% пациентов на плацебо снижали общую суточную дозу антигипертензивных лекарственных средств, тогда как 2,2 и 3,0% соответственно увеличивали общую суточную дозу. У пациентов без диабета II типа численно больше пациентов, которых лечили плацебо, начинали терапию дислипидемии и гипертензии по сравнению с теми, которых лечили с использованием BELVIQ. У пациентов с диабетом II типа 8,2% на BELVIQ и 6,0% пациентов плацебо снижали общую суточную дозу антигипертензивных лекарственных средств, тогда как 6,6 и 6,3% соответственно повышали общую суточную дозу (Effect of Lorcaserin on the

Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia*, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения гипертензии.

Дислипидемия.

В клинических исследованиях у пациентов без диабета II типа 1,3% пациентов на BELVIQ и 0,7% пациентов на плацебо снижали общую суточную дозу лекарственных средств, используемых для лечения дислипидемии; 2,6 и 3,4% соответственно повышали использование этих лекарственных средств во время исследований. У пациентов без диабета II типа численно больше пациентов, которых лечили плацебо, которые инициировали терапию дислипидемии и гипертензии по сравнению с теми, которых лечили с использованием BELVIQ. У пациентов с диабетом II типа 5,5% пациентов на BELVIQ BID и 2,4% пациентов на плацебо снижали общую суточную дозу лекарственных средств, используемых для лечения дислипидемии; 3,1 и 6,7% соответственно повышали использование этих лекарственных средств во время исследований (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P). Соответственно агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения дислипидемии.

Заболевание неалкогольного ожирения печени.

Заболевание неалкогольного ожирения печени охватывает ряд заболеваний печени. Простой стеатоз, или жировую печень, сейчас находят у вплоть до 31% взрослых и 16% детей. Среди тех, у кого стеатоз, приблизительно у 5% развивается неалкогольный стеатогепатит (NASH), при котором стеатозу сопутствуют воспаление и фиброз. Вплоть до 25% пациентов с NASH прогрессируют до цирроза. NASH является третьим ведущим показанием для трансплантации печени в Соединенных Штатах, и станет наиболее распространенным, если существующая тенденция сохранится. Следовательно, понимание его патогенеза и лечение имеют особую важность. Общее снижение массы тела через потребление уменьшенного числа калорий и увеличенную физическую активность сейчас является основной опорой для лечения NASH (Dietary Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis; Perito, E.R., et al.; Disclosures Curr Opin Gastroenterol, 2013; 29(2):170-176). Соответственно из-за их способности снижать потребление пищи и вызывать насыщение агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения заболевания неалкогольного ожирения печени.

Заболевание почек, связанное с ожирением.

Установлено, что ожирение вносит важный вклад в усиленный сахарный диабет, гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания, все они могут содействовать хронической почечной недостаточности. В последнее время растет понимание того, что даже в отсутствие этих рисков само ожирение значительно усиливает хроническую почечную недостаточность и ускоряет ее прогрессирование (Scope and mechanisms of obesity-related renal disease; Hunley, T.E. et al.; Current Opinion in Nephrology & Hypertension (2010), 19(3), 227-234). Соответственно из-за их способности лечить ожирение агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения заболевания почек, связанного с ожирением.

Супрессия катехоламинов.

Введение соединения, представленного в настоящем описании, индивидууму вызывает снижение уровня норэпинефрина у индивидуума независимо от потери массы. Агонисты рецептора 5-HT_{2C}, такие как соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения нарушений, облегчаемых посредством снижения уровня норэпинефрина у индивидуума, где указанные нарушения включают, но не ограничиваясь этим, гипернорэпинефринемию, кардиомиопатию, гипертрофию сердца, гипертрофию кардиомиоцитов при ремоделировании после инфаркта миокарда, повышенную частоту сердечных сокращений, вазоконстрикцию, острую легочную вазоконстрикцию, гипертензию, сердечную недостаточность, нарушение функции сердца после инсульта, сердечную аритмию, метаболический синдром, анормальный липидный метаболизм, гипертермию, синдром Кушинга, феохромоцитому, эпилепсию, синдром обструктивного апноэ во сне, бессонницу, глаукому, остеоартрит, ревматоидный артрит и астму.

Также представлен способ содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления содействие отказу использования табачного продукта представляет собой содействие отказу от курения, и индивидуум, пытающийся прекратить использование табачного продукта, представляет собой индивидуума, пытающегося прекратить курение.

Также представлен способ содействия отказу использования табачного продукта и предотвращения связанного увеличения массы, который включает стадию предписания и/или введения эффективного ко-

личества соединения, представленного в настоящем описании, индивидууму, пытающемуся прекратить использование табачного продукта. В некоторых вариантах осуществления содействие отказу использования табачного продукта представляет собой содействие отказу от курения, и индивидуум, пытающийся прекратить использование табачного продукта, представляет собой индивидуума, пытающегося прекратить курение.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлен способ управления увеличением массы, связанным с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлен способ снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлен способ лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлен способ снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает стадию предписания и/или введения индивидууму эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Способы, связанные с никотиновой аддикцией и отказом от курения.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, содействия отказу от курения и предотвращению связанного увеличения массы, контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает: выбор индивидуума с начальным ИМТ ≥ 27 кг/м²; и предписание и/или введение индивидууму эффективного количества соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, в течение по меньшей мере одного года.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, содействия отказу от курения и предотвращению связанного увеличения массы, контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает: введение соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидууму; мониторинг ИМТ индивидуума во время указанного введения и отмену указанного введения, если ИМТ индивидуума становится $< 18,5$ кг/м² во время указанного введения.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, содействия отказу от курения и предотвращению связанного увеличения массы, контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает

введение соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидууму с начальным ИМТ ≤ 25 кг/м²;

мониторинг массы тела индивидуума во время указанного введения;

отмену указанного введения, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 1% во время указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления введение отменяют, если масса тела индивидуума снижает-

ся больше чем приблизительно на 2% во время указанного введения. В некоторых вариантах осуществления введение отменяют, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 3% во время указанного введения. В некоторых вариантах осуществления введение отменяют, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 4% во время указанного введения. В некоторых вариантах осуществления введение отменяют, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 5% во время указанного введения.

Также представлен способ снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака, содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта, содействия отказу от курения и предотвращению связанного увеличения массы, контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак, лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром, или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина, который включает

введение соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидууму;

мониторинг массы тела индивидуума во время указанного введения;

отмену указанного введения, если масса тела индивидуума снижается больше чем приблизительно на 1 кг во время указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления соединение предназначено для применения в качестве содействия лечению для отказа от курения. В некоторых вариантах осуществления соединение предназначено для применения в качестве содействия отказу от курения сигарет. В некоторых вариантах осуществления соединение предназначено для применения в качестве содействия лечению для отказа от курения и предотвращения связанного увеличения массы. В некоторых вариантах осуществления соединение предназначено для применения в качестве вмешательства, нейтрального для массы, для отказа от курения. В некоторых вариантах осуществления увеличение массы происходит во время отказ от курения. В некоторых вариантах осуществления увеличение массы происходит после отказа от курения.

Любой вариант осуществления изобретения, направленный на отказ от курения или отказ или уменьшение использования табачного продукта, можно адаптировать к отказу или уменьшению использования введения никотина из каких-либо и всех источников или какого-либо индивидуального источника, включая табачные продукты (или их конкретные примеры), табачную заместительную терапию (или ее конкретные примеры) и/или какую-либо электронную систему доставки никотина (например, электронные сигареты или персональные испарители). Настоящее изобретение конкретно охватывает все такие варианты осуществления.

В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидуум курит ≥ 10 сигарет в сутки. В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидуум курит 11-20 сигарет в сутки. В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидуум курит 21-30 сигарет в сутки. В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, индивидуум курит ≥ 31 сигареты в сутки.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет начальный ИМТ, выбранный из одного из следующего: ≥ 24 , ≥ 23 , $\geq 22,5$, ≥ 22 , ≥ 21 , ≥ 20 , ≥ 19 или $\geq 18,5$ кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ ≥ 23 кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ $\geq 22,5$ кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ ≥ 22 кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ $\geq 18,5$ кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ ≥ 18 кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный ИМТ $\geq 17,5$ кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 25 кг/м² и по меньшей мере одно связанное с массой сопутствующее состояние.

В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 27 кг/м². В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 27 кг/м² и по меньшей мере одно связанное с массой сопутствующее состояние.

В некоторых вариантах осуществления связанное с массой сопутствующее состояние выбирают из: гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во сне. В некоторых вариантах осуществления связанное с массой сопутствующее состояние выбирают из гипертензии, дислипидемии и диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления перед введением индивидуум имеет начальный индекс мас-

сы тела ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления начальный ИМТ индивидуума перед введением составляет от 18,5 до 25 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает депрессией перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает предварительно существующим психиатрическим заболеванием перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления предварительно существующее психиатрическое заболевание выбирают из шизофрении, биполярного нарушения или большого депрессивного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления индивидуумов оценивают на никотиновую зависимость на основании оценки Фагерстрома. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку 5. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку 6 или 7. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку ≥ 3 . В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку ≥ 5 . В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку ≥ 6 . В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку ≥ 8 .

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 0, 1 или 2 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 0, 1 или 2 и ИМТ > 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 0, 1 или 2 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 3 или 4 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 3 или 4 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 3 или 4 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 5 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 5 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 5 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 6 или 7 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 6 или 7 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 6 или 7 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 8, 9 или 10 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 8, 9 или 10 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома 8, 9 или 10 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 3 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 3 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 3 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 5 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 5 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 5 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 6 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 6 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 6 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 8 и ИМТ < 25 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 8 и ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет оценку Фагерстрома ≥ 8 и ИМТ ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления используют опросник для того, чтобы оценивать симптомы, испытываемые во время бросания, такие как позыв к курению, абстинентный синдром или усиливающие эффекты. В некоторых вариантах осуществления опросник выбирают из Minnesota Nicotine Withdrawal Score (MNWS), Brief Questionnaire of Smoking Urges (QSU-Brief), McNett Coping Effectiveness Questionnaire (mCEQ), Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) и Food Craving Inventory (FCI).

В некоторых вариантах осуществления никотиновая зависимость, аддикция и/или абстинентный синдром являются результатом использования табачных продуктов. В некоторых вариантах осуществления никотиновая зависимость, аддикция и/или абстинентный синдром являются результатом курения сигарет.

В некоторых вариантах осуществления никотиновая зависимость, аддикция и/или абстинентный синдром являются результатом использования никотиновой заместительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму сначала вводят соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, в целевые сутки бросания. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение по меньшей мере за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 суток до целевых суток бросания. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение по меньшей мере за 7 суток до целевых суток бросания. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение приблизительно за 7-35 суток до целевых суток бросания. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение по меньшей мере за 14 суток до целевых суток бросания. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят соединение приблизительно за 14-35 суток до целевых суток бросания.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить между сутками 8 и 35 лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить между сутками 15 и 35 лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить между сутками 22 и 35 лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить в сутки 8 лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить в сутки 15 лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум бросает курить в сутки 22 лечения.

В некоторых вариантах осуществления перед введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, способ дополнительно включает стадию инструктирования индивидуума по установлению даты прекращения курения табака. В некоторых вариантах осуществления введение соединения инициируют приблизительно за 7 суток до установленной даты прекращения курения табака.

В некоторых вариантах осуществления после введения соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, способ дополнительно включает стадию инструктирования индивидуума по установлению даты прекращения курения табака. В некоторых вариантах осуществления установленная дата прекращения курения табака наступает после по меньшей мере 7 суток от введения соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов. В некоторых вариантах осуществления установленная дата прекращения курения табака наступает до 35 суток от введения соединения.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум предварительно пытался прекратить курение табака, но не преуспел в прекращении курения табака. В некоторых вариантах осуществления индивидуум предварительно пытался прекратить курение табака, но впоследствии рецидивировал и возобновил курение табака.

В некоторых вариантах осуществления введение ведет к статистически значимому улучшению способности выносить отказ от курения, как измеряют посредством анализа данных из теста MPSS.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум воздерживался от использования никотина в течение 12 недель перед предписанием и/или введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум воздерживался от использования никотина в течение 24 недель перед предписанием и/или введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум воздерживался от использования никотина в течение 9 месяцев перед предписанием и/или введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум воздерживался от использования никотина в течение 52 недель перед предписанием и/или введением соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов.

В некоторых вариантах осуществления об абстиненции сообщают самостоятельно. В некоторых вариантах осуществления самостоятельное сообщение основано на ответе на опросник. В некоторых вариантах осуществления опросник представляет собой Nicotine Use Inventory. В некоторых вариантах осуществления индивидуум сообщает о себе как о не курящем какие-либо сигареты (даже затяжка). В некоторых вариантах осуществления индивидуум сообщает о себе как о не использующем какие-либо другие содержащие никотин продукты. В некоторых вариантах осуществления индивидуум сообщает о себе как о не курящем какие-либо сигареты (даже затяжка) и не использующем какие-либо другие содержащие никотин продукты.

В некоторых вариантах осуществления длительность лечения выбирают из 12 недель, 6, 9 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2, 3, 4 и 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, вводят в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в течение по меньшей мере приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в течение по меньшей мере приблизительно 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение по меньшей мере приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение по меньшей мере приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение по меньшей мере приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение между приблизительно 7 неделями и приблизительно 12 неделями. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение между приблизительно 12 неделями и приблизительно 52 неделями. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение между приблизительно 6 месяцами и приблизительно 1 годом.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение дополнительного периода лечения, например, для увеличения вероятности долгосрочной абстиненции. В некоторых вариантах осуществления индивидууму, который терпит неудачу в первом периоде лечения, вводят соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, необязательно в комбинации с дополнительным средством в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидууму, который рецидивирует во время первого лечения, вводят соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, необязательно в комбинации с дополнительным средством в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидууму, который рецидивирует после первого лечения, вводят соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, необязательно в комбинации с дополнительным средством в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения составляет 12 недель. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет 12 недель или меньше. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет 12 недель. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет больше чем 12 недель. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения составляет один год. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет один год или меньше. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет один год. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения длиннее, чем второй период лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения короче, чем второй период лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения и второй период составляют одинаковую продолжительность времени.

В некоторых вариантах осуществления предотвращение или снижение увеличения массы или побуждение к потере массы, измеряют относительно количества увеличения или потери массы, которое обычно происходит, когда индивидуум пытается отказаться от курения. В некоторых вариантах осуществления предотвращение или снижение увеличения массы или побуждение к потере массы измеряют относительно количества увеличения или потери массы, которое обычно происходит, когда индивидуум пытается отказаться от курения с использованием другого лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает предотвращение увеличения массы. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает индуцирование потери массы. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает индуцирование потери массы по меньшей мере приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере 1%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере 1,5%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере приблизительно 2%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере 3%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере 4%. В некоторых вариантах осуществления потеря массы составляет по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение ИМТ. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение процента телесного жира. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение процента телесного жира. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение ИМТ по меньшей мере приблизительно на 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 1 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 1,5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 2 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 2,5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ снижают по меньшей мере на 10 кг/м². В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение процента телесного жира по меньшей мере приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20%. В некоторых вариантах осуществления снижение процента телесного жира составляет по меньшей мере 1%. В некоторых вариантах осуществления снижение процента телесного жира составляет по меньшей мере 2,5%. В некоторых вариантах осуществления снижение процента телесного жира составляет по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает

снижение обхвата талии по меньшей мере приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 см. В некоторых вариантах осуществления снижение обхвата талии составляет по меньшей мере 1 см. В некоторых вариантах осуществления снижение обхвата талии составляет по меньшей мере 2,5 см. В некоторых вариантах осуществления снижение обхвата талии составляет по меньшей мере 5 см. В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает снижение массы тела по меньшей мере приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела составляет по меньшей мере 1 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела составляет по меньшей мере 2,5 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела составляет по меньшей мере 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления ИМТ индивидуума становится ИМТ, выбранным из одного из следующего: ≥ 18 , $\geq 17,5$, ≥ 17 , ≥ 16 и ≥ 15 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела выбирают из одного из следующего: больше чем приблизительно 1,5%, больше чем приблизительно 2%, больше чем приблизительно 2,5%, больше чем приблизительно 3%, больше чем приблизительно 3,5%, больше чем приблизительно 4%, больше чем приблизительно 4,5% и больше чем приблизительно 5%.

В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела выбирают из одного из следующего: больше чем приблизительно 1,5 кг, больше чем приблизительно 2 кг, больше чем приблизительно 2,5 кг, больше чем приблизительно 3 кг, больше чем приблизительно 3,5 кг, больше чем приблизительно 4 кг, больше чем приблизительно 4,5 кг и больше чем приблизительно 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, имеет ИМТ, выбранный из ≥ 25 , ≥ 24 , ≥ 23 , ≥ 22 , ≥ 21 , ≥ 20 , ≥ 19 и $\geq 18,5$ кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем приблизительно на 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 1 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 1,5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 2 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 2,5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 5 кг/м². В некоторых вариантах осуществления ИМТ не снижают больше чем на 10 кг/м². В некоторых вариантах осуществления процент телесного жира не снижают больше чем приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20%. В некоторых вариантах осуществления процент телесного жира не снижают больше чем на 1%. В некоторых вариантах осуществления процент телесного жира не снижают больше чем на 2,5%. В некоторых вариантах осуществления процент телесного жира не снижают больше чем на 5%. В некоторых вариантах осуществления обхват талии не снижают больше чем приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 см. В некоторых вариантах осуществления обхват талии не снижают больше чем на 1 см. В некоторых вариантах осуществления обхват талии не снижают больше чем на 2,5 см. В некоторых вариантах осуществления обхват талии не снижают больше чем на 5 см. В некоторых вариантах осуществления массу тела не снижают больше чем приблизительно на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела не составляет больше чем 1 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела не составляет больше чем 2,5 кг. В некоторых вариантах осуществления снижение массы тела не составляет больше чем 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления контроль увеличения массы включает поддержание, по меньшей мере, некоторой потери массы в течение по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно одного года, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев или по меньшей мере приблизительно двух лет. Например, в некоторых вариантах осуществления индивидуум теряет 5 кг во время первого лечения и сохраняет по меньшей мере 1 кг этой потери массы во время второго лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум теряет 3 кг во время первых 12 недель лечения и теряет всего 5 кг после одного года лечения.

В некоторых вариантах осуществления использование соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, отменяют. Например, в некоторых вариантах осуществления использование соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, отменяют, если ИМТ индивидуума становится \leq приблизительно 15 кг/м², \leq приблизительно 15,5 кг/м², \leq приблизительно 16 кг/м², \leq приблизительно 16,5 кг/м², \leq приблизительно 17 кг/м², \leq приблизительно 17,5 кг/м², \leq приблизительно 18 кг/м², \leq приблизительно 18,5 кг/м², \leq приблизительно 19 кг/м², \leq приблизительно 19,5 кг/м², \leq приблизительно 20 кг/м², \leq приблизительно 20,5 кг/м², \leq приблизительно 21 кг/м², \leq приблизительно 21,5 кг/м², \leq приблизительно 22 кг/м², \leq приблизительно 22,5 кг/м² или \leq приблизительно 23 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум испытывает один или несколько дополнительных положительных эффектов в результате введения соединения, выбранного из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным средством, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных положительных эф-

В некоторых вариантах осуществления улучшение липидемии включает снижение уровня LDL холестерина. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов без диабета II типа составляет по меньшей мере приблизительно 1 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов без диабета II типа составляет между приблизительно 1 и 2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов с диабетом II типа составляет по меньшей мере приблизительно 1 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов с диабетом II типа составляет между приблизительно 1 и 1,5 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов с нарушенным базовым уровнем глюкозы натощак составляет по меньшей мере приблизительно 2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня LDL холестерина у индивидуумов с нарушенным базовым уровнем глюкозы натощак составляет между приблизительно 2 и 3 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления улучшение липидемии включает снижение уровня HDL холестерина. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов без диабета II типа составляет по меньшей мере приблизительно 4 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов без диабета II типа составляет между приблизительно 3 и 6 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов с диабетом II типа составляет по меньшей мере приблизительно 5 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов с диабетом II типа составляет между приблизительно 7 и 10 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов с нарушенным базовым уровнем глюкозы натощак составляет по меньшей мере приблизительно 2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня HDL холестерина у индивидуумов с нарушенным базовым уровнем глюкозы натощак составляет между приблизительно 2 и 3 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных положительных эффектов включают улучшение гликемии. В некоторых вариантах осуществления улучшение гликемии включает снижение глюкозы плазмы натощак и/или снижение уровней гликированного гемоглобина (A1C). В некоторых вариантах осуществления улучшение гликемии включает снижение глюкозы плазмы натощак. В некоторых вариантах осуществления улучшение гликемии включает снижение уровней гликированного гемоглобина (A1C). В некоторых вариантах осуществления улучшение гликемии включает снижение уровней триглицеридов.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно вводить в широком спектре дозированных форм.

В некоторых вариантах осуществления соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, вводят в таблетке, подходящей для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде дозированной формы с незамедлительным высвобождением с использованием, например, способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением с использованием, например, способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде дозированной формы с замедленным высвобождением с использованием, например, способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде дозированной формы с замедленным высвобождением с использованием, например, способов, известных в данной области.

В некоторых вариантах осуществления способ включает множество введений дозированной формы с модифицированным высвобождением, с частотой, при которой усредненный интервал между какими-либо двумя последовательными введениями составляет по меньшей мере приблизительно 24 ч; или приблизительно 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления способ включает множество введений дозированной формы с модифицированным высвобождением, и дозированную форму с модифицированным высвобождением вводят раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления множество введений составляет по меньшей мере приблизительно 30; по меньшей мере приблизительно 180; по меньшей мере приблизительно 365 или по меньшей мере приблизительно 730.

Комбинированное лечение.

Соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват можно вводить в качестве единственного активного фармацевтического средства (т.е. монотерапия) или его можно использовать в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, которые вводят вместе или отдельно. Представлены способы контроля массы, индуцирования насыщения, снижения потребления пищи, содействия отказу от курения и предотвращения и лечения ожирения, индуцированного антипсихотиком увеличения массы, диабета II типа, синдрома Прадера-Вилли, табачной зависимости, никотиновой зависимости, лекарственной аддикции, алкогольной аддикции, патологической игры

в азартные игры, синдрома недостатка вознаграждения, сексуальной аддикции, нарушений обсессивно-компульсивного спектра, нарушений контроля импульсов, грызения ногтей, онихофагии, нарушений сна, бессонницы, архитектуры фрагментированного сна, нарушений медленноволнового сна, недержания мочи, психиатрических нарушений, шизофрении, нервной анорексии, нервной булимии, болезни Альцгеймера, нарушения половой функции, нарушения эректильной функции, эпилепсии, двигательных нарушений, паркинсонизма, индуцированных антипсихотиком двигательных нарушений, гипертензии, дислипидемии, заболевания неалкогольного ожирения печени, заболевания почек, связанного с ожирением, и апноэ во сне, которые включают введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы снижения потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы индуцирования насыщения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы лечения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы предотвращения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы контроля массы у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены способы предотвращения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Когда соединение, описанное в настоящем описании, вводят в качестве комбинированного лечения с лекарственным средством для потери массы, соединение и лекарственное средство для потери массы можно формулировать в виде отдельных фармацевтических композиций, которые дают одновременно или в различные моменты времени; или соединение, описанное в настоящем описании, и фармацевтическое средство можно формулировать вместе в виде одной стандартной дозы.

Представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для использования в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для контроля массы, индуцирования насыщения, снижения потребления пищи, содействия отказу от курения и предотвращения и лечения ожирения, индуцированного антипсихотиком увеличения массы, диабета II типа, синдрома Прадера-Вилли, аддикции, табачной зависимости, никотиновой зависимости, лекарственной аддикции, алкогольной аддикции, патологической игры в азартные игры, синдрома недостатка вознаграждения, сексуальной аддикции, нарушений обсессивно-компульсивного спектра, нарушений контроля импульсов, грызения ногтей, онихофагии, нарушений сна, бессонницы, архитектуры фрагментированного сна, нарушений медленноволнового сна, недержания мочи, психиатрических нарушений, шизофрении, нервной анорексии, нервной булимии, болезни Альцгеймера, нарушения половой функции, нарушения эректильной функции, эпилепсии, двигательных нарушений, паркинсонизма, индуцированных антипсихотиком двигательных нарушений, гипертензии, дислипидемии, заболевания неалкогольного ожирения печени, заболевания почек, связанного с ожирением, и апноэ во сне, которые включают введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для снижения потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими

лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для индуцирования насыщения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для лечения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для предотвращения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для контроля массы у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для лечения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Также представлены соединения, описанные в настоящем описании, для использования в комбинации с лекарственным средством для потери массы для предотвращения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем описании, и лекарственное средство для потери массы вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем описании, и лекарственное средство для потери массы вводят отдельно.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем описании, и лекарственное средство для потери массы вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство для потери массы выбирают из ингибиторов котранспортера натрия/глюкозы 2 (SGLT2), ингибиторов липазы, ингибиторов обратного захвата моноаминов, антиконвульсантов, глюкозных сенсibilизаторов, миметиков инкретина, аналогов амилина, аналогов GLP-1, пептидов рецептора Y, агонистов рецептора 5-HT_{2C}, антагонистов опиоидных рецепторов, подавителей аппетита, анорексических средств и гормонов и т.п., или конкретно описанных в настоящем описании или конкретно раскрытых в каком-либо источнике, цитируемом в настоящем описании, так же, как если бы каждая и любая комбинация была указана индивидуально и явно. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство для потери массы выбирают из дапаглифлозина, канаглифлозина, ипраглифлозина, тофоглифлозина, эмпаглифлозина, ремоглифлозина этабоната, орлистата, цетилистата, алапроклата, циталопрама, дапоксетина, эциталопрама, фемоксетина, флуоксетина, флувоксамина, ифоксетина, индалпина, омиллоксетина, панурамина, пароксетина, пирандамина, сертралина, зимелидина, десметилциталопрама, десметилсертралина, дидесметилциталопрама, сепроксетина, цианопрамина, литоксетина, лубазодона, тразодона, вилазодона, вортиоксетина, декстрометорфана, дименгидрината, дифенгидрамина, мепирамина, пириламины, метадона, пропоксифена, мезембрины, роксиндола, амедалины, томоксетина, даледалины, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, мазиндола, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина, вилоксазина, мапротилина, бупропиона, циклазиндола, манифаксина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина, гинко билоба, альтропана, дифлуоропина, иометопана, ваноксерина, медифоксамина, *Chaenomeles speciosa*, гиперфорина, адгиперфорина, бупропиона, прамипексола, каберголина, венлафаксина, десвенлафаксина, дулоксетина, милнаципрана, левомилнаципрана, бицифадина, аминептина, дезоксипипрадрола, дексметилфенидата, дифеметорекса, дифенилпропиола, этилфенидата, фенкамфамин, фенкамина, лефетамина, мезокарба, метилendioксипировалерона, метилфенидата, номифазина, оксолиновой кислоты, пипрадрола, пролонтана, пировалерона, таметралина, нефопама, амифифадина, тезофазина, тедатиоксетина, бицифадина, бразофензина, диклофензина, таксила, нафирола, гиперфорина, топирамата, зонизамида, метформина, росиглитазона, пиоглитазона, троглитазона, эксенатида, лираглутида, таспоглутида, обинепитида, прамлинтида,

пептида YY, вабиказерина, налтрексона, налоксона, фентермина, диэтилпропиона, оксиметазолина, бенфлуорекса, бутенолида катина, фенметразина, фенилпропаноламина, пироглутамил-гистидил-глицина, амфетамина, бензфетамина, дексметилфенидата, декстроамфетамина, метилendiоксипировалерона, глюкагона, лисдексамфетамина, метамфетамина, метилфенидата, фендиметразина, фенэтиламина, кофеина, бромкриптина, эфедрина, псевдоэфедрина, римонабанта, суринабанта, миртазапина, Dietex®, MG Plus Protein™, инсулина и лептина и их фармацевтически приемлемых солей и сочетаний. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство для потери массы представляет собой фентермин.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает хирургическую процедуру для потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает низкокалорийную диету.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает программу регулярных упражнений.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 25 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 27 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет по меньшей мере одно сопутствующее состояние, связанное с массой.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние, связанное с массой, выбирают из: гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во сне.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние, связанн* с массой, выбирают из: гипертензии, дислипидемии и диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет начальный индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

Также представлены способы лечения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами для потери массы, как раскрыто в настоящем описании.

Репрезентативные способы.

Представлены способы снижения потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы индуцирования насыщения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы предотвращения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы контроля массы у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает хирургическую процедуру для потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает хирургическую процедуру для потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы включает потерю массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы включает поддержание потери массы.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает низкокалорийную диету.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает программу регулярных упражнений.

В некоторых вариантах осуществления контроль массы дополнительно включает как низкокалорийную диету, так и программу регулярных упражнений.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с ожирением с начальным индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с избыточным весом с начальным индексом массы тела ≥ 27 кг/м² в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего состояния, связанного с массой.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние, связанное с массой, выбирают из: гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе

и апноэ во сне.

Также представлены способы лечения индуцированного антипсихотиком увеличения массы у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании, в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами от диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления снижают потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления устраняют потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

Также представлены способы предотвращения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения синдрома Прадера-Вилли у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения аддикции у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения лекарственной и алкогольной аддикции у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения алкогольной аддикции у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

Также представлены способы лечения лекарственной аддикции у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство выбирают из амфетамина, замещенного амфетамина, бензодиазепина, атипичного лиганда бензодиазепинового рецептора, марихуаны, кокаина, декстрометорфана, GHB, LSD, кетамина, ингибитора обратного захвата моноаминов, никотина, опиата, РСР, замещенного фенэтиламина, псилоцибина и анаболического стероида.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является никотин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является метамфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является бензодиазепин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является атипичный лиганд бензодиазепинового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является марихуана.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кокаин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является декстрометорфан.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является эсзопиклон.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является GHB.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является LSD.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является ингибитор обратного захвата моноаминов.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является опиат.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является РСР.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный фенэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является псилоцибин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является анаболический стероид.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является золпидем.

Также представлены способы содействия отказу от курения у индивидуума, нуждающегося в этом, которые включают введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соеди-

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с ожирением с начальным индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в контроле массы, представляет собой пациента с избыточным весом с начальным индексом массы тела ≥ 27 кг/м² в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего состояния, связанного с массой.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние, связанное с массой, выбирают из: гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во сне.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения индуцированного антипсихотиком увеличения массы.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения диабета II типа.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения диабета II типа в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами от диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления снижают потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления устраняют потребность в одном или нескольких лечениях диабета II типа.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для предотвращения диабета II типа.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Прадера-Вилли.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения аддикции.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения лекарственной и алкогольной аддикции.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения алкогольной аддикции.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения лекарственной аддикции.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство выбирают из амфетамина, замещенного амфетамина, бензодиазепина, атипичного лиганда бензодиазепинового рецептора, марихуаны, кокаина, декстрометорфана, GHB, LSD, кетамина, ингибитора обратного захвата моноаминов, никотина, опиата, PCP, замещенного фенэтиламина, псилоцибина и анаболического стероида.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является никотин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является метамфетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является бензодиазепин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является атипичный лиганд бензодиазепинового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является марихуана.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кокаин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является декстрометорфан.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является эзопиклон.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является GHB.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является LSD.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является кетамин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является ингибитор обратного захвата моноаминов.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является опиат.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является PCP.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является замещенный фенэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является псилоцибин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является анаболический стероид.

В некоторых вариантах осуществления лекарственным средством является золпидем.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для содействия отказу от курения.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения табачной зависимости.

товления лекарственного средства для лечения заболевания неалкогольного ожирения печени.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания почек, связанного с ожирением.

Также представлены использования соединения, представленного в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства для лечения апноэ во сне.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также предписывают и/или вводят дополнительное средство.

Также представлена композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и по меньшей мере одно дополнительное средство.

Как используется в настоящем описании, "дополнительное средство" относится к дополнительному терапевтическому средству, которое дополняет активность агонистов 5-НТ_{2С}, описанных в настоящем описании, как это относится к способам снижения частоты курения табака у индивидуума, пытающегося снизить частоту курения табака; содействия отказу или уменьшению использования табачного продукта у индивидуума, пытающегося прекратить или уменьшить использование табачного продукта; содействия отказу от курения и предотвращения связанного увеличения массы; контроля увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак; снижения увеличения массы, связанного с отказом от курения индивидуумом, пытающимся прекратить курить табак; лечения никотиновой зависимости, аддикции и/или абстинентного синдрома у индивидуума, пытающегося вылечить никотиновую зависимость, аддикцию и/или абстинентный синдром; или снижения вероятности рецидива использования никотина индивидуумом, пытающимся прекратить использование никотина. В некоторых вариантах осуществления "дополнительным средством" является не фентермин.

Дополнительные средства включают никотиновую заместительную терапию, антидепрессанты и анксиолитики, такие как избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и т.п. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, такие как дулоксетин, венлафаксин и т.п., также можно использовать. Ингибиторы обратного захвата норэпинефрина и дофамина, такие как бупропион, также можно использовать. Также можно использовать тетрациклические антидепрессанты, такие как миртазапин; комбинированные ингибиторы обратного захвата и блокаторы рецепторов, такие как тразодон, нефазодон, мапротилин; трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, амоксапин, десипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин и тримипрамин; ингибиторы моноаминоксидазы, такие как фенелзин, транлципромин, изокарбоксазид, селегилин; бензодиазепины, такие как лоразепам, клоназепам, алпразолам и диазепам; агонисты серотониновых рецепторов 1А, такие как буспирон, арипипразол, кветиапин, тандоспирон и бифепрунокс; и блокатор β-адренергических рецепторов, такой как пропранолол. Другие дополнительные средства включают другие фармакологические средства, такие как УТР, амилорид, антибиотики, бронходилататоры, противовоспалительные средства и муколитические средства (например, n-ацетилцистеин).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство выбирают из никотиновых заместительных терапий. В некоторых вариантах осуществления никотиновую заместительную терапию выбирают из никотиновой жвачки, никотиновых трансдермальных систем, никотиновых пастилок, никотиновых микро таблеток и никотиновых спреев или ингаляторов. В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством является электронная сигарета.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством является никотиновая жвачка и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и никотиновую жвачку.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством является никотиновая трансдермальная система и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и никотиновую трансдермальную систему.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством являются никотиновые пастилки и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и никотиновые пастилки.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством являются никотиновые микро таблетки и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и никотиновых микро таблеток.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством являются никотиновые спреи или ингаляторы и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и никотиновые спреи или ингаляторы.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным средством является электронная сигарета и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и электронную сигарету.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство выбирают из антидепрессантов и композиция представляет собой композицию, содержащую соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, и дополнительное средство, выбранное из антидепрессантов.

тающимся прекратить использование никотина.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулируют в виде дозированной формы с незамедлительным высвобождением и дополнительное средство также формулируют в виде дозированной формы с незамедлительным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления агонист 5-HT_{2C} формулируют в виде дозированной формы с незамедлительным высвобождением и дополнительное средство формулируют в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления соединение формулируют в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением и дополнительное средство формулируют в виде дозированной формы с незамедлительным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления соединения, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, формулируют в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением и дополнительное средство также формулируют в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением.

Соединение, выбранное из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, можно вводить последовательно или одновременно с одним или несколькими другими дополнительными средствами, идентифицированными в настоящем описании. Количества состава и фармакологического средства зависят, например, от типа используемого фармакологического средства(в) и режимов и путей введения.

Дополнительные средства можно доставлять параллельно с соединениями, выбранными из соединений из табл. А и их солей, гидратов и сольватов, или можно вводить независимо. Доставка дополнительного средства может происходить через любой подходящий известный в данной области способ, в том числе пероральный, ингаляционный, инъекционный и т.д.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, дополнительно включают стадию: представления индивидууму образовательных материалов и/или консультации. В некоторых вариантах осуществления консультация относится к отказу от курения. В некоторых вариантах осуществления консультация относится к контролю массы, включая, без ограничения, консультации, касающиеся диеты и упражнений. В некоторых вариантах осуществления консультация относится как к отказу от курения, так и к контролю массы, включая, без ограничения, консультации, касающиеся диеты и упражнений.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, дополнительно включают стадию представления индивидууму биохимической обратной связи; акупунктуры; гипноза; поведенческого вмешательства; вспомогательных услуг; и/или психосоциологического лечения.

Специалистам в данной области очевидно, что дозированные формы, описанные в настоящем описании, могут содержать в качестве активного компонента соединение, описанное в настоящем описании, фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в настоящем описании, сольват или гидрат соединения, описанного в настоящем описании, или сольват или гидрат фармацевтически приемлемой соли соединения, описанного в настоящем описании. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединений, описанных в настоящем описании, и их соли найдут использование в качестве промежуточных соединений при изготовлении фармацевтических композиций. Типичные процедуры для получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо того, что указано в настоящем описании, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, с. 202-209 в K.J. Guillery, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" в: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ред. Harry G. Britain, том 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно один аспект настоящего раскрытия относится к способам введения гидратов и сольватов соединений, описанных в настоящем описании, и/или их фармацевтически приемлемых солей, которые можно выделять и охарактеризовывать известными в данной области способами, такими как термогравиметрический анализ (TGA), TGA-масс-спектрометрия, TGA-инфракрасная спектроскопия, порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), титрование по Карлу Фишеру, рентгеновская дифракция высокого разрешения и т.п. Существует несколько коммерческих организаций, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги для идентификации сольватов и гидратов в рабочем порядке. Примеры компаний, которые предлагают такие услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Псевдополиморфизм.

Полиморфизм представляет собой способность вещества существовать в виде двух или больше кристаллических фаз, которые имеют различный порядок и/или конформацию молекул в кристаллической решетке. Полиморфы демонстрируют одни и те же свойства в жидком или газообразном состоянии, но они могут вести себя по-разному в твердом состоянии.

Помимо однокомпонентных полиморфов, лекарственные средства также могут существовать в виде солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать API в качестве основы и молекулы растворителя или воды соответственно в качестве гостей. Аналогично, гостевое соединение является твердым при комнатной температуре, получаемую форму часто называют сокристаллом. Соли, сольваты, гидраты и сокристаллы также могут демонстрировать полиморфизм. Кристаллические фазы, которые имеют фазы, которые имеют один и тот же API в качестве основы, но различаются в отношении своих гостей, можно обозначать как псевдополиморфы друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя кристаллизации в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворитель кристаллизации представляет собой воду, называют гидратами. Поскольку вода входит в состав атмосферы, гидраты лекарственных средств можно формировать достаточно легко.

В последнее время скрининг полиморфов 245 соединений показал, что приблизительно 90% из них имеют несколько твердых форм. В целом, приблизительно половина соединений были полиморфными, часто имея от одной до трех форм. Приблизительно одна треть соединений образовывала гидраты и приблизительно одна треть образовывала сольваты. Данные скрининга сокристаллов 64 соединений показывают, что 60% формировали сокристаллы, отличные от гидратов или сольватов (G.P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026.)

Изотопы.

Настоящее раскрытие включает все изотопы атомов, встречающихся в данных солях и их кристаллических формах. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но различные массовые числа. Один аспект настоящего изобретения включает любую комбинацию одного или нескольких атомов в данных солях и их кристаллических формах, которые заменяют на атом, имеющий то же атомное число, но другое массовое число. Один такой пример представляет собой замену атома, который представляет собой изотоп, наиболее часто встречающийся в природе, такой как ^1H или ^{12}C , который находят в одной из данных солей и их кристаллических форм, на другой атом, который не является изотопом, наиболее часто встречающимся в природе, такой как ^2H или ^3H (заменяет ^1H) или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (заменяет ^{12}C). Соль, в которой такая замена имела место, обычно обозначают как изотопно-меченную. Изотопное мечение данных солей и их кристаллических форм можно выполнять с использованием какого-либо одного из множества различных способов синтеза, известных специалистам в данной области, которые без труда понимают синтетические способы и знают доступные реактивы, необходимые для проведения такого изотопного мечения. В качестве общего примера, и без ограничения, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект настоящего изобретения включает композиции, такие как те, которые получают во время синтеза, предварительного формулирования и т.п., и фармацевтические композиции, такие как те, которые получают с намерением использования у млекопитающего для лечения одного или нескольких нарушений, описанных в настоящем описании, которые содержат одну или несколько из данных солей и их кристаллических форм, в которых встречающееся в природе распределение изотопов в композиции нарушено. Другой аспект настоящего изобретения включает композиции и фармацевтические композиции, содержащие соли и их кристаллические формы, как раскрыто в настоящем описании, в которых соль обогащена в одном или нескольких положениях изотопом, отличным от изотопа, наиболее часто встречающегося в природе. Легкодоступны способы измерения таких изотопных искажений или обогащений, такие как масс-спектрометрия, и для изотопов, которые представляют собой радиоизотопы, доступны дополнительные способы, такие как радиоизотопные детекторы, используемые совместно с ВЭЖХ или GC.

Улучшение свойств абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции и токсичности (ADMET) при сохранении желаемого фармакологического профиля является основной проблемой при разработке лекарственного средства. Структурные изменения для улучшения свойств ADMET часто изменяют фармакологию соединения-прототипа. Хотя эффекты замещения дейтерием, оказываемые на свойства ADMET, являются непредсказуемыми, в отдельных случаях дейтерий может улучшать свойства ADMET у соединения при минимальном изменении его фармакологии. Два примера, где дейтерий сделал возможными улучшения терапевтических сущностей, представляют собой СТР-347 и СТР-354. СТР-347 представляет собой дейтерированную версию пароксетина со сниженной подверженностью инактивации CYP2D6 на основе механизма, которую наблюдают клинически при использовании пароксетина. СТР-354 представляет собой дейтерированную версию перспективного доклинического модулятора (L-838417) рецептора α -аминомасляной кислоты (GABA_A), который не разрабатывали из-за плохих фармакокинетических (PK) свойств. В обоих случаях замещение дейтерием вело к улучшенным ADMET профилям, которые обеспечивают потенциал для улучшенной безопасности, эффекта и/или переносимости без значительного измерения биохимической активности и избирательности по сравнению с соединениями, содержащими только водород. Предусмотрены замещенные дейтерием соединения по настоящему изобретению с улучшенными ADMET профилями и по существу схожей биохимической активностью и избирательностью по сравнению с соответствующими соединениями, содержащими только водород.

Другие полезности.

Представлены радиоактивно-меченные соединения, представленные в настоящем описании, которые можно использовать не только в радиовизуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для определения местоположения и количественного определения рецептора 5-HT_{2C} в образцах тканей, в том числе человека, и для идентификации лигандов рецептора 5-HT_{2C} посредством ингибирующего свя-

звания радиоактивно-меченного соединения. Также предусмотрены новые анализы рецептора 5-НТ_{2C}, которые содержат такие радиоактивно-меченные соединения.

Определенные изотопно-меченные соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать в анализе распределения соединения и/или субстрата в тканях. В некоторых вариантах осуществления в этих исследованиях можно использовать радионуклидные изотопы ³H и/или ¹⁴C. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H), может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности (например, увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженная необходимая доза), и, таким образом, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Изотопно-меченные соединения, представленные в настоящем описании, в целом, можно получать с помощью следующих процедур, аналогичных тем, что раскрыты в чертеже и примерах, приведенных далее, посредством замены не изотопно-меченного реактива на изотопно меченный реактив. Другие способы синтеза, которые можно использовать, рассмотрены далее.

Способы синтеза для встраивания радиоизотопов в органические соединения, которые можно применять к соединениям, представленным в настоящем описании, хорошо известны в данной области. Эти способы синтеза, например, которыми внедряют определенные уровни радиоактивности трития в целевые молекулы, включают следующее.

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: эта процедура обычно дает продукты с высокой удельной активностью, и для нее необходимы галогенированные или ненасыщенные предшественники.

В. Восстановление борогидридом натрия [³H]: эта процедура является достаточно дешевой и требует предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление гидридом лития алюминия [³H]: эта процедура дает продукты с почти теоретическими удельными активностями. Для нее также необходимы предшественники, содержащие восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

Д. Мечение под воздействием газообразного трития: эта процедура включает воздействие на предшественники, содержащие замещаемые протоны, газообразным тритием в присутствии подходящего катализатора.

Е. N-метилирование с использованием метилиодида [³H]: эту процедуру обычно используют для того, чтобы получать O-метильные или N-метильные (3H) продукты посредством обработки подходящих предшественников метилиодидом с высокой удельной активностью (3H). Этот способ в целом допускает более высокую удельную активность, например, такую как приблизительно 70-90 Ки/ммоль.

Способы синтеза для встраивания определенных уровней активности ¹²⁵I в целевые молекулы включают следующее.

А. Реакция Сэндмеера и схожие: эта процедура превращает ариламин или гетероариламин в соль диазония, такую как соль тетрафторборат диазония и впоследствии в меченное ¹²⁵I соединение с использованием Na¹²⁵I. Представленная процедура приведена у Zhu, G.-D. и сотрудников в J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

В. Орто ¹²⁵иодирование фенолов: эта процедура позволяет встраивать ¹²⁵I в орто-положении фенола, как сообщают Collier, T.L. и сотрудники в J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Обмен арил- и гетероарилбромидов с использованием ¹²⁵I: этот способ в целом представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия представляет собой превращение арил- или гетероарилбромида в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова с использованием, например, катализируемой Pd реакции [например Pd(Ph₃P)₄] или через арил- или гетероариллитий, в присутствии галогенида триалкилолова или гексаалкилдиолова [например, (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]. Репрезентативная процедура приведена Le Bas, M.-D. и сотрудниками в J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Радиоактивно-меченное соединение, описанное в настоящем описании, можно использовать в скрининговом анализе для того, чтобы идентифицировать/оценивать соединения. Вообще говоря, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение) можно оценивать по его способности снижать связывание радиоактивно-меченного соединения с рецептором 5-НТ_{2C}. Способность тестируемого соединения конкурировать с радиоактивно-меченным соединением, описанным в настоящем описании, за связывание с рецептором 5-НТ_{2C} непосредственно коррелирует с его аффинностью связывания.

Определенные меченные соединения, представленные в настоящем описании, связываются с определенным рецептором 5-НТ_{2C}. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 500 мкМ. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 100 мкМ. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 10 мкМ. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 1 мкМ. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 0,1 мкМ. В одном из вариантов осуществления меченное соединение имеет IC₅₀ меньше чем приблизительно 0,01 мкМ. В одном из вариантов осуществле-

ния меченное соединение имеет IC_{50} меньше чем приблизительно 0,005 мкМ.

Другие использования раскрытых рецепторов и способов будут видны специалистам в данной области, *inter alia*, исходя из рассмотрения этого раскрытия.

Композиции и составы.

Составы можно получать любым подходящим способом, обычно посредством единообразного смешивания активного соединения(й) с жидкостями или тонкодисперсными твердыми носителями, или с теми и с другими, в требуемых пропорциях и последующего, в случае необходимости, придания получаемой смеси желаемой геометрической формы.

Стандартные эксципиенты, такие как связывающие средства, наполнители, приемлемые смачивающие средства, смазывающие средства для таблетирования и разрыхлители, можно использовать в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, пероральные препараты могут быть в форме сухого порошка, который перед использованием можно восстанавливать водой или другим подходящим жидким наполнителем. Дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие средства, неводные наполнители (включая съедобные жиры), консерванты и ароматизаторы и красящие вещества, можно добавлять в жидкие препараты. Парентеральные дозированные формы можно получать посредством растворения соединения, представленного в настоящем описании, в подходящем жидком наполнителе и осуществлять стерилизующее фильтрование раствора перед заполнением и закупориванием подходящего флакона или ампулы. Это лишь некоторые примеры многих подходящих способов, хорошо известных в данной области для получения дозированных форм.

Соединение, представленное в настоящем описании, можно формулировать в фармацевтических композициях с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо тех, что упомянуты в настоящем описании, известны в данной области; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Хотя возможно, что для использования в профилактике или лечении соединение, представленное в настоящем описании, можно в альтернативном использовании вводить в виде неочищенного или чистого химического соединения, однако предпочтительно представлять соединение или активный ингредиент в виде фармацевтического состава или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические составы включают те, которые подходят для перорального, ректального, нозального, топического (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или имеют форму, подходящую для введения посредством ингаляции, инсуффляции или трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри дозируют лекарственное средство с контролируемой скоростью, предоставляя лекарственное средство для абсорбции эффективным образом при минимальном разрушении лекарственного средства. Обычно трансдермальные пластыри содержат непроницаемый задний слой, один адгезив, чувствительный к давлению, и съемный защитный слой с покровной пленкой. Специалист в данной области поймет и оценит способы, подходящие для изготовления желаемого эффективного трансдермального пластыря, исходя из нужд специалиста.

Соединения, представленные в настоящем описании, вместе со стандартным адьювантом, носителем или разбавителем, таким образом можно получать в форме фармацевтических составов и их стандартных доз, и в такой форме можно использовать в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, крепкие настои, гели или капсулы, заполненные ими, все для перорального использования, в форме суппозиторий для ректального введения; или в форме стерильных инъеклируемых растворов для парентерального (в том числе подкожного) использования. Такие фармацевтические композиции и их стандартные дозированные формы могут содержать стандартные ингредиенты в стандартных пропорциях, с использованием или без использования дополнительных активных соединений или элементов, и такие стандартные дозированные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с планируемым суточным диапазоном доз, подлежащим использованию.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в форме единицы дозирования, содержащее конкретное количество активного ингредиента. Примерами таких единиц дозирования являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии, со стандартными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связывающими средствами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с дезинтегрирующими средствами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и со смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции, в которой, например, физиологический раствор, декстрозу или воду можно использовать в

качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно использовать в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности, в качестве модуляторов рецептора 5-HT_{2C}. Термин "активный ингредиент", который определен в контексте "фармацевтической композиции", относится к компоненту фармацевтической композиции, который обеспечивает основной фармакологический эффект, в противоположность "неактивному ингредиенту", который в целом расценивают как не представляющий фармацевтического эффекта.

Доза при использовании соединений, представленных в настоящем описании, может варьировать в широких пределах и как это обычно бывает и известно врачу, ее следует адаптировать к состояниям индивидуума в каждом индивидуальном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению, от состояния индивидуума, такого как пациент, от используемого соединения, от острого или хронического состояния заболевания, которое лечат, или проводимой профилактики или от введения дополнительных активных соединений в дополнение к соединениям, представленным в настоящем описании.

Репрезентативные дозы включают, но не ограничиваясь этим, приблизительно от 0,001 приблизительно до 5000 мг, приблизительно от 0,001 приблизительно до 2500 мг, приблизительно от 0,001 приблизительно до 1000 мг, приблизительно от 0,001 приблизительно до 500 мг, приблизительно от 0,001 приблизительно до 250 мг, приблизительно от 0,001 до 100 мг, приблизительно от 0,001 приблизительно до 50 мг и приблизительно от 0,001 приблизительно до 25 мг. Множество доз можно вводить в течение суток, в частности, когда полагают, что нужны относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от индивидуума и того, что сочтет подходящим поставщик медицинских услуг, может быть необходимо отступать в большую или меньшую сторону от доз, описанных в настоящем описании.

Все количества доз, описанные в настоящем описании, вычисляют в отношении активной частицы, т.е. молекулы или иона, который обеспечивает предполагаемое фармакологическое или физиологическое действие.

Количество активного ингредиента или его активной соли или производного, необходимое для использования в лечении, варьирует не только вместе с конкретной выбранной солью, но также вместе с путем введения, природой состояния, подлежащего лечению, и возрастом и состоянием индивидуума, и в конечном итоге будет на усмотрение лечащего врача или клинициста. В целом, специалист в данной области понимает, как экстраполировать данные *in vivo*, получаемые в модельной системе, обычно животной модели, на других, например на человека. В некоторых случаях, эти экстраполяции могут быть основаны лишь на массе животной модели в сравнении с другим, например, млекопитающим, предпочтительно человеком, однако более часто эти экстраполяции не просто основаны на массе, а скорее включают различные факторы. Репрезентативные факторы включают тип, возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние индивидуума, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические аспекты, такие как активность, эффект, фармакокинетические и токсикологические профили конкретного используемого соединения, используют ли систему доставки лекарственного средства, подлежит ли лечение острое или хроническое состояние заболевания или проводят профилактику или вводят дополнительные активные соединения в дополнение к соединениям, представленным в настоящем описании, такие как часть комбинации лекарственных средств. Схему дозирования для лечения состояния заболевания с использованием соединений и/или композиций, представленных в настоящем описании, выбирают в соответствии с различными факторами, как приведено выше. Таким образом, фактически используемая схема дозирования может варьировать широко и, следовательно, может отклоняться от предпочтительной схемы дозирования, и специалист в данной области узнает, какую дозу и схему дозирования вне этих типичных диапазонов можно тестировать и, где это применимо, можно использовать в способах, описанных в настоящем описании.

Желаемую дозу в целях удобства можно представлять в однократной дозе или в виде разделенных доз, вводимых через подходящие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или больше частичных доз в сутки. Саму частичную дозу можно дополнительно делить, например, на определенное число отдельных свободно разнесенных введений. Суточную дозу можно делить, в частности, когда относительно большие количества вводят, как считают подходящим, на несколько, например 2, 3 или 4 частичных введения. Если уместно, в зависимости от поведения индивидуума, может быть необходимо отступать в большую или меньшую сторону от показанной суточной дозы.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно вводить в широком спектре пероральных и парентеральных дозированных форм.

Для получения фармацевтических композиций из соединений, представленных в настоящем описании, выбором подходящего фармацевтически приемлемого носителя может быть твердое вещество, жидкость или смесь обоих. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, солубилизаторов, смазывающих средств, суспендирующих средств, связывающих средств, консервантов,

средств для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего материала.

В порошках носитель представляет собой тонкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью в подходящих пропорциях, и прессуют, чтобы придавать желаемую геометрическую форму и размер.

Порошки и таблетки могут содержать различные процентные количества активного соединения. Репрезентативное количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 приблизительно до 90% активного соединения; однако специалист знает, когда необходимы количества вне этого диапазона. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкоплавкий воск, кокосовое масло и т.п. Термин "препарат" относится к составу активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, который предусматривает капсулу, где активный компонент, с носителями или без них, окружен носителем, который, таким образом, находится в связи с ним. Аналогичным образом включены саше и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки можно использовать в качестве твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиторий сначала плавят низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или кокосового масла, и в нем гомогенно диспергируют активный компонент, например, перемешиванием. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в литьевые формы удобных размеров, оставляют остывать и тем самым затвердевать.

Составы, подходящие для вагинального введения, можно представлять в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в данной области, подойдут.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы в воде или воде-пропиленгликоле. Например, жидкие препараты для парентеральных инъекций можно формулировать в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Инъецируемые препараты, например стерильные инъецируемые водные или маслянистые суспензии, можно формулировать в соответствии с тем, что известно в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие средства, и суспендирующие средства. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно использовать, - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла стандартно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью можно использовать какое-либо легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят использование в инъецируемых препаратах.

Соединения, представленные в настоящем описании, таким образом можно формулировать для парентерального введения (например, посредством инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и можно представлять в форме стандартной дозы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, инфузии небольшого объема или в контейнерах с несколькими дозами с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии, в масляных или водных наполнителях и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующее, стабилизирующее и/или диспергирующее средство. Альтернативно, активный ингредиент может быть в порошкообразной форме, полученной посредством асептической изоляции стерильного твердого вещества или посредством лиофилизации из раствора, для восстановления с использованием подходящего наполнителя, например стерильной апиrogenной воды, перед использованием.

Водные составы, подходящие для перорального использования, можно получать посредством растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления подходящих красящих веществ, ароматизаторов, стабилизирующих средств и загустителей, по желанию.

Водные суспензии, подходящие для перорального использования, можно получать посредством диспергирования тонкодисперсного активного компонента в воде с использованием вязкого материала, такого как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие общеизвестные суспендирующие средства.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения, незадолго до использования, в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать в дополнение к активному компоненту красящие вещества, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, дисперсанты, загустители, солюбилизующие средства и т.п.

Для топического введения в эпидермис соединения, представленные в настоящем описании, можно формулировать в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря.

Мази и кремы, например, можно формулировать с использованием водной или масляной основы с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих средств. Лосьоны можно формулировать

с использованием водной или масляной основы, и в целом они также содержат одно или несколько эмульгирующих средств, стабилизирующих средств, диспергирующих средств, суспендирующих средств, загустителей или красителей.

Составы, подходящие для топического введения во рту, включают пастилки, содержащие активное средство в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и ополаскиватели для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии применяют непосредственно в носовой полости с помощью стандартных средств, например капельницы, пипетки или спрея. Составы можно предоставлять в форме одной или множества доз. В последнем случае, с использованием капельницы или пипетки, этого может достичь пациент, вводящий подходящий предварительно определяемый объем раствора или суспензии. В случае спрея, этого можно достичь, например, с помощью мерного атомизирующего насоса для распыления.

Введения в дыхательные пути также можно достигать с помощью аэрозольного состава, в котором активный ингредиент предоставляют в контейнере под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения, представленные в настоящем описании, или фармацевтические композиции, содержащие их, вводят в виде аэрозолей, например в виде назальных аэрозолей или посредством ингаляции, это можно осуществлять, например, с использованием спрея, небулайзера, небулайзера с насосом, ингаляционного аппарата, мерного ингалятора или ингалятора сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений, представленных в настоящем описании, в виде аэрозоля, можно получать посредством процессов, хорошо известных специалисту в данной области. Для их получения можно использовать, например, растворы или дисперсии соединений, представленных в настоящем описании, в воде, смесях воды/спирта или подходящих физиологических растворах, используя обычные добавки, например бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, усилители абсорбции для увеличения биодоступности, солюбилизаторы, дисперсанты и другое, и, если уместно, обычные пропелленты, например включают диоксид углерода, СFC, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторэтан; и т.п. В целях удобства аэрозоль также может содержать поверхностно-активное средство, такое как лецитин. Дозой лекарственного средства можно управлять, предусмотрев мерный клапан.

В составах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные составы, соединение в целом имеет небольшой размер частицы, например порядка 10 мкм или меньше. Такой размер частицы можно получать с помощью средств, известных в данной области, например посредством микронизации. Когда желательно, можно использовать составы, адаптированные для того, чтобы давать замедленное высвобождение активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты можно предоставлять в форме сухого порошка, например порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, и поливинилпирролидон (PVP). В целях удобства, порошковый носитель должен образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть представлена в форме стандартной дозы, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина, или blisterных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно представляют собой стандартные дозированные формы. В такой форме препарат подразделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также сама стандартная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или пастилку, или она может представлять собой подходящее число любых из них в упакованной форме.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения представляют собой предпочтительные композиции.

Соединения, представленные в настоящем описании, могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Репрезентативные кислоты включают, но не ограничиваясь этим, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, изэтиновую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, щавелевую, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т.п. Определенные соединения, представленные в настоящем описании, которые содержат функциональную группу карбоновой кислоты, могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, полученные из органических оснований. Репрезентативные металлы включают, но не ограничиваясь этим, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым металлом является натрий. Репрезентативные органические основания включают, но не ограничиваясь этим, бензатин(N^1, N^2 -дибензилэтан-1,2-диамин), хлор-

прокаин(2-(диэтиламино)этил 4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин(2-(диэтиламино)этил 4-аминобензоат) и т.п. Определенные фармацевтически приемлемые соли перечислены в Berge, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Кислотно-аддитивные соли можно получать в виде непосредственных продуктов синтеза соединений. Альтернативно, свободное основание можно растворять в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту и соль, выделенную посредством испарения растворителя или иного разделения соли и растворителя. Соединения, представленные в настоящем описании, могут формировать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями, используя способы, известные специалисту в данной области.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно превращать в "пролекарственные средства". Термин "пролекарственные средства" относится к соединениям, которые модифицированы конкретными химическими группами, известными в данной области, и, при введении индивидууму, эти группы подвергаются биотрансформации с образованием исходного соединения. Пролекарственные средства, таким образом, можно рассматривать как соединения, представленные в настоящем описании, содержащие одну или несколько специальных нетоксичных защитных групп, используемых временно для того, чтобы изменять или устранять определенное свойство соединения. В одном из основных аспектов подход с "пролекарственным средством" используют для того, чтобы содействовать оральной абсорбции. Тщательное рассмотрение представлено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, т. 14, в A.C.S. Symposium Series; и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Некоторые варианты осуществления включают способ получения фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", который включает смешивание по меньшей мере одного соединения в соответствии с каким-либо из вариантов осуществления соединения, описанных в настоящем описании, по меньшей мере с одним известным фармацевтическим средством, как раскрыто в настоящем описании, и фармацевтически приемлемым носителем.

Следует отметить, что когда модуляторы рецептора 5-HT_{2C} используют в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, они предназначены для использования не только у человека, но также и у млекопитающих, не относящихся к человеку. Недавние успехи в области ветеринарии требуют рассмотрения использования активных средств, таких как модуляторы рецептора 5-HT_{2C}, для лечения заболевания или нарушения, связанного с рецептором 5-HT_{2C}, у домашних животных (например, кошек, собак и т.д.) и у сельскохозяйственных животных (например, лошадей, коров и т.д.). Средние специалисты в данной области без труда поймут полезность таких соединений при таких обстоятельствах.

Как признают, стадии способов, представленных в настоящем описании, не обязательно выполнять какое-либо конкретное число раз или в какой-либо конкретной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые признаки изобретения(й) будут видны специалистам в данной области при изучении следующих их примеров, которые предназначены в качестве иллюстрации и не предназначены в качестве ограничения.

Примеры

Соединения, описанные в настоящем описании, и их синтез дополнительно проиллюстрированы следующими примерами. Следующие примеры представлены для того, чтобы дополнительно определять изобретение, однако не ограничивая изобретение конкретными из этих примеров. Соединения, описанные в настоящем описании, выше и ниже, названы в соответствии с AutoNom версии 2.2, CS ChemDraw Ultra версии 9.0.7 или ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. В определенных случаях используют тривиальные названия, и понятно, что эти тривиальные названия известны специалистам в данной области.

Химия: спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) регистрировали на Bruker Avance III-400, оборудованном 5-мм зондом BBFO. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с использованием сигнала остаточного растворителя в качестве эталона. В ЯМР используют следующие сокращения: s=синглет, d=дублет, dd=дублет дублетов, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, bs=уширенный синглет, sxt=секстет. Микроволновое облучение осуществляли с использованием Smith Synthesizer™ или Emrys Optimizer™ (Biotage). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп. ТСХ) осуществляли на пластинах PK6F силикагеля 60 Å 1 мм (Whatman), а колоночную хроматографию осуществляли на силикагелевой колонке с использованием Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Испарение осуществляли при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi. Celite® 545 использовали для фильтрования палладия.

Описание LCMS: ВЭЖХ - Agilent 1200; насосы: G1312A; DAD:G1315B; автоматический пробоотборник: G1367B; масс-спектрометр - Agilent G1956A; ионизирующий источник: ESI; поток сушильного газа: 10 л/мин; давление в небулайзере: 40 фунт/дюйм²; температура сушильного газа: 350°C; капиллярное напряжение: 2500 В; программное обеспечение: Agilent Chemstation Rev.B.04,03.

Пример 1. Синтез соединений из табл. А.

Пример 1.1. Получение N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-h]индол-8-карбоксамид (соединения 1).

Стадия А. Получение метил 3-формил-1Н-индол-4-карбоксилата.

2 М раствор оксалилдихлорида в дихлорметане (DCM) (1,712 мл, 3,425 ммоль) добавляли в DCM (15 мл), охлаждали на ледяной водяной бане. N,N-Диметилформамид (0,250 г, 3,425 ммоль) добавляли по каплям под азотом. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли метил 1Н-индол-4-карбоксилат (0,5 г, 2,854 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Добавляли THF (15 мл) и 20% водный ацетат аммония. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником (~70°C) в течение 30 мин. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения (органические фазы) концентрировали; остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с 90% этилацетатом/гексаном для того, чтобы получить указанное в заголовке соединения (551 мг, 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS $m/z=204,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,00 (с, 3H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,0 и 1,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,5 и 1,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=3,2 Гц, 1H), 9,08 (ушир. с, 1H), 10,53 (с, 1H).

Стадия В. Получение метил 3-метил-1Н-индол-4-карбоксилата.

В перемешанный раствор метил 3-формил-1Н-индол-4-карбоксилата (551 мг, 2,712 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонгидразид (0,657 г, 3,525 ммоль), после чего следовал моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (77,37 мг, 0,407 ммоль) и тетраметилсульфон (сульфолан, 8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры. Цианобогригидрид натрия (0,682 г, 10,85 ммоль) добавляли по частям. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали с использованием 50% этилацетата в гексанах. Органические соединения концентрировали; остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить указанное в заголовке соединения (355 мг, 69,2%) в виде твердого вещества белесого цвета. LCMS $m/z=190,4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,41 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,96 (с, 3H), 7,07-7,10 (м, 1H), 7,18 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,0 и 1,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,5 и 1,0 Гц, 1H), 8,12 (ушир. с, 1H).

Стадия С. Получение метил 3-метилиндолин-4-карбоксилата.

В раствор метил 3-метил-1Н-индол-4-карбоксилата (1,253 г, 6,622 ммоль) в TFA (трифторуксусной кислоте) (4,06 мл) в ледяной водяной бане добавляли триэтилсилан (4,231 мл, 26,49 ммоль) по каплям под N₂. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и добавляли воду. После корректировки pH до 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 25% этилацетата/гексанов (колонку предварительно промывали с использованием 0,1% Et₃N/гексанов) для того, чтобы получить указанное в заголовке соединения (1,013 г, 80,0%) в виде масла оранжево-красного цвета. LCMS $m/z=192,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,25 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,25 (дд, J=8,6 и 1,7 Гц, 1H), 3,68 (т, J=8,5 Гц, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 6,78 (дд, J=7,8 и 1,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,8 и 1,0 Гц, 1H).

Стадия Д. Получение 2-трет-бутил 8-метил 7-метил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-h]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата.

Смесь метил 3-метилиндолин-4-карбоксилата (1,013 г, 5,297 ммоль) и 2-бромэтанамин гидробромида (1,302 г, 6,357 ммоль) нагревали при 115°C в течение ночи. Остаток растворяли в метаноле и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (5-60% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Затем объединенные фракции концентрировали для того, чтобы получить метил 1-(2-аминоэтил)-3-метилиндолин-4-карбоксилат. LCMS $m/z=235,4$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,92-3,00 (м, 3H), 3,25 (дд, J=8,5 и 1,7 Гц, 1H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 6,64 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,9 и 0,8 Гц, 1H).

Метил 1-(2-аминоэтил)-3-метилиндолин-4-карбоксилат, полученный выше, растворяли в метаноле (10 мл), добавляли 37% формальдегид в воде (1,183 мл, 15,89 ммоль), после чего следовала TFA (1,217 мл, 15,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в THF (8 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (8 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,776 мл, 5,297 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 25% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить указанное в заголовке соединения (1,212 г, 66,0%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=347,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. ротамеры 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,35-1,45 (ушир., 9H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,08-3,18 (м, 1H), 3,24-3,35 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,97-4,08 (м, 2H), 4,62-4,88 (м, 1H), 6,91-7,06 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Стадия Е. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-h]индол-8-карбоновой кислоты.

В раствор 2-трет-бутил 8-метил 7-метил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата (1,212 г, 3,499 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида лития в воде (13,99 мл, 13,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Органический растворитель испаряли. Остаток разводили водой, корректировали pH до 3-4 с использованием водной 5% лимонной кислоты. Осадок белесого цвета собирали и сушили для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1,116 г, 96,0%) в виде твердого вещества белесого цвета. LCMS $m/z=333,4$ [M+H]⁺.

Стадия F. Получение N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида.

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоновой кислоты (25 мг, 75,21 мкмоль), НАТУ (42,87 мг, 0,113 ммоль) и триэтиламина (20,97 мкл, 0,150 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (9,146 мг, 0,113 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (15-85% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить трет-бутил 8-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-7-метил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-2(1H)-карбоксилат, который растворяли в диоксане (0,5 мл). Добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Остаток очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (17 мг, 55,2%). LCMS $m/z=296,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,18 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,26-3,40 (м, 2H), 3,40-3,64 (м, 3H), 3,65-3,85 (м, 3H), 4,21 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,9 Гц, 1H), 6,00 (т, J=56,0 и 3,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 1H).

Пример 1.2. Получение (S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида (соединения 2) и (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида (соединения 3).

Энантиомеры N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида получали посредством хирального ВЭЖХ разделения с использованием следующих условий.

Колонка: колонка Chiralpak IC 250×20 мм (длина×внутр. диаметр).

Поток: 12 мл/мин.

Элюент: 12% этанол/8% mTBE/80% гексаны с 0,1% Et₃N.

Детектор: UV 254 нм.

Время удержания: 1-й элюируемый энантиомер 22,0 мин, 2-й элюируемый энантиомер 23,5 мин.

После разделения оба энантиомера дополнительно очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA (трифторуксусной кислотой) в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанные в заголовке соединения в виде соли TFA.

Пример 1.3. Получение N-(2,2-дифторэтил)-7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида (соединение 6).

Стадия A. Получение 3,3-диметил-3H-индол-4-карбоновой кислоты.

3-Гидразинилбензойную кислоту (3 г, 19,72 ммоль) добавляли в раствор изобутиральдегида (1,564 г, 21,69 ммоль) в AcOH: H₂O (100 мл, соотношение 1:1). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. После смесь охлаждали в ледяной водяной бане, собирали осадок, промывали простым эфиром и сушили для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (2,218 г) в виде твердого вещества бежевого цвета с чистотой приблизительно 90%. LCMS $m/z=190,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,57 (с, 6H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,7 и 1,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=7,9 и 0,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H).

Стадия B. Получение метил 3,3-диметил-3H-индол-4-карбоксилата.

В суспензию 3,3-диметил-3H-индол-4-карбоновой кислоты (1 г, 5,285 ммоль) в 10 мл DCM:MeOH (7:3) добавляли 2 М раствор (дiazометил)триметилсилана в простом эфире (3,964 мл, 7,928 ммоль) по каплям в ледяной водяной бане под азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, медленно нагревая до комнатной температуры. Реакцию гасили водой и экстрагировали в DCM. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (888 мг) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=204,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,53 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=7,7 и 1,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,9 и 0,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H).

Стадия C. Получение метил 3,3-диметил-3H-индол-4-карбоксилата.

В раствор метил 3,3-диметил-3H-индол-4-карбоксилата (888 мг, 4,369 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,852 г, 8,739 ммоль) под азотом в ледяной водяной бане, затем добавляли уксусную кислоту (1,251 мл, 21,85 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали в DCM. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (761 мг) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=206,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (с, 6H), 3,29 (с,

2Н), 3,89 (с, 3Н), 6,76 (дд, J=7,7 и 1,1 Гц, 1Н), 7,06 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=7,8 и 1,1 Гц, 1Н).

Стадия D. Получение метил 1-(2-аминоэтил)-3,3-диметилиндолин-4-карбоксилата.

Метил 3,3-диметилиндолин-4-карбоксилат (0,43 г, 2,095 ммоль) и 2-бромэтанамин гидробромид (0,451 г, 2,200 ммоль) нагревали чистыми (т.е. без растворителя) при 120°C в течение 15 ч. Твердую смесь растворяли в DMSO и очищали посредством ВЭЖХ (10-70% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции корректировали до щелочного pH, используя насыщенный NaHCO₃, частично концентрировали, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (243 мг). LCMS m/z=249,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,42 (с, 6Н), 2,89 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 3,13 (с, 2Н), 3,17 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 6,74 (дд, J=7,9 и 0,9 Гц, 1Н), 7,02 (дд, J=7,8 и 1,0 Гц, 1Н), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1Н).

Стадия E. Получение 2-трет-бутил 8-метил 7,7-диметил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата.

В раствор метил 1-(2-аминоэтил)-3,3-диметилиндолин-4-карбоксилата (0,24 г, 0,966 ммоль) и 37% формальдегида в воде (0,216 мл, 2,899 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли TFA (0,444 мл, 5,799 ммоль). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали водным насыщенным NaHCO₃, водой и соевым раствором, сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить неочищенный метил 7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксилат. Неочищенный продукт, полученный выше, растворяли в DCM (6 мл), добавляли триэтиламин (0,204 мл, 1,450 ммоль), после чего следовал ди-трет-бутилдикарбонат (0,274 г, 1,256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (233 мг) в виде бесцветного масла. LCMS m/z=361,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,39-1,42 (ушир., 15Н), 3,02 (ушир., 2Н), 3,13 (с, 2Н), 3,72 (ушир., 2Н), 3,88 (с, 3Н), 4,36-4,44 (м, 2Н), 6,91-7,05 (м, 1Н), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1Н).

Стадия F. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоновой кислоты.

В раствор 2-трет-бутил 8-метил 7,7-диметил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата (280 мг, 0,777 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида лития в воде (4,661 мл, 4,661 ммоль). Реакцию перемешивали при 65°C в течение ночи. Добавляли еще три эквивалента раствора LiOH и диоксан (3 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение 5 ч. После pH смеси корректировали до 3-4 и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ. Фракции частично концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (200 мг) в виде каменди. LCMS m/z=347,2 [M+H]⁺.

Стадия G. Получение соединения 6.

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоновой кислоты (25 мг, 72,17 мкмоль), HATU (41,13 мг, 0,108 ммоль) и триэтиламина (20,12 мкл, 0,144 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (7,605 мг, 93,82 мкмоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (15-85% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃, частично концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения сушили, затем концентрировали для того, чтобы получить трет-бутил 8-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-7,7-диметил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-2(1H)-карбоксилат, который затем растворяли в диоксане (0,5 мл). Добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (20 мг, 65,5%). LCMS m/z=310,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,38 (с, 6Н), 3,20 (с, 2Н), 3,22-3,26 (м, 2Н), 3,50-3,54 (м, 2Н), 3,65-3,75 (м, 2Н), 4,31 (с, 2Н), 6,00 (тт, J=56,0 и 3,9 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1Н).

Пример 1.4. Получение N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоксамид (соединение 7).

Стадия A. Получение трет-бутил 2-хлор-3-нитробензоата.

В суспензию 2-хлор-3-нитробензойной кислоты (1,278 г, 6,340 ммоль) в толуоле (12 мл) под азотом добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамин (4,223 мл, 15,85 ммоль). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1,312 г, 80,3%) в виде масла желтого цвета. LCMS m/z=258,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,61 (с, 9Н), 7,44 (т, J=7,9 Гц,

1H), 7,80 (дд, J=7,7 и 1,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,0 и 1,7 Гц, 1H).

Стадия В. Получение диэтил 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-6-нитрофенил)малоната.

В раствор диэтилмалоната (3,601 мл, 23,72 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли 1 М раствор KOtBu в THF (23,72 мл, 23,72 ммоль) под азотом при комнатной температуре. После 20 мин добавляли трет-бутил 2-хлор-3-нитробензоат (1,528 г, 5,930 ммоль) в DMSO (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи, охлаждали, выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1,17 г, 51,7%) в виде масла.

Точная масса, вычисленная для C₁₈H₂₃NO₈: 381,1, найденная LCMS m/z=382,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26 (т, J=7,2 Гц, 2×3H), 1,58 (с, 9H), 4,15-4,30 (м, 4H), 5,88 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=7,8 и 1,4 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,1 и 1,4 Гц, 1H).

Стадия С. Получение трет-бутил 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-нитробензоата.

В раствор диэтил 2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-6-нитрофенил)малоната (400 мг, 1,049 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляли хлорид лития (88,93 мг, 2,098 ммоль) и воду (18,89 мкл, 1,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч, затем при 80°C в течение ночи. После добавляли ледяную воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 25% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (226 мг, 69,7%). LCMS m/z=310,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,58 (с, 9H), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,1 и 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8 и 1,4 Гц, 1H).

Стадия D. Получение трет-бутил 2-(1-(этоксикарбонил)циклобутил)-3-нитробензоата.

В суспензию гидрида натрия (0,207 г, 5,173 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли трет-бутил 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-нитробензоата (400 мг, 1,293 ммоль) в DMF (4 мл) в ледяной водяной бане под N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1,3-дийодпропан (0,179 мл, 1,552 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, добавляли насыщенный водный NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические соединения концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата/гексанов для того, чтобы получить (190 мг, 42,1%) в виде масла. LCMS m/z=350,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,55 (с, 9H), 1,70-1,80 (м, 1H), 2,26-2,48 (м, 3H), 2,74-2,86 (м, 2H), 4,22-4,32 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,76-7,81 (м, 2H).

Стадия E. Получение трет-бутил 2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоксилата.

В раствор трет-бутил 2-(1-(этоксикарбонил)циклобутил)-3-нитробензоата (190 мг, 0,544 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли 10% палладий-на-углероде (0,116 г, 0,109 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и заполняли водородом из баллона, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (77 мг, 51,8%). LCMS m/z=274,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,67 (с, 9H), 2,25-2,35 (м, 1H), 2,40-2,55 (м, 3H), 3,02-3,10 (м, 2H), 7,06 (дд, J=7,7 и 1,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,0 и 1,1 Гц, 1H), 9,23 (с, 1H).

Стадия F. Получение трет-бутил спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоксилата.

В раствор трет-бутил 2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоксилата (77 мг, 0,282 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 2 М раствор борандиметилсульфида в THF (0,704 мл, 1,409 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали в ледяной водяной бане. Метанол (1 мл) добавляли по каплям. Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата/гексанов (колодку предварительно промывали с использованием 0,1% Et₃N в гексанах), чтобы получить указанное в заголовке соединение (36 мг, 49,3%) в виде масла. LCMS m/z=260,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,64 (с, 9H), 1,97-2,07 (м, 4H), 2,88-2,98 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 6,73-6,76 (м, 1H), 7,03-7,06 (м, 2H).

Стадия G. Получение 1'-(2-аминоэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоновой кислоты.

Смесь трет-бутил спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоксилата (44 мг, 0,170 ммоль) и 2-бромэтанамин гидробромида (41,71 мг, 0,204 ммоль) нагревали при 115°C в течение ночи. Смесь растворяли в метаноле и очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% CH₃CN/H₂O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (22 мг, 36,0%). LCMS m/z=247,2 [M+H]⁺.

Стадия H. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоновой кислоты.

В раствор 1'-(2-аминоэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-4'-карбоновой кислоты (22 мг, 61,06 мкмоль) в метаноле (1,5 мл) добавляли 37% формальдегид в воде (9,091 мкл, 0,122 ммоль), после чего следовала TFA (9,351 мкл, 0,122 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч и концен-

трировали. Остаток растворяли в THF (1,5 мл), добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл), после чего следовал ди-трет-бутилдикарбонат (17,32 мг, 79,37 мкмоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разводили водой, корректировали pH до 4 водной 5% лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить неочищенную кислоту, которую использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $m/z=359,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия I. Получение N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоксамида.

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоновой кислоты (10 мг, 27,90 мкмоль), NATU (15,90 мг, 41,85 мкмоль) и триэтиламина (7,777 мкл, 55,80 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (2,9 мг, 36,27 мкмоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (10-85% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить трет-бутил 8-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-3,4-дигидро-1H-спиро[[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-7,1'-циклобутан]-2(6H)-карбоксилат, который растворяли в диоксане (0,5 мл). Добавляли раствор 4 M HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Остаток очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (8 мг, 65,9%). LCMS $m/z=322,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,92-2,05 (м, 4H), 2,73-2,80 (м, 2H), 3,22-3,26 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,71-3,82 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 6,05 (т, J=56,1 и 3,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H).

Пример 1.5. Получение (S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида (соединение 4) и (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида (соединение 5).

А) Получение N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамида.

Стадия А. Получение метил 3-ацетил-1H-индол-4-карбоксилата.

В раствор метил 1H-индол-4-карбоксилата (1 г, 5,708 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1 M раствор хлорида диэтилалюминия (8,562 мл, 8,562 ммоль) в ледяной водяной бане под азотом. После 30 мин по каплям добавляли ацетилхлорид (0,812 мл, 11,42 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 2 ч в ледяной водяной бане. Реакцию гасили водой, затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 для того, чтобы корректировать pH до 7. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1,18 г) в виде твердого вещества белесого цвета. LCMS $m/z=218,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,46 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,28 (дд, J=8,2 и 7,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,4 и 1,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,2 и 1,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=3,1 Гц, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H).

Стадия В. Получение метил 3-этил-1H-индол-4-карбоксилата.

В раствор метил 3-ацетил-1H-индол-4-карбоксилата (400 мг, 1,841 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли борогидрид натрия (0,139 г, 3,683 ммоль) под азотом в ледяной водяной бане. Затем по каплям добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,700 мл, 5,524 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 2 ч, нагревая до комнатной температуры. Реакцию выливали в смесь льда-воды и 5% водного NaHCO_3 и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (320 мг) в виде масла. LCMS $m/z=204,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,25 (т, J=7,4 Гц, 3H), 2,87-2,94 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 7,11-7,14 (м, 1H), 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,1 и 1,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,4 и 1,0 Гц, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H).

Стадия С. Получение метил 3-этилиндолин-4-карбоксилата.

В раствор метил 3-этил-1H-индол-4-карбоксилата (320 мг, 1,575 ммоль) в TFA (10 мл) в ледяной водяной бане добавляли 1 M раствор комплекса борана и THF (2,677 мл, 2,677 ммоль) по каплям под азотом. Реакцию перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 20% раствор NaOH, чтобы нейтрализовать смесь. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ. Объединенные фракции нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 , частично концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (270 мг) в виде масла желтого цвета. LCMS $m/z=206,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,50-1,70 (м, 2H), 3,42 (дд, J=8,7 и 1,7 Гц, 1H), 3,60 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,68-3,75 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 6,77 (дд, J=7,8 и 1,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,8 и 1,0 Гц, 1H).

Стадия D. Получение метил 1-(2-аминоэтил)-3-этилиндолин-4-карбоксилата.

Метил 3-этилиндолин-4-карбоксилат (205 мг, 0,999 ммоль) и 2-бромэтанамин гидробромид (0,246 г, 1,199 ммоль) нагревали при 120°C в течение 15 ч. Смесь растворяли в метаноле и очищали посредством

ВЭЖХ для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (148 мг). LCMS $m/z=249,4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,53-1,68 (м, 2H), 3,14-3,29 (м, 4H), 3,52 (дд, $J=8,8$ и 1,8 Гц, 1H), 3,57-3,65 (м, 1H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 6,81 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=7,9$ и 0,9 Гц, 1H).

Стадия Е. Получение 2-трет-бутил 8-метил 7-этил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата.

В раствор метил 1-(2-аминоэтил)-3-этилиндолин-4-карбоксилат 2,2,2-трифторацетата (140 мг, 0,386 ммоль) и 37% формальдегида в воде (86,30 мкл, 1,159 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли TFA (0,148 мл, 1,932 ммоль). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток раствора в этилацетате. Органический раствор промывали насыщенным $NaHCO_3$, водой и соевым раствором, сушили с использованием Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали для того, чтобы получить неочищенный метил 7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксилат. Неочищенный продукт, полученный выше, растворяли в DCM (5 мл). Добавляли триэтиламин (81,43 мкл, 0,580 ммоль), после чего следовал ди-трет-бутилкарбонат (0,110 г, 0,502 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (92 мг) в виде масла. LCMS $m/z=361,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,35-1,45 (ушир., 9H), 1,40-1,50 (м, 1H), 1,54-1,64 (м, 1H), 2,80-2,98 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 3,24 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,34-3,45 (м, 2H), 3,68-3,76 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,97-4,08 (м, 2H), 4,62-4,88 (м, 1H), 6,91-7,06 (м, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

Стадия Ф. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоновой кислоты.

В раствор 2-трет-бутил 8-метил 7-этил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата (92 мг, 0,255 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида лития в воде (1,531 мл, 1,531 ммоль). Реакцию перемешивали при 90°C в течение ночи. 5% раствор лимонной кислоты добавляли для того, чтобы корректировать pH смеси до 3-4. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (90 мг) в виде камеди. LCMS $m/z=347,2$ $[M+H]^+$.

Стадия Г. Получение N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамида.

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоновой кислоты (50 мг, 0,144 ммоль), NATU (82,27 мг, 0,216 ммоль) и триэтиламина (40,23 мкл, 0,289 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (17,55 мг, 0,216 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (15-85% CH_3CN/H_2O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить трет-бутил 8-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-7-этил-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-2(1H)-карбоксилат, который растворяли в диоксане (0,5 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрировали. Остаток очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-60% CH_3CN/H_2O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде соли TFA (40 мг). LCMS $m/z=310,6$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,40-1,52 (м, 1H), 1,54-1,65 (м, 1H), 3,09-3,18 (м, 1H), 3,32-3,50 (м, 4H), 3,54-3,72 (м, 4H), 4,18 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,00 (тт, $J=56,0$ и 3,9 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=7,9$ Гц, 1H).

В) Энантиомеры N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамида получали посредством хирального ВЭЖХ разделения с использованием следующих условий.

Колонка: колонка Chiralpak IC 250×20 мм (длина×внутр. диаметр).

Поток: 10 мл/мин.

Элюент: 15% этанол/гексаны с 0,1% Et_3N .

Детектор: УФ 254 нм.

Время удержания: 1-й элюируемый энантиомер 18,3 мин, 2-й элюируемый энантиомер 20,5 мин.

После разделения оба энантиомера дополнительно очищали посредством полупрепаративной ВЭЖХ (5-50% CH_3CN/H_2O с 0,1% TFA в течение 30 мин). Объединенные фракции лиофилизировали для того, чтобы получить указанные в заголовке соединения в виде соли TFA.

Пример 1.6. Получение (S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамида и (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамида (соединения 8 и 9).

Стадия А. Получение метил 3-(2,2,2-трифторацетил)индолин-4-карбоксилата.

В раствор метил 1H-индол-4-карбоксилата (0,40 г, 2,283 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли TFAA (0,317 мл, 2,283 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь выливали в раствор бикарбоната натрия (100 мл). Осадок фильтровали. Фильтрат экстрагировали

в EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (220 мг). LCMS $m/z=272,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl_3) δ 3,99 (с, 3H), 7,37 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 8,00-8,05 (м, 1H), 9,50 (ушир. с, 1H).

Стадия В. Получение метил 3-(2,2,2-трифторэтил)индолин-4-карбоксилата.

В раствор метил 3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-4-карбоксилата (0,10 г, 0,369 ммоль) в TFA (1,412 мл, 18,44 ммоль) в ледяной бане добавляли триэтилсилан (0,589 мл, 3,687 ммоль) по каплям под N_2 . Реакцию перемешивали при 23°C в течение 15 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические соединения концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (40 мг). LCMS $m/z=260,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl_3) δ 2,31-2,44 (м, 1H), 3,56-3,65 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,03-4,12 (м, 1H), 6,82 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,44 (м, 1H).

Стадия С. Получение метил 1-(2-аминоэтил)-3-(2,2,2-трифторэтил)индолин-4-карбоксилата.

Смесь метил 3-(2,2,2-трифторэтил)индолин-4-карбоксилата (0,040 г, 0,154 ммоль) и 2-бромэтанамин·HBr (34,78 мг, 0,170 ммоль) нагревали при 122°C в течение 15 ч. Смесь растворяли в 2 М HCl и очищали посредством ВЭЖХ для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (20 мг). LCMS $m/z=303,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,34-2,64 (м, 2H), 3,10-3,30 (м, 4H), 3,58-3,72 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,03-4,12 (м, 1H), 6,88 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,9$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение метил 7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксилата.

В раствор метил 1-(2-аминоэтил)-3-(2,2,2-трифторэтил) индолин-4-карбоксилат-трифторуксусной кислоты (60 мг, 0,144 ммоль) и формальдегида (4,327 мг, 0,144 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли TFA (11,04 мкл, 0,144 ммоль). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (60 мг). LCMS $m/z=315,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E. Получение 2-трет-бутил 8-метил 7-(2,2,2-трифторэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата.

В раствор метил 7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксилат-трифторуксусной кислоты (60 мг, 0,140 ммоль), триэтиламина (78,10 мкл, 0,560 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) добавляли раствор ди-трет-бутил дикарбоната (30,57 мг, 0,140 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл). Реакцию перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Смесь экстрагировали в 1 М NaOH. Органический экстракт концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение (44 мг). LCMS $m/z=415,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,32-1,47 (м, 9H), 2,24-2,40 (м, 2H), 2,81-3,00 (м, 1H), 3,12-3,27 (м, 2H), 3,35-3,48 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,97-4,13 (м, 3H), 4,63-4,93 (м, 1H), 6,95-7,16 (м, 1H), 7,42 (д, $J=7,9$ Гц, 1H).

Стадия F. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоновой кислоты.

В раствор 2-трет-бутил 8-метил 7-(2,2,2-трифторэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-2,8(1H)-дикарбоксилата (0,044 г, 0,106 ммоль) в MeOH (0,2 мл) добавляли 5 М гидроксид натрия (40,35 мкл, 0,202 ммоль). Реакцию перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали. В остаток добавляли 4 М водород хлорид (49,90 мкл, 0,200 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение. LCMS $m/z=401,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоамида.

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоновой кислоты (10 мг, 19,98 мкмоль), 2,2-дифторэтанамин (2,703 мкл, 23,98 мкмоль) и триэтиламина (8,355 мкл, 59,94 мкмоль) в MeCN (0,2 мл) добавляли HATU (11,40 мг, 29,97 мкмоль). Реакцию перемешивали при 23°C в течение 15 ч. Смесь очищали посредством ВЭЖХ для того, чтобы получить трет-бутил 8-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-2(1H)-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета. LCMS $m/z=464,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Затем вышеупомянутое твердое вещество растворяли в 1,25 М растворе HCl в метаноле (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали для того, чтобы получить указанное в заголовке соединение. LCMS $m/z=364,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 2,25-2,43 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,38-3,52 (м, 3H), 3,58-3,79 (м, 4H), 4,01-4,11 (м, 1H), 4,23 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=15,0$ Гц, 2H), 5,83-6,16 (м, 1H), 7,09 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=7,9$ Гц, 1H).

Соединения 8 и 9, (S)- и (R)-энантиомеры N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-hi]индол-8-карбоамида, получают разделением с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии.

Пример 2. Создание стабильных клеточных линий.

Плазмидную ДНК, кодирующую рецептор, представляющий интерес, получают, используя стандартные инструменты молекулярной биологии. Плазида обычно содержит сайт множественного клонирования, куда вставляют кодирующую последовательность рецептора, представляющего интерес, промотор для управления экспрессией рецептора после введения в клетку-хозяина и последовательность гена устойчивости, которая заставляет клетку-хозяина продуцировать белок, который придает устойчивость к антибиотику. Широко используемым промотором является цитомегаловирусный промотор (CMV), и широко используемым геном устойчивости является ген нео, который придает устойчивость к неомицину. Плазмидную ДНК вводят в родительские клетки (широко используемые клеточные линии включают СНО-К1 и НЕК293) с использованием способов, таких как липофекция или электропорация. Затем клетки оставляют для восстановления в культуре в течение 1-2 суток. В этот момент селекционное средство (например, неомицин, если экспрессирующая плазида содержит ген нео) добавляют в среды клеточной культуры в концентрации, достаточной для того, чтобы убивать какие-либо клетки, которые не захватили плазмидную ДНК и, следовательно, не стали устойчивыми к неомицину.

Поскольку временная трансфекция является эффективным способом введения плазмидной ДНК в клетки, многие клетки в культуре будут изначально демонстрировать устойчивость к неомицину. Обычно в ходе нескольких клеточных делений происходит утрата экспрессии белков, кодируемых плазмидой, и большинство клеток, в конечном итоге, погибает от антибиотика. Однако в небольшом числе клеток плазмидная ДНК может случайно встраиваться в хромосомную ДНК. Если плазмидная ДНК становится встроенной таким образом, который допускает продолжительную экспрессию гена нео, эти клетки становятся перманентно устойчивыми к неомицину. Обычно после культивирования трансфицированных клеток в течение двух недель большинство остающихся клеток представляют собой те, которые имеют плазмиду, встроенную таким образом.

Получаемый стабильный пул клеток является очень гетерогенным и может экспрессировать чрезвычайно различные уровни рецептора (или вовсе не экспрессировать рецептор). Хотя популяции клеток всех этих типов могут предоставлять функциональные реакции при стимуляции подходящими агонистами для рецептора, представляющего интерес, обычно они не подходят для тщательных фармакологических исследований ввиду эффектов рецепторного резерва, обусловленного высокими уровнями экспрессии.

Следовательно, клональные клеточные линии выводят из этой популяции клеток. Клетки высевают в многолуночные планшеты с плотностью 1 клетка на лунку. После высевания клеток планшеты осматривают и лунки, содержащие больше чем одну клетку, отклоняют. Затем клетки культивируют в течение определенного периода времени, и те, которые продолжают делиться в присутствии неомицина, в конечном итоге выращивают в более крупных культуральных сосудах до достижения достаточного числа клеток для оценки.

Оценка клеток.

Для оценки клеток можно использовать многие способы. Определение характеристик в функциональном анализе может выявлять то, что некоторые клетки излишне усиливают активность и эффективность агонистов, что вероятно указывает на присутствие рецепторного резерва. Препарат клеточных мембран для оценки в анализе связывания радиоактивных лигандов позволяет количественно определять плотности рецепторов на мембране. Оценку плотности рецепторов клеточной поверхности также можно выполнять посредством проточной цитометрии с использованием антител к рецептору или эпитопной метке, которую можно встраивать в рецептор, обычно на N-конце для GPCR. Способ проточной цитометрии позволяет определять, экспрессирует ли клональная популяция клеток рецептор гомогенным образом (что ожидают) и количественно определять относительные уровни экспрессии для каждой клональной популяции клеток. Однако это не позволяет предоставлять абсолютные уровни экспрессии рецептора.

Если планируют, что клеточная линия должна быть свободна от эффектов рецепторного резерва, экспрессия рецепторов должна быть низкой (относительно других оцениваемых клонов) и гомогенной (если возможна оценка проточной цитометрией). В функциональном анализе подходящий клон должен давать активности агонистов, которые ниже, чем другие клоны (т.е. более высокие значения EC_{50}). Если доступны частичные агонисты, отсутствие рецепторного резерва будет отражено в низких эффективностях относительно полных агонистов, тогда как клетки с более высокими уровнями экспрессии рецепторов будут излишне усиливать эффективности частичных агонистов. В клетках, экспрессирующих высокие уровни рецепторов, частичные агонисты могут более не демонстрировать эффективности, которые ниже, чем у полных агонистов.

Если доступны средства, которые необратимо связываются с или ковалентно взаимодействуют с рецептором, представляющим интерес, обработка клеточных линий, которые не имеют рецепторного резерва, должна снижать плотность доступных рецепторов, измеряемую по связыванию радиоактивного лиганда, и может снижать величину функциональных реакций на агонисты. Однако снижение плотности рецепторов должно происходить, не вызывая снижения активностей агонистов или эффективностей частичных агонистов.

Пример 3. Препараты мембран для анализа связывания радиоактивных лигандов.

Для соединений из табл. А использовали следующую процедуру. Клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-HT₂, собирали, суспендировали в ледяном фосфатно-солевом буфере, pH 7,4 (PBS) и затем центрифугировали при 48000 g в течение 20 мин при 4°C. Затем получаемый клеточный осадок ресуспендировали в буфере для промывания, содержащем 20 mM HEPES, pH 7,4 и 0,1 mM EDTA, гомогенизировали на льду с использованием Brinkman Polytron и центрифугировали (48000 g в течение 20 мин при 4°C). Затем осадок ресуспендировали в 20 mM HEPES, pH 7,4, гомогенизировали на льду и центрифугировали (48000 g в течение 20 мин при 4°C). Неочищенный мембранный осадок хранили при -80°C до использования в анализе связывания радиоактивного лиганда.

Пример 4. Анализ связывания радиоактивного лиганда.

Для соединений из табл. А использовали следующую процедуру. Анализ связывания радиоактивных лигандов осуществляли с использованием коммерчески доступного агониста рецептора 5-HT₂ [¹²⁵I]DOI в качестве радиоактивного лиганда и определяли неспецифическое связывание в присутствии немеченного DOI при насыщающей концентрации 10 мкМ. В конкурентных экспериментах использовали мембраны клеток НЕК293, экспрессирующих рецептор 5-HT₂, которые получали, как описано в примере 3 (15-25 мкг мембранного белка/лунка), и радиоактивный лиганд в конечных концентрациях в анализе от 0,4 до 0,6 нМ. Эксперименты включали добавление 95 мкл буфера для анализа (20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂), 50 мкл мембран, 50 мкл основного раствора радиоактивного лиганда и 5 мкл тестируемого соединения, разведенного в буфере для анализа, в 96-луночные микротитровальные планшеты, которые затем инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Инкубацию анализа завершали посредством быстрого фильтрования через фильтровальные планшеты PerkinElmer F/C при пониженном давлении с использованием 96-луночного фильтровального аппарата Packard, после чего следовало промывание три раза ледяным буфером для анализа. Затем планшеты сушили при 45°C в течение минимум 2 ч. Наконец, 25 мкл сцинтилляционного коктейля BetaScint™ добавляли в каждую лунку и планшеты считали в сцинтилляционном счетчике Packard TopCount®. В каждом конкурентном исследовании тестируемые соединения дозировали в десяти концентрациях с определением три раза при каждой тестовой концентрации.

Наблюдаемые значения K_i связывания DOI для соединений из табл. А с рецептором 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}, и 5-HT_{2A} перечислены в табл. В.

Таблица В

Номер соединения	K _i связывания DOI		
	2C	2A	2B
2-й элюируемый энантиомер в примере 1.5	19,7 нМ	6,58 мкМ	92,3 мкМ
1-й элюируемый энантиомер в примере 1.5			
1	55,9 нМ	5,06 мкМ	92,8 мкМ
1-й элюируемый энантиомер в примере 1.2			
2-й элюируемый энантиомер в примере 1.2	41 нМ	62,7 мкМ	93,8 мкМ
6			
7	36,6 нМ	6,75 мкМ	6,81 мкМ

Пример 5. Анализ IP накопления.

Клетки НЕК293, экспрессирующие рекомбинантный рецептор 5-HT₂, добавляли в стерильные покрытые поли-D-лизином 96-луночные микротитровальные планшеты (35000 клеток/лунка) и метили с использованием 0,6 мкКи/лунка [³H]инозитола в DMEM, не содержащей миоинозитол, в течение 18 ч. Не встроенный [³H]инозитол удаляли посредством аспирации и заменяли на свежую DMEM, не содержащую миоинозитол, с добавлением LiCl (10 mM конечн.) и паргилина (10 мкМ конечн.). Затем добавляли серийные разведения тестируемых соединений и проводили инкубацию в течение 2 ч при 37°C. Затем инкубацию прерывали посредством лизиса клеток с добавлением ледяной 0,1 M муравьиной кислоты, после чего следовала заморозка при -80°C. После оттаивания общие [³H]инозитолфосфаты разрешали от [³H]инозитола с использованием ионообменной смолы AG1-X8 (Bio-Rad) и измеряли [³H]инозитолфосфаты посредством подсчета сцинтилляции с использованием сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer TopCount®. Все определения EC₅₀ осуществляли с использованием 10 различных концентраций, и определения в трех повторениях выполняли при каждой тестовой концентрации. Наблюдаемые значения EC₅₀ IP накопления для нескольких соединений из табл. А на рецепторах 5-HT₂ перечислены в табл. С.

Таблица С

Номер соединения	EC ₅₀ IP накопления		
	2С	2А	2В
2-й элюируемый энантиомер в примере 1.5	7,09 нМ	100 мкМ	100 мкМ
1-й элюируемый энантиомер в примере 1.5	15,2 мкМ	100 мкМ	100 мкМ
1	43,8 нМ	100 мкМ	100 мкМ
1-й элюируемый энантиомер в примере 1.2		100 мкМ	100 мкМ
2-й элюируемый энантиомер в примере 1.2	25,2 нМ	100 мкМ	100 мкМ
6	195 нМ		
7	17,7 нМ	160 нМ	100 мкМ

Пример 6. Эффект соединений, оказываемый на потребление пищи у самцов крыс Sprague Dawley.

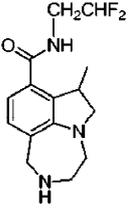
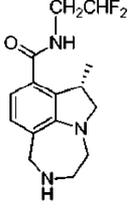
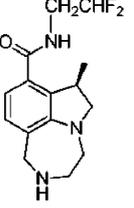
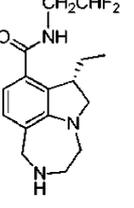
Самцов крыс Sprague Dawley (225-300 г) содержали по три на клетку в среде с контролируемой температурой и влажностью (цикл свет:темнота 12 ч:12 ч, включение света в 06:00 ч). В 16:00 ч в сутки перед тестом крыс помещали в свежие клетки и удаляли пищу. В сутки теста крыс помещали в индивидуальные клетки с решетчатым полом в 10:00 ч без доступа к пище. В 11:30 ч крысам (n=8) вводили или наполнитель (20% гидроксипропил-β-циклодекстрин) или тестируемое соединение посредством перорального принудительного кормления (РО, 1 мл/кг, количество тестируемого соединения 2 мг/кг или 10 мг/кг) за 30 мин до представления пищи. Потребление пищи измеряли через 60 мин после введения лекарственного средства (через 30 мин после представления пищи).

Как показано на чертеже, кумулятивное потребление пищи значительно снижали относительно плацебо, когда соединение 1 вводили по 10 мг/кг, в частности после 1 и после 2 ч. После 4 ч различия снижались; полагают, что это снижение связано с метаболизмом соединения 1 с течением времени.

Другие использования раскрытых способов будут видны специалистам в данной области на основе, *inter alia*, просмотра этого патентного документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений из таблицы далее, и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые гидраты и фармацевтически приемлемые сольваты.

№ соединения	Химическая структура	Химическое название
1		N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
2		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
3		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
4		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид

5		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
6		N-(2,2-дифторэтил)-7,7-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
7		N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-спиро[[1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-7,1'-циклобутан]-8-карбоксамид
8		(S)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид
9		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индол-8-карбоксамид

2. Соединение по п.1, представляющее собой (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый гидрат и фармацевтически приемлемый сольват.

3. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения заболеваний и нарушений, связанных с рецептором 5-HT_{2C}.

4. Способ снижения потребления пищи у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

5. Способ индуцирования чувства сытости у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

6. Способ лечения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

7. Способ предотвращения ожирения у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

8. Способ контроля массы у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

9. Способ лечения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

10. Способ предотвращения диабета II типа у индивидуума, нуждающегося в этом, который вклю-

чает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

11. Способ лечения лекарственной и алкогольной зависимости у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

12. Способ по п.11, где зависимость представляет собой алкогольную зависимость.

13. Способ по п.11, где зависимость представляет собой лекарственную зависимость.

14. Способ лечения пароксизмального нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, который включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

15. Способ по п.14, в котором указанное пароксизмальное нарушение представляет собой эпилепсию.

16. Способ по п.14, в котором указанное пароксизмальное нарушение представляет собой синдром Драве.

17. Способ лечения недержания мочи у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или композиции по п.3.

18. Способ получения фармацевтической композиции по п.3, который включает смешивание соединения по п.1 и фармацевтически приемлемого носителя.

