



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2004133068/04**, 11.04.2003

(30) Приоритет: 12.04.2002 US 60/372,058
 23.08.2002 US 60/405,495
 18.12.2002 US 60/434,607
 10.04.2003 US 10/410,991

(43) Дата публикации заявки: **20.04.2005 Бюл. № 11**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **12.11.2004**

(86) Заявка РСТ:
US 03/11076 (11.04.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/08630 (23.10.2003)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
 "Юридическая фирма Городисский и Партнеры",
 пат.пов. Г.Б. Егоровой**

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

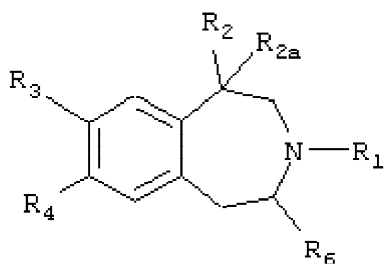
(72) Автор(ы):
**СМИТ Брайан (US),
 СМИТ Джеффри (US)**

(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) **МОДУЛЯТОРЫ 5HT_{2C} РЕЦЕПТОРА**

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R₁ является H или C₁₋₈ алкилом;

R₂ является C₁₋₈ алкилом, -CH₂-O-C₁₋₈ алкилом, -C(=O)-O-C₁₋₈ алкилом, -C(=O)-NH-C₁₋₈ алкилом или CH₂OH;

R_{2a} является H;

или R₂ и R_{2a} вместе образуют -CH₂-CH₂-;

R₃ является галогеном, пергалогеналкилом, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

R₄ является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом O;

каждый R₅ независимо является C₁₋₈ алкилом, C₁₋₈ алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R₆ является H или C₁₋₈ алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

при условии, что:

(B) если R₆ отличен от H, то ни R₃ ни R₄ не могут быть H;

(C) если R₁ и R₂ являются метилом, и R₄ является H, то R₃ не может быть NHR₅ или N(R₅)₂;

(D) если R₁ и R₂ являются метилом и R₄ является H, то R₃ не может быть имидазолом, замещенным имидазолом или производным имидазола.

2. Соединение по п.1, в котором R₁ является H.

3. Соединение по п.1, в котором R₁ является метилом.

4. Соединение по п.1, в котором R₂ является метилом, этилом, н-пропилом или изопропилом.

5. Соединение по п.1, в котором R₂ является метилом или этилом.

6. Соединение по п.1, в котором R₂ и R_{2a} вместе образуют -CH₂-CH₂-.

7. Соединение по п.1, в котором R₃ является хлором.

8. Соединение по п.1, в котором R₃ является бромом.

9. Соединение по п.1, в котором R₃ является пергалогеналкилом.

10. Соединение по п.1, в котором R₃ является CF₃.

11. Соединение по п.1, в котором R₃ выбирают из группы, включающей тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил и имидазолил.

12. Соединение по п.1, в котором R₄ выбирают из группы, включающей тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил и имидазолил, необязательно замещенные одним или двумя заместителями, выбранными из галогена или метила.

13. Соединение по п.1, в котором R₄ является фенилом, необязательно имеющим до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена и алкокси.

14. Соединение по п.1, в котором R₃ и R₄ вместе образуют -O-CH=C(CH₃)-.

15. Соединение по п.1, в котором:

R₂ является метилом, этилом, изопропилом или CH₂OH; или R₂ и R_{2a} вместе образуют -CH₂-CH₂-;

R₃ является галогеном или 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

R₄ является H, 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила, или фенилом, необязательно имеющим до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена и алкокси;

или R₃ и R₄ образуют -O-CH=C(CH₃)-; и

R₆ является H или метилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

16. Соединение по п.1, в котором:

R₁ является H;

R₂ является метилом;

R₃ является хлором, бромом или тиофеном;

R₄ является пиразол-3-илом или фенилом, где указанный пиразол имеет до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила, и указанный фенил имеет один галогеновый заместитель; и

R₆ является H, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

17. Соединение, выбранное из группы, включающей:

8-бром-7-гидрокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-аллилокси-8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-бензилокси-8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-7-этоксид-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-7-изопропокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
N-пропил-8-бром-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-гидрокси-8-йод-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-аллилокси-8-йод-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
3,5-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1-окса-7-аза-циклогептаинден;
7-аллилокси-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-метокси-1-метил-8-(2-тиенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-циано-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-1-циклопропил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-1-гидроксиметил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-1-изопропил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-7-гидрокси-1-изопропил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина;
7-аллилокси-8-бром-1-изопропил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-7-метокси-1,4-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-аллилокси-8-бром-1,4-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(4-бром-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(3-хлорфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(2-хлорфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-хлор-1-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7,8-дихлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
N-метил-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
1-метил-7-трифторметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-йод-1-метил-7-трифторметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
N-пропил-8-йод-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
1-этил-8-йод-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(3-метоксифенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(2,6-дифторфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(2-фторфенил)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(2-трифторметилфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(3-трифторметилфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-(4-трифторметилфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-(2-хлорфенил)-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин; и
8-бром-1-метоксиметил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;

или

их

фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

18. Соединение, выбранное из группы, включающей:

8-бром-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-хлор-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-йод-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
N-метил-8-бром-7-метокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-бром-1-этил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-хлор-1-этил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
8-йод-1-этил-7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;
7-метокси-1-метил-8-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин; и
7-метокси-1-метил-8-пентафторэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин;

или

их

фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95 и фармацевтически приемлемый носитель эксципиент.

20. Способ модулирования рецептора 5HT_{2C}, включающий контактирование указанного рецептора с фармацевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

21. Способ по п.20, где указанное соединение является агонистом указанного рецептора.

22. Способ профилактики или лечения расстройств центральной нервной системы; повреждений центральной нервной системы; сердечно-сосудистых заболеваний; желудочно-кишечных заболеваний, несахарного диабета и апноэ во сне, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой профилактике или лечении, эффективной дозы соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

23. Способ по п.22, в котором расстройства центральной нервной системы включают депрессию, атипичную депрессию, биполярные расстройства, тревогу, обсессивно-компульсивные состояния, социальные фобии или панические состояния, расстройства сна, сексуальную дисфункцию, психозы, шизофрению, мигрень и другие состояния, связанные с головной болью или другой болью, повышенное внутричерепное давление, эпилепсию, расстройства личности, возрастные расстройства поведения, расстройства поведения, связанные со слабоумием, органические психические расстройства, психические расстройства в детстве, агрессивность, возрастные расстройства памяти, синдром хронической усталости, наркотическую и алкогольную зависимость, ожирение, булимию, нервную анорексию и предменструальный синдром.

24. Способ снижения потребления пищи у млекопитающих, включающий введение млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

25. Способ индуцирования чувства насыщения у млекопитающих, включающий введение млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

26. Способ контроля веса у млекопитающих, включающий введение млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

27. Способ профилактики или лечения ожирения, включающий введение пациенту, при необходимости такой профилактики или лечения, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

28. Способ по п.27, дополнительно включающий стадию идентификации у пациента того, что такой пациент нуждается в профилактике или лечении ожирения, где указанную стадию идентификации проводят до введения указанному пациенту фармацевтически эффективного количества указанного соединения.

29. Соединение по п.1, в котором:

R₁ является H или Me;

R₂ является Me, Et или OH;

R_{2a} является H;

R₃ является F, Cl, Br, I, CF₃ или 2-хлорфенилом;

R₄ является H; и

R₆ является H.

30. Соединение по п.1, в котором:

R₁ является H;

R₂ является C₁₋₈ алкилом;

R_{2a} является H;

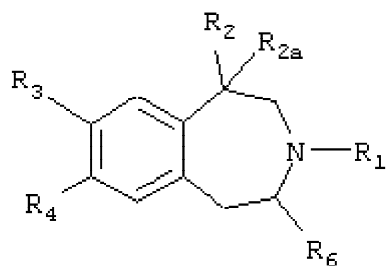
R₃ является галогеном;

R₄ является H; и

R₆ является H.

31. Способ получения композиции, включающий объединение соединения по п.1 и фармацевтически приемлемого носителя.

32. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R_1 является H или прямым или разветвленным C_{1-8} алкилом;

R_2 метилом, этилом, $-CH_2-O-C_{1-8}$ алкилом, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ алкилом, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ алкилом или CH_2OH ;

R_{2a} является H;

или R_2 и R_{2a} вместе образуют $-CH_2-CH_2-$;

R_3 является галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C_{1-8} алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C_{1-8} алкила;

R_4 является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C_{1-8} алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C_{1-8} алкила;

или R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом O;

каждый R_5 независимо является C_{1-8} алкилом, C_{1-8} алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R_6 является H или C_{1-8} алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

при условии, что:

(B) если R_6 отличен от H, то ни R_3 ни R_4 не могут быть H;

(C) если R_1 и R_2 являются метилом и R_4 является H, то R_3 не может быть NHR_5 или $N(R_5)_2$;

(D) если R_1 и R_2 являются метилом и R_4 является H, то R_3 не может быть имидазолом, замещенным имидазолом или производным имидазола; и

(E) если R_3 является OH, и R_1 является метилом, то R_2 не может быть цикlopентилом, $-CH_2$ -циклопентилом, циклопропилметилом или циклогексиллом.

33. Соединение по п.32, в котором:

R_1 является H;

R_2 является метилом или этилом;

R_{2a} является H;

R_3 является F, Cl, Br или I;

R_4 является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C_{1-8} алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C_{1-8} алкила;

каждый R_5 независимо является C_{1-8} алкилом, C_{2-8} алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R_6 является H.

34. Соединение по п.32, в котором:

R_1 является H;

R_2 является метилом или этилом;

R_{2a} является H;

R₃ является F, Cl, Br или I;

R₄ является H, гидрокси, метокси, этокси, изопропокси, аллилокси, бензилокси, фтором, хлором, трифторметокси, 2-метил-2Н-пиразол-3-илом, 4-бром-2-метил-2Н-пиразол-3-илом, 3-хлорфенилом, 3-метоксифенилом, 2,6-дифторфенилом, 2-фторфенилом, 2-трифторметилфенилом, 3-трифторметилфенилом или 4-трифторметилфенилом; и

R₆ является H.

35. Соединение по п.32, в котором:

R₁ является H;

R₂ является метилом или этилом;

R_{2a} является H;

R₃ является OR₅;

R₄ является H; и

R₆ является H.

36. Соединение по п.32, в котором:

R₁ является H;

R₂ является метилом или этилом;

R_{2a} является H;

R₃ является OR₅;

R₄ является H;

R₅ является арилалкилом или гетероарилалкилом; и

R₆ является H.

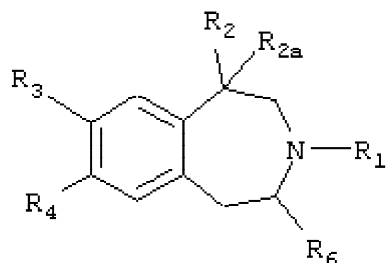
37. Соединение по п.32, в котором R₄ является метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси или аллилокси.

38. Соединение по п.32, в котором R₃ является галогеном и R₄ является –OR₅, где R₅ является C₁₋₈ алкилом.

39. Соединение по п.32, в котором R₃ является хлором или бромом и R₄ является метокси.

40. Соединение по п.32, в котором R₃ является галогеном и R₄ является аллилокси.

41. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R₁ является H или прямым или разветвленным C₁₋₈ алкилом;

R₂ является метилом, этилом, н-бутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, н-пентилом, изопентилом, трет-пентилом, н-гексилом, –CH₂–O–C₁₋₈ алкилом, –C(=O)–O–C₁₋₈ алкилом, –C(=O)–NH–C₁₋₈ алкилом или CH₂OH;

R_{2a} является H;

или R₂ и R_{2a} вместе образуют –CH₂–CH₂–;

R₃ является галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR₅, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

R₄ является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR₅, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или

6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом О;

каждый R_5 независимо является C_{1-8} алкилом, C_{1-8} алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R_6 является Н или C_{1-8} алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

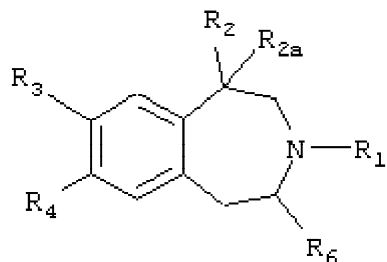
при условии, что:

(В) если R_6 отличен от Н, то ни R_3 ни R_4 не могут быть Н;

(С) если R_1 и R_2 являются метилом и R_4 является Н, то R_3 не может быть NHR_5 или $N(R_5)_2$; и

(D) если R_1 и R_2 являются метилом и R_4 является Н, то R_3 не может быть имидазолом, замещенным имидазолом или производным имидазола.

42. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R_1 является этилом, н-пропилом, изопропилом, циклопропилом, н-бутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, циклобутилом, н-пентилом, изопентилом, трет-пентилом, циклопентилом, н-гексилом или циклогексилом;

R_2 является C_{1-8} алкилом, $-CH_2-O-C_{1-8}$ алкилом, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ алкилом, $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ алкилом, ОН или CH_2OH ;

R_{2a} является Н;

или R_2 и R_{2a} вместе образуют $-CH_2-CH_2-$;

R_3 и R_4 , каждый независимо является Н, галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR_5 , SR_5 , NHR_5 , $N(R_5)_2$, ОН, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C_{1-8} алкила, пергалогеналкила, галогена и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C_{1-8} алкила;

или R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом О;

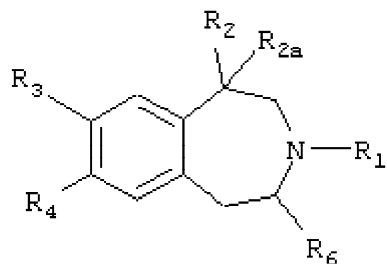
каждый R_5 независимо является C_{1-8} алкилом, C_{1-8} алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R_6 является Н или C_{1-8} алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

при условии, что:

(В) если R_6 отличен от Н, то ни R_3 ни R_4 не могут быть Н.

43. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R_1 является Н или C_{1-8} алкилом;

R_2 является C_{1-8} алкилом, $-CH_2-O-C_{1-8}$ алкилом, $-C(=O)-O-C_{1-8}$ алкилом,

-C(=O)-NH-C₁₋₈ алкилом, OH или CH₂OH;

R_{2a} является H;

или R₂ и R_{2a} вместе образуют -CH₂-CH₂-;

R₃ является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

R₄ является галогеном, пергалогеналкилом, CN, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом O;

каждый R₅ независимо является C₁₋₈ алкилом, C₁₋₈ алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R₆ является H или C₁₋₈ алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

при условии, что:

(A) если R₂ является метилом и R₁ и R₃, оба являются H, то R₄ не является тиазолом, замещенным тиазолом или производным тиазола;

(B) если R₆ отличен от H, то ни R₃ ни R₄ не могут быть H.

44. Соединение по п.43, в котором R₃ является H и R₄ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила, или R₄ является фенилом, необязательно имеющим до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена и алкокси.

45. Соединении по п.43, в котором R₃ является H и R₄ является дизамещенным пиразолом или моногалогензамещенным фенилом.

46. Соединение по п.45, в котором указанные заместители указанного дизамещенного пиразола являются бромом и метилом.

47. Соединение по п.1, которое является 8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

48. Соединение по п.47, которое является (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

49. Соединение по п.47, которое является (S)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

50. Соединение по п.1, которое является 8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

51. Соединение по п.50, которое является (R)-8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

52. Соединение по п.50, которое является (S)-8-бром-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

53. Соединение по п.1, которое является 8-йод-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

54. Соединение по п.53, которое является (R)-8-йод-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

72. Соединение по п.71, которое является (R)-7,8-дихлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепином или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

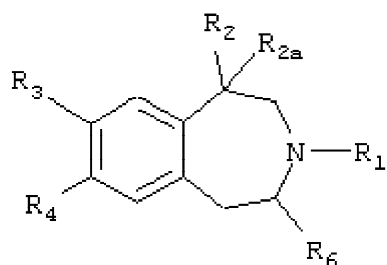
91. Композиция, содержащая смесь R и S энантиомеров 7,8-дихлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

92. Композиция, содержащая смесь R и S энантиомеров 7,8-дихлор-1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

93. Композиция, содержащая смесь R и S энантиомеров 8-хлор-7-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

94. Композиция, содержащая смесь R и S энантиомеров 8-хлор-7-фтор-1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

95. Соединение, представленное формулой (I)



(I)

где R₁ является H или прямым или разветвленным C₁₋₈ алкилом;

R₂ метилом, этилом, -CH₂-O-C₁₋₈ алкилом, -C(=O)-O-C₁₋₈ алкилом, -C(=O)-NH-C₁₋₈ алкилом или CH₂OH;

R_{2a} является H;

или R₂ и R_{2a} вместе образуют -CH₂-CH₂-;

R₃ является H, галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR₅, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

R₄ является галогеном, пергалогеналкилом, CN, OR₅, SR₅, NHR₅, N(R₅)₂, OH, арилом или гетероарилом, где указанный арил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из C₁₋₈ алкила, галогена, пергалогеналкила и алкокси, и указанный гетероарил может необязательно иметь до двух заместителей, выбранных из галогена и C₁₋₈ алкила;

или R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом O;

каждый R₅ независимо является C₁₋₈ алкилом, C₁₋₈ алкенилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, гетероарилалкилом или пергалогеналкилом, или аллилом; и

R₆ является H или C₁₋₈ алкилом; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

при условии, что:

(A) если R₂ является метилом и R₁ и R₃, оба являются H, то R₄ не является тиазолом, замещенным тиазолом или производным тиазола;

(B) если R₆ отличен от H, то ни R₃, ни R₄ не могут быть H; и

(E) если R₃ является OH и R₁ является метилом, то R₂ не может быть цикlopентилом, -CH₂-циклопентилом, циклопропилметилом или циклогексилom.

96. Способ профилактики или лечения депрессии или тревоги, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой профилактике или лечении, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1, 32, 41, 42, 43 и 95.

97. Способ профилактики или лечения расстройств, связанных с активностью рецептора 5HT_{2C}, где указанные расстройства включают расстройства центральной нервной системы, повреждения центральной нервной системы и желудочно-кишечные расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой профилактике или лечении,

фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

98. Способ по п.97, в котором расстройства центральной нервной системы включают депрессию, атипичную депрессию, биполярные расстройства, тревогу, обсессивно-компульсивные состояния, социальные фобии или панические состояния, расстройства сна, сексуальную дисфункцию, психозы, шизофрению, мигрень и другие состояния, связанные с головной болью или другой болью, повышенное внутричерепное давление, эпилепсию, расстройства личности, возрастные расстройства поведения, расстройства поведения, связанные со слабоумием, органические психические расстройства, психические расстройства в детстве, агрессивность, возрастные расстройства памяти, синдром хронической усталости, наркотическую и алкогольную зависимость, ожирение, булимию, нервную анорексию и предменструальный синдром.

99. Способ профилактики или лечения несахарного диабета, вызванных ожирением сердечно-сосудистых заболеваний или апноэ во сне, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой профилактике или лечении, эффективной дозы соединения по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95.

100. Соединение по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95 для применения в способе лечения человека или животного терапией.

101. Соединение по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95 для применения в способе профилактики или лечения расстройств центральной нервной системы; повреждений центральной нервной системы; сердечно-сосудистых заболеваний; желудочно-кишечных заболеваний, несахарного диабета и апноэ во сне.

102. Соединение по п.101, где расстройства центральной нервной системы включают депрессию, атипичную депрессию, биполярные расстройства, тревогу, обсессивно-компульсивные состояния, социальные фобии или панические состояния, расстройства сна, сексуальную дисфункцию, психозы, шизофрению, мигрень и другие состояния, связанные с головной болью или другой болью, повышенное внутричерепное давление, эпилепсию, расстройства личности, возрастные расстройства поведения, расстройства поведения, связанные со слабоумием, органические психические расстройства, психические расстройства в детстве, агрессивность, возрастные расстройства памяти, синдром хронической усталости, наркотическую и алкогольную зависимость, ожирение, булимию, нервную анорексию и предменструальный синдром.

103. Соединение по п.101, где расстройством центральной нервной системы является ожирение.

104. Соединение по любому из пп.1, 32, 41, 42, 43 и 95 для изготовления лекарственного средства для применения при профилактике или лечении расстройств центральной нервной системы; повреждений центральной нервной системы; сердечно-сосудистых заболеваний; желудочно-кишечных заболеваний, не сахарного диабета и апноэ во сне.

105. Соединение по п.104, где расстройства центральной нервной системы включают депрессию, атипичную депрессию, биполярные расстройства, тревогу, обсессивно-компульсивные состояния, социальные фобии или панические состояния, расстройства сна, сексуальную дисфункцию, психозы, шизофрению, мигрень и другие состояния, связанные с головной болью или другой болью, повышенное внутричерепное давление, эпилепсию, расстройства личности, возрастные расстройства поведения, расстройства поведения, связанные со слабоумием, органические психические расстройства, психические расстройства в детстве, агрессивность, возрастные расстройства памяти, синдром хронической усталости, наркотическую и алкогольную зависимость, ожирение, булимию, нервную анорексию и предменструальный синдром.

106. Соединение по п.104, где расстройством центральной нервной системы является ожирение.