

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083938-00001-0000
Feb. 2006-09-14 16:53:27 Des. 2020 NUECREACIONES
Trz. 11 PATENTEIYN
EVE: 379 FASENACIONALI
Act 329 CTOINFORMACION Foto: 27

E. S. D.

Expediente No. 06-083.938

Solicitud de Patente de Invención titulada:

"2, 3, 4, 5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[d]AZEPINAS 6-SUBSTITUIDAS COMO
AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT_{2C}".

Solicitante: ELI-LILLY AND COMPANY

MEMORIAL DE ALCANCE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar alcance a la solicitud de patente en referencia presentada ante ese Despacho el pasado 24 de agosto de 2006 en los siguientes términos:

1. Debido a un error, aparentemente no se anexo la traducción del Capítulo Reivindicatorio tal como fue publicado, para corregir este error, me permito adjuntar dicha traducción.

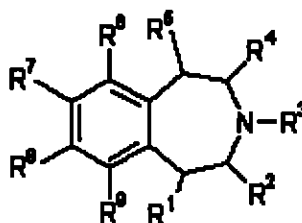
Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Traducción del Capítulo Reivindicatorio

Reivindicaciones:

1.- Un compuesto de la Fórmula I:



I

donde:

R^1 es hidrógeno, fluoro, o alquilo (C_1-C_3);

10 R^2 , R^3 , y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, o etilo;

R^5 es hidrógeno, fluoro, metilo, o etilo;

R^6 es $-C\equiv C-R^{10}$, $-O-R^{12}$, $-S-R^{14}$, o $-NR^{24}R^{25}$;

15 R^7 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, Ph^1 -alquilo (C_0-C_3), Ph^1 -alquilo (C_0-C_3)-O-, o Ph^1 -alquilo (C_0-C_3)-S-;

R^8 es hidrógeno, halo, ciano, o $-SCF_3$;

20 R^9 es hidrógeno, halo, ciano, $-CF_3$, $-SCF_3$, o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro;

R^{10} es $-\text{CF}_3$, etilo substituido con 1 hasta 5 substituyentes de fluoro, alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ar^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ph^1 -
5 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), o 3-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-2-oxo-imidazolidin-1-il-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

R^{12} es Ph^2 -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), Ar^2 -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-S-alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-S-alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), fenil-S-alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), Ph^2 -S-alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$),
10 fenilcarbonil-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), $\text{Ph}^2\text{-C(O)}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxycarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)- OC(O) -alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), feniloxycarbonil-alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), $\text{Ph}^2\text{-OC(O)}$ -alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), $\text{Ar}^2\text{-OC(O)}$ -alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)- NH-C(O) -alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$)-, $\text{Ph}^1\text{-NH-C(O)}$ -alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$)-,
15 $\text{Ar}^2\text{-NH-C(O)}$ -alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$)-, o $\text{R}^{13}\text{-C(O)NH}$ -alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$);

R^{13} es cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ph^1 , Ar^2 , o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, $\text{Ph}^1\text{-NH-}$ o Het^1 ligado a N;

R^{14} es Ar^2 el cual no se liga a N al átomo de azufre,
20 Ph^2 , $\text{R}^{15}\text{-L-}$, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o fenilmetilo substituido en la porción metilo con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-n-substituido con hidroxil, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-n-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)- C(O) -n-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_2$), y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-O-
25 C(O) -n-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_2$),

en donde cuando R^{14} es Ph^2 o Ar^2 , en donde Ar^2 es piridilo, entonces R^{14} también puede, opcionalmente substituirse con fenil-CH=CH- o fenil-C≡C-,

el fenil-CH=CH- o fenil-C≡C- son además opcionalmente
5 substituidos con 1 hasta 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, -SCF₃, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y

10 en donde cuando Ar^2 es piridilo, el piridilo puede alternativamente, opcionalmente substituirse con $R^{28}R^{29}N-C(O)-$, y opcionalmente además substituido con un metilo, -CF₃, ciano, o substituyente -SCF₃, o con 1 hasta 2 substituyentes halo, y

15 en donde el tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo puede opcionalmente substituirse con un substituyente oxo, o con uno o dos grupos independientemente seleccionados de metilo y -CF₃;

R^{15} es -OR¹⁶, ciano, -SCF₃, Ph^2 , Ar^2 , quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalimido, benzotiofenilo opcionalmente substituido en la posición 2 con fenilo o bencilo, benzotiazolilo opcionalmente substituido en la posición 2 con fenilo o bencilo, benzotiadiazolilo
20 opcionalmente substituido con fenilo o bencilo, 2-oxo-
25 dihidroindol-1-ilo opcionalmente substituido en la posición 3

H

con dimetilo gem o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además
substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, 2-oxo-
dihidroindol-5-ilo opcionalmente substituido en la posición 3
con dimetilo gem o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además
5 substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, 2-oxo-
imidazolidin-1-ilo opcionalmente substituido en la posición 3
con dimetilo gem o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además
substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, 2-oxo-
tetrahidropirimidinilo opcionalmente substituido en la
10 posición 3 ó 4 con dimetilo gem o alquilo (C_1-C_6)
opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes
de fluoro, 2-oxo-tetrahydroquinolin-1-ilo opcionalmente
substituido en la posición 3 con dimetilo gem o alquilo (C_1-
 C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6
15 substituyentes de fluoro, 2-oxo-dihidrobenzimidazol-1-ilo
opcionalmente substituido en la posición 3 con dimetilo gem o
alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6
substituyentes de fluoro, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(O)R^{22}$, o un heterocilo
saturado seleccionado del grupo que consiste de
20 pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo,
tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo,

en donde Ph^2 y Ar^2 cuando Ar^2 es piridilo, también puede
opcionalmente substituirse con fenil- $CH=CH-$ o fenil- $C\equiv C-$,

el fenil- $CH=CH-$ y fenil- $C\equiv C-$ son además opcionalmente
25 substituidos en la porción fenilo con 1 hasta 3

substituyentes independientemente seleccionados del grupo que
consiste de halo, ciano, $-\text{SCF}_3$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente
además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y
alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6
5 substituyentes de fluoro, y

en donde Ar^2 puede alternativamente, opcionalmente
substituirse con un substituyente seleccionado del grupo que
consiste de cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Het^1 -alquilo
($\text{C}_0\text{-C}_3$), piridil-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), y fenil-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), y
10 opcionalmente además substituido con un substituyente metilo,
 $-\text{CF}_3$, ciano, o $-\text{SCF}_3$, o con 1 hasta 2 substituyentes halo,

el piridil-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$) y fenil-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)
opcionalmente son además substituidos con 1-3 substituyentes
independientemente seleccionados de halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, -
15 OCF_3 , $-\text{CN}$, y $-\text{SCF}_3$, y

en donde cuando Ar^2 es piridilo, el piridilo puede
alternativamente, opcionalmente substituirse con $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N-}$
 C(O)- , o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- C(O)- opcionalmente substituido con 1
hasta 6 substituyentes de fluoro, y puede ser opcionalmente
20 además substituido con un substituyente metilo, $-\text{CF}_3$, ciano,
o $-\text{SCF}_3$, o con 1 hasta 2 substituyentes halo, y

en donde cuando Ar^2 es tiazolilo, el tiazolilo puede
alternativamente, opcionalmente substituirse con cicloalquilo
($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)- NH- , y

6

en donde el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo es substituido con oxo- en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno en el anillo, o es N-substituido con un substituyente seleccionado del grupo que
5 consiste de

alquilcarbonilo (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3)-C(O)-, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3)-S(O)₂-, Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-C(O)-, y Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-S(O)₂-, y

10 puede opcionalmente ser además substituido con 1 ó 2 substituyentes metilo o -CF₃, y cuando oxo substituido, puede opcionalmente ser además N substituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de

alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1
15 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), y Ph¹-alquilo (C_0-C_3), y en donde tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo pueden opcionalmente substituirse con un substituyente oxo, y/o con uno o dos grupos independientemente seleccionados de metilo y -CF₃;

20 L es alquilenno (C_1-C_6) ramificado o no ramificado, excepto cuando R¹⁵ es -NR¹⁷R¹⁸ o Ar²-N-ligado a L, en tal caso L es alquilenno (C_2-C_6) ramificado o no ramificado, y cuando L es metileno o etileno, L puede opcionalmente substituirse con etano gem o con 1 hasta 2 substituyentes de fluoro, y cuando
25 R¹⁵ es Ph², Ar², o un heterociclo saturado, L puede

X

alternativamente, opcionalmente substituirse con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxiano, $-\text{SCF}_3$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alcóxicarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 5 C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alquilcarboniloxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O-, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O-C(O)-, y cicloalquilo
 10 ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-O-;

R^{16} es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-, Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
 15 Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-, Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), o Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-,

R^{17} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, t-butilsulfonilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-sulfonilo, Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ph^1 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-, Ph^1 -alquilsulfonilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-, Ar^2 -alquilsulfonilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$), $\text{R}^{19}\text{OC(O)-}$, o $\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{NC(O)-}$;

R^{18} es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente
 25 substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o R^{17} y

6

R^{18} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman Het^1 donde Het^1 es substituido con oxo en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno en el anillo, o

5 R^{17} y R^{18} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste de pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, y 1,2,4-triazolilo,

el heterociclo aromático opcionalmente es substituido
10 con 1 hasta 2 substituyentes halo, o substituido con 1 hasta 2 substituyentes alquilo (C_1-C_4) opcionalmente además substituido con 1 hasta 3 substituyentes fluoro, o mono-substituido con fluoro, nitro, ciano, $-SCF_3$, o alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente además substituido con 1 hasta 3 substituyentes
15 fluoro, y opcionalmente además substituido con un substituyente alquilo (C_1-C_4) opcionalmente además substituido con 1 hasta 3 substituyentes fluoro;

R^{19} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo
20 (C_0-C_3), Ar^2 -alquilo (C_0-C_3), o Ph^1 -alquilo (C_0-C_3),

R^{20} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), Ar^2 -alquilo (C_0-C_3), o Ph^1 -alquilo (C_0-C_3),

R^{21} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente
25 substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o R^{20} y

9

R^{21} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het^1 ;

R^{22} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), $R^{23}-O-$, Ph^1 -alquilo (C_0-C_3), Ar^2 -alquilo (C_0-C_3), o $R^{32}R^{33}N-$;

R^{23} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), Ph^1 -alquilo (C_0-C_3), o Ar^2 -alquilo (C_0-C_3);

R^{24} es alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_2-C_5) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, alquiltio (C_1-C_6)alquilo (C_2-C_5) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_1)-O-alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_1)-S-alquilo (C_1-C_5), fenil alquilo (C_1-C_3) n-, Ph^2 -alquilo (C_1-C_3)-n-, Ar^2 alquilo (C_0-C_3) n-, fenil alquilo (C_0-C_1)-O-alquilo (C_1-C_5), fenil alquilo (C_0-C_1)-S-alquilo (C_1-C_5), Ph^1 -alquilo (C_0-C_1)-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4), Ph^1 -alquilo (C_0-C_1)-NH-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4), piridil-alquilo (C_0-C_1)-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4), piridil-alquilo (C_0-C_1)-NH-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4), o Ar^3 alquilo (C_1-C_2),

donde Ar^3 es una porción bíciclica seleccionada de un grupo que consiste de indanilo, indolilo, dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo,

10

dihidrobenzopiraniilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y benzo[1,2,3]tiadiazolilo,

el Ar³ opcionalmente es substituido con alquilo (C₁-C₆) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, fenil alquilo (C₀-C₁) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o substituido con cicloalquilo (C₃-C₇)alquilo (C₀-C₃), o substituido con 1-3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, oxo, metilo, y -CF₃,

el fenil alquilo (C₁-C₃) n-, Ph²-n-alquilo (C₁-C₃), o Ar² n-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente es substituido en la porción n-alquilo cuando se presenta con alquilo (C₁-C₃), dimetilo, etano gem, 1 hasta 2 substituyentes fluoro, o alquilo (C₁-C₆)-C(O)-,

el Ar² n-alquilo (C₀-C₃) es alternativamente opcionalmente substituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃), Het¹-alquilo (C₀-C₃), piridil-alquilo (C₀-C₃), fenil-alquilo (C₀-C₃), piridil-alquilo (C₀-C₃)-NH-, fenil-alquilo (C₀-C₃)-NH-, alquilo (C₁-C₆)-S-, y cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₀-C₃)-S-, y opcionalmente además substituido con un substituyente metilo, -CF₃, ciano, o -SCF₃, o con 1 hasta 2 substituyentes halo,

//

el piridil-alquilo (C_0-C_3) y fenil-alquilo (C_0-C_3) opcionalmente son además substituidos con 1-3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, y $-SCF_3$, y

5 el Ph^2 -alquilo (C_1-C_3) n- y Ar^2 alquilo (C_0-C_3) n- donde Ar^2 es piridilo, opcionalmente también son substituidos en la porción fenilo o Ar^2 , respectivamente, con fenil- $CH=CH-$ o fenil- $C\equiv C-$,

el fenil- $CH=CH-$ o fenil- $C\equiv C-$ son además opcionalmente
10 substituidos con 1 hasta 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y

15 el Ar^2 alquilo (C_0-C_3) n- donde Ar^2 es piridilo, alternativamente, opcionalmente es substituido con alquilo (C_1-C_6)- $C(O)-$ o $R^{28}R^{29}N-C(O)-$, y opcionalmente además substituido con un substituyente metilo, $-CF_3$, ciano, o $-SCF_3$, o con 1 hasta 2 substituyentes halo,

20 el fenil alquilo (C_0-C_1)-O-alquilo (C_1-C_5), o fenil alquilo (C_0-C_1)-S-alquilo (C_1-C_5) opcionalmente son substituidos en la porción fenilo con (C_1-C_2)- $S(O)_2-$, o con 1 hasta 5 independientemente seleccionados de substituyentes halo, o con 1 hasta 3 substituyentes independientemente
25 seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$,

alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y el piridil-alquilo (C_0-C_1)-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4) y
5 piridil-alquilo (C_0-C_1)-NH-C(O)NH-alquilo (C_2-C_4) opcionalmente son substituidos en la porción piridilo con metilo, $-CF_3$, o 1 hasta 3 substituyentes halo;

R^{25} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o alilo;

10 R^{26} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3);

R^{27} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o R^{26} y
15 R^{27} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het¹;

R^{28} es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_8)alquilo (C_0-C_3), tetrahidropiran-3-il alquilo (C_0-C_3),
20 tetrahidropiran-4-il alquilo (C_0-C_3), tetrahidrofuranil alquilo (C_0-C_3), Ph¹-n-alquilo (C_0-C_2), o Ar²-n-alquilo (C_0-C_2), el Ph¹-n-alquilo (C_0-C_2) y Ar²-n-alquilo (C_0-C_2) opcionalmente son substituidos en la porción alquilo cuando se presenta con alquilo (C_1-C_3), dimetilo, o etano gem;

25 R^{29} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

13

R^{30} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3), Ph^1 -alquilo (C_0-C_3), o Ar^2 alquilo (C_0-C_3),

5 R^{31} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o R^{30} y R^{31} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het^1 ,

el Het^1 opcionalmente también es substituido con fenilo
10 opcionalmente además substituido con 1 hasta 3 substituyentes halo;

R^{32} y R^{33} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, o R^{32} y R^{33} , tomados juntos con el
15 átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman Het^1 , o R^{32} es Ph^1 alquilo (C_0-C_1) con la condición de que R^{33} es hidrógeno;

Ar^1 es un substituyente heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste de furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, y piridazinilo,
20 cualquiera de los cuales puede opcionalmente substituirse con 1 hasta 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), -
CF₃, -O-CF₃, nitro, ciano, y trifluorometiltio;

Ar^2 es un substituyente heterociclo aromático
25 seleccionado del grupo que consiste de pirrolilo, pirazolilo,

11

imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furanilo,
oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-
oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo,
isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
5 piridilo, piridazinilo, y benzimidazolilo, cualquiera de los
cuales puede opcionalmente substituirse con 1 hasta 3
substituyentes independientemente seleccionados del grupo que
consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente
además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y
10 alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6
substituyentes de fluoro, y en donde piridilo y piridazinilo
también puede opcionalmente substituirse con alquilamino (C_1-
 C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6
substituyentes de fluoro, cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3),
15 o cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3)-amino;

Het¹ es un substituyente heterociclo que contiene
nitrógeno, saturado, seleccionado del grupo que consiste de
azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, homopiperidínilo,
morfolínilo, tiomorfolínilo, homomorfolínilo, y
20 homotiomorfolínilo, cualquiera de los cuales puede
opcionalmente substituirse con alquilo (C_1-C_6) o con 2
substituyentes metilo;

Het² es un substituyente heterociclo que contiene
oxígeno, saturado, seleccionado del grupo que consiste de
25 tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cualquiera de los

cuales puede opcionalmente substituirse con alquilo (C_1-C_6) o con 2 substituyentes metilo;

Ph^1 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 independientemente seleccionados de substituyentes halo, o con 1 hasta 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro;

10 Ph^2 es fenilo substituido con:

a) 1 hasta 5 substituyentes halo independientemente seleccionados; o

b) 1 hasta 3 substituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, nitro, hidroxí, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro; o

c) 0, 1, ó 2 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, $-SCF_3$, metilo, $-CF_3$, metoxi, $-OCF_3$, nitro, e hidroxí, junto con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de

i) alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro o mono-substituido con hidroxí, alcoxi (C_1-C_6),

- cicloalquilo (C₃-C₇)alquiloxi (C₀-C₃), Het²-alquiloxi (C₀-C₃), Ph¹-alquiloxi (C₀-C₃),
- 5 ii) alcoxi (C₁-C₁₀)-alquilo (C₀-C₃) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro, y opcionalmente además substituido con hidroxí,
- iii) alquilo (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- iv) carboxi,
- 10 v) alcóxicarbonilo (C₁-C₆) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- vi) alquilo (C₁-C₆)-C(O)-(C₀-C₃)-O- opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- vii) alquiltio (C₁-C₆)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- 15 viii) alquilsulfinilo (C₁-C₆)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- 20 ix) alquilsulfonilo (C₁-C₆)-alquilo (C₀-C₅) opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- x) alquilsulfonilo (C₁-C₆)-alquilo (C₀-C₃)-O- opcionalmente además substituido con 1 hasta 6 substituyentes de fluoro,
- 25

- xi) cicloalquilo (C_3-C_7)alquilo (C_0-C_3), opcionalmente además substituido en el cicloalquilo con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados de metilo y fluoro,
- 5 xii) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-O-, opcionalmente además substituido en el cicloalquilo con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados de metilo y fluoro,
- xiii) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-C(O)-,
- xiv) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-O-C(O)-,
- 10 xv) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-S-,
- xvi) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-S(O)-,
- xvii) cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_0-C_3)-S(O)₂-,
- xviii) Ph¹-alquilo (C_0-C_3), opcionalmente substituido en la porción alquilo con 1 hasta 2 substituyentes de fluoro,
- 15 xix) Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-O-, opcionalmente substituido en la porción alquilo con 1 hasta 2 substituyentes de fluoro
- xx) Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-C(O)-,
- 20 xxi) Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-O-C(O)-,
- xxii) Ph¹-alquilo (C_0-C_3)-C(O)-alquilo (C_0-C_3)-O-,
- xxiii) Ph¹-alquiltio (C_0-C_3),
- xxiv) Ph¹-alquilsulfinilo (C_0-C_3),
- xxv) Ph¹-alquilsulfonilo (C_0-C_3),
- 25 xxvi) Ar² alquilo (C_0-C_3),

- xxvii) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-O-
- xxviii) Ar^2 -alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-S-,
- xxix) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-,
- xxx) Ar^2 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(S)-,
- 5 xxxi) Ar^2 -alquilsulfinilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
- xxxii) Ar^2 -($\text{C}_0\text{-C}_3$)alquilsulfonilo,
- xxxiii) Het^1 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(O)-opcionalmente
substituido en la porción Het^1 con Ph^1 ,
- xxxiv) Het^1 alquilo ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-C(S)- opcionalmente
10 substituido en la porción Het^1 con Ph^1 ,
- xxxv) N ligado a $\text{Het}^1\text{-C(O)-alquilo } (\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-O-}$,
- xxxvi) Het^2 -alquiloxi ($\text{C}_0\text{-C}_3$),
- xxxvii) $\text{R}^{26}\text{R}^{27}\text{N-}$,
- xxxviii) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{-N-alcoxi } (\text{C}_1\text{-C}_3)$,
- 15 xxxix) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N-C(O)-}$,
- xl) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N-C(O)-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-O-}$,
- xli) $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N-C(S)-}$,
- xlii) $\text{R}^{30}\text{R}^{31}\text{N-S(O)}_2\text{-}$,
- xliii) $\text{HON=C(CH}_3\text{)-}$, y
- 20 xliv) $\text{HON=C(Ph}^1\text{)-}$,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
sometido a las siguientes condiciones:
- a) no más que dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 pueden ser
diferente a hidrógeno;

b) cuando R^2 es metilo, entonces R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno;

c) cuando R^3 es metilo, entonces R^2 y R^4 son cada uno hidrógeno;

5 d) cuando R^3 es metilo, R^7 y R^8 son cada uno $-OH$, y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , y R^9 son cada uno hidrógeno, entonces R^6 es diferente a ciclohexiltio, furaniltio, o feniltio; y

e) Cuando R^{12} es Ar^2 -alquilo (C_1-C_3), entonces R^7 es diferente a hidrógeno o R^9 es diferente a cloro.

10

2.- EL compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde R^7 se selecciona de halo, $-CN$, y CF_3 .

3.- El compuesto de conformidad con ya sea la
15 reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde R^7 es cloro.

4.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde R^6 es $-C\equiv C-R^{10}$.

20 5.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde R^6 es $-O-R^{12}$.

6.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde R^6 es $-S-R^{14}$.

25

20

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 en donde R^6 es $-S-L-R^{15}$.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 en donde R^{15} es Ph^2 o Ar^2 .

9.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde R^6 es $-NR^{24}R^{25}$.

10 10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 en donde R^{24} es Ph^2 -alquilo $(C_1-C_3)_n$ -.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 en donde R^{24} es Ar^2 -alquilo $(C_1-C_3)_n$ -.

15

12.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 9 hasta 11, en donde R^{25} es hidrógeno.

13.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 12, en donde R^9 es hidrógeno, halo o alcoxi (C_1-C_3) .

20

14.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 12, en donde R^9 es hidrógeno.

25

21

15.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 , son cada uno hidrógeno.

5 16.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 como un ingrediente activo en la asociación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

17.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, para uso en la terapia.

15 18.- Un método para el tratamiento de obesidad en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20 19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, donde el mamífero es humano.

20.- Un método para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento una cantidad

efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
5 donde el mamífero es humano.

22.- Un método para el tratamiento de depresión en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un
10 compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 22, donde el mamífero es humano.

15 24.- Un método para el tratamiento de ansiedad en mamíferos, que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20 25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, donde el mamífero es humano.

26.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, para el uso como un
25 farmacéutico.

27.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, para uso en el tratamiento de la obesidad en mamíferos.

5

28.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, para el uso en el tratamiento de trastorno obsesivo/compulsivo en mamíferos.

10

29.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, para el uso en el tratamiento de depresión en mamíferos.

30.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 para el uso en el tratamiento de ansiedad en mamíferos.

31.- El compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 27-30, donde el mamífero es un humano.

20

32.- El uso de un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de obesidad, hiperfagia, trastorno

25

24

obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, abuso de sustancias, trastornos del dormir, bochornos, y/o hipogonadismo.

- 5 33.- El uso de un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de obesidad, trastornos obsesivo/compulsivo, ansiedad, o depresión.

10

- 34.- Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de obesidad, que comprende un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en combinación con uno o más excipientes, portadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15

- 35.- Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de trastornos obsesivos/compulsivos, que comprende un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en combinación con uno o más excipientes, portadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20

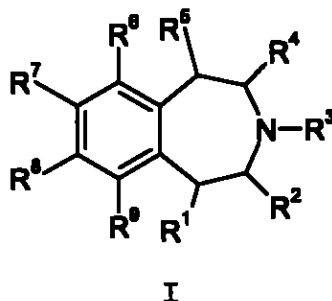
25

36.- Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de depresión, que comprende un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en combinación con uno o más excipientes, portadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos.

37.- Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de ansiedad, que comprende un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15 en combinación con uno o más excipientes, portadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Resumen de la Invención

La presente invención proporciona 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas 6-substituidas de la Fórmula I como agonistas del receptor 5-HT_{2c} selectivo para el tratamiento de transtornos asociados con 5-HT_{2c} incluyendo obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, y ansiedad:



donde:

R⁶ es -C≡C-R¹⁰, -O-R¹², -S-R¹⁴, o -NR²⁴R²⁵;

15 y los otros substituyentes son como se define en la especificación.

27