

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 922**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/06** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2016 PCT/US2016/029308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16176177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2016 E 16721320 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3288946**

54 Título: **Agonistas y composiciones del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y métodos de uso**

30 Prioridad:

**27.04.2015 US 201562153082 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.04.2020**

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
6154 Nancy Ridge Drive  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**REN, ALBERT S.;  
SEMPLE, GRAEME;  
ZHU, XIUWEN y  
SAGE, CARLETON R.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 757 922 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agonistas y composiciones del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y métodos de uso

5 La obesidad es un trastorno potencialmente mortal en el que existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad derivado de enfermedades concomitantes tales como diabetes tipo II, hipertensión, accidente cerebrovascular, cáncer y enfermedad de la vesícula biliar.

La obesidad es ahora un problema sanitario importante en el mundo occidental y cada vez más en algunos países del tercer mundo. El aumento en el número de personas obesas se debe en gran medida a la creciente preferencia por alimentos con alto contenido de grasa, pero también a la disminución de la actividad en la vida de la mayoría de las personas. Actualmente, alrededor del 30% de la población de los Estados Unidos ahora se considera obeso.

10 Si alguien se clasifica como obeso o con sobrepeso se determina generalmente en función de su índice de masa corporal (BMI) que se calcula dividiendo el peso corporal (kg) por la altura al cuadrado (m<sup>2</sup>). De este modo, las unidades de BMI son kg/m<sup>2</sup> y es posible calcular el intervalo de BMI asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso se define como un BMI en el intervalo de 25-30 kg/m<sup>2</sup>, y la obesidad como un BMI superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (véase la tabla a continuación).

15 Clasificación del peso por índice de masa corporal (BMI)

BMI	Clasificación
< 18.5	Bajo peso
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Exceso de peso
30.0-34.9	Obesidad (clase I)
35.0-39.9	Obesidad (clase II)
≥ 40	Obesidad extrema (clase III)

20 A medida que aumenta el BMI hay un mayor riesgo de muerte por una variedad de causas que son independientes de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes asociadas con la obesidad son las enfermedades cardiovasculares (particularmente la hipertensión), la diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), la enfermedad de la vesícula biliar (particularmente el cáncer) y las enfermedades de la reproducción. La fuerza del vínculo entre la obesidad y las condiciones específicas varía. Uno de los más fuertes es el vínculo con la diabetes tipo 2. El exceso de grasa corporal subyace al 64% de los casos de diabetes en hombres y al 77% de los casos en mujeres (Seidell, Semin Vase Med 5:3-14 (2005)). La investigación ha demostrado que incluso una reducción modesta en el peso corporal puede corresponder a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

25 Sin embargo, existen problemas con la definición de BMI porque no tiene en cuenta la proporción de masa corporal que es el músculo en relación con la grasa (tejido adiposo). Para tener en cuenta esto, la obesidad también se puede definir en función del contenido de grasa corporal: más del 25% en los hombres y más del 30% en las mujeres.

30 La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa y la insuficiencia cardíaca están a la vanguardia de las complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad. Se estima que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25% y el riesgo de insuficiencia cardíaca y de accidentes vasculares cerebrales disminuiría en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en sujetos menores de 50 años que tienen un 30% de sobrepeso. El paciente con diabetes enfrenta una vida útil reducida en un 30%. Después de los 45 años, las personas con diabetes son aproximadamente tres veces más propensas que las personas sin diabetes a tener una enfermedad cardíaca significativa y hasta cinco veces más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre los factores de riesgo de diabetes y enfermedad coronaria y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas afecciones en base a la prevención de la obesidad (Perry, I. J., et al., BMJ 310, 560-564 (1995)).

40 La diabetes también se ha implicado en el desarrollo de enfermedades renales, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también llamada nefropatía, ocurre cuando el "mecanismo de filtro" del riñón está dañado y las proteínas se filtran en la orina en cantidades excesivas y finalmente el riñón falla. La diabetes también es una de las principales causas de daño a la retina en la parte posterior del ojo y aumenta el riesgo de cataratas y

glaucoma. Finalmente, la diabetes se asocia con daño nervioso, especialmente en las piernas y los pies, lo que interfiere con la capacidad de sentir dolor y contribuye a infecciones graves. En conjunto, las complicaciones de la diabetes son una de las principales causas de muerte en el país.

5 La primera línea de tratamiento es ofrecer consejos de dieta y estilo de vida a los pacientes, como reducir el contenido de grasa de su dieta y aumentar su actividad física. Sin embargo, muchos pacientes encuentran esto difícil y necesitan ayuda adicional de la terapia con medicamentos para mantener los resultados de estos esfuerzos.

10 La mayoría de los productos comercializados actualmente no han tenido éxito como tratamientos para la obesidad debido a la falta de eficacia o a los perfiles inaceptables de efectos secundarios. El fármaco más exitoso hasta el momento fue el agonista de 5-hidroxitriptamina (5-HT) de acción indirecta d-fenfluramina (Redux™), pero los informes de defectos de la válvula cardíaca en hasta un tercio de los pacientes llevaron a su retirada por la FDA en 1998.

15 Además, se han lanzado dos fármacos en EE. UU. y Europa: orlistat (Xenical™), un fármaco que impide la absorción de grasa por la inhibición de la lipasa pancreática, y sibutramina (Reductil™), un inhibidor de la recaptación de 5-HT/noradrenalina. Sin embargo, los efectos secundarios asociados con estos productos pueden limitar su utilidad a largo plazo. Se informa que el tratamiento con Xenical induce problemas gastrointestinales en algunos pacientes, mientras que la sibutramina se ha asociado con un aumento de la presión arterial en algunos pacientes.

20 La neurotransmisión de serotonina (5-HT) juega un papel importante en numerosos procedimientos fisiológicos tanto en trastornos físicos como psiquiátricos. 5-HT ha sido implicada en la regulación del comportamiento de alimentación. Se cree que la 5-HT funciona al inducir una sensación de saciedad, de modo que un sujeto con 5-HT mejorada deja de comer antes y se consumen menos calorías. Se ha demostrado que una acción estimuladora de 5-HT en el receptor 5-HT<sub>2C</sub> juega un papel importante en el control de la alimentación y en el efecto antiobesidad de la d-fenfluramina. Como el receptor 5-HT<sub>2C</sub> se expresa en alta densidad en el cerebro (especialmente en las estructuras límbicas, vías extrapiramidales, tálamo e hipotálamo, esto es, núcleo hipotalámico paraventricular y núcleo hipotalámico dorsomedial, y predominantemente en el plexo coroideo) y se expresa en baja densidad o está ausente en los tejidos periféricos, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser un agente antiobesidad más eficaz y seguro. Además, los ratones con deficiencia genética de 5-HT<sub>2C</sub> tienen sobrepeso con deterioro cognitivo y susceptibilidad a convulsiones.

25 Se cree que el receptor 5-HT<sub>2C</sub> puede desempeñar un papel en el trastorno obsesivo compulsivo, algunas formas de depresión y epilepsia. En consecuencia, los agonistas pueden tener propiedades antipánico y propiedades útiles para el tratamiento de la disfunción sexual.

30 En resumen, el receptor 5-HT<sub>2C</sub> es un objetivo receptor para el tratamiento de la obesidad y los trastornos psiquiátricos, y se puede ver que existe la necesidad de agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> que disminuyan de forma segura la ingesta de alimentos y el peso corporal.

35 El receptor 5-HT<sub>2C</sub> es uno de los 14 subtipos de receptores de serotonina distintos. Dos receptores que están estrechamente relacionados con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> son los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>, que comparten una considerable homología de secuencia. Se cree que la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> centrales es la causa de una serie de efectos adversos del sistema nervioso central de los fármacos serotoninérgicos no selectivos, incluidos los cambios en la percepción y la alucinación. Se presume que la activación de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> ubicados en el sistema cardiovascular da como resultado la enfermedad de la válvula cardíaca y la hipertensión pulmonar asociada con el uso de fenfluramina y una serie de otros fármacos que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos.

40 La lorcaserina (descrita en la Publicación de Patente PCT WO2003/086303) es un agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y muestra efectividad para reducir la obesidad en modelos animales y humanos. En diciembre de 2009, Arena Pharmaceuticals presentó una Solicitud de Fármaco Nuevo, o NDA, para lorcaserina a la US Food and Drug Administration (FDA). La presentación de NDA se basa en un extenso paquete de datos del programa de desarrollo clínico de lorcaserina que incluye 18 ensayos clínicos con un total de 8,576 pacientes. El programa fundamental de ensayos clínicos de fase 3 evaluó a casi 7,200 pacientes tratados por hasta dos años, y demostró que la lorcaserina produjo una pérdida de peso significativa con una excelente tolerabilidad. Alrededor de dos tercios de los pacientes lograron al menos un 5% de pérdida de peso y más de un tercio logró al menos un 10% de pérdida de peso. En promedio, los pacientes perdieron 17 a 18 libras o aproximadamente el 8% de su peso. Los puntos finales secundarios, incluida la composición corporal, los lípidos, los factores de riesgo cardiovascular y los parámetros glucémicos mejoraron en comparación con el placebo. Además, la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyeron. La lorcaserina no aumentó el riesgo de valvulopatía cardíaca. La lorcaserina mejoró la calidad de vida y no hubo señales de depresión o ideación suicida. El único evento adverso que excedió la tasa de placebo en un 5% fue generalmente dolor de cabeza transitorio leve o moderado. Basado en un BMI normal de 25, los pacientes en la primera fase 3 de prueba perdieron aproximadamente un tercio de su exceso de peso corporal. La pérdida de peso promedio fue de 35 libras o 16% del peso corporal para el cuartil superior de pacientes en la segunda fase 3 de prueba.

55 Como parte del programa de ensayos clínicos de fase 3, la lorcaserina se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego de 604 adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada tratados con agentes hiperglucémicos orales ("BLOOM-DM"). El análisis de los resultados generales del estudio mostró una pérdida de peso significativa con lorcaserina, medida como la proporción de pacientes que lograron una pérdida de peso  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  al

año, o como un cambio de peso medio (Diabetes 60, Supl 1, 2011). La lorcaserina mejoró significativamente el control glucémico en la población general de pacientes. De acuerdo con lo anterior, además de ser útil para controlar el peso, la lorcaserina también es útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

5 El 27 de junio de 2012, la FDA aprobó provisionalmente la lorcaserina (BELVIQ®), supeditada a una decisión de programación final por parte de the Drug Enforcement Administration (DEA), como complemento de una dieta baja en calorías y una mayor actividad física para el control crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (BMI) inicial de 30 kg/m<sup>2</sup> o más (obesidad), o 27 kg/m<sup>2</sup> o más (sobrepeso) en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2). El 19 de diciembre de 2012, la DEA recomendó que la lorcaserina se clasificara como un fármaco del horario 4, con un bajo riesgo de abuso. La oficina del registro federal solicitó la inspección final de la DEA para la regla final que coloca a BELVIQ en el anexo 4 de la Ley de Sustancias Controladas. La designación de la programación fue efectiva y BELVIQ se lanzó en los Estados Unidos el 7 de junio de 2013, 30 días después de la publicación de la regla final de la DEA en el registro federal.

15 Los derivados de diazepinoindol tetracíclico como agonistas de 5-HT<sub>2c</sub> se describen en los documentos WO 02/36596 y WO 02/42304.

20 El consumo de tabaco es la principal causa de enfermedades prevenibles y muerte prematura en todo el mundo. Según the World Health Organization Fact Sheet (julio de 2013), el 50% de todos los consumidores de tabaco mueren a causa de una enfermedad relacionada con el tabaco, lo que equivale a aproximadamente seis millones de personas cada año. Se estima que el consumo directo de tabaco provoca más de cinco millones de muertes por año, y las muertes restantes son consecuencia de la exposición al humo de segunda mano (*World Health Organization website. Fact Sheet No 339: Tobacco. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Updated July 2013. Accessed September 10, 2013*). Según los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC), aproximadamente 43.8 millones de adultos en los Estados Unidos (EE. UU.) son fumadores de cigarrillos. En los Estados Unidos, el consumo de tabaco es responsable de una de cada cinco muertes cada año (*World Health Organization website. Fact Sheet No 339: Tobacco. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Updated July 2013. Accessed September 10, 2013*). El consumo de tabaco está directamente relacionado con enfermedades cardiovasculares, cánceres de pulmón y otros, y enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (bronquitis crónica, enfisema, asma y otras enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores) (*Health Effects of Cigarette Smoking. Centers for Disease Prevention website. www.cdc.gov/tobacco/data\_statistics/fact\_sheets/health\_effects/effects\_cig\_smoking/Accessed September 10, 2013*). Estos se han mantenido como las tres principales causas de muerte en los EE. UU. desde 2008, cuando la enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores reemplazó a la enfermedad cerebrovascular, que también está directamente asociada con el consumo de tabaco (Molgaard CA, Bartok A, Peddecord KM, Rothrock J. The association between cerebrovascular disease and smoking: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 1986;5(2):88-94).

35 Un estudio que encuestó el comportamiento de fumar de 2138 fumadores estadounidenses durante 8 años a partir de 2002 encontró que aproximadamente un tercio de los sujetos informaron haber intentado dejar de fumar durante el año anterior, aproximadamente el 85% de la cohorte original hizo al menos un intento de abandono durante el período de la encuesta, y la tasa promedio de abandono fue del 3.8% para la cohorte retenida. Por lo tanto, la gran mayoría de los fumadores intentan dejar de fumar, pero la continua abstinencia sigue siendo difícil de lograr (Cummings KM, Cornelius ME, Carpenter MJ, et al. Abstract: How Many Smokers Have Tried to Quit? Society for Research on Nicotine and Tobacco. Poster Session 2. March 2013. POS2-65).

45 Los tratamientos existentes para dejar de fumar incluyen CHANTIX (vareniclina) y ZYBAN (bupropión SR). Sin embargo, la información de prescripción para CHANTIX y ZYBAN incluye advertencias de recuadro negro. La información de prescripción de CHANTIX contiene una advertencia para eventos neuropsiquiátricos graves, que incluye síntomas de agitación, hostilidad, cambios de humor deprimidos, comportamiento o pensamiento que no son típicos para el paciente e ideación suicida o comportamiento suicida (CHANTIX (vareniclina) (prospecto), New York, NY: Pfizer Labs, Division of Pfizer, Inc.; 2012). Además, la advertencia señala que un meta-análisis encontró que los eventos cardiovasculares eran poco frecuentes, pero algunos se informaron con mayor frecuencia en individuos tratados con CHANTIX; la diferencia no fue estadísticamente significativa (CHANTIX (vareniclina) (prospecto), New York, NY: Pfizer Labs, Division of Pfizer, Inc.; 2012). La información de prescripción de ZYBAN incluye una advertencia similar de recuadro negro para eventos neuropsiquiátricos graves durante el tratamiento, así como después de la interrupción del tratamiento (ZYBAN (clorhidrato de bupropión) (prospecto), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012). Las advertencias adicionales incluyen el monitoreo de individuos que usan antidepresivos ya que existe un mayor riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes y otros trastornos psiquiátricos (ZYBAN (clorhidrato de bupropión) (prospecto), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012).

55 Además, el aumento de peso es un efecto secundario bien reconocido de dejar de fumar. Dejar de fumar conduce al aumento de peso en aproximadamente el 80% de los fumadores. El aumento de peso promedio en el primer año después de dejar de fumar es de 4-5 kg, la mayoría de los cuales se gana durante los primeros 3 meses. Esta cantidad de peso generalmente se considera un inconveniente modesto en comparación con los beneficios para la salud de dejar de fumar, pero de 10-20% de los que dejan de fumar ganan más de 10 kg. Adicionalmente, un tercio de todos los sujetos declararon que no podían perder el exceso de peso después de reanudar el hábito de fumar, lo que respalda la hipótesis de que múltiples intentos de dejar de fumar conducen a un aumento de peso acumulativo (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.

5 Dadas estas estadísticas, quizás no sea sorprendente que el 50% de las mujeres fumadoras y el 25% de los hombres fumadores citan el miedo al aumento de peso después del cese (PCWG) como una barrera importante para dejar de fumar, y aproximadamente la misma proporción cita el aumento de peso como causa de recaída en un intento anterior de dejar de fumar (Meyers A W, Klesges RC, Winders SE, Ward KD, Peterson BA, Eck LH. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J Consult Clin Psychol.* (1997) 65: 448-452; Clark MM, Decker PA, Offord KP, Patten CA, Vickers KS, Croghan IT, Hays JT, Hurt RD, Dale LC. Weight concerns among male smokers. *Addict Behav.* (2004) 29:1637-1641; Clark MM, Hurt RD, Croghan IT, Patten CA, Novotny P, Sloan JA, Dakhil SR, Croghan GA, Wos EJ, Rowland KM, Bernath A, Morton RF, Thomas SP, Tschetter LK, Garneau S, Stella PJ, Ebbert LP, Wender DB, Loprinzi CL. The prevalence of weight concerns in a smoking abstinence clinical trial. *Addict Behav.* (2006) 31:1144-1152.; Pomerleau CS, Kurth CL. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse.* (1996) 8:371-378; Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Characterizing concerns about post cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* (2001) 3:51-60). Las mujeres, en particular, son reacias a aumentar de peso mientras dejan de fumar; alrededor del 40% afirman que volverían a fumar si aumentarían de peso (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 CS, Kurth CL. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse.* (1996) 8:371-378; Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. 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 MA, 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).

25 En general, se considera que los fumadores ligeros y moderados están más motivados para dejar de fumar que los fumadores empedernidos, lo que deja una proporción cada vez más alta de fumadores 'núcleo duro' que tienen menos probabilidades de dejar de fumar (Hughes JR. 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). Uno de los factores comúnmente asociados con la preocupación por el aumento de peso (WGC) es la alta dependencia a la nicotina; de este modo, la posibilidad de dejar de fumar puede ser aún más difícil para los fumadores que dependen mucho de la nicotina y del peso. Además, paradójicamente, los grandes fumadores tienden a tener un mayor peso corporal y una mayor probabilidad de obesidad que los fumadores más ligeros, lo que sugiere una relación más compleja entre el peso corporal y el tabaquismo (Chioloro 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 HJ, Thyrian JR. 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) 29:1289-1294). Varios estudios han encontrado que los fumadores con sobrepeso y obesidad exhiben niveles más altos de preocupación por el aumento de peso relacionado con el tabaquismo que los fumadores de peso normal (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 MD, 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). Dada la convergencia de la alta dependencia a la nicotina y la alta preocupación por el aumento de peso en los fumadores obesos, las intervenciones para dejar de fumar que abordan el aumento de peso posterior al abandono podrían ser especialmente beneficiosas para esta subpoblación.

45 A pesar de la existencia de varias terapias para dejar de fumar, las tasas de éxito a largo plazo son bajas y persisten las principales barreras para dejar de fumar. Existe una importante necesidad insatisfecha de terapias seguras y efectivas que aborden estas barreras. También existe la necesidad de compuestos alternativos para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Los compuestos descritos en este documento son agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> que satisfacen esta necesidad y también proporcionan ventajas relacionadas. La presente divulgación satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

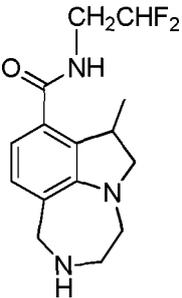
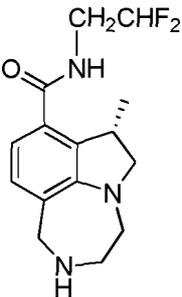
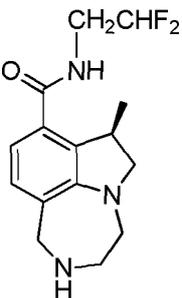
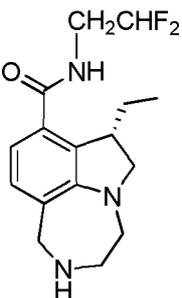
Resumen

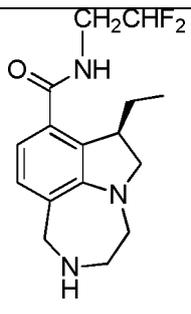
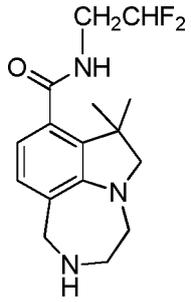
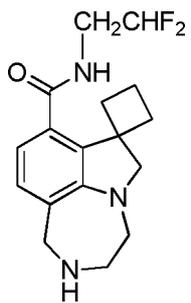
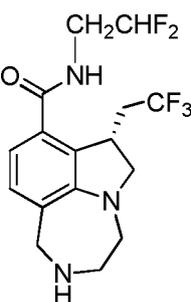
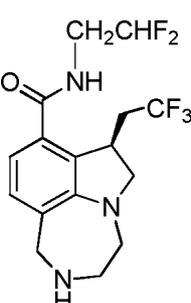
La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La descripción que sigue está sujeta a esta limitación. Las realizaciones que no están comprendidas en las reivindicaciones (por ejemplo, métodos de tratamiento, usos para la fabricación de un fármaco) son meramente aspectos de esta descripción y no forman parte de la invención.

55 En el presente documento se proporcionan compuestos seleccionados de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Tabla A

Compuesto No.	Estructura química	Nombre químico
---------------	--------------------	----------------

1		<p><i>N</i>-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-<i>h</i>]indol-8-carboxamida</p>
2		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-<i>h</i>]indol-8-carboxamida</p>
3		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-<i>h</i>]indol-8-carboxamida</p>
4		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-<i>h</i>]indol-8-carboxamida</p>
5		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-<i>h</i>]indol-8-carboxamida</p>

		
6		N-(2,2-difluoroetil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida
7		N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxamida
8		(S)-N-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida
9		(R)-N-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida

También se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan procedimientos de preparación de composiciones, que comprenden mezclar un compuesto proporcionado en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, que comprenden mezclar un compuesto proporcionado en este documento con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 También se proporcionan métodos para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo que los necesita, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos para inducir saciedad en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 15 También se proporcionan métodos de tratamiento de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos para la prevención de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos para el control del peso en un individuo que los necesita, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 20 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para disminuir la ingesta de alimentos.

También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para inducir saciedad.

- 25 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la obesidad.

También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para la prevención de la obesidad.

También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el control del peso.

- 30 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para disminuir la ingesta de alimentos.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para inducir saciedad.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la obesidad.

- 35 También se proporcionan compuestos para uso en un método para la prevención de la obesidad.

También se proporcionan compuestos para uso en el control del peso.

Se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 40 También se proporciona un método para ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 45 También se proporciona un método para ayudar a dejar de fumar y prevenir el aumento de peso asociado en un individuo que intenta dejar de fumar y prevenir el aumento de peso que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporciona un método para controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

5 También se proporciona un método de tratamiento para la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporciona un método para reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

10 También se proporciona un método para reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

15 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

20 seleccionar un individuo con un BMI inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; y

prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

25 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

administrar un compuesto proporcionado en este documento;

30 controlar al individuo por BMI durante dicha administración; e

interrumpir dicha administración si el BMI del individuo llega a ser  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> durante dicha administración.

35 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

40 administrar un compuesto seleccionado del compuesto proporcionado en este documento a un individuo con un BMI inicial  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>;

controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e

interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1% durante dicha administración.

45 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

50 administrar un compuesto proporcionado en este documento a un individuo;

controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e

interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1 kg durante dicha administración.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto proporcionado en este documento y al menos un agente suplementario.

- 5 También se proporciona un compuesto proporcionado en este documento para uso en combinación con un agente suplementario.

También se proporciona un agente suplementario elegido entre las terapias de reemplazo de nicotina, para uso en combinación con un compuesto proporcionado en este documento.

Breve descripción de las figuras

- 10 La figura 1 muestra un gráfico de la ingesta acumulada de alimentos (g) a lo largo del tiempo (horas después de la administración) para el vehículo y para el compuesto 1 dosificado en ratas Sprague Dawley (barras blancas: vehículo; barras grises: 2 mg/kg del compuesto 1; barras negras: 10 mg/kg del compuesto 1).

Descripción detallada

- 15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

- 20 Los compuestos proporcionados en este documento son compuestos seleccionados de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Como ejemplo, las recitaciones "compuesto proporcionado en este documento", "compuesto en este documento", "compuesto descrito en este documento" y "compuesto descrito en este documento" cada uno se refiere a un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Como ejemplo, las recitaciones "compuestos proporcionados en este documento", "compuestos en este documento", "compuestos descritos en este documento" y "compuestos descritos en este documento" se refieren cada uno a compuestos seleccionados de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 El término "agonista" se refiere a una unidad estructural que interactúa y activa un receptor, tal como el receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, e inicia una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor.

El término "composición" se refiere a un compuesto, que incluye pero no se limita a, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la tabla A, en combinación con al menos un componente adicional.

- 30 El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un ingrediente activo, tal como un compuesto de la tabla A; incluyendo, pero no limitando a, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado específico y eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un humano). Los expertos en el arte entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basado en las necesidades del artesano.

- 35 El término "individuo" se refiere a un humano. Un individuo puede ser un adulto o prepúber (un niño) y puede ser de cualquier género. El individuo puede ser un paciente u otro individuo que busca tratamiento. Los métodos descritos en este documento también se pueden aplicar a mamíferos no humanos tal como ganado o mascotas.

Como se usa en este documento, una "pluralidad de individuos" significa más de un individuo.

- 40 Como se usa en este documento, "administrar" significa proporcionar un compuesto u otra terapia, remedio o tratamiento. Por ejemplo, un profesional de la salud puede proporcionar directamente un compuesto a un individuo en forma de muestra, o indirectamente puede proporcionar un compuesto a un individuo al proporcionar una receta oral o escrita para el compuesto. También, por ejemplo, un individuo puede obtener un compuesto por sí mismo sin la participación de un profesional de la salud. La administración del compuesto puede o no implicar al individuo que realmente internaliza el compuesto. En el caso en que un individuo internaliza el compuesto, el cuerpo transforma el compuesto de alguna manera.

- 45 Como se usa en este documento, "prescribir" significa ordenar, autorizar o recomendar el uso de un fármaco u otra terapia, remedio o tratamiento. En algunas realizaciones, un profesional de la salud puede aconsejar, recomendar o autorizar oralmente el uso de un compuesto, régimen de dosificación u otro tratamiento para un individuo. En este caso, el profesional de la salud puede o no proporcionar una receta para el compuesto, el régimen de dosificación o el tratamiento. Además, el profesional de la salud puede proporcionar o no el compuesto o tratamiento recomendado. Por ejemplo, el profesional de la salud puede aconsejar al individuo dónde obtener el compuesto sin proporcionar el compuesto. En algunas realizaciones, un profesional de la salud puede proporcionar una receta para el compuesto, el régimen de dosificación o el tratamiento al individuo. Por ejemplo, un profesional de la salud puede dar una receta escrita u oral a un individuo. Una receta se puede escribir en papel o en medios electrónicos tal como un archivo de

5 computadora, por ejemplo, en un dispositivo de computadora portátil. Por ejemplo, un profesional de la salud puede transformar una hoja de papel o medios electrónicos con una receta para un compuesto, régimen de dosificación o tratamiento. Además, una receta se puede llamar (oral) o enviarse por fax (por escrito) a una farmacia o dispensario. En algunas realizaciones, se puede administrar una muestra del compuesto o tratamiento al individuo. Como se usa en este documento, dar una muestra de un compuesto constituye una receta implícita para el compuesto. Los diferentes sistemas de atención médica en todo el mundo utilizan diferentes métodos para prescribir y administrar compuestos o tratamientos, y estos métodos están abarcados por la divulgación.

10 Una receta puede incluir, por ejemplo, el nombre de un individuo y/o información de identificación tal como la fecha de nacimiento. Además, por ejemplo, una receta puede incluir el nombre del fármaco, la concentración del fármaco, la dosis, la frecuencia de la administración, la vía de administración, el número o la cantidad a dispensar, el número de resurtidos, el nombre del médico y/o la firma del médico. Además, por ejemplo, una receta puede incluir un número DEA o un número de estado.

15 Un profesional de la salud puede incluir, por ejemplo, un médico, una enfermera, una enfermera, un asistente médico, un médico u otro profesional de la salud relacionado que pueda recetar o administrar compuestos (fármacos) para controlar el peso, disminuir la ingesta de alimentos, inducir saciedad, y tratar o prevenir la obesidad. Además, un profesional de la salud puede incluir a cualquiera que pueda recomendar, recetar, administrar o evitar que una persona reciba un compuesto o fármaco, incluido, por ejemplo, un proveedor de seguros.

20 El término "prevenir", "que previene" o "prevención", tal como la prevención de la obesidad, se refiere a la prevención de la aparición o aparición de uno o más síntomas asociados con un trastorno particular y no significa necesariamente la totalidad prevención de un trastorno. Por ejemplo, el aumento de peso se puede evitar incluso si el individuo aumenta cierta cantidad de peso. Por ejemplo, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la administración de terapia de forma profiláctica o preventiva a un individuo que finalmente puede manifestar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, pero que aún no lo ha hecho. Tales individuos se pueden identificar sobre la base de factores de riesgo que se sabe que se correlacionan con la aparición posterior de la enfermedad. Alternativamente, la terapia de prevención se puede administrar sin identificación previa de un factor de riesgo, como medida profiláctica. Retrasar la aparición de al menos un síntoma también se puede considerar prevención o profilaxis.

25 Por ejemplo, el término "prevenir", "que previene" o "prevención" se puede referir a la prevención del aumento de peso asociado con dejar de fumar.

30 En algunas realizaciones, las sales, hidratos y solvatos descritos en este documento son sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que cuando se usa la frase "sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables" o la frase "sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable" cuando se refiere a los compuestos descritos en este documento, abarca los hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. También se entiende que cuando se usa la frase "hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables" o la frase "hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable" cuando se hace referencia a los compuestos descritos en este documento que son sales, abarca hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales sales. También es entendido por un experto en el arte que los hidratos son un subgénero de solvatos.

40 El término "profármaco" se refiere a un agente que debe experimentar una transformación química o enzimática en el fármaco activo u original después de la administración, de modo que el producto metabólico o el fármaco original puedan exhibir posteriormente la respuesta farmacológica deseada.

45 El término "tratar", "que trata" o "tratamiento" incluye la administración de terapia a un individuo que ya manifiesta al menos un síntoma de una enfermedad o afección o que ha manifestado previamente al menos un síntoma de una enfermedad o condición. Por ejemplo, "tratar" puede incluir aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profiláctica y/o terapéuticamente. Por ejemplo, el término "tratar" en referencia a un trastorno puede significar una reducción en la severidad de uno o más síntomas asociados con un trastorno particular. Por lo tanto, tratar un trastorno no significa necesariamente una reducción en la gravedad de todos los síntomas asociados con un trastorno y no necesariamente significa una reducción completa en la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno. Por ejemplo, un método para el tratamiento de la obesidad puede provocar la pérdida de peso; sin embargo, la pérdida de peso no necesita ser suficiente para que el individuo ya no sea obeso. Se ha demostrado que incluso las reducciones modestas en el peso o los parámetros relacionados, tal como el BMI, la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa corporal, pueden mejorar la salud, por ejemplo, disminuir la presión arterial, mejorar los perfiles de lípidos en la sangre o reducir la apnea del sueño. Como otro ejemplo, un método para el tratamiento de una adicción puede reducir el número, la frecuencia o la gravedad de los antojos, buscar comportamientos o recaídas, o puede provocar la abstinencia.

Como se usa en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la administración de terapia a un individuo que ya manifiesta, o que ha manifestado previamente, al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno, afección, dependencia o comportamiento, tal como al menos un síntoma de una enfermedad o afección. Por ejemplo, "tratar" puede incluir cualquiera de los siguientes con respecto a una enfermedad, trastorno, afección, dependencia o comportamiento: aliviar, disminuir, mejorar la inhibición (por ejemplo, detener el desarrollo), aliviar o causar regresión. "Tratar" también puede incluir tratar los síntomas, prevenir síntomas adicionales, prevenir las causas fisiológicas subyacentes de los síntomas o detener los síntomas (ya sea profiláctica y/o terapéuticamente) de una enfermedad, trastorno, afección, dependencia o comportamiento, tal como los síntomas de una enfermedad o afección.

El término "control del peso" se refiere al control del peso corporal y, en el contexto de la presente descripción, se dirige hacia la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso (también llamada mantenimiento de peso en este documento). Además de controlar el peso corporal, el control del peso incluye el control de parámetros relacionados con el peso corporal, por ejemplo, BMI, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de la cintura. Por ejemplo, el control del peso para una persona con sobrepeso u obesidad puede significar perder peso con el objetivo de mantener el peso en un intervalo más saludable. También, por ejemplo, el control del peso para una persona con sobrepeso u obesidad puede incluir perder grasa corporal o circunferencia alrededor de la cintura con o sin pérdida de peso corporal. El mantenimiento de la pérdida de peso (mantenimiento de peso) incluye prevenir, reducir o controlar el aumento de peso después de la pérdida de peso. Es bien sabido que el aumento de peso a menudo ocurre después de la pérdida de peso. La pérdida de peso puede ocurrir, por ejemplo, por dieta, ejercicio, enfermedad, tratamiento farmacológico, cirugía o cualquier combinación de estos métodos, pero a menudo una persona que ha perdido peso recuperará parte o la totalidad del peso perdido. Por lo tanto, el mantenimiento de peso en un individuo que ha perdido peso puede incluir prevenir el aumento de peso después de la pérdida de peso, reducir la cantidad de peso ganado después de la pérdida de peso, controlar el aumento de peso después de la pérdida de peso o ralentizar la tasa de aumento de peso después de la pérdida de peso. Como se usa en este documento, "control del peso en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio realizado por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará del tratamiento de control del peso. Este juicio se hace en base a una variedad de factores que se encuentran en el dominio de la experiencia de un profesional de la salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo tiene una afección que es tratable por los métodos descritos en este documento.

El "control del peso" también incluye prevenir el aumento de peso, controlar el aumento de peso, reducir el aumento de peso, mantener el peso o inducir la pérdida de peso. El control del peso también se refiere a controlar el peso (también llamado control del peso) y/o controlar parámetros relacionados con el peso, por ejemplo, BMI, porcentaje de grasa corporal y/o circunferencia de la cintura. Además, el control del peso también incluye prevenir un aumento en el BMI, reducir un aumento en el BMI, mantener el BMI o reducir el BMI; prevenir un aumento en el porcentaje de grasa corporal, reducir un aumento en el porcentaje de grasa corporal, mantener el porcentaje de grasa corporal o reducir el porcentaje de grasa corporal; y prevenir un aumento en la circunferencia de la cintura, reducir un aumento en la circunferencia de la cintura, manteniendo la circunferencia de la cintura o reducir la circunferencia de la cintura.

El término "disminución de la ingesta de alimentos en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio emitido por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará de la disminución de la ingesta de alimentos. Este juicio se hace en base a una variedad de factores que están en el dominio de la experiencia de un profesional de la salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo tiene una afección, por ejemplo, obesidad, que es tratable por los métodos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un individuo que necesita disminuir la ingesta de alimentos es un individuo que tiene sobrepeso. En algunas realizaciones, un individuo que necesita disminuir la ingesta de alimentos es un individuo obeso.

El término "saciedad" se refiere a la calidad o estado de ser alimentado o gratificado a más de su capacidad. La saciedad es un sentimiento que tiene un individuo y, por lo tanto, a menudo se determina preguntando al individuo, oralmente o por escrito, si se siente lleno, saciado o satisfecho a intervalos programados durante una comida. Por ejemplo, una persona que se siente saciada puede informar que se siente llena, que siente hambre disminuida o ausente, que siente un deseo disminuido o ausente de comer, o que siente falta de impulso para comer. Si bien la plenitud es una sensación física, la saciedad es un sentimiento mental. Una persona que se siente llena, saciada o satisfecha tiene más probabilidades de dejar de comer y, por lo tanto, inducir saciedad puede provocar una disminución en la ingesta de alimentos en un individuo. Como se usa en este documento, "inducir saciedad en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio realizado por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará de inducir saciedad. Este juicio se hace en base a una variedad de factores que están en el dominio de la experiencia de un profesional de la salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo tiene una afección, por ejemplo, obesidad, que es tratable por los métodos de divulgación.

El término "tratamiento de la obesidad en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio emitido por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará del tratamiento de la obesidad. Este juicio se hace en base a una variedad de factores el dominio de la experiencia de un profesional de la salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo tiene una afección que se puede tratar mediante los métodos de divulgación. Para determinar si un individuo es obeso, se puede determinar un peso corporal, un índice de masa corporal (BMI), una circunferencia de la cintura o un porcentaje de grasa corporal del individuo para determinar si el individuo alcanza un umbral de peso corporal, un umbral de BMI, un umbral de circunferencia de cintura o un umbral de porcentaje de grasa corporal.

El término "prevención de la obesidad en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio realizado por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará de la prevención de la obesidad. Este juicio se hace en base a una variedad de factores que se encuentran en el dominio de la experiencia de un profesional de la salud, pero que incluye el conocimiento de que el individuo tiene una afección que es tratable por los métodos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un individuo que necesita prevención de la obesidad es un individuo que tiene sobrepeso (también llamado preobeso). En algunas realizaciones, un individuo que necesita prevención de la obesidad es un individuo que tiene antecedentes familiares de obesidad. Para determinar si un individuo tiene sobrepeso, se puede determinar un peso corporal, un índice de masa corporal (BMI), una circunferencia de la cintura o un porcentaje de grasa corporal del individuo para determinar si el individuo alcanza un umbral de peso corporal, un umbral de BMI, una cintura umbral de circunferencia o un umbral de porcentaje de grasa corporal.

Como se usa en este documento, un "evento adverso" o "evento tóxico" es cualquier evento médico desagradable que pueda presentarse durante el tratamiento. Los eventos adversos asociados con el tratamiento pueden incluir, por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, visión borrosa, parestesias, estreñimiento, fatiga, sequedad de boca, mareos, sueños anormales, insomnio, nasofaringitis, dolor de muelas, sinusitis, dolor de espalda, somnolencia, gastroenteritis viral, alergia estacional o dolor en una extremidad. Los posibles efectos adversos adicionales incluyen, por ejemplo, trastornos gastrointestinales (tales como estreñimiento, distensión abdominal y diarrea), astenia, dolor de pecho, fatiga, hipersensibilidad a fármacos, fibromialgia, síndrome de la articulación temporomandibular, dolor de cabeza, mareos, migraña, ansiedad, estado de ánimo deprimido, irritabilidad, ideación suicida, trastorno bipolar, depresión, abuso de drogas y disnea. En los métodos descritos en este documento, el término "evento adverso" puede ser reemplazado por otros términos más generales tales como "toxicidad". El término "reducir el riesgo" de un evento adverso significa reducir la probabilidad de que ocurra un evento adverso o tóxico.

Como se usa en este documento, el término "agonista" se refiere a una unidad estructural que interactúa y activa un receptor, tal como el receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, e inicia una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor.

El término "forma de dosificación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que se desintegra rápidamente tras la administración oral a un ser humano u otro animal que libera un ingrediente farmacéutico activo (API) de la formulación. En algunas realizaciones, el T80% de la forma de dosificación de liberación inmediata es inferior a 3 horas. En algunas realizaciones, el T80% de la forma de dosificación de liberación inmediata es inferior a 1 hora. En algunas realizaciones, el T80% de la forma de dosificación de liberación inmediata es inferior a 30 minutos. En algunas realizaciones, el T80% de la forma de dosificación de liberación inmediata es inferior a 10 minutos.

El término "T80%" se refiere al tiempo necesario para lograr una liberación acumulativa del 80% de un API a partir de una formulación particular que comprende el API.

El término "forma de dosificación de liberación modificada" se refiere a cualquier formulación que, tras la administración oral a un humano u otro animal, libera un API después de un tiempo dado (esto es, liberación retardada) o durante un período de tiempo prolongado (liberación prolongada), por ejemplo, a una velocidad más lenta durante un período prolongado de tiempo en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata del API (por ejemplo, liberación sostenida).

Como se usa en este documento, "terapia de reemplazo de nicotina" (abreviada comúnmente como NRT) se refiere a la administración correctiva de nicotina al cuerpo por medios distintos de un producto de tabaco. A modo de ejemplo, la terapia de reemplazo de nicotina puede incluir sistemas de administración de nicotina transdérmica, incluidos parches y otros sistemas que se describen en la técnica, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,597,961, 5,004,610, 4,946,853, y 4,920,989. También se conoce la nicotina inhalada (por ejemplo, el suministro de la nicotina a través de las vías pulmonares). También se conoce la administración transmucosa (por ejemplo, el suministro de nicotina a la circulación sistémica a través de formas de dosificación de fármacos orales). Las formas de dosificación de fármacos orales (por ejemplo, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas, chicles, comprimidos, supositorios, pomadas, gel, pesario, membrana y polvo) generalmente se mantienen en contacto con la membrana mucosa y se desintegran y/o disuelven rápidamente para permitir la absorción sistémica inmediata. Los expertos en el arte entenderán que se pueden usar una pluralidad de tratamientos y medios de administración diferentes para tratar a un solo individuo. Por ejemplo, un individuo puede ser tratado simultáneamente con nicotina mediante administración transdérmica y nicotina que se administra a la mucosa. En algunas realizaciones, la terapia de reemplazo de nicotina se elige entre goma de nicotina (por ejemplo, NICORETTE), sistemas transdérmicos de nicotina tales como parches de nicotina (por ejemplo, HABITROL y NICODERM), comprimidos de nicotina (por ejemplo, COMMIT), microcomprimidos de nicotina (por ejemplo, Microcomprimidos de NICORETTE), aerosoles o inhaladores de nicotina (por ejemplo, NICOTROL) y otras terapias de reemplazo de nicotina conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, la terapia de reemplazo de nicotina incluye cigarrillos electrónicos, vaporizadores personales y sistemas electrónicos de administración de nicotina.

Como se usa en este documento, "combinación" como se usa en referencia a combinaciones de fármacos y/o combinaciones de un compuesto proporcionado en este documento con al menos un agente suplementario se refiere a (1) un producto compuesto por dos o más componentes, esto es, fármaco/dispositivo, biológico/dispositivo, fármaco/biológico, o fármaco/dispositivo/biológico, que se combinan o mezclan y producen física, químicamente o de

otro modo como una sola entidad; (2) dos o más productos separados empaquetados juntos en un solo paquete o como una unidad y compuestos por productos de fármacos y dispositivos, productos de dispositivos y biológicos, o productos biológicos y de fármacos; (3) un fármaco, dispositivo o producto biológico empaquetado por separado que, de acuerdo con su plan de investigación o etiquetado propuesto, está destinado a usarse solo con un producto farmacéutico, dispositivo o biológico especificado individualmente aprobado cuando ambos estén obligados a lograr el uso previsto, indicación, o efecto y cuando, tras la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado deba modificarse, por ejemplo, para reflejar un cambio en el uso previsto, la forma de dosificación, la concentración, la vía de administración o un cambio significativo en la dosis; o (4) cualquier producto farmacéutico, dispositivo o biológico en investigación empaquetado por separado que, de acuerdo con su etiquetado propuesto, se use solo con otro fármaco, dispositivo o producto biológico en investigación individualmente especificado donde ambos estén obligados a lograr el uso, indicación o efecto. Las combinaciones incluyen, sin limitación, un producto de combinación de dosis fija (FDC) en el que dos o más componentes farmacológicos separados se combinan en una sola forma de dosificación; un producto empacado conjuntamente que comprende dos o más productos farmacológicos separados en sus formas de dosificación final, empaquetados junto con el etiquetado apropiado para respaldar el uso combinado; y una terapia complementaria en la que se mantiene a un paciente con un segundo producto farmacéutico que se usa junto con (esto es, junto con) el tratamiento primario, aunque las dosis relativas no son fijas y los fármacos o productos biológicos no se administran necesariamente en el mismo tiempo. Los productos de terapia complementaria pueden estar empacados conjuntamente y pueden estar etiquetados o no para uso concomitante.

Como se usa en este documento, "respondedor" se refiere a un individuo que experimenta abstinencia continua del consumo de tabaco durante un período específico de administración de un compuesto proporcionado en este documento. En algunas realizaciones, "respondedor" se refiere a un individuo que informa no fumar u otro uso de nicotina desde la semana 9 hasta la semana 12 de la administración de un compuesto proporcionado en este documento y exhibe una medición confirmada de monóxido de carbono exhalado al final de la expulsión de  $\leq 10$  ppm.

Como se usa en este documento, "producto de tabaco" se refiere a un producto que incorpora tabaco, esto es, el producto agrícola de las hojas de plantas del género *Nicotiana*. Los productos de tabaco generalmente se pueden dividir en dos tipos: tabaco ahumado que incluye, entre otros, tabaco de pipa, cigarrillos (incluidos cigarrillos electrónicos) y cigarros, así como Mu'assel, Dokha, tabaco shisha, tabaco hookah o simplemente shisha; y tabaco sin humo que incluye, entre otros, tabaco para mascar, tabaco para mojar, también conocido como salsa, tabaco húmedo (o tabaco en polvo), tabaco húmedo americano, snus, Iqnik, Naswar, Gutka, Toombak, shammah, agua de tabaco, tabaco para escupir, tabaco cremoso o pasta de tabaco, tabaco soluble y goma de tabaco.

Como se usa en este documento, "prueba de Fagerstrom" se refiere a una prueba estándar para la dependencia a la nicotina que es una prueba para evaluar la intensidad de la adicción a la nicotina. Véase Heatheron, 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. La prueba consiste en una breve encuesta de autoinforme que mide la dependencia a la nicotina en una escala de 0-10, siendo 10 el nivel más alto de dependencia. Un puntaje de 0-2 corresponde a una dependencia muy baja. Una puntuación de 3-4 corresponde a baja dependencia. Una puntuación de 5 corresponde a una dependencia moderada. Una puntuación de 6-7 corresponde a una alta dependencia. Un puntaje de 8-10 corresponde a una dependencia muy alta.

Se pueden usar otros métodos para evaluar la ansiedad por la nicotina, que incluyen, entre otros, la prueba de la ansiedad por nicotina especificada por the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSM-III-R).

Como se usa en este documento, "Escala de síntomas físicos y de humor" (MPSS) se refiere a una escala usada para evaluar los síntomas de abstinencia de cigarrillos (West R, Hajek P: Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 2004, 177(1-2):195-199). Los elementos centrales de MPSS implican una calificación de 5 puntos de estado de ánimo deprimido, irritabilidad, inquietud, dificultad para concentrarse y hambre y una calificación de 6 puntos de la fuerza de los impulsos para fumar y el tiempo dedicado a estos impulsos.

Como se usa en este documento, la lorcaserina se refiere a (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina. De manera similar, el clorhidrato de lorcaserina se refiere a la sal de ácido clorhídrico de (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (véase *Statement on Nonproprietary Name Adopted by the USAN Council for Lorcaserin Hydrochloride*).

El término "fentermina" se refiere a 1,1-dimetil-2-fenil-etilamina, incluidos derivados de fentermina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, pero no se limitan a, clorfentermina (2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil- etilamina) y similares. En una realización, la fentermina está en forma de sal de HCl de 1,1-dimetil-2-fenil-etilamina.

El término "anfetamina" se refiere a 1-fenilpropan-2-amina y las sales, hidratos y solvatos de la misma.

El término "una anfetamina sustituida" se refiere a una clase de productos químicos en base a anfetamina con sustituciones adicionales. Los ejemplos de anfetaminas sustituidas incluyen, pero no se limitan a: metanfetamina (*N*-

metil-1- fenilpropan-2-amina); efedrina (2-(metilamino)-1-fenilpropan-1 -ol); catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona); MDMA (3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina); y DOM (2,5-Dimetoxi-4-metilanfetamina); y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

5 El término "una benzodiazepina" incluye, pero no se limita a, alprazolam, bretazenil, bromazepam, brotizolam, clordiazepóxido, cinolazepam, clonazepam, clorazepate, clotiazepam, cloxazolam, ciclobenzaprina, delorazepam, diazepam, estazolam, etizolam, etilo, loflazepato, flunitrazepam, 5-(2-bromofenil)-7-fluoro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin 2(3*H*)-ona, flurazepam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, fenazepam, pinazepam, prazepam, premazepam, pirazolam, quazepam, temazepam, tetrazepam, y triazolam y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

10 El término "un ligando del receptor de benzodiazepina atípico" incluye, pero no se limita a clobazam, DMCM, flumazenil, eszopiclona, zaleplon, zolpidem y zopiclona y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

El término "marihuana" se refiere a una composición que comprende uno o más compuestos seleccionados de tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabinol y tetrahidrocannabinol y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

El término "cocaína" se refiere a benzoilmetilecgonina y las sales, hidratos y solvatos de la misma.

15 El término "dextrometorfano" se refiere a (4*b*S,8*a*R,9*S*)-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8*a*,9,10-hexahidro-5*H*- 9,4*b*-(epiminoetano)fenantreno y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

El término "eszopiclona" se refiere a (S)-6-(5-cloropiridin-2-il)-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazin-5-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato y las sales, hidratos, y solvatos de la misma.

El término "GHB" se refiere al ácido 4-hidroxi-butanoico y las sales, hidratos y solvatos del mismo.

20 El término "LSD" se refiere a la dietilamida del ácido lisérgico y las sales, hidratos y solvatos del mismo.

El término "ketamina" se refiere a 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

25 El término "un inhibidor de la recaptación de monoamina" se refiere a un fármaco que actúa como un inhibidor de la recaptación de uno o más de los tres principales neurotransmisores de monoamina serotonina, norepinefrina y dopamina al bloquear la acción de uno o más de los respectivos transportadores de monoamina. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoamina incluyen alaproclato, citalopram, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, omiloxetina, panuramina, paroxetina, pirandamina, RTI-353, sertralina, zimelidina, desmetilcitalopram, desmetilsertralina, didesmetilcitalopram, seproxetina, cianopramina, litoxetina, lubazodona, SB-649,915, trazodona, vilazodona, vortioxetina, dextrometorfano, dimenhidrinato, difenhidramina, difenhidramina, mepiramina, pirlamina, metadona, propoxifeno, mesembrina, roxindol, amedalin, tomoxetina, CP-

30 39,332, daledalin, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, mazindol, nisoxetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina, viloxazina, maprotilina, bupropion, ciclazindol, manifaxina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina, ginkgo biloba, altropano, ácido amfonélico, benzotiofenilciclohexilpiperidina, DBL-583, difluoropina, 1-(2-(difenilmetoxi)etil)-4-(3-fenilpropil) piperazina, 4-{13-metil-4,6-dioxa-11,12-diazatriciclo [7.5.0.0 ] tetradeca- 1,3 (7), 8,10-tetraen-10-il} anilina, iometopano, [(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan- 2-il]-pirrolidin-1-imetanona, vanoxerina, medifoxamina, *Chaenomeles speciosa*, hiperforina, adhiperforina, bupropion, pramipexol, cabergolina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, levomilnacipran, bicifadina, 4-indolilarilalquilaminas, 1-naftilarilalquilaminas, amineptina, desoxipipradrol, dexmetilfenidato, difemetorex, difenilprolinol, etilfenidato, fencanfamina, fencamina, lefetamina, mesocarb, metilendioxipirovalerona, metilfenidato, nomifensina, 2-ciclopentil-2-(3,4-diclorofenil)acetato de metilo, ácido oxolínico, pipradrol, prolintano, pirovalerona, tametralina, 1-[1-(3-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ciclohexan-1-ol, nefopam, amitifadina, EB-1020, tesofensina, NSD-788, tedatioxetina, RG7166, Lu-AA37096, Lu-AA34893, NS-2360, bicifadina, SEP-227162, SEP-225289, DOV-216,303, brasofensina, NS-2359, diclofensina, EXP-

35 561, taxil, nafirona, 5-APB, 6-APB, y hiperforina, y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

40 El término "nicotina" se refiere a 3-(1-metilpirrolidin-2-il) piridina.

45 El término "un opiáceo" incluye, pero no se limita a los siguientes compuestos y sales, hidratos y solvatos de los mismos: alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, dextropropoxifeno, carfentanilo, codeína, diamorfina, dextromoramida, dezocina, paja de adormidera, dihidrocodeína, dihidroetorfina, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, clorhidrato, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levo-alfacetilmetadol, levometorfano, levorfanol, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, nalbufina, opio, oripavina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, fenazocina, piminodina, propoxifeno, racemotorfano, racemorfano, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol y tebaína.

55 Por ejemplo, el término incluye los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos de los mismos: alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, dextropropoxifeno, carfentanilo, codeína, paja de adormidera, dihidrocodeína, dihidroetorfina, difenoxilato, etilmorfina, etorfina, clorhidrato, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levo-alfacetilmetadol, levometorfano, levorfanol, metazocina, metadona, metopón, morfina, opio, oripavina, oxicodona,

oximorfona, petidina, fenazocina, piminodina, racemorfano, racemorfono, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol y tebaína

El término "PCP" se refiere a 1- (1-fenilciclohexil) piperidina y las sales, hidratos y solvatos de la misma.

5 El término "una fenetilamina sustituida" incluye, pero no se limita a, los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos de los mismos: 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-*N*-[(2-metoxifenil)metil]etanamina, 2-(4-cloro- 2,5-dimetoxifenil)-*N*-[(2-metoxifenil)metil]etanamina, 2-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil)-*N*-[(2-metoxifenil) metil]etanamina, 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina, 1-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-2-aminoetano, 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminoetano, 1-(2,5-dimetoxi-4-etilfenil)-2-aminoetano, 4-fluoro-2,5- dimetoxifenetilamina, 2,5-dimetoxi-4-yodofenetilamina, 2,5-dimetoxi-4-nitrofenetilamina, 2-(2,5- dimetoxi-4-propilfenil)etanamina, 2,5-dimetoxi-4-etilfenetilamina, 2-[2,5-dimetoxi-4-(2-fluoroetil)io) fenil]etanamina, 2,5-dimetoxi-4-isopropiltiofenetilamina, 2,5-dimetoxi-4-n-propiltiofenetilamina, 2-[4-[(ciclopropilmetil)io]-2,5-dimetoxifenil]etanamina, 2-[4-(butiltio)-2,5-dimetoxifenil]etanamina, 6- hidroxidopamina, dopamina, epinefrina, mescalina, meta-octopamina, meta-tiramina, metilfenidato, *n*-metilfenetilamina, norepinefrina, para-octopamina, para-tiramina, fentermina, fenilefrina, salbutamol, y  $\beta$ - metilfenetilamina, y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

15 El término "psilocibina" se refiere a [3-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-4-il] dihidrógeno fosfato, y las sales, hidratos, y solvatos de los mismos.

20 El término "un esteroide anabólico" incluye, entre otros, los siguientes compuestos y las sales, hidratos y solvatos de los mismos: 1-androstenediol, androstenediol, 1-androstenediona, androstenediona, bolandiol, bolasterona, boldenona, boldione, calusterona, clostebol, danazol, dehidroclormetiltestosterona, desoximetiltestosterona, dihidrotestosterona, drostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, furazabol, gestrinona, 4-hidroxitestosterona, mestanolona, mesterolona, metenolona, metandienona, metandriol, metasterona, metildienolona, metil-1- testosterona, metilnortestosterona, metiltestosterona, metribolona, mibolona, nandrolona, 19-norandrostenediona, norboletona, norclostebol, noretandrolona, oxabolona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, prostanazol, quinbolona, estanozolol, estenbolona, 1-testosterona, testosterona, tetrahidrogesterona, y trenbolone.

25 Como se usa en este documento, el término "más de" se usa indistintamente con el símbolo > y el término "inferior a" se usa indistintamente con el símbolo <. Del mismo modo, el término menor o igual que se usa indistintamente con el símbolo ≤ y el término mayor o igual que se usa indistintamente con el símbolo ≥.

30 Cuando se usa un número entero en un método descrito en este documento, el término "aproximadamente" se puede insertar antes del número entero. Por ejemplo, el término "más de 29 kg/m<sup>2</sup>" se puede sustituir por "más de aproximadamente 29 kg/m<sup>2</sup>".

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

°C	Grados Celsius
A1C	Hemoglobina glucosilada
BID	Dos veces al día
BL	Base
BMI	Índice de masa corporal
BP	Presión sanguínea
BPM/bpm	Latidos por minuto
CAR	Tasa de abstinencia continua
CI	Intervalo de confianza
cm	Centímetro
CO	Monóxido de carbono
DOI	2,5-Dimetoxi-4-yodoanfetamina

DBP	Presión arterial diastólica
DEA	Administración para el Control de Drogas
dL	Decilitro
E <sub>max</sub>	Efecto posible máximo
FDA	Administración de alimentos y fármacos
g	Gramo
h	Hora
HDL	Lipoproteína de alta densidad
Kg/kg	Kilogramo
lbs	Libras
LDL	Lipoproteína de baja densidad
M	Molar
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
mg	Milligramo
min	Minuto
MITT	Intención de tratar modificada
mmHg	Milímetros de mercurio
N/n	Número
NDA	Solicitud de nuevo fármaco
PP	Prevalencia puntual
ppm	partes por millón
QD	Una vez al día
SAE	Eventos adversos graves
SE	Error estándar
SBP	Presión sanguínea sistólica
TGA	Análisis termogravimétrico
wt	Peso
PXRD	Difracción de rayos X en polvo

A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" implica la inclusión de una etapa o elemento o

número entero o grupo de etapas o elementos o enteros, pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o entero o grupo de elementos o números enteros.

5 A lo largo de esta especificación, a menos que se indique específicamente lo contrario o el contexto requiera lo contrario, se debe hacer referencia a una sola etapa, composición de materia, grupo de etapas o grupo de composiciones de materia para abarcar una y una pluralidad (esto es, una o más) de esas etapas, composiciones de materia, grupos de etapas o grupo de composiciones de materia.

Cada realización descrita en este documento se debe aplicar *mutatis mutandis* a todas y cada una de las otras realizaciones a menos que se indique específicamente lo contrario.

10 Los expertos en el arte apreciarán que la (s) invención (es) descrita (s) en este documento es(son) susceptible(s) de variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Se debe entender que la (s) invención (es) incluye todas esas variaciones y modificaciones. La (s) invención (es) también incluye todos las etapas, características, composiciones y compuestos referidos o indicados en esta especificación, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones o dos o más de dichas etapas o características a menos que se indique específicamente lo contrario.

15 La (s) presente (s) invención (es) no se limita (n) al alcance de las realizaciones específicas descrita (s) en este documento, que están destinadas solo a modo de ejemplo. Los productos, composiciones y métodos funcionalmente equivalentes están claramente dentro del alcance de la (s) invención (es), como se describe en este documento.

20 Se aprecia que ciertas características de la (s) invención (es), que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la (s) invención (es), que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación apropiada. Por ejemplo, un método que recita la prescripción o administración de un compuesto proporcionado en este documento se puede separar en dos métodos; uno recita prescribiendo un compuesto proporcionado en este documento y el otro recitando la administración de un compuesto proporcionado en este documento. Además, por ejemplo, un método que recita la prescripción de un compuesto proporcionado en este documento y un método separado que recita la administración de un compuesto proporcionado en este documento se puede combinar en un solo método que recita la prescripción y/o administración de un compuesto proporcionado en este documento. Además, por ejemplo, un método que recita la prescripción o administración de un compuesto proporcionado en este documento se puede separar en dos métodos: uno que recita la prescripción de un compuesto proporcionado en este documento y el otro que recita la administración de un compuesto proporcionado en este documento. Además, por ejemplo, un método que recita la prescripción de un compuesto proporcionado en este documento y un método separado de la invención que recita la administración de un compuesto proporcionado en este documento se puede combinar en un único método que recita la prescripción y/o administración de un compuesto proporcionado en este documento.

#### Compuestos

35 Algunas realizaciones incluyen cada combinación de uno o más compuestos descritos en este documento juntos/en combinación con cada combinación de uno o más fármacos para la pérdida de peso elegidos entre inhibidores de cotransportador-2 de sodio/glucosa (SGLT2), inhibidores de lipasa, inhibidores de la recaptación de monoaminas, anticonvulsivos, sensibilizantes de glucosa, miméticos de incretina, análogos de amilina, análogos de GLP-1, péptidos del receptor Y, agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, antagonistas del receptor de opioides, supresores del apetito, anoréxicos y hormonas y similares, ya sea específicamente descrito en este documento o específicamente descrito en cualquier referencia recitada en este documento como si todas y cada una de las combinaciones fueran recitadas individual y explícitamente. En algunas realizaciones, el fármaco para la pérdida de peso se elige de dapagliflozina, canagliflozina, 40 ipragliflozina, tofogliflozina, empagliflozina, etabonato de remogliflozina, orlistat, cetilistat, alaproclato, citalopram, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, omiloxetina, panuramina, paroxetina, 45 pirandamina, sertralina, zimelidina, desmetilcitalopram, desmetilsertralina, didesmetilcitalopram, seproxetina, cianopramina, litoxetina, lubazodona, trazodona, vilazodona, vortioxetina, dextrometorfano, dimenhidrinato, difenhidramina, mepiramina, pirlamina, metadona, propoxifeno, mesembrina, roxindole, amedalin, tomoxetina, daledalin, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, mazindol, nisoxetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina, viloxazina, maprotilina, bupropión, ciclazindol, manifaxina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina, ginkgo biloba, altropano, 50 difluoropina, iometopano, vanoxerina, medifoxamina, *Chaenomeles speciosa*, hiperforina, adhyperforin, bupropión, pramipexole, cabergolina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, levomilnacipran, bicifadina, amineptina, desoxipipradrol, dexmetilfenidato, difemetorex, difenilprolinol, etilfenidato, fencamfamina, fencamina, lefetamina, mesocarb, metilendioxiprovalerona, metilfenidato, nomifensina, ácido oxolínico, pipradrol, prolintano, pirovalerona, tametralina, nefopam, amitfadina, tesofensina, tedatioxetina, bicifadina, brasofensina, diclofensina, taxil, nafirona, 55 hiperforina, topiramato, zonisamida, metformina, acarbosa, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, exenatida, liraglutida, taspoglutida, obinepitida, pramlintida, péptido YY, vabicaserina, naltrexona, naloxona, fentermina, dietilpropión, oximetazolina, benfluorex, catina butenolida, fenmetrazina, fenilpropanolamina, piroglutamyl-histidil-glicina, anfetamina, benzfetamina, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, metilendioxiprovalerona, glucagón, lisdexamfetamina, metanfetamina, metilfenidato, fendimetrazina, fenetilamina, cafeína, bromocriptina, efedrina, pseudoefedrina,

rimonabant, surinabant, mirtazapina, Dietex®, MG Plus Protein™, insulina, y leptina y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos

5 Los compuestos proporcionados en este documento también pueden incluir formas tautómeras, tales como tautómeros cetoenol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos proporcionados en este documento.

Se entiende que los compuestos en este documento representan todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o se demuestre lo contrario.

10 Además, los compuestos individuales y los géneros químicos proporcionados en este documento, que incluyen isómeros, diastereoisómeros y enantiómeros de los mismos, abarcan todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los mesoisómeros de compuestos individuales y géneros químicos proporcionados en este documento abarcan todas las sales, solvatos y particularmente hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar según procedimientos de literatura publicados relevantes que son usados por un experto en el arte. Reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen más adelante en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección se pueden llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

20 Se entiende que la (s) presente (s) invención (s) abarcan, cada isómero, cada diastereoisómero, cada enantiómero y mezclas de los mismos de cada compuesto y fórmulas genéricas descritas en este documento como si cada uno de ellos se describirá individualmente con la designación estereoquímica específica para cada carbón quiral. La separación de los isómeros y enantiómeros individuales (tal como, por HPLC quiral, la recristalización de mezclas diastereoisoméricas y similares) o la síntesis selectiva (tal como, por síntesis selectiva enantiomérica y similares) de los isómeros individuales se puede lograr mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los practicantes en el arte. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento puede existir como un estereoisómero que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa en este documento significa menos del 10% de otros estereoisómeros, tal como menos del 5% de otros estereoisómeros, tal como menos del 2% de otros estereoisómeros están presentes.

30 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para disminuir la ingesta de alimentos.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para inducir saciedad.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la obesidad.

También se proporcionan compuestos para uso en un método para la prevención de la obesidad.

35 También se proporcionan compuestos para uso en el control del peso.

En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un procedimiento quirúrgico de pérdida de peso.

En algunas realizaciones, el control del peso comprende pérdida de peso.

En algunas realizaciones, el control del peso comprende el mantenimiento de la pérdida de peso.

En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías.

40 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un programa de ejercicio regular.

En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías y un programa de ejercicio regular.

En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente obeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

45 En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente con sobrepeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso.

En algunas realizaciones, la afección comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y apnea del sueño.

- También se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento del aumento de peso inducido por antipsicóticos.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con uno o más medicamentos para la diabetes tipo 2.
- 5 En algunas realizaciones, se reduce la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, se elimina la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para la prevención de la diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, se reduce la necesidad de otros tratamientos para la diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, se elimina la necesidad de otros tratamientos para la diabetes tipo 2.
- 10 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del síndrome de Prader-Willi.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la adicción.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la adicción a las drogas y al alcohol.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la adicción al alcohol.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la adicción a las drogas.
- 15 En algunas realizaciones, el fármaco se selecciona de anfetamina, una anfetamina sustituida, una benzodiazepina, un ligando del receptor de benzodiazepina atípico, marihuana, cocaína, dextrometorfano, GHB, LSD, ketamina, un inhibidor de la recaptación de monoamina, nicotina, un opiáceo, PCP, una fenetilamina sustituida, psilocibina y un esteroide anabólico.
- En algunas realizaciones, el fármaco es la nicotina.
- 20 En algunas realizaciones, el fármaco es la anfetamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es la anfetamina sustituida.
- En algunas realizaciones, el fármaco es la metanfetamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es la benzodiazepina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un ligando del receptor de benzodiazepina atípico.
- 25 En algunas realizaciones, el fármaco es la marihuana.
- En algunas realizaciones, el fármaco es cocaína.
- En algunas realizaciones, el fármaco es dextrometorfano.
- En algunas realizaciones, el fármaco es GHB.
- En algunas realizaciones, el fármaco es LSD.
- 30 En algunas realizaciones, el fármaco es ketamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un inhibidor de la recaptación de monoamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un opiáceo.
- En algunas realizaciones, el fármaco es PCP.
- En algunas realizaciones, el fármaco es una fenetilamina sustituida.
- 35 En algunas realizaciones, el fármaco es psilocibina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un esteroide anabólico.
- También se proporcionan compuestos para ayudar a dejar de fumar.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la dependencia del tabaco.

- También se proporcionan compuestos para el tratamiento de la dependencia a la nicotina.
- También se proporcionan compuestos para el tratamiento del alcoholismo.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del juego patológico.
- 5 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del síndrome de deficiencia de recompensa.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la adicción al sexo.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno del espectro obsesivo compulsivo.
- 10 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno de control de impulsos.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de morderse las uñas.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la onicofagia.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del insomnio.
- 15 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la arquitectura del sueño fragmentada.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de una alteración del sueño de onda lenta.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- 20 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la anorexia nerviosa.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la bulimia nerviosa.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 25 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la disfunción sexual.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la disfunción eréctil.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la epilepsia.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 30 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento del trastorno del movimiento inducido por antipsicóticos.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de dislipidemia.
- 35 También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad renal relacionada con la obesidad.
- También se proporcionan compuestos para uso en un método para el tratamiento de la apnea del sueño.
- Indicaciones
- 40 Control de peso

Aprobado por la FDA para la pérdida de peso, BELVIQ se usa junto con una dieta baja en calorías y una mayor actividad física para el control del peso crónico en adultos que son: obesos (BMI de 30 kg/m<sup>2</sup> o más), o con sobrepeso (BMI de 27 kg/m<sup>2</sup> o más) con al menos una afección médica relacionada con el peso (por ejemplo, presión arterial alta, colesterol alto o diabetes tipo 2) ([www.belviq.com](http://www.belviq.com)).

5 En algunas realizaciones, un individuo que necesita control del peso es un individuo que tiene sobrepeso. En algunas realizaciones, un individuo que necesita control del peso es un individuo que tiene un exceso de adiposidad visceral. En algunas realizaciones, un individuo que necesita control del peso es un individuo obeso. Para determinar si un individuo tiene sobrepeso u obesidad, se puede determinar un peso corporal, un índice de masa corporal (BMI), una circunferencia de la cintura o un porcentaje de grasa corporal del individuo para determinar si el individuo alcanza un  
10 umbral de peso corporal, un umbral de BMI, un umbral de circunferencia de cintura o un umbral de porcentaje de grasa corporal.

La determinación del peso corporal puede ser mediante el uso de una estimación visual del peso corporal, el uso de un dispositivo de medición de peso, tal como una báscula electrónica o una báscula de haz mecánico. En algunas realizaciones, un individuo que necesita control del peso es un hombre adulto con un peso corporal más del  
15 aproximadamente 90 kg, más del aproximadamente 100 kg, o más del aproximadamente 110 kg. En algunas realizaciones, un individuo que necesita control del peso es una mujer adulta con un peso corporal de más del aproximadamente 80 kg, más del aproximadamente 90 kg, o más del aproximadamente 100 kg. En algunas realizaciones, el individuo es prepuberal y tiene un peso corporal de más del aproximadamente 30 kg, más del aproximadamente 40 kg, o más del aproximadamente 50 kg.

20 Se puede determinar si un individuo tiene sobrepeso u obesidad en función de su índice de masa corporal (BMI) que se calcula dividiendo el peso corporal (kg) por la altura al cuadrado (m<sup>2</sup>). De este modo, las unidades de BMI son kg/m<sup>2</sup> y es posible calcular el intervalo de BMI asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. De acuerdo con la clasificación de the World Health Organization (W.H.O.), el sobrepeso se define como un BMI en el intervalo de 25-30 kg/m<sup>2</sup>, y la obesidad como un BMI mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> (véase a continuación una clasificación detallada del BMI de  
25 W.H.O.).

La clasificación internacional de adultos con bajo peso, sobrepeso y obesidad según el BMI (World Health Organization)

Clasificación	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	Puntos de corte principales	Puntos de corte adicionales
Bajo peso	< 18.50	< 18.50
Delgadez severa	< 16.00	< 16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Delgadez leve	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Intervalo normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Exceso de peso	≥ 25.00	≥ 25.00
Preobeso	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obeso	≥ 30.00	≥ 30.00
Obeso clase I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obeso clase II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99

Obeso clase III	≥ 40.00	≥ 40.00
-----------------	---------	---------

5 El rango saludable de BMI, y otras medidas de si uno tiene sobrepeso u obesidad, también puede depender de diferencias genéticas o raciales. Por ejemplo, dado que las poblaciones asiáticas desarrollan consecuencias negativas para la salud con un BMI más bajo que los caucásicos, algunas naciones han redefinido la obesidad para sus poblaciones. Por ejemplo, en Japón cualquier BMI más de 25 se define como obeso y en China cualquier BMI más de 28 se define como obeso. De manera similar, se pueden usar diferentes valores de umbral para el peso corporal, la circunferencia de la cintura o el porcentaje de grasa corporal para diferentes poblaciones de individuos. Los puntos de corte adicionales incluidos en la tabla anterior (por ejemplo, 23, 27.5, 32.5 y 37.5) se agregaron como puntos para la acción de salud pública. La WHO recomienda que los países utilicen todas las categorías con fines informativos con el fin de facilitar las comparaciones internacionales.

10 La determinación del BMI puede ser mediante el uso de una estimación visual del BMI, el uso de un dispositivo de medición de altura tal como un estadiómetro o una varilla de altura y el uso de un dispositivo de medición de peso, tal como una báscula electrónica o una báscula de haz mecánico. En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un adulto con un BMI de más del aproximadamente 25 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 26 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 27 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 28 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 29 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 30 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 31 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 32 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 33 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 34 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 35 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 36 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 37 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 38 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 39 kg/m<sup>2</sup>, o más del aproximadamente 40 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo es prepuberal con un BMI de más del aproximadamente 20 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 21 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 22 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 23 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 24 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 25 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 26 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 27 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 28 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 29 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 30 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 31 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 32 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 33 kg/m<sup>2</sup>, más del aproximadamente 34 kg/m<sup>2</sup>, o más del aproximadamente 35 kg/m<sup>2</sup>.

15 La determinación de la circunferencia de la cintura puede ser mediante el uso de una estimación visual de la circunferencia de la cintura o el uso de un dispositivo de medición de la circunferencia de la cintura, tal como una cinta métrica.

20 Las determinaciones del rango saludable de la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa corporal en un individuo dependen del género. Por ejemplo, las mujeres generalmente tienen circunferencias de cintura más pequeñas que los hombres, por lo que el umbral de circunferencia de la cintura para tener sobrepeso u obesidad es más bajo para una mujer. Además, las mujeres generalmente tienen un mayor porcentaje de grasa corporal que los hombres y, por lo tanto, el umbral de porcentaje de grasa corporal para el sobrepeso o la obesidad para una mujer es mayor que para un hombre. Además, el rango saludable de BMI y otras medidas de si uno tiene sobrepeso u obesidad puede depender de la edad. Por ejemplo, el umbral de peso corporal para considerar si uno tiene sobrepeso u obesidad es más bajo para un niño (individuo prepuberal) que para un adulto.

25 En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un hombre adulto con una circunferencia de cintura de más del aproximadamente 100 cm, más del aproximadamente 110 cm, más del aproximadamente 120 cm, o una mujer adulta con una circunferencia de cintura de más del aproximadamente 80 cm, más del aproximadamente 90 cm, o más del aproximadamente 100 cm. En algunas realizaciones, el individuo es prepuberal con una circunferencia de cintura de aproximadamente de más del aproximadamente 60 cm, más del aproximadamente 70 cm, o más del aproximadamente 80 cm.

30 La determinación del porcentaje de grasa corporal puede ser mediante el uso de una estimación visual del porcentaje de grasa corporal o el uso de un dispositivo de medición del porcentaje de grasa corporal, tal como impedancia bioeléctrica, tomografía computarizada, imagen de resonancia magnética, interacción de infrarrojo cercano, absorciometría de rayos X de energía dual, uso de ondas ultrasónicas, uso de medición de densidad promedio corporal, uso de métodos de pliegues cutáneos o uso de métodos de altura y circunferencia. En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un hombre adulto con un porcentaje de grasa corporal de más del aproximadamente 25%, más del aproximadamente 30%, o más del aproximadamente 35% o una mujer adulta con un porcentaje de grasa corporal de más del aproximadamente 30%, más del aproximadamente 35%, o más del aproximadamente 40%. En algunas realizaciones, el individuo es prepuberal con un porcentaje de grasa corporal de más del aproximadamente 30%, más del aproximadamente 35%, o más del aproximadamente 40%.

35 En algunas realizaciones, modificar la administración de los compuestos proporcionados en este documento comprende prescribir o administrar un fármaco o procedimiento para la pérdida de peso al individuo para uso en combinación con los compuestos proporcionados en este documento.

Aumento de peso inducido por antipsicóticos

El aumento de peso inducido por antipsicóticos es un efecto secundario grave de la medicación antipsicótica que puede conducir a un aumento de la morbilidad, mortalidad e incumplimiento en los pacientes. Los mecanismos subyacentes al aumento de peso que resultan de los fármacos antipsicóticos no se comprenden completamente, aunque es probable que contribuya el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Los estudios en animales indican que los fármacos con mayor probabilidad de causar aumento de peso, la clozapina y la olanzapina, tienen efectos directos sobre el neuropéptido Y que contiene neuronas del hipotálamo; estas neuronas median los efectos de la hormona anorexigénica circulante leptina sobre el control de la ingesta de alimentos (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). Adicionalmente, se ha encontrado un aumento de peso general significativo en pacientes esquizofrénicos o con trastornos relacionados que se someten a terapia con el antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, la olanzapina (The 5-HT<sub>2C</sub> Receptor and Antipsychotic-Induced Weight Gain - Mechanisms and Genetics; Reynolds G. P. et al.; *Journal of Psychopharmacology* (2006), 20(4 Suppl), 15-8). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para tratar el aumento de peso inducido por antipsicóticos.

#### 15 Diabetes

Se sabe que los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> mejoran significativamente la tolerancia a la glucosa y reducen la insulina plasmática en modelos murinos de obesidad y diabetes tipo 2 a concentraciones de agonista que no tienen efecto sobre el comportamiento ingestivo, el gasto energético, la actividad locomotora, el peso corporal o masa grasa (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).

Como parte de un programa de ensayo clínico de fase 3, BELVIQ se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, multisitio, doble ciego de 604 adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada tratados con agentes hiperglucémicos orales ("BLOOM- DM "). Dentro de las familias de glucemia, lípidos y presión arterial, los pacientes del grupo BELVIQ lograron mejoras estadísticamente significativas en relación con el placebo en HbA1c y glucosa en ayunas. Los pacientes de BELVIQ (10 mg BID) lograron una reducción de 0.9% en HbA1c, en comparación con una reducción de 0.4% para el grupo placebo (p <0.0001) y una reducción de 27.4% en glucosa en ayunas, en comparación con una reducción de 11.9% para el grupo placebo (p <0.001). Entre los pacientes con diabetes tipo 2, el uso de medicamentos para tratar la diabetes disminuyó en los pacientes que tomaron BELVIQ simultáneamente con una mejoría media en el control glucémico. En particular, las dosis diarias medias de sulfonilureas y tiazolidinedionas disminuyeron 16-24% en los grupos BELVIQ y aumentaron en el grupo placebo (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). En estudios que excluyeron pacientes con diabetes, la población era resistente a la insulina, como lo indica el modelo de evaluación de la homeostasis basal: valores de resistencia a la insulina (HOMA-IR) más del 1.5. La media de glucosa en ayunas disminuyó estadísticamente de manera significativa por BELVIQ (-0.2 mg/dL) en comparación con placebo (+0.6 mg/dL), y BELVIQ causó una disminución pequeña pero estadísticamente significativa de HbA1c. En un estudio, la insulina en ayunas disminuyó significativamente en el grupo BELVIQ (-3.3 µIU/mL) en relación con el placebo (-1.3 µIU/mL), lo que resultó en una mejora significativa en la resistencia a la insulina (indicada por HOMA-IR) en el grupo BELVIQ (-0.4) comparado con placebo (-0.2). De acuerdo con lo anterior, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2.

#### Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (PWS) es un trastorno humano con impresión materna que resulta de una pérdida de la expresión del gen paterno en el cromosoma 15q110-13 que se caracteriza por un fenotipo complejo que incluye déficits cognitivos, hipotonía infantil y déficit de crecimiento, baja estatura, hipogonadismo e hiperfagia que pueden conducir a obesidad mórbida (Goldstone, 2004; Nicholls and Knepper, 2001). Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tal como los compuestos proporcionados en este documento para tratar 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; y Self-injurious behavior and serotonin in Prader-Willi syndrome. Hellings, J. A. and Warnock, J. K. *Psychopharmacology bulletin* (1994), 30(2), 245-50).

#### Abuso de sustancias y otras adicciones

La adicción es una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. La disfunción en estos circuitos conduce a manifestaciones biológicas, psicológicas, sociales y espirituales características. Esto se refleja en una recompensa y/o alivio individual que persigue patológicamente mediante el uso de sustancias y otros comportamientos. La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse constantemente, el deterioro en el control del comportamiento, el deseo, el reconocimiento disminuido de problemas significativos con los comportamientos y las relaciones interpersonales, y una respuesta emocional disfuncional. Al igual que otras enfermedades crónicas, la adicción a menudo implica ciclos de recaída y remisión. Sin tratamiento o participación en actividades de recuperación, la adicción es progresiva y puede provocar discapacidad o muerte prematura.

El poder de las señales externas para desencadenar el antojo y el uso de drogas, así como para aumentar la frecuencia de participación en otros comportamientos potencialmente adictivos, también es una característica de la adicción, ya que el hipocampo es importante en la memoria de experiencias eufóricas o disfóricas previas, y dado que la amígdala es importante para motivar, concéntrese en seleccionar comportamientos asociados con estas experiencias pasadas. Aunque algunos creen que la diferencia entre los que tienen adicción y los que no la tienen, es la cantidad o frecuencia del consumo de alcohol/drogas, la participación en comportamientos adictivos (tal como el juego o el gasto) o la exposición a otras recompensas externas (tal como comida o sexo), un aspecto característico de la adicción es la forma cualitativa en que el individuo responde a tales exposiciones, factores estresantes y señales ambientales. Un aspecto particularmente patológico de la forma en que las personas con adicción persiguen el uso de sustancias o recompensas externas es que la preocupación, la obsesión y/o la búsqueda de recompensas (por ejemplo, el uso de alcohol y otras drogas) persisten a pesar de la acumulación de consecuencias adversas. Estas manifestaciones pueden ocurrir de manera compulsiva o impulsiva, como un reflejo del control deteriorado.

Los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento son activos en modelos de roedores de abuso de sustancias, adicción y recaída, y existe un fuerte respaldo en la literatura de que tales agonistas actúan mediante la modulación de la función de la dopamina.

#### 1. Fumar y consumo de tabaco

El consumo de tabaco puede conducir a la dependencia del tabaco/nicotina y graves problemas de salud. Dejar de fumar puede reducir significativamente el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el tabaquismo. La dependencia del tabaco/nicotina es una afección crónica que a menudo requiere intervenciones repetidas.

#### 2. Adicción a las drogas

Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento para tratar la adicción a las drogas (Novel Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Drug Addiction and Craving; Heidbreder et al, Current Opinion in Pharmacology (2005), 5(1), 107-118).

#### 3. Alcoholismo

Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento para tratar el alcoholismo (An Investigation of the Role of 5-HT<sub>2c</sub> Receptors in Modifying Ethanol Self-Administration Behaviour; Tomkins et al. Pharmacology, biochemistry, and behavior (2002), 71(4), 735-44).

#### 4. Juego patológico

Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento para tratar el juego patológico. Marazziti, D. et al. descubrieron que la capacidad de unión máxima del transportador 5-HT de plaquetas en pacientes con juego patológico era significativamente menor que la de los sujetos sanos. Los pacientes con juego patológico mostraron una disfunción a nivel del transportador 5-HT de plaquetas que sugeriría la participación del sistema 5-HT en esta condición. (Decreased Density of the Platelet Serotonin Transporter in Pathological Gamblers; Marazziti, D. et al., Neuropsychobiology (2008), 57(1-2), 38-43.)

#### 5. Síndrome de deficiencia de recompensa; Adicción al sexo

El sistema dopaminérgico, y en particular el receptor de dopamina D<sub>2</sub>, se ha implicado en mecanismos de recompensa. El efecto neto de la interacción neurotransmisora en la región cerebral mesolímbica induce una "recompensa" cuando la neurona libera dopamina (DA) en el núcleo accumbens e interactúa con un receptor de dopamina D<sub>2</sub>. "La cascada de recompensa" implica la liberación de serotonina, que a su vez en el hipotálamo estimula la encefalina, que a su vez inhibe el GABA en la sustancia negra, que a su vez ajusta la cantidad de DA liberada en el núcleo accumbens o "sitio de recompensa". Es bien sabido que en condiciones normales en el sitio de recompensa DA trabaja para mantener nuestras unidades normales. De hecho, DA se conoce como la "molécula de placer" y/o la "molécula antiestrés". Cuando se libera DA en la sinapsis, estimula una cantidad de receptores DA (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>) que se traduce en una mayor sensación de bienestar y reducción del estrés. Un consenso de la literatura sugiere que cuando hay una disfunción en la cascada de recompensa cerebral, que podría ser causada por ciertas variantes genéticas (poligénicas), especialmente en el sistema DA que causa un rasgo hipodopaminérgico, el cerebro de esa persona requiere una corrección DA para sentirse bien. Este rasgo conduce a un comportamiento múltiple de búsqueda de drogas. Esto es así porque el alcohol, la cocaína, la heroína, la marihuana, la nicotina y la glucosa causan la activación y la liberación neuronal de la DA cerebral, lo que podría curar los antojos anormales. Ciertamente, después de diez años de estudio, podríamos decir con confianza que los portadores del alelo receptor DAD2 A1 han comprometido los receptores D<sub>2</sub>. Por lo tanto, la falta de receptores D<sub>2</sub> hace que las personas tengan un alto riesgo de múltiples propensiones conductuales adictivas, impulsivas y compulsivas, tal como el uso del alcoholismo severo, cocaína, heroína, marihuana y nicotina, atracones de glucosa, juegos patológicos, adicción al sexo, ADHD síndrome de Tourette, autismo, violencia crónica, trastorno de estrés postraumático, conglomerado esquizoide/evitativo, trastorno de conducta y comportamiento antisocial. Para explicar el colapso de la cascada de recompensa debido tanto a múltiples genes como a estímulos ambientales (pleiotropismo) y los comportamientos aberrantes resultantes, Blum unió este rasgo hipodopaminérgico bajo la rúbrica

de un síndrome de deficiencia de recompensa. (Reward Deficiency Syndrome: a Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive, and Compulsive Behaviors; Blum K. et al.; Journal of psychoactive drugs (2000), 32 Suppl, i-iv, 1-112.). De acuerdo con lo anterior, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento del síndrome de deficiencia de recompensa, múltiples tendencias de conducta adictivas, impulsivas y compulsivas, tales como el uso del alcoholismo severo, cocaína, heroína, marihuana y nicotina, atracones de glucosa, juegos patológicos, adicción al sexo, ADHD, síndrome de Tourette, autismo, violencia crónica, trastorno de estrés postraumático, conglomerado esquizoide/evitativo, trastorno de conducta y comportamiento antisocial. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de la adicción al sexo.

Trastornos del espectro obsesivo compulsivo; Trastornos de control de impulsos; Onicofagia

La morbilidad de los trastornos del espectro obsesivo compulsivo (OCS), un grupo de afecciones relacionadas con el trastorno obsesivo compulsivo (OCD) por similitudes fenomenológicas y etiológicas, se reconoce cada vez más. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (SRI) han mostrado beneficios como tratamientos de primera línea a corto plazo para el trastorno dismórfico corporal, la hipocondría, la onicofagia y la excoriación psicógena, con algunos beneficios en la tricotilomanía, el juego patológico y la compra compulsiva. (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). Adicionalmente, los trastornos del control de los impulsos, tales como la tricotilomanía (extracción del cabello), el juego patológico, la piromanía, la cleptomanía y el trastorno explosivo intermitente, así como la onicofagia (morderse las uñas), se tratan mediante la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como la clomipramina, la fluvoxamina, fluoxetina, zimelidina y sertralina o sus sales. Se observó una mejoría significativa con clomipramina en un ensayo de 5 semanas (*Method of Treating Trichotillomania and Onychophagia*, Swedo, S. E. et al., PCT Int. Appl. (1992), WO 9218005 A1 19921029). De acuerdo con lo anterior, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento del trastorno dismórfico corporal, hipocondría, onicofagia, excoriación psicógena, tricotilomanía, juego patológico, compra compulsiva, piromanía, cleptomanía y trastorno explosivo intermitente. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de la onicofagia.

Dormir

Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento para tratar el insomnio, aumentar el sueño de onda lenta, consolidar el sueño y tratar la arquitectura del sueño fragmentada. (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). Adicionalmente, los ratones con deficiencia genética del receptor 5-HT<sub>2C</sub> exhiben más vigilia y menos sueño de onda lenta que los tipos salvajes (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). Sin embargo, se ha demostrado que el agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, *m*-clorofenilpiperazina (mCPP), disminuye el sueño de ondas lentas en humanos (Decreased Tryptophan Availability but Normal Post-Synaptic 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Sensitivity in Chronic Fatigue Syndrome; Vassallo, C. M. et al., Psychological medicine (2001), 31(4), 585-91).

Incontinencia urinaria

El sistema serotoninérgico ha sido ampliamente implicado en el control de la función de la vejiga urinaria. Se ha demostrado que las fibras preganglionares y las neuronas serotoninérgicas ganglionares, que expresan los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>, y las células eefectoras del músculo liso, que expresan los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, se implican activamente en la regulación de la actividad de la vejiga contráctil en conejos (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). Adicionalmente, existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento para tratar la incontinencia urinaria (Discovery of a Novel Azepine Series of Potent and Selective 5-HT<sub>2C</sub> Agonists as Potential Treatments for Urinary Incontinence; Brennan et al.; Bioorganic & medicinal chemistry letters (2009), 19(17), 4999-5003).

Desórdenes psiquiátricos

Existe apoyo en la literatura para el uso de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento y profármacos de los mismos para tratar trastornos psiquiátricos (5-HT<sub>2C</sub> Receptor Agonists as an Innovative Approach for Psychiatric Disorders; Rosenzweig-Lipson et al., Drug news & perspectives (2007), 20(9), 565-71; y Naughton et al., Human Psychopharmacology (2000), 15(6), 397-415).

1. Esquizofrenia

El receptor 5-HT<sub>2C</sub> es un receptor altamente complejo y altamente regulado que se distribuye ampliamente por todo el cerebro. El receptor 5-HT<sub>2C</sub> se acopla a múltiples vías de transducción de señales que conducen a la participación de una serie de moléculas de señalización intracelular. Además, existen múltiples variantes alélicas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y el receptor está sujeto a edición de ARN en las regiones de codificación. La complejidad de este receptor se enfatiza aún más en los estudios que sugieren la utilidad de ya sea los agonistas o antagonistas en el tratamiento de la

esquizofrenia. El perfil preclínico de los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> desde una perspectiva neuroquímica, electrofisiológica y conductual es indicativo de eficacia antipsicótica sin síntomas extrapiramidales o aumento de peso. Recientemente, el agonista selectivo de 5-HT<sub>2C</sub> vabicaserina demostró eficacia clínica en un ensayo de fase II en pacientes con esquizofrenia sin aumento de peso y con baja responsabilidad extrapiramidal por efectos secundarios. Estos datos son muy alentadores y sugieren que los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, tal como la esquizofrenia (5-HT<sub>2C</sub> 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. Trastornos alimentarios

Los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> tales como los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de síntomas y comportamientos psiquiátricos en individuos con trastornos alimentarios tales como, pero no se limitan, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Las personas con anorexia nerviosa a menudo demuestran aislamiento social. Las personas anoréxicas a menudo presentan síntomas de depresión, ansiedad, obsesión, rasgos perfeccionistas y estilos cognitivos rígidos, así como desinterés sexual. Otros trastornos alimentarios incluyen, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón (alimentación compulsiva) y ED-NOS (esto es, trastornos alimentarios no especificados de otra manera, un diagnóstico oficial). Una persona diagnosticada con ED-NOS posee trastornos alimentarios atípicos, incluidas situaciones en las que la persona cumple con todos los criterios, excepto algunos, para un diagnóstico en particular. Lo que el individuo está haciendo con respecto a la comida y el peso no es normal ni saludable.

## 20 Enfermedad de Alzheimer

El receptor 5-HT<sub>2C</sub> desempeña un papel en la enfermedad de Alzheimer (AD). Los agentes terapéuticos actualmente recetados para la AD son agentes colinomiméticos que actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa. El efecto resultante es el aumento de los niveles de acetilcolina, que mejora modestamente la función neuronal y la cognición en pacientes con AD. Aunque, la disfunción de las neuronas cerebrales colinérgicas es una manifestación temprana de la AD, los intentos de retrasar la progresión de la enfermedad con estos agentes solo han tenido un éxito modesto, tal vez porque las dosis que se pueden administrar están limitadas por los efectos secundarios colinérgicos periféricos, tal como los temblores, náuseas, vómitos y boca seca. Además, a medida que la AD avanza, estos agentes tienden a perder su efectividad debido a la pérdida neuronal colinérgica continua.

Por lo tanto, existe una necesidad de agentes que tengan efectos beneficiosos en la AD, particularmente para aliviar los síntomas al mejorar la cognición y ralentizar o inhibir la progresión de la enfermedad, sin los efectos secundarios observados con las terapias actuales. Por lo tanto, los receptores de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, que se expresan exclusivamente en el cerebro, son objetivos atractivos y los agonistas de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de la AD.

## Disfunción sexual; disfunción eréctil

Otra enfermedad, trastorno o afección que se puede asociar con la función del receptor 5-HT<sub>2C</sub> es la disfunción eréctil (ED). La disfunción eréctil es la incapacidad de lograr o mantener una erección lo suficientemente rígida para el coito, la eyaculación o ambas. Se estima que 20-30 millones de hombres en los Estados Unidos tienen esta condición en algún momento de sus vidas. La prevalencia de la afección aumenta con la edad. El cinco por ciento de los hombres de 40 años informan ED. Esta tasa aumenta a entre el 15% y el 25% a la edad de 65 años, y al 55% en hombres mayores de 75 años.

La disfunción eréctil puede ser el resultado de una serie de problemas distintos. Estos incluyen la pérdida del deseo o la libido, la incapacidad para mantener una erección, la eyaculación precoz, la falta de emisión y la incapacidad para lograr un orgasmo. Con frecuencia, más de uno de estos problemas se presentan simultáneamente. Las condiciones pueden ser secundarias a otros estados de enfermedad (por lo general condiciones crónicas), el resultado de trastornos específicos del sistema urogenital o del sistema endocrino, secundario al tratamiento con agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos antihipertensivos, fármacos antidepresivos, fármacos antipsicóticos, etc.) o el resultado de problemas psiquiátricos. La disfunción eréctil, cuando es orgánica, se debe principalmente a irregularidades vasculares asociadas con aterosclerosis, diabetes e hipertensión.

Existe evidencia del uso de un agonista de la serotonina 5-HT<sub>2C</sub> para el tratamiento de la disfunción sexual en hombres y mujeres. El receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> participa en el procesamiento e integración de la información sensorial, la regulación de los sistemas monoaminérgicos centrales y la modulación de las respuestas neuroendocrinas, la ansiedad, el comportamiento de alimentación y la producción de líquido cefalorraquídeo (Tecott, L. H., et al. Nature 374: 542-546 (1995)). Además, el receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> se ha implicado en la mediación de las erecciones del pene en ratas, monos y humanos. De acuerdo con lo anterior, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de la disfunción sexual y la disfunción eréctil.

## Trastornos convulsivos

La evidencia sugiere un papel para las monoaminas, norepinefrina y serotonina, en la fisiopatología de los trastornos convulsivos (Electrophysiological Assessment of Monoamine Synaptic Function in Neuronal Circuits of Seizure Susceptible Brains; Waterhouse, B. D.; Life Sciences (1986), 39(9), 807-18). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de trastornos convulsivos.

La epilepsia es un síndrome de disfunción cerebral episódica que se caracteriza por convulsiones recurrentes impredecibles y espontáneos. La disfunción cerebelosa es una complicación reconocida de la epilepsia del lóbulo temporal y se asocia con la generación de convulsiones, déficits motores y deterioro de la memoria. Se sabe que la serotonina ejerce una acción moduladora sobre la función cerebelosa a través de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Serotonin is known to exert a modulatory action on cerebellar function through 5-HT<sub>2C</sub> receptors. (Down-regulation of Cerebellar 5-HT<sub>2C</sub> 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). Los ratones mutantes que carecen de receptores 5-HT<sub>2C</sub> funcionales también son propensos a la muerte espontánea por convulsiones (Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT<sub>2C</sub> Serotonin Receptors; Tecott, L. H. et al., Nature. 1995 Apr 6;374(6522):542-6). Adicionalmente, en un ensayo preliminar del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, citalopram, como tratamiento adicional en pacientes no deprimidos con epilepsia mal controlada, la frecuencia media de las convulsiones disminuyó en un 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). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la epilepsia. Por ejemplo, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la epilepsia no convulsiva generalizada, la epilepsia convulsiva generalizada, el estado epiléptico de mal estado epiléptico, el estado epiléptico de mal estado general, la epilepsia parcial con o sin deterioro de la conciencia, espasmos infantiles, o epilepsia parcial continua.

El síndrome de Dravet, también conocido como epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), es una forma catastrófica de epilepsia infantil en la que los niños no responden a los fármacos antiepilépticos estándar. La edad promedio de muerte es de 4-6 años. Si los pacientes sobreviven más allá de esta edad, es probable que tengan retraso mental. Los datos de estudios de caso de más de veinte años demuestran que administrar una dosis baja del agonista de la serotonina de acción indirecta fenfluramina detiene a los pacientes con síndrome de Dravet apropiado. De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tal como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento del síndrome de Dravet.

El síndrome de Lennox-Gastaut (también conocido como síndrome de Lennox) es una forma de epilepsia de inicio infantil difícil de tratar que aparece con mayor frecuencia entre el segundo y el sexto año de vida, y se caracteriza por convulsiones frecuentes y diferentes tipos de convulsiones. El síndrome de West es un trastorno epiléptico infrecuente a raro en bebés que se caracteriza por convulsiones frecuentes y diferentes tipos de convulsiones. El estado epiléptico (SE) es una afección potencialmente mortal en la que el cerebro se encuentra en un estado de convulsiones persistentes. Las definiciones varían, pero tradicionalmente se define como una convulsión continua e incesante que dura más de 30 minutos, o convulsiones recurrentes sin recuperar la conciencia entre las convulsiones durante más de 30 minutos (o más corto con intervención médica). Otros tipos de convulsiones pueden causar confusión, malestar estomacal o angustia emocional. La administración de fenfluramina a un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut demostró una reducción de dos tercios en la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento. De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tal como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut.

#### Trastornos de movimiento

Los ganglios basales son un grupo altamente interconectado de núcleos subcorticales en el cerebro de los vertebrados que juegan un papel crítico no solo en el control de los movimientos sino también en algunas funciones cognitivas y conductuales. Varios estudios recientes han enfatizado que las vías serotoninérgicas en el sistema nervioso central (CNS) están íntimamente implicadas en la modulación de los ganglios basales y en la fisiopatología de los trastornos del movimiento involuntario humano. Estas observaciones están respaldadas por evidencia anatómica que demuestra una gran inervación serotoninérgica de los ganglios basales. De hecho, se ha informado que los terminales serotoninérgicos hacen contactos sinápticos con las neuronas que contienen dopamina (DA) y las neuronas que contienen ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el cuerpo estriado, el globo pálido, el subtálamo y la sustancia negra. Estas áreas cerebrales contienen la concentración más alta de serotonina (5-HT), y la sustancia negra pars reticulata recibe el mayor aporte. Adicionalmente, en estas estructuras se ha revelado una alta expresión de subtipos de receptores diferentes de 5-HT (Serotonin Involvement in the Basal Ganglia Pathophysiology: Could the 5-HT<sub>2C</sub> Receptor be a New Target for Therapeutic Strategies? Di Giovanni, G. et al., Current medicinal Chemistry (2006), 13(25), 3069-81). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de trastornos del movimiento. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados con el uso de fármacos antipsicóticos.

## Hipertensión

En ensayos clínicos en pacientes sin diabetes tipo 2, el 2.2% de los pacientes tratados con BELVIQ y el 1.7% de los pacientes tratados con placebo disminuyeron la dosis diaria total de medicamentos antihipertensivos, mientras que el 2.2% y el 3.0%, respectivamente, aumentaron la dosis diaria total. En pacientes sin diabetes tipo 2, numéricamente más pacientes que fueron tratados con placebo iniciaron terapia de dislipidemia e hipertensión en comparación con los tratados con BELVIQ. En pacientes con diabetes tipo 2, el 8.2% con BELVIQ y el 6.0% de los pacientes con placebo disminuyeron la dosis diaria total de medicamentos antihipertensivos, mientras que 6.6% y 6.3%, respectivamente, aumentaron la dosis diaria total (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). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la hipertensión.

## Dislipidemia

En ensayos clínicos en pacientes sin diabetes tipo 2, el 1.3% de los pacientes tratados con BELVIQ y el 0.7% de los pacientes tratados con placebo disminuyeron la dosis diaria total de medicamentos usados para el tratamiento de la dislipidemia; 2.6% y 3.4%, respectivamente, aumentaron el uso de estos medicamentos durante los ensayos. En pacientes sin diabetes tipo 2, numéricamente más pacientes que fueron tratados con placebo iniciaron terapia de dislipidemia e hipertensión en comparación con los tratados con BELVIQ. En pacientes con diabetes tipo 2, el 5.5% de los pacientes con BELVIQ BID y el 2.4% de los pacientes con placebo disminuyeron la dosis diaria total de medicamentos usados para el tratamiento de la dislipidemia; 3.1% y 6.7%, respectivamente, aumentaron el uso de estos medicamentos durante los ensayos. (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). De acuerdo con lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la dislipidemia.

## Enfermedad del hígado graso no alcohólico

La enfermedad del hígado graso no alcohólico abarca una gama de enfermedades del hígado. La esteatosis simple, o hígado graso, ahora se encuentra en hasta el 31% de los adultos y el 16% de los niños. De las personas con esteatosis, aproximadamente el 5% desarrollará esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en la cual la esteatosis se acompaña de inflamación y fibrosis. Hasta el 25% de los pacientes con NASH progresarán a cirrosis. NASH es la tercera indicación principal para el trasplante de hígado en los Estados Unidos y se convertirá en la más común si las tendencias actuales continúan. Por lo tanto, comprender su patogénesis y tratamiento es de suma importancia. Las reducciones generales en el peso corporal, a través de una ingesta reducida en calorías y una mayor actividad física, son los pilares actuales del tratamiento de NASH (Dietary Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis; Perito, E. R., et al.; Disclosures Curr Opin Gastroenterol, 2013; 29(2):170-176). De acuerdo con lo anterior, en virtud de su capacidad para disminuir la ingesta de alimentos e inducir saciedad, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

## Enfermedad renal relacionada con la obesidad

La obesidad se establece como un contribuyente importante del aumento de la diabetes mellitus, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, todo lo cual puede promover la enfermedad renal crónica. Recientemente, existe una creciente apreciación de que, incluso en ausencia de estos riesgos, la obesidad en sí misma aumenta significativamente la enfermedad renal crónica y acelera su progresión. (Scope and mechanisms of obesity-related renal disease; Hunley, T. E. et al.; Current Opinion in Nephrology & Hypertension (2010), 19(3), 227-234). De acuerdo con lo anterior, en virtud de su capacidad para tratar la obesidad, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de la enfermedad renal relacionada con la obesidad.

## Supresión de catecolaminas

La administración de un compuesto proporcionado en este documento a un individuo provoca una reducción del nivel de noradrenalina del individuo independientemente de la pérdida de peso. Los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, tales como los compuestos proporcionados en este documento, son útiles para el tratamiento de trastornos mejorados por la reducción del nivel de noradrenalina de un individuo, en el que dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, hipernorepinefrinemia, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca, hipertrofia de cardiomiocitos en la remodelación del infarto posmiocárdico, frecuencia cardíaca elevada, vasoconstricción, vasoconstricción pulmonar aguda, hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción cardíaca después del accidente cerebrovascular, arritmia cardíaca, síndrome metabólico, metabolismo lipídico anormal, hipertermia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, epilepsia, apnea obstructiva del sueño, insomnio, glaucoma, osteoartritis, artritis reumatoide y asma

También se proporciona un método para ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al

individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento. En algunas realizaciones, ayudar a dejar de usar un producto de tabaco es ayudar a dejar de fumar, y el individuo que intenta dejar de usar el producto de tabaco es un individuo que intenta dejar de fumar.

5 También se proporciona un método para ayudar a dejar de usar un producto de tabaco y la prevención del aumento de peso asociado que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento a un individuo que intenta dejar de usar el producto de tabaco. En algunas realizaciones, ayudar a dejar de usar un producto de tabaco es ayudar a dejar de fumar, y el individuo que intenta dejar de usar el producto de tabaco es un individuo que intenta dejar de fumar.

10 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporciona un método para controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

15 También se proporciona un método para reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

20 También se proporciona un método de tratamiento para la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina que comprende la etapa de: prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporciona un método de reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina que comprende la etapa de:

prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

Métodos relacionados con dejar de fumar y la adicción a la nicotina.

25 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

seleccionar un individuo con un BMI inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; y

prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos durante al menos un año.

35 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

40 administrar un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos a un individuo;

controlar al individuo por BMI durante dicha administración; e

45 interrumpir dicha administración si el BMI del individuo llega a ser  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> durante dicha administración.

50 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:

- administrar un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos a un individuo con un BMI inicial  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ;
- controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e
- 5 interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1% durante dicha administración.
- En algunas realizaciones, la administración se interrumpe si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 2% durante dicha administración. En algunas realizaciones, la administración se interrumpe si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente un 3% durante dicha administración. En algunas realizaciones, la administración se interrumpe si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 4% durante dicha administración. En algunas realizaciones, la administración se interrumpe si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 5% durante dicha administración.
- 10 También se proporciona un método para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco, ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco, ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado, controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco, tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina, o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina, que comprende:
- 15 administrar un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos a un individuo;
- 20 controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e
- interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1 kg durante dicha administración.
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto es para uso como una ayuda para el tratamiento para dejar de fumar. En algunas realizaciones, el compuesto se usa como ayuda para dejar de fumar cigarrillos. En algunas realizaciones, el compuesto se usa como ayuda para el tratamiento para dejar de fumar y la prevención del aumento de peso asociado. En algunas realizaciones, el aumento de peso ocurre durante el abandono del hábito de fumar. En algunas realizaciones, el aumento de peso ocurre después de dejar de fumar.
- 30 Cualquier realización de la invención dirigida a dejar de fumar o al abandono o disminución del uso de un producto de tabaco se puede adaptar al abandono o disminución del uso de la administración de nicotina de cualquiera y de todas las fuentes o de cualquier fuente individual, incluidos los productos de tabaco (o ejemplos específicos de los mismos), terapia de reemplazo de tabaco (o ejemplos específicos de los mismos) y/o cualquier sistema electrónico de suministro de nicotina (por ejemplo, cigarrillos electrónicos o vaporizadores personales). La presente invención abarca específicamente todas estas realizaciones.
- 35 En algunas realizaciones, antes de la administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el individuo fuma  $\geq 10$  cigarrillos por día. En algunas realizaciones, antes de la administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el individuo fuma 11-20 cigarrillos por día. En algunas realizaciones, antes de la administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el individuo fuma 21-30 cigarrillos por día. En algunas realizaciones, antes de la administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el individuo fuma  $\geq 31$  cigarrillos por día.
- 40 En algunas realizaciones, el individuo tiene un BMI inicial seleccionado entre uno de los siguientes:  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 21 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 19 \text{ kg/m}^2$ , o  $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un BMI inicial  $\geq 17.5 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  y al menos una afección comórbida relacionada con el peso.
- 45 En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  y al menos una afección comórbida relacionada con el peso.
- 50

En algunas realizaciones, la afección comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y apnea del sueño. En algunas realizaciones, la afección comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2.

En algunas realizaciones, antes de la administración, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

5 En algunas realizaciones, el BMI inicial del individuo antes de la administración es de 18.5 a 25 kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el individuo sufre depresión antes de ser administrado el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.

En algunas realizaciones, el individuo padece una enfermedad psiquiátrica preexistente antes de que se le administre el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.

10 En algunas realizaciones, la enfermedad psiquiátrica preexistente se elige entre esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor.

En algunas realizaciones, se evalúa la dependencia de nicotina de los individuos en base a la puntuación de Fagerstrom. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de 3 o 4. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de 5. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de 6 o 7. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de 8, 9 o 10. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación  $\geq 3$ . En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación  $\geq 5$ . En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación  $\geq 6$ . En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación  $\geq 8$ .

20 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 0, 1 o 2 y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 0, 1 o 2 y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 0, 1 o 2 y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 3 o 4 y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 3 o 4 y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 3 o 4 y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

25 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 5 y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 5 y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 5 y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

30 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 6 o 7 y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 6 o 7 y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 6 o 7 y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 8, 9 o 10 y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 8, 9 o 10 y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de 8, 9 o 10 y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

35 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 3$  y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 3$  y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 3$  y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 5$  y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 5$  y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 5$  y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

40 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 6$  y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 6$  y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 6$  y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

45 En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 8$  y un BMI  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 8$  y un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de Fagerstrom de  $\geq 8$  y un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

50 En algunas realizaciones, se usa un cuestionario para evaluar los síntomas experimentados durante el abandono, tales como la necesidad de fumar, la abstinencia o los efectos de refuerzo. En algunas realizaciones, el cuestionario se selecciona entre: the Minnesota Nicotine Withdrawal Score (MNWS), Brief Questionnaire of Smoking Urges (QSU-Brief), McNett Coping Effectiveness Questionnaire (mCEQ), Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ), and Food Craving Inventory (FCI).

En algunas realizaciones, la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina resulta del uso de productos de tabaco. En algunas realizaciones, la dependencia a la nicotina, la adicción y/o la abstinencia resultan del consumo de cigarrillos.

- En algunas realizaciones, la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina resulta del uso de terapias de reemplazo de nicotina.
- 5 En algunas realizaciones, al individuo se le administra primero el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos en el día objetivo de abandono. En algunas realizaciones, al individuo se le administra el compuesto al menos 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, o 35 días antes del día objetivo de abandono. En algunas realizaciones, al individuo se le administra el compuesto al menos 7 días antes del día objetivo de abandono. En algunas realizaciones, al individuo se le administra el compuesto aproximadamente 7 a aproximadamente 35 días antes del día objetivo de abandono.
- 10 En algunas realizaciones, al individuo se le administra el compuesto al menos 14 días antes del día objetivo de abandono. En algunas realizaciones, al individuo se le administra el compuesto aproximadamente 14 a aproximadamente 35 días antes del día objetivo de abandono.
- 15 En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar entre los días 8 y 35 de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar entre los días 15 y 35 de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar entre los días 22 y 35 de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar el día 8 de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar el día 15 de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo deja de fumar el día 22 de tratamiento.
- 20 En algunas realizaciones, antes de administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el método comprende además la etapa de: indicar al individuo que establezca una fecha para dejar de fumar tabaco. En algunas realizaciones, la administración del compuesto se inicia aproximadamente 7 días antes de la fecha establecida para dejar de fumar tabaco.
- 25 En algunas realizaciones, después de administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, el método comprende además la etapa de: indicar al individuo que establezca una fecha para dejar de fumar tabaco. En algunas realizaciones, la fecha establecida para dejar de fumar tabaco se produce después de al menos 7 días de administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos. En algunas realizaciones, la fecha establecida para dejar de fumar tabaco se produce antes de los 35 días de la administración del compuesto.
- 30 En algunas realizaciones, el individuo previamente intentó dejar de fumar tabaco pero no logró dejar de fumar tabaco. En algunas realizaciones, el individuo previamente intentó dejar de fumar tabaco pero posteriormente recayó y volvió a fumar tabaco.
- 35 En algunas realizaciones, la administración conduce a una mejora estadísticamente significativa en la capacidad de tolerar el abandono del hábito de fumar medido por análisis de datos de la prueba MPSS.
- En algunas realizaciones, el individuo se ha abstenido del uso de nicotina durante 12 semanas antes de prescribir y/o administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.
- 40 En algunas realizaciones, el individuo se ha abstenido del uso de nicotina durante 24 semanas antes de prescribir y/o administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.
- 45 En algunas realizaciones, el individuo se ha abstenido del uso de nicotina durante 9 meses antes de prescribir y/o administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.
- En algunas realizaciones, el individuo se ha abstenido del uso de nicotina durante 52 semanas antes de prescribir y/o administrar el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos.
- 50 En algunas realizaciones, la abstinencia es autoinformada. En algunas realizaciones, el autoinforme basado en la respuesta a un cuestionario. En algunas realizaciones, el cuestionario es un inventario de uso de nicotina. En algunas realizaciones, un individuo autoinforma como que no fuma ningún cigarrillo (incluso una calada). En algunas realizaciones, los autoinformes individuales como no haber usado ningún otro producto que contenga nicotina. En algunas realizaciones, el individuo autoinforma que no ha fumado ningún cigarrillo (incluso una calada) y que no ha usado ningún otro producto que contenga nicotina.
- 55 En algunas realizaciones, la duración del tratamiento se selecciona entre: 12 semanas, 6 meses, 9 meses, 1 año, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos se administra durante al menos aproximadamente 2 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 4 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 8 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 12 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 1 año. En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante al menos aproximadamente 2 años. En algunas realizaciones, el compuesto se administra entre aproximadamente 7 semanas y aproximadamente 12 semanas. En

algunas realizaciones, el compuesto se administra entre aproximadamente 12 semanas y aproximadamente 52 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 1 año.

5 En algunas realizaciones, el individuo recibe tratamiento durante un primer período de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo recibe tratamiento durante un período de tratamiento adicional, por ejemplo, para aumentar la probabilidad de abstinencia a largo plazo. En algunas realizaciones, a un individuo que falla en un primer período de tratamiento se le administra el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, opcionalmente en combinación con un agente suplementario para un segundo período de tratamiento.

10 En algunas realizaciones, a un individuo que recae durante un primer tratamiento se le administra el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, opcionalmente en combinación con un agente suplementario para un segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, a un individuo que recae después de un primer tratamiento se le administra el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, opcionalmente en combinación con un agente suplementario para un segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento es de 12 semanas.

15 En algunas realizaciones, el segundo período de tratamiento es de 12 semanas o menos. En algunas realizaciones, el segundo período de tratamiento es de 12 semanas. En algunas realizaciones, el segundo período de tratamiento es más de 12 semanas. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento es de un año. En algunas realizaciones, el segundo período de tratamiento es de un año o menos. En algunas realizaciones, el segundo período de tratamiento es de un año. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento es más largo que el segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento es más corto que el segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento y el segundo período son del mismo período de tiempo.

25 En algunas realizaciones, la prevención o reducción del aumento de peso, o la inducción de la pérdida de peso, se mide en relación con la cantidad de aumento o pérdida de peso que se experimenta por lo general cuando un individuo intenta dejar de fumar. En algunas realizaciones, la prevención o reducción del aumento de peso, o la inducción de la pérdida de peso, se mide en relación con la cantidad de aumento o pérdida de peso que se experimenta por lo general cuando un individuo intenta dejar de fumar con otro fármaco.

30 En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende prevenir el aumento de peso. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende inducir la pérdida de peso. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende inducir la pérdida de peso de al menos aproximadamente 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%, o 20%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos 1%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos 1.5%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos aproximadamente 2%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos 3%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos 4%. En algunas realizaciones, la pérdida de peso es al menos 5%. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir el BMI.

35 En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir el porcentaje de grasa corporal. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir la circunferencia de la cintura. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir el BMI en al menos aproximadamente 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, o 20 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 1 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 1.5 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 2 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 2.5 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 5 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el BMI se disminuye en al menos 10 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir el porcentaje de grasa corporal en al menos aproximadamente 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%, o 20%. En algunas realizaciones, la disminución del porcentaje de grasa corporal es al menos 1%. En algunas realizaciones, la disminución del porcentaje de grasa corporal es al menos 2.5%. En algunas realizaciones, la disminución del porcentaje de grasa corporal es al menos 5%.

40 En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir la circunferencia de la cintura en al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 cm. En algunas realizaciones, la disminución de la circunferencia de la cintura es al menos 1 cm. En algunas realizaciones, la disminución de la circunferencia de la cintura es al menos 2.5 cm. En algunas realizaciones, la disminución de la circunferencia de la cintura es al menos 5 cm. En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende disminuir el peso corporal en al menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal es al menos 1 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal es al menos 2.5 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal es al menos 5 kg.

55 En algunas realizaciones, el BMI del individuo se convierte en un BMI seleccionado entre uno de los siguientes:  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 17.5$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 17$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 16$  kg/m<sup>2</sup>, y  $\geq 15$  kg/m<sup>2</sup>.

60 En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal se selecciona entre uno de los siguientes: más de aproximadamente 1.5%, más de aproximadamente 2%, más de aproximadamente 2.5%, más de aproximadamente 3%, más de aproximadamente 3.5%, más de aproximadamente 4%, más de aproximadamente 4.5%, y más de aproximadamente 5%.

En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal se selecciona entre uno de los siguientes: más de aproximadamente 1.5 kg, más de aproximadamente 2 kg, más de aproximadamente 2.5 kg, más de aproximadamente 3 kg, más de aproximadamente 3.5 kg, más de aproximadamente 4 kg, más de aproximadamente 4.5 kg, y más de aproximadamente 5 kg.

5 En algunas realizaciones, el individuo que necesita tratamiento tiene un BMI seleccionado de:  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 21 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 19 \text{ kg/m}^2$  y  $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye más de aproximadamente 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, o 20  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 1  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 1.5  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 2  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 2.5  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 5  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el BMI no disminuye en más de 10  $\text{kg/m}^2$ . En algunas realizaciones, el porcentaje de grasa corporal no disminuye en más de aproximadamente 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%, o 20%. En algunas realizaciones, el porcentaje de grasa corporal no disminuye en más de 1%. En algunas realizaciones, el porcentaje de grasa corporal no disminuye en más de 2.5%. En algunas realizaciones, el porcentaje de grasa corporal no disminuye en más de 5%. En algunas realizaciones, la circunferencia de la cintura no disminuye en más de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 cm. En algunas realizaciones, la circunferencia de la cintura no disminuye en más de 1 cm. En algunas realizaciones, la circunferencia de la cintura no disminuye en más de 2.5 cm. En algunas realizaciones, la circunferencia de la cintura no disminuye en más de 5 cm. En algunas realizaciones, el peso corporal no disminuye en más de aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal no es más de 1 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal no es más de 2.5 kg. En algunas realizaciones, la disminución del peso corporal no es más de 5 kg.

En algunas realizaciones, controlar el aumento de peso comprende mantener al menos algo de pérdida de peso durante al menos aproximadamente 12 semanas, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente un año, al menos aproximadamente 18 meses, o al menos aproximadamente dos años. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un individuo pierde 5 kg durante un primer tratamiento y mantiene al menos 1 kg de esa pérdida de peso durante un segundo tratamiento. En algunas realizaciones, un individuo pierde 3 kg durante las primeras 12 semanas de un tratamiento, y pierde un total de 5 kg después de un año de tratamiento.

30 En algunas realizaciones, se suspende el uso del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uso del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos se suspende si el BMI de un individuo llega a ser  $\leq$  aproximadamente 15  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 15.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 16  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 16.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 17  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 17.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 18  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 18.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 19  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 19.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 20  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 20.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 21  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 21.5  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 22  $\text{kg/m}^2$ ,  $\leq$  aproximadamente 22.5  $\text{kg/m}^2$ , o  $\leq$  aproximadamente 23  $\text{kg/m}^2$ .

En algunas realizaciones, el individuo experimenta uno o más efectos beneficiosos adicionales como resultado de la administración del compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, opcionalmente en combinación con al menos un agente suplementario, como se describe en este documento.

40 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales se eligen entre una disminución en una evaluación del peso, una mejora en las indicaciones cardiovasculares y/o una glucemia mejorada. En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales se eligen entre una disminución en una evaluación del peso, una mejora en las indicaciones cardiovasculares y/o una lipemia mejorada.

45 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una disminución en una evaluación del peso. En algunas realizaciones, la disminución en una evaluación del peso comprende la pérdida de peso. En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos comprenden una disminución en el hambre, una disminución en los antojos de alimentos o un aumento en el intervalo entre comidas.

50 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una mejora en una o más indicaciones cardiovasculares. En algunas realizaciones, la mejora en una o más indicaciones cardiovasculares comprende una o más de una reducción en la presión arterial sistólica y diastólica (SBP y DBP, respectivamente), una disminución en la frecuencia cardíaca, una disminución en el colesterol total, una disminución en el colesterol LDL, una disminución en el colesterol HDL y/o una disminución en los niveles de triglicéridos.

55 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en SBP. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 2 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo sin diabetes tipo 2 está entre 2 y 5 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 2 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 2 y 5 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada es al

menos aproximadamente 1 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de SBP en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 1 y 5 mmHg.

5 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en DBP. En algunas realizaciones, la reducción de DBP en un individuo sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 1 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de DBP en un individuo sin diabetes tipo 2 es al menos entre aproximadamente 1 y 5 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de DBP en un individuo con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 1 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción en DBP en un individuo con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 1 y 5 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de DBP en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada es al menos aproximadamente 1 mmHg. En algunas realizaciones, la reducción de DBP en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 1 y 5 mmHg.

10 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en la frecuencia cardíaca. En algunas realizaciones, la reducción de la frecuencia cardíaca en un individuo sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 2 BPM. En algunas realizaciones, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo sin diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 2 y 5 BPM. En algunas realizaciones, la reducción de la frecuencia cardíaca en un individuo con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 2 BPM. En algunas realizaciones, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 2 y 5 BPM. En algunas realizaciones, la reducción de la frecuencia cardíaca en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada es de al menos aproximadamente 2 BPM. En algunas realizaciones, la reducción de la frecuencia cardíaca en un individuo con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 2 y 5 BPM.

20 En algunas realizaciones, la mejora en la lipídemia comprende una disminución en el nivel de colesterol total. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 1 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos sin diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 1.5 y 2 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 0.5 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 0.5 y 1 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos con glucosa basal en ayunas alterada es de al menos aproximadamente 2 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol total en individuos con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dL.

30 En algunas realizaciones, la mejora en la lipídemia comprende una disminución en el nivel de colesterol LDL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 1 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos sin diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 1 y 2 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 1 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 1 y 1.5 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos con glucosa basal en ayunas alterada es de al menos aproximadamente 2 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol LDL en individuos con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dL.

40 En algunas realizaciones, la mejora en la lipídemia comprende una disminución en el nivel de colesterol HDL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos sin diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 4 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos sin diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 3 y 6 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos con diabetes tipo 2 es de al menos aproximadamente 5 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos con diabetes tipo 2 está entre aproximadamente 7 y 10 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos con glucosa basal en ayunas alterada es de al menos aproximadamente 2 mg/dL. En algunas realizaciones, la disminución en el nivel de colesterol HDL en individuos con glucosa basal en ayunas alterada está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dL.

50 En algunas realizaciones, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una mejora en la glucemia. En algunas realizaciones, la mejora en la glucemia comprende una reducción en la glucosa plasmática en ayunas y/o una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (A1C). En algunas realizaciones, la mejora en la glucemia comprende una reducción en la glucosa plasmática en ayunas. En algunas realizaciones, la mejora en la glucemia comprende una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (A1C). En algunas realizaciones, la mejora en la glucemia comprende una disminución en los niveles de triglicéridos.

Los compuestos proporcionados en este documento se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación.

55 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos se administra en un comprimido apropiada para administración oral.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo se formula como una forma de dosificación de liberación inmediata usando, por ejemplo, técnicas conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se formula como

una forma de dosificación de liberación modificada usando, por ejemplo, técnicas conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se formula como una forma de dosificación de liberación sostenida usando, por ejemplo, técnicas conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se formula como una forma de dosificación de liberación retardada usando, por ejemplo, técnicas conocidas en la técnica.

- 5 En algunas realizaciones, el método comprende una pluralidad de administraciones de la forma de dosificación de liberación modificada, con una frecuencia en la que el intervalo promedio entre dos administraciones secuenciales cualquiera es: al menos aproximadamente 24 horas; o aproximadamente 24 horas.

En algunas realizaciones, el método comprende una pluralidad de administraciones de la forma de dosificación de liberación modificada, y la forma de dosificación de liberación modificada se administra una vez al día.

- 10 En algunas realizaciones, la pluralidad de administraciones es: al menos aproximadamente 30; al menos aproximadamente 180; al menos aproximadamente 365; o al menos aproximadamente 730.

#### Terapia de combinación

- 15 Un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar como el único agente farmacéutico activo (esto es, monoterapia), o se puede usar en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso administrados ya sea juntos o por separado. Se proporcionan métodos para controlar el peso, inducir saciedad, disminuir la ingesta de alimentos, ayudar a dejar de fumar y para prevenir y tratar la obesidad, el aumento de peso inducido por antipsicóticos, diabetes tipo 2, síndrome de Prader-Willi, dependencia del tabaco, dependencia a la nicotina, adicción a las drogas, adicción al alcohol, juego patológico, síndrome de deficiencia de recompensa, adicción al sexo, trastornos del espectro obsesivo compulsivo, trastornos del control de los impulsos, morderse las uñas, onicofagia, trastornos del sueño, insomnio, arquitectura del sueño fragmentada, trastornos del sueño de ondas lentas, incontinencia urinaria, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, disfunción eréctil, epilepsia, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, trastorno del movimiento inducido por antipsicóticos, hipertensión, dislipidemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad renal relacionada con la obesidad y apnea del sueño, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 20
- 25

También se proporcionan métodos para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

- 30 También se proporcionan métodos para inducir saciedad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

- 35 También se proporcionan métodos para el tratamiento de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

También se proporcionan métodos para la prevención de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

- 40 También se proporcionan métodos para el control del peso en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

También se proporcionan métodos para prevenir la diabetes tipo 2 en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

- 45 Cuando un compuesto descrito en este documento se administra como una terapia de combinación con un fármaco para la pérdida de peso, el compuesto y el fármaco para la pérdida de peso se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas administradas al mismo tiempo o en momentos diferentes; o el compuesto descrito en este documento y el agente farmacéutico se pueden formular juntos como una dosis unitaria única.

- 50 Se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para el control del peso, inducir saciedad, disminuir la ingesta de alimentos, ayudar a dejar de fumar y para prevenir y tratar la obesidad, el aumento de peso inducido por antipsicóticos, diabetes tipo 2, síndrome de Prader-Willi, adicción, dependencia del tabaco, dependencia a la nicotina, adicción a las drogas, adicción al alcohol,

- 5 juego patológico, síndrome de deficiencia de recompensa, adicción al sexo, trastornos del espectro obsesivo compulsivo, trastornos del control de los impulsos, morderse las uñas, onicofagia, trastornos del sueño, insomnio, arquitectura del sueño fragmentada, alteraciones del sueño de onda lenta, incontinencia urinaria, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, disfunción eréctil, epilepsia, trastorno del movimiento, la enfermedad de Parkinson, trastorno del movimiento inducido por antipsicóticos, hipertensión, dislipidemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad renal relacionada con la obesidad y apnea del sueño, que comprende administrar a un individuo que los necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 10 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 15 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para inducir saciedad en un individuo que lo necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 20 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para el tratamiento de la obesidad en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 25 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para la prevención de la obesidad en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para el control del peso en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 30 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para tratar la diabetes tipo 2 en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- 35 También se proporcionan los compuestos descritos en este documento para uso en combinación con un fármaco para la pérdida de peso para prevenir la diabetes tipo 2 en un individuo que lo necesite, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.
- En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento y el fármaco para la pérdida de peso se administran simultáneamente.
- 40 En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento y el fármaco para la pérdida de peso se administran por separado.
- En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento y el fármaco para la pérdida de peso se administran secuencialmente.
- 45 En algunas realizaciones, el fármaco para la pérdida de peso elegido entre inhibidores de cotransportador-2 de sodio/glucosa (SGLT2), inhibidores de lipasa, inhibidores de la recaptación de monoamina, anticonvulsivos, sensibilizantes de glucosa, miméticos de incretinas, análogos de amilina, análogos de GLP-1, péptidos receptores Y, agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, antagonistas del receptor opioide, supresores del apetito, anoréxicos y hormonas y similares, ya sea específicamente descritos en este documento o específicamente descritos en cualquier referencia mencionada en este documento, como si todas y cada una de las combinaciones se recitaran individual y explícitamente.
- 50 En algunas realizaciones, el fármaco para la pérdida de peso se elige de dapagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, empagliflozina, etabonato de remogliflozina, orlistat, cetilistat, alaproclato, citalopram, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, omiloxetina, panuramina, paroxetina, pirandamina, sertralina, zimelidina, desmetilcitalopram, desmetilsertralina, didesmetilcitalopram, seproxetina, cianopramina, litoxetina, lubazodona, trazodona, vilazodona, vortioxetina, dextrometorfano, dimenhidrinato,
- 55 difenhidramina, mepiramina, pirilamina, metadona, propoxifeno, mesembrina, roxindol, amedalina, tomoxetina, daledalina, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, mazindol, nisoxetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina,

viloxazina, maprotilina, bupropion, ciclazindol, manifaxina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina, ginkgo biloba, altropano, difluoropina, iometopano, vanoxerina, medifoxamina, *Chaenomeles speciosa*, hiperforina, adhiperforina, bupropion, pramipexol, cabergolina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine, milnacipran, levomilnacipran, bicifadina, aminaptina, desoxipipradrol, dexmetilfenidato, difemetorex, difenilprolinol, etilfenidato, fencamfamina, fencamina, lefetamina, mesocarb, metilendioxipirovalerona, metilfenidato, nomifensina, ácido oxolínico, pipradrol, prolintano, pirovalerona, tametralina, nefopam, amitifadina, tesofensina, tedatioxetina, bicifadina, brasofensina, diclofensina, taxil, nafirona, hiperforina, topiramato, zonisamida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, exenatida, liraglutida, tasopoglutida, obinepitida, pramlintida, péptido YY, vabicaserina, naltrexona, naloxona, fentermina, dietilpropión, oximetazolina, benfluorex, butenólido catina, fenmetrazina, fenilpropanolamina, piroglutamil-histidil-glicina, anfetamina, benzfetamina, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, metilendioxipirovalerona, glucagón, lisdexamfetamina, metanfetamina, metilfenidato, fendimetracina, fenetilamina, cafeína, bromocriptina, efedrina, pseudoefedrina, rimonabant, surinabant, mirtazapina, Dietex®, MG Plus Protein™, insulina y leptina y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco para la pérdida de peso es fentermina.

- 5 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un procedimiento quirúrgico de pérdida de peso.
- 10 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un programa de ejercicio regular.
- En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ .
- En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ .
- En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos una condición comórbida relacionada con el peso.
- 20 En algunas realizaciones, la condición comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y apnea del sueño.
- En algunas realizaciones, la condición comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal inicial  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- 25 También se proporcionan métodos para tratar la diabetes tipo 2 en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más fármacos para la pérdida de peso como se describe en este documento.

#### Métodos representantes

- 30 Se proporcionan métodos para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos para inducir saciedad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos para el tratamiento de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 35 También se proporcionan métodos para la prevención de la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos para el control del peso en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un procedimiento quirúrgico de pérdida de peso.
- 40 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un procedimiento quirúrgico de pérdida de peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende pérdida de peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende el mantenimiento de la pérdida de peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un programa de ejercicio regular.
- 45 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías y un programa de ejercicio regular.

En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente obeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente con sobrepeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso.

- 5 En algunas realizaciones, la afección comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y apnea del sueño.

También se proporcionan métodos de tratamiento del aumento de peso inducido por antipsicóticos en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 10 También se proporcionan métodos de tratamiento de la diabetes tipo 2 en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos de tratamiento de la diabetes tipo 2 en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento en combinación con uno o más medicamentos para la diabetes tipo 2.

- 15 En algunas realizaciones, se reduce la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.

En algunas realizaciones, se elimina la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.

También se proporcionan métodos para la prevención de la diabetes tipo 2 en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 20 También se proporcionan métodos de tratamiento del síndrome de Prader-Willi en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos de tratamiento de la adicción en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 25 También se proporcionan métodos de tratamiento de la adicción a las drogas y al alcohol en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

También se proporcionan métodos de tratamiento de la adicción al alcohol en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 30 También se proporcionan métodos de tratamiento de la adicción a las drogas en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- 35 En algunas realizaciones, el fármaco se selecciona de anfetamina, una anfetamina sustituida, una benzodiazepina, un ligando del receptor de benzodiazepina atípico, marihuana, cocaína, dextrometorfano, GHB, LSD, ketamina, un inhibidor de la recaptación de monoamina, nicotina, un opiáceo, PCP, una fenetilamina sustituida, psilocibina y un esteroide anabólico.

En algunas realizaciones, el fármaco es nicotina.

En algunas realizaciones, el fármaco es anfetamina.

- 40 En algunas realizaciones, el fármaco es una anfetamina sustituida.

En algunas realizaciones, el fármaco es metanfetamina.

En algunas realizaciones, el fármaco es una benzodiazepina.

En algunas realizaciones, el fármaco es un ligando receptor de benzodiazepinas atípico.

En algunas realizaciones, el fármaco es la marihuana.

- 45 En algunas realizaciones, el fármaco es cocaína.

En algunas realizaciones, el fármaco es dextrometorfano.

- En algunas realizaciones, el fármaco es eszopiclona.
- En algunas realizaciones, el fármaco es GHB.
- En algunas realizaciones, el fármaco es LSD.
- En algunas realizaciones, el fármaco es ketamina.
- 5 En algunas realizaciones, el fármaco es un inhibidor de la recaptación de monoamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un opiáceo.
- En algunas realizaciones, el fármaco es PCP.
- En algunas realizaciones, el fármaco es una fenetilamina sustituida.
- En algunas realizaciones, el fármaco es psilocibina.
- 10 En algunas realizaciones, el fármaco es un esteroide anabólico.
- En algunas realizaciones, el fármaco es zolpidem.
- También se proporcionan métodos para ayudar a dejar de fumar en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 15 También se proporcionan métodos de tratamiento de la dependencia al tabaco en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la dependencia a la nicotina en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 20 También se proporcionan métodos de tratamiento del alcoholismo en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento del juego patológico en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 25 También se proporcionan métodos de tratamiento del síndrome de deficiencia de recompensa en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la adicción al sexo en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 30 También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno de control de impulsos en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 35 También se proporcionan métodos de tratamiento de morderse las uñas en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la onicofagia en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 40 También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno del sueño en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento del insomnio en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- También se proporcionan métodos de tratamiento de la arquitectura del sueño fragmentada en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 5 También se proporcionan métodos de tratamiento de alteraciones del sueño de onda lenta en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la incontinencia urinaria en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 10 También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la esquizofrenia en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 15 También se proporcionan métodos de tratamiento de la anorexia nerviosa en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la bulimia nerviosa en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 20 También se proporcionan métodos de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la disfunción sexual en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 25 También se proporcionan métodos de tratamiento de la disfunción eréctil en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 30 También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno convulsivo en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la epilepsia en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 35 También se proporcionan métodos de tratamiento del síndrome de Dravet en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 40 También se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno del movimiento en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 45 También se proporcionan métodos de tratamiento del trastorno del movimiento inducido por antipsicóticos en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 50 También se proporcionan métodos de tratamiento de la hipertensión en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.

- También se proporcionan métodos de tratamiento de la dislipidemia en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 5 También se proporcionan métodos de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan métodos de tratamiento de la enfermedad renal relacionada con la obesidad en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- 10 También se proporcionan métodos de tratamiento de la apnea del sueño en un individuo que los necesita, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para disminuir la ingesta de alimentos.
- 15 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para inducir saciedad de un compuesto proporcionado en este documento.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la obesidad.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para la prevención de la obesidad.
- 20 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el control del peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un procedimiento quirúrgico de pérdida de peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende pérdida de peso.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende el mantenimiento de la pérdida de peso.
- 25 En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además un programa de ejercicio regular.
- En algunas realizaciones, el control del peso comprende además una dieta baja en calorías y un programa de ejercicio regular.
- 30 En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente obeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- En algunas realizaciones, el individuo que necesita control del peso es un paciente con sobrepeso con un índice de masa corporal inicial  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso.
- En algunas realizaciones, la afección comórbida relacionada con el peso se selecciona de: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa y apnea del sueño.
- 35 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del aumento de peso inducido por antipsicóticos.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- 40 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con uno o más medicamentos para la diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, se reduce la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.
- En algunas realizaciones, se elimina la necesidad de uno o más tratamientos para la diabetes tipo 2.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para la prevención de la diabetes tipo 2.
- 45 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del síndrome de Prader-Willi.

- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la adicción.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la adicción a las drogas y al alcohol.
- 5 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la adicción al alcohol.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la adicción a las drogas.
- 10 En algunas realizaciones, el fármaco se selecciona de anfetamina, una anfetamina sustituida, una benzodiazepina, un ligando del receptor de benzodiazepina atípico, marihuana, cocaína, dextrometorfano, GHB, LSD, ketamina, un inhibidor de la recaptación de monoamina, nicotina, un opiáceo, PCP, una fenetilamina sustituida, psilocibina y un esteroide anabólico.
- En algunas realizaciones, el fármaco es nicotina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es anfetamina.
- 15 En algunas realizaciones, el fármaco es una anfetamina sustituida.
- En algunas realizaciones, el fármaco es metanfetamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es una benzodiazepina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un ligando del receptor de benzodiazepina atípico.
- En algunas realizaciones, el fármaco es la marihuana.
- 20 En algunas realizaciones, el fármaco es cocaína.
- En algunas realizaciones, el fármaco es dextrometorfano.
- En algunas realizaciones, el fármaco es eszopiclona.
- En algunas realizaciones, el fármaco es GHB.
- En algunas realizaciones, el fármaco es LSD.
- 25 En algunas realizaciones, el fármaco es ketamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un inhibidor de la recaptación de monoamina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un opiáceo.
- En algunas realizaciones, el fármaco es PCP.
- En algunas realizaciones, el fármaco es una fenetilamina sustituida.
- 30 En algunas realizaciones, el fármaco es psilocibina.
- En algunas realizaciones, el fármaco es un esteroide anabólico.
- En algunas realizaciones, el fármaco es zolpidem.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para ayudar a dejar de fumar.
- 35 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la dependencia al tabaco.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la dependencia a la nicotina.
- 40 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del alcoholismo.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del juego patológico.

- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del síndrome de deficiencia de recompensa.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la adición al sexo.
- 5 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno de control de impulsos.
- 10 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de morderse las uñas.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la onicofagia.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno del sueño.
- 15 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del insomnio.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la arquitectura del sueño fragmentada.
- 20 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de alteraciones del sueño de onda lenta.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.
- 25 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la anorexia nerviosa.
- 30 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la bulimia nerviosa.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la disfunción sexual.
- 35 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno convulsivo.
- 40 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la epilepsia.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del síndrome de Dravet.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut.
- 45 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del trastorno del movimiento inducido por antipsicóticos.
- 5 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la hipertensión.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la dislipidemia.
- 10 También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad renal relacionada con la obesidad.
- También se proporcionan usos de un compuesto proporcionado en este documento para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la apnea del sueño.
- 15 En algunas realizaciones, al individuo también se le prescribe y/o administra un agente suplementario.
- También se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y al menos un agente suplementario.
- Como se usa en este documento, "agente suplementario" se refiere a un agente terapéutico adicional que complementa la actividad de los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> descritos en este documento en lo que se refiere a métodos para reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco; ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco; ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado; controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina. En algunas realizaciones, el "agente suplementario" no es fentermina.
- 20
- 25
- Los agentes suplementarios incluyen terapias de reemplazo de nicotina, antidepresivos y ansiolíticos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y similares. También se pueden usar inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, tal como duloxetina, venlafaxina y similares. También se pueden usar inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina tal como el bupropión. Los antidepresivos tetracíclicos tales como la mirtazapina; inhibidores combinados de la recaptación y bloqueadores del receptor tales como trazodona, nefazodona, maprotilina; antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina; inhibidores de la monoaminoxidasa, tales como fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida, selegilina; benzodiacepinas tales como lorazepam, clonazepam, alprazolam y diazepam; agonistas del receptor de serotonina 1A tales como buspirona, aripiprazol, quetiapina, tandospirona y bifeprunox; y también se puede usar un bloqueador del receptor beta-adrenérgico, tal como el propranolol. Otros agentes suplementarios incluyen otros agentes farmacológicos tales como UTP, amilorida, antibióticos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios y mucolíticos (por ejemplo, n-acetil-cisteína).
- 30
- 35
- En algunas realizaciones, el agente suplementario se elige entre las terapias de reemplazo de nicotina. En algunas realizaciones, la terapia de reemplazo de nicotina se elige entre chicle de nicotina, sistemas transdérmicos de nicotina, comprimidos para deshacer en la boca de nicotina, microcomprimidos de nicotina y aerosoles o inhaladores de nicotina. En algunas realizaciones, el agente suplementario es un cigarrillo electrónico.
- 40
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es goma de nicotina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y goma de nicotina.
- 45
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es un sistema transdérmico de nicotina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y un sistema transdérmico de nicotina.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es comprimidos para deshacer en la boca de nicotina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y comprimidos para deshacer en la boca de nicotina.
- 50

- En algunas realizaciones, el agente suplementario es microcomprimidos de nicotina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y microcomprimidos de nicotina.
- 5 En algunas realizaciones, el agente suplementario es aerosoles o inhaladores de nicotina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y aerosoles o inhaladores de nicotina.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es un cigarrillo electrónico, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y un cigarrillo electrónico.
- 10 En algunas realizaciones, el agente suplementario se elige entre los antidepresivos, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y un agente suplementario elegido entre los antidepresivos.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es un antidepresivo, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y un antidepresivo.
- 15 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el antidepresivo se formulan como un producto de combinación de dosis fija.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el antidepresivo se formulan como un producto empacado conjuntamente.
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el antidepresivo se formulan para terapia complementaria.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es nortriptilina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y nortriptilina.
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la nortriptilina se formulan como un producto de combinación de dosis fija.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la nortriptilina se formulan como un producto empacado conjuntamente.
- 30 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la nortriptilina se formulan para terapia complementaria.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es nortriptilina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y bupropión.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el bupropión se formulan como un producto de combinación de dosis fija.
- 35 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el bupropión se formulan como un producto empacado conjuntamente.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y el bupropión se formulan para terapia complementaria.
- 40 En algunas realizaciones, el agente suplementario es nortriptilina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y clonidina.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la clonidina se formulan como un producto de combinación de dosis fija.
- En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la clonidina se formulan como un producto empacado conjuntamente.
- 45 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la clonidina se formulan para terapia complementaria.
- En algunas realizaciones, el agente suplementario es nortriptilina, y la composición es una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y vareniclina.

En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la vareniclina se formulan como un producto de combinación de dosis fija.

En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la vareniclina se formulan como un producto empacado conjuntamente.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y la vareniclina se formulan para terapia complementaria.

En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido previamente a un tratamiento con un agente suplementario. En algunas realizaciones, el individuo era refractario al tratamiento previo con el agente suplementario.

- 10 En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido previamente a un tratamiento con una terapia de reemplazo de nicotina. En algunas realizaciones, el individuo era refractario al tratamiento previo con la terapia de reemplazo de nicotina.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos del mismo y al menos un agente suplementario para:

reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco;

- 15 ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco;

ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado;

controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;

reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;

- 20 tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o

reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y al menos un agente suplementario para uso como medicamento para:

- 25 reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco;

ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco;

ayudar a dejar de fumar y prevenir el aumento de peso asociado;

controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;

- 30 reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;

tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o

reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.

- 35 También se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y al menos un agente suplementario en la fabricación de un medicamento para: reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta para reducir la frecuencia de fumar tabaco; ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco; ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado; controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;

- 40 con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.

También se proporciona una forma de dosificación unitaria de una composición que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos y al menos un agente suplementario.

- 45

También se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y sales, hidratos y solvatos de los mismos para uso en combinación con un agente suplementario, para: reducir la frecuencia de fumar tabaco en un

individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco; ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco; ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado; controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.

También se proporciona un agente suplementario elegido entre las terapias de reemplazo de nicotina, para uso en combinación con un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos

También se proporciona un agente suplementario para uso en combinación con un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos para: reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco; ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco; ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado; controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco; tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.

En algunas realizaciones, el compuesto se formula como una forma de dosificación de liberación inmediata y el agente suplementario también se formula como una forma de dosificación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, el agonista de 5-HT<sub>C</sub> se formula como una forma de dosificación de liberación inmediata y el agente suplementario se formula como una forma de dosificación de liberación modificada. En algunas realizaciones, el compuesto se formula como una forma de dosificación de liberación modificada y el agente suplementario se formula como una forma de dosificación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, el compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos se formula como una forma de dosificación de liberación modificada y el agente suplementario también se formula como una forma de dosificación de liberación modificada.

El compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos se pueden administrar de forma secuencial o concurrente con uno o más de los otros agentes suplementarios identificados en este documento. Las cantidades de formulación y agente farmacológico dependen, por ejemplo, del tipo de agente (s) farmacológico (s) usado (s) y la programación y las vías de administración.

Los agentes suplementarios se pueden administrar concomitantemente con los compuestos seleccionados de los compuestos de la tabla A, y las sales, hidratos y solvatos de los mismos, o se pueden administrar independientemente. La administración de agente suplementario se puede realizar a través de cualquier método apropiado conocido en la técnica, incluyendo por vía oral, inhalación, inyección, etc.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden además la etapa de: proporcionar al individuo materiales educativos y/o asesoramiento. En algunas realizaciones, el asesoramiento se relaciona con dejar de fumar. En algunas realizaciones, el asesoramiento se refiere al control del peso, incluyendo, sin limitación, el asesoramiento sobre la dieta y el ejercicio. En algunas realizaciones, el asesoramiento se relaciona tanto con dejar de fumar como con el control del peso, incluyendo, sin limitación el asesoramiento con respecto a la dieta y el ejercicio.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden además la etapa de: proporcionar al individuo retroalimentación bioquímica; acupuntura; hipnosis; intervención conductual; servicios de apoyo; y/o tratamiento psicosocial.

Será evidente para los expertos en el arte que las formas de dosificación descritas en este documento pueden comprender, como componente activo, cualquiera un compuesto descrito en este documento, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, un solvato o hidrato de un compuesto descrito en este documento, o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento. Además, diversos hidratos y solvatos de los compuestos descritos en este documento y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos apropiados, aparte de los mencionados en este documento, son bien conocidos para los expertos en el arte; véanse, por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. De acuerdo con lo anterior, un aspecto de la presente divulgación se refiere a métodos para administrar hidratos y solvatos de compuestos descritos en este documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden aislarse y caracterizarse mediante métodos conocidos. en la técnica, tales como análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía de masas TGA, espectroscopía infrarroja TGA, difracción de rayos X en polvo (XRPD), valoración Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución y similares. Existen varias entidades comerciales que brindan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos de forma rutinaria.

Las empresas de ejemplo que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

#### Psuedopolimorfismo

5 El polimorfismo es la capacidad de una sustancia para existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Los polimorfos muestran las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso, pero pueden comportarse de manera diferente en estado sólido.

10 Además de los polimorfos de un solo componente, los fármacos también pueden existir como sales y otras fases cristalinas multicomponentes. Por ejemplo, los solvatos e hidratos pueden contener un huésped API y moléculas de disolvente o agua, respectivamente, como huéspedes. De manera análoga, cuando el compuesto huésped es sólido a temperatura ambiente, la forma resultante a menudo se denomina cocrystal. Las sales, solvatos, hidratos y cocrystal también pueden mostrar polimorfismo. Las fases cristalinas que comparten el mismo huésped API, pero difieren con respecto a sus huéspedes, pueden denominarse pseudopolimorfos entre sí.

15 Los solvatos contienen moléculas del disolvente de cristalización en una red cristalina definida. Los solvatos, en los cuales el disolvente de cristalización es agua, se denominan hidratos. Debido a que el agua es un componente de la atmósfera, los hidratos de fármacos se pueden formar con bastante facilidad.

20 Recientemente, las pantallas polimórficas de 245 compuestos revelaron que aproximadamente el 90% de ellos exhibían múltiples formas sólidas. En general, aproximadamente la mitad de los compuestos eran polimórficos, a menudo con una o tres formas. Aproximadamente un tercio de los compuestos formaron hidratos, y aproximadamente un tercio formaron solvatos. Los datos de las pantallas de cocrystal de 64 compuestos mostraron que el 60% formó cocrystal distintos de los hidratos o solvatos. (G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026.)

#### Isótopos

25 La presente divulgación incluye todos los isótopos de átomos que se encuentran en las presentes sales y formas cristalinas de los mismos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en las presentes sales y formas cristalinas de las mismas que se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Un ejemplo de ello es la sustitución de un átomo que es el isótopo más abundante de forma natural, como  $^1\text{H}$  o  $^{12}\text{C}$ , que se encuentra en una de las sales presentes y las formas cristalinas de las mismas, con un átomo diferente que no es el isótopo más abundante de forma natural, tal como  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  (reemplazando  $^1\text{H}$ ), o  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  (reemplazando  $^{12}\text{C}$ ). Una sal en la que ha tenido lugar dicho reemplazo se denomina comúnmente etiquetada isotópicamente. El marcado isotópico de las presentes sales y formas cristalinas de las mismas se puede lograr usando cualquiera de una variedad de diferentes métodos de síntesis conocidos para los expertos en el arte y se les acredita fácilmente la comprensión de los métodos de síntesis y los reactivos disponibles necesarios para llevar a cabo tal etiquetado isotópico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen  $^2\text{H}$  (deuterio) y  $^3\text{H}$  (tritio). Los isótopos de carbono incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los isótopos de nitrógeno incluyen  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ . Los isótopos de oxígeno incluyen  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Un isótopo de flúor incluye  $^{18}\text{F}$ . Un isótopo de azufre incluye  $^{35}\text{S}$ . Un isótopo de cloro incluye  $^{36}\text{Cl}$ . Los isótopos de bromo incluyen  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Los isótopos de yodo incluyen  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tales como las preparadas durante la síntesis, preformulación y similares, y composiciones farmacéuticas, tales como las preparadas con la intención de usar en un mamífero para el tratamiento de uno o más de los trastornos descritos en este documento, que comprende una o más de las presentes sales y formas cristalinas de las mismas, en las que la distribución natural de los isótopos en la composición está perturbada. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden sales y formas cristalinas de las mismas como se describe en este documento en las que la sal se enriquece en una o más posiciones con un isótopo distinto del isótopo más naturalmente abundante. Los métodos están disponibles para medir tales perturbaciones o enriquecimientos de isótopos, tales como la espectrometría de masas, y para los isótopos que son radioisótopos, hay métodos adicionales disponibles, tales como los radiodetectores usados en conexión con HPLC o GC.

35 40 45 50 55 Mejorar las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) mientras se mantiene un perfil farmacológico deseado es un desafío importante en el desarrollo de fármacos. Los cambios estructurales para mejorar las propiedades ADMET a menudo alteran la farmacología de un compuesto de plomo. Si bien los efectos de la sustitución de deuterio sobre las propiedades ADMET son impredecibles, en casos seleccionados el deuterio puede mejorar las propiedades ADMET de un compuesto con una perturbación mínima de su farmacología. Dos ejemplos en los que el deuterio ha permitido mejoras en las entidades terapéuticas son: CTP-347 y CTP-354. CTP-347 es una versión deuterada de paroxetina con una responsabilidad reducida por la inactivación basada en el mecanismo de CYP2D6 que se observa clínicamente con paroxetina. CTP-354 es una versión deuterada de un prometededor modulador preclínico del receptor del ácido gammaaminobutírico A (GABAA) (L-838417) que no se desarrolló debido a las pobres propiedades farmacocinéticas (PK). En ambos casos, la sustitución de deuterio dio como resultado perfiles ADMET mejorados que brindan el potencial para mejorar la seguridad, la eficacia y/o la tolerabilidad sin alterar significativamente la potencia bioquímica y la selectividad frente a los compuestos de todo hidrógeno. Se proporcionan compuestos

sustituidos con deuterio de la presente invención con perfiles ADMET mejorados y una potencia bioquímica y selectividad sustancialmente similares frente a los correspondientes compuestos de todo hidrógeno.

#### Otras utilidades

5 Se proporcionan compuestos radiomarcados proporcionados en este documento útiles no solo en imágenes de radio sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar receptores 5-HT<sub>2C</sub> en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar ligandos del receptor 5-HT<sub>2C</sub> por unión de inhibición de un compuesto radiomarcado. También se proporcionan ensayos novedosos de receptor 5-HT<sub>2C</sub> que comprenden tales compuestos radiomarcados.

10 Ciertos compuestos marcados isotópicamente proporcionados en este documento son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. En algunas realizaciones, los isótopos radionúclidos <sup>3</sup>H y/o <sup>14</sup>C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (esto es, <sup>2</sup>H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente proporcionados en este documento generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los dibujos y ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se discuten a continuación.

20 Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos proporcionados en este documento y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas diana, incluyen los siguientes:

A. Reducción catalítica con gas tritio: este procedimiento normalmente produce productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [<sup>3</sup>H]: este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

25 C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [<sup>3</sup>H]: este procedimiento ofrece productos en actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Etiquetado de exposición al gas tritio: este procedimiento implica exponer los precursores que contienen protones intercambiables al gas tritio en presencia de un catalizador apropiado.

30 E. N-Metilación usando yoduro de metilo [<sup>3</sup>H]: este procedimiento se emplea generalmente para preparar productos O-metilo o N-metilo (3H) mediante el tratamiento de precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica (3H). Este método en general permite una mayor actividad específica, tal como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de <sup>125</sup>I en moléculas diana incluyen:

35 A. Sandmeyer y reacciones similares: este procedimiento transforma una arilamina o una heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato de diazonio y posteriormente en un compuesto marcado con <sup>125</sup>I usando Na<sup>125</sup>I. Un procedimiento representado se informó por Zhu, G-D. and co-workers en J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

B. Ortho <sup>125</sup>Iodación de fenoles: este procedimiento permite la incorporación de <sup>125</sup>I en la posición orto de un fenol según lo informado por Collier, T. L. and co-workers en J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

40 C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con <sup>125</sup>I: este método es generalmente un procedimiento de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el intermedio de tri-alquilestaño correspondiente usando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [por ejemplo Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un tri-alquilestaño haluro o hexaalquildiestañato [por ejemplo, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. Un procedimiento representativo se informó por Le Bas, M.-D. and coworkers en J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

45 Un compuesto radiomarcado descrito en este documento se puede usar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (esto es, el compuesto de prueba) se puede evaluar por su capacidad para reducir la unión de un compuesto radiomarcado a un receptor 5-HT<sub>2C</sub>. La capacidad de un compuesto de prueba para competir con un compuesto radiomarcado descrito en este documento para la unión a un receptor 5-HT<sub>2C</sub> se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

50 Ciertos compuestos marcados proporcionados en este documento se unen a ciertos receptores 5-HT<sub>2C</sub>. En una realización, el compuesto marcado tiene una IC<sub>50</sub> menor que aproximadamente 500 μM. En una realización el compuesto marcado tiene una IC<sub>50</sub> menor que aproximadamente 100 μM. En una realización el compuesto marcado tiene una IC<sub>50</sub> menor que aproximadamente 10 μM. En una realización el compuesto marcado tiene una IC<sub>50</sub> menor que

aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ . En una realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente 0.1  $\mu\text{M}$ . En una realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente 0.01  $\mu\text{M}$ . En una realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente 0.005  $\mu\text{M}$ .

5 Otros usos de los receptores y métodos descritos se harán evidentes para los expertos en el arte basándose, entre otras cosas, en una revisión de esta divulgación.

#### Composiciones y formulaciones

Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método apropiado, por lo general mezclando uniformemente el o los compuestos activos con portadores líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, formando la mezcla resultante en una forma deseada.

10 Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes para comprimidos y desintegrantes se pueden usar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro vehículo líquido apropiado antes de su uso. Se pueden agregar aditivos adicionales  
15 tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluidos aceites comestibles), conservantes y saborizantes y colorantes a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral se pueden preparar disolviendo el compuesto proporcionado en este documento en un vehículo líquido apropiado y esterilizando por filtración la solución antes de llenar y sellar un vial o ampolla apropiado. Estos son solo algunos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

20 Un compuesto proporcionado en este documento se puede formular en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para los expertos en el arte. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados, aparte de los mencionados en este documento, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*).

25 Si bien es posible que, para uso en la profilaxis o el tratamiento, un compuesto proporcionado en este documento se pueda administrar, en un uso alternativo, como un producto químico puro o crudo, es preferible presentar el compuesto o ingrediente activo como formulación o composición farmacéutica que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

30 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas apropiadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma apropiada para administración por inhalación, insuflación o por un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada presentando el fármaco para su absorción de manera eficiente con una degradación mínima del fármaco. Por lo general, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un único adhesivo sensible a la presión y una capa protectora removible con un revestimiento de liberación. Un experto en el arte comprenderá y apreciará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basado en las  
35 necesidades del artesano.

Los compuestos proporcionados en este documento, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, se pueden colocar en forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de los mismos y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz apropiada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria previsto que se empleará.

45 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también se puede administrar mediante inyección como una composición en la que, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como un portador farmacéuticamente aceptable apropiado.

55 Los compuestos proporcionados en este documento se pueden usar como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. El término "ingrediente activo", definido en el contexto de una "composición farmacéutica", se refiere a un componente de una composición farmacéutica que

proporciona el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" que generalmente se reconocería como no beneficio farmacéutico

5 La dosis cuando se usan los compuestos proporcionados en este documento puede variar dentro de amplios límites y, como es habitual y es conocido por el médico, se debe adaptar a las condiciones individuales en cada caso individual. Dependiendo del ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, de la condición del individuo, como un paciente, del compuesto empleado, de si se trata un estado de enfermedad aguda o crónica, o se lleva a cabo la profilaxis, o sobre si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos proporcionados en este documento. Las dosis representativas incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0.001 mg a 100 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 50 mg y aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según lo considere apropiado el proveedor de atención médica, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosis descritas en este documento.

Todas las cantidades de dosificación descritas en este documento se calculan con respecto a la unidad estructural activa, esto es, la molécula o ion que proporciona la acción farmacológica o fisiológica deseada.

20 La cantidad de ingrediente activo, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección que se va a tratar y la edad y condición del individuo y, en última instancia, quedará a discreción del médico o clínico asistente. En general, un experto en el arte entiende cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, por lo general un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, sin embargo, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no se basan simplemente en pesos, sino que incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del individuo, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tal como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si se usa un sistema de administración de fármacos, si se está tratando un estado de enfermedad agudo o crónico o se realiza profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos proporcionados en este documento, como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones proporcionados en este documento se selecciona de acuerdo con una variedad de factores como se citó anteriormente. De este modo, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, se puede desviar de un régimen de dosificación preferido y un experto en el arte reconocerá que la dosificación y el régimen de dosificación fuera de estos intervalos típicos se pueden probar y, cuando sea apropiado, se pueden usar en los métodos descritos en este documento.

35 La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones discretas, poco separadas. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se considere apropiado, en varias, por ejemplo, 2, 3 o 4 administraciones parciales. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos proporcionados en este documento se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral.

45 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos proporcionados en este documento, la selección de un portador farmacéuticamente aceptable apropiado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material encapsulante.

50 En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones apropiadas y se compacta a la forma y tamaño deseados.

55 Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener desde 0.5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un artesano sabría cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los portadores apropiados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de

- fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se refiere a la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está de este modo asociado con este. Del mismo modo, se incluyen cachés y comprimidos para deshacer en la boca. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y comprimidos para deshacer en la boca se pueden usar como formas sólidas apropiadas para administración oral.
- 5
- Para preparar supositorios, primero se derrite una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica.
- 10
- Las formulaciones apropiadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del ingrediente activo los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 15
- 20
- Los compuestos proporcionados en este documento se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para constituirlo con un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.
- 25
- 30
- Las formulaciones acuosas apropiadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes apropiados, según se desee.
- 35
- Se pueden preparar suspensiones acuosas apropiadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión bien conocidos.
- También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, soluciones reguladoras, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.
- 40
- Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos proporcionados en este documento se pueden formular como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.
- 45
- Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen comprimidos para deshacer en la boca que comprenden agente activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.
- 50
- Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un aerosol. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o una pipeta, esto puede lograrse mediante la administración de un volumen predeterminado y apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de una bomba atomizadora dosificadora.
- 55

La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor apropiado. Si los compuestos proporcionados en este documento o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un aerosol, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos proporcionados en este documento como un aerosol se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos para el experto en el arte. Para su preparación, por ejemplo, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos proporcionados en este documento en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas apropiadas usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si corresponde, propulsores habituales, por ejemplo, incluyen dióxido de carbono, CFC, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 10 micras o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo apropiada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes de ampollas desde los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cápsula o comprimidos para deshacer en la boca en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

Los compuestos proporcionados en este documento pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Ciertos compuestos proporcionados en este documento que contienen un grupo funcional de ácido carboxílico pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que contienen cationes metálicos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y cationes derivados de bases orgánicas. Los metales representativos incluyen, pero no se limitan a, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. En algunas realizaciones, el metal farmacéuticamente aceptable es el sodio. Las bases orgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, benzatina (N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaína (2- (dietilamino) etil 4- (cloroamino) benzoato), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentaol), procaína (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato) y similares. Ciertas sales farmacéuticamente aceptables se enumeran en Berge, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente apropiado que contenga el ácido apropiado y la sal se puede aislar evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. Los compuestos proporcionados en este documento pueden formar solvatos con disolventes estándar de bajo peso molecular usando métodos conocidos para el experto en el arte.

Los compuestos proporcionados en este documento se pueden convertir en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que se han modificado con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran en un individuo, estos grupos experimentan biotransformación para dar el compuesto original. De este modo, los profármacos pueden verse como compuestos proporcionados en este documento que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque "profármaco" se usa para facilitar la absorción oral. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium

Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

5 Algunas realizaciones incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas en este documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Se observa que cuando los moduladores del receptor 5-HT<sub>2C</sub> se usan como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, no están destinados a ser usados solo en humanos, sino también en mamíferos no humanos. Los avances recientes en el área del cuidado de la salud animal requieren que se considere el uso de agentes activos, tales como los moduladores del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado al receptor 5-HT<sub>2C</sub> en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en animales de ganado (por ejemplo, caballos, vacas, etc.). A los expertos en el arte se les atribuye fácilmente la comprensión de la utilidad de tales compuestos en tales entornos.

15 Como se reconocerá, las etapas de los métodos proporcionados en este documento no necesitan realizarse un número particular de veces o en una secuencia particular. Objetos adicionales, ventajas y características novedosas de la (s) invención (es) se harán evidentes para los expertos en el arte al examinar los siguientes ejemplos de los mismos, que están destinados a ser ilustrativos y no a ser limitantes.

#### Ejemplos

20 Los compuestos descritos en este documento y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir mejor la invención sin, sin embargo, limitar la invención a los detalles de estos ejemplos. Los compuestos descritos en este documento, supra e infra, se nombran según the AutoNom version 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7, o ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. En ciertos casos, se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serían reconocidos por los expertos en el arte.

25 Química: los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H RMN) se registraron en un Bruker Avance III-400 equipado con una sonda BBFO de 5 mm. Los cambios químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de disolvente residual usada como referencia. Las abreviaturas de RMN se usan de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, bs = singlete amplio, sxt = sexteto. Las irradiaciones de microondas se llevaron a cabo usando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck), la cromatografía preparatoria de capa fina (TLC preparativa) se realizó en placas de gel de sílice PK6F 60 Å 1 mm (Whatman) y la cromatografía en columna se realizó en una columna de gel sílice con Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm (Merck). La evaporación se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi. Celite® 545 se usó para la filtración de paladio.

30 Espec LCMS: HPLC-Agilent 1200; bombas: G1312A; DAD:G1315B; Muestreador automático: G1367B; Espectrómetro de masas - Agilent G1956A; fuente de ionización: ESI; Flujo de gas de secado: 10 L/min; Presión del nebulizador: 40 psig; Temperatura del gas de secado: 350 °C; Voltaje capilar: 2500 V) Software: Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

Ejemplo 1: síntesis de compuestos de la tabla A

Ejemplo 1.1: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol- 8-carboxamida (Compuesto 1)

Etapas A: Preparación de 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo

40 Se agregó una solución 2M de dicloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) (1.712 ml, 3.425 mmol) a DCM (15 mL) enfriada en un baño de agua helada. Se agregó N, N-dimetilformamida (0.250 g, 3.425 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos. Luego se agregó 1H-indol-4-carboxilato de metilo (0.5 g, 2.854 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente fue eliminado. Se añadieron THF (15 mL) y acetato de amonio acuoso al 20%. La mezcla de reacción se agitó a reflujo (~ 70 °C) durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo luego con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados (fases orgánicas) se concentraron; El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 90%/hexanos para dar el compuesto base (551 mg, 95.0%) como un sólido de color blanco. LCMS m/z = 204.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.00 (s, 3H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0 y 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.5 y 1.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H).

50 Etapas B: Preparación de 3-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo

55 A una solución agitada de 3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (551 mg, 2.712 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó 4-metilbencenosulfonohidrazida (0.657 g, 3.525 mmol) seguido de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (77.37 mg, 0.407 mmol) y tetrametilensulfona (sulfolano, 8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.682 g, 10.85 mmol) en porciones. Luego la mezcla se agitó a 100 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo al 50%

en hexanos. Los orgánicos se concentraron; el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para dar el compuesto base (355 mg, 69.2 %) como un sólido de color blanco crema. LCMS  $m/z = 190.4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2.41 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.0$  y 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.5$  y 1.0 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H).

#### 5 Etapa C: Preparación de 3-metilindolina-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (1.253 g, 6.622 mmol) en TFA (ácido trifluoroacético) (4.06 mL) en un baño de agua helada se le agregó trietilsilano (4.231 ml, 26.49 mmol) gota a gota bajo  $N_2$ . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se agregó agua. Después de ajustar el pH a 8 con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos (columna lavada previamente con  $Et_3N$  al 0,1%/hexanos) para dar el compuesto base (1.013 g, 80.0 %) como un aceite de color naranja-rojo. LCMS  $m/z = 192.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.25 (dd,  $J = 8.6$  y 1.7 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.78 (dd,  $J = 7.8$  y 1.0 Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8$  y 1.0 Hz, 1H).

#### 15 Etapa D: Preparación de 2-tert-butil 8-metil 7-metil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-2,8(1H)-dicarboxilato

Una mezcla de 3-metilindolina-4-carboxilato de metilo (1.013 g, 5.297 mmol) y bromhidrato de 2-bromoetanamina (1.302 g, 6.357 mmol) se calentó a 115 °C, durante la noche. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (5-60% de  $CH_3CN/H_2O$  con TFA al 0.1% durante 30 minutos). Las fracciones combinadas se concentraron luego para dar 1-(2-aminoetil)-3-metilindolina-4-carboxilato de metilo. LCMS  $m/z = 235.4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.92-3.00 (m, 3H), 3.25 (dd,  $J = 8.5$  y 1.7 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.9$  y 0.8 Hz, 1H).

El 1-(2-aminoetil)-3-metilindolina-4-carboxilato de metilo obtenido anteriormente se disolvió en metanol (10 mL), se agregó formaldehído al 37% en agua (1.183 ml, 15.89 mmol), seguido de TFA (1.217 ml, 15.89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en THF (8 mL) y se agregó solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (8 mL) y dicarbonato de di-tert-butilo (0.776 ml, 5.297 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos para dar el compuesto base (1.212 g, 66.0%) como un aceite incoloro. LCMS  $m/z = 347.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm rotámeros 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.35-1.45 (br, 9H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.62-4.88 (m, 1H), 6.91-7.06 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

Etapa E: Preparación del ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxílico

A una solución de 2-tert-butil 8-metil 7-metil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-2,8(1H)-dicarboxilato (1.212 g, 3.499 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó una solución 1 M de hidróxido de litio en agua (13.99 ml, 13.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó. El residuo se diluyó con agua, se ajustó el pH a 3-4 con ácido cítrico acuoso al 5%. El precipitado de color blanco se recogió y se secó para dar el compuesto base (1.116 g, 96.0%) como un sólido de color blanco crema. LCMS  $m/z = 333.4 [M+H]^+$ .

Etapa F: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida

A la solución del ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxílico (25 mg, 75.21  $\mu$ mol), HATU (42.87 mg, 0.113 mmol) y trietilamina (20.97  $\mu$ L, 0.150 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó 2,2-difluoroetanamina (9.146 mg, 0.113 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC semi preparativa (15-85% de  $CH_3CN/H_2O$  con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar tert-butil 8-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-7-metil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-2(1H)-carboxilato, que se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se le agregó una solución de HCl 4 M en dioxano (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi preparativa (5-60% de  $CH_3CN/H_2O$  con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el compuesto base como sal de TFA (17 mg, 55.2 %). LCMS  $m/z = 296.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 3H), 3.65-3.85 (m, 3H), 4.21 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 6.00 (tt,  $J = 56.0$  y 3.9 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H).

Ejemplo 1.2: Preparación de (S)- N-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol- 8-carboxamida (Compuesto 2) y (R)- N-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida (Compuesto 3)

Los enantiómeros de N-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida se obtuvieron mediante la separación por HPLC quiral usando las siguientes condiciones.

Columna: columna Chiralpak IC 250 x 20 mm (L x I.D.)

Flujo: 12 mL/min

Eluyente: 12% de etanol/8% de mTBE/80% de hexanos con 0.1% de Et<sub>3</sub>N

Detector: UV 254 nm

5 Tiempo de retención: primer enantiómero que eluye 22.0 min, segundo enantiómero que eluye 23.5 min

Después de la separación, ambos enantiómeros se purificaron adicionalmente por HPLC semi preparativa (5-60% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% (ácido trifluoroacético) durante 30 minutos). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar los compuestos base como la sal de TFA.

10 Ejemplo 1.3: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida (Compuesto 6)

Etapa A: Preparación del ácido 3,3-dimetil-3H-indol-4-carboxílico.

15 Se agregó ácido 3-hidrazinilbenzoico (3 g, 19.72 mmol) a una solución de isobutiraldehído (1.564 g, 21.69 mmol) en AcOH: H<sub>2</sub>O (100 ml, proporción 1:1). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla en un baño de agua helada, se recogió el precipitado, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto base (2.218 g) como un sólido de color beige con aproximadamente 90% de pureza. LCMS m/z = 190.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.57 (s, 6H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7 y 1.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9 y 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3,3-dimetil-3H-indol-4-carboxilato de metilo.

20 A una suspensión del ácido 3,3-dimetil-3H-indol-4-carboxílico (1 g, 5.285 mmol) en 10 mL de DCM: MeOH (7: 3) se le agregó una solución 2M de (diazometil) trimetilsilano en éter (3.964 mL, 7.928 mmol) gota a gota en un baño de agua helada bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (888 mg) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 204.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7 y 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9 y 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 3,3-dimetilindolina-4-carboxilato de metilo.

30 A una solución de 3,3-dimetil-3H-indol-4-carboxilato de metilo (888 mg, 4.369 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.852 g, 8.739 mmol) bajo nitrógeno en un baño de agua helada, luego se agregó ácido acético (1.251 mL, 21.85 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (761 mg) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 206.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 6H), 3.29 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.76 (dd, J = 7.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8 y 1.1 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 1-(2-aminoetil)-3,3-dimetilindolina-4-carboxilato de metilo.

35 3,3-dimetilindolina-4-carboxilato de metilo (0.43 g, 2.095 mmol) y bromhidrato de 2-bromoetanamina (0.451 g, 2.200 mmol) se calentaron puros (esto es, sin disolvente) a 120 °C, durante 15 horas. La mezcla sólida se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 minutos). Las fracciones combinadas se ajustaron a pH básico usando NaHCO<sub>3</sub> saturado, parcialmente concentrado, extraído con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, luego se concentraron para dar el compuesto base (243 mg). LCMS m/z = 249.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.42 (s, 6H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.74 (dd, J = 7.9 y 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-*tert*-butil 8-metil 7,7-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-2,8(1H)-dicarboxilato.

45 A una solución de 1-(2-aminoetil)-3,3-dimetilindolina-4-carboxilato de metilo (0.24 g, 0.966 mmol) y formaldehído al 37% en agua (0.216 mL, 2.899 mmol) en metanol (6 mL) se le agregó TFA (0.444 mL, 5.799 mmol). La reacción se agitó a 80 °C, durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, luego se concentró para dar 7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxilato de metilo en bruto. El producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en DCM (6 mL), se agregó trietilamina (0.204 mL, 1.450 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.274 g, 1.256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (233 mg)

como un aceite incoloro. LCMS  $m/z = 361.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.39-1.42 (br, 15H), 3.02 (br, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36-4.44 (m, 2H), 6.91-7.05 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

Etapa F: Preparación del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-8-carboxílico.

- 5 A una solución 2-*tert*-butil 8-metil 7,7-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-2,8(1H)-dicarboxilato (280 mg, 0.777 mmol) en THF (5 mL) se le agregó solución 1 M de hidróxido de litio en agua (4.661 ml, 4.661 mmol). La reacción se agitó a 65 °C, durante la noche. Se añadieron tres equivalentes más de solución de LiOH y dioxano (3 mL). La reacción se calentó a 85 °C, durante 5 horas. Después de ajustar el pH de la mezcla a 3-4, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se concentraron parcialmente y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el compuesto base (200 mg) como goma. LCMS  $m/z = 347.2 [M+H]^+$ .

Etapa G: Preparación del compuesto 6.

- 15 A una solución del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-8-carboxílico (25 mg, 72.17  $\mu$ mol), HATU (41.13 mg, 0.108 mmol) y trietilamina (20.12  $\mu$ L, 0.144 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó 2,2-difluoroetanamina (7.605 mg, 93.82  $\mu$ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC semi preparativa (15-85% de  $CH_3CN/H_2O$  con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se neutralizaron con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, se concentraron parcialmente y se extrajeron con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron y luego se concentraron para dar *tert*-butil 8-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-7,7-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-2(1H)-carboxilato, que luego se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se agregó una solución de HCl 4 M en dioxano (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi preparativa (5-60% de  $CH_3CN/H_2O$  con TFA al 0.1%). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el compuesto base como sal de TFA (20 mg, 65.5 %). LCMS  $m/z = 310.4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1.38 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.00 (tt,  $J = 56.0$  y 3.9 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

Ejemplo 1.4: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxamida (Compuesto 7)

Etapa A: Preparación de *tert*-butil 2-cloro-3-nitrobenzoato

- 30 A una suspensión del ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (1.278 g, 6.340 mmol) en tolueno (12 mL) en nitrógeno se le agregó 1,1-di-*tert*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (4.223 ml, 15.85 mmol). La reacción se calentó a 80 °C, durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para dar el compuesto base (1.312 g, 80.3 %) como un aceite de color amarillo. LCMS  $m/z = 258.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.61 (s, 9H), 7.44 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.7$  y 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.0$  y 1.7 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-nitrofenil)malonato de dietilo

- 40 A una solución de malonato de dietilo (3.601 ml, 23.72 mmol) en DMSO (5 mL) se le agregó una solución 1M de KOtBu en THF (23.72 ml, 23.72 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 20 min, se agregó 2-cloro-3-nitrobenzoato de *tert*-butilo (1.528 g, 5.930 mmol) en DMSO (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, durante la noche, se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para dar el compuesto base (1.17 g, 51.7%) como aceite.

- 45 Masa exacta calculada para  $C_{18}H_{23}NO_8$ : 381.1, encontrado LCMS  $m/z = 382.2 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2x3H), 1.58 (s, 9H), 4.15-4.30 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 7.8$  y 1.4 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.1$  y 1.4 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-nitrofenil)malonato de dietilo

- 50 A una solución de 2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-nitrofenil)malonato de dietilo (400 mg, 1.049 mmol) en DMSO (8 mL) se le agregó cloruro de litio (88.93 mg, 2.098 mmol) y agua (18.89  $\mu$ l, 1.049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C, durante 3 h, luego a 80 °C, durante la noche. Después de agregar agua helada, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos para dar el compuesto base (226 mg, 69.7 %). LCMS  $m/z = 310.4 [M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.58 (s, 9H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.48 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.1$  y 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 7.8$  y 1.4 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil)-3-nitrobenzoato de *tert*-butilo

5 A una suspensión de hidruro de sodio (0.207 g, 5.173 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-nitrobenzoato de tert-butilo (400 mg, 1.293 mmol) en DMF (4 mL) en un baño de agua helada bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se agregó 1,3-diyodopropano (0.179 ml, 1.552 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para dar (190 mg, 42.1%) como aceite. LCMS m/z = 350.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 3H), 2.74-2.86 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H).

Etapa E: Preparación de tert-butil 2'-oxoespiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxilato

10 A una solución de 2-(1-(etoxicarbonil)ciclobutil)-3-nitrobenzoato de tert-butilo (190 mg, 0.544 mmol) en etanol (8 mL) se le agregó paladio al 10% sobre carbono (0.116 g, 0.109 mmol) La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con hidrógeno con un globo, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (77 mg, 51.8 %). LCMS m/z = 274.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.67 (s, 9H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0 y 1.1 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de espiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxilato de tert-butilo

20 A una solución de 2'-oxoespiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxilato de tert-butilo (77 mg, 0.282 mmol) en THF (3 mL) se le agregó una solución 2M de dimetilsulfuro de borano en THF (0.704 ml, 1.409 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó metanol (1 mL) gota a gota. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos (prelavado de la columna con Et<sub>3</sub>N al 0.1% en hexanos) para dar el compuesto base (36 mg, 49.3%) como aceite. LCMS m/z = 260.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.64 (s, 9H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H).

Etapa G: Preparación del ácido 1'-(2-aminoetil)espiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxílico

25 Una mezcla de espiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxilato de tert-butilo (44 mg, 0.170 mmol) y bromhidrato de 2-bromoetanamina (41.71 mg, 0.204 mmol) se calentó a 115 °C, durante la noche. La mezcla se disolvió en metanol y se purificó por HPLC semi preparativa (5-60% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 minutos). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el compuesto base como sal de TFA (22 mg, 36.0%). LCMS m/z = 247.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Etapa H: Preparación del ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxílico

35 A una solución del ácido 1'-(2-aminoetil)espiro[ciclobutano-1,3'-indolina]-4'-carboxílico (22 mg, 61.06 μmol) en metanol (1.5 mL) se le agregó formaldehído al 37% en agua (9.091 μL, 0.122 mmol) seguido de TFA (9.351 μL, 0.122 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1.5 mL), se agregó la solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), seguido de dicarbonato de di-tert-butilo (17.32 mg, 79.37 μmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua, se ajustó a pH 4 con ácido cítrico acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el ácido en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z = 359.4 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Etapa I: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxamida

45 A una solución del ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxílico (10 mg, 27.90 μmol), HATU (15.90 mg, 41.85 μmol) y trietilamina (7.777 μL, 55.80 μmol) en DMF (1 mL) se agregó 2,2-difluoroetanamina (2.9 mg, 36.27 μmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se purificó por HPLC semipreparativa (10-85% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el 8-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1H-espiro[[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7,1'-ciclobutano]-2(6H)-carboxilato de tert-butilo, que se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se agregó una solución de HCl 4 M en dioxano (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi preparativa (5-60% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el compuesto base como sal de TFA (8 mg, 65.9 %).

50 LCMS m/z = 322.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.92-2.05 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.05 (tt, J = 56.1 y 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

55 Ejemplo 1.5: Preparación de (S)-N-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida (Compuesto 4) y (R)-N-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-8-carboxamida (Compuesto 5).

A) Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida.

Etapa A: Preparación de 3-acetil-1H-indol-4-carboxilato de metilo.

5 A una solución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (1 g, 5.708 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó una solución 1M de cloruro de dietilaluminio (8.562 ml, 8.562 mmol) en un baño de agua helada bajo nitrógeno. Después de 30 minutos, se agregó gota a gota cloruro de acetilo (0.812 mL, 11.42 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas en un baño de agua helada. La reacción se inactivó con agua, luego se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (1.18 g) como un sólido de color blanco crema. LCMS m/z = 218.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.46 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (dd, J = 8.2 y 7.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.4 y 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2 y 1.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.14 (bs, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-etil-1H-indol-4-carboxilato de metilo.

15 A una solución de 3-acetil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1.841 mmol) en THF anhidro (10 mL) se le agregó borohidruro de sodio (0.139 g, 3.683 mmol) bajo nitrógeno en baño de agua helada. Luego se agregó gota a gota eterato de dietil trifluoruro de boro (0.700 ml, 5.524 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una mezcla de agua helada y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (320 mg) como un aceite. LCMS m/z = 204.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1 y 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.4 y 1.0 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H).

20 Etapa C: Preparación de 3-etilindolina-4-carboxilato de metilo.

A una solución de 3-etil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (320 mg, 1.575 mmol) en TFA (10 mL) en un baño de agua helada se le agregó una solución 1 M de complejo de borano THF (2.677 ml, 2.667 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución de NaOH al 20% para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones combinadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se concentraron parcialmente y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, luego se concentraron para dar el compuesto base (270 mg) como un aceite de color amarillo. LCMS m/z = 206.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 8.7 y 1.7 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.77 (dd, J = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8 y 1.0 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 1-(2-aminoetil)-3-etilindolina-4-carboxilato de metilo.

35 Se calentaron 3-etilindolina-4-carboxilato de metilo (205 mg, 0.999 mmol) y bromhidrato de 2-bromoetanamina (0.246 g, 1.199 mmol) a 120 °C, durante 15 horas. La mezcla se disolvió en metanol y se purificó por HPLC para dar el compuesto base como una sal de TFA (148 mg). LCMS m/z = 249.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.53-1.68 (m, 2H), 3.14-3.29 (m, 4H), 3.52 (dd, J = 8.8 y 1.8 Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9 y 0.9 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-*tert*-butil 8-metil 7-etil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-2,8(1H)-dicarboxilato.

40 A una solución de 1-(2-aminoetil)-3-etilindolina-4-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (140 mg, 0.386 mmol) y formaldehído al 37% en agua (86.30 µl, 1.159 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó TFA (0.148 mL, 1.932 mmol). La reacción se agitó a 80 °C, durante 2 horas. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, luego se concentró para dar 7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxilato de metilo en bruto. El producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó trietilamina (81.43 µl, 0.580 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.110 g, 0.502 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (92 mg) como un aceite. LCMS m/z = 361.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.35-1.45 (br, 9H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.62-4.88 (m, 1H), 6.91-7.06 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

50 Etapa F: Preparación del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxílico.

55 A una solución de 2-*tert*-butil 8-metil 7-etil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-2,8(1H)-dicarboxilato (92 mg, 0.255 mmol) en dioxano (5 mL) se le agregó solución 1 M de hidróxido de litio en agua (1.531 mL, 1.531 mmol). La reacción se agitó a 90 °C, durante la noche. Se agregó una solución de ácido cítrico al 5% para ajustar el pH de la mezcla a 3-4. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto base (90 mg) como goma. LCMS m/z = 347.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa G: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida

A la solución del ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxílico (50 mg, 0.144 mmol), HATU (82.27 mg, 0.216 mmol) y trietilamina (40.23  $\mu$ l, 0.289 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó 2,2-difluoroetanamina (17.55 mg, 0.216 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó por HPLC semi preparativa (15-85% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar 8-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-7-etil-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo que se disolvió en dioxano (0.5 mL), se le agregó HCl 4 M en dioxano (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi preparativa (5-60% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1% durante 30 min). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar el compuesto base como la sal de TFA (40 mg). LCMS m/z = 310.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.32-3.50 (m, 4H), 3.54-3.72 (m, 4H), 4.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (tt, J = 56.0 y 3.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

B) Enantiómeros de N-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida se obtuvieron mediante separación por HPLC quiral usando las siguientes condiciones.

15 Columna: columna Chiralpak IC 250 x 20 mm (L x I.D.)

Flujo: 10 mL/min

Eluyente: 15% de etanol/hexanos con 0.1% de Et<sub>3</sub>N

Detector: UV 254 nm

Tiempo de retención: primer enantiómero que eluye a 18.3 min, segundo enantiómero que eluye a 20.5 min

20 Después de la separación, ambos enantiómeros se purificaron adicionalmente por HPLC semi preparativa (5-50% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0.1%, durante 30 minutos). Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar los compuestos base como sal de TFA.

25 Ejemplo 1.6: Preparación de (S)-N-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4] diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida y (R)-N-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuestos 8 y 9).

Etapa A: Preparación de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)indolina-4-carboxilato de metilo.

30 A una solución de 1H-indol-4-carboxilato de metilo (0.40 g, 2.283 mmol) en DMF (15 mL) se le agregó TFAA (0.317 mL, 2.283 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 40 °C, durante 2 h. La mezcla se vertió en una solución de bicarbonato de sodio (100 mL). El precipitado se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto base (220 mg). LCMS m/z = 272.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.99 (s, 3H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 9.50 (bs, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-(2,2,2-trifluoroetil)indolina-4-carboxilato de metilo.

35 A una solución de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (0.10 g, 0.369 mmol) en TFA (1.412 mL, 18.44 mmol) en un baño de hielo se le agregó de trietilsilano (0.589 mL, 3.687 mmol) gota a gota bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 23 °C, durante 15 h. La mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto base (40 mg). LCMS m/z = 260.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.31-2.44 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.03-4.12 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H).

40 Etapa C: Preparación de 1-(2-aminoetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)indolina-4-carboxilato de metilo.

45 Una mezcla de 3-(2,2,2-trifluoroetil) indolin-4-carboxilato de metilo (0.040 g, 0.154 mmol) y 2-bromoetanamina. HBr (34.78 mg, 0.170 mmol) se calentó a 122 °C, durante 15 h. La mezcla se disolvió en HCl 2 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto base (20 mg). LCMS m/z = 303.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.34-2.64 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03-4.12 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxilato de metilo.

50 A una solución del ácido 1-(2-aminoetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)indolina-4-carboxilatotrifluoroacético de metilo (60 mg, 0.144 mmol) y formaldehído (4.327 mg, 0.144 mmol) en MeOH (4 mL) se le agregó TFA (11.04  $\mu$ l, 0.144 mmol). La reacción se agitó a 80 °C, durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto base (60 mg). LCMS m/z = 315.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa E: Preparación de 2-*tert*-butil 8-metil 7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol- 2,8(1H)-dicarboxilato.

5 A una solución del ácido 7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxilatotrifluoroacético de metilo (60 mg, 0.140 mmol), trietilamina (78.10  $\mu$ L, 0.560 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) se le agregó una solución dicarbonato de di-*tert*-butilo (30.57 mg, 0.140 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL). La reacción se agitó a 23 °C, durante 2 h. La mezcla se extrajo con NaOH 1M. El extracto orgánico se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto base (44 mg). LCMS  $m/z$  = 415.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.32-1.47 (m, 9H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.81-3.00 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.974.13 (m, 3H), 4.634.93 (m, 1H), 6.95-7.16 (m, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H).

10 Etapa F: Preparación del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[ 6,7,1-*h*]indol-8-carboxílico.

15 A una solución de 2-*tert*-butil 8-metil 7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol- 2,8(1H)-dicarboxilato (0.044 g, 0.106 mmol) en MeOH (0.2 mL) se le agregó hidróxido de sodio 5 M (40.35  $\mu$ L, 0.202 mmol). La reacción se agitó a 65 °C, durante 3 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le agregó cloruro de hidrógeno 4 M (49,90  $\mu$ L, 0.200 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró para dar el compuesto base. LCMS  $m/z$  = 401.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de *N*-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol- 8-carboxamida.

20 A una solución del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1- *h*]indol-8-carboxílico (10 mg, 19.98  $\mu$ mol), 2,2-difluoroetanamina (2.703  $\mu$ L, 23.98  $\mu$ mol), y trietilamina (8.355  $\mu$ L, 59.94  $\mu$ mol) en MeCN (0.2 mL) se le agregó HATU (11.40 mg, 29.97  $\mu$ mol). La reacción se agitó a 23 °C, durante 15 h. La mezcla se purificó por HPLC para dar el 8-((2,2-difluoroetil)carbamoil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7- tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido de color blanco. LCMS  $m/z$  = 464.2 [M+1]<sup>+</sup>.

25 El sólido anterior se disolvió luego en solución de metanol 1.25 M de HCl (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto base. LCMS  $m/z$  = 364.4 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.25-2.43 (m, 1H), 2.47-2.62 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 3H), 3.58-3.79 (m, 4H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.23 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 2H), 5.83-6.16 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H).

30 Los compuestos 8 y 9, los enantiómeros (S) y (R) de *N*-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7- hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida, se obtuvieron por separación usando cromatografía de fluido supercrítico.

#### Ejemplo 2 - Generación de líneas celulares estables

35 El ADN plasmídico que codifica un receptor de interés se produce usando herramientas estándar de biología molecular. El plásmido por lo general contiene un sitio de clonación múltiple donde se inserta la secuencia de codificación para el receptor de interés, un promotor para impulsar la expresión del receptor cuando se introduce en una célula huésped y una secuencia del gen de resistencia que hace que la célula huésped produzca una proteína que confiere resistencia a los antibióticos. Un promotor de uso común es el promotor de citomegalovirus (CMV), y un gen de resistencia de uso común es el gen *neo* que confiere resistencia a la neomicina. El ADN plasmídico se introduce en las células parentales (las líneas celulares usadas comúnmente incluyen CHO-K1 y HEK293) usando métodos tales como la lipofección o la electroporación. Luego se permite que las células se recuperen en cultivo durante 1-2 días. En este punto, se agrega un agente de selección (por ejemplo, neomicina si el plásmido de expresión contenía el gen *neo*) a los medios de cultivo celular a una concentración suficiente para matar cualquier célula que no haya captado el ADN plasmídico y, por lo tanto, no se haya vuelto resistente a la neomicina.

45 Dado que la transfección transitoria es un método eficiente para introducir ADN plasmídico en las células, muchas células en el cultivo inicialmente mostrarán resistencia a la neomicina. En el transcurso de algunas divisiones celulares, la expresión de proteínas codificadas por el plásmido por lo general se pierde y el antibiótico destruye la mayoría de las células. Sin embargo, en un pequeño número de células, el ADN plasmídico puede integrarse aleatoriamente en el ADN cromosómico. Si el ADN plasmídico se integra de una manera que permite la expresión continua del gen *neo*, estas células se vuelven permanentemente resistentes a la neomicina. Por lo general, después de cultivar las células transfectadas durante dos semanas, la mayoría de las células restantes son aquellas que han integrado el plásmido de esta manera.

50 El conjunto estable de células resultante es altamente heterogéneo, y puede expresar niveles muy diferentes de receptor (o ningún receptor). Si bien estos tipos de poblaciones celulares pueden proporcionar respuestas funcionales cuando se estimulan con los agonistas apropiados para el receptor de interés, por lo general no son apropiados para estudios farmacológicos cuidadosos en vista de los efectos de reserva del receptor causados por altos niveles de expresión.

De este modo, las líneas celulares clonales se derivan de esta población celular. Las células se siembran en placas de múltiples pocillos a una densidad de una célula por pocillo. Después de la siembra celular, se inspeccionan las placas y se rechazan los pocillos que contienen más de una célula. Luego, las células se cultivan durante un período de tiempo y las que continúan dividiéndose en presencia de neomicina eventualmente se expanden en recipientes de cultivo más grandes hasta que haya suficientes células para la evaluación.

Evaluación de células

Se pueden usar numerosos métodos para evaluar las células. La caracterización en ensayos funcionales puede revelar que algunas células exageran la potencia y la eficacia de los agonistas, lo que probablemente indica la presencia de una reserva de receptor. La preparación de membranas celulares para evaluación en ensayos de unión de radioligandos permite la determinación cuantitativa de las densidades de receptores de membrana. La evaluación de la densidad del receptor de la superficie celular también se puede realizar mediante citometría de flujo usando anticuerpos para el receptor o una etiqueta de epítipo que se puede manipular en el receptor, por lo general en el extremo N para GPCR. El método de citometría de flujo permite determinar si la población de células clonales expresa el receptor de manera homogénea (lo que cabría esperar) y cuantificar los niveles de expresión relativos entre cada población de células clonales. Sin embargo, no proporciona niveles absolutos de expresión del receptor.

Si se pretende que la línea celular esté libre de efectos de reserva del receptor, la expresión del receptor debe ser baja (en relación con otros clones evaluados) y homogénea (si es posible la evaluación de citometría de flujo). En ensayos funcionales, un clon apropiado producirá potencias agonistas que son más bajas que otros clones (esto es, valores de EC<sub>50</sub> más altos). Si hay agonistas parciales disponibles, la ausencia de reserva de receptor se reflejará en bajas eficacias en relación con los agonistas completos, mientras que las células con niveles de expresión de receptores más altos exagerarán las eficacias de agonistas parciales. En las células que expresan altos niveles de receptor, los agonistas parciales ya no pueden mostrar una eficacia inferior a la de los agonistas completos.

Si los agentes que se unen irreversiblemente o interactúan covalentemente con el receptor de interés están disponibles, el tratamiento de líneas celulares que no contienen reserva de receptor debería reducir la densidad del receptor disponible medida por la unión de radioligandos y puede reducir la magnitud de las respuestas funcionales a los agonistas. Sin embargo, la reducción de la densidad del receptor debería ocurrir sin producir reducciones en las potencias agonistas o en las eficacias agonistas parciales.

Ejemplo 3: Preparaciones de membrana para ensayos de unión a radioligando.

Para los compuestos de la tabla A, se usó el siguiente procedimiento. Las células HEK293 que expresan de forma estable los receptores 5-HT<sub>2</sub> recombinantes se cosecharon, se suspendieron en solución salina regulada con fosfato enfriada con hielo, pH 7.4 (PBS), y luego se centrifugaron a 48,000 g durante 20 minutos a 4 °C. La pella celular resultante se volvió a suspender en solución reguladora de lavado que contenía HEPES 20 mM, pH 7.4 y EDTA 0.1 mM, se homogeneizó en hielo usando un Polytron Brinkman y se centrifugó (48,000 g durante 20 min a 4 °C). La pella se volvió a suspender en HEPES 20 mM, pH 7.4, se homogeneizó en hielo y se centrifugó (48,000 g durante 20 min a 4 °C). Las pellas de membrana en bruto se almacenaron a -80 °C hasta que se usaron para ensayos de unión a radioligandos.

Ejemplo 4: Ensayo de unión a radioligando.

Para los compuestos de la tabla A, se usó el siguiente procedimiento. Los ensayos de unión a radioligando se realizaron usando el agonista del receptor 5-HT<sub>2</sub> comercialmente disponible [<sup>125</sup>I] DOI como el radioligando y se determinó la unión no específica en presencia de DOI sin marcar a una concentración de saturación de 10 μM. Los experimentos de competición usaron el receptor 5-HT<sub>2</sub> que expresa las membranas de células HEK293 obtenidas como se describe en el ejemplo 3 (15-25 μg de proteína de membrana/pocillo) y radioligando a concentraciones finales de ensayo de 0.4 a 0.6 nM. Los experimentos comprendieron la adición de 95 μL de solución reguladora de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7.4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM), 50 μL de membranas, 50 μL de material de radioligando y 5 μL de compuesto de prueba diluido en solución reguladora de ensayo a placas de microtitulación de 96 pocillos, que luego se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las incubaciones del ensayo se terminaron por filtración rápida a través de placas de filtración F/C PerkinElmer a presión reducida usando un aparato de filtración Packard de 96 pocillos, seguido de lavado tres veces con solución reguladora de ensayo enfriado con hielo. Las placas se secaron a 45 °C, durante un mínimo de 2 h. Finalmente, se agregaron 25 μL de cóctel de centelleo BetaScint™ a cada pocillo y las placas se contaron en un contador de centelleo Packard TopCount®. En cada estudio de competición, los compuestos de prueba se dosificaron a diez concentraciones con determinaciones por triplicado en cada concentración de prueba.

Los valores de K<sub>i</sub> de unión a DOI observados para los compuestos de la tabla A en los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> se enumeran en la tabla B.

Tabla B

	Ki de unión a DOI
--	-------------------

Número del compuesto	2C	2A	2B
2º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.5	19.7 nM	6.58 µM	92.3 µM
1º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.5			
1	55.9 nM	5.06 µM	92.8 µM
1º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.2			
2º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.2	41 nM	62.7 µM	93.8 µM
6			
7	36.6 nM	6.75 µM	6.81 µM

## Ejemplo 5: Ensayos de acumulación de IP.

Las células HEK293 que expresan receptores 5-HT<sub>2</sub> recombinantes se agregaron a placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina estériles (35,000 células/pocillo) y se marcaron con 0.6 µCi/pocillo de [<sup>3</sup>H] inositol en DMEM sin mioinositol, durante 18 h. El inositol [<sup>3</sup>H] no incorporado se eliminó por aspiración y se reemplazó con DMEM fresco libre de mioinositol suplementado con LiCl (10 mM final) y paragilina (10 µM final). Luego se agregaron compuestos de prueba diluidos en serie y se realizó la incubación durante 2 h a 37 °C. Las incubaciones se terminaron entonces mediante la lisis de las células con la adición de ácido fórmico 0.1 M helado seguido de congelación a -80 °C. Después de la descongelación, se resolvieron los fosfatos de [<sup>3</sup>H] inositol totales a partir del [<sup>3</sup>H] inositol usando resina de intercambio iónico AG1-X8 (Bio-Rad) y se midieron los [<sup>3</sup>H] fosfatos de inositol por recuento de centelleo usando un contador de centelleo Perkin Elmer TopCount®. Todas las determinaciones de EC<sub>50</sub> se realizaron usando 10 concentraciones diferentes y se realizaron determinaciones por triplicado en cada concentración de prueba. Los valores de EC<sub>50</sub> de acumulación de IP observados para varios compuestos de la tabla A en los receptores 5-HT<sub>2</sub> se enumeran en la tabla C.

Tabla C

Número del compuesto	Acumulación de IP EC <sub>50</sub>		
	2C	2A	2B
2º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.5	7.09 nM	100 µM	100 µM
1º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.5	15.2 µM	100 µM	100 µM
1	43.8 nM	100 µM	100 µM
1º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.2		100 µM	100 µM
2º enantiómero eluyente en el ejemplo 1.2	25.2 nM	100 µM	100 µM
6	195 nM		
7	17.7 nM	160 nM	100 µM

## Ejemplo 6: Efecto de los compuestos sobre la ingesta de alimentos en la rata Sprague Dawley macho.

Se alojaron ratas macho Sprague Dawley (225-300 g) tres por jaula en un ambiente controlado de temperatura y humedad (12 h:12 h ciclo luz:oscuridad, luces encendidas a las 06:00 h). A las 1600 h del día anterior a la prueba, las ratas se colocaron en jaulas frescas y se retiró la comida. El día de la prueba, las ratas se colocaron en jaulas individuales con pisos de rejilla a las 10:00 h sin acceso a alimentos. A las 11:30 h, a las ratas (n = 8) se les administró ya sea el vehículo (20% de hidroxipropil-β-ciclodextrina) o el compuesto de prueba por sonda oral (PO, 1 mL/kg, con una cantidad de 2 mg/kg o 10 mg/kg del compuesto de prueba) 30 min antes de la presentación de los alimentos. La

ingesta de alimentos se midió a los 60 minutos después de la administración del fármaco (30 minutos después de la presentación de los alimentos).

5 Como se muestra en la figura 1, la ingesta acumulada de alimentos disminuyó significativamente con respecto al placebo cuando el compuesto 1 se administró a 10 mg/kg, particularmente después de 1 hora y después de 2 horas. Después de 4 horas, la diferencia disminuyó; se cree que esta disminución está relacionada con el metabolismo del compuesto 1 con el tiempo.

Otros usos de los métodos descritos serán evidentes para los expertos en el arte basados, entre otras cosas, en una revisión de este documento de patente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:
- N*-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 1);
- 5 (S)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 2);
- (R)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 3);
- (S)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 4);
- (R)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 5);
- N*-(2,2-difluoroetil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 6);
- 10 *N*-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-espiro-[[1,4]diazepino [6,7,1-*h*]indol-7,1'-ciclobutano]-8-carboxamida (Compuesto No. 7);
- (S)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 8); y
- 15 (R)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 9).
2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es (R)-*N*-(2,2-difluoroetil)-7-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*h*]indol-8-carboxamida (Compuesto No. 3) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 25 6. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método de:
- reducir la frecuencia de fumar tabaco en un individuo que intenta reducir la frecuencia de fumar tabaco;
- ayudar a dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco en un individuo que intenta dejar o disminuir el uso de un producto de tabaco;
- 30 ayudar a dejar de fumar y evitar el aumento de peso asociado;
- controlar el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;
- reducir el aumento de peso asociado con dejar de fumar por un individuo que intenta dejar de fumar tabaco;
- tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina en un individuo que intenta tratar la dependencia, adicción y/o abstinencia de nicotina; o
- 35 reducir la probabilidad de recaída en el uso de nicotina por un individuo que intenta dejar de usar nicotina.
7. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 6, en el que el método comprende:
- seleccionar un individuo con un BMI inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; y
- prescribir y/o administrar al individuo una cantidad eficaz del compuesto o composición durante al menos un año.
8. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 6, en el que el método comprende:
- 40 administrar el compuesto o composición a un individuo;
- controlar al individuo por BMI durante dicha administración; e
- interrumpir dicha administración si el BMI del individuo llega a ser  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> durante dicha administración.

9. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 6, en el que el método comprende:  
administrar el compuesto o composición a un individuo con un BMI inicial  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ;  
controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e  
interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1% durante dicha administración.
- 5
10. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 6, en el que el método comprende:  
administrar el compuesto o composición a un individuo;  
controlar el peso corporal del individuo durante dicha administración; e  
interrumpir dicha administración si el peso corporal del individuo disminuye en más de aproximadamente 1 kg durante dicha administración.
- 10
11. Un compuesto o composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que al individuo también se le está recetando y/o administrando un agente suplementario.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo.
- 15
13. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para inducir saciedad en un individuo.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de la obesidad en un individuo.
- 20
15. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para la prevención de la obesidad en un individuo.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el control del peso en un individuo.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en un individuo.
- 25
18. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para la prevención de la diabetes tipo 2 en un individuo.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de la adicción a las drogas en un individuo.
- 30
20. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de la adicción al alcohol en un individuo.
21. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de un trastorno convulsivo en un individuo.
22. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno convulsivo es la epilepsia.
- 35
23. Un compuesto o composición para uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno convulsivo es el síndrome de Dravet.
24. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición de la reivindicación 3 para uso en un método para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

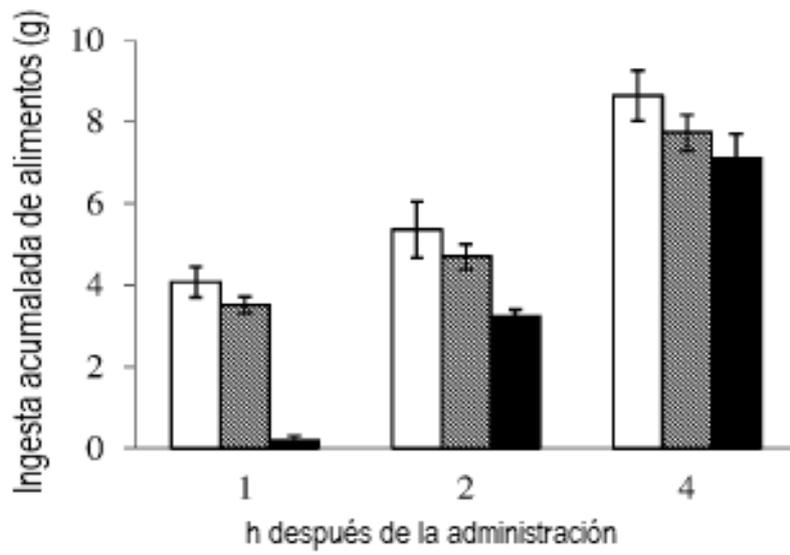


Figura 1