



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC7

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-107804

54. TÍTULO

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE S-HY 305
USOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/506

71. SOLICITANTE

Filter Products Inc.

DOMICILIO

EASTERN POINT ROAD GROTON
CONNECTICUT 06310. ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA.

74. APODERADO

CARLOS R OLARTE

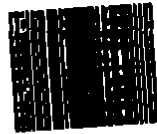
22. BOGOTÁ, D. C.,

DICIEMBRE 9, 2003

202038

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 107804 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03107804 00000000

Folios: 217

Fecha (ANO): 2003-12-09 17:00:41

Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: YUAN-CHING PHOEBE CHIANG, WILLIAM ALBERT NOVOMISLE, WILLARD MCKOWAN WELCH.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/02261

Fecha Junio 17, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/000663

Fecha Enero 3, 2003

⑥

Título (54)

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE 5-HT Y SUS USOS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K31/506

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 21, 2001

(31) Número de Solicitud

60/299,953

⑨

Comprobante de pago No. 82758

Fecha 12-11-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

✓

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 217
Radicacion : 03107004 00000000
Fecha (AMD): 2003-12-09 17:00:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FIDE MOCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 82,758
FECHA : NOVIEMBRE 12 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025952	12/11/2003	80,420,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

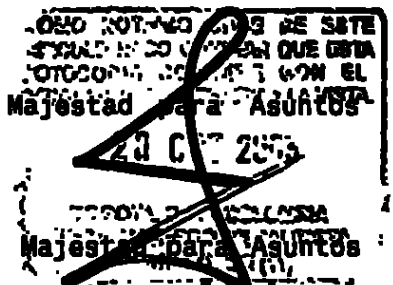
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pfizer Products Inc.

El suscrito,

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

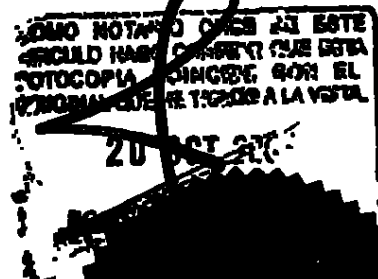
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficientes para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc., having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

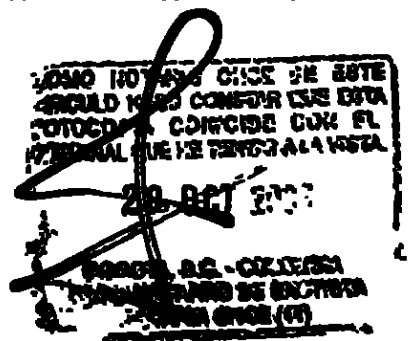
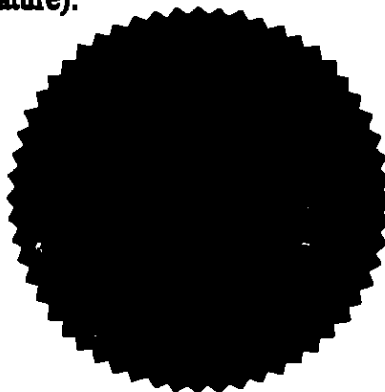
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONORABLE AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

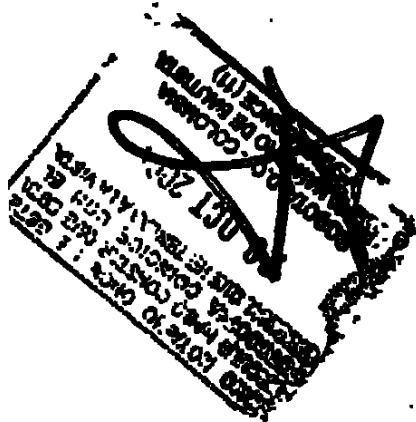
8. Number/num No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESIÓN A PFIZER PRODUCTS INC.

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en LIGANTES DEL RECEPTOR 5-HT Y USOS DE LOS MISMOS (5-HT Receptor Ligands and uses Thereof) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas y Lugares

Yuan -Ching Phoebe Chiang- 6 octubre 2003- Groton, Connecticut- Estados Unidos

William Albert Novomisle- 18 octubre 2003- Ann Arbor Michigan - Estados Unidos

Willard McKowan Welch- 8 octubre 2003- Groton, Connecticut- Estados Unidos

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha 30 de octubre 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-

Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 31 de octubre de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G280144
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de E. Sharman - Por Secretario de Estado

Es traducción conforme con copia para confrontar- Bogota- 10-11-03

Marlén Neira Castro

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

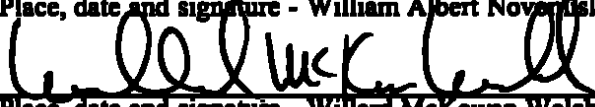
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in 5-HT RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

 06 October 2003
Place, date and signature - Ylan-Ching Phoebe Chiang Groton, Connecticut, USA

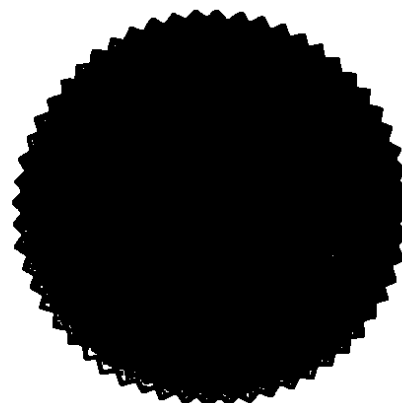
 18 October 2003 - Ann Arbor, Michigan, USA
Place, date and signature - William Albert Novak

 08 October 2003 - Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Willard McKowan Welch

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 20th Day Of Oct 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

9

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

**Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord**

is public document / Le présent acte public

**has been signed by K Greenwood
a été signé par**

**Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de**

**Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de**

at: London/à Londres

**Certified/Attesté
6. the/le 31 October 2003**

**by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.**

Number/sous No G280144

**Stamp:
timbre:**

10. Signature: E. Sharman



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/000663 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 239/46,
401/12, A61K 31/506, A61P 25/28

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB02/02261

(22) International Filing Date: 17 June 2002 (17.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/299,953 21 June 2001 (21.06.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHIANG, Yuan-
Ching, Phoebe [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
NOVOMISLE, William, Albert [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). WELCH, Willard, McKowan [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 5-HT RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF

(57) Abstract: Compounds of Formula (IA) that act as 5-HT receptor ligands and their uses in the treatment of diseases linked to the activation of 5-HT₂ receptors in animals are described herein.

WO 03/000663 A1

11

5-HT RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pyrimidine compounds that act as 5-HT receptor ligands, in particular 5-HT_{2c} receptor ligands, and their uses in the prevention or treatment of diseases linked to the activation of 5-HT_{2c} receptors in animals.

10

BACKGROUND

Receptors for serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) are an important class of G protein-coupled receptors. Serotonin is thought to play a role in processes related to learning and memory, sleep, thermoregulation, mood, motor activity, pain, sexual and aggressive behaviors, appetite, neurodegenerative regulation, and biological rhythms. As expected, serotonin is linked to pathophysiological conditions such as anxiety, depression, obsessive-compulsive disorders, schizophrenia, suicide, autism, migraine, emesis, alcoholism and neurodegenerative disorders.

The serotonin receptors are currently classified into seven subfamilies (5-HT₁ through 5-HT₇). See, Hoyer, D., *et al.*, "VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine", *Pharmacol. Rev.*, **56**, 157-203 (1994). The subfamilies have been further divided into subtypes. For example, the 5-HT₂ receptor is currently divided into three subtypes: 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} and 5-HT_{2c}. The three subtypes of 5-HT₂ receptors are linked to phospholipase C with the generation of two second messengers, diacylglycerol (which activates protein kinase C) and inositol trisphosphate (which releases intracellular stores of Ca²⁺). The 5-HT_{2c} receptors have a very high density in the choroid plexus, an epithelial tissue that is the primary site of cerebrospinal fluid production. See, Sanders-Bush, E. and S.E. Mayer, "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor agonists and

12

Antagonists", Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 11, 9th Ed., McGraw-Hill, New York, NY (1996).

Julius, *et al.*, isolated and characterized the 5-HT_{2c} receptor and later reported that transgenic mice lacking the 5-HT_{2c} receptor exhibit seizures and an eating disorder resulting in increased consumption of food (see, U.S. Patent Nos. 4,985,352 and 5,698,766, respectively). Consequently, compounds selective for the 5-HT_{2c} receptor may provide useful therapies for the treatment of seizure and eating disorders without the side effects typically associated with nonselectivity of the ligand.

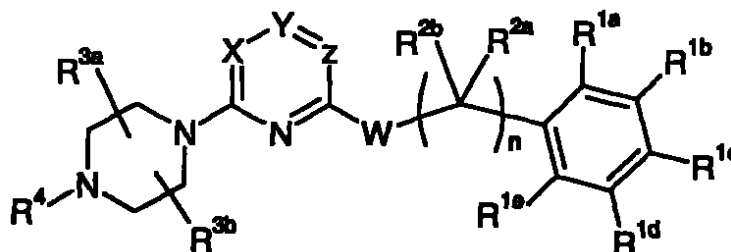
Several compounds have been proposed as 5-HT_{2c} receptor agonists or antagonists for use in the treatment of obesity and other related diseases associated with decreased neurotransmission of serotonin in mammals. See, e.g., EP 863136 (azetidine and pyrrolidine derivatives); EP 657426 (tricyclic pyrrole derivatives); EP 655440 (substituted 1-aminoethyl indoles); EP 572863 (pyrazinoindole derivatives); WO98/030548 (aminoalkylindazole compounds); WO 98/56768 (tricyclic pyrrole and pyrazole derivatives); WO 99/43647 (azetidine and pyrrolidine derivatives); WO 99/58490 (aryl-hydronaphthalenalkanamine derivatives); WO 00/12475 (indoline derivatives); WO 00/12482 (indazole derivatives); WO 00/12502 (pyrroloquinoline derivatives); WO 00/12510 (pyrroloindole, pyridoindole and azepinoindole derivatives); WO 00/28993 (naphthylacetyl piperazine derivatives); WO 00/44737 (aminoalkylbenzofuran derivatives); and WO 00/76984 (2,3-disubstituted pyrazines).

The non-selectivity of ligands for the various 5-HT receptors remains a challenge. It is suspected that the non-selectivity of some ligands contributes to various adverse side effects such as hallucinations and cardiovascular complications. Therefore, there remains a need for selective 5-HT_{2c} receptor ligands.

13

SUMMARY

The present invention provides compounds of Formula (IA) which are useful as 5-HT₂ receptor ligands (in particular, 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptor ligands).



(IA)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

at least one of R^{1a}, R^{1b}, R^{1d}, and R^{1e} is independently selected from the group consisting of halogen, nitro, amino, cyano, -C(O)NH₂, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, and halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy, or R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

R^{1e} is hydrogen;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, (C₃-C₄)alkenyl, or an amino-protecting group;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

5 Preferred compounds of Formula (IA) are those where X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R is hydrogen, chloro, fluoro, or methyl;

- (i) R^{1a} is halogen, (C_1-C_4) alkyl, trifluoromethyl, methoxy, or trifluoromethoxy, and R^{1b} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,
- 10 (ii) R^{1b} is halogen, methyl, or methoxy and R^{1a} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,
- (iii) R^{1a} and R^{1b} are each independently halogen or methyl and R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,
- (iv) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen,
- 15 (v) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1e} are each hydrogen,
- (vi) R^{1a} and R^{1e} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1d} are each hydrogen, or
- 20 (vii) R^{1a} , R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1e} is hydrogen;

W is oxy or amino; n is 1; R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen; R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen or (C_1-C_2) alkyl (preferably (2R)-methyl or (2R)-ethyl); and R^4 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; a
25 nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

When Z is N, then X is preferably CH; Y is CR, where R for each
30 occurrence is hydrogen or methyl; (i) R^{1a} is halogen, (C_1-C_4) alkyl, trifluoromethyl, methoxy, or trifluoromethoxy, and R^{1b} , R^{1d} and R^{1e} are each

44
15

hydrogen, (ii) R^{1b} is halogen, methyl, or methoxy and R^{1a} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen, (iii) R^{1a} and R^{1b} are each independently halogen or methyl and R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen, (iv) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen, (v) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1e} are each hydrogen, (vi) R^{1a} and R^{1e} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1d} are each hydrogen, or (vii) R^{1a} , R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1e} is hydrogen; W is oxy or amino; n is 1; R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen; and R^{3a} is hydrogen, (2R)-methyl, or (2R)-ethyl; and R^{3b} is hydrogen; and R^4 is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

When X is N, then Y is preferably CR, where R is hydrogen or methyl; Z is CH; (i) R^{1a} is halogen, (C₁-C₄)alkyl, trifluoromethyl, methoxy or trifluoromethoxy and R^{1b} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen; (ii) R^{1b} is halogen, methyl, or methoxy and R^{1a} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen, (iii) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen, or (iv) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1e} are each hydrogen; W is amino; n is 1; R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen; R^{3a} is hydrogen, (2R)-methyl, or (2R)-ethyl; and R^{3b} is hydrogen; and R^4 is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

Non-limiting examples of preferred compounds of Formula (IA) include;

2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,

2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,

2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,



2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3-methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
5 (3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
10 2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
15 2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine;
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine,
20 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen
oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen
oxide, the prodrug, or the salt.

Preferred salts include 2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-
25 pyrimidine, hydrochloride; 2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride; 2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride; 2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-
pyrimidine, hydrochloride; (3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-
amine, hydrochloride; (3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-
30 amine, hydrochloride; (3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
hydrochloride; (3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,

16
17

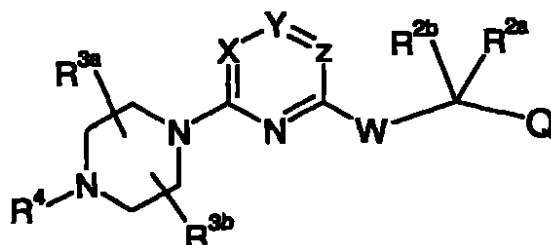
fumarate; 2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride; 2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride; 2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride; 2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
5 hydrochloride; and 2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
hydrochloride.

Non-limiting examples of more preferred compounds of Formula (1A)
include;

2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
10 2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
15 2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
20 4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen
oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen
oxide, the prodrug, or the salt.

25 In yet another embodiment of the present invention, compounds of
Formula (IC) are provided.



18

(IC)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-

5 C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

Q is a heteroaryl group selected from the group consisting of pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, furan-3-yl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, thiazol-2-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrazol-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, isoquinolin-3-yl, 10 benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, isobenzofuran-3-yl, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2H-imidazol-2-yl, oxazol-2-yl, isoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, and 1,2,4-oxathiazol-3-yl, where said heteroaryl group is optionally substituted with one to three substituents independently selected from halo, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy;

15 R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with 20 hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, (C₃-C₄)alkenyl, or an amino-protecting group;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen 25 oxide, the prodrug, or the salt.

Non-limiting examples of preferred compounds of Formula (IC) Include: 4-piperazin-1-yl-2-(pyridin-2-ylmethoxy)-pyrimidine, 2-(6-methylpyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and 2-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine; a nitrogen oxide thereof, a prodrug of 30 the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of

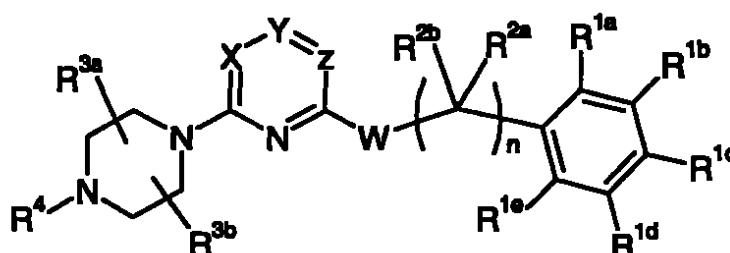
the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

Non-limiting examples of more preferred compounds of Formula (1C) include 2-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine and 2-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine; a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

Some of the compounds described herein contain at least one chiral center; consequently, those skilled in the art will appreciate that all stereoisomers (e.g., enantiomers and diastereoisomers) of the compounds illustrated and discussed herein are within the scope of the present invention. In addition, tautomeric forms of the compounds are also within the scope of the present invention.

In another embodiment of the present invention, a pharmaceutical composition is provided that comprises (1) a compound of Formula (IA) or (1C), a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt, and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

In yet another embodiment of the present invention, a method for treating 5-HT₂ (preferably, 5-HT_{2c}) receptor-mediated diseases, conditions, or disorders in an animal that includes the step of administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula (IB)



(IB)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-

5 C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, -C(O)NH₂, R^{1a} and R^{1b} taken together form a
10 five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated, fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a}
15 forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with
20 hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen
25 oxide, the prodrug, or the salt. Alternatively, compounds having Formula (IC) above may also be used as the therapeutic agent.

Non-limiting examples of preferred compounds of Formula (IB) include 2-benzyloxy-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,

2-benzyloxy-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
30 4-benzyloxy-2-piperazin-1-yl-pyrimidine,
benzyl-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,

28
21

benzyl-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
5 2-(3-methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
10 (3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
15 2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
20 2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine;
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a
25 pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the
prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the
prodrug, or the salt.

Non-limiting examples of more preferred compounds include
2-benzyloxy-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
30 benzyl-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
benzyl-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,

21
22

- 4-benzyloxy-2-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-benzyloxy-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
5 (3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
10 2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine;
15 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a
pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the
prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the
prodrug, or the salt.

Compounds of the present invention may be administered in
20 combination with other pharmaceutical agents, such as apo-B/MTP
inhibitors, MCR-4 agonists, CCK-A agonists, monoamine reuptake inhibitors,
sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine
agonists, melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, cannabinoid 1
receptor antagonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptins,
25 leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors,
bombesin agonists, neuropeptide-Y antagonists, thyromimetic agents,
dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor agonists
or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein
antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic
30 factors, AGRPs (human agouti-related proteins), ghrelin receptor

11
23

antagonists, histamine 3 receptor antagonists or reverse agonists, neuromedin U receptor agonists, and the like.

The combination therapy may be administered as (a) a single pharmaceutical composition which comprises a compound of the present invention, at least one additional pharmaceutical agent described above and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; or (b) two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition comprising a compound of Formula (IA), (IC), or (IB) and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier, and (ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent described above and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The pharmaceutical compositions may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

In yet another aspect of the present invention, a pharmaceutical kit is provided for use by a consumer to treat or prevent 5-HT₂ receptor-mediated diseases, conditions, or disorders in an animal (preferably, 5-HT_{2c} receptor-mediated diseases, conditions or disorders). The kit comprises a) a suitable dosage form comprising a compound of the present invention; and b) instructions describing a method of using the dosage form to treat or prevent a 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition, or disorder.

In yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical kit comprising: a) a first dosage form comprising (i) a compound of the present invention and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; b) a second dosage form comprising (i) an additional pharmaceutical agent described above, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; and c) a container.

Another aspect of the present invention is a method for treating female sexual dysfunction (FSD) comprising the step of administering to a female in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. The method may further include the administration of one or more additional active agents for treating FSD. The additional active

24

agents may be selected from the group consisting of (1) as estrogen receptor modulators, estrogen agonists, estrogen antagonists or combinations thereof; (2) testosterone replacement agent, testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), a
5 testosterone implant, or combinations thereof; (3) estrogen, a combination of estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent; (4) one or more dopaminergic agents; (5) one or more of an NPY (neuropeptide Y) Inhibitor; (6) one or more of a melanocortin receptor
10 agonist or modulator or melanocortin enhancer; (7) one or more of an NEP inhibitor; (8) one or more of a PDE inhibitor; and (9) one or more of a bombesin receptor antagonist or modulator. The FSD treatments include female sexual arousal disorder (FSAD), female orgasmic disorder (FOD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD), or sexual pain disorder.

15 In another embodiment of the present invention, a method is provided for treating male erectile dysfunction (MED) comprising the step of administering to a male in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

Another aspect of the present invention is a method of increasing lean
20 meat content in an edible animal comprising the step of administering to the edible animal a lean meat increasing amount of a compound of the present invention or a composition comprising the compound of the present invention. The compounds of the present invention may also be administered to the edible animal in combination with any one of the
25 additional pharmaceutical agents described above.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . The alkane radical may be straight or branched.
30 For example, the term "(C₁-C₄)alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 4 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl,

25
24

n-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, and other constitutional isomers containing 1 to 4 carbon atoms (including stereoisomers). The alkane radical may be unsubstituted or substituted with one or more substituents. For example, a "halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, perfluoroethyl, chloromethyl, bromomethyl, and the like). Similarly, the alkyl portion of an alkoxy, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio group has the same meaning as alkyl defined above and the halo-substituted alkyl portion of a halo-substituted alkoxy, alkyl amino, dialkylamino or alkylthio group has the same meaning as halo-substituted alkyl defined above.

The term "partially or fully saturated cycloalkyl" refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated. For example, partially or fully saturated (C_3 - C_6)cycloalkyl includes groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, and the like. Unless specified otherwise, the term "fused ring" refers to partially or fully saturated as well as aromatic carbocyclic and heterocyclic ring systems. Preferably, the heterocyclic ring contains 1 or 2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (optionally oxidized to the corresponding sulfone or sulfoxide). Non-limiting examples of fused ring systems include naphthalene, indane, indene, isoindene, benzofuran, isobenzofuran, benzo[b]thiophene, benzo[c]thiophene, indole, 3*H*-indole, 1*H*-isoindole, indazole, indoxazine, benzoxazole, anthranil, tetralin, 2*H*-1-benzopyran, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinoxaline, 2*H*-1,3-benzoxazine, 2*H*-1,4-benzoxazine, 1*H*-2,3-benzoxazine, 4*H*-2,1-benzoxazine, 2*H*-1,2-benzoxazine, 4*H*-1,4-benzoxazine, and the like.

The term "heteroaryl" refers to aromatic monocyclic or bicyclic ring systems containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. The heteroaryl group may be unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents. Preferred substituents include halo (Br,

6
26

Cl, I, or F), (C₁-C₄) alkyl, and (C₁-C₄) alkoxy. Suitable heteroaryl groups include pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, furan-3-yl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, thiazol-2-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrazol-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, isoquinolin-3-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, isobenzofuran-3-yl, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2H-imidazol-2-yl, oxazol-2-yl, isoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-oxathiazol-3-yl, and the like.

The term "substituted" means that a hydrogen atom on a molecule has been replaced with a different atom or molecule. The atom or molecule replacing the hydrogen atom is denoted as a "substituent." The term substituted specifically envisions and allows for substitutions that are common in the art. However, it is generally understood by those skilled in the art that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound or adversely interfere with the use of the medicament.

The term "nitrogen oxide" or "N-oxide" refers to the oxidation of at least one of the nitrogens in the pyrimidine or pyrazine ring of the compounds of Formula (IA), (IB) or (IC)(e.g., mono- or di-oxide). The nitrogen mono-oxides may exist as a single positional isomer or a mixture of positional isomers (e.g., a mixture of 1-N-oxide and 3-N-oxide pyrimidines or a mixture of 1-N-oxide and 4-N-oxide pyrazines).

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a

27

substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Common carboxy-protecting groups include $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(*p*-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)-ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The term "ligand" refers to a compound that binds to a receptor. As used herein, the ligand may possess partial or full agonist or antagonist activity.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term "animal" refers to humans, companion animals (e.g., dogs, cats and horses), food-source animals, zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species. "Edible animals" refers to food-source animals such as cows, pigs, sheep and poultry.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

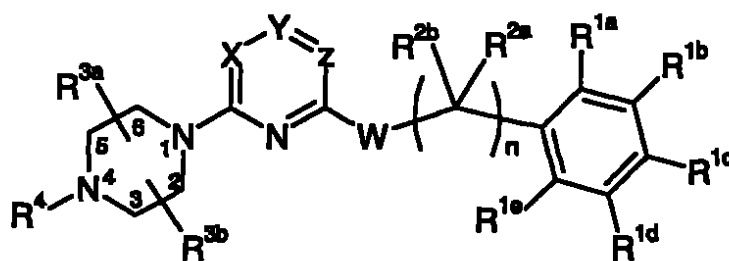
The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formulae (IA), (IC) and (IB), nitrogen oxides thereof, prodrugs of the compounds or nitrogen oxides, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, nitrogen oxides, and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, nitrogen oxides, salts,

28

and/or prodrugs, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds.

DETAILED DESCRIPTION

5 The present invention provides a method for treating or preventing 5-HT₂ receptor-mediated diseases, conditions, or disorders by administering compounds of Formula (IB) which act as 5-HT₂ receptor ligands (preferably, 5-HT_{2b} and/or 5-HT_{2a} receptor ligands).



(IB)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, -C(O)NH₂, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2 (preferably 1 or 2);

29

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R^4 is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

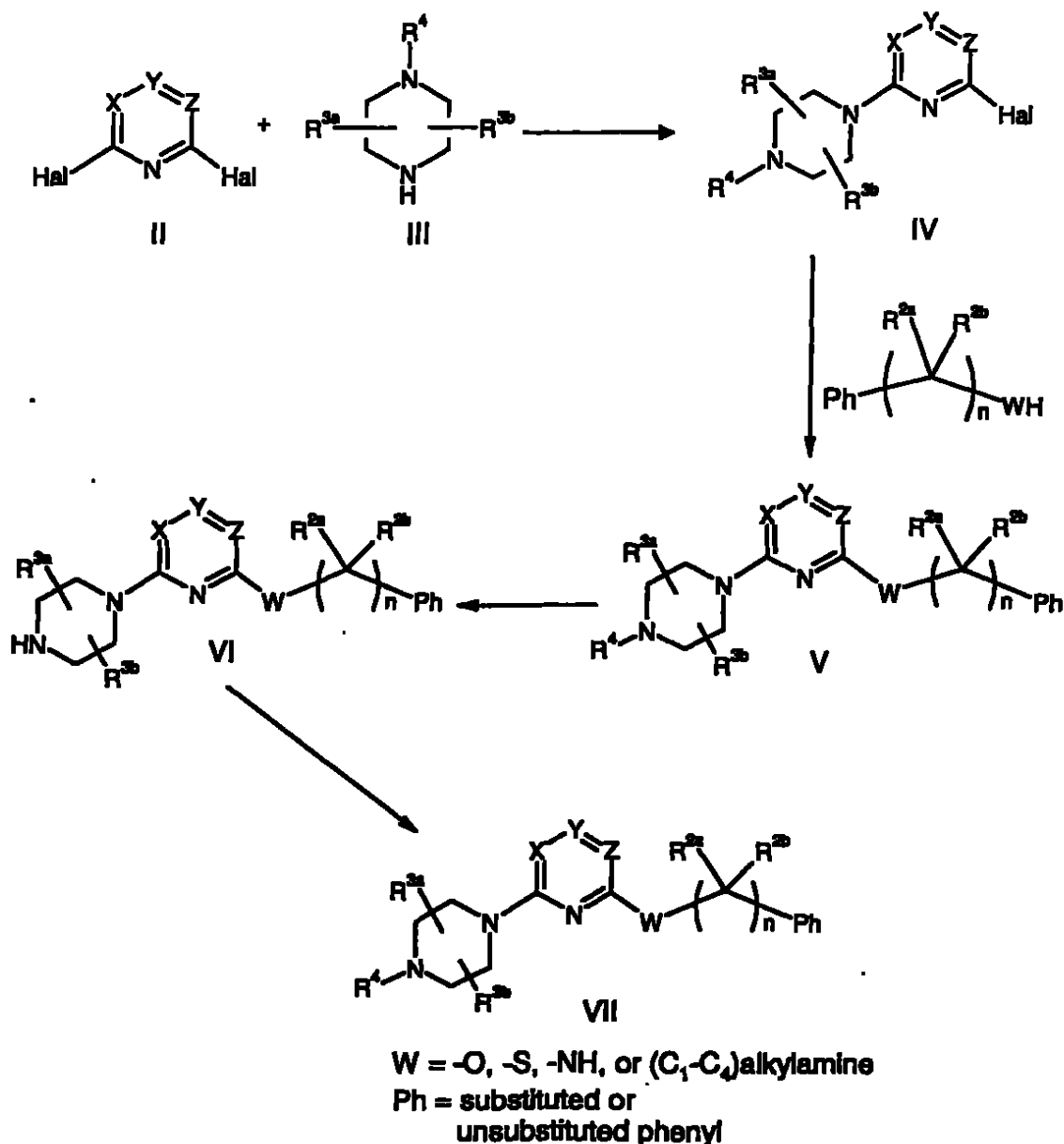
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art. For example, a sulfide linkage (i.e., W = S) can be easily oxidized to its corresponding sulfinyl

or sulfonyl group (i.e., $W = SO$ or SO_2) using common oxidation procedures (e.g., oxidation with *m*-chloroperbenzoic acid).

In the preparation of compounds of the present invention, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Scheme I illustrates the preparation of compounds of the present invention where W is O, S, amino or (C₁-C₄)alkylamino.



Scheme I

- 5 Reaction of the di-halogen substituted heteroaryl compound of Formula II with a compound of Formula III (R^4 may optionally be an amino-protecting group) in a suitable solvent (e.g., ethanol, *t*-butanol, *n*-butanol, toluene, dioxane, THF, DMF, or acetonitrile) in the presence of a suitable base (e.g., sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide, 1,8-diazabicyclo-
 10 [5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine (TEA) or pyridine) at about 25°C to about 200°C for about 1 to about 168 hours gives intermediate IV.

32

Treatment of intermediate IV with an excess of the appropriate amine in a solvent (e.g., EtOH, *t*-BuOH, dioxane, THF or DMF) in the presence of a suitable base (e.g., sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, NaOH, sodium hydride, DBU, TEA or pyridine) at about 25°C to about 200°C for about 1 to about 7 days produces intermediate V wherein W is an amino linking group or a (C₁-C₄)alkyl substituted amino linking group. Suitable amines include benzylamine, 3-chlorobenzyl amine, 3-fluorobenzyl amine, and the like.

Alternatively, intermediate IV may be reacted with an anion of an appropriate alcohol or thiol in a solvent (e.g., THF, toluene, dioxane, DMF, benzene, or a mixture of benzene and water) with or without a catalyst such as 18-crown-6 at about 25°C to about 200°C for about 1 to about 48 hours to yield compounds of formula V wherein W is O or S. The anion may be obtained by treatment of the corresponding alcohol or thiol with a base (e.g., potassium carbonate, sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium *t*-butoxide, or sodium metal) in an inert solvent (e.g., toluene, dioxane, DMF, THF, or benzene) at about 25°C to about 200°C for about 1 to about 24 hours.

Suitable alcohols include benzyl alcohol, α -phenethyl alcohol, β -phenethyl alcohol, 3-fluoro-benzyl alcohol, 3-chloro-benzyl alcohol, 3-methoxybenzyl alcohol, 2-chlorobenzyl alcohol, 3-fluoro- α -phenethyl alcohol, 2-chloro- α -phenethyl alcohol, 3-chloro- α -phenethyl alcohol, 2,5-difluorobenzyl alcohol, 2,5-dichlorobenzyl alcohol, 3,5-difluorobenzyl alcohol, 3,5-dichlorobenzyl alcohol, 2-hydroxymethylpyridine, 2-hydroxymethyl-6-chloro-pyridine, 2-hydroxymethyl-6-methyl-pyridine, and the like.

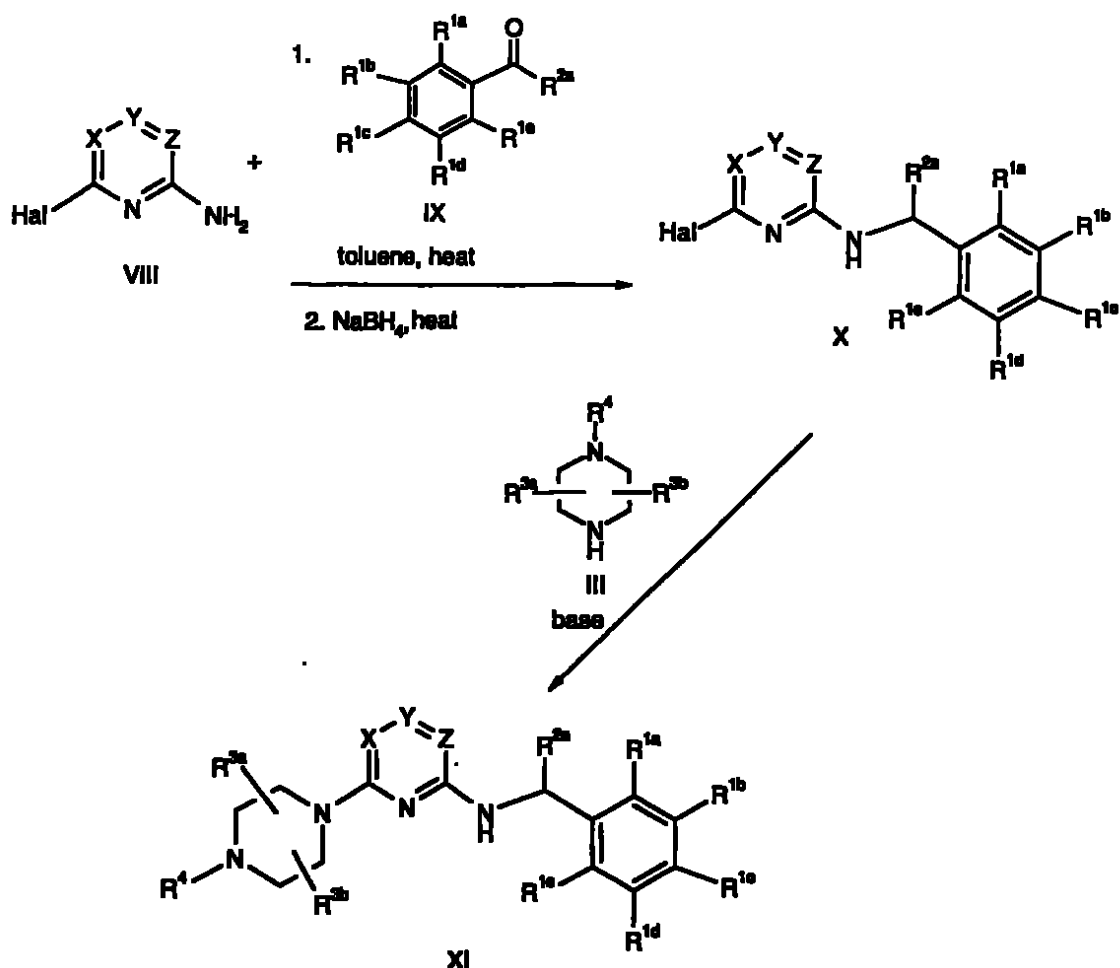
Suitable thiols include, α -toluenethiol, (2-methylphenyl)methanethiol, 3-(trifluoromethyl)- α -toluenethiol, 2-chloro- α -toluenethiol, (3-methylphenyl)methanethiol, 2-chloro-6-fluorobenzylmercaptan, *o*-fluorobenzyl mercaptan, *m*-chlorobenzyl mercaptan, 2,4,6-trimethylbenzyl mercaptan, and the like.

The sulfide linkage can be oxidized to the corresponding sulfinyl or sulfonyl using standard oxidation procedures well known to those skilled in the art.

When R⁴ is an amino-protecting group, intermediate V is deprotected
5 to give the amine VI. For example, a BOC protected amine may be deprotected by treatment with trifluoroacetic acid (TFA) in CH₂Cl₂. The secondary amine VI can then be alkylated to the amine VII by methods well known to those skilled in the art. A preferred method is reductive alkylation. Generally, reductive alkylation reactions convert intermediate VI into a Schiff
10 base by reaction with the desired aldehyde or ketone in a polar solvent at a temperature from about 10°C to about 140°C for about 2 to about 24 hours in the presence of 3 Å molecular sieves. Typically, an equivalent or a slight excess of the aldehyde or ketone is added to the amine. Suitable polar solvents include methylene chloride, 1,2-dichloroethane, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, alcohols (e.g., methanol or ethanol), or mixtures thereof.
15 A preferred solvent is methanol. In the same reaction vessel, the imine is then reduced to the tertiary amine in the presence of a reducing agent at a temperature from about 0°C to about 10°C and then warmed to a temperature from about 20°C to about 40°C for about 30 minutes to about 2
20 hours. Suitable reducing agents include pyridine-borane complex and metal borohydrides, such as sodium borohydride, sodium triacetoxy borohydride and sodium cyanoborohydride. Suitable aldehydes or ketones include paraformaldehyde, acetaldehyde, acetone and the like.

Alternatively, the amine VI may be acylated or converted to a
25 carbamate according to methods well known to those skilled in the art.

Compounds of the present invention where W is an amino linking group (NH) or alkylamino linking group can also be prepared by reductive alkylation of an amino group attached to the pyrimidine or pyrazine ring as illustrated in Scheme II below. The synthetic procedures are analogous to
30 those described above for the reductive alkylation of intermediate VI in Scheme I.



Scheme II

- 5 The compound of Formula VIII can be converted to the benzyl amine XI by methods well known in the art. A preferred method is reductive alkylation as described earlier in Scheme I where a Schiff base is formed with intermediate IX and then reduced with an appropriate reducing agent. Suitable aldehydes and ketones (i.e., compound of Formula IX) include 3-chlorobenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, *m*-chloroacetophenone, *m*-chloropropiophenone, *o*-chloroacetophenone, 2-fluorobenzaldehyde, 2-chloropropiophenone, 2,6-dichlorobenzaldehyde, 2,5-dichloroacetophenone, 2-chloro-5-methylacetophenone, 2,5-difluoroacetophenone, 2,5-
- 10

35

5 difluoropropiophenone, 2,3-dichlorobenzaldehyde, 2,3-difluorobenzaldehyde, 2,5-difluorobenzaldehyde, 2-chloro-5-fluoroacetophenone, 5-chloro-2-methoxybenzaldehyde, 2-fluoro-5-methoxybenzaldehyde, 2,5-dichlorobenzaldehyde, 3,5-dichlorobenzaldehyde, 3,5-dichloroacetophenone, 3,5-difluorobenzaldehyde, 2,3,5-trifluorobenzaldehyde, 2,3,5-trifluoroacetophenone, 2,3,5-trifluoropropiophenone, 2,3,5-trichlorobenzaldehyde, 2,3,6-trifluorobenzaldehyde, and the like. Treatment of the resultant compound of Formula X with piperazine III in a suitable solvent (e.g., ethanol, *t*-butanol, *n*-butanol, toluene, dioxane, THF, DMF or acetonitrile) in the presence of a suitable base (e.g., sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, TEA, DBU or pyridine) at about 25° to about 200°C for about 1 day to about seven days gives compounds of the Formula XI.

15 Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well-known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), 20 recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention. These salts can be prepared *in situ* 25 during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound, N-oxide, or prodrug with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamoate, 30 malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate,

36

hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

10 The term "nitrogen oxide" or "N-oxide" refers to the oxidation of at least one of the nitrogen atoms in the pyrimidine or pyrazine ring. Oxidation of aromatic nitrogens is well known in the art. Typical oxidizing agents include reagents such as hydrogen peroxide, trifluoroperacetic acid, *m*-chloroperbenzoic acid and the like. In general, the oxidation is accomplished in an inert solvent (e.g., methylene chloride or chloroform). The position of the N-oxidation may vary depending upon the steric hinderance from substituents on an adjacent carbon atom. The N-oxide or mixture of N-oxides can be isolated or separated using conventional procedures such as liquid chromatography and/or selective crystallization.

20 The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (IA, IB or IC) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

30 For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from

8
37

4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-
 5 (alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or
 10 morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where
 15 each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the
 20 radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl,
 25 NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or
 30 di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

X
38

The compounds of the present invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part
5 of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of the present invention incorporates a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Both the single positional isomers and mixture of positional
10 isomers resulting from the N-oxidation of the pyrimidine and pyrazine rings are also within the scope of the present invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography
15 and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual
20 diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of the present invention may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of a chiral HPLC column.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as
25 well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

It is also possible that the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within
30 the scope of the invention. For example, all of the tautomeric forms of the imidazole moiety are included in the invention. Also, for example, all keto-

enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for
5 the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O ,
10 ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{38}Cl , respectively.

Certain isotopically-labeled compounds of the present invention (e.g., those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and
15 detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be
20 prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples hereinbelow, by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of the present invention are useful 5-HT₂ partial agonists or antagonists (preferably 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} partial agonists or antagonists);
25 therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present
30 invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials

40

such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the compound of the present invention is

5 being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol,

10 polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other

15 known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical product (i.e., medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of

20 the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients described above. The compound of the present invention is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the

25 drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an

30 appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets,

41
40

ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also
5 include appropriate warnings.

The present invention further provides methods of treating 5-HT₂ receptor-mediated diseases, conditions, or disorders in an animal in need of such treatment that include administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical
10 composition comprising an effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The method is particularly useful for treating 5-HT_{2c} receptor-mediated diseases, conditions, or disorders. Preferably, the compounds of the present invention act as a partial agonist at the 5-HT_{2c} receptor site. More
15 preferably, the compounds of the present invention act as a partial agonist the 5-HT_{2c} receptor site and as an antagonist at the 5-HT_{2a} receptor site.

Preferably, the 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition, or disorder is selected from the group consisting of weight loss (e.g., reduction in calorie intake), obesity, bulimia, premenstrual syndrome or late luteal
20 phase syndrome, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, migraine, alcoholism, tobacco abuse, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia of aging, social phobia, attention deficit hyperactivity disorder, disruptive behavior disorders, impulse control disorders, borderline personality disorder,
25 obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males (e.g., premature ejaculation and erectile difficulty), sexual dysfunction in females, anorexia nervosa, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), autism, seizure disorders, epilepsy, mutism, spinal cord injury, damage of the central nervous system (e.g., trauma, stroke,
30 neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis)), cardiovascular disorders (e.g., thrombosis),

42

gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility), diabetes insipidus, and type II diabetes. Accordingly, the compounds of the present invention described herein are useful in treating 5-HT₂ receptor-mediated diseases, conditions, or disorders. Consequently, the compounds
5 of the present invention (including the compositions and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of from about 0.7 mg to about 7,000 mg
10 per day. For a normal adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. However, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular
15 compound being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure. It is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations,
20 which forms are also well known to one of ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases/conditions described herein. Therefore, methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other
25 pharmaceutical agents are also provided. Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include anti-obesity agents such as apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake
30 inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-

43

stimulating hormone receptor analogs, cannabinoid 1 receptor antagonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptins (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or reverse agonists, and neuromedin U receptor agonists. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, and pseudoephedrine. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

Representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example, sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 3,752,814 and 3,752,888; and orlistat can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874. All of the above recited U.S. patents are incorporated herein by reference.

The dosage of the additional pharmaceutical agent (e.g., anti-obesity agent) will also be generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the

29
44

nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of an anti-obesity agent is in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kilogram body weight of the individual per day, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

In another embodiment of the present invention, the compounds of the present invention are useful in the treatment of sexual dysfunction. Sexual dysfunction (SD) is a significant clinical problem, which can affect both males and females. The causes of SD may be both organic as well as psychological. Organic aspects of SD are typically caused by underlying vascular diseases, such as those associated with hypertension or diabetes mellitus, by prescription medication and/or by psychiatric disease such as depression. Physiological factors include fear, performance anxiety and interpersonal conflict. SD impairs sexual performance, diminishes self-esteem and disrupts personal relationships thereby inducing personal distress. In the clinic, SD disorders have been divided into female sexual dysfunction (FSD) disorders and male sexual dysfunction (MSD) disorders (Melman *et al* 1999). FSD is best defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. Male sexual dysfunction (MSD) is generally associated with erectile dysfunction, also known as male erectile dysfunction (MED) (Benet *et al* 1994 - Male Erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20: 669-673.).

The compounds of the invention are particularly beneficial for the prophylaxis and/or treatment of sexual dysfunction in the male (e.g. male

45 ~~44~~

erectile dysfunction - MED) and in the female - female sexual dysfunction (FSD), e.g. female sexual arousal disorder (FSAD).

It is known that some individuals can suffer from male erectile dysfunction (MED). MED is defined as: "the inability to achieve and/or
5 maintain a penile erection for satisfactory sexual performance" (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"

It has been estimated that the prevalence of erectile dysfunction (ED) of all degrees (minimal, moderate and complete impotence) is 52% in men 40 to 70 years old, with higher rates in those older than 70 (Melman, A. &
10 Gingell, J.C. (1999). The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J. Urology 161: 5-11). The condition has a significant negative impact on the quality of life of the patient and their partner, often resulting in increased anxiety and tension which leads to depression and low self esteem. Whereas two decades ago, MED was primarily considered to
15 be a psychological disorder (Benet, A.E. *et al* (1994), Male erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20: 669-673), it is now known that for the majority of patients there is an underlying organic cause. As a result, much progress has been made in identifying the mechanism of normal penile erection and the pathophysiology of MED.

20 Penile erection is a haemodynamic event which is dependent upon the balance of contraction and relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle and vasculature of the penis (Lerner, S.E. *et al* (1993). A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J. Urology 149: 1246-1255). Corpus cavernosal smooth muscle is also referred to herein as
25 corporal smooth muscle or in the plural sense corpus cavernosa. Relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle leads to an increased blood flow into the trabecular spaces of the corpus cavernosa, causing them to expand against the surrounding tunica and compress the draining veins. This produces a vast elevation in blood pressure which results in an erection
30 (Naylor, A.M. (1998). Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. Br. J. Urology 81: 424-431).

46

The changes that occur during the erectile process are complex and require a high degree of coordinated control involving the peripheral and central nervous systems, and the endocrine system (Naylor, 1998).

Corporal smooth muscle contraction is modulated by sympathetic

5 noradrenergic innervation via activation of postsynaptic α_1 adrenoceptors.

MED may be associated with an increase in the endogenous smooth muscle tone of the corpus cavernosum. However, the process of corporal smooth muscle relaxation is mediated partly by non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) neurotransmission. There are a number of other NANC

10 neurotransmitters found in the penis, other than NO, such as calcitonin gene related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). The main relaxing factor responsible for mediating this relaxation is nitric oxide (NO), which is synthesized from L-arginine by nitric oxide synthase (NOS) (Taub, H.C. *et al* (1993). Relationship between contraction and relaxation in human
15 and rabbit corpus cavernosum. Urology 42: 698-704). It is thought that reducing corporal smooth muscle tone may aid NO to induce relaxation of the corpus cavernosum. During sexual arousal in the male, NO is released from neurones and the endothelium and binds to and activates soluble guanylate cyclase (sGC) located in the smooth muscle cells and
20 endothelium, leading to an elevation in intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels. This rise in cGMP leads to a relaxation of the corpus cavernosum due to a reduction in the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$), via unknown mechanisms thought to involve protein kinase G activation (possibly due to activation of Ca^{2+} pumps and Ca^{2+} -
25 activated K^+ channels).

The categories of female sexual dysfunction (FSD) are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (see S R Leiblum, (1998), Definition and Classification of Female Sexual Disorders, Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106). Desire
30 or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when

47

exposed to other erotic stimuli. Arousal includes the vascular response to sexual stimulation, an important component of which is genital engorgement and increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity and a subjective excitement response. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal. Hence, FSD occurs when a woman has an absent, inadequate or unsatisfactory response in any one or more of these phases, usually desire, arousal or orgasm.

The American Psychiatric Association classifies female sexual dysfunction (FSD) into four classes: FSAD, hypoactive sexual desire disorder (HSDD), female orgasmic disorder (FOD), and sexual pain disorders (e.g. dyspareunia and vaginismus) [see the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)].

DSM-IV defines the four classes as follows:

HSDD - Persistently or recurrently deficient (or absent) sexual fantasies and desire for sexual activity. The judgment of deficiency or absence is made by the clinician, taking into account factors that affect functioning, such as age and the context of the persons life.

FSAD - Persistent or recurrent inability to attain, or to maintain until completion of the sexual activity, an adequate lubrication-swelling response of sexual excitement.

FOD - Persistent or recurrent delay in, or absence of, orgasm following a normal sexual excitement phase. Women exhibit wide variability in the type or intensity of stimulation that triggers orgasm. The diagnosis of FOD should be based on the clinician's judgment that the woman's orgasmic capacity is less than would be reasonable for her age, sexual experience, and the adequacy of the sexual stimulation she receives.

Sexual Pain Disorders such as Dyspareunia and Vaginismus.

Dyspareunia - Recurrent or persistent genital pain associated with sexual intercourse. Vaginismus - Recurrent or persistent involuntary spasm of the

48

musculature of the outer third of the vagina that interferes with sexual intercourse.

HSDD is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused
5 by low testosterone levels, due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes in both pre-menopausal woman (i.e. woman who are pre-menopausal and who have not have hysterectomies) as well as post-menopausal women include illness, medications, fatigue, depression and/or anxiety. Factors having a potential (conscious or sub-conscious)
10 psychological impact such as relationship difficulties or religious factors may be related to the presence of/development of HSDD in females. The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being: "... a
15 *persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty. ...*".

The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

20 FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post-menopausal ($\pm$ hormone replacement therapy (HRT)) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and urogenital (UG) disorders. The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication
25 and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm. It has recently been hypothesized that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1998) with animal data
30 supporting this view (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

49

Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to male genitalia. They consist of two types of formulation, oral or sublingual medications (Apomorphine, Phentolamine, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, e.g. Sildenafil), and prostaglandin (PGE₁) that are injected or administered transurethraly in men and topically to the genitalia in women.

The compounds of the present invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

By female genitalia herein we mean: "The genital organs consist of an internal and external group. The internal organs are situated within the pelvis and consist of ovaries, the uterine tubes, uterus and the vagina. The external organs are superficial to the urogenital diaphragm and below the pelvic arch. They comprise the *mons pubis*, the *labia majora* and *minora pudendi*, the clitoris, the vestibule, the bulb of the vestibule, and the greater vestibular glands" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition). R.J. Levin teaches us that because "... *male and female genitalia develop embryologically from the common tissue anlagen, [that] male and female genital structures are argued to be homologues of one another. Thus the clitoris is the penile homologue and the labia homologues of the scrotal sac.* ..." (Levin, R.J. (1991), Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61-69).

In summary, FSAD is characterized by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterizes normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or

50 49

after childbirth and during lactation, as well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants e.g. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or antihypertensive agents.

5 FOD is the persistent or recurrent difficulty, delay in or absence of attaining orgasm following sufficient sexual stimulation and arousal, which causes personal distress.

Sexual pain disorders (includes dyspareunia and vaginismus) are characterized by pain resulting from penetration and sexual activity and may
10 be caused by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

According to a further aspect, the present invention additionally provides a method for the treatment and/or prevention of male sexual dysfunction (MSD), in particular male erectile dysfunction (MED) via
15 treatment with a compound of the present invention as detailed hereinbefore.

According to a yet further aspect, the present invention additionally provides a method for the treatment and/or prevention of male sexual dysfunction via treatment with a combination of a compound of the present
20 invention as defined hereinbefore and one or more compounds which inhibit the activity of PDE, in particular compounds which inhibit the activity of cGMP PDE5, and/or one or more compounds which inhibit the activity of NEP.

Men who display an insufficient response or lack of response to
25 treatment with ViagraTM may benefit either from therapy based on treatment with compounds of the present invention alone or via combination therapy based on compound(s) of the present invention and a cGMP PDE5i, such as for example sildenafil. Patients with mild to moderate MED should benefit from combined treatment based on compound(s) of the present invention
30 alone or in combination with a NEPi, and patients with severe MED may also respond. Mild, moderate and severe MED will be terms known to the man

98
51

skilled in the art, but guidance can be found in: The Journal of Urology, vol 151, 54-61 (Jan 1994).

MED patient groups, which are described in more detail in Clinical Andrology vol 23, no. 4, p773-782, and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction - Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe, are as follows: psychogenic, endocrinologic, neurogenic, arteriogenic, drug-induced sexual dysfunction (lactogenic) and sexual dysfunction related to cavernosal factors, particularly venogenic causes.

Suitable cGMP PDE5 inhibitors for the use in combination with a compound of the present invention for the treatment of MED according to the present invention include: the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0463756; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27112; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27113; the indole-1,4-diones disclosed in WO95/19978 and the triazin-4-ones disclosed in published international application WO99/24433.

More preferred are compounds such as, 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756);

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl]-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8);

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132);

52

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351, tadalafil), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; and

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine (i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433); and pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further aspect the present invention provides a composition for the treatment of MED comprising a compound of the present invention and sildenafil.

The suitability of any particular cGMP PDE5 inhibitor for use in combination with a compound of the present invention can be readily determined by evaluation of its potency and selectivity using literature methods followed by evaluation of its toxicity, absorption, metabolism, pharmacokinetics, etc in accordance with standard pharmaceutical practice.

Preferred cGMP PDE5 inhibitors for use herein have an IC_{50} at less than 100 nanomolar, more preferably, at less than 50 nanomolar, more preferably still at less than 10 nanomolar. Preferably the cGMP PDE5 inhibitors for use in the pharmaceutical combinations according to the present invention are selective for the PDE5 enzyme. Preferably they have a selectivity of PDE5 over PDE3 of greater than 100 more preferably greater than 300. More preferably the PDE5 has a selectivity over both PDE3 and PDE4 of greater than 100, more preferably greater than 300.

Selectivity ratios may readily be determined by the skilled person. IC_{50} values for the PDE3 and PDE4 enzyme may be determined using established literature methodology, see S A Ballard *et al*, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171.

2
53

Preferred herein are NEP inhibitors wherein said NEP is EC 3.4.24.11 and more preferably wherein said NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, more preferably a selective NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, which has an IC₅₀ of less than 100nM (e.g. ompatrilat, candoxatril, candoxatrilat, sampatrilat). Suitable NEP inhibitor compounds are described in EP-A-1097719.

Particularly preferred NEPi compounds for as auxiliary agents for use in the treatment of MED according to the present invention are those described in co-pending International Patent Application PCT/IB02/00807 filed on the 18th March 2002.

Especially preferred is (S)-2-[(1-[[3-(4-chlorophenyl)propyl]-carbamoyl]cyclo-pentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt such as the sodium salt thereof as detailed at Example 22 in PCT/IB02/00807. Details for the synthesis of this compound and the sodium salt are provided in the Experimental Section hereinafter.

According to a further aspect the present invention provides a composition for the treatment of MED comprising a compound of the present invention and (S)-2-[(1-[[3-(4-chlorophenyl)propyl]carbamoyl]cyclo-pentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid.

According to yet a further aspect of the present invention, there is provided use of a compound of the present invention for the treatment of female sexual dysfunction (FSD).

According to another aspect of the present invention, there is provided use of a compound of the present invention and one or more additional active agents for the treatment of female sexual dysfunction (FSD).

Preferably, the one or more additional active agents is/are selected from the group consisting of:

- 1) estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists;

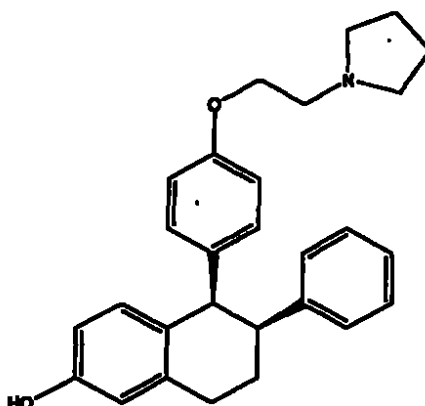
54

- 2) testosterone replacement agent and/or testosterone (Tostrelle) and/or dihydrotestosterone and/or dehydroepiandrosterone (DHEA) and/or a testosterone implant;
- 3) estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or
5 medroxyprogesterone acetate (MPA) (as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent;
- 4) one or more dopaminergic agents;
- 5) one or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor;
- 6) one or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or
10 melanocortin enhancer;
- 7) one or more of an NEP (neutral endopeptidase) inhibitor;
- 8) one or more of a PDE (phosphodiesterase) inhibitor; and
- 9) one or more of a bombesin receptor antagonist or modulator.

15 Preferably, said FSD is female sexual arousal disorder (FSAD). Alternatively, said FSD is female orgasmic disorder (FOD). In a further alternative, said FSD is hypoactive sexual desire disorder (HSDD). In yet a further alternative, said FSD is a sexual pain disorder, preferably Dyspareunia or Vaginismus.

20 Examples of estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, include raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof (compound (a) below), the preparation of which is detailed in WO 96/21656.

25



Compound (a)

An example of a testosterone replacement agent is
5 dehydroandrostendione.

Examples of hormone replacement therapy agent include Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, and Tibolone.

10 **Examples of dopaminergic agents include apomorphine or a selective D2, D3 or D2/D₃ agonist such as, pramipexole and ropirinol (as claimed in WO-0023056), L-Dopa or carbidopa, PNU95666 (as disclosed in WO-0040226).**

Examples of NPY (neuropeptide Y) inhibitors include NPY1 or NPY5 inhibitors, preferably NPY1 inhibitor. Preferably, said NPY inhibitors (including NPY Y1 and NPY Y5) having an IC₅₀ of less than 100nM, more preferably less than 50nM. Suitable NPY, and in particular NPY1 inhibitor compounds, are described in EP-A-1097718.

Examples of a melanocortin receptor agonist or modulator or
20 melanocortin enhancer include melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds
disclosed in WO-09984002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401,
WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112 or WO-09954358.

Suitable NEP inhibitors are as described hereinabove.

According to a further aspect, the present invention provides a
25 composition for the treatment of FSD comprising a compound of the present

56

invention and (S)-2-[(1-[[3-(4-chlorophenyl)propyl]carbamoyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid.

Preferred PDE inhibitors include a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and more preferably a PDE5 inhibitor (as
5 described hereinabove), most preferably sildenafil.

According to a further aspect, the present invention provides a composition for the treatment of FSD comprising a compound of the present invention and sildenafil.

Preferred examples of one or more of bombesin receptor antagonists
10 or modulators would be antagonists or modulators for BB₁, including those described in PCT/GB01/05018 (filed 14 November 2001) and PCT/GB00/04380 (filed 17 November 2000). Also preferred are bombesin BB₂, BB₃, or BB₄ receptor antagonists. Preferred bombesin receptor antagonists are also mentioned as "auxiliary agents" in PCT/IB01/02399
15 (filed 10 December 2001).

It should be noted that a full list of possible "additional active agents" can be found in PCT/IB01/02399 (filed 10 December 2001) – and are described as "auxiliary agents" therein.

In accordance with yet another aspect of the present invention, other
20 5-HT_{2c} receptor agonists may be used in addition to a compound of the present invention. Such 5-HT_{2c} receptor agonists include, but are not limited to, those disclosed in Chak and Nakazato - Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11(11):1677-1692 (see especially Section 3.9 – 5HT_{2c} on page 1687 and Figure 7 on page 1686), or Isaac - Drugs of the Future (2001),
25 26(4):383-393 (see especially Figure 2 on page 385). For the avoidance of doubt, the aforementioned publications are incorporated herein by reference in their entireties.

Preferably, said 5-HT_{2c} receptor agonists are selective 5-HT_{2c} receptor agonists.

30 Receptor binding data or binding selectivity data may not always correlate with or reflect functional data or functional selectivity data. For

95
57

example, a compound may be a 5-HT_{2c} receptor agonist when binding assays are analysed, but functionally the compound may have the same potency at other 5-HT receptors. Thus, the term "selective" as used herein in relation to the present invention with respect to methods of treatment for sexual dysfunction means "functionally selective".

Thus, according to another aspect, the present invention additionally provides the use of 5-HT_{2c} receptor agonists, preferably selective 5-HT_{2c} receptor agonists, for the treatment of FSD, preferably FSAD, FOD, HSDD or a sexual pain disorder (such as Dyspareunia or Vaginismus).

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent (e.g., anti-obesity agent described above) may be administered either separately or in the pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral administration is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration may be appropriate.

According to the methods of the invention, when a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous. When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same or by different methods.

58

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral, (for example, intravenous, intramuscular, or subcutaneous) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (for example, powder, ointment or drop), or buccal, or nasal, dosage form.

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents, or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

59

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert customary pharmaceutical excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders (e.g., starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid and the like); (b) binders (e.g., carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) humectants (e.g., glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In

60 94

addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

10 Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise suspending agents, e.g., ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

15 Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or a combination with suitable non-irritating excipients or carriers, such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ordinary room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active component(s).

25 Dosage forms for topical administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents may comprise ointments, powders, sprays and inhalants. The drugs are admixed under sterile condition with a pharmaceutically acceptable carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments,

30

61

powders, and solutions are also intended to be included within the scope of the present invention.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc. useful for non-human animals. The administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

An amount of a compound of the present invention or combination of a compound of the present invention with an anti-obesity agent is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, preferably between about 0.01 and about 300 mg/kg of body weight.

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the compound is ingested with the daily water supply. The compound can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water-soluble salt).

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, comcob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be

62

dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of compound in the concentrate are capable of wide variation since the amount of the
5 compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements, which are suitable
10 for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound of the present invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures,
15 such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity.

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the compound across the top of the dressed feed.

Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a
20 compound of the present invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about 10^{-3} to about 500 ppm of the compound in the feed or water.

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally
25 contain from about 1 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed.

The preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of a
30 compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

63-62

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and
5 improvement in lean meat to fat ratio is sought.

In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention (or combination) to provide the animal with about 0.01 to about 20 mg/kg/day of body weight of the drug. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic
10 pets is in the range of from about 0.05 to about 10 mg/kg/day of body weight of drug.

Paste formulations can be prepared by dispersing the drug in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

15 Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention, pharmaceutical composition, or combination can be prepared by admixing a compound of the present invention or combination with a diluent such as carbowax, camuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting
20 process.

It is, of course, recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover, implants may also be made periodically
25 during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body.

The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals, the instant invention provides the means
30 by which this may be accomplished. For poultry and swine breeders,

64

utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 MHz for proton. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, broad singlet; 2s, two singlets. Atmospheric pressure chemical ionization mass spectra (APCI) were obtained on a Fisons™ Platform II Spectrometer (carrier gas: acetonitrile: available from Micromass Ltd, Manchester, UK). Chemical ionization mass spectra (CI) were obtained on a Hewlett-Packard™ 5989 instrument (ammonia ionization, PBMS: available from Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Electrospray ionization mass spectra (ES) were obtained on a Waters™ ZMD instrument (carrier gas: acetonitrile: available from Waters Corp., Milford, MA). Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -containing ions and 1:1 for $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -containing ions) and the intensity of only the lower mass ion is given. In some cases only representative ^1H NMR peaks are given. MS peaks are reported for all

65-84

examples. Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line ($\lambda = 589$ nm) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentration ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$), and solvent.

5 Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μm ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Flash 40 Biotage™ columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure.

10 **Example 1**

Preparation of Intermediate 4-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-1a):

To a solution of 2,4-dichloropyrimidine (3.00 g, 20.1 mmol) in 100 mL of ethanol was added powdered sodium carbonate (2.1 g, 20.1 mmol) and
15 piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.75 g, 20.1 mmol). The reaction was heated to reflux for 5 hours, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 400 mL of ethyl acetate and extracted with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in*
20 *vacuo* to a clear oil. Flash column chromatography (silica gel, gradient elution from 10% ethyl acetate-hexanes to 50% ethyl acetate-hexanes) yielded 4.63 g of the title compound (**I-1a**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.65-3.50 (m, 8H), 1.46 (s, 9H). MS (ES^+) Calc: 298, Found: 299.1 ($\text{M}+1$).

25

Preparation of Intermediate 4-[2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-1b):

3,5-Difluorobenzyl alcohol (227.5 μL , 2.01 mmol) was dissolved into 15 mL of anhydrous tetrahydrofuran and treated with sodium hydride (80.3
30 mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.01 mmol). This was stirred under nitrogen for 15 minutes at ambient temperature, then the reaction was

8
6

treated with 4-(2-chloro-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (l-1a) (500 mg, 1.67 mmol) in one portion. The resultant mixture was refluxed under nitrogen for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 1:1 ethyl acetate:hexanes) to afford 605.2 mg of the title product (l-1b).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 6.72 (t, 1H); 6.20 (d, 1H); 5.33 (s, 2H); 3.63 (bs, 4H); 3.50 (m, 4H); 1.47 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 406.4, Found: 407.3 (M+1).

Preparation of 2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine (1-A):

To a solution of 4-[2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (l-1b) (605.2 mg, 1.49 mmol) in 5 mL of dichloromethane was added trifluoroacetic acid (1.72 mL, 22.33 mmol) and the mixture was stirred for 3 h at ambient temperature. The reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue dissolved in 1 M HCl_(aq) (70 mL). This was extracted with ethyl acetate (40 mL), separated, and the aqueous layer was adjusted to a pH of 12 using 5 M KOH_(aq). This aqueous mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated to give 414.3 mg of a clear colorless oil that was determined to be title compound (1-A).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (d, 1H); 7.02 (dd, 2H); 6.84 (dt, 1H); 6.37 (d, 1H); 5.34 (s, 2H); 3.62 (bs, 4H); 2.81 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 306.3, Found: 307.3 (M+1).

Preparation of 2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride (1-B):

2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine (1-A) (27.5 mg, 0.09 mmol) was dissolved in 1 mL of dichloromethane and treated with 1M

67

hydrogen chloride in ether (89.8 μ L, 0.09 mmol) and shaken for one minute. The reaction was then concentrated under a stream of nitrogen to give 30.8 mg of a yellow solid as the title compound (1-B).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1H); 7.05 (dd, 2H); 6.88 (dt, 1H); 6.54 (d, 1H); 5.39 (s, 2H); 3.93 (m, 4H); 3.28 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 306.3, Found: 307.1 (M+1).

Preparation of 2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, fumarate (1-C):

2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine (1-A) (414.3 mg, 1.35 mmol) was dissolved in 10 mL of 10:1 methanol:isopropyl ether and treated with a solution of 0.5 M fumaric acid in methanol (2.70 mL, 1.35 mmol) and stirred for 1 h. The resulting slurry was diluted with 35 mL of isopropyl ether and stirred for 10 min. Filtration followed by air drying provided 549.4 mg of the title compound (1-C).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H); 7.03 (dd, 2H); 6.86 (dt, 1H); 6.67 (s, 2H); 6.49 (d, 1H); 5.37 (s, 2H); 3.87 (m, 4H); 3.19 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 306.3, Found: 307.1 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the compounds listed in Table 1 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described above for the preparation of compound (1-A) and the corresponding hydrochloride and fumarate salts (1-B) and (1-C), respectively.

TABLE 1

EX. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-D	4-Methyl-2-(3-phenoxy-benzyloxy)-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	376.4	377.1
1-E	2-[1-(3-Fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	316.4	317.2

3
68

EX. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-F	4-Methyl-6-piperazin-1-yl-2-(3-trifluoromethoxy-benzyloxy)-pyrimidine	368.4	369.1
1-G	2-(4-Chloro-benzyloxy)-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.1
1-H	2-[1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	332.0	333.1
1-I	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.1
1-J	2-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	332.0	333.1
1-K	2-(3-Methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	300.4	301.2
1-L	2-[1-(3-Fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	302.3	303.2
1-M	4-Piperazin-1-yl-2-(3-trifluoromethoxy-benzyloxy)-pyrimidine	354.3	355.1
1-N	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	304.0	305.1
1-O	2-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.1
1-P	2-Benzyloxy-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	320.2	321.1
1-Q	2-(4-Chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	304.0	305.1
1-R	2-[1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.1
1-S	2-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	338.0	339.0
1-T	2-(4-Fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	288.1	289.1
1-U	2-(3,4-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	306.1	307.1
1-V	2-(2-Chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	304.1	305.1
1-W	2-(2-Fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	288.1	289.1
1-X	2-(3-Fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	288.1	289.1
1-Y	2-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	306.1	307.1
1-Z	2-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	306.1	307.1

69

EX. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-AA	2-(2,6-Difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	306.1	307.1
1-BB	2-(2-Chloro-6-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	322.1	323.1
1-CC	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	304.1	305.1
1-DD	2-(2-Chloro-pyridin-3-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	305.1	306.0
1-EE	2-(2,5-Dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	338.1	338.9
1-FF	2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	338.1	338.9
1-GG	2-(2,3-Dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	338.1	339.0
1-HH	2-(3,5-Dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	338.1	339.0
1-II	4-Piperazin-1-yl-2-(2-trifluoromethoxy-benzyloxy)-pyrimidine, hydrochloride	354.1	355.1
1-JJ	4-Piperazin-1-yl-2-(2-trifluoromethyl-benzyloxy)-pyrimidine, hydrochloride	338.1	339.1
1-KK	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-[(2S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine, hydrochloride	318.1	319.1
1-LL	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-[(2R)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine, hydrochloride	318.1	319.1
1-MM	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-[(3R)-methyl-piperazin-1-yl]pyrimidine	318.1	319.1
1-NN	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-[(3R,5S)-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	332.1	333.1
1-OO	4-Piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine	324.1	325.1
1-PP	2-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	356.1	357.1
1-QQ	2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	406.1	407.1
1-RR	2-(2,5-Dichloro-benzyloxy)-4-[(2R)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	352.1	353.2
1-SS	2-(3,5-Dichloro-benzyloxy)-4-[(2R)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	352.1	353.2
1-TT	2-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-4-[(2R)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	320.1	321.3
1-UU	2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-[(2R)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	320.1	321.3

87
70

EX. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-VV	2-(2,5-Dichloro-benzyloxy)-4-[(2S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	352.1	353.2
1-WW	2-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-4-[(2S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	320.1	321.2
1-XX	2-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-4-[(2S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	320.1	321.3
1-YY	4-Piperazin-1-yl-2-(3,4,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine	324.1	325.3
1-ZZ	2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	356.1	357.3
1-AB	2-[(1-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	320.1	321.3
1-AC	2-(3,5-Dichloro-benzyloxy)-4-[(2S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	352.1	353.2
1-AD	2-(3,5-Dimethyl-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	298.1	299.3
1-AE	2-(2,5-Dimethyl-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	298.1	299.3
1-AF	2-[(1R)-Phenyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	284.4	285.3
1-AG	2-[(1S)-Phenyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine	284.4	285.3
1-AH	2-(3-Chloro-benzyloxy)-4-[(3S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	318.1	319.5
1-AI	2-(3-Fluoro-benzyloxy)-4-[(3S)-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidine	302.3	303.6
1-AJ	2-Benzyloxy-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	306.3	307.3
1-AK	2-Benzyloxy-5-methyl-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	320.0	321.1
1-AL	2-(3-Methoxy-benzyloxy)-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine	314.4	315.4

Example 2

Preparation of Intermediate 4-(4-chloro-pyrimidin-2-yl)-piperazine-1-

carboxylic acid tert-butyl ester (I-2a):

To a suspension of 2,4-dichloropyrimidine (1.00 g, 6.71 mmol) in 13.4 mL of toluene was added 4-methyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl

7/

ester (1.34 g, 6.71 mmol). The reaction was heated to reflux overnight, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 20 mL of water and extracted with ethyl acetate (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to an off-white solid.
Flash column chromatography (silica gel, gradient elution from 5% ethyl acetate-hexanes to 20% ethyl acetate-hexanes) yielded 1.14 g of the title compound (1-2a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 1H); 6.52 (d, 1H); 3.80 (m, 4H); 3.48 (m, 4H); 1.47 (s, 9H). MS (APCI⁺) Calc: 298, Found: 299.1 (M+1).

Preparation of Intermediate 4-[4-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-2b):

1-(2-Chloro-phenyl)-ethanol (31.4 mg, 0.20 mmol) was dissolved into 1.7 mL of anhydrous tetrahydrofuran and treated with sodium hydride (8.0 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.20 mmol). This was stirred under nitrogen for 1 hour at ambient temperature, then the reaction was treated with 4-(4-chloro-pyrimidin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-2a) (50 mg, 0.17 mmol) in one portion. The resultant mixture was refluxed under nitrogen for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction was poured into water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (7:13 ethyl acetate:hexanes) to afford 64.3 mg of the title product (1-2b).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1H); 7.38-7.13 (m, 4H); 6.35 (q, 1H); 6.02 (d, 1H); 3.62 (m, 4H); 3.30 (m, 4H); 1.57 (d, 3H); 1.45 (s, 9H). MS (APCI⁺) Calc: 418, Found: 419.1 (M+1).

Preparation of 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxy]-2-piperazin-1-yl-pyrimidine (2-A):

72 / 7

To a solution of 4-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-2b) (64.3 mg, 0.15 mmol) in 2.0 mL of dichloromethane was added trifluoroacetic acid (177.4 μ L, 2.30 mmol) and the mixture was stirred for 1.5 h at ambient temperature. The reaction was concentrated, and the residue dissolved in 1 M HCl_(aq) (10 mL). This was extracted with ethyl acetate (10 mL), separated, and the aqueous layer was adjusted to a pH of 12 using 5 M KOH_(aq). This aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated to give 58.2 mg of the title product (2-A).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.18-7.11 (m, 2H); 6.36 (q, 1H); 6.00 (d, 1H); 3.68 (bs, 4H); 2.82 (bs, 4H); 1.56 (d, 3H). MS (APCI⁺) Calc: 318, Found: 319.1 (M+1).

15 Preparation of 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxy]-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, trifluoroacetate (2-B):

To a solution of 4-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-2b) (64.3 mg, 0.15 mmol) in 2.0 mL of dichloromethane was added trifluoroacetic acid (177.4 μ L, 2.30 mmol) and the mixture was stirred for 1.5 h at ambient temperature. The reaction was concentrated, and the residue solvent exchanged 6 x 4 mL of hexanes. The residue was found to be 62.1 mg of the title compound (2-B).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.18-7.11 (m, 2H); 6.36 (q, 1H); 6.00 (d, 1H); 3.68 (bs, 4H); 2.82 (bs, 4H); 1.56 (d, 3H). MS (APCI⁺) Calc: 318, Found: 319.1 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the compounds listed in Table 2 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described above for the preparation of compound (2-A) and the corresponding trifluoroacetate salt (2-B). The hydrochloride salt was formed

72
73

in a manner analogous to the procedure described for the formation of (1-B) in Example 1.

TABLE 2

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
2-C	4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-2-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.2
2-D	4-[1-(4-Chloro-phenyl)-ethoxy]-2-piperazin-1-yl-pyrimidine	318.0	319.2
2-E	4-(4-Fluoro-benzyloxy)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine	288.3	289.2
2-F	4-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine	338.0	339.0
2-G	4-(3,4-Difluoro-benzyloxy)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine	306.3	307.1
2-H	4-(3,4-Dimethyl-benzyloxy)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	298.2	299.2
2-I	4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, trifluoroacetate	306.1	307.1
2-J	4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-6-methyl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, trifluoroacetate	332.1	333.3
2-K	4-(2-Ethoxy-benzyloxy)-6-methyl-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, trifluoroacetate	328.4	329.3
2-L	4-Benzyloxy-2-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	343.3	344.3

5

Example 3

Preparation of Intermediate 4-[2-(3-Chloro-benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3a):

A mixture of 4-(2-chloro-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid
10 tert-butyl ester 1-1a (100 mg, 0.33 mmol), 3-chlorobenzylamine (0.65 mL, 5.3 mmol) and potassium carbonate (71 mg, 0.67 mmol) in ethanol (5 mL) was heated at reflux for 7 days. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into H₂O (15 mL) and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (3 x 15 mL), brine,
15 dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by

24

preparative TLC (10% MeOH in CH₂Cl₂) to give a yellow solid. The yellow solid was triturated with MeOH (1 mL) and the solid was collected by filtration to give intermediate (I-3a) as a white solid (48.5 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (bs, 1H); 7.35-7.17 (m, 4H); 6.01 (bs, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.54 (bs, 4H); 3.37 (bs, 4H); 1.44 (s, 9H). MS (ES⁺)
5 Calc: 403.2, Found: 404.1 (M+1).

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, hydrochloride (3-A):

10 To a solution of 4-[2-(3-chloro-benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-3a) (48.5 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added trifluoroacetic acid (139 μL, 1.8 mmol). After stirring at room temperature for 3 h, the mixture was poured into 1N NaOH (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (1 x 35 mL). The organic layer was
15 washed with brine, dried and concentrated to afford the title compound as a free amine. The free amine in CH₂Cl₂ (1 mL) was added to 1M HCl in ether (0.10 mL, 0.10 mmol). After stirring for 10 min at room temperature, the solution was concentrated *in vacuo* to yield the hydrochloride salt (3-A) (32.4 mg) as a yellow solid.

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.35-7.26 (m, 3H); 6.51 (d, 1H); 4.60 (s, 2H); 4.04 (bs, 4H); 3.29 (bs, 4H). MS (APCI⁺)
Calc: 303.2, Found: 304.1 (M+1).

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, fumarate (3-B):

25 To a solution of intermediate (I-3a) (274.2 mg, 0.90 mmol) in 10 mL of 10:1 methanol:isopropyl ether was added a solution of 0.5 M fumaric acid in methanol (1.80 mL, 0.90 mmol) and stirred for 1 h. The resulting slurry was diluted with 35 mL of isopropyl ether and stirred for 10 min. Filtration
30 followed by air drying provided 356.8 mg of the title compound (3-B).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, 1H); 7.32-7.18 (m, 4H); 6.67 (s, 2H); 6.16 (d, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.80 (bs, 4H); 3.11 (bs, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 303.2, Found: 304.3 (M+1).

5 Using the appropriate starting materials, the following compounds were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for compound (3-A) above.

(3-Fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, hydrochloride (3-C):

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.05-7.02 (dd, 1H); 6.92-6.91 (td, 1H); 6.16 (d, 1H); 4.52 (s, 2H); 3.81-3.78 (m, 4H); 3.12-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 287.2, Found: 288.1 (M+1).

Benzyl-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, hydrochloride (3-D):

15 MS (APCI⁺) Calc: 305.3, Found: 306.2 (M+1).

Example 4

Preparation of Intermediate 4-[4-(3-Chloro-benzylamino)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-4a):

20 A mixture of 4-(4-chloro-pyrimidin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 1-2a (100 mg, 0.33 mmol), 3-chlorobenzylamine (0.65 mL, 5.3 mmol) and potassium carbonate (71 mg, 0.67 mmol) in ethanol (5 mL) was heated at reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into H₂O (15 mL) and extracted with EtOAc (2x 18 mL).
25 The combined organic extracts were washed with H₂O (2 x 10 mL), brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography using 40% EtOAc in hexane as an eluting solvent to afford the title compound 1-4a (93 mg) as a colorless oil.

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.28-7.19 (m, 3H); 5.88 (d, 1H); 4.49 (s, 2H); 3.64-3.61 (m, 4H); 3.37-3.29 (m, 4H); 1.45 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 403.2, Found: 404.0 (M+1).

B
26

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, hydrochloride (4-A):

The title compound (4-A) was prepared from 4-[4-(3-chloro-
5 benzylamino)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-4a) and TFA according to a procedure analogous to that described in Example 3.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, 1H); 7.35-7.25 (m, 4H); 6.15 (d, 1H); 4.60 (s, 2H); 3.97-3.94 (m, 4H); 3.27-3.23 (m, 4H). MS (APCI⁺)
10 Calc: 303.2, Found: 304.1 (M+1).

Using the appropriate starting materials, compound (4-B) was prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for compound (4-A) above and the corresponding fumarate salt (4-C) was
15 prepared using a procedure analogous to the process for preparing the fumarate salt described in Example 3 (compound (3-B)).

(3-Fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, hydrochloride (4-B):

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, 1H); 7.32-7.28 (m, 1H); 7.11 (d, 1H), 7.05-7.01 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H); 5.94 (d, 1H); 4.53 (s, 2H); 3.90-3.87 (m, 4H); 3.13-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 287.2, Found: 288.1 (M+1).

25 (3-Fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, fumarate (4-C):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.93 (td, 1H); 6.69 (s, 3H) 5.94 (d, 1H); 4.53 (s, 2H); 3.87 (m, 4H); 3.13-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 287.2, Found: 288.1 (M+1).

30 Benzyl-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, hydrochloride (4-D):

MS (APCI⁺) Calc: 305.3, Found: 306.2 (M+1).

X
77**Example 5****Preparation of Intermediate (6-Chloro-pyridin-2-yl)-methanol (I-5a):**

A dry flask was charged with 25 mL of anhydrous tetrahydrofuran and
5 6-chloropyridine-2-carboxylic acid (2.00g, 12.69 mmol) and then cooled to
10°C. This was treated dropwise with tetrahydrofuran-borane (1.0 M solution
in THF, 38.1 mL) over 10 minutes under nitrogen. This was stirred with
cooling for 15 minutes, then at ambient temperature for 4 h. The reaction
was then cooled to 0°C, and 10 mL of water were added slowly. The
10 resultant mixture was poured into 50 mL of 1 M aqueous sodium hydroxide
and extracted 2 x 75 mL of ethyl acetate. The organic extracts were
combined and washed with brine, then dried over sodium sulfate and filtered.
Concentration *in vacuo* yielded 589.1 mg of a white solid as the title
compound (I-5a).

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 4.74 (s, 2H).
MS (ES⁺) Calc: 143, Found: 144.3 (M+1).

Preparation of Intermediate 4-[2-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-5b):

20 The title compound (I-5b) was prepared from (6-chloro-pyridin-2-yl)-
methanol (I-5a) and 4-(2-chloro-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester (I-1a) according to a procedure analogous to that described in
Example 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.43 (d, 1H);
25 7.21 (d, 1H); 6.16 (d, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.59 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 1.46 (s,
9H). MS (ES⁺) Calc: 405, Found: 406.1 (M+1).

Preparation of 2-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine hydrochloride (5-A):

30 The title compound (5-A) was prepared from 4-[2-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-5b)

78

and TFA according to a procedure analogous to that described in Example 3.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 6.53 (d, 1H); 5.41 (s, 2H); 3.91 (m, 4H); 3.27 (m, 4H). MS (ES⁺)

Calc: 305, Found: 306.0 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the compounds listed in Table 4 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described above for the preparation of compound (5-A).

TABLE 4

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
5-B	4-Piperazin-1-yl-2-(pyridin-2-ylmethoxy)-pyrimidine, hydrochloride	271.1	272.0
5-C	2-(6-Methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride	285.1	286.0

Example 6

Example 6 illustrates the synthesis of NEPI Compound - (S)-2-[(1-[(3-(4-chlorophenyl)propyl]carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxy-butanoic acid referred to herein below for use in combination with the compounds of the present invention for treating female sexual dysfunction.

Preparation of Intermediate 1-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]-cyclopentanecarboxylic acid (1-6a):

A solution of *tert*-butyl 3-(1-carboxycyclopentyl)propanoate (12g, 49.5mmol) (see EP274234B1, Example 35) in dry tetrahydrofuran (100ml) was added to a stirred solution of lithium diisopropylamide (130ml) in a mixture of hexane (52ml) and tetrahydrofuran (200ml) at -78°C under nitrogen. After 1 hour a solution of 2-bromoethyl methyl ether in tetrahydrofuran (100ml) was added maintaining the temperature at -78°C.

The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The mixture was quenched with water (100ml) and acidified to pH 1 with 2M hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (2x 150ml).

The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the crude acid which was chromatographed on silica. Elution with increasing proportions of methanol in dichloromethane (neat dichloromethane to 1:50) gave an oil (7.7g, 25.6mmol, 52%); R_f 0.3 methanol, dichloromethane 1:20;

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); LRMS: m/z 299 (M-H⁺).

Preparation of Intermediate 1-[(2S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]-cyclopentanecarboxylic acid (I-6b)::

Intermediate I-6a and (+)-pseudoephedrine were recrystallised nine times from hexane to give a white crystalline solid. The salt was dissolved in ethyl acetate washed with 0.5M hydrochloric acid dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* the (S)-acid was obtained in 31% yield as a pale yellow oil in >90% ee (enantiomeric excess) by NMR analysis of the δ 3.3 peak of the (+)-pseudoephedrine salt;

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); [α]_D – 5.2 (EtOH, c 1.2).

Preparation of Intermediate tert-butyl (2S)-2-[[1-[(1S)-(4-chlorophenyl)propylamino]carbonyl] cyclopentylmethyl]-4-methoxybutanoate (I-6c):

To a solution of 1,1'-carbonyl diimidazole (73.9 g, 0.45 mol) in azeotropically dried isopropyl acetate (339 ml) was added the isopropyl acetate solution of the Intermediate I-6b with stirring at 60°C under an atmosphere of N₂ over a period of 1.5 hours. The transfer lines were then washed with dry isopropyl acetate (50 ml). The resultant solution was then

80-79

stirred at 60°C for a further 4.5 hours and then the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and stirred for 15 hours. To the resultant solution was then added triethylamine (46.1 g, 0.46 mol), followed by 3-(4-chlorophenyl)-propylamine hydrochloride (J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51)(94.3 g, 0.46 mol). The resultant mixture was then heated to 60 °C
5 for 7 hours before cooling to room temperature. Deionised water (100 ml) was then added to the reaction mixture with stirring, followed by aqueous hydrochloric acid (190 ml of a 5 M solution) until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The aqueous layer was then separated, and the
10 organic layer was washed with aqueous potassium carbonate (50 ml of a 0.5 M solution). The aqueous phase was separated and organic phase was washed with saturated brine solution (100 ml). The aqueous layer was then separated and the organic phase was concentrated by distillation under vacuum to give the title compound as a yellow oil (200.3 g, 443 mmol, 98%
15 yield); .

¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ: 1.45 (s, 9 H), 1.45-1.56 (m, 1 H), 1.56-1.74 (m, 6 H), 1.74-2.11 (m, 7 H), 2.32-2.43 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 3.22-3.30 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.30-3.38 (m, 2 H), 5.75-5.85 (m, br, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H); LRMS (ES positive): m/z 452 [M+H]⁺ (³⁵Cl).

20

Preparation of (2S)-2-[1-((3-(4-Chlorophenyl)propylamino) carbonyl)-cyclopentyl]methyl -4-methoxybutanoic acid and its sodium salt (6-A):

To a solution of Intermediate 1-6c (9.6 g, 21.2 mmol) in dichloromethane (52 ml) was added trifluoroacetic acid (16.3 ml, 212 mmol)
25 and the resultant solution was stirred at room temperature for 3.75 hours under an atmosphere of N₂. To the reaction was then added aqueous sodium carbonate solution (95 ml of a 10% w/v solution) with stirring until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The layers were then separated and the organic layer was extracted with aqueous sodium
30 carbonate solution (2 x 20 ml of a 10% w/v solution). The aqueous layers were combined and saturated brine (80 ml) was then added, followed by 2-

31

butanone (40 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted again with 2-butanone (2 x 50 ml). The combined organic layers were then dried by azeotropic distillation at atmospheric pressure to a volume of 70 ml whereupon crystallisation occurred and the mixture was
5 diluted with 2-butanone (70 ml). The product was then collected by filtration and dried at 50°C for 65 hours under vacuum to give the crude sodium salt of the title compound as a white solid (5.76 g) that was then purified by recrystallisation as follows. To the crude product was added ethyl acetate (87 ml) and ethanol (13 ml) and the remaining insoluble material was
10 removed by filtration. The ethanol was then removed by azeotropic distillation at atmospheric pressure (to remove 110 ml of solvent) and replaced with ethyl acetate (145 ml) whereupon crystallisation occurred. The resultant crystallised product was then collected by filtration under vacuum to give the pure sodium salt of the title product as a white crystalline solid (4.51
15 g, 10.8 mmol, 51 %); m.p. (ethyl acetate) 214-216 °C;

¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz) δ: 1.26-1.58 (m, 8 H), 1.62-1.74 (m, 3 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 1.91-2.07 (m, 3 H), 2.57 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.13-3.27 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 9.16 (t, br, 1 H); LRMS (ES negative); 789 [2M-H]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl).

20 For analytical purposes the title product (i.e. the free acid) was obtained by dissolving this sodium salt in water, acidified with 5 M hydrochloric acid and extracted with dichloromethane. Removal of the solvent by blowing a stream of nitrogen over the sample gave the title product;

25 ¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz) δ: 1.22-1.80 (m, 11 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.96-2.08 (m, 1 H), 2.93-2.27 (m, 1 H), 2.53 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.16-3.25 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.51 (t, 1 H); LRMS (ES negative); 789 [2M-H]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl); HPLC (column: ChiralPak AS (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid
30 (95/5/0.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: UV @ 220 nm; Sample concentration: 1.0 mg/ml

prepared in mobile phase) Retention Time: minor enantiomer 11.4 min (5.7%), major enantiomer 14.3 min (94.3%).

Preparation of Mono-hydrate of the sodium salt of 6-A:

5 To the sodium salt of 6-A (200 mg) was added to 1 ml of a 3.9% water in isopropanol solution. The resulting slurry was stirred for 12 days whereupon it was isolated by filtration. The product gave the following PXRD pattern listed in Table 5 below.

TABLE 5

Angle 2-Theta °	Intensity %	Angle 2-Theta °	Intensity %	Angle 2-Theta °	Intensity %	Angle 2-Theta °	Intensity %
3.552	30.8	17.708	13.5	22.881	35	30.672	15
7.154	8	17.93	29	23.141	23.2	30.952	17.5
9.526	3.1	18.313	12	23.478	15.1	31.437	15.7
10.359	15.7	18.545	23.9	24.088	13.9	31.788	13.9
10.608	14.3	18.811	14	24.313	12.6	32.114	24.6
11.03	5	19.7	34.2	24.588	22.7	32.998	13.3
12.369	3.7	19.978	100	25.013	25.8	33.375	18.8
12.939	13.2	20.273	90.8	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.266	14.4
13.835	14.2	20.829	29.4	27.107	18.2	35.705	15.7
14.345	37.9	20.926	28.4	27.395	30.6	35.989	14.1
14.887	16	21.443	52.7	27.869	19.2	36.514	18.7
15.16	16.8	21.611	41.6	28.716	21	38.151	14.6
16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.925	17
16.813	6.9	22.174	24.3	28.989	27.2	39.091	19
17.203	22.1	22.472	47.1	30.232	13.4	39.961	13
17.408	32.7						

10 Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a Perkin Elmer DSC-7 instrument fitted with an automatic sample changer. Approximately 3mg of the sample was accurately weighed into a 50 microlitre aluminium pan and crimp sealed with a perforated lid. The samples were heated at
15 20°C/minute over the range 40°C to 300°C with a nitrogen gas purge. Dehydration events occurred at between 50 and 150°C and a main melt between 212 and 225 °C. The skilled person will appreciate that the melting point may vary outside this range as a result of sample impurity.

82
83

Anhydrous salt:

The sodium salt of compound 6-A gave the following PXRD pattern listed in Table 6 below.

TABLE 6

Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %
5.463	12.2	17.714	95.6	22.735	30	28.926	23.8
6.654	100	18.083	31.7	23.36	56.5	29.802	23.5
7.548	66	18.64	28.8	24.128	31.9	30.454	30.7
9.336	31.3	18.902	82.4	24.388	45.2	30.885	29.2
10.953	9.7	19.698	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.9	20.408	33.9	25.298	26.7	32.66	16.8
12.56	10.9	20.502	31.8	25.579	20.4	34.027	23.1
13.287	22.9	20.683	45.4	26.718	17.6	34.494	17.6
15.125	33.8	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	92.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.403	17.2	21.898	66.2	27.737	20.2	38.704	21.2
17.024	82.2	22.274	36.6	28.58	27.1	39.961	18.7

5

BIOLOGICAL ASSAYS

The utility of the compounds of the present invention in the practice of the instant invention can be evidenced by activity in at least one of the protocols described hereinbelow.

10

5HT_{2c} Binding Procedure

Affinity of compounds at the serotonin 5HT_{2c} binding site is determined by competition binding in Swiss 3T3 mouse cells (available from the American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA) transfected with the human 5HT_{2c} receptor against 3H-5HT. The method is adapted from Roth et al., *J. of Pharm. And Exp. Therap.*, 260(3), 1362-1365 (1992). Cells are grown in DMEM high glucose medium, harvested, homogenized, centrifuged, and resuspended in 50 mM Tris-HCL. They are incubated at 37°C for 15 minutes, centrifuged, and then resuspended into assay buffer (50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl₂, 0.1% ascorbic acid, and 100 µM pargyline at pH 7.7) at 100 volumes per gram. Assay tubes contain 25 µL of 10 nM ³H-5HT (1 nM final conc.), and 25 µL of vehicle (assay buffer), blank (10 µM

15
20

mianserin), or test compound (10X final volume). 200 μ l of tissue homogenate is added to each tube, vortexed, and incubated for 30 minutes at 37°C. Samples are then rapidly filtered under vacuum with a Skatron™ cell harvester (available from Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) using GF/B filters presoaked in 0.5% polyethyleneimine (PEI), and washed with 2X 5 mL cold 50 mM Tris-HCl. Filter mats are removed and counted in a Wallac Betaplate counter (available from PerkinElmer Life Sciences, Gaithersburg, MD). Percent inhibition of specific binding by test compounds is used to calculate the K_i , or extrapolate concentration of test compound necessary to inhibit one-half of the total specific binding for each compound.

The following compounds from the Examples above demonstrated a K_i value for 5HT_{2c} binding in the range of 0.2 nM to 238 nM:

Example Nos. 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-V, 1-W, 1-X, 1-Y, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-DD, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-CC, 1-OO, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-ZZ, 1-AB, 1-AC, 1-AD, 1-AE, 1-AJ, 1-AK, 1-AL, 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-C, 3-D, 4-A, 4-B, 4-D and 5-A. Example Nos. 1-NN, 5-B and 5-C demonstrated K_i values greater than 500 nM and the remaining compounds were not determined.

5HT_{2A} Binding Procedure

Affinity of compounds at the serotonin 5HT_{2A} binding site is determined by competition binding in NIH 3T3 mouse cells transfected with the rat 5HT_{2A} receptor using 125I-DOI. The method was adapted from Leonhardt et al., *Molecular Pharmacology*, 42, 328-335 (1992). Frozen cell paste is homogenized in 50 mM tris-HCl buffer pH 7.4 containing 2 mM MgCl₂ using a Polytron and centrifuged at 45000xg for ten minutes. The resulting pellet is resuspended in fresh ice-cold 50 mM tris-HCl buffer pH 7.4 containing 2 mM MgCl₂ using a Polytron™ and centrifuged again at 45000xg

85

for ten minutes. The final pellet is resuspended in 50 mM tris-HCl buffer pH 7.4 containing 2 mM $MgCl_2$ at a concentration of 5 mg/mL. Wells in a 96 well plate contain 25 μ L of 0.7 nM ^{125}I -DOI (70 pM final conc.), and 25 μ L of vehicle (assay buffer), blank (10 μ M cinanserin), or test compound (10X final volume). 200 μ L of tissue homogenate is added to each well and incubated for 15 minutes at 37°C on a shaker. Samples are then rapidly filtered under vacuum with a cell harvester (Skatron™) using GF/B filters presoaked in 0.5% polyethyleneimine (PEI), and washed with 2X 5 mL cold 50 mM tris-HCl. Filter mats are removed, dried and counted in a Wallac Betaplate counter. Concentration-response curves of the % inhibition of specific binding and log concentration by test compounds was used to determine the IC_{50} for each compound and the K_i value calculated based on the Cheng-Prusof equation ($K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_d))$), where L is the concentration of the radioligand used in the binding assay and the K_d is based on previous saturation studies with the radioligand.

The following compounds from the Examples above demonstrated a K_i value for $5HT_{2A}$ binding in the range of 0.5 nM to 625 nM:

Example Nos. 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-CC, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK 1-LL, 1-MM, 1-OO, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-AJ, 1-AK, 1-AL. 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-D, and 4-D. Example Nos. 1-NN and 1-UU demonstrated no binding activity and the remaining compounds were not determined.

Functional assay

Swiss 3T3 cells expressing r-5HT_{2C}, r-5HT_{2A}, h-5HT_{2C} or h-5HT_{2A} receptors are seeded at a density of 12,500 cells / well in 384 well black/clear collagen-coated plates. Forty eight (48) hrs later the cells are loaded with the calcium sensitive dye, Fluo 4-AM (4 μ M dissolved in DMSO containing pluronic acid) in serum free DMEM in the presence of probenidol (2.5 mM) for 75 minutes at 37°C in a CO₂ incubator. Unincorporated dye is

5x
26

removed by washing 3 times with a HEPES-buffered saline containing probenidol (2.5 mM) using a Skatron™ cell washer (final volume 30μL).

Plates are added to a fluorometric imaging plate reader (FLIPR 384 available from Molecular Devices Corporation) individually and fluorescence measurements are taken every 2 seconds over an 85 seconds period. Test compound additions are made simultaneously to all 384 wells after 20 seconds of baseline recording. Concentration-response curves are generated using Graphpad Prism™ (available from GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) and agonist efficacies are generated as % of the response to 10 μM 5-HT (considered as 100%). Estimation of antagonist potencies (functional K_is) are generated by measuring inhibition of the test compound response to 5-HT (10 nM for 5-HT_{2C} and 50 nM for 5-HT_{2A}) and applying the Cheng Prusoff equation.

The functional data for the compounds listed in the Examples above utilizing the 5-HT_{2C} expressed NIH 3T3 cells is summarized below.

Example Nos. 1-A through 1-AL, 2-A through 2-L, 3-A through 3-D, 4-A through 4-D, and 5-A through 5-C acted as partial agonist having an EC₅₀ value in a range of 0.016 μM to 7.0 μM for the 5-HT_{2C} expressed cells with the exception of: (i) Example Nos. 1-PP and 2-F which acted as full antagonists, (ii) Example Nos. 2-D, 2-H, 1-NN and 1-QQ which demonstrated no 5-HT_{2C} functional activity at 10 μM and (iii) Example No. 1-ZZ which were not determined.

The functional data for the compounds listed in the Examples above utilizing the 5-HT_{2A} expressed NIH 3T3 cells is summarized below.

Example Nos. 1-A through 1-AL, 2-A through 2-L, 3-A through 3-D, 4-A through 4-D and 5-A through 5-C acted as partial agonist having an EC₅₀ value in a range of 0.16 μM to 7.6 μM with the exception of: (i) Example Nos. 1-S, 1-U, 1-Y, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-PP, 1-SS, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-AC, 1-AI, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 3-D, 4-A, 4-B, 4-C, 4-D, 5-A, 5-B, and 5-C which acted as full antagonists; (ii) Example Nos. 1-D, 1-F, 1-AG, 1-AK, 1-AL, 1-NN, and 1-QQ which demonstrated no

87

functional activity at 10 μ M; and (iii) Example 1-ZZ which was not determined.

Example No. 1-NN demonstrated no functional activity with either the 5-HT_{2a} or the 5-HT_{2c} expressed cells. Although the cis-isomer (Compound 1-NN) is not active, it does not necessarily suggest that the trans-isomer would not demonstrate functional activities.

Spontaneous Food Intake

Wistar rats are administered test compound either orally or subcutaneously in a 30% β -cyclodextrin vehicle 30 minutes prior to the onset of the dark cycle. Food intake is monitored using a computerized system that monitors the intake of individual animals. Food intake is monitored for at least 16 hours after administration of the test compound.

Sexual Dysfunction

EXAMPLE A –Treatment of MED

Compounds of the present invention can be screened for effect of penile intracavernosal pressure (ICP) in the conscious male rat according to the methods described herein.

ICP Protocol: Intra cavernosal pressure (ICP) can be measured in the conscious rat by means of telemetric recording. A catheter is surgically implanted into the corpus cavernosum. The end of the catheter is linked to a device, which senses, processes, and transmits information digitally from within the animal. A receiver converts the radio-frequency signal from the implant to a digital pulse stream that is readable by a data collection system. The PC-based system collects telemetred data from the animal.

Surgery:- Induce and maintain general anaesthesia using 5% Isoflurane® in a carrier gas of 0.5 L/min oxygen and 1L/min nitrous oxide to induce anaesthesia, reducing to 2% Isoflurane for maintenance anaesthesia. Administer 5mg/kg sub cutaneously (s.c.) Carprofen (Rimadyl® Large Animal Injection, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) at induction of anaesthesia, at end

of day of surgery and on the morning of first day post-surgery to minimise pain and discomfort.

- Implantation of corpus cavernosal probe:-** Shave the skin of the ventral abdomen and extend to include the area around the penis and ventral scrotum. Clean and disinfect the shaved area. Place the rat in dorsal recumbency. Make a mid-line incision from the external base of the penis, running caudally for approximately 2 cm. Locate and expose the internal structure of the penis and identify the corpus cavernosum. Make a mid-line laparotomy, approximately 4 cm in length to access the abdominal cavity. Pierce the abdominal wall *via* the caudal incision with a suitable trocar and cannula, taking care not to damage any internal organs. Place the implant body in the abdominal cavity with the catheter orientated caudally and pass the catheter tip through the body wall *via* the preplaced cannula. Implant used is model TA11PA-C40, 8mm catheter, with modified 3 mm tip (Data Sciences International Inc.). Secure the implant body to the abdominal wall using non-absorbable sutures and partially close the abdominal incision. Reflect the tip of the penis cranially and retract the caudal incision to optimise the surgical field. Carefully isolate approximately 10mm of the internal structure of the penis from the surrounding tissue. Carefully reflect the corpus spongiosum to one side to give access to the corpus cavernosum. Access the corpus cavernosum using a modified over-the-needle catheter to puncture the tunica. Introduce the catheter tip *via* the preplaced catheter and advance until fully inserted. Carefully remove the access catheter and apply a suitable tissue adhesive to the insertion site. Observe for leakage. Close the subcutaneous fat layer in the caudal incision before closing with an appropriate absorbable suture. Instil approximately 5 ml of warm saline through the abdominal incision and complete closure of the mid-line incision. Close the skin incision with an appropriate absorbable suture.

- Postoperative care:-** Measure food and water intake and monitor bodyweight daily for at least 7 days post surgery, then 2-3 times weekly.

89

- Give Lectade® (Pfizer Animal Health) in drinking water for 3 days post surgery. House rats singly, and transfer to reverse light/ dark conditions 5 days post surgery. Named Veterinary Surgeon (or Deputy) to issue a certificate of fitness to continue 2 days post surgery. Start using rats experimentally 7 days post surgery.

Experimental Procedure:- Perform experiment in room with reverse light/dark conditions. On day of experiment, place rat in home cage on receiver pad (PhysioTel® Model RPC-1, Data Sciences International Inc.) and leave to acclimatise for approximately one hour. Ensure that the rat has food and water *ad lib*. Take baseline reading of Intra cavernosal pressure (ICP) for approximately 5 minutes. Transfer the data via a floppy disk to an Excel spreadsheet. Inject the rat with compound subcutaneously or via the jugular vein catheter (JVC). If using the JVC, flush through with sterile saline after dosing and seal with a saline / glucose lock solution. The interval between administration of compound and ICP measurement will vary with the compound to be tested. An interval of 30-60 min post s.c. injection is a good guide. The test compounds were dissolved in 50% β -cyclodextrin in saline. They were administered at a dose of 5-10mg/kg subcutaneously (s.c.). Apomorphine hydrochloride hemihydrate (Sigma A-4393) at 60 μ g/kg s.c. was used as a positive control as it has pro-erectile properties. Record ICP over a 15 minute period, starting at 30 minutes post injection i.e. from 30 to 35 minutes and repeat for two further 15 minute periods commencing at 60 minutes post injection and 120 minutes post injection respectively. Record ICP for 15 minutes. A signal from the receiver pad feeds through to the Data Exchange Matrix® and hence to the software (Dataquest ART® acquisition system, Data Sciences International Inc.). Transfer the data via a floppy disk to an Excel spreadsheet for analysis.

EXAMPLE B - Compounds of Formula (I) in combination with PDE5I for treatment of MED

The effects of concomitant administration of a compound of the present invention in combination with a PDE5 inhibitor on the penile
5 intracavernosal pressure (ICP) in an anaesthetised rabbit model of erection can be measured according to the following protocol.

Experimental Protocol

Male New Zealand rabbits (~2.5kg) are pre-medicated with a combination of Medetomidine (Domitor®) 0.5ml/kg intramuscularly (i.m.), and
10 Ketamine (Vetalar®) 0.25ml/kg i.m. whilst maintaining oxygen intake via a face mask. The rabbits are tracheotomised using a Portex™ uncuffed endotracheal tube 3 ID (internal diameter), connected to ventilator and maintained at a ventilation rate of 30-40 breaths per minute, with an approximate tidal volume of 18-20 ml, and a maximum airway pressure of 10
15 cm H₂O. Anaesthesia was then switched to Isoflurane® and ventilation continued with O₂ at 2 litres/min. The right marginal ear vein was cannulated using a 23G or 24G catheter, and Lactated Ringer solution perfused at 0.5ml/min. The rabbit was maintained at 3% Isoflurane during invasive surgery, dropping to 2% for maintenance anaesthesia. The left jugular vein
20 was exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter (17 gauge / 17G) for the infusion of drugs and the test compounds.

The left groin area of the rabbit was shaved and a vertical incision was made approximately 5cm in length along the thigh. The femoral vein and artery were exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter
25 (17G) for the infusion of drugs and compounds. Cannulation was repeated for the femoral artery, inserting the catheter to a depth of 10cm to ensure that the catheter reached the abdominal aorta. This arterial catheter was linked to a Gould system to record blood pressure. Samples for blood gas analysis were also taken via the arterial catheter. Systolic and diastolic
30 pressures were measured, and the mean arterial pressure calculated using the formula (diastolic x2 + systolic) +3. Heart rate was measured via the

9/10

pulse oxymeter and Po-ne-mah data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

A ventral midline incision was made into the abdominal cavity. The incision was about 5cm in length just above the pubis. The fat and muscle
5 was bluntly dissected away to reveal the hypogastric nerve which runs down the body cavity. It was essential to keep close to the side curve of the pubis wall in order to avoid damaging the femoral vein and artery which lie above the pubis. The sciatic and pelvic nerves lie deeper and were located after further dissection on the dorsal side of the rabbit. Once the sciatic nerve is
10 identified, the pelvic nerve was easily located. The term pelvic nerve is loosely applied; anatomy books on the subject fail to identify the nerves in sufficient detail. However, stimulation of the nerve causes an increase in intracavernosal pressure and cavernosal blood flow, and innervation of the pelvic region. The pelvic nerve was freed away from surrounding tissue and
15 a Harvard bipolar stimulating electrode was placed around the nerve. The nerve was slightly lifted to give some tension, then the electrode was secured in position. Approximately 1ml of light paraffin oil was placed around the nerve and electrode. This acts as a protective lubricant to the nerve and prevents blood contamination of the electrode. The electrode was
20 connected to a Grass S88 Stimulator. The pelvic nerve was stimulated using the following parameters:- 5V, pulse width 0.5ms, duration of stimulus 20 seconds with a frequency of 16Hz. Reproducible responses were obtained when the nerve was stimulated every 15-20 minutes. Several stimulations using the above parameters were performed to establish a
25 mean control response. The compound(s) to be tested were infused, via the jugular vein, using a Harvard 22 infusion pump allowing a continuous 15 minute stimulation cycle. The skin and connective tissue around the penis was removed to expose the penis. A catheter set (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1.1 x 48mm) was inserted through the tunica albuginea into
30 the left corpus cavernosal space and the needle removed, leaving a flexible catheter. This catheter was linked via a pressure transducer (Ohmeda 5299-

04) to a Gould system to record intracavernosal pressure (ICP). Once an intracavernosal pressure was established, the catheter was sealed in place using Vetbond (tissue adhesive, 3M). Heart rate was measured via the pulse oxymeter and Po-ne-mah data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Intracavernosal blood flow was recorded either as numbers directly from the Flowmeter using Po-ne-mah data acquisition software (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), or indirectly from Gould chart recorder trace. Calibration was set at the beginning of the experiment (0-125 ml/min/100g tissue).

All data are reported as mean $\pm$ s.e.m. (standard error of the mean). Significant changes were identified using Student's t-tests. The test compounds were dissolved in 50% β -cyclodextrin in saline. They were administered at a dose of 5-10mg/kg subcutaneously (s.c.).

Using the protocol described hereinbefore beneficial effects on ICP can be demonstrated for the concomitant administration of a compound of the present invention (5 -10 mg/kg s.c.) and a selective inhibitor of PDE5 (3-ethyl-5-[5-[4-ethylpiperzino)sulphonyl-2-propoxyphenyl]-2-(2-pyridylmethyl)-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (as described in WO98/491066) (1mg/kg i.v.(intravenously)). These studies suggest that there are a number of clinical benefits of concomitant administration of a PDE5 inhibitor and a compound of formula (I). Such benefits include increased efficacy and opportunities to treat MED subgroups that do not respond to other MED mono-therapies.

25

EXAMPLE C – Treatment of FSAD

Serotonin 5HT_{2C} receptor agonists potentiate pelvic nerve-stimulated increases in female genital blood flow in the anaesthetised rabbit model of sexual arousal.

The normal sexual arousal response consists of a number of physiological responses that are observed during sexual excitement. These

changes such as vaginal, labial and clitoral engorgement result from increases in genital blood flow. Engorgement leads to increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance (relaxation of vaginal smooth muscle) and increases in vaginal and clitoral sensitivity.

5 Female sexual arousal disorder (FSAD) is a highly prevalent sexual disorder affecting up to 40% of pre-, peri- and postmenopausal ($\pm$ HRT) women. The primary consequence of FSAD is reduced genital engorgement or swelling which manifests itself as a lack of vaginal lubrication and a lack of pleasurable genital sensation. Secondary consequences include reduced
10 sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving orgasm. The most common cause of FSAD is decreased genital blood flow resulting in reduced vaginal, labial and clitoral engorgement (Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T. *et al.* (1999a). Double blind placebo controlled study with crossover to assess effect of sildenafil on physiological parameters of the
15 female sexual response. *J. Urol.*, 161, 805; Goldstein, I. & Berman, J.R. (1998). Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90; Park, K., Goldstein, I., Andry, C., *et al.* (1997). Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int. J. Impotence Res.*, 9, 27-37; Werbin, T.,
20 Salimpour, P., Berman, L., *et al.* (1999). Effect of sexual stimulation and age on genital blood flow in women with sexual stimulation. *J. Urol.*, 161, 688).

As explained herein, the present invention provides a means for restoring or potentiating the normal sexual arousal response in women
25 suffering from FSAD, by enhancing genital blood flow.

Method

Female New Zealand rabbits (~2.5kg) were pre-medicated with a combination of Medetomidine (Domitor®) 0.5ml/kg intramuscularly (i.m.), and Ketamine (Vetalar®) 0.25ml/kg i.m. whilst maintaining oxygen intake via
30 a face mask. The rabbits were tracheotomised using a Portex™ uncuffed endotracheal tube 3 ID (internal diameter), connected to ventilator and

94

maintained at a ventilation rate of 30–40 breaths per minute, with an approximate tidal volume of 18–20 ml, and a maximum airway pressure of 10 cm H₂O. Anaesthesia was then switched to Isoflurane® and ventilation continued with O₂ at 2 l/min. The right marginal ear vein was cannulated using a 23G or 24G catheter, and Lactated Ringer solution perfused at 0.5 ml/min. The rabbit was maintained at 3% Isoflurane® during invasive surgery, dropping to 2% for maintenance anaesthesia.

The left groin area of the rabbit was shaved and a vertical incision was made approximately 5cm in length along the thigh. The femoral vein and artery were exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter (17G) for the infusion of drugs and compounds. Cannulation was repeated for the femoral artery, inserting the catheter to a depth of 10cm to ensure that the catheter reached the abdominal aorta. This arterial catheter was linked to a Gould system to record blood pressure. Samples for blood gas analysis were also taken via the arterial catheter. Systolic and diastolic pressures were measured, and the mean arterial pressure calculated using the formula (diastolic x2 + systolic) +3. Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

A ventral midline incision was made into the abdominal cavity. The incision was about 5cm in length just above the pubis. The fat and muscle was bluntly dissected away to reveal the hypogastric nerve which runs down the body cavity. It was essential to keep close to the side curve of the pubis wall in order to avoid damaging the femoral vein and artery, which lie above the pubis. The sciatic and pelvic nerves lie deeper and were located after further dissection on the dorsal side of the rabbit. Once the sciatic nerve is identified, the pelvic nerve was easily located. The term *pelvic nerve* is loosely applied; anatomy books on the subject fail to identify the nerves in sufficient detail. However, stimulation of the nerve causes an increase in vaginal and clitoral blood flow, and innervation of the pelvic region. The pelvic nerve was freed away from surrounding tissue and a *Harvard* bipolar

stimulating electrode was placed around the nerve. The nerve was slightly lifted to give some tension, then the electrode was secured in position. Approximately 1ml of light paraffin oil was placed around the nerve and electrode. This acts as a protective lubricant to the nerve and prevents blood contamination of the electrode. The electrode was connected to a *Grass* S88 Stimulator. The pelvic nerve was stimulated using the following parameters:- 5V, pulse width 0.5ms, duration of stimulus 10 seconds and a frequency range of 2 to 16Hz. Reproducible responses were obtained when the nerve was stimulated every 15-20 minutes. A frequency response curve was determined at the start of each experiment in order to determine the optimum frequency to use as a sub-maximal response, normally 4Hz. A ventral midline incision was made, at the caudal end of the pubis, to expose the pubic area. Connective tissue was removed to expose the tunica of the clitoris, ensuring that the wall was free from small blood vessels. The external vaginal wall was also exposed by removing any connective tissue. One laser Doppler flow probe was inserted 3cm into the vagina, so that half the probe shaft was still visible. A second probe was positioned so that it lay just above the external clitoral wall. The position of these probes was then adjusted until a signal was obtained. A second probe was placed just above the surface of a blood vessel on the external vaginal wall. Both probes were clamped in position.

Test Compounds:

8,9-dichloro-2,3,4,4a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-one, which corresponds to Compound 75 of Chaki and Nakazato - Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11(11):1677-1692 (see Section 3.9 – 5HT_{2c} on page 1687 and Figure 7 on page 1686), or Compound (6) of Isaac - Drugs of the Future (2001), 26(4):383-393 (see Figure 2 on page 385).

8,9-dichloro-2,3,4,4a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-one was dissolved in 50% β -cyclodextrin in saline. It was administered at a dose of 5mg/kg subcutaneously (s.c.).

AS
96

Data recordal

Vaginal and clitoral blood flow was recorded either as numbers directly from the Flowmeter using *Po-ne-mah* data acquisition software (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), or indirectly from Gould chart recorder trace. Calibration was set at the beginning of the experiment (0-125ml/min/100g tissue). All data are reported as mean $\pm$ standard error of the mean (s.e.m.). Significant changes were identified using Student's t-tests.

Results

The serotonin 5HT_{2C} receptor agonist (8,9-dichloro-2,3,4,4a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-one; 5mg/kg s.c.) acts as a potent enhancer of pelvic-nerve stimulated (PNS) increases in vaginal and clitoral blood flow in the anaesthetised rabbit (see Table 8 below). The potentiation was significant 30mins after s.c. dosing and remained elevated for circa 1hr. The 5HT_{2c} agonist had no effect on basal genital blood flow in the absence of PNS (see Table 8 below). This reinforces our view that a 5HT_{2c} receptor agonist will enhance the arousal response by potentiating the mechanism(s) that control sexual arousal/genital blood flow, thereby treating FSAD, and will not induce arousal in the absence of sexual stimulation. Since these agents also enhance clitoral blood flow it is likely that they will be effective in the treatment of orgasmic disorders.

Table 8 below illustrates that 8,9-dichloro-2,3,4,4a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-one (5mg/kg s.c.) potentiates pelvic nerve stimulated increases in genital blood flow circa 35% after subcutaneous administration in the anaesthetised rabbit model of sexual arousal.

97

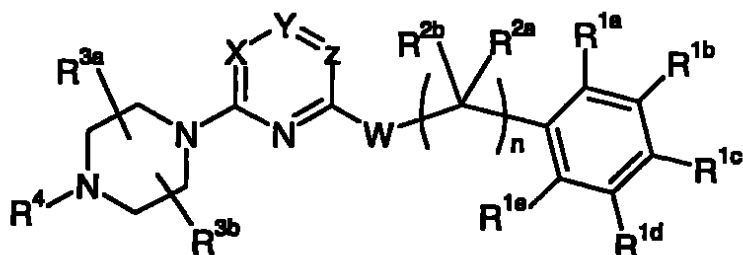
TABLE 8

Time after injection of Compound 8,9-dichloro- 2,3,4,4a-tetrahydro-1H- pyrazino[1,2- a]quinoxalin-5(6H)-one (min)	Unstimulated vaginal blood flow (Laser Doppler units)	Pelvic nerve stimulated increases in vaginal blood flow (Laser Doppler units)	Compound- induced potentiation of stimulated vaginal blood flow
Pre dose	148+/-6	241+/-10	-
15	185	292	21
30	162	325	34
45	150	295	22
60	127	325	34
75	137	252	4
90	132	247	2

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (IA)



(IA)

wherein

X and Y are CR and Z is N , or X is N and Y and Z are CR , where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C_1-C_4) alkyl, amino, or (C_1-C_4) alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C_1-C_4) alkylamino, or acetylamino;

at least one of R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , and R^{1e} is independently selected from the group consisting of halogen, nitro, amino, cyano, $-C(O)NH_2$, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, and halo-substituted (C_1-C_4) alkoxy, or R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

R^{1e} is hydrogen;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, partially or fully saturated (C_3-C_6) cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, or (C_1-C_4) alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C_1-C_4) alkoxy;

R^4 is hydrogen, hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C_1-C_4) alkylcarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy-carbonyl, (C_3-C_4) alkenyl, or an amino-protecting group;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

5

2. The compound of Claim 1 wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, or (C₁-C₄)alkyl;

10

(i) R^{1a} is halogen, (C₁-C₄)alkyl, trifluoromethyl, methoxy, or trifluoromethoxy, and R^{1b}, R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

(ii) R^{1b} is halogen, methyl, or methoxy and R^{1a}, R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

(iii) R^{1a} and R^{1b} are each independently halogen or methyl and R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

15

(iv) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen,

(v) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b}, and R^{1e} are each hydrogen,

20

(vi) R^{1a} and R^{1e} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1d} are each hydrogen, or

(vii) R^{1a}, R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1e} is hydrogen;

W is oxy or amino;

n is 1 or 2;

25

R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen or (C₁-C₂)alkyl; and

R⁴ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;

30

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

3. The compound of Claim 1 wherein

Z is N;

X is CH;

5 Y is CR, where R is hydrogen or methyl;

(i) R^{1a} is halogen, (C₁-C₄)alkyl, trifluoromethyl, methoxy, or trifluoromethoxy, and R^{1b} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

(ii) R^{1b} is halogen, methyl or methoxy and R^{1a} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

10 (iii) R^{1a} and R^{1b} are each independently halogen or methyl and R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,

(iv) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen,

15 (v) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1e} are each hydrogen,

(vi) R^{1a} and R^{1e} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1d} are each hydrogen, or

(vii) R^{1a} , R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1e} is hydrogen;

20 W is oxy or amino;

n is 1;

R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen; and

R^{3a} is hydrogen, (2R)-methyl, or (2R)-ethyl; and

R^{3b} is hydrogen; and

25 R^4 is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

30

101

4. The compound of Claim 1 wherein

X is N;

Y is CR, where R is hydrogen or methyl;

Z is CH;

- 5 (i) R^{1a} is halogen, (C₁-C₄)alkyl, trifluoromethyl, methoxy or trifluoromethoxy and R^{1b} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen;
- (ii) R^{1b} is halogen or methoxy and R^{1a} , R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen,
- (iii) R^{1b} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1a} and R^{1e} are each hydrogen, or
- 10 (iv) R^{1a} and R^{1d} are each independently halogen or methyl and R^{1b} and R^{1e} are each hydrogen;

W is amino;

n is 1;

15 R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen;

R^{3a} is hydrogen, (2R)-methyl, or (2R)-ethyl; and

R^{3b} is hydrogen; and

R^4 is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;

20 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

25 5. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of

2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
30 2-(3-methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,

101
102

(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
5 2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
10 2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
15 2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine;
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or
said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide,
20 said prodrug, or said salt.

6. The compound of Claim 1 selected from the group consisting
of
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
25 2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
30 2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,

2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine;

- 5 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

- 10 7. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of

2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

- 15 2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine, hydrochloride;

(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, hydrochloride;

(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, hydrochloride;

(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine, hydrochloride;

- 20 (3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine, fumarate;

2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride;

- 25 and

2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, hydrochloride.

8. A pharmaceutical composition comprising

- (1) a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7; a nitrogen oxide thereof,
30 a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a

104

solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt; and

(2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier

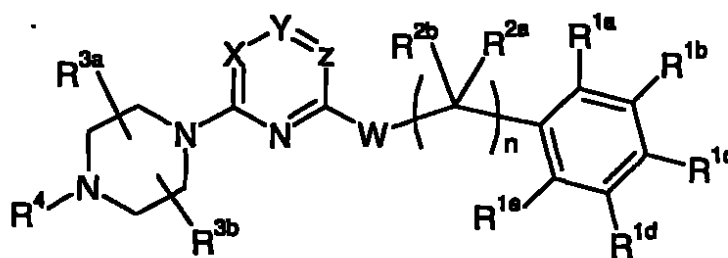
5 9. The pharmaceutical composition of Claim 10 further comprising at least one other pharmaceutical agent.

10 10. The pharmaceutical composition of Claim 11 wherein said at least one other pharmaceutical agent is an anti-obesity agent.

15 11. The pharmaceutical composition of Claim 10 wherein said anti-obesity agent is selected from the group consisting of an apo-B/MTP inhibitor, an MCR-4 agonist, a CCK-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a β_3 adrenergic receptor agonist, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid 1 receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, a human agouti-related protein, a ghrelin receptor antagonist, a histamine 3 receptor antagonist or reverse agonist, and a neuromedin U receptor agonist.

25 12. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of Formula (IB)

105



(IB)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R
 5 for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen,
 (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-
 10 C₄)alkoxy, R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic
 or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b}
 forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially
 or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a}
 15 forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0 or 1;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-
 C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R^4 is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with
 20 hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-
 carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
 oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen
 oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said
 25 nitrogen oxide, said prodrug, or said salt;

(2) an antiobesity agent; and

(3) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

501
106

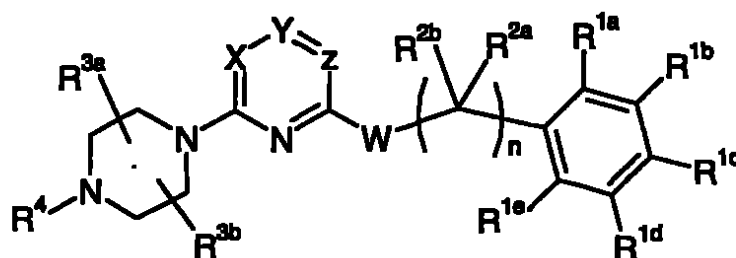
13. The pharmaceutical composition of Claim 12 wherein said anti-obesity agent is selected from the group consisting of an apo-B/MTP inhibitor, an MCR-4 agonist, a CCK-A agonist, a monoamine reuptake
5 inhibitor, a sympathomimetic agent, a β_3 adrenergic receptor agonist, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid 1 receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a neuropeptide-Y
10 antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, a human agouti-related protein, a ghrelin receptor antagonist, a histamine 3 receptor antagonist or
15 reverse agonist, and a neuromedin U receptor agonist.

14. The pharmaceutical composition of Claim 12 or 13 wherein said compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of
2-benzyloxy-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
20 2-benzyloxy-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
4-benzyloxy-2-piperazin-1-yl-pyrimidine,
benzyl-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
benzyl-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
25 2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(3-methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
30 (3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,

706
107

- (3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
 2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 5 2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
 10 2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
 2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
 2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
 4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine,
 15 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
 a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or
 said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide,
 said prodrug, or said salt.

- 20 15. A method for treating a 5-HT₂ receptor-mediated disease,
 condition, or disorder in an animal comprising the step of administering to
 said animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula of
 (IB)



4-01
108

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, -C(O)NH₂, R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated,
10 fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

15 R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

20 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

25 16. The method of Claim 15 wherein said compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

2-benzyloxy-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-benzyloxy-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
4-benzyloxy-2-piperazin-1-yl-pyrimidine,
30 benzy-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
benzy-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,

109

2-(2-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-fluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3-chloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
5 2-(3-methoxy-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
(3-chloro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
(3-chloro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(4-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine,
(3-fluoro-benzyl)-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-amine,
10 2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(2-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidine,
15 2-(2,3-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-difluoro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(2,5-dichloro-benzyloxy)-4-(2(R)-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidine,
20 2-(3,5-dichloro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine,
2-(3,5-difluoro-benzyloxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and
4-piperazin-1-yl-2-(2,3,5-trifluoro-benzyloxy)-pyrimidine,
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or
25 said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide,
said prodrug, or said salt.

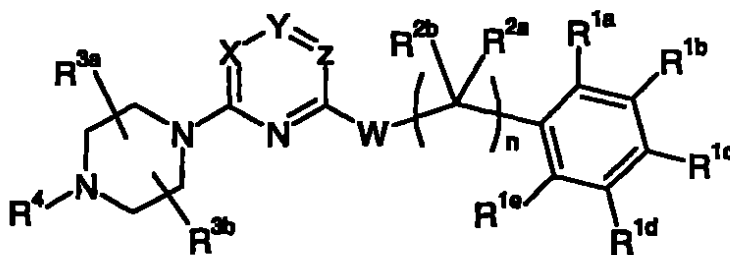
17. The method of Claim 15 or 16 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition or disorder is a 5-HT_{2b} receptor-mediated
30 disease, condition or disorder.

bat
110

18. The method of Claim 15 or 16 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition, or disorder is selected from the group consisting of weight loss, obesity, bulimia, premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, migraine, alcoholism, tobacco abuse, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia of aging, social phobia, attention deficit hyperactivity disorder, disruptive behavior disorders, impulse control disorders, borderline personality disorder, obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males, sexual dysfunction in females, anorexia nervosa, disorders of sleep, autism, seizure disorders, epilepsy, mutism, spinal cord injury, damage of the central nervous system, cardiovascular disorders, gastrointestinal disorders, diabetes insipidus, and type II diabetes.

19. A method for treating or preventing a 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition, or disorder comprising administering to an animal in need of such treatment

a) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (IB)



(IB)

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy,

821
111

halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, -C(O)NH₂, R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated, fused ring;

- 5 R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

- 10 R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

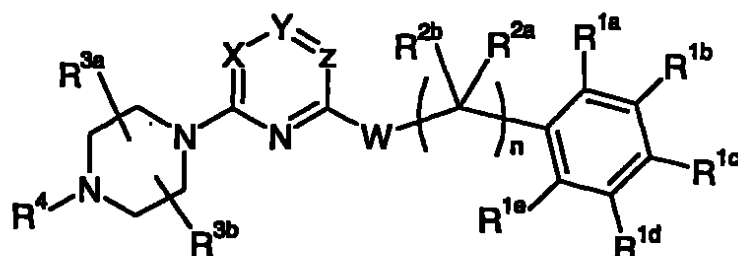
R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

- 15 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt; and

- 20 b) a therapeutically effective amount of at least one additional pharmaceutical agent selected from the group consisting of an apo-B/MTP inhibitor, an MCR-4 agonist, a CCK-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a β₃ adrenergic receptor agonist, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid 1 receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a Neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, an AGRP, a ghrelin receptor antagonist, a histamine 3 receptor antagonist or reverse agonist, and a neuromedin U receptor agonist.
- 25
- 30

112

20. A method of increasing lean meat content in an edible animal comprising the step of administering to said edible animal a lean meat increasing amount of a compound of Formula (IB)



(IB)

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

10 W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, -C(O)NH₂, R^{1a} and R^{1b} taken together form a five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a}
 15 taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated, fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially or fully saturated (C₃-C₈)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

20 n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

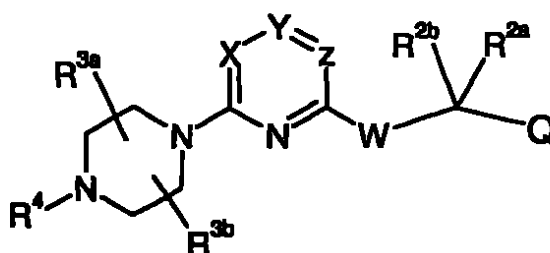
R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;
 25

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen

13

oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

21. A compound of Formula (IC)



(IC)

wherein

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

Q is a heteroaryl group selected from the group consisting of pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, furan-3-yl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, thiazol-2-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrazol-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, isoquinolin-3-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, isobenzofuran-3-yl, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2H-imidazol-2-yl, oxazol-2-yl, isoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, and 1,2,4-oxathiazol-3-yl, where said heteroaryl group is optionally substituted with one to three substituents independently selected from halo, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or partially or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

114

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

5

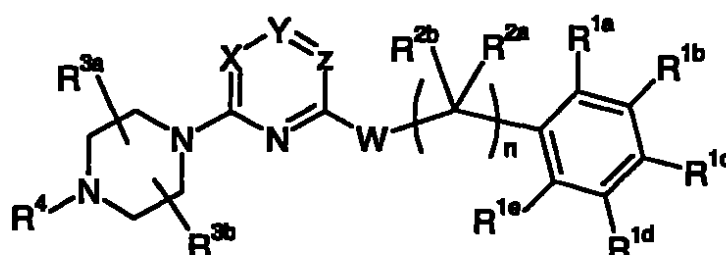
22. The compound of Claim 21 selected from the group consisting of 4-piperazin-1-yl-2-(pyridin-2-ylmethoxy)-pyrimidine, 2-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine, and 2-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine;

10

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

15

23. A method for treating female sexual dysfunction (FSD) comprising the step of administering to a female in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Formula (IB)



20

(IB)

X and Y are CR and Z is N, or X is N and Y and Z are CR, where R for each occurrence is hydrogen, halogen, (C₁-C₄)alkyl, amino, or (C₁-C₄)alkylamino;

W is oxy, thio, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or acetylamino;

25

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy, -C(O)NH₂, R^{1a} and R^{1b} taken together form a

115
+4

five- or six-membered, aromatic or partially or fully saturated fused ring, or R^{1a} taken together with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated, fused ring;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, partially
5 or fully saturated (C₃-C₆)cycloalkyl, or one of which taken together with R^{1a} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-
C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

10 R⁴ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy or cyano, (C₁-C₄)alkylcarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, or (C₃-C₄)alkenyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen
15 oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen oxide, the prodrug, or the salt.

24. A method for treating female sexual dysfunction (FSD) comprising the step of administering to a female in need thereof a
20 therapeutically effective amount of a compound of Claims 1, 2, 3, 4, 5, 21, or 22;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen
oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said
25 nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

25. The method of Claim 24 further comprising the step of administering one or more additional active agents for treating FSD.

30 26. The method of Claim 25 wherein said one or more additional active agents is selected from the group consisting of (1) as estrogen

42
116

receptor modulators, estrogen agonists, estrogen antagonists or combinations thereof; (2) testosterone replacement agent, testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), a testosterone implant, or combinations thereof; (3) estrogen, a combination of
5 estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent; (4) one or more dopaminergic agents; (5) one or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor; (6) one or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer; (7) one or more of an NEP
10 inhibitor; (8) one or more of a PDE inhibitor; and (9) one or more of a bombesin receptor antagonist or modulator.

27. The method of Claims 24, 25, or 26 wherein said FSD is female sexual arousal disorder (FSAD), female orgasmic disorder (FOD),
15 hypoactive sexual desire disorder (HSDD), or sexual pain disorder.

28. A method for treating male erectile dysfunction (MED) comprising the step of administering to a male in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claims 1, 2, 3, 4, 5, 21, or
20 22;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

25

117

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE 5-HT Y SUS USOS
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina que actúan como ligandos del receptor de 5-HT, en particular ligandos del receptor 5-HT_{2c}, y a sus usos para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la activación de los receptores 5-HT_{2c} en animales.

ANTECEDENTES

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son una clase importante de receptores acoplados a la proteína G. Se cree que la serotonina juega un papel en procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, sueño, termorregulación, humor, actividad motora, dolor, comportamientos sexual y agresivo, apetito, regulación neurodegenerativa, y ritmos biológicos. Como se esperaba, la serotonina está relacionada con estados fisiopatológicos tales como ansiedad, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos, esquizofrenia, suicidio, autismo, migraña, emesis, alcoholismo y trastornos neurodegenerativos.

Los receptores de serotonina normalmente se clasifican en siete subfamilias (de 5-HT₁ a 5-HT₇). Véase, Hoyer, D., et al., "VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine", *Pharmacol. Rev.*, 56, 157-203 (1994). Las subfamilias además se han dividido en subtipos. Por ejemplo, el receptor 5-HT₂ normalmente se divide en tres subtipos: 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} y 5-HT_{2c}. Los tres subtipos de receptores 5-HT₂ se unen a la fosfolipasa C generando dos segundos mensajeros, diacilglicerol (que activa la proteína-quinasa C) e inositol-trifosfato (que libera almacenes intracelulares de Ca²⁺). Los receptores 5-HT_{2c} tienen una densidad muy alta en el plexo coroideo, un tejido epitelial que es el sitio principal de la producción del líquido cefalorraquídeo. Véase, Sanders-Bush, E. and S.E. Mayer, "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor agonists and Antagonists", Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 11, 9th Ed., McGraw-Hill, New York, NY (1996).

Julius et al., aislaron y caracterizaron el receptor 5-HT_{2c} y más tarde describieron que ratones transgénicos que carecían del receptor 5-HT_{2c} presentaban ataques epilépticos y un trastorno de alimentación que daba como resultado un mayor consumo de alimento (véase, Patente de EE.UU. nº 4.985.352 y 5.698.766, respectivamente). Por consiguiente, los compuestos selectivos para el receptor 5-HT_{2c} pueden proporcionar terapias útiles para

118

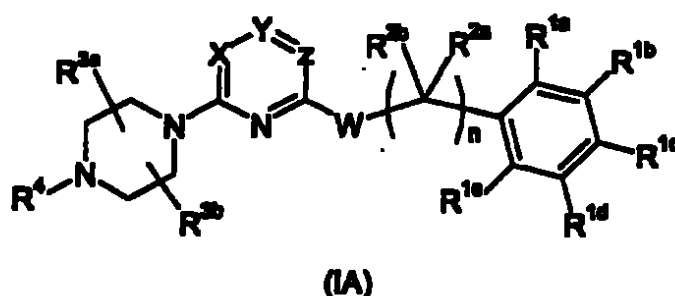
tratar ataques epilépticos y trastornos de alimentación sin los efectos secundarios típicamente asociados a la no selectividad del ligando.

Se han propuesto varios compuestos como agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{2c} para usar para tratar la obesidad y otras enfermedades relacionadas con disminución de neurotransmisión de serotonina en mamíferos. Véase, por ejemplo, documentos EP 863136 (derivados de azetidina y pirrolidina); EP 657426 (derivados de pirrol tricíclicos); EP 655440 (1-aminoetil-indoles sustituidos); EP 572863 (derivados de pirazinoindol); WO 98/030548 (compuestos de aminoalquilindazol); WO 98/56768 (derivados de pirrol y pirazol tricíclicos); WO 99/43647 (derivados de azetidina y pirrolidina); WO 99/58490 (derivados de aril-hidronaftalen-alcanamina); WO 00/12475 (derivados de indolina); WO 00/12482 (derivados de indazol); WO 00/12502 (derivado de pirroloquinolina); WO 00/12510 (derivados de pirroloindol, piridoindol y azepinoindol); WO 00/28993 (derivados de naftil-acetil-piperazina); WO 00/44737 (derivados de aminoalquilbenzofurano); y WO 00/76984 (pirazinas 2,3-disustituidas).

La no selectividad de los ligandos para los diferentes receptores de 5-HT sigue siendo un reto. Se sospecha que la no selectividad de algunos ligandos contribuye a diferentes efectos secundarios adversos tales como alucinaciones y complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, siguen siendo necesarios ligandos selectivos del receptor 5-HT_{2c}.

SUMARIO

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) que son útiles como ligandos del receptor 5-HT₂ (en particular, ligandos del receptor 5-HT_{2a} y 5-HT_{2c}).



en la que

X e Y son CR y Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;
W es oxi, tio, amino, alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;
al menos uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} se selecciona independientemente

del grupo que consta de halógeno, nitro, amino, ciano, C(O)NH₂, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático o paricial o totalmente saturado, de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

R^{1c} es hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

R⁴ es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquénil (C₃-C₄), o un grupo protector de amino;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Los compuestos preferidos de Fórmula (IA) son aquellos donde X e Y son CR, Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R es hidrógeno, cloro, flúor, o metilo;

- (i) R^{1a} es halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxil o trifluorometoxil, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- (ii) R^{1b} es halógeno, metilo, o metoxil y R^{1a}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- (iii) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- (iv) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- (v) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- (vi) R^{1a} y R^{1e} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1d} son cada uno hidrógeno, o

120

(vii) R^{1a} , R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1e} es hidrógeno;

W es oxi o amino; n es 1; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1 - C_2) (preferiblemente (2R)-metilo o (2R)-etilo); y R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4); uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

10 Cuando Z es N, entonces X preferiblemente es CH; Y es CR, donde R para cada caso es hidrógeno o metilo; (i) R^{1a} es halógeno, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, metoxi, o trifluorometoxi, y R^{1b} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (ii) R^{1b} es halógeno, metilo o metoxi, y R^{1a} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (iii) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (iv) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno; (v) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (vi) R^{1a} y R^{1e} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1d} son cada uno hidrógeno, o (vii) R^{1a} , R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo y R^{1e} es hidrógeno; W es oxi o amino; n es 1; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno; y R^{3a} es hidrógeno, (2R)-metilo o (2R)-etilo; y R^{3b} es hidrógeno; y R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4); uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

20 Cuando X es N, entonces Y preferiblemente es CR, donde R es hidrógeno o metilo; Z es CH; (i) R^{1a} es halógeno, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, y R^{1b} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (ii) R^{1b} es halógeno, metilo o metoxi, y R^{1a} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (iii) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, (iv) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno; W es amino; n es 1; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno; R^{3a} es hidrógeno, (2R)-metilo o (2R)-etilo; y R^{3b} es hidrógeno; y R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4); uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de

127-720

nitrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Entre los ejemplos no limitantes de compuestos preferidos de Fórmula (IA) se incluyen:

- 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3-metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina,

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Entre las sales preferidas se incluyen hidrocloreto de 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; hidrocloreto de 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; hidrocloreto de 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; hidrocloreto de 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina; hidrocloreto de (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina;

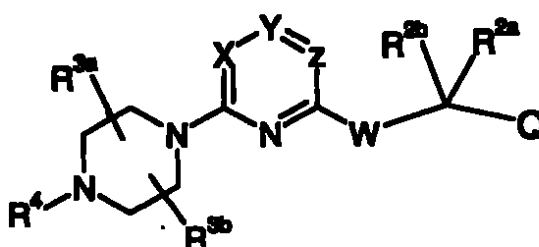
hidrocloruro de (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina; hidrocloruro de (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina; fumarato de (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina; hidrocloruro de 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; hidrocloruro de 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; hidrocloruro de 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; e hidrocloruro de 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina.

Entre los ejemplos no limitantes de los compuestos más preferidos de Fórmula (1A) se incluyen:

- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
- 4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Todavía en otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula (IC).



(IC)

en la que X e Y son CR y Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-

22
123

C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino o acetilamino;

Q es un grupo heterociclo seleccionado del grupo que consta de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5 pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, isobenzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, benzotiofen-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2H-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, y 1,2,4-oxatiazol-3-ilo, donde dicho grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con de uno a tres 10 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄);

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), 15 o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquenilo (C₃-C₄) o un grupo protector de amino;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del 20 óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Entre los ejemplos no limitantes de los compuestos preferidos de Fórmula (IC) se incluyen: 4-piperazin-1-il-2-(piridin-2-ilmetoxi)-pirimidina, 25 2-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y 2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del 30 profármaco, o de la sal.

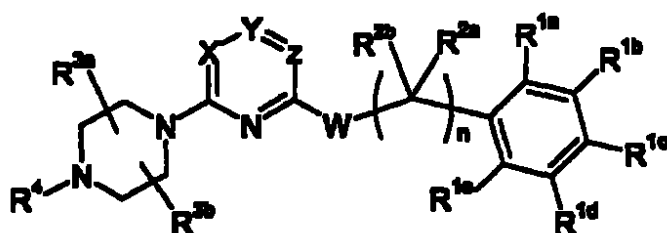
Entre los ejemplos no limitantes de compuestos más preferidos de Fórmula (1C) se incluyen 2-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina y 2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; uno de sus óxidos de 35 nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del

profármaco, o de la sal.

Algunos de los compuestos aquí descritos contienen al menos un centro quiral; por consiguiente, los expertos en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros) de los compuestos aquí ilustrados y discutidos están dentro del alcance de la presente invención. Además, las formas tautómeras de los compuestos también están dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de Fórmula (IA) o (1C), uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal, y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ (preferiblemente, 5-HT_{2c}) en un animal, que incluye la etapa de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IB)



(IB)

en la que

X e Y son CR y Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, -C(O)NH₂, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

125

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

5 n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxil, flúor, o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxil o ciano, alquil(C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, o alquienilo (C_3-C_4);

10

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal. Alternativamente, los compuestos que tienen la Fórmula (IC) anterior también se pueden usar como agente terapéutico.

15

Entre los ejemplos no limitantes de los compuestos preferidos de Fórmula (IB) se incluyen

20

- 2-benciloxi-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-benciloxi-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 4-benciloxi-2-piperazin-1-il-pirimidina,
- bencil-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- bencil-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3-metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,

25

30

35

52125
126

- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
5 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina,
10 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del
óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del
óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del
óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.
- Entre los ejemplos de los compuestos más preferidos se incluyen
- 15 2-benciloxi-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
bencil-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
bencil-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
4-benciloxi-2-piperazin-1-il-pirimidina,
2-benciloxi-4-piperazin-1-il-pirimidina,
20 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
(3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
(3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
(3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
25 (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina, y
30 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina;
uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del
óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del
óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del
35 óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar

127

combinados con otros agentes farmacéuticos, tales como inhibidores de apo-B/MTP, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-4, inhibidores de la reabsorción de monoamina, agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas de dopamina, análogos del receptor de la hormona estimulante del melanocito, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas de la hormona de concentración de melanina, leptinas, análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa, agonistas de bombesina, antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o sus análogos, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína que une urocortina, agonistas del receptor 1 tipo péptido del glucagón, factores ciliares neurotróficos, AGRP (proteínas relacionadas con agouti humano), antagonistas de receptores de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de histamina, agonistas del receptor U de neuromedina, y similares.

La terapia de combinación se puede administrar como (a) una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional antes descrito y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula (IA), (IC), o (IB) y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional antes descrito y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

Todavía en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un equipo farmacéutico para usar por un consumidor para tratar o prevenir enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT_{2c} en un animal (preferiblemente, enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT_{2c}). El equipo comprende a) una forma de dosificación adecuada que comprende un compuesto de la presente invención; y b) instrucciones que describen un método de uso de la forma de dosificación para tratar o prevenir una enfermedad, estado o trastorno mediado por el receptor 5-HT₂.

Todavía otra realización de la presente invención es un equipo farmacéutico que comprende: a) una primera forma de dosificación que comprende (i) un compuesto de la presente invención y (ii) un vehículo,

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; b) una segunda forma de dosificación que comprende (i) un agente farmacéutico adicional antes descrito, y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y c) un recipiente.

5 Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar la disfunción sexual femenina (DSF), que comprende la etapa de administrar a la mujer que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. El método puede incluir además la administración de uno o más agentes activos adicionales para tratar la DSF. Los agentes activos
10 adicionales se pueden seleccionar del grupo que consta de (1) moduladores del receptor de estrógenos, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos o sus combinaciones; (2) agentes de sustitución de testosterona, testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA), un implante de testosterona, o una de sus combinaciones; (3) estrógeno, una
15 combinación de estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o estrógeno y agente de terapia de sustitución de la hormona metil-testosterona; (4) uno o más agentes dopaminérgicos; (5) uno o más inhibidores de un NPY (neuropéptido Y); (6) uno o más moduladores o agonistas del receptor de melanocortina o potenciador de melanocortina; (7)
20 uno o más inhibidores de una NEP; (8) uno o más inhibidores de una PDE; y (9) uno o más moduladores o antagonistas del receptor de bombesina. Entre los tratamientos de DSF se incluyen trastorno de excitación sexual femenina (TESF), trastorno orgásmico femenino (TOF), trastorno por deseo sexual hipoactivo (TDSH) o trastorno de pánico sexual.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar la disfunción eréctil masculina (DEM), que comprende la etapa de administrar a un hombre que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es un método para aumentar el
30 contenido de carne magra en un animal comestible, que comprende la etapa de administrar al animal comestible una cantidad que aumenta la carne magra, de un compuesto de la presente invención o de una composición que comprende el compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a un animal comestible
35 combinados con cualquiera de los agentes farmacéuticos adicionales antes descritos.

Definiciones

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, la expresión "alquilo (C_1-C_4)" se refiere a un grupo

5 alifático monovalente lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, y otros isómeros constitucionales que contienen de 1 a 4 átomos de carbono (incluyendo estereoisómeros). El radical alcano puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un

10 "alquilo sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, clorometilo, bromometilo, y similares). Igualmente, la parte de alquilo de un grupo alcoxi, alquilamino, dialquilamino, o alquiltio, tiene el mismo significado que el alquilo antes definido y la parte de alquilo

15 sustituido con halógeno de un grupo alcoxi, alquilamino, dialquilamino o alquiltio sustituido con halógeno, tiene el mismo significado que el alquilo sustituido con halógeno antes definido.

La expresión "cicloalquilo parcial o totalmente saturado" se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados. Por

20 ejemplo, cicloalquilo (C_3-C_8) parcial o totalmente saturado incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y similares. La expresión "anillo condensado" se refiere a sistemas de anillo carbocíclico y heterocíclico parcial o totalmente saturados así como

25 aromáticos. Preferiblemente, el anillo de heterociclo contiene 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (opcionalmente oxidado a la correspondiente sulfona o sulfóxido). Entre los ejemplos no limitantes de sistemas de anillo condensados se incluyen naftaleno, indano, indeno, isoindeno, benzofurano, isobenzofurano,

30 benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, indol, 3*H*-indol, 1*H*-isoindol, indazol, indoxazina, benzoxazol, antranilo, tetralina, 2*H*-1-benzopirano, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, 2*H*-1,3-benzoxazina, 2*H*-1,4-benzoxazina, 1*H*-2,3-benzoxazina, 4*H*-2,1-benzoxazina, 2*H*-1,2-benzoxazina, 4*H*-1,4-benzoxazina, y similares.

35 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico o bicíclico aromáticos que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente

125

seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede no estar insustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes. Entre los sustituyentes preferidos se incluyen halógeno (Br, Cl, I ó F), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Entre los grupos heteroarilo adecuados se incluyen piridin-2-ilo, 5 piridin-3-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, isobenzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, benzotiofen-3-ilo, indolil-2-ilo, indolil-3-ilo, 2H-imidazolil-2-ilo, oxazolil-2-ilo, isoxazolil-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolil-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, y 1,2,4-oxatiazol-3-ilo, y 10 similares.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno de una molécula se ha sustituido por un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que sustituye el átomo de hidrógeno se indica como "sustituyente". La expresión "específicamente sustituido" prevé y permite sustituciones que 15 son comunes en la técnica. Sin embargo, los expertos en la técnica entienden que generalmente los sustituyentes se deben seleccionar de forma que no afecten de forma adversa a las características farmacológicas del compuestos o interfieran adversamente con el uso del medicamento.

La expresión "óxido de nitrógeno" o "N-óxido" se refiere a la oxidación 20 de al menos uno de los nitrógenos en el anillo de pirimidina o pirazina de los compuestos de Fórmula (IA), (IB), o (IC) (por ejemplo, mono o dióxido). Los mono-óxidos de nitrógeno pueden existir como un solo isómero de posición o una mezcla de isómeros de posición (por ejemplo, una mezcla de 1-N-óxido y 3-N-óxido de pirimidinas o una mezcla de 1-N-óxido y 4-N-óxido de pirazinas).

La expresión "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se 25 usa normalmente para bloquear o proteger una función particular mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la función amino en el compuesto. Entre los grupos protectores de 30 amino adecuados se incluyen, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). Igualmente, un "grupo protector de hidroxil" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la función hidroxil. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere 35 a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la función carboxi. Entre los grupos protectores de carboxi comunes se incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph,

131

cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase, T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

5 El término "ligando" se refiere a un compuesto que se une al receptor. Tal como se usa aquí, el ligando puede tener actividad parcial o total de agonista o antagonista.

10 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno aquí descrito.

15 El término "animal" se refiere a seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales para alimentación, animales de zoo, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animales comestibles" se refiere a animales para alimentación tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

20 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con ésta.

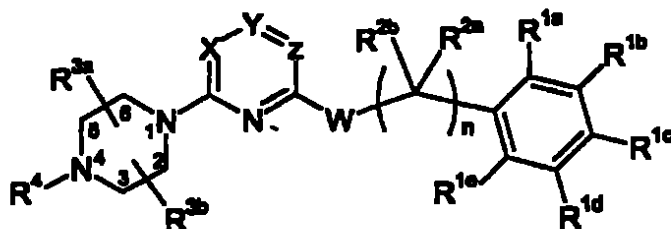
Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento", abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

25 La expresión "compuestos de la presente invención" (salvo que específicamente se indique otra cosa) se refiere a compuestos de Fórmula (IA), (IC) y (IB), sus óxidos de nitrógeno, profármacos de los compuestos o de los óxidos de nitrógeno, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, de los óxidos de nitrógeno, y/o de los profármacos, e hidratos o solvatos de los compuestos, de los óxidos de nitrógeno, de las sales y/o de los profármacos, así como, todos los estereoisómeros (incluyendo distereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, y compuestos marcados isotópicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂,

administrando compuestos de Fórmula (IB) que actúan como ligandos del receptor 5-HT₂ (preferiblemente, ligandos del receptor 5-HT_{2c} y/o 5-HT_{2a}).



(IB)

en la que

- 5 X e Y son CR y Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;
W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;
R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;
- 10 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;
n es 0, 1 ó 2 (preferiblemente 1 ó 2);
- 20 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxí, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);
R⁴ es hidrógeno, hidroxí, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxí o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alquenilo (C₃-C₄);
- 25 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco o de la sal.
- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción aquí contenida. Las materias

133

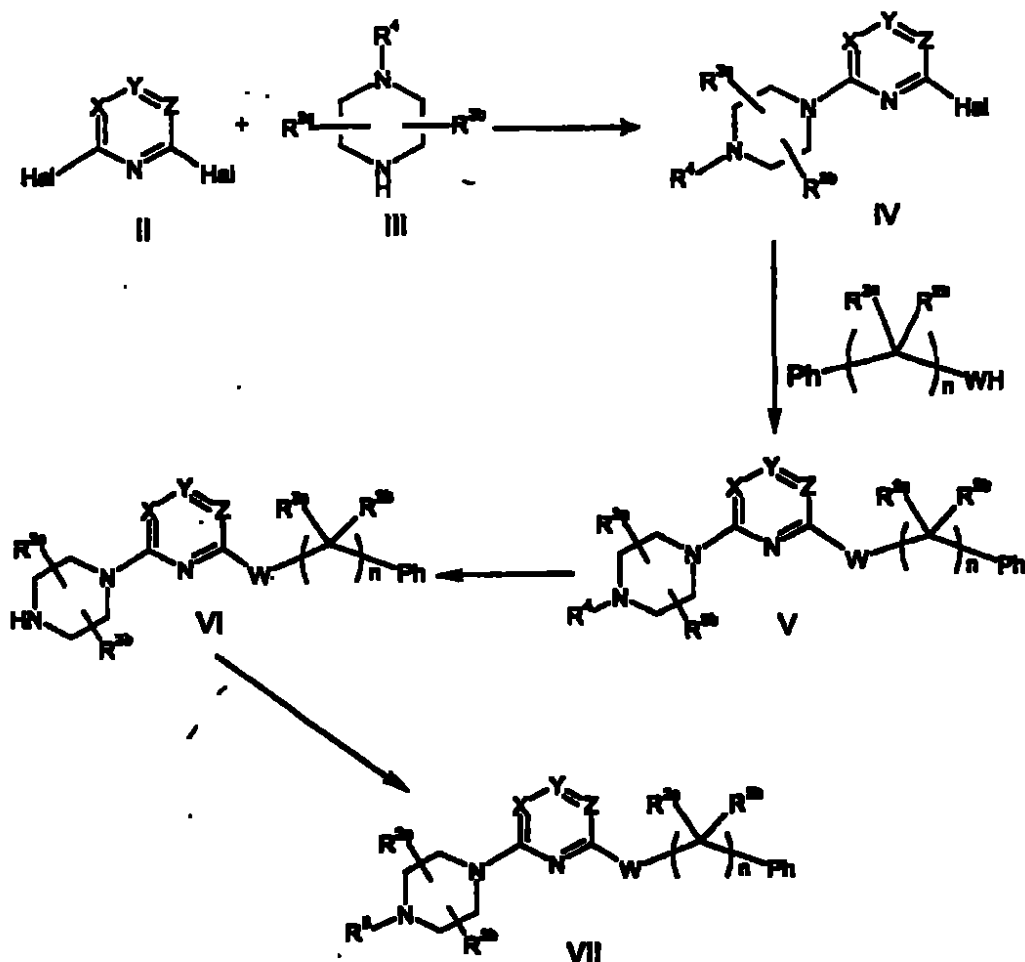
primas generalmente están disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles por la base de datos en línea Beilstein).

Con propósito de ilustrar, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se describen materias primas y reactivos específicos en los esquemas y se discuten a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otras materias primas y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación, se pueden además modificar a la luz de esta descripción usando química convencional conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una unión sulfuro (es decir, W = S) se puede oxidar fácilmente a su correspondiente grupo sulfinilo o sulfonilo (es decir, W = SO o SO₂) usando procedimientos de oxidación comunes (por ejemplo, oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico).

Para preparar los compuestos de la presente invención, puede ser necesario proteger funciones remotas (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los productos intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la función remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Entre los grupos protectores de amina adecuados (NH-Pg) se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección es determinada fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

El Esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de la presente

invención, donde W es O, S, amino o alquil(C₁-C₄)-amino.



W = -O, -S, -NH, o alquil(C₁-C₄)amina

Ph = fenilo sustituido o no sustituido

Esquema I

La reacción de un compuesto heteroarilo dihalógeno-sustituido de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III (R⁴ opcionalmente puede ser un grupo protector de amino) en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, t-butanol, n-butanol, tolueno, dioxano, THF, DMF, o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina (TEA) o piridina) de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 168 horas, da el producto intermedio IV.

El tratamiento del producto intermedio IV con un exceso de la amina adecuada en un disolvente (por ejemplo, EtOH, t-BuOH, dioxano, THF o DMF) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato

135-433

potásico, carbonato de cesio, NaOH, hidruro sódico, DBU, TEA o piridina) de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 días, produce un producto intermedio V, en el que W es un grupo de unión amino o un grupo de unión amino sustituido con alquilo (C₁-C₄). Entre las aminas adecuadas se incluyen bencilamina, 3-clorobencil-amina, 3-fluorobencil-amina, y similares.

Alternativamente, el producto intermedio IV se puede hacer reaccionar con un anión de un alcohol adecuado o tiol en un disolvente (por ejemplo, THF, tolueno, dioxano, DMF, benceno, o una mezcla de benceno y agua) con o sin un catalizador tal como 18-corona-6, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, para dar compuestos de fórmula V, en la que W es O o S. El anión se puede obtener por tratamiento del correspondiente alcohol o tiol con una base (por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico, sodio metal) en un disolvente inerte (por ejemplo, tolueno, dioxano, DMF, THF, o benceno) de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

Entre los alcoholes adecuados se incluyen alcohol bencilico, alcohol α -fenilico, alcohol β -fenilico, alcohol 3-fluoro-bencilico, alcohol 3-clorobencilico, alcohol 3-metoxibencilico, alcohol 2-clorobencilico, alcohol 3-fluoro- α -fenilico, alcohol 2-cloro- α -fenilico, alcohol 3-cloro- α -fenilico, alcohol 2,5-difluorobencilico, alcohol 2,5-diclorobencilico, alcohol 3,5-difluorobencilico, alcohol 3,5-diclorobencilico, 2-hidroximetilpiridina, 2-hidroximetil-6-cloropiridina, 2-hidroximetil-6-metilpiridina y similares.

Entre los tioles adecuados se incluyen, α -toluenotiol, (2-metilfenil)metanotiol, 3-(trifluorometil)- α -toluenotiol, 2-cloro- α -toluenotiol, (3-metilfenil)-metanotiol, 2-cloro-6-fluorobencil-mercaptano, o-fluorobencil-mercaptano, *m*-clorobencil-mercaptano, 2,4,6-trimetilbencil-mercaptano, y similares.

La unión sulfuro se puede oxidar al correspondiente sulfinilo o sulfonilo, usando procedimientos de oxidación patrón conocidos por los expertos en la técnica.

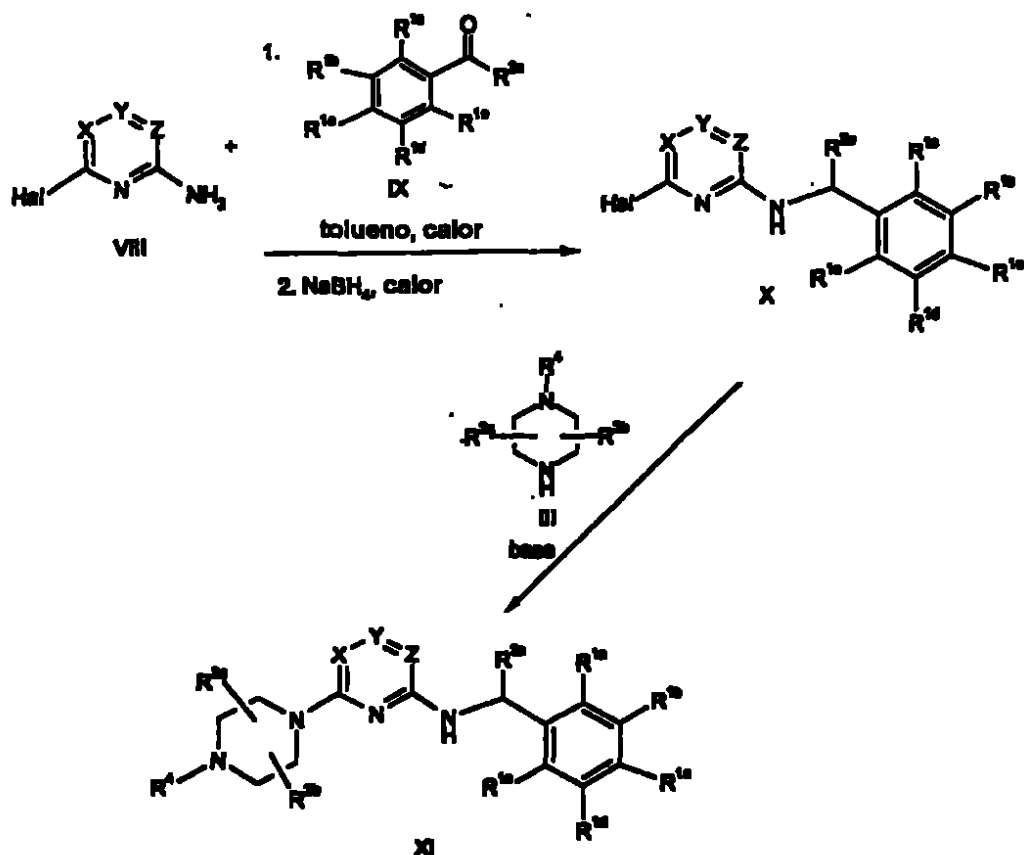
Cuando R⁴ es un grupo protector de amino, el producto intermedio V se desprotege para dar la amina VI. Por ejemplo, una amina protegida con BOC se puede desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en

CH₂Cl₂. Después la amina secundaria VI se puede alquilar para dar la amina VII por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Un método preferido es la alquilación reductora. Generalmente, las reacciones de alquilación reductora convierten el producto intermedio VI en una base de Schiff por reacción con el aldehído o cetona deseados en un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 140°C, durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, en presencia de tamices moleculares de 3 Å. Típicamente, se añade un equivalente o un ligero exceso de un aldehído o cetona a la amina. Entre los disolvente polares adecuados se incluyen cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), o sus mezclas. Un disolvente preferido es el metanol. En el mismo recipiente de reacción, después la imina se reduce a la amina terciaria en presencia de un agente de reducción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, y después se calienta a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, durante de aproximadamente 30 minutos aproximadamente 2 horas. Entre los agentes de reducción adecuados se incluyen complejo de piridina-borano y borohidruros metálicos, tales como borohidruro sódico, triacetoxi-borohidruro sódico, y cianoborohidruro sódico. Entre los aldehídos o cetonas adecuados se incluyen paraformaldehído, acetaldehído, acetona y similares.

Alternativamente, la amina VI se puede acilar o convertir en un carbamato de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención donde W es un grupo de unión amino (NH) o grupo de unión alquilamino, también se pueden preparar por alquilación reductora de un grupo amino unido al anillo de pirimidina o pirazina como se ilustra en el siguiente Esquema II. Los procedimientos sintéticos son análogos a los descritos antes para la alquilación reductora del producto intermedio VI en el Esquema I.

137-139



Esquema II

El compuesto de Fórmula VIII se puede convertir en la bencil-amina XI por métodos conocidos en la técnica. Un método preferido es la alquilación reductora como se ha descrito antes en el Esquema I, donde se forma una base de Schiff con el producto intermedio IX y después se reduce con un agente de reducción adecuado. Entre los aldehídos y cetonas adecuados (es decir, compuesto de Fórmula IX) se incluyen 3-clorobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, *m*-cloroacetofenona, *m*-cloropropiofenona, *o*-cloroacetofenona, 2-fluorobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 2,5-dicloroacetofenona, 2-cloro-5-metilacetofenona, 2,5-difluoroacetofenona, 2,5-difluoropropiofenona, 2,3-diclorobenzaldehído, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 2-cloro-5-fluoroacetofenona, 5-cloro-2-metoxibenzaldehído, 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído, 2,5-diclorobenzaldehído, 3,5-diclorobenzaldehído, 3,5-dicloroacetofenona, 3,5-difluorobenzaldehído, 2,3,5-trifluorobenzaldehído, 2,3,5-trifluoroacetofenona, 2,3,5-trifluoropropiofenona, 2,3,5-triclorobenzaldehído, 2,3,6-trifluorobenzaldehído y similares. El tratamiento del compuesto resultante de Fórmula X con piperazina III en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, *t*-

butanol, *n*-butanol, tolueno, dioxano, THF, DMF o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, TEA, DBU o piridina) de aproximadamente 25° a aproximadamente 200°, durante de aproximadamente 1 día a
5 aproximadamente siete días, da compuestos de Fórmula XI.

Se pueden usar métodos y/o técnicas de separación y purificación convencionales conocidas para el experto en la técnica, para aislar compuestos de la presente invención, así como los diferentes productos intermedios relacionados. Dichas técnicas serán conocidas para los expertos
10 en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna usando adsorbentes comunes tales como gel de sílice, y cromatografía en capa fina), recristalización, y técnicas de extracción diferenciales (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar per se o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de un compuesto, o haciendo reaccionar por
20 separado el compuesto, N-óxido, o profármaco con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Entre las sales representativas se incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, maleato, borato,
25 benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno-sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. Entre éstos se pueden incluir cationes basados en los metales alcalino y alcalino-térreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes de
30 amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo, pero sin limitar amonio, tetrametilamino, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

La expresión "óxido de nitrógeno" o "N-óxido" se refiere a la oxidación de al menos uno de los átomos de nitrógeno en el anillo de pirimidina o
35 pirazina. La oxidación de nitrógenos aromáticos es bien conocida en la técnica.

Entre los agentes oxidantes típicos se incluyen reactivos tales como peróxido de hidrógeno, ácido trifluoroperacético, ácido *m*-cloroperbenzoico y similares. En general, la oxidación se lleva a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo). La posición de la N-oxidación puede variar
5 dependiendo del impedimento estérico de los sustituyentes en un átomo de carbono adyacente. El N-óxido o mezcla de N-óxidos se puede aislar o separar usando procedimientos convencionales tales como cromatografía líquida y/o cristalización selectiva.

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma in vivo para dar un compuesto de Fórmula (IA, IB o IC) o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable. La transformación se puede producir por diferentes mecanismos, tales como por hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión del uso de profármacos en T. Higuchi and W. 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.
10 15

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoil(C₂-C₁₂)-oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-alcoxicarbonil)aminoetilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil(C₁-C₂)aminoalquilo(C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C₁-C₂), N,N-dialquil(C₁-C₂)alquilcarbamoil-alquilo(C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino-, o morfolino-alquilo(C₂-C₃).
20 25 30

Igualmente, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco por sustitución del átomo de hidrógeno del alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi(C₁-C₈)-metilo, 1-(alcanoiloxi(C₁-C₈))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C₁-C₈))etilo, alcoxi(C₁-C₈)-carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₈)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanilo (C₁-C₈), α-amino-alcanilo(C₁-C₈), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-
35

aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O\text{-alquil}(C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical que resulta de separar un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

5 Si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco sustituyendo un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY'$ en el que Y' es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$ donde Y_0 es alquilo (C_1-C_4) e Y_1 es alquilo (C_1-C_6), carboxi-alquilo(C_1-C_6), amino-alquilo(C_1-C_6) o mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-aminoalquilo, $-C(Y_2)Y_3$ en el que Y_2 es H o metilo e Y_3 es mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existen en diferentes forma estereoisómeras. Se entiende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis- como trans-, así como las mezclas, están englobadas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición solos como las mezclas de los isómeros de posición que resultan de la N-oxidación de los anillos de pirimidina y pirazina también están dentro del alcance de la presente invención.

20 Las mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (por ejemplo, por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos

de la presente invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

5 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas dichas formas están englobadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas tautómeras del resto imidazol están incluidas en la invención. También, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

15 La presente invención también engloba compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los antes indicados, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención, se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

20 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato en tejidos. Son particularmente preferidos los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C), por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida in vivo, o requisitos de dosificación reducidos) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o los Ejemplos sucesivos, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

30 Los compuestos de la presente invención son agonistas o antagonistas parciales de 5-HT_2 útiles (preferiblemente agonistas o antagonistas parciales

de 5-HT_{2a} o 5-HT_{2c}); por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua, y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito para el cual se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes generalmente se seleccionan basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS por sus siglas en inglés, generalmente reconocido como seguro) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolvente acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles con agua. Entre los disolventes acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y sus mezclas. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, ayudantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes de sabor y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica), o ayudar para la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)), se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes antes descritos. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y dar al paciente un producto elegante y fácilmente

manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicar se puede empaquetar en una variedad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribuir incluye un
5 recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los recipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un montaje de protección contra la alteración para evitar
10 el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene depositado en él una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas.

La presente invención además proporciona métodos para tratar enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ en un
15 animal que necesite dicho tratamiento, que incluyen administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El método es particularmente útil para tratar
20 enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT_{2c}. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención actúan como un agonista parcial en el sitio del receptor 5-HT_{2c}. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención actúan como un agonista parcial del sitio del receptor 5-HT_{2c} y como un antagonista en el sitio del receptor 5-HT_{2a}.

Preferiblemente, la enfermedad, estado o trastorno mediado por el
25 receptor 5-HT₂ se selecciona del grupo que consta de pérdida de peso (por ejemplo, reducción de la ingestión calórica), obesidad, bulimia, síndrome premenstrual o síndrome de fase lútea tardía, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, migraña, alcoholismo, abuso de
30 tabaco, trastorno de pánico, ansiedad, síndrome post-traumático, pérdida de memoria, demencia senil, fobia social, trastorno de hiperactividad con deficiencia de atención, trastornos de comportamiento disruptivo, trastornos de control de impulso, trastorno de personalidad dudosa, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual masculina (por
35 ejemplo, eyaculación precoz y dificultad eréctil), disfunción sexual femenina, anorexia nerviosa, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño),

23-
H44

autismo, trastornos de ataques epilépticos, epilepsia, mutismo, daño en la médula espinal, daño del sistema nervioso central (por ejemplo, trauma, ataque de apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o tóxicas o enfermedades del SNC infecciosas (por ejemplo, encefalitis o meningitis)),
5 trastornos cardiovasculares (por ejemplo, trombosis), trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal), diabetes insípida, y diabetes de tipo II. De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención aquí descritos son útiles para tratar o prevenir enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂. Por
10 consiguiente, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos aquí usados) se pueden usar para fabricar un medicamento para las aplicaciones terapéuticas aquí descritas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente con niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,7
15 mg a aproximadamente 7.000 mg diarios. Para un adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, típicamente es suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Sin embargo, puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la
20 edad y peso del sujeto que se trata, la vía de administración que se pretende, el compuesto particular que se administra y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular dependen de la capacidad del experto en la técnica que tiene el beneficio de la presente descripción. También hay que indicar, que los
25 compuestos de la presente invención se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, cuyas formas también son bien conocidas para un experto en la técnica.

Los compuestos de esta invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para tratar las enfermedades/estados aquí
30 descritos. Por lo tanto, también se proporcionan métodos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención combinados con otros agentes farmacéuticos. Entre los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención se incluyen agentes antiobesidad tales como inhibidores de secreción de
35 apoliproteína B/proteína de transferencia de triglicérido microsómica (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A),

145

inhibidores de la reabsorción de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante del malonocito, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas de la hormona de concentración de melamina, leptinas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, agonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorécticos (tales como agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor orexina, antagonistas de la proteína que une urocortina, agonistas del receptor 1 de glucagón tipo péptido, factores ciliares neurotróficos (tales como Axokine® disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti humano (AGRP) antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de histamina, y agonistas del receptor U de neuromedina. Otros agentes antiobesidad, incluyendo los agentes preferidos presentados en lo que antecede, son conocidos o serán evidentes a la luz de la presente descripción, para un experto en la técnica.

Se prefieren especialmente los agentes antiobesidad seleccionados del grupo que consta de orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y pseudoefedrina. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta razonable.

Los agentes antiobesidad representativos para usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, y métodos de la invención, se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, la sibutramina se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.929.629; la bromocriptina se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 3.752.814 y 3.752.888; y el orlistat se puede preparar como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. Todas las patentes de EE.UU. antes citadas se incorporan aquí como antecedente.

La dosificación del agente farmacéutico adicional (por ejemplo, agente antiobesidad) generalmente también dependerá de una serie de factores

incluyendo la salud del sujeto que se trata, la extensión del tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia simultánea, si hay, y la frecuencia del tratamiento y naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación de un agente antiobesidad está en el intervalo de

5 aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día. Sin embargo, puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general, dependiendo de la edad y peso del sujeto que se trata, la

10 vía de administración pretendida, el agente antiobesidad particular que se administra y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular también depende de la capacidad del experto en la técnica que tiene el beneficio de la presente descripción.

15 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar la disfunción sexual. La disfunción sexual (DS) es un problema clínico significativo, que puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Las causas de la DS pueden ser tanto orgánicas como psicológicas. Los aspectos orgánicos de la DS típicamente son causados

20 por enfermedades vasculares subyacentes, tales como las asociadas con hipertensión o diabetes mellitus, por medicación prescrita, y/o por enfermedad psiquiátrica tal como depresión. Entre los factores psicológicos se incluyen miedo, ansiedad y conflicto interpersonal. La DS reduce el rendimiento sexual, disminuye la autoestima y afecta a las relaciones personales, induciendo así la

25 angustia personal. En clínica, los trastornos de DS se han dividido en trastornos de disfunción sexual femenina (DSF) y trastornos de disfunción sexual masculina (DSM) (Melman et al., 1999). La DSF se define como la dificultad o incapacidad de una mujer para encontrar satisfacción en la expresión sexual. La disfunción sexual masculina (DSM) generalmente se

30 asocia con la disfunción eréctil, también conocida como disfunción eréctil masculina (DEM) (Benet et al. 1994 - "Male Erectil dysfunction assessment and treatment options" *Comp. Ther.* 20:669-673).

Los compuestos de la invención son particularmente beneficiosos para la profilaxis y/o tratamiento de la disfunción sexual masculina (por ejemplo,

35 disfunción eréctil masculina - DEM) y en la mujer - disfunción sexual femenina (DSF), por ejemplo, trastorno de excitación sexual femenina (TESF).

147-149

Se sabe que algunos individuos pueden padecer disfunción eréctil masculina (DEM). La DEM se define como: "la incapacidad de lograr y/o mantener una erección peneana para el rendimiento sexual satisfactorio" (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993).

5 Se ha calculado que la prevalencia de la disfunción eréctil (DE) de todos los grados (mínima, moderada e impotencia completa) es 52% en hombres de 40 a 70 años, con proporciones mayores en los mayores de 70 (Melman, A. & Gingell, J.C. (1999). "The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction". *J. Urology* 161: 5-11). El estado tiene un impacto negativo
10 significativo en la calidad de vida del paciente y su pareja, dando como resultado a menudo ansiedad y tensión que conducen a la depresión y baja autoestima. Mientras que hace dos décadas, la DEM se consideraba principalmente un trastorno psicológico (Benet, A.E. et al (1994), "Male erectil dysfunction assessment and treatment options". *Comp. Ther.* 20:669-673),
15 ahora se sabe que para la mayoría de los pacientes hay una causa orgánica subyacente. Como resultado, se ha progresado mucho en la identificación del mecanismo de la erección peneana normal y la fisiopatología de la DEM.

La erección peneana es un suceso hemodinámico que depende del equilibrio de la contracción y relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y
20 vasculatura del pene. (Lerner, S.E. et al., (1993). "A review of erectil dysfunction: new insights and more questions". *J. Urology* 149:1246-1255). El músculo liso del cuerpo cavernoso también se denomina aquí músculo liso del cuerpo o en el sentido plural cuerpos cavernosos. La relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso conduce a un aumento del flujo sanguíneo en los
25 espacios trabeculares de los cuerpos cavernosos, haciéndolos expandirse frente a la túnica que los rodea, y comprime las venas de drenaje. Esto produce una gran elevación de la presión sanguínea que da como resultado una erección (Naylor, A.M. (1998). "Endogenous neurotransmitters mediating penile erection". *Br. J. Urology* 81: 424-431).

30 Los cambios que se producen durante el proceso eréctil son complejos y requieren un alto grado de control coordinado que implica los sistemas nervioso periférico y central, y el sistema endocrino (Naylor, 1998). La contracción del músculo liso del cuerpo es modulada por la inervación noradrenérgica simpática, por activación de adrenoreceptores α_1
35 postsinápticos. La DEM se puede asociar con un aumento del tono del músculo liso endógeno del cuerpo cavernoso. Sin embargo, el proceso de

relajación del músculo liso del cuerpo es mediado parcialmente por neurotransmisión no adrenérgica, no colinérgica (NANC). Hay una serie de distintos neurotransmisores NANC encontrados en el pene, distintos del NO, tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). El factor de relajación principal responsable de mediar esta relajación es el óxido nítrico (NO), que es sintetizado a partir de L-arginina por la óxido nítrico-sintasa (NOS) (Taub, H.C. et al. (1993). "Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum". *Urology* 42:698-704). Se cree que la reducción del tono del músculo liso del cuerpo puede ayudar a que el NO induzca relajación del cuerpo cavernoso. Durante la excitación sexual en el hombre, se libera NO de las neuronas y el endotelio, y se une a, y activa la guanilato-ciclase soluble (sGC) localizada en las células musculares lisas y el endotelio, conduciendo a una elevación de los niveles intracelulares de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP). Esta subida de la cGMP conduce a la relajación del cuerpo cavernoso debido a una reducción de la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$), por mecanismos desconocidos que se cree que implican la activación de la proteína quinasa-C (posiblemente debido a la activación de bombas de Ca^{2+} y canales de Ca^{2+} - K^+ activados).

Las categorías de la disfunción sexual femenina (DSF) se definen mejor comparándolas con las fases de la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (véase S.R. Leiblum, (1998), "Definition and Classification of Female Sexual Disorders", *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). El deseo o libido es el vehículo para la expresión sexual. Sus manifestaciones a menudo incluyen pensamientos sexuales cuando se está en compañía de una pareja interesada o cuando se está expuesto a otros estímulos eróticos. La excitación sexual incluye la respuesta vascular a la estimulación sexual, de la cual un componente importante es la plenitud genital y mayor lubricación vaginal, alargamiento de la vagina y mayor sensación/sensibilidad genital y una respuesta subjetiva a la excitación. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación sexual. Por lo tanto la DSF se produce cuando una mujer tiene una respuesta ausente, inadecuada o insatisfactoria en una o más de estas fases, normalmente deseo, excitación sexual u orgasmo.

La asociación Psiquiátrica Americana clasifica la disfunción sexual femenina (DSF) en cuatro clases: TESF, trastorno por deseo sexual hipoactivo

(TDSH), trastorno orgásmico femenino (TOF), y trastornos de dolor sexual (por ejemplo, dispareunia y vaginismo) [véase, the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)].

5 DSM-IV define las cuatro clases como sigue:

TDSH - fantasías y deseos sexuales persistente o recurrentemente deficientes (o ausentes) para la actividad sexual. El juicio de deficiencia o ausencia lo hace el médico, teniendo en cuenta factores que afectan al funcionamiento, tales como la edad y contexto de la vida de las personas.

10 TESF - Incapacidad persistente o recurrente para lograr, o mantener hasta completar la actividad sexual, una respuesta de lubricación-hinchamiento adecuada a la excitación sexual.

TOF - Retraso o ausencia persistente o recurrente, de orgasmo después de una fase de excitación sexual normal. La mujer presenta una amplia
15 variabilidad del tipo o intensidad de estimulación que desencadena el orgasmo. El diagnóstico de TOF debe basarse en el juicio del médico de que la capacidad orgásmica de la mujer es menor de los que sería razonable por su edad, experiencia sexual y la adecuación de la estimulación sexual que recibe.

Trastornos de dolor sexual tales como dispareunia y vaginismo.

20 Dispareunia - Dolor genital recurrente o persistente asociado con el acto sexual. Vaginismo - Espasmo involuntario recurrente o persistente de la musculatura del tercio exterior de la vagina que interfiere con el acto sexual.

El TDSH está presente si una mujer no tiene o tiene poco deseo de ser sexual, y no tiene o tiene pocos pensamientos o fantasías sexuales. Este tipo
25 de DSF se puede producir por bajos niveles de testosterona, debido a la menopausia natural o menopausia quirúrgica. Entre otras causas tanto en la mujer premenopáusica (es decir, las mujeres que son premenopáusicas y que no han tenido histerectomías) como en la mujer postmenopáusica, se incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y/o ansiedad. Los factores que
30 tienen un impacto psicológico potencial (consciente o subconsciente) tales como las dificultades de relaciones o factores religiosos, pueden estar relacionados con la presencia / desarrollo de TDSH en mujeres. El Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM) IV de la Asociación de Psiquiatría Americana define el trastorno de excitación sexual femenina (TESF) como "... una incapacidad
35 persistente o recurrente para lograr o mantener hasta completar la actividad sexual, la respuesta de lubricación-hinchamiento adecuada de la excitación

sexual. La alteración debe producir angustia marcada o dificultad interpersonal. ...".

La respuesta a la excitación sexual consiste en la vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión e hinchamiento de los genitales
5 externos. La alteración produce angustia marcada y/o dificultad interpersonal.

TESF es un trastorno sexual con mucha prevalencia que afecta a mujeres pre- peri- y postmenopáusicas ($\pm$ terapia de sustitución hormonal (TSH)). Se asocia con trastornos concomitantes tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales (UG). Las
10 consecuencias primeras de la TESH son la falta de plenitud/hinchamiento, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias segundas de la TESH son el menor deseo sexual, dolor durante el coito y dificultad para lograr un orgasmo. Recientemente se ha planteado la hipótesis de que hay una base vascular para al menos una proporción de pacientes con
15 síntomas de TESH (Goldstein et al., *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90, 1998) con datos de animales que apoyan este punto de vista (Park et al. *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997).

Los fármacos candidatos para tratar la TESH, de los que se está investigando su eficacia, son principalmente terapias de disfunción eréctil que
20 promueven la circulación en los genitales masculinos. Constan de dos tipos de formulaciones, medicaciones oral o sublingual (apomorfina, fentolamina, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), por ejemplo, Sildenafil), y prostaglandina (PGE_1), que se inyectan o administran vía transuretra en hombres y vía tópica en los genitales en mujeres.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos al proporcionar un medio para restablecer una respuesta a la excitación sexual normal - concretamente aumento del flujo sanguíneo genital que conduce a plenitud vaginal, clitoral y labial. Esto dará como resultado una mayor lubricación vaginal por transducción de plasma, mayor distensibilidad vaginal y mayor
30 sensibilidad genital. Por lo tanto, la presente invención proporciona un medio para restablecer, o potenciar, la respuesta a la excitación sexual femenina.

Por genitales femeninos, aquí se entiende: "Los órganos genitales constan de un grupo interno y externo. Los órganos internos están situados dentro de la pelvis y constan de ovarios, los tubos uterinos, útero y la vagina.
35 Los órganos externos están en la superficie del diafragma urogenital y debajo del arco pélvico. Comprenden el monte de venus, labios mayores y labios

151

menores, el clítoris, el vestíbulo, la vulva del vestíbulo, y las glándulas vestibulares mayores" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition). R.J. Levin nos enseña que puesto que "....los genitales masculinos y femeninos se desarrollan embriológicamente a partir de anlage de tejidos comunes, se apunta que las estructuras genitales masculinas y femeninas son homólogas entre sí. Por lo tanto, el clítoris es el homólogo del pene y los labios son homólogos del saco escrotal. ..." (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69).

En resumen, la TESH se caracteriza por la respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. Los genitales no producen la plenitud que caracteriza la excitación sexual normal. Las paredes vaginales se lubrican poco, de forma que el coito es doloroso. Los orgasmos pueden estar impedidos. El trastorno de excitación sexual se puede producir por una reducción de estrógenos en la menopausia o después de un alumbramiento y durante la lactancia, así como por enfermedad, con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas resultan del tratamiento con diuréticos, antihistaminas, antidepresivos, por ejemplo, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) o agentes antihipertensivos.

La TOF es la dificultad, retardo o ausencia persistente o recurrente de alcanzar el orgasmo después de suficiente estimulación y excitación sexual, que produce angustia personal.

Los trastornos de dolor sexual (se incluye dispareunia y vaginismo) se caracterizan por dolor que resulta de la penetración y actividad sexual, y se puede producir por medicaciones que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de inflamación del intestino o problemas del tracto urinario.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención adicionalmente proporciona un método para tratar y/o prevenir la disfunción sexual masculina (DSM), en particular la disfunción eréctil masculina (DEM) por tratamiento con un compuesto de la presente invención, como se detalla en lo que antecede.

De acuerdo todavía con otro aspecto, la presente invención adicionalmente proporciona un método para tratar y/o prevenir la disfunción sexual masculina por tratamiento con una combinación de un compuesto de la presente invención como se define en lo que antecede, y uno o más compuestos que inhiben la actividad de PDE, en particular compuestos que inhiben la actividad de cGMP PDE5, y/o uno o más compuestos que inhiben la

152

actividad de NEP.

Los hombres que presentan una respuesta insuficiente o falta de respuesta al tratamiento con Viagra® se pueden beneficiar de la terapia basada en el tratamiento con compuestos de la presente invención solos o por terapia de combinación basada en compuesto(s) de la presente invención y un cGMP-PDE5i, tal como por ejemplo, sildenafil. Los pacientes con DEM de débil a moderada se beneficiarán del tratamiento combinado basado en compuesto(s) de la presente invención solo(s) o combinado(s) con NEPi, y los pacientes con DEM grave, también pueden responder. La DEM débil, moderada y grave son términos conocidos por los expertos en la técnica, pero se puede encontrar orientación en: *The Journal of Urology*, vol 151, 54-61 (Enero 1994).

Los grupos de pacientes de DEM, que se describen con más detalle en *Clinical Andrology* vol 23, nº 4, p773-782, y capítulo 3 del libro de I. Eardley y K. Sethia "Erectil Dysfunction - Current Investigation and Management" publicado por Mosby-Wolfe, son como sigue: psicogénicos, endocrinológicos, neurogénicos, arteriogénicos, disfunción sexual inducida por fármacos (lactogénicos) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venogénicas.

Entre los inhibidores de cGMP PDE5 para usar combinados con un compuesto de la presente invención para tratar la DEM de acuerdo con la presente invención, se incluyen: las pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en el documento EP-A-0463756; las pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27112; las pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27113; las indol-1,4-dionas descritas en WO 95/19978 y las triazin-4-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 99/24433.

Los compuestos más preferidos son tales como, 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), también conocida como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8);

153-197

5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-531, tadalafil), es decir el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO 95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8; y

2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil) también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina (es decir, el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO 99/24433); y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para tratar la DEM, que comprende un compuesto de la presente invención y sildenafil.

La idoneidad de cualquier inhibidor de cGMP PDE5 particular para usar combinado con un compuesto de la presente invención se puede determinar fácilmente evaluando su potencia y selectividad, usando métodos bibliográficos, seguido de evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, farmacocinética, etc, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Los inhibidores de cGMP PDE5 preferidos para usar aquí, tienen una Cl_{50} de al menos 100 nanomolar, más preferiblemente, al menos 50 nanomolar, más preferiblemente todavía al menos 10 nanomolar. Preferiblemente, los inhibidores de cGMP PDE5 para usar en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, son selectivos para la enzima PDE5. Preferiblemente tienen una selectividad por la PDE5 frente a la PDE 3 mayor que 100, más preferiblemente mayor que 300. Más preferiblemente la PDE5 tiene una selectividad frente a tanto la PDE3 como la PDE 4 mayor que 100, más preferiblemente mayor que 300.

Las tasas de selectividad pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica. Los valores de Cl_{50} para las enzimas PDE3 y PDE4 se pueden determinar usando la metodología establecida en la bibliografía, véase S A Ballard et al., *Journal of Urology*, 1998, vol 159, páginas 2164-2171.

Se prefieren aquí los inhibidores de NEP en los que dicha NEP es EC 3.4.24.11, y más preferiblemente en los que dicho inhibidor de NEP es un

252
154

inhibidor selectivo para EC 3.4.24.11, más preferiblemente un inhibidor de NEP selectivo es un inhibidor selectivo para EC 3.4.24.11, que tiene una CI_{50} mayor que 100 nM (por ejemplo, ompatrilat, candoxatril, candoxatrilat, sampatrilat). Se describen compuestos inhibidores de NEP adecuados en el documento EP-A-1097719.

Los compuestos NEPi particularmente preferidos como agentes auxiliares para usar para tratar la DEM de acuerdo con la presente invención, son los descritos en la Solicitud de patente internacional en tramitación junto con la presente PCT/IB02/00807, presentada el 18 de Marzo, 2002.

Se prefiere especialmente el ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-carbamoil]ciclopentil)metil]-4-metoxibutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como su sal de sodio como se detalla en el Ejemplo 22 en el documento PCT/IB02/00807. Los detalles para la síntesis de este compuesto y la sal de sodio se proporcionan en la siguiente sección experimental.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para tratar la DEM que comprende un compuesto de la presente invención y ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-carbamoil]ciclopentil)metil]-4-metoxibutanoico.

De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, para tratar la disfunción sexual femenina (DSF).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes activos adicionales para tratar la disfunción sexual femenina (DSF).

Preferiblemente, el uno o más agentes activos adicionales se selecciona(n) del grupo que consta de:

1) moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos;

2) agente de sustitución de testosterona y/o testosterona (Tostrelle) y/o dihidrotestosterona y/o deshidroepiandrosterona (DHEA) y/o implante de testosterona;

3) estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (como una combinación), o estrógeno y agente de terapia de sustitución de la hormona metil-testosterona;

4) uno o más agentes dopaminérgicos;

5) uno o más inhibidores de un NPY (neuropéptido Y);

523
155

6) uno o más moduladores o agonistas del receptor de melanocortina o potenciador de melanocortina;

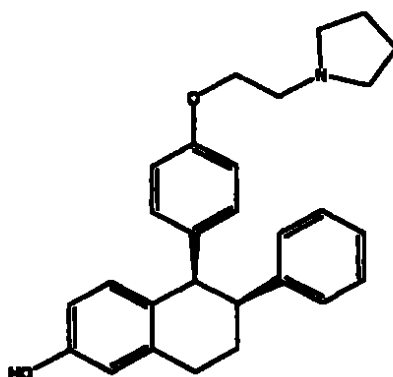
7) uno o más inhibidores de una NEP (endopeptidasa neutra);

8) uno o más inhibidores de una PDE (fosfodiesterasa); y

5 9) uno o más moduladores o antagonistas del receptor de bombesina

Preferiblemente, dicha DSF es un trastorno de excitación sexual femenino (TESF). alternativamente, dicho DSF es un trastorno orgásmico femenino (TOF). En otra alternativa, dicha DSF es trastorno por deseo sexual hipoactivo (TDSH). En todavía otra alternativa, dicha DSF es un trastorno de dolor sexual, preferiblemente dispareunia o vaginismo.

10 Entre los ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, se incluyen raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-8-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y sus sales farmacéuticamente aceptables (compuesto
15 (a) siguiente), cuya preparación se detalla en el documento WO 96/21656.



Compuesto (a)

Un ejemplo de un agente de sustitución de testosterona es la deshidroandrosterona.

20 Entre los ejemplos de agente de terapia de sustitución hormonal se incluyen Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, y Tibolone.

Entre los ejemplos de agentes dopaminérgicos se incluyen apomorfina o un agonista selectivo de D2, D3 o D2/D₃ tal como pramipexol y ropirinol (como se reivindica en WO-0023056), L-Dopa o carbidopa, PNU95666 (como se describe en el documento WO-00400226).

Entre los ejemplos de NPY (neuropéptido Y) se incluyen inhibidores de NPY1 o NPY5, preferiblemente inhibidor de NPY1. Preferiblemente, dichos

156

inhibidores de NPY (incluyendo NPY Y1 y NPY Y5) tienen una CI50 menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 50 nM. Se describen inhibidores de NPY adecuados, y en particular de NPY1, en el documento EP-A-1097718.

5 Entre los ejemplos de un agonista o modulador del receptor de melanocortina o potenciador de melanocortina, se incluyen melanotan II, PT-14, PT-141 o compuestos descritos en los documentos WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112 o WO-09954358.

10 Son inhibidores de NEP adecuados, los que se describen en lo que antecede.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para tratar la DSF que comprende un compuesto de la presente invención y ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-carbamolil]ciclopentil)metil]-4-metoxibutanoico.

15 Entre los inhibidores de PDE preferidos se incluye un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 u 8, preferiblemente inhibidor de PDE2 o PDE5 y más preferiblemente un inhibidor de PDE5 (como se describe en lo que antecede), más preferiblemente sildenafil.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para tratar la DSF que comprende un compuesto de la presente invención y sildenafil.

Los ejemplos preferidos de uno o más antagonistas o moduladores del receptor de bombesina, serían antagonistas o moduladores para BB₁, incluyendo los descritos en los documentos PCT/GB01/05018 (presentado el 14 Noviembre 2001) y PCT/GB00/04380 (presentado el 17 Noviembre 2000). También se prefieren los antagonistas de receptor de bombesina BB₂, BB₃ o BB₄. Los antagonistas del receptor de bombesina preferidos también se mencionan como "agentes auxiliares" en el documento PCT/IB01/02399 (presentado el 10 de Diciembre, 2001).

30 Hay que señalar que se puede encontrar una lista completa de los "agentes activos adicionales" posibles en el documento PCT/IB01/02399 (presentado el 10 de Diciembre, 2001) - y se describen en él como "agentes auxiliares".

35 De acuerdo con todavía otro aspecto de la invención, se pueden usar otros agonistas del receptor 5-HT_{2c} además de un compuesto de la presente invención. Dichos agonistas del receptor 5-HT_{2c} incluyen, pero no se limita, los

descritos en Chaki and Nakazato - *Expert. Opin. Ther. Patents* (2001), 11(11):1677-1692 (véase especialmente la sección 3.9 - 5HT_{2c} en la página 1687 y Figura 7 en la página 1686), o Isaac - *Drugs of the Future* (2001), 26(4):383-393 (véase especialmente la Figura 2 en la página 385). Para evitar
5 dudas, las publicaciones antes mencionadas se incorporan aquí como antecedentes en su totalidad.

Preferiblemente, dichos agonistas de 5-HT_{2c} son agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2c}.

Los datos de unión al receptor o datos de selectividad de unión, pueden
10 no correlacionarse siempre o reflejar los datos funcionales o datos de selectividad funcional. Por ejemplo, un compuesto puede ser un agonista del receptor 5-HT_{2c} cuando se analizan los ensayos de unión, pero funcionalmente el compuesto puede tener la misma potencia que otros receptores de 5-HT. Por lo tanto, el término "selectivo" tal como se usa aquí, en relación con la
15 presente invención, con respecto a los métodos de tratamiento para la disfunción sexual significa "funcionalmente selectivo".

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención adicionalmente proporciona el uso de agonistas del receptor 5-HT_{2c}, preferiblemente agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2c}, para tratar la DSF,
20 preferiblemente TESH, TOF, TDSH o un trastorno de dolor sexual (tal como dispareunia o vaginismo).

De acuerdo con los métodos de la invención, se administra a un sujeto que necesite dicho tratamiento, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente
25 farmacéutico adicional, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico (por ejemplo, el agente antiobesidad antes descrito), se pueden administrar por separado o en la composición farmacéutica que comprende a ambos. En general se prefiere
30 que dicha administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto que se trata no puede tragar, o la administración oral está por lo demás impedida o no es deseable, puede ser adecuada la administración vía parenteral o transdérmica.

De acuerdo con los métodos de la invención, cuando se administran juntos una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos
35 otro agente farmacéutico, dicha administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, prefiriéndose generalmente el método simultáneo. Para la

157

administración secuencial, se puede administrar en cualquier orden un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional. En general se prefiere que dicha administración se oral. Se prefiere especialmente que dicha administración sea oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por el mismo método o diferente.

De acuerdo con los métodos de la invención, un compuesto de la presente invención, o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (denominado aquí como una "combinación") se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, un compuesto de la presente invención o una combinación, se puede administrar a un paciente por separado o junto, en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvo, pomada o gotas), o bucal, o nasal.

Entre las composiciones adecuadas para inyección parenteral, en general se incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones acuosas estériles o no acuosas, o emulsiones farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, se incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, usando un revestimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones, y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones se puede llevar a cabo con diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas inyectables se puede realizar usando agentes capaces de

retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

557-51

Entre las formas de dosificación sólidas para administración oral se incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, un compuesto de la presente invención o una combinación se mezclan con al menos un excipiente farmacéutico inerte habitual (o vehículo) tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o (a) cargas o extensores (por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico y similares); (b) aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia y similares); (c) humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) agentes desintegrantes (por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato sódico y similares); (e) retardantes de solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) aceleradores de absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato sódico y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos, se pueden preparar con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros conocidos en la técnica. También pueden contener agentes de opacidad, y también pueden tener una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de una forma retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar son sustancias polímeras y ceras. El fármaco también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

Entre las formas de dosificación líquida para administración oral se incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente

160

invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados normalmente en la técnica tales como agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso y sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromas y agentes de perfume.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender además agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen-sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente comprenden supositorios, que se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación, con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto se funden en el recto o cavidad vaginal liberando el(los) componente(s) activo(s).

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes antiobesidad, pueden comprender pomadas, polvos, pulverizadores e inhaladores. Los fármacos se administran en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y cualesquiera conservantes, tampones, o propelentes que puedan ser necesarios. También se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención, las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, y soluciones.

Los siguientes apartados describen formulaciones de ejemplo, dosificaciones etc., útiles para animales no humanos. La administración de los

154
161

compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes antiobesidad se puede realizar vía oral o no oral (por ejemplo, por inyección).

5 Se administra una cantidad de un compuesto de la presente invención o combinación de un compuesto de la presente invención con un agente antiobesidad, de forma que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, una dosis diaria que se administra vía oral a un animal, está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg
10 de peso corporal.

De forma conveniente, un compuesto de la presente invención (o combinación) se puede cargar en el agua para beber de forma que sea ingerida una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro de agua diario. El compuesto se puede regular directamente en el agua de beber,
15 preferiblemente en forma de un concentrado soluble en agua, líquido (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

De forma conveniente, un compuesto de la presente invención (o combinación) también se puede añadir directamente al alimento, como tal o en forma de un complemento alimenticio para animales, denominado también una
20 premezcla o concentrado. Normalmente se usa una premezcla o concentrado del compuesto en un vehículo para la inclusión del agente en el alimento. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, según convenga, tales como agua, diferentes comidas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorca y
25 harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos, y mezclas minerales tales como las usadas normalmente en alimentos para aves de corral. Un vehículo particularmente eficaz es el propio alimento para el animal respectivo; es decir, una pequeña parte de dicho alimento. El vehículo facilita la distribución uniforme del compuesto en el alimento acabado con el que se premezcla la
30 mezcla. Preferiblemente, el compuesto se mezcla completamente en la premezcla, y posteriormente en el alimento. Con respecto a esto, el compuesto se puede dispersar o disolver en un vehículo aceitoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, y similares, o en un disolvente orgánico volátil y después mezclar con el vehículo. Se apreciará
35 que las proporciones del compuesto en el concentrado pueden variar ampliamente puesto que la cantidad del compuesto en el alimento acabado se

78
162

puede ajustar mezclando la proporción adecuada de premezcla con el alimento para obtener un nivel deseado de compuesto.

Los concentrados de alta potencia pueden ser mezclados por el fabricante de alimento con vehículos proteínicos tales como harina de aceite de soja y otras harinas, como se ha descrito antes, para producir complementos concentrados, que son adecuados para la alimentación directa de animales. En dichos casos, se permite que los animales consuman la dieta habitual. Alternativamente, dichos complementos concentrados se pueden añadir directamente al alimento para producir un alimento acabado, nutricionalmente equilibrado, que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan completamente por procedimientos patrón, tales como en un mezclador de doble pala, para asegurar la homogeneidad.

Si el complemento se usa como terminación de la superficie del alimento, igualmente ayuda a asegurar la uniformidad de distribución del compuesto a lo largo de la superficie del alimento terminado.

El agua para beber y alimento eficaz para aumentar el depósito de carne magra y para mejorar la proporción de carne magra a grasa, generalmente se preparan mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de alimento animal para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el alimento o agua.

El alimento para cerdos, ganado, ovejas y cabras medicado preferido, generalmente contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento, siendo la cantidad óptima para estos animales normalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de alimento.

Los alimentos para aves de corral y animales domésticos preferidos normalmente contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento.

Para administración parenteral en animales, los compuestos de la presente invención (o combinación) se pueden preparar en forma de una pasta o pelet, y administrar como un implante, normalmente bajo la piel de la cabeza u oreja del animal en el que se busca el aumento de depósito de carne magra

161
163

y mejora de la proporción de carne magra a grasa.

En general, la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación) para proporcionar al animal de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día de peso corporal del fármaco. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, ganado, ovejas, cabras y animales domésticos, está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg/día de peso corporal, de fármaco.

Las formulaciones de pasta se pueden preparar dispersando el fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz y similares.

Los pelets que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica, o combinación, se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como Carbowax, cera de carnauba, y similares, y se puede añadir un lubricante, tal como estearato de magnesio o de calcio, para mejorar el procedimiento de formación de pelets.

Por supuesto, se reconoce que se puede administrar más de un pelet a un animal para lograr el nivel de dosificación deseado, que proporcionará el aumento de depósito de carne magra y mejora de la proporción de carne magra a grasa, deseados. Además, también se pueden hacer implantes periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal, con el fin de mantener el nivel de fármaco adecuado en el cuerpo del animal.

La presente invención tiene varias características veterinarias ventajosas. Para el dueño del animal doméstico o veterinario que desea aumentar la carne magra y/o quitar la grasa no deseada de los animales domésticos, la presente invención proporciona los medios con los cuales se puede conseguir esto. Para los criadores de aves de corral y cerdos, el uso del método de la presente invención rinde animales más magros que cuentan con precios de venta mayores en la industria de la carne.

Se ilustran las realizaciones de la presente invención con los siguientes Ejemplos. Sin embargo, hay que entender, que las realizaciones de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos Ejemplos, puesto que los expertos en la técnica conocerán otras de sus variaciones, o serán evidentes a la luz de la presente descripción.

EJEMPLOS

782
164

Salvo que se especifique otra cosa, las materias primas generalmente están disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

Procedimientos experimentales generales

Los espectros de RMN se registraron en un Varian Unity® 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente, a 400 MHz para protón. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) en relación al disolvente residual como una referencia interna. La forma de los picos se indica como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s an, singlete ancho; 2s, dos singletes. Los espectros de masa de ionización química a presión atmosférica (APCI) se obtuvieron en un espectrómetro Fisons® Platform II (vehículo gaseoso: acetonitrilo: disponible en Micromass Ltd, Manchester, UK). Los espectros de masas de ionización química (CI) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard® 5989 (ionización de amoníaco, PBMS: disponible en Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas de ionización por atomización (ES) se obtuvieron en un instrumento Waters® ZMD (vehículo gaseoso: acetonitrilo: disponible en Waters Corp. Milford, MA). Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidades esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen ³⁵Cl/³⁷Cl y 1:1 para iones que contienen ⁷⁹Br/⁸¹Br) y sólo se da la intensidad del ion de masa menor. En algunos casos sólo se dan los picos de ¹H RMN representativos. Se indican los picos de EM para todos los ejemplos. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer® 241 (disponible en PerkinElmer Inc. Wellesley, MA) usando la línea D del sodio (λ = 589 nm) a la temperatura indicada, y se indican como sigue [α]_D^{temp}, concentración (c = g/100 ml), y disolvente.

Se llevó a cabo la cromatografía en columna con gel de sílice Baker® (40 μm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences®, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage® (ISC, Inc., Shelton, CT) con baja presión de nitrógeno.

Ejemplo 1

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (I-1a):

165-763

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (3,00 g, 20,1 mmoles) en 100 ml de etanol, se añadió carbonato sódico en polvo (2,1 g, 20,1 mmoles) y éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (3,75 g, 20,1 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se recogió en 400 ml de acetato de etilo y se extrajo con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío para dar un aceite transparente. La cromatografía en columna Flash (gel de sílice, elución con gradiente de acetato de etilo-hexanos al 10% a acetato de etilo-hexanos al 50%) dio 4,63 g del compuesto del título (I-1a).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,65-3,50 (m, 8H), 1,46 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 298, Encontrado: 299,1 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,5-difluoro-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (I-1b)

Se disolvió alcohol 3,5 difluorobencilico (227,5 µl, 2,01 mmoles) en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro y se trató con hidruro sódico (80,3 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 2,01 mmoles). Éste se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente, después la reacción se trató con el éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (I-1a) (500 mg, 1,67 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos 1:1) para dar 605,2 mg del producto del título (I-1b).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H); 6,96 (d, 2H); 6,72 (t, 1H); 6,20 (d, 1H); 5,33 (s, 2H); 3,63 (s an., 4H); 3,50 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 406,4, Encontrado: 407,3 (M+1).

Preparación de 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (1-A):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,5-difluoro-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (I-1b) (605,2 mg, 1,49 mmoles) en 5 ml de diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético (1,72 ml, 22,33 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en HCl_(ac) 1 M (70 ml). Se extrajo

con acetato de etilo (40 ml), se separó, y la capa acuosa se ajustó a pH 12 usando $\text{KOH}_{(\text{ac})}$ 5 M. Esta mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 414,3 mg de un aceite incoloro transparente que se determinó que era el compuesto del título (1-A).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, 1H); 7,02 (dd, 2H); 6,84 (dt, 1H); 6,37 (d, 1H); 5,34 (s, 2H); 3,62 (s an, 4H); 2,81 (m, 4H). EM (APCI^+) Calculado: 306,3, Encontrado: 307,3 (M+1).

10 Preparación del hidrocloreto de la 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (1-B):

Se disolvió 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (1-A) (27,5 mg, 0,09 mmoles) en 1 ml de diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno en éter 1 M (89,8 μl , 0,09 mmoles) y se agitó durante 1 minuto. Después la reacción se concentró con una corriente de nitrógeno para dar 30,8 mg de un sólido amarillo como compuesto del título (1-B).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, 1H); 7,05 (dd, 2H); 6,88 (dt, 1H); 6,54 (d, 1H); 5,39 (s, 2H); 3,93 (m, 4H); 3,28 (m, 4H). EM (APCI^+) Calculado: 306,3, Encontrado: 307,1 (M+1).

20 Preparación del fumarato de la 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (1-C):

Se disolvió 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (1-A) (414,3 mg, 1,35 mmoles) en 10 ml de metanol:éter isopropílico 10:1 y se trató con una solución de ácido fumárico en metanol 0,5 M (2,70 ml, 1,35 mmoles), y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se diluyó con 35 ml de éter isopropílico y se agitó durante 10 min. La filtración seguida de secado por aire proporcionó 549,4 mg del compuesto del título (1-C).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, 1H); 7,03 (dd, 2H); 6,86 (dt, 1H); 6,67 (s, 2H); 6,49 (d, 1H); 5,37 (s, 2H); 3,87 (m, 4H); 3,19 (m, 4H). EM (APCI^+) Calculado: 306,3, Encontrado: 307,1 (M+1).

30 Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los compuestos listados en la Tabla 1, de una forma análoga a la secuencia de reacciones antes descrita para preparar el compuesto (1-A) y las correspondientes sales de hidrocloreto y fumarato (1-B) y (1-C) respectivamente.

TABLA 1

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-D	4-Metil-2-(3-fenoxi-benciloxi)-6-piperazin-1-il-pirimidina	376,4	377,1
1-E	2-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	316,4	317,2
1-F	4-Metil-6-piperazin-1-il-2-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-pirimidina	368,4	369,1
1-G	2-(4-Cloro-benciloxi)-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,1
1-H	2-[1-(2-Cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	332,0	333,1
1-I	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,1
1-J	2-[1-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	332,0	333,1
1-K	2-(3-Metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	300,4	301,2
1-L	2-[1-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	302,3	303,2
1-M	4-Piperazin-1-il-2-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-pirimidina	354,3	355,1
1-N	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	304,0	305,1
1-O	2-[1-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,1
1-P	2-Benciloxi-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocioruro	320,2	321,1
1-Q	2-(4-Cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	304,0	305,1
1-R	2-[1-(2-Cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,1
1-S	2-(3,4-Dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	338,0	339,0

167

168
786

EJ. N°	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-T	2-(4-Fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	288,1	289,1
1-U	2-(3,4-Difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	306,1	307,1
1-V	2-(2-Cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	304,1	305,1
1-W	2-(2-Fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	288,1	289,1
1-X	2-(3-Fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	288,1	289,1
1-Y	2-(2,3-Difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	306,1	307,1
1-Z	2-(2,5-Difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	306,1	307,1
1-AA	2-(2,6-Difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	306,1	307,1
1-BB	2-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	322,1	323,1
1-CC	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	304,1	305,1
1-DD	2-(2-Cloro-piridin-3-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	305,1	306,0
1-EE	2-(2,5-Dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	338,1	338,9
1-FF	2-(2,6-Dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	338,1	338,9
1-GG	2-(2,3-Dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	338,1	339,0
1-HH	2-(3,5-Dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	338,1	339,0
1-II	4-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-pirimidina, hidrocloreuro	354,1	355,1

169

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-JJ	4-Piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-benciloxi)- pirimidina, hidrocloreuro	338,1	339,1
1-KK	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-[(2S)-metil-piperazin-1- il]-pirimidina, hidrocloreuro	318,1	319,1
1-LL	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-[(2R)-metil-piperazin-1- il]-pirimidina, hidrocloreuro	318,1	319,1
1-MM	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-[(3R)-metil-piperazin-1- il]pirimidina	318,1	319,1
1-NN	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-[(3R,5S)-dimetil- piperazin-1-il]-pirimidina	332,1	333,1
1-OO	4-Piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)- pirimidina	324,1	325,1
1-PP	2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-4- piperazin-1-il-pirimidina	356,1	357,1
1-QQ	2-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-4-piperazin- 1-il-pirimidina	406,1	407,1
1-RR	2-(2,5-Dicloro-benciloxi)-4-[(2R)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	352,1	353,2
1-SS	2-(3,5-Dicloro-benciloxi)-4-[(2R)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	352,1	353,2
1-TT	2-(2,5-Difluoro-benciloxi)-4-[(2R)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	320,1	321,3
1-UU	2-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4-[(2R)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	320,1	321,3
1-VV	2-(2,5-Dicloro-benciloxi)-4-[(2S)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	352,1	353,2
1-WW	2-(2,5-Difluoro-bencilóxi)-4-[(2S)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	320,1	321,2
1-XX	2-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4-[(2S)-metil- piperazin-1-il]-pirimidina	320,1	321,3
1-YY	4-Piperazin-1-il-2-(3,4,5-trifluoro-benciloxi)- pirimidina	324,1	325,3

170

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-ZZ	2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina ~	358,1	357,3
1-AB	2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	320,1	321,3
1-AC	2-(3,5-Dicloro-benciloxi)-4-[(2S)-metil-piperazin-1-il]-pirimidina	352,1	353,2
1-AD	2-(3,5-Dimetil-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	298,1	299,3
1-AE	2-(2,5-Dimetil-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina	298,1	299,3
1-AF	2-[(1R)-Fenil-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	284,4	285,3
1-AG	2-[(1S)-Fenil-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina	284,4	285,3
1-AH	2-(3-Cloro-benciloxi)-4-[(3S)-metil-piperazin-1-il]-pirimidina	318,1	319,5
1-AI	2-(3-Fluoro-benciloxi)-4-[(3S)-metil-piperazin-1-il]-pirimidina	302,3	303,8
1-AJ	2-Benciloxi-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	306,3	307,3
1-AK	2-Benciloxi-5-metil-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloreuro	320,0	321,1
1-AL	2-(3-Metoxi-benciloxi)-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina	314,4	315,4

Ejemplo 2

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (I-2a):

- 5 A una suspensión de 2,4-dicloropirimidina (1,00 g, 6,71 mmoles) en 13,4 ml de tolueno, se añadió éster terc-butílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (1,34 g, 6,71 mmoles). La reacción se calentó a reflujo toda la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se recogió en 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40
- 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a vacío

171
+69

para dar un sólido color hueso. La cromatografía en columna flash (gel de sílice, elución con gradiente de acetato de etilo-hexanos al 5% a acetato de etilo-hexanos al 20%) dio 1,14 g del compuesto del título (**l-2a**).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 3,80 (m, 4H); 3,48 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). EM (APCI⁺) Calculado: 298, Encontrado: 299,1 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxil]-pirimidin-2-il}-piperazina-1-carboxílico (l-2b):

Se disolvió 1-(2-cloro-fenil)-etanol (31,4 mg, 0,20 moles) en 1,7 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se trató con hidruro sódico (8,0 mg, dispersión en aceite mineral al 60%, 0,20 mmoles). Ésta se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente, después la reacción se trató con éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (**l-2a**) (50 mg, 0,17 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativo (acetato de etilo:hexanos 7:13) para dar 64,3 mg del producto del título (**l-2b**).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 1H); 7,38-7,13 (m, 4H); 6,35 (c, 1H); 6,02 (d, 1H); 3,62 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 1,57 (d, 3H); 1,45 (s, 9H). EM (APCI⁺) Calc: 418, Encontrado: 419,1 (M+1).

Preparación de 4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxil]-2-piperazin-1-il-pirimidina (2-A):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxil]-pirimidin-2-il}-piperazina-1-carboxílico (**l-2b**) (64,3 mg, 0,15 mmoles) en 2,0 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (177,4 µl, 2,30 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en HCl_(ac) 1 M (10 ml). Se extrajo con acetato de etilo (10 ml), se separó, y la capa acuosa se ajustó a pH 12 usando KOH_(ac) 5 M. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 58,2 mg del producto del título (**2-A**).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,18-7,11 (m, 2H); 6,36 (c, 1H); 6,00 (d, 1H); 3,68 (s an, 4H); 2,82 (s an, 4H); 1,56 (d, 3H). EM (APCI⁺) Calculado: 318, Encontrado: 319,1 (M+1).

172

Preparación del trifluoroacetato de 4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-2-piperazin-1-il-pirimidina (2-B):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-il}-piperazina-1-carboxílico (1-2b) (64,3 mg, 0,15 mmoles) en 2,0 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (177,4 µl, 2,30 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y el disolvente residual se intercambió con 6 x 4 ml de hexanos. Se encontró que el residuo eran 62,1 mg del compuesto del título (2-B).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,18-7,11 (m, 2H); 6,36 (c, 1H); 6,00 (d, 1H); 3,68 (s an, 4H); 2,82 (s an, 4H); 1,56 (d, 3H). EM (APCI⁺) Calc: 318, Encontrado: 319,1 (M+1).

Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los compuestos listados en la Tabla 2, de una forma análoga a la secuencia de reacciones antes descrita para preparar el compuesto (2-A) y la correspondiente sal de trifluoroacetato (2-B). La sal de hidrocloruro se formó de una forma análoga al procedimiento descrito para la formación de (1-B) en el Ejemplo 1.

123

- 57 -
 TABLA 2

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
2-C	4-[1-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-2-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,2
2-D	4-[1-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-2-piperazin-1-il-pirimidina	318,0	319,2
2-E	4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-piperazin-1-il-pirimidina	288,3	289,2
2-F	4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-2-piperazin-1-il-pirimidina	338,0	339,0
2-G	4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-piperazin-1-il-pirimidina	306,3	307,1
2-H	4-(3,4-Dimetil-benciloxi)-2-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocioruro	298,2	299,2
2-I	4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-2-piperazin-1-il-pirimidina, trifluoroacetato	306,1	307,1
2-J	4-[1-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-6-metil-2-piperazin-1-il-pirimidina, trifluoroacetato	332,1	333,3
2-K	4-(2-Etoxi-benciloxi)-6-metil-2-piperazin-1-il-pirimidina, trifluoroacetato	328,4	329,3
2-L	4-Benciloxi-2-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocioruro	343,3	344,3

Ejemplo 3

5 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (I-3a):

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico 1-1a (10 mg, 0,33 mmoles), 3-clorobencilamina (0,65 ml, 5,3 mmoles) y carbonato potásico (71 mg, 0,67 mmoles) en etanol en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 x 15 ml), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se trituroó con MeOH (1 ml) y el sólido se recogió por

filtración para dar el producto intermedio (l-3a) en forma de un sólido blanco (48,5 mg).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (s an, 1H); 7,35-7,17 (m, 4H); 6,01 (s an, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,54 (s an, 4H); 3,37 (s an, 4H); 1,44 (s, 9H). EM (ES⁺)

5 Calculado: 403,2, Encontrado: 404,1 (M+1).

Preparación del hidrocloreto de la (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina (3-A):

10 A una solución del éster terc-butilico del ácido 4-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (1-3a) (48,5 mg, 0,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (139 µl, 1,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en NaOH 1 N (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título en forma de una amina libre. La amina libre en CH₂Cl₂ (1 ml) se
15 añadió a HCl 1 M en éter (0,10 ml, 0,10 mmoles). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, la solución se concentró a vacío para dar la sal de hidrocloreto (3-A) (32,4 mg) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,35-7,26 (m, 3H); 6,51 (d, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,04 (s an, 4H); 3,29 (s an, 4H). EM (APCI⁺)

20 Calculado: 303,2, Encontrado: 304,1 (M+1).

Preparación del fumarato de la (3-Cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina (3-B):

25 A una solución del producto intermedio (l-3a) (274,2 mg, 0,90 mmoles) en 10 ml de metanol:éter isopropílico 10:1, se añadió una solución de ácido fumárico 0,5 M en metanol (1,80 ml, 0,90 mmoles) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se diluyó con 35 ml de éter isopropílico y se agitó durante 10 min. La filtración seguida de secado con aire proporcionó 356,8 mg del compuesto del título (3-B).

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, 1H); 7,32-7,18 (m, 4H); 6,67 (s, 2H); 6,16 (d, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,80 (s an, 4H); 3,11 (s an, 4H). EM (APCI⁺)
Calculado: 303,2, Encontrado: 304,3 (M+1).

Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los siguientes compuestos de forma análoga a la secuencia de reacciones descrita para el compuesto anterior (3-A).

35 Hidrocloreto de la (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina (3-C):

175

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (d, 1H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,05-7,02 (dd, 1H); 6,92-6,91 (td, 1H); 6,16 (d, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,81-3,87 (m, 4H); 3,12-3,11 (m, 4H). EM (APCI⁺) Calculado: 287,2, Encontrado: 288,1 (M+1).

- 5 Hidrocioruro de la bencil-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina (3-D):
EM (APCI⁺) Calculado: 305,3, Encontrado: 306,2 (M+1).

Ejemplo 4

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piperazina-1-carboxílico (1-4a)

- 10 Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazina-1-carboxílico 1-2a (100 mg, 0,33 mmoles), 3-clorobencilamina (0,65 ml, 5,3 mmoles) y carbonato potásico (71 mg, 0,67 mmoles) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (15 ml) y se
15 extrajo con EtOAc (2 x 18 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 10 ml), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc en hexano al 40% como disolvente de elución para dar el compuesto del título 1-4a (93 mg), en forma de un aceite incoloro.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,28-7,19 (m, 3H); 5,88 (d, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,64-3,61 (m, 4H); 3,37-3,29 (m, 4H); 1,45 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 403,2, Encontrado: 404,0 (M+1).

Preparación del hidrocioruro de la (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina (4-A):

- 25 El compuesto del título (4-A) se preparó a partir del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-bencilamino)-pirimidin-2-il]-piperazina-1-carboxílico (1-4a) y TFA de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3.

- ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 4H); 6,15 (d, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,97-3,94 (m, 4H); 3,27-3,23 (m, 4H). EM (APCI⁺) Calculado: 303,2, Encontrado: 304,1 (M+1).
30

- Usando las materias primas adecuadas, el compuesto (4-B) se preparó de forma análoga a la secuencia de reacciones descrita para el compuesto (4-A) anterior, y la correspondiente sal de fumarato (4-C) se preparó usando un procedimiento análogo al procedimiento para preparar la sal de fumarato
35 descrita en el Ejemplo 3 (compuesto (3-B)).

Hidrocioruro de la (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina

27
176

(4-B):

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (d, 1H); 7,32-7,28 (m, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,05-7,01 (dd, 1H); 6,93 (td, 1H); 5,94 (d, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,90-3,87 (m, 4H); 3,13-3,11 (m, 4H). EM (APCI⁺) Calculado: 287,2, Encontrado: 288,1 (M+1).

Fumarato de la (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina (4-C):

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,93 (td, 1H); 6,69 (s, 3H); 5,94 (d, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,87 (m, 4H); 3,13-3,11 (m, 4H). EM (APCI⁺) Calculado: 287,2, Encontrado: 288,1 (M+1).

Hidrocloreuro de la bencil-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina (4-D):

EM (APCI⁺) Calculado: 305,3, Encontrado: 306,2 (M+1).

Ejemplo 5

Preparación del producto intermedio (6-cloro-piridin-2-il)-metanol (I-5a):

Un matraz seco se cargó con 25 ml de tetrahidrofurano anhidro y ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (2,00 g, 12,69 mmoles) y después se enfrió a 10°C. Se trató gota a gota con tetrahidrofurano-borano (solución 1,0 M en THF, 38,1 ml) en 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se agitó enfriando durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 4 h. Después la reacción se enfrió a 0°C, y se añadieron lentamente 10 ml de agua. La mezcla resultante se vertió en 50 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajo con 2 x 75 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La concentración a vacío dio 589,1 mg de un sólido blanco como compuesto del título (I-5a).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (t, 1H); 7,25 (m, 2H); 4,74 (s, 2H). EM (ES⁺) Calculado: 143, Encontrado: 144,3 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-piridin-2-il-metoxi)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (I-5b):

El compuesto del título (I-5b) se preparó a partir de (6-cloro-piridin-2-il)-metanol (I-5a) y éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (I-1a) de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 5,42 (s, 2H); 3,59 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 1,46 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 405, Encontrado: 406,1 (M+1).

127

Preparación del hidrocloruro de la 2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina (5-A):

El compuesto del título (5-A) se preparó a partir del éster terc-butilico del ácido 4-[2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (I-5b) y TFA de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 6,53 (d, 1H); 5,41 (s, 2H); 3,91 (m, 4H); 3,27 (m, 4H). EM (ES⁺) Calculado: 305, Encontrado: 306,0 (M+1).

Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los compuestos listados en la Tabla 4 de una forma análoga a la secuencia de reacciones descrita antes para preparar el compuesto (5-A).

TABLA 4

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Enc n. (M+1)
5-B	4-Piperazin-1-il-2-(piridin-2-ilmetoxi)-pirimidina, hidrocloruro	271,1	272,0
5-C	2-(6-Metil-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, hidrocloruro	285,1	286,0.

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 ilustra la síntesis del compuesto NPEi - ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-carbamoil]ciclopentil)metil]-4-metoxibutanoico al que se hace referencia en lo sucesivo para usar en combinación con los compuestos de la presente invención para tratar la disfunción sexual femenina.

Preparación del producto intermedio ácido 1-[2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxílico (I-6a):

Una solución de 3-(1-carboxiciclopentil)propanoato de terc-butilo (12 g, 49,5 mmoles) (véase el documento EP274234B1, Ejemplo 35) en tetrahidrofurano seco (100 ml), se añadió a una solución agitada de diisopropilamiduro de litio (130 ml) en una mezcla de hexano (52 ml) y tetrahidrofurano (200 ml), a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió una solución de 2-bromoetil-metil-éter en tetrahidrofurano (100 ml) manteniendo la temperatura a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se hidrolizó con agua (100 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con

178

acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para dar el ácido bruto que se cromatografió en sílice. La elución con proporciones crecientes de metanol en diclorometano (de diclorometano puro a 1:50) dio un aceite (7,7 g, 25,6 mmoles, 52%); Rf 0,3 metanol, diclorometano 1:20;

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H); LRMS: m/z 299 (M-H⁺).

Preparación del producto intermedio ácido 1-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxílico (I-6b):

Se recrystalizó el producto intermedio I-6a y (+)-seudoefedrina nueve veces en hexano para dar un sólido cristalino blanco. La sal se disolvió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío, y se obtuvo el ácido (S) con 31% de rendimiento en forma de un aceite amarillo pálido con >90% ee (exceso enantiomérico) por análisis de RMN del δ del pico a 3,3 de la sal de la (+)-seudoefedrina;

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,9 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H); [α]_D -5,2 (EtOH, c 1,2).

Preparación del producto intermedio (S)-2-[[1-[(3-(4-clorofenil)propil]amino]carbonil]ciclopentil]metil]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (I-6c):

A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (73,9 g, 0,45 moles) en acetato de isopropilo azeotrópicamente secado (339 ml), se añadió la solución en acetato de isopropilo del producto intermedio I-6b agitando a 60°C en atmósfera de N₂, en un periodo de 1,5 horas. Después los tubos de transferencia se lavaron con acetato de isopropilo seco (50 ml). Después la solución resultante se agitó a 60°C durante 4,5 horas adicionales, y después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. A la solución resultante después se le añadió trietilamina (46,1 g, 0,46 moles), seguido de hidrocloreuro de 3-(4-clorofenil)-propilamina (J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51) (94,3 g, 0,46 moles). Después la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 7 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Después se añadió agua desionizada a la mezcla de reacción agitando, seguido de ácido clorhídrico acuoso (190 ml de una solución 5 M) hasta que el pH de la fase acuosa estaba entre pH 2 y 3. Después la capa acuosa se

separó, y la capa orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso (50 ml de una solución 0,5 M). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (100 ml). Después se separó la capa acuosa y la fase orgánica se concentró por destilación a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (200,3 g, 443 mmoles, 98% de rendimiento);

¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 6H), 1,74-2,11 (m, 7H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, an, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (d, 2H); LRMS (ES positivo): m/z 452 [M+H]⁺ (³⁵Cl).

Preparación del ácido (S)-2-([1-([3-(4-clorofenil)propil]-amino)carbonil]ciclopentil]metil]-4-metoxibutanoico y su sal sódica (6-A):

A una solución del producto intermedio 1-6c (9,6 g, 21,2 mmoles) en diclorometano (52 ml), se añadió ácido trifluoroacético (16,3 ml, 212 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,75 horas, en atmósfera de N₂. Después se añadió a la reacción solución acuosa de carbonato sódico (95 ml de una solución al 10% en peso/vol) con agitación hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre pH 2 y 3. Después se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa de carbonato sódico (2 x 20 ml de una solución al 10% en peso/vol). Las capas acuosas se combinaron y después se añadió salmuera saturada (80 ml), seguido de 2-butanona (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo otra vez con 2-butanona (2 x 50 ml). Después las capas orgánicas combinadas se secaron por destilación azeotrópica a presión atmosférica a un volumen de 70 ml, produciéndose la cristalización, y la mezcla se diluyó con 2-butanona (70 ml). Después el producto se recogió por filtración y se secó a 50°C durante 65 horas a vacío, para dar la sal sódica bruta del compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,76 g) que después se purificó por recristalización como sigue. Al producto bruto se le añadió acetato de etilo (87 ml) y etanol (13 ml) y el material insoluble restante se separó por filtración. Después se separó el etanol por destilación azeotrópica a presión atmosférica (para separar 110 ml de disolvente) y se sustituyó por acetato de etilo (145 ml) produciéndose la cristalización. Después el producto cristalizado resultante se recogió por filtración a vacío para dar la sal sódica pura del producto del título en forma de un sólido blanco cristalino (4,51 g, 10,8 mmoles, 51%); p.f. (acetato de etilo) 214-216°C;

180

^1H RMN (DMSO- d_6 300MHz) δ : 1,26-1,58 (m, 8H), 1,62-1,74 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,03 (c, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 9,16 (t, an, 1H); LRMS (ES negativo); 789 [2M-H] $^-$ (^{35}Cl), 394 [M-H] $^-$ (^{35}Cl).

5 Se obtuvo el producto del título (es decir, el ácido libre) con propósitos analíticos, disolviendo esta sal sódica en agua, acidificando con ácido clorhídrico 5 M y extrayendo con diclorometano. La separación del disolvente pasando una corriente de nitrógeno sobre la muestra dio el producto del título;

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 300MHz) δ : 1,22-1,80 (m, 11H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,93-2,27 (m, 1H); 2,53 (t, 2H), 3,03 (c, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,51 (t, 1H); LRMS (ES negativo); 789 [2M-H] $^-$ (^{35}Cl), 394 [M-H] $^-$ (^{35}Cl); HPLC (columna: ChiralPak AS (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (95/5/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 μl ; detección: UV a 220 nm; 15 concentración de la muestra: 1,0 mg/ml preparada en fase móvil). Tiempo de retención: enantiómero minoritario 11,4 min (5,7%), enantiómero mayoritario 14,3 min (94,3%).

Preparación del monohidrato de la sal sódica de 6-A:

20 A la sal sódica de 6-A (200 mg) se añadió 1 ml de una solución de agua en isopropanol al 3,9%. La suspensión resultante se agitó durante 12 días, hasta que se aisló por filtración. El producto dio el siguiente patrón PXRD listado en la siguiente Tabla 5.

181

TABLA 5

Angulo 2-Theta °	Intensidad %	Angulo 2-Theta °	Intensidad %	Angulo 2-Theta °	Intensidad %	Angulo 2-Theta °	Intensidad %
3,552	30,8	17,708	13,5	22,881	35	30,672	15
7,154	8	17,93	29	23,141	23,2	30,952	17,5
9,528	3,1	18,313	12	23,478	15,1	31,437	15,7
10,359	15,7	18,545	23,9	24,088	13,9	31,788	13,9
10,808	14,3	18,811	14	24,313	12,6	32,114	24,6
11,03	5	19,7	34,2	24,588	22,7	32,988	13,3
12,389	3,7	19,978	100	25,013	25,8	33,375	18,8
12,939	13,2	20,273	90,6	25,514	29,9	33,815	14
13,233	12,3	20,627	51,9	25,987	25,5	34,266	14,4
13,835	14,2	20,829	29,4	27,107	18,2	35,705	15,7
14,345	37,9	20,926	28,4	27,395	30,6	35,989	14,1
14,887	16	21,443	52,7	27,869	19,2	36,514	16,7
15,16	16,8	21,611	41,6	28,716	21	36,151	14,6
16,372	24,9	21,881	21,2	28,788	19	36,825	17
16,813	6,9	22,174	24,3	28,989	27,2	36,091	19
17,203	22,1	22,472	47,1	30,232	13,4	36,981	13
17,408	32,7						

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo usando un instrumento Perkin Elmer DSC-7 ajustado con un cambiador de muestras automático. Se pesaron con precisión aproximadamente 3 mg de muestra en un platillo de aluminio de 50 microlitros y se cerró herméticamente con pinza con una tapa perforada. Las muestras se calentaron a 20°C/minuto en un intervalo de 40°C a 300°C con un purgado de nitrógeno gaseoso. La deshidratación se produjo entre 50 y 150°C y una fusión principal entre 212 y 225°C. El experto en la técnica apreciará que el punto de fusión puede variar fuera del intervalo como resultado de la impureza de la muestra.

Sal anhidra:

La sal sódica del compuesto 6-A dio el siguiente patrón PXRD listado en la siguiente Tabla 6.

182
180

TABLA 6

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %
5,463	12,2	17,714	85,8	22,735	30	28,826	23,8
6,654	100	18,083	31,7	23,36	58,5	29,802	23,5
7,548	66	18,64	28,8	24,128	31,9	30,454	30,7
9,338	31,3	18,902	82,4	24,388	45,2	30,885	29,2
10,953	9,7	19,898	40,1	24,72	25,8	31,48	21
11,571	55,9	20,408	33,9	25,298	28,7	32,66	16,8
12,58	10,9	20,502	31,8	25,579	20,4	34,027	23,1
13,287	22,9	20,683	45,4	26,718	17,6	34,484	17,8
15,125	33,6	20,942	31,5	27,151	24,2	38,011	19
15,667	60,3	21,559	82,8	27,48	22,7	38,997	17,4
16,403	17,2	21,898	66,2	27,737	20,2	38,704	21,2
17,024	62,2	22,274	36,6	28,56	27,1	39,881	18,7

ENSAYOS BIOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la presente invención, se puede demostrar por la actividad en al menos uno de los protocolos descritos a continuación.

Procedimiento de unión a 5HT_{2c}

La afinidad de unión de los compuestos al sitio de unión 5HT_{2c} de la serotonina se determina por la unión competitiva en células de ratón Swiss 3T3 (disponibles en the American Type Culture collection (ATCC), Manassas, VA) transfectadas con el receptor 5-HT_{2c} humano, frente a 3H-5HT. El método se adapta de Roth et al., *J. of Pharm. and Exp. Therap.*, 260 (3), 1362-1365 (1992). Las células se hacen crecer en medio DMEM con alto contenido en glucosa, se recogen, homogeneizan, centrifugan y se vuelven a suspender en Tris-HCl 50 mM. Se incuban a 37°C durante 15 minutos, se centrifugan, y después se vuelven a suspender en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 4 mM, ácido ascórbico al 0,1%, y pargilina 100 µM a pH 7,7) hasta 100 volúmenes por gramo. Los tubos de ensayo contienen 25 µl de ³H-5HT 10 nM (conc. final 1 nM), y 25 µl de vehículo (tampón de ensayo), blanco (mianserina 10 µM), o compuesto de ensayo (volumen final 10X). Se añaden a cada tubo 200 µl de homogeneizado de tejido, se agitan con flujo vortical, y se incuban durante 30 minutos a 37°C. Después las muestras se filtran rápidamente a vacío con un cosechador de células Skatron® (disponible en Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) usando filtros GF/B previamente sumergidos en polietilenimina (PEI) al 0,5%, y se lavan con 2 x 5 ml de Tris-HCl 50 mM frío.

Se quitan las matrices de los filtros y se cuentan en un contador Wallac Betaplate (disponible en Perkin Elmer Life Sciences, Gaithersburg, MD). Se usa el porcentaje de inhibición de la unión específica de los compuestos de ensayo para calcular la K_i , o extrapolar la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la mitad de la unión específica total para cada compuesto.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos anteriores demostraron un valor de K_i para la unión a $5HT_{2c}$ en el intervalo de 0,2 nM a 238 nM:

Ejemplos número: 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-V, 1-W, 1-X, 1-Y, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-DD, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-CC, 1-OO, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-ZZ, 1-AB, 1-AC, 1-AD, 1-AE, 1-AJ, 1-AK, 1-AL, 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-C, 3-D, 4-A, 4-B, 4-D, y 5-A.

Los ejemplos número 1-NN, 5-B y 5-C demostraron valores de K_i mayores de 500 nM y los demás compuestos no se determinaron.

Procedimiento de unión a $5HT_{2A}$

La afinidad de los compuestos por el sitio de unión $5HT_{2A}$ de la serotonina se determina por unión competitiva en células de ratón NIH 3T3 transfectadas con receptor $5HT_{2A}$ de rata, usando 125I-DOI. El método se ha adaptado de Leonhardt et al., *Molecular Pharmacology*, 42, 328-335 (1992). Se homogeniza pasta celular congelada en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que contiene $MgCl_2$ 2 mM usando un Polytron, y se centrifuga a 45000xg durante diez minutos. El sedimento resultante se vuelve a suspender en tampón Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo pH 7,4, que contiene $MgCl_2$ 2 mM, usando un Polytron®, y se centrifuga otra vez a 45000xg durante diez minutos. El sedimento final se vuelve a suspender en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que contiene $MgCl_2$ 2 mM, en una concentración de 5 mg/ml. Los pocillos en una placa de 96 pocillos contienen 25 μ l de 125I-DOI 0,7 nM (conc. final 70 pM), y 25 μ l de vehículo (tampón de ensayo), blanco (cinanserina 10 μ M), o compuesto de ensayo (volumen final 10X). Se añaden 200 μ l de homogeneizado de tejido a cada pocillo y se incuba durante 15 minutos a 37°C en un agitador. Después las muestras se filtran rápidamente a vacío con un cosechador celular (Skatron®) usando filtros GF/B previamente sumergidos en polietilenimina al 0,5% (PEI), y se lavan con 2x5 ml de Tris-HCl 50 mM frío. Las matrices de los filtros se separan, se secan y se cuentan en un contador

Wallac Betaplate. Se usaron las curvas de concentración-respuesta del % de inhibición de la unión específica y concentración log de los compuestos de ensayo, para determinar la CI_{50} para cada compuesto y el valor de K_i calculado basado en la ecuación de Cheng-Prusof ($K_i = CI_{50}/(1-(L/K_d))$), donde L es la concentración del radioligando usada en el ensayo de unión, y la K_d se basa en los estudios de saturación previos con el radioligando.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos anteriores demostraron un valor de K_i para la unión a $5HT_{2A}$ en el intervalo de 0,5 nM a 625 nM:

Ejemplos número: 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-CC, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-OO, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-AJ, 1-AK, 1-AL, 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-D, y 4-D.

Ejemplos número: 1-NN y 1-UU no demostraron actividad de unión y los demás compuestos no se determinaron.

15 **Ensayo funcional**

Se siembran células Swiss 3T3 que expresan los receptores $r-5HT_{2c}$, $r-5HT_{2A}$, $h-5HT_{2c}$ o $h-5HT_{2A}$ con una densidad de 12.500 células/pocillo en placas revestidas con colágeno negro/transparente de 384 pocillos. Cuarenta y ocho (48) horas después las células se cargan con el colorante sensible al calcio, Fluo 4-AM (4 μ M disuelto en DMSO que contiene ácido plurónico) en DMEM sin suero, en presencia de probenidica (2,5 mM) durante 75 minutos a 37°C en un incubador con CO_2 . Se separa el colorante que no se ha incorporado lavando 3 veces con una solución salina tamponada con HEPES que contiene probenidica (2,5 mM) usando un lavador de células Skatron® (volumen final 30 μ l).

Las placas se añaden a un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR 384, disponible en Molecular Devices Corporation) individualmente, se toman medidas de fluorescencia cada 2 segundos en un periodo de 85 segundos. Las adiciones de compuesto de ensayo se hacen simultáneamente a los 384 pocillos después de 20 segundos de registro de los valores iniciales. Se generan las curvas de concentración-respuesta usando Graphpad Prism® (disponible en Graphpad Software, Inc., San Diego, CA), y se generan las eficacias agonistas como % de la respuesta a 5-HT 10 μ M (considerado como 100%). El cálculo de las potencias antagonistas (K_i funcionales) se genera midiendo la inhibición de la respuesta del compuesto de ensayo a la 5-HT (10 nM para $5-HT_{2c}$ y 50 nM para $5-HT_{2A}$) y aplicando la ecuación de Cheng

185-103

Prusoff.

A continuación se resumen los datos funcionales para los compuestos listados en los Ejemplos anteriores usando 5-HT_{2C} expresado en células NIH 3T3.

- 5 Los Ejemplos nº 1-A a 1-AL, 2-A a 2-L, 3-A a 3-D, 4-A a 4-D, y 5-A a 5-C, actuaron como agonistas parciales con un valor de CE₅₀ en el intervalo de 0,016 µM a 7,0 µM para 5-HT_{2C} expresado en las células, con excepción de: (i) los Ejemplos número 1-PP y 2-F que actuaron como antagonistas completos, (ii) los Ejemplos número 2-D, 2-H, 1-NN y 1-QQ que no demostraron actividad
- 10 funcional en 5-HT_{2C} con 10 µM, y (iii) el Ejemplo 1-ZZ que no se determinaron.

A continuación se resumen los datos funcionales para los compuestos listados en los Ejemplos anteriores usando 5-HT_{2A} expresado en células NIH 3T3.

- 15 Los Ejemplos número 1-A a 1-AL, 2-A a 2-L, 3-A a 3-D, 4-A a 4-D, y 5-A a 5-C, actuaron como agonistas parciales que tienen un valor de CE₅₀ en el intervalo de 0,16 µM a 7,6 µM con la excepción de: (i) los Ejemplos número 1-S, 1-U, 1-Y, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-PP, 1-SS, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-AC, 1-AI, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 3-D, 4-A, 4-B, 4-C, 4-D, 5-A, 5-B, y 5-C, que actuaron como antagonistas completos; (ii) los
- 20 Ejemplos número 1-D, 1-F, 1-AG, 1-AK, 1-AL, 1-NN, y 1-QQ, que no demostraron actividad funcional con 10 µM; y (iii) el Ejemplo 1-ZZ que no se determinó.

- El Ejemplo nº 1-NN no demostró actividad funcional ni con 5-HT_{2A} ni 5-HT_{2C} expresados en células. Aunque el isómeros cis (Compuesto 1-NN) no es
- 25 activo, no sugiere necesariamente que el isómero trans no demuestre actividades funcionales.

Ingestión de comida espontánea

- Se administró compuesto de ensayo a ratas Wistar vía oral o subcutánea en un vehículo de β-ciclodextrina al 30%, 30 minutos antes del
- 30 inicio del ciclo de oscuridad. La ingestión de comida se controla usando un sistema computerizado que controla la ingestión de animales individuales. La ingestión de comida se controla durante al menos 16 horas después de administrar el compuesto de ensayo.

Disfunción sexual

- 35 **EJEMPLO A - Tratamiento de la DEM**

Los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por el

efecto en la presión intracavernosa peneana (PIC) en la rata macho consciente de acuerdo con los métodos aquí descritos.

Protocolo de la PIC: La presión intracavernosa (PIC) se puede medir en ratas conscientes mediante registro telemétrico. Se implanta un catéter quirúrgicamente en el cuerpo cavernoso. El extremo del catéter se une a un dispositivo, que detecta, procesa y transmite información digitalmente de dentro del animal. Un receptor convierte la señal de radiofrecuencia del implante en una corriente de pulso digital que puede ser leída por un sistema de recogida de datos. El sistema basado en PC recoge los datos telemétricos del animal.

Cirugía: Se induce y mantiene anestesia general usando Isoflurane® al 5% en un vehículo gaseoso de 0,5 l/min de oxígeno y 1 l/min de óxido nítrico para inducir la anestesia, reduciendo a Isoflurane al 2% para mantener la anestesia. Se administran 5 mg/kg vía subcutánea (s.c) de Carprofen (Rimadly® Large Animal Injection, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) para la inducción de la anestesia, al final del día de la cirugía y por la mañana del primer día después de la cirugía para minimizar el dolor y molestias.

Implantación de sonda en el cuerpo cavernoso: Se afeita la piel del abdomen ventral y se extiende para incluir la zona alrededor del pene y escroto ventral. Se limpia y desinfecta la zona afeitada. Se pone la rata recostada sobre el dorso. Se hace una incisión paramediana desde la base externa del pene, de forma caudal durante aproximadamente 2 cm. Se localiza y expone la estructura interna del pene y se identifica el cuerpo cavernoso. Se hace una laparotomía paramediana, aproximadamente de 4 cm de longitud para acceder a la cavidad abdominal. Se perfora la pared abdominal mediante la incisión caudal con un trocar y cánula adecuados, teniendo cuidado de no dañar los órganos internos. Se pone el cuerpo del implante en la cavidad abdominal con el catéter orientado caudalmente y se pasa la punta del catéter por la pared del cuerpo a través de la cánula previamente puesta. El implante usado es el modelo TA11PA-C40, catéter de 8 mm, con punta de 3 mm modificada (Data Sciences International Inc.). Se asegura el cuerpo del implante a la pared abdominal usando suturas no absorbibles y se cierra parcialmente la incisión abdominal. Se refleja la punta del pene cranealmente y se repliega la incisión caudal para optimizar el campo quirúrgico. Se aíslan cuidadosamente aproximadamente 10 mm de la estructura interna del pene del tejido que lo rodea. Se refleja cuidadosamente el cuerpo esponjoso a un lado para dejar acceso al cuerpo cavernoso. Se accede al cuerpo cavernoso usando un catéter modificado con aguja para pinchar la túnica. Se introduce la punta del catéter

187-182

por el catéter previamente puesto y se avanza hasta que está completamente insertado. Se separa cuidadosamente el catéter de acceso y se aplica un adhesivo de tejido adecuado en el sitio de la inserción. Se observan las fugas. Se cierra la capa grasa subcutánea en la incisión caudal antes de cerrar con una sutura absorbible adecuada. Se instilan aproximadamente 5 ml de solución salina por la incisión abdominal y se completa el cierre de la incisión paramediana. Se cierra la piel de la incisión con una sutura absorbible adecuada.

5
10
15
Cuidado postoperatorio: Se mide la ingestión de alimentos y agua, se controla el peso corporal diariamente durante al menos 7 días después de cirugía, después 2-3 veces por semana. Se da Lectade® (Pfizer Animal Health) en el agua de beber durante 3 días después de la cirugía. Las ratas se alojan solas, y se transfieren a condiciones inversas de luz/oscuridad 5 días después de la cirugía. Un cirujano veterinario autorizado (o delegado) expide un certificado de adecuación de forma para continuar 2 días después de la cirugía. Se empieza usando ratas experimentalmente 7 días después de la cirugía.

20
25
30
35
Procedimiento experimental: El experimento se lleva a cabo en una habitación con condiciones de luz/oscuridad inversas. El día del experimento, se pone la rata en una jaula con receptor (Physio Tel® Model RPC-1, Data Sciences International Inc.) y se deja que se aclimate durante aproximadamente una hora. Asegurarse de que la rata tiene alimento a voluntad. Se toma la lectura de los valores iniciales de la presión intracavernosa (PIC) durante aproximadamente 5 minutos. Se transfieren los datos mediante un disco flexible a una hoja de cálculo de Excel. Se inyecta a la rata compuesto vía subcutánea o con un catéter por la vena yugular (JVC). Si se usa el JVC, se lava con solución salina estéril después de la dosificación y se cierra con una solución de cierre salina/glucosa. El intervalo entre la administración del compuesto y la medida de la PIC variará con el compuesto que se ensaya. Un intervalo de 30-60 min después de inyección s.c. es una buena guía. Los compuestos de ensayo se disolvieron en β -ciclodextrina al 50% en solución salina. Se administraron con una dosis de 5-10 mg/kg vía subcutánea (s.c.). Se usaron 60 μ g/kg vía s.c. de hidrocloreuro de apomorfina hemihidrato (Sigma A-4393) como un testigo positivo puesto que tiene propiedades proeréctiles. Se registra la PIC en un periodo de 15 minutos, empezando 30 minutos después de inyección, es decir de 30 a 35 minutos, y se repiten durante otros dos periodos más de 15 minutos empezando a los 60

minutos después de inyección y 120 minutos después de inyección respectivamente. Se registra la PIC durante 15 minutos. Se introduce la señal del receptor por Data Exchange Matrix® y por lo tanto al software (Dataquest ART® acquisition system, Data Sciences International Inc.). Se transfieren los
5 datos mediante un disco flexible a una hoja de cálculo de Excel para el análisis.

EJEMPLO B - Compuestos de Fórmula (I) combinados con PDE5i para el tratamiento de la DEM

Los efectos de la administración concomitante de un compuesto de la presente invención combinado con un inhibidor de PDE5, en la presión
10 intracavernosa del pene (PIC) en un modelo de erección de conejo anestesiado, se pueden medir de acuerdo con el siguiente protocolo.

Protocolo experimental

Conejos macho de Nueva Zelanda (~2,5 kg) se medican previamente
15 con una combinación de 0,5 ml/kg de Medetomidina (Domitor®) vía intramuscular (i.m.), y 0,25 ml/kg de ketamina vía i.m., mientras se mantiene una vía de toma de oxígeno por una máscara facial. Se realiza una traqueotomía en los conejos usando un tubo endotraqueal no trabado 3 DI (diámetro interno), conectado al ventilador y mantenido a una velocidad de
20 ventilación de 30-40 respiraciones por minuto, con un volumen tidal de aproximadamente 18-20 ml, y una presión de la vía aérea máxima de 10 cm de H₂O. Después la anestesia se cambió a Isoflurane® y la ventilación se continuó con 2 litros/min de O₂. La vena marginal de la oreja derecha se canuló usando un catéter 23G o 24G, y se administraron por perfusión 0,5 ml/min de solución
25 de Ringer lactato. El conejo se mantuvo con Isoflurane al 3% durante la cirugía invasiva, y goteando al 2% para mantener la anestesia. La vena yugular izquierda se expuso, aisló y después se canuló con un catéter de PVC (aguja 17 / 17G) para la infusión de fármacos y de los compuestos de ensayo.

La zona izquierda de la ingle del conejo se afeitó, y se realizó una
30 incisión vertical de aproximadamente 5 cm de longitud a lo largo de la cola. Se expusieron y aislaron la vena y arteria femoral, y después se canularon con un catéter de PVC (17G) para la infusión de fármacos y compuestos. La canulación se repitió para la arteria femoral, insertando el catéter a una profundidad de 10 cm, para asegurar que el catéter alcanzaba la aorta
35 abdominal. Este catéter arterial se unió a un sistema Gould para registrar la presión sanguínea. También se tomaron muestras para análisis de gas en la sangre por el catéter arterial. Se midieron las presiones sistólica y diastólica, y

se calculó la presión arterial media usando la fórmula (diastólica x 2 + sistólica) +3. Se midió el ritmo cardiaco por el oxímetro de pulso y el sistema de software de adquisición de datos Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

- 5 Se hizo una incisión paramediana ventral en la cavidad abdominal. La incisión era de aproximadamente 5 cm de longitud justo por encima del pubis. La grasa y el músculo se diseccionaron de forma roma para descubrir el nervio hipogástrico que va corriente abajo de la cavidad corporal. Era esencial mantenerse cerca de la curva lateral de la pared del pubis, con el fin de evitar
- 10 daño en la vena y arteria femoral que están encima del pubis. Los nervios ciático y pélvico están más profundos y se localizaron después de otra disección en el lateral del dorso del conejo. Una vez que se ha identificado el nervio ciático, el nervio pélvico se localizó fácilmente. La expresión nervio pélvico se aplica sin excesivo rigor; los libros de anatomía, en este tema no
- 15 identifican los nervios con suficiente detalle. Sin embargo, la estimulación del nervio produce un aumento de la presión intracaverosa y del flujo sanguíneo caveroso, e inervación de la región pélvica. El nervio pélvico se separó del tejido que lo rodea y se pone un electrodo estimulante bipolar Harvard alrededor del nervio. El nervio se levantó ligeramente para dar algo de tensión,
- 20 y después el electrodo se aseguró en la posición. Se puso aproximadamente 1 ml de aceite de parafina ligero alrededor del nervio y electrodo. Éste actúa como un lubricante protector del nervio y evita la contaminación con sangre del electrodo. El electrodo se conectó a un estimulador Grass S88. El nervio pélvico se estimuló usando los siguientes parámetros: 5V, duración del impulso
- 25 0,5 ms, duración de los estímulos 20 segundos con una frecuencia de 16 Hz. Se obtuvieron respuestas reproducibles cuando se estimuló el nervio cada 15-20 segundos. Se llevaron a cabo varias estimulaciones usando los parámetros anteriores para establecer la respuesta media de control. El(los) compuesto(s) que se van a ensayar se administraron por infusión, por la vena yugular,
- 30 usando una bomba de infusión Harvard 22, permitiendo un ciclo de estimulación continuo de 15 minutos. Se separaron la piel y el tejido conjuntivo alrededor del pene para exponer el pene. Se insertó un grupo de catéteres (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1,1 x 48 mm) por la túnica albugínea en el espacio del cuerpo caveroso izquierdo y se sacó la aguja, dejando un
- 35 catéter flexible. Este catéter se unió por un transductor para medir presiones (Ohmeda 2599-04), a un sistema Gould para registrar la presión intracaverosa (PIC). Una vez establecida la presión intracaverosa, el catéter se selló en el sitio usando Vetbond (Adhesivo para tejido, 3M). Se midió el ritmo cardiaco por

el oxímetro de pulso y el sistema de adquisición de datos Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

Se registró el flujo sanguíneo intracavernoso como números directamente del medidor de flujo usando el software de adquisición de datos Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.), o indirectamente de la señal del registrador Gould. Se estableció la calibración al principio del experimento (0-125 ml/min/100 g tejido).

Todos los datos se dan como media $\pm$ s.e.m. (error típico de la media). Se identificaron los cambios significativos usando ensayos t de Student. Los compuestos de ensayo se disolvieron en β -ciclodextrina al 50% en solución salina. Se administraron con una dosis de 5-10 mg/kg vía subcutánea (s.c.).

Usando el protocolo descrito en lo que antecede, se pueden demostrar los efectos beneficiosos en la PIC, de la administración concomitante de un compuesto de la presente invención (5 - 10 mg/kg s.c.) y un inhibidor selectivo de la PDE5 (3-etil-5-[5-[4-etilpiperazino]sulfonil-2-propoxifenil]-2-(2-piridilmetil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (como se describe en el documento WO 98/491068) (1 mg/kg i.v. (vía intravenosa)). Estos estudios sugieren que hay una serie de beneficios clínicos de la administración concomitante de un inhibidor de PDE5 y un compuesto de fórmula (I). Entre dichos beneficios se incluyen la mayor eficacia y oportunidades de tratar subgrupos de DEM que no responden a otras monoterapias de DEM.

EJEMPLO C - Tratamiento de la TESH

Los agonistas de receptor 5HT_{2C} de la serotonina potencian aumentos del flujo sanguíneo genital de hembras estimulado por el nervio pélvico en el modelo de excitación sexual de conejo anestesiado.

La respuesta a la excitación sexual normal consta de una serie de respuestas fisiológicas que se observan durante la excitación sexual. Dichos cambios tales como la plenitud vaginal, labial y clitoral, resultan del aumento del flujo sanguíneo genital. La plenitud conduce a la mayor lubricación vaginal por transducción de plasma, mayor distensibilidad vaginal (relajación del músculo liso vaginal) y aumento de la sensibilidad vaginal y clitoral.

El trastorno de excitación sexual femenino (TESF) es un trastorno sexual con mucha prevalencia que afecta hasta a 40% de las mujeres pre-, peri- y postmenopáusicas ($\pm$ TSH). La primera consecuencia de la TESH es la menor plenitud o hinchamiento genital, que se manifiesta como una falta de lubricación vaginal y una falta de sensación genital placentera. Las segundas consecuencias incluyen menor deseo sexual, dolor durante el coito y dificultad

para alcanzar el orgasmo. La causa más común de la TESH es el menor flujo sanguíneo genital que da como resultado una menor plenitud vaginal, labial y clitoral (Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T., et al. (1999a). "Double blind placebo controlled study with crossover to assess effect of sildenafil on physiological parameters of female sexual response". *J. Urol.*, 161, 805; Goldstein, I. & Berman, J.R. (1998). "Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectil insufficiency syndromes". *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90; Park, K., Goldstein, I., Andry, C., et al., (1997). "Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectil insufficiency". *Int. J. Impotence Res.*, 9, 27-37; Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L., et al. (1999). "Effect of sexual stimulation and age on genital blood flow in women with sexual stimulation". *J. Urol.*, 161, 688).

Como se ha explicado aquí, la presente invención proporciona un medio para restablecer o potenciar la respuesta a la excitación sexual normal en mujeres que padecen TESH, potenciando el flujo sanguíneo genital.

Método

Conejos hembra de Nueva Zelanda (~2,5 kg) se medicaron previamente con una combinación de 0,5 ml/kg de Medetomidina (Domitor®) vía intramuscular (i.m.), y 0,25 ml/kg de ketamina vía i.m., mientras se mantenía una vía de toma de oxígeno por una máscara facial. Se realiza una traqueotomía en los conejos usando un tubo endotraqueal no trabado 3 DI (diámetro interno), conectado al ventilador y mantenido a una velocidad de ventilación de 30-40 respiraciones por minuto, con un volumen tidal de aproximadamente 18-20 ml, y una presión de la vía aérea máxima de 10 cm de H₂O. Después la anestesia se cambió a Isoflurane® y la ventilación se continuó con 2 litros/min de O₂. La vena marginal de la oreja derecha se canuló usando un catéter 23G o 24G, y se administraron por perfusión 0,5 ml/min de solución de Ringer lactato. El conejo se mantuvo con Isoflurane al 3% durante la cirugía invasiva, y goteando al 2% para mantener la anestesia.

La zona izquierda de la ingle del conejo se afeitó, y se realizó una incisión vertical de aproximadamente 5 cm de longitud a lo largo de la cola. Se expusieron y aislaron la vena y arteria femoral, y después se canularon con un catéter de PVC (17G) para la infusión de fármacos y de compuestos. La canulación se repitió para la arteria femoral, insertando el catéter a una profundidad de 10 cm, para asegurar que el catéter alcanzaba la aorta abdominal. Este catéter arterial se unió a un sistema Gould para registrar la

192 793

presión sanguínea. También se tomaron muestras para análisis de gas en la sangre por el catéter arterial. Se midieron las presiones sistólica y diastólica, y se calculó la presión arterial media usando la fórmula $(\text{diastólica} \times 2 + \text{sistólica}) \div 3$. Se midió el ritmo cardiaco por el oxímetro de pulso y el sistema de software de adquisición de datos Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

Se hizo una incisión paramediana ventral en la cavidad abdominal. La incisión era de aproximadamente 5 cm de longitud justo por encima del pubis. La grasa y el músculo se diseccionaron de forma roma para descubrir el nervio hipogástrico que va corriente abajo de la cavidad del cuerpo. Era esencial mantenerse cerca de la curva lateral de la pared del pubis, con el fin de evitar daño en la vena y arteria femoral que están encima del pubis. Los nervios ciático y pélvico están más profundos y se localizaron después de otra disección en el lateral del dorso del conejo. Una vez que se ha identificado el nervio ciático, el nervio pélvico se localiza fácilmente. La expresión nervio pélvico se aplica sin excesivo rigor; los libros de anatomía, en este tema no identifican los nervios con suficiente detalle. Sin embargo, la estimulación del nervio produce un aumento del flujo sanguíneo vaginal y clitoral, e inervación de la región pélvica. El nervio pélvico se separa del tejido que lo rodea y se pone un electrodo estimulante bipolar Harvard alrededor del nervio. El nervio se levantó ligeramente para dar algo de tensión, y después el electrodo se aseguró en la posición. Se puso aproximadamente 1 ml de aceite de parafina ligero alrededor del nervio y electrodo. Éste actúa como un lubricante protector del nervio y evita la contaminación con sangre del electrodo. El electrodo se conectó a un estimulador Grass S88. El nervio pélvico se estimuló usando los siguientes parámetros: 5V, duración del impulso 0,5 ms, duración de los estímulos 10 segundos y un intervalo de frecuencia de 2 a 16 Hz. Se obtuvieron respuestas reproducibles cuando se estimuló el nervio cada 15-20 segundos. Se determinó una curva de frecuencia respuesta al inicio de cada experimento con el fin de determinar la frecuencia óptima para usar como una respuesta submáxima, normalmente 4 Hz. Se hizo una incisión paramediana ventral, en el extremo caudal del pubis, para exponer la zona púbica. Se separó el tejido conjuntivo para exponer la túnica del clitoris, asegurándose de que la pared no tenía pequeños vasos sanguíneos. La pared vaginal externa también se expuso separando cualquier tejido conjuntivo. Se insertó una sonda de flujo láser Doppler 3 cm en la vagina, de forma que la mitad del eje de la sonda todavía era visible. Se puso una segunda sonda, de forma que estaba justo encima de la pared clitoral externa. Después se ajustaron las posiciones

de estas sondas hasta que se obtuvo una señal. Se puso una segunda sonda justo encima de la superficie de un vaso sanguíneo en la pared vaginal externa. Ambas sondas se sujetaron con abrazaderas en la posición.

Compuestos de ensayo:

- 5 8,9-Dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona, que corresponde al compuesto 75 de Chaki y Nakazato - *Expert Opin. Ther. Patents* (2001), 11(11):1677-1692 (véase la Sección 3.9 - 5HT_{2c} en la página 1687 y Figura 7 en la página 1686), o compuesto (6) de Isaac - *Drugs of the Future* (2001), 26(4):383-393 (véase la Figura 2 en la página 385).
- 10 Se disolvió 8,9-dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona en ciclodextrina al 50% en solución salina. Se administró en una dosis de 5 mg/kg vía subcutánea (s.c.).

Registro de datos

- 15 El flujo sanguíneo vaginal y clitoral se registraron directamente como números del medidor de flujo usando el software de adquisición de datos Ponemah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.), o indirectamente de la señal del registrador Gould. Se estableció la calibración al principio del experimento (0-125 ml/min/100 g tejido). Todos los datos se dan como media ± error típico de la media (s.e.m.). Se identificaron cambios
- 20 significativos usando ensayos t de Student .

Resultados

- 25 El agonista del receptor 5HT_{2C} de serotonina (8,9-dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona; 5 mg/kg s.c.) actúa como un potente potenciador de los aumentos del flujo sanguíneo vaginal y clitoral estimulado por el nervio pélvico (PNS) en el conejo anestesiado (véase la Tabla 8 siguiente). La potenciación fue significativa 30 min después de dosificación s.c., y permaneció elevada durante aproximadamente 1 h. El agonista de 5HT_{2c} no tenía efecto en el flujo sanguíneo genital básico en ausencia de PNS (véase la Tabla 8 siguiente). Esto refuerza el punto de vista
- 30 de que el agonista del receptor de 5HT_{2c} potenciará la respuesta a la excitación sexual potenciado el (los) mecanismo(s) que controlan la excitación sexual/flujo sanguíneo genital, tratando así la TESH, y no inducirán excitación sexual en ausencia de estimulación sexual. Puesto que estos agentes también potencian el flujo sanguíneo clitoral, es probable que sean eficaces para tratar
- 35 trastornos orgásmicos.

La siguiente Tabla 8 ilustra que la 8,9-dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona (5 mg/kg s.c.) potencia el nervio pélvico estimulado y aumenta el flujo sanguíneo genital aproximadamente 35%

197

194

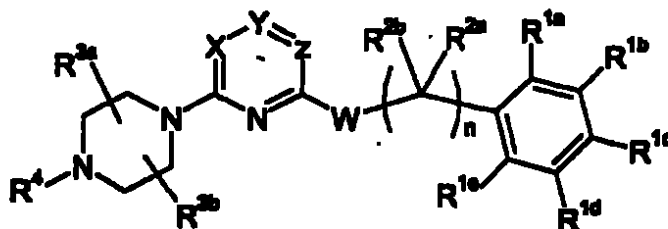
después de administración subcutánea en el modelo de excitación sexual del conejo anestesiado.

TABLA 8

Tiempo después de inyectar el compuesto 8,9- dicloro-2,3,4,4a-tetrahydro- 1H-pyrazino[1,2- a]quinoxalin-5(6H)-ona (min)	Flujo sanguíneo vaginal no estimulado (unidades Láser Doppler)	Aumentos del flujo sanguíneo vaginal estimulado por el nervio pélvico (unidades Láser Doppler)	Potenciación inducida por el compuesto del flujo sanguíneo vaginal estimulado
Dosis previa	148+/-6	241+/-10	-
15	185	282	21
30	162	325	34
45	150	295	22
60	127	325	34
75	137	252	4
90	132	247	2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IA)



(IA)

- 5 X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;
W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;
R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;
- 10 R^{1c} es hidrógeno;
R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;
- 15 n es 0, 1 ó 2;
R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);
R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquenilo (C₃-C₄), o un grupo protector de amino;
- 20 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o
- 25 dicha sal.
- 30

196

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada
caso es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₄);

- 5 (i) R^{1a} es halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
(ii) R^{1b} es halógeno, metilo, o metoxi y R^{1a}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
(iii) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
10 (iv) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
(v) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
(vi) R^{1a} y R^{1e} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1d} son cada uno hidrógeno, o
15 (vii) R^{1a}, R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1e} es hidrógeno;

W es oxi o amino;

n es 1 ó 2;

20 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₂);

y

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

25 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Z es N;

X es CH;

Y es CR, donde R es hidrógeno o metilo;

35 (i) R^{1a} es halógeno, metilo o trifluorometilo, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,

(ii) R^{1b} es halógeno o metilo, y R^{1a}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,

19X

- (iii) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno, o
(iv) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno;
- 5 W es oxi o amino;
n es 1;
 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno;
 R^{3a} es hidrógeno, (2R)-metilo o (2R)-etilo; y
 R^{3b} es hidrógeno; y
- 10 R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o
- 15 dicha sal.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
X es N;
Y es CR, donde R es hidrógeno o metilo;
- 20 Z es CH;
(i) R^{1a} es halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, y R^{1b} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
(ii) R^{1b} es halógeno, metilo o metoxi, y R^{1a} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- 25 (iii) R^{1b} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1a} y R^{1e} son cada uno hidrógeno;
(iv) R^{1a} y R^{1d} son cada uno independientemente halógeno o metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno,
- W es oxi o amino;
n es 1;
- 30 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente metilo o hidrógeno; y
 R^{3a} es hidrógeno, (2R)-metilo o (2R)-etilo; y
 R^{3b} es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
- 35 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho

compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

5 5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:

- 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 10 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3-metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- 15 (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 20 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 25 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
- 4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina,

30 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

35 6. El compuesto de la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consta de:

- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,

197
199

- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
(3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
(3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
(3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
5 (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
10 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina;
uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o
dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o
15 hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o
dicha sal.

7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que
consta de
20 hidrocioruro de 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
hidrocioruro de 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
hidrocioruro de 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
hidrocioruro de 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-
pirimidina;
25 hidrocioruro de (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina;
hidrocioruro de (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina;
hidrocioruro de (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina;
fumarato de (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina;
hidrocioruro de 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
30 hidrocioruro de 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
hidrocioruro de 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;
hidrocioruro de 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; e
hidrocioruro de 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina.

- 35 8. Una composición farmacéutica que comprende
(1) un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7; uno de sus

óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal; y

5 (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que además comprende al menos otro agente farmacéutico.

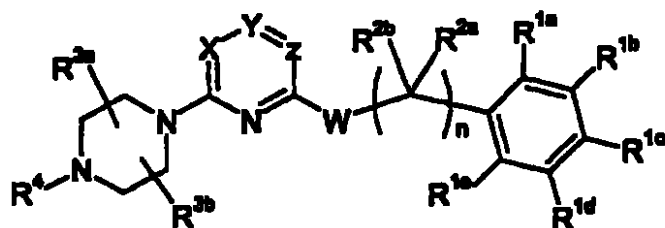
10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho otro agente farmacéutico es un agente antiobesidad.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho agente antiobesidad se selecciona del grupo que consta de un inhibidor de apo-B/MTP, un agonista de MCR-4, un agonista de CCK-4, un inhibidor de la reabsorción de monoamina, un agente simpatomimético, un agonista del receptor adrenérgico β_3 , un agonista de dopamina, un análogo del receptor de la hormona estimulante del melanocito, un antagonista del receptor 1 de cannabinoides, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa, un agonista de bombesina, un antagonista del neuropéptido Y, un agente tiromimético, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, un agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de orexina, un antagonista de la proteína que une urocortina, un agonista del receptor 1 tipo péptido del glucagón, un factor ciliar neurotrófico, una proteína relacionada con agouti humano, un antagonista del receptor de grelina, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina, y un agonista del receptor U de neuromedina.

30

12. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de Fórmula (IB)

201



(IB)

X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;

- 5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

- 10 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

- 15 n es 0 ó 1;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

- R⁴ es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, o alquenilo (C₃-C₄);

- 20 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal;

(2) un agente antiobesidad; y

(3) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicho agente antiobesidad se selecciona del grupo que consta de un inhibidor de apo-B/MTP, un agonista de MCR-4, un agonista de CCK-4, un inhibidor de la

202-200

reabsorción de monoamina, un agente simpatomimético, un agonista del receptor adrenérgico β_3 , un agonista de dopamina, un análogo del receptor de la hormona estimulante del melanocito, un antagonista del receptor 1 de cannabinoides, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa, un agonista de bombesina, un antagonista del neuropéptido Y, un agente tiromimético, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, un agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de orexina, un antagonista de la proteína que une urocortina, un agonista del receptor 1 tipo péptido del glucagón, un factor ciliar neurotrófico, una proteína relacionada con agouti humano, un antagonista de receptor de grelina, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina, y un agonista del receptor U de neuromedina.

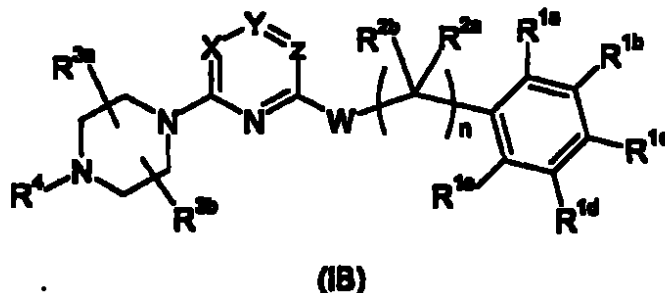
15

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 ó 13, en la que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 2-benciloxi-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-benciloxi-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 4-benciloxi-2-piperazin-1-il-pirimidina,
- bencil-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- bencil-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
- 2-(3-metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- (3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
- (3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
- 2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,

- 2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
 5 2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
 2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
 2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
 4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina,
 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o
 10 dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
 compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o
 hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o
 dicha sal.
- 15 15. Un método para tratar una enfermedad, estado o trastorno mediado
 por el receptor 5-HT₂ en un animal, que comprende la etapa de administrar a
 dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
 Fórmula (IB)

20



en la que

- X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada
 caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;
 25 W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;
 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno,
 halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con
 halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, -C(O)NH₂, R^{1a}
 y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o
 30 totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a}
 o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis

204

miembros;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis

5 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxí, flúor, o alcoxi (C_1-C_4);

10 R^4 es hidrógeno, hidroxí, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxí o ciano, alquil(C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, o alquenilo (C_3-C_4);

15 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

16. El método de la reivindicación 15, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 20 2-benciloxi-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
2-benciloxi-4-piperazin-1-il-pirimidina,
4-benciloxi-2-piperazin-1-il-pirimidina,
bencil-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
bencil-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
25 2-(2-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3-fluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3-cloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3-cloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(3-metoxi-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
30 (3-cloro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
(3-cloro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
(3-fluoro-bencil)-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-amina,
(3-fluoro-bencil)-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-amina,
2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
35 2-[1-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-[1-(2-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,

205-283

2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-[1-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,3-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
5 2-(2,5-difluoro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(2,5-dicloro-benciloxi)-4-(2(R)-metil-piperazin-1-il)-pirimidina,
2-(3,5-dicloro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina,
2-(3,5-difluoro-benciloxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y
10 4-piperazin-1-il-2-(2,3,5-trifluoro-benciloxi)-pirimidina,
uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o
dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o
hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o
15 dicha sal.

17. El método de la reivindicación 15 ó 16, en el que dicha enfermedad,
estado o trastorno mediado por el receptor 5-HT₂, es una enfermedad, estado
o trastorno mediado por el receptor 5-HT_{2c}.

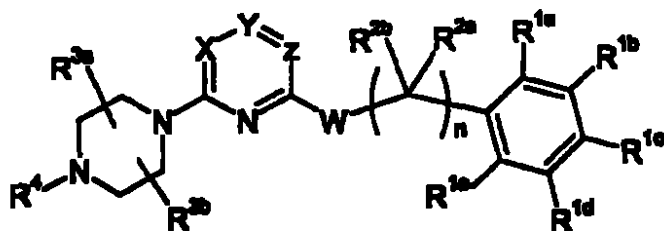
20 18. El método de la reivindicación 15 ó 16, en el que dicha enfermedad,
estado o trastorno mediado por el receptor 5-HT₂, se selecciona del grupo que
consta de pérdida de peso, obesidad, bulimia, síndrome premenstrual o
síndrome de fase lútea tardía, depresión, depresión atípica, trastornos
25 bipolares, psicosis, esquizofrenia, migraña, alcoholismo, abuso de tabaco,
trastorno de pánico, ansiedad, síndrome post-traumático, pérdida de memoria,
demencia senil, fobia social, trastorno de hiperactividad con deficiencia de
atención, trastornos de comportamiento disruptivo, trastornos de control de
impulso, trastorno de personalidad dudosa, trastorno obsesivo-compulsivo,
30 síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual en machos, disfunción sexual en
hembras, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo, trastornos de
ataques epilépticos, epilepsia, mutismo, daño en la médula espinal, daño del
sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos
gastrointestinales, diabetes insípida, y diabetes de tipo II.

35 19. Un método para tratar o prevenir una enfermedad, estado o
trastorno mediado por el receptor 5-HT₂, que comprende administrar a un

206

animal que necesite dicho tratamiento

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IB)



(IB)

5

X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, -C(O)NH₂, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

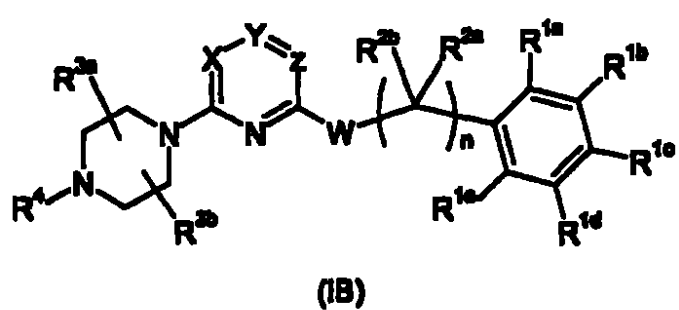
R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, o alquenilo (C₃-C₄);

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal; y

b) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente

farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consta de un inhibidor de apo-B/MTP, un agonista de MCR-4, un agonista de CCK-4, un inhibidor de la reabsorción de monoamina, un agente simpatomimético, un agonista del receptor adrenérgico β_3 , un agonista de dopamina, un análogo del receptor de la hormona estimulante del melanocito, un antagonista del receptor 1 de canabinoides, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa, un agonista de bombesina, un antagonista del neuropéptido Y, un agente tiromimético, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, un agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de orexina, un antagonista de la proteína que une urocortina, un agonista del receptor 1 tipo péptido del glucagón, un factor ciliar neurotrófico, una proteína relacionada con agouti humano, un antagonista de receptor de grelina, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina, y un agonista del receptor U de neuromedina.

20. Un método para aumentar el contenido de carne magra en un animal comestible, que comprende la etapa de administrar a dicho animal comestible una cantidad que aumenta la carne magra, de un compuesto de Fórmula (IB)



X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, -C(O)NH₂, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a}

208 206

o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado
5 junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

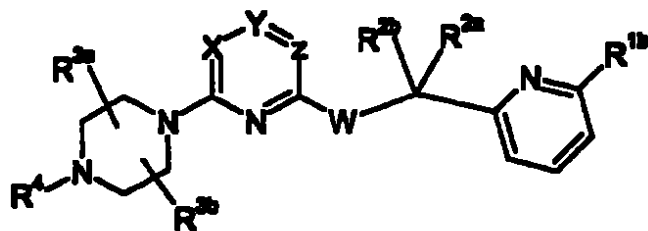
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C_1-C_4);

10 R^4 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxilo o ciano, alquil(C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, o alqueno (C_3-C_4);

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
15 compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

21. Un compuesto de Fórmula (IC)

20



(IC)

en la que

X e Y son CR y Z es N, o X es N, e Y y Z son CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), amino, o alquil(C_1-C_4)-amino;

25 W es oxo, tio, amino, o alquil(C_1-C_4)-amino, o acetilamino;

Q es un grupo heterarilo seleccionado del grupo que consta de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, isobenzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo,
30 benzotiofen-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2H-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, y 1,2,4-oxatiazol-3-ilo, donde

dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄);

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

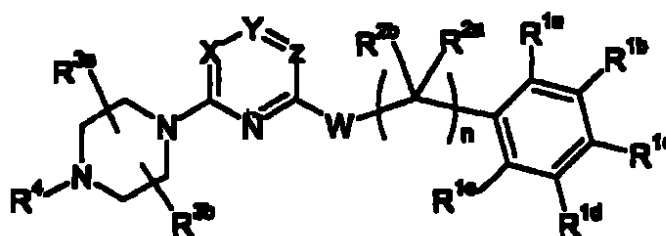
R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquenilo (C₃-C₄) o un grupo protector de amino;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

22. El compuesto de la reivindicación 21, seleccionado del grupo que consta de 4-piperazin-1-il-2-(piridin-2-ilmetoxi)-pirimidina, 2-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina, y 2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

23. Un método para tratar la disfunción sexual femenina (DSF) que comprende la etapa de administrar a una mujer que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IB)



(IB)

X e Y son CR y Z es N, o X es N e Y y Z son CR, donde R para cada

caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;

5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, -C(O)NH₂, R^{1a} y R^{1b} considerados juntos forman un anillo condensado aromático, o parcial o totalmente saturado de cinco o seis miembros, o R^{1a} considerado junto con R^{2a} o R^{2b} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

10 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos considerado junto con R^{1a} forman un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

15 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);

R⁴ es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxil o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, o alquenilo (C₃-C₄);

20 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

25

24. Un método para tratar la disfunción sexual femenina (DSF), que comprende la etapa de administrar a una mujer que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 21, ó 22;

30 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

35

25. El método de la reivindicación 24, que además comprende la etapa

de administrar uno o más agentes activos adicionales para tratar la DSF.

26. El método de la reivindicación 25, en el que dichos uno o más agentes activos adicionales se seleccionan del grupo que consta de (1) moduladores del receptor de estrógenos, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos o sus combinaciones; (2) agente de sustitución de testosterona, testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA), un implante de testosterona o sus combinaciones; (3) estrógeno, una combinación de estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o estrógeno y agente de terapia de sustitución de la hormona metil-testosterona; (4) uno o más agentes dopaminérgicos; (5) uno o más inhibidores de un NPY (neuropéptido Y); (6) uno o más moduladores o agonistas del receptor de melanocortina o potenciador de melanocortina; (7) uno o más inhibidores de NEP; (8) uno o más inhibidores de PDE; y (9) uno o más moduladores o antagonistas del receptor de bombesina.

27. El método de las reivindicaciones 24, 25, ó 26, en el que dicha DSF es trastorno de excitación sexual femenino (TESF), trastorno orgásmico femenino (TOF), trastorno por deseo sexual hipoactivo (TDSH), o trastorno de dolor sexual.

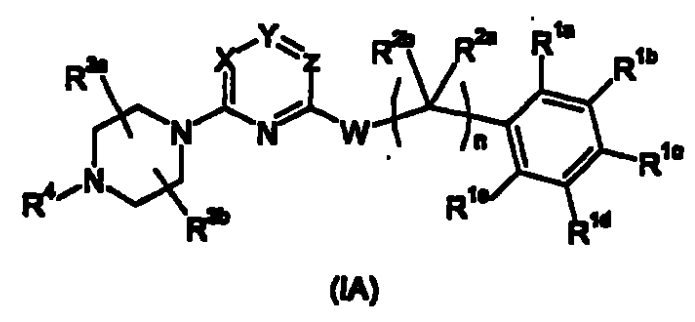
28. Un método para tratar la disfunción eréctil masculina (DEM), que comprende la etapa de administrar a un hombre que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 21 ó 22;

uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco de dicho compuesto o dicho óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

22 2

RESUMEN

Se describen aquí compuestos de Fórmula (IA), que actúan como ligandos del receptor de 5-HT, y sus usos para tratar enfermedades relacionadas con la activación de receptores 5-HT₂ en animales.



PATENT COOPERATION TREATY

2/3

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT.

To:

LUMB, J. Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
c/o Simpson, Alison
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

URQUHART DYKES & LORD
RECEIVED
22 NOV 2002
LONDON

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 23314/700043		Date of mailing (day/month/year) 20/11/2002	
International application No. PCT/IB 02/ 02261		International filing date (day/month/year) 17/06/2002	
		Priority date (day/month/year) 21/06/2001	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer LAZARO ORTIZ A Tel. (+49-89) 2399 2828
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

2/4

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 23314/700043	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 02261	International filing date (day/month/year) 17/06/2002.	Priority date (day/month/year) 21/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D239/46		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01/07/2002	Date of completion of this report 15/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/02261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/46 C07D401/12 A61K31/506 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 19305 A (KRENITZKY) 22 April 1999 (1999-04-22) claims	1,8-12
A	WO 95 10506 A (DU PONT) 20 April 1995 (1995-04-20) claims	1,8-12
A	WO 96 31488 A (SUMITOMO) 10 October 1996 (1996-10-10) page 0; claims; tables	1,8-12
A	FR 4 770 M (SC. UNION) 27 February 1967 (1967-02-27) page 1 -page 4	1,8-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2002

Date of mailing of the international search report

04/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

h - International Application No
PCT/IB 02/02261

217

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 40456 A (BIOVITRUM) 23 May 2002 (2002-05-23) the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/IB 02/02261

218

216

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15 to 20, 23 to 28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/02261

29

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9919305	A	22-04-1999	AU 9693998 A CA 2305255 A1 EP 1025091 A1 JP 2001519416 T WO 9919305 A2	03-05-1999 22-04-1999 09-08-2000 23-10-2001 22-04-1999
WO 9510506	A	20-04-1995	AU 692484 B2 AU 8012294 A BR 9407799 A CA 2174080 A1 CN 1142817 A CZ 9601014 A3 EP 0723533 A1 FI 961599 A HR 940664 A1 HU 74464 A2 JP 9504520 T NO 961425 A NZ 274978 A PL 313973 A1 RU 2153494 C2 SK 47096 A3 US 6342503 B1 WO 9510506 A1 US 6107301 A ZA 9407921 A	11-06-1998 04-05-1995 06-05-1997 20-04-1995 12-02-1997 13-11-1996 31-07-1996 07-06-1996 31-12-1996 30-12-1996 06-05-1997 12-06-1996 27-04-1998 05-08-1996 27-07-2000 01-10-1996 29-01-2002 20-04-1995 22-08-2000 11-04-1996
WO 9631488	A	10-10-1996	CA 2217034 A1 EP 0826674 A1 WO 9631488 A1 JP 8333349 A	10-10-1996 04-03-1998 10-10-1996 17-12-1996
FR 4770	M		GB 1101425 A BE 655431 A CH 437310 A DE 1297610 B DK 115995 B FI 46163 B FR 1451232 A NL 127996 C NL 6413349 A NO 115800 B SE 322521 B US 3299067 A	31-01-1968 06-05-1965 15-06-1967 19-06-1969 01-12-1969 02-10-1972 07-01-1966 20-05-1965 09-12-1968 13-04-1970 17-01-1967
WO 0240456	A	23-05-2002	WO 0240456 A1	23-05-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesion de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

ANDREA BOSSE

Fecha



221

Folio 218

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	03 107804
	Solicitud Internacional	PCT/IB2002/02261
	Fecha Inicio fase nacional	21/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1306
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

3.0 ENE 2004

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202065