

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 107806 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03107806 00000000

Folios: 294 /12

Es: Fecha (AÑO): 2003-12-09 17:01:43

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FIDE HACE 411 PRESEN/AC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

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.

☒ X

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, PAUL ANDREW DASILVA-JARDINE, RAVI S. GARIGIPATI, ANGEL GUZMAN-PEREZ, KEVIN KUN-CHIN LIU

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE, 6.MEXICANA, 7.TAIWANESA

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/02293

Fecha Junio 17, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/000666

Fecha Enero 3, 2003

⑥

Título (54)

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE 5-HT Y SUS USOS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K31/497

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 21, 2001

(31) Número de Solicitud

60/299,953

⑨

Comprobante de pago No. 82757

Fecha 12-11-03

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

10

ANEXOS

27

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita 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 acredita 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 X. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107006 00000000 Folios: 294
Fecha (AM): 2003-12-09 17:01:43
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 82,757
FECHA : NOVIEMBRE 12 DE 2003

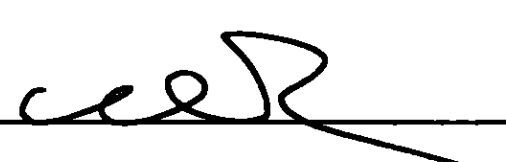
***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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

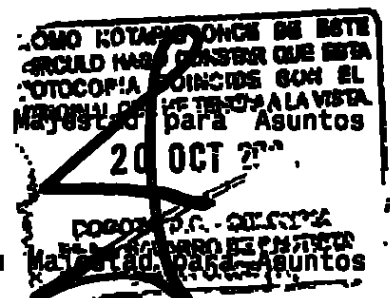
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su
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

LARTE 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

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

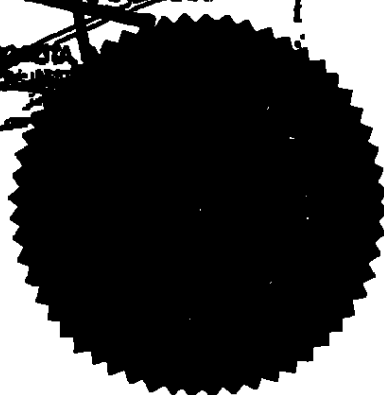
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente 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.

UNO NOTARIO PÚBLICO DE ESTE
ESTADO HA VERIFICADO QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE SE ENCUENTRA A LA VISTA

20 OCT 2003

BOGOTÁ
COLOMBIA



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

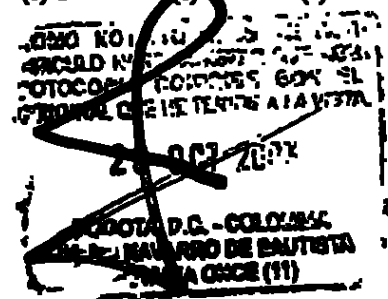
con sede principal ubicada en

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 Eggen In Surrey
This *14* Day Of *July* 2003
KENNETH O'BRIEN
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

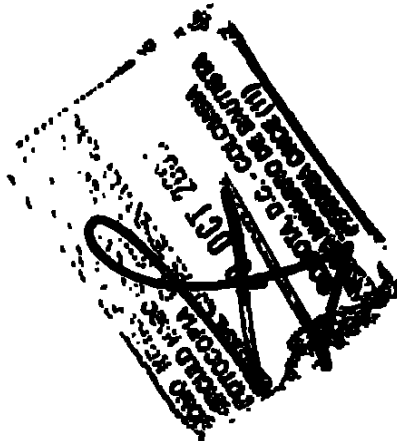
5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G210435**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Rawden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Rawden'.

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- 8 octubre 2003- Groton, Connecticut- Estados Unidos
Paul Andrew DaSilva Jardine- 3 octubre 2003- Groton, Connecticut- Estados Unidos
Ravi S. Garipati- 3 octubre 2003- Groton, Connecticut- Estados Unidos
Angel Guzman Perez- 3 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
Kevin Kun- Chin Liu -3 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. G280150
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
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

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

Paul Andrew DaSilva-Jardine 03 October 2003 - Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Paul Andrew DaSilva-Jardine

Ravi S. Garigipati 03 October 2003 - Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Ravi S. Garigipati

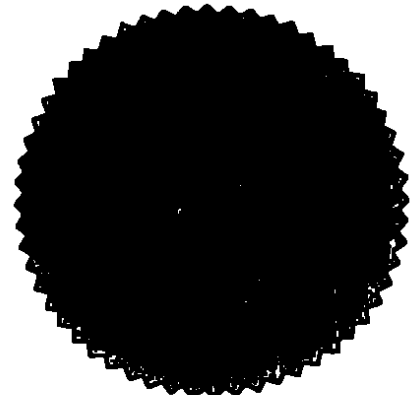
Angel Guzman-Perez 03 October 2003 - Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Angel Guzman-Perez

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

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

Kevin Kun-Chin Liu 03 October 2003 - Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Kevin Kun-Chin Liu

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 30th 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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 31 October 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/sous No **G280150**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. Sherman**



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



10

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/000666 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 241/20,
401/12, 409/12, A61K 31/497, A61P 25/28

Groton, CT 06340 (US). WELCH, Willard, McKowan
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/02293

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

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

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian 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).

(72) Inventors; and

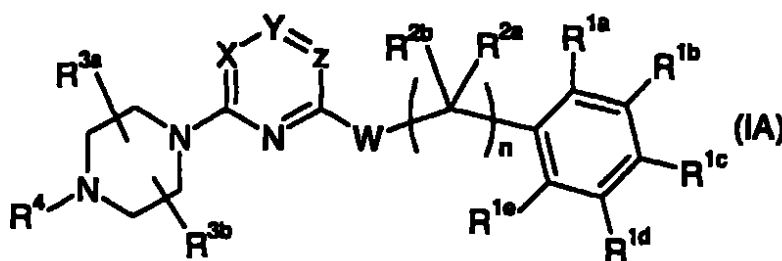
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHIANG,
Yuan-Ching, Phoebe [US/US]; Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). DASILVA-JARDINE, Paul, Andrew [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). GARIGIPATI, Ravi,
S. [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GUZ-
MAN-PÉREZ, Angel [MX/US]; Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). NOVOMISLE, William, Albert [US/US]; Pfizer
Global Research and Development, Eastern Point Road,

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.

* 1

5-HT RECEPTOR LIGANDS AND USES THEREOF

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pyrazine 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.

20

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

30

12

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

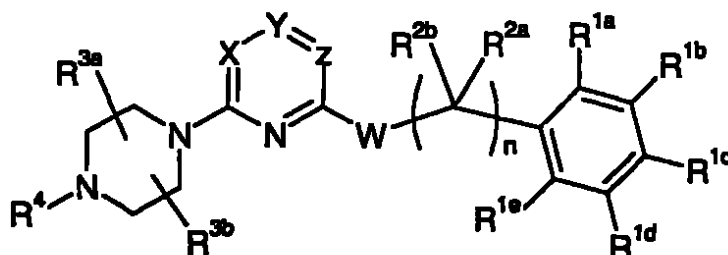
Julius, *et al.*, isolated and characterized the 5-HT_{2c} receptor and later reported that transgenic mice lacking the 5-HT_{2c} receptor exhibit seizures and an eating disorder resulting in increased consumption of food (see, U.S. Patent Nos. 4,985,352 and 5,698,766, respectively). Consequently, compounds 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 (arylhydronaphthalenalkanamine 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.

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

Y is nitrogen;

X and Z are each independently 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, (C₁-C₄)alkylamino, 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, halogen, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₄)alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C₁-C₄)alkoxy;

19

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 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 compounds of Formula (IA) are those where Y is nitrogen;
X and Z are each independently 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,
- (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; 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 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.

5/19

More preferred compounds are those where Y is N; X and Z are each independently CR, where R is hydrogen or methyl; (i) R^{1a} is halogen, methyl, or trifluoromethyl and R^{1b}, R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen, (ii) R^{1b} is halogen or methyl, 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 oxy or amino; n is 1; R^{2a} and R^{2b} are each independently methyl or hydrogen; R^{3a} is hydrogen, (2R)-methyl, or (2R)-ethyl; R^{3b} is hydrogen; and R⁴ 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.

Most preferred are those compounds where Y is N, X and Z are each independently CR, where R for each occurrence is hydrogen or methyl; (i) R^{1a} is halogen, methyl, or trifluoromethyl and R^{1b}, R^{1d} and R^{1e} are each hydrogen, (ii) R^{1b} is halogen or methyl 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 oxy or 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 R⁴ 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; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-

46
16

(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide; 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine; 6'-(2-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 5'-chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine; 6'-(2-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,4-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile; (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2,3-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-

17

acetamide; 6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
and 6'-benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen
5 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 (1A)
include; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-
chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-
10 chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-
fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-
fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-
benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-
ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-
15 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-
2H-[1,2']bipyrazinyl; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-
6'-yl)-amine; (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
amine; (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
20 amine; (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
amine; (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-
yl)-amine; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-
oxide; N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
acetamide; 6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
25 [1,2']bipyrazinyl; and 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
[1,2']bipyrazinyl;

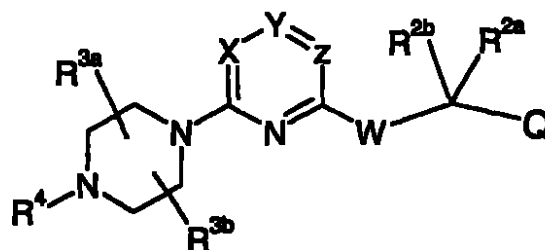
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of the compound or the nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of the compound, the nitrogen
oxide, or the prodrug, or a solvate or hydrate of the compound, the nitrogen
30 oxide, the prodrug, or the salt.

12/28

Even more preferred compounds of the present invention include: 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 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 of the compounds described above include citrates, fumarates, hydrochlorides, L-malates, succinates, D,L-tartrates and more preferred salts include citrates, L-malates and D,L-tartrates.

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



(IC)

wherein

Y is N;

X and Z are each independently 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,

19

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-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, and 1,2,4-oxathiazol-3-yl, where the heteroaryl group is optionally substituted with one to three substituents independently selected from halo, (C₁-C₄)alkyl, cyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, 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, halogen, (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;

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 (IC) include: 6'-(pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 2-methyl-6'-(pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(thiophen-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-([1,2,3]thiadiazol-4-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(6-fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 2-methyl-6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 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

20

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

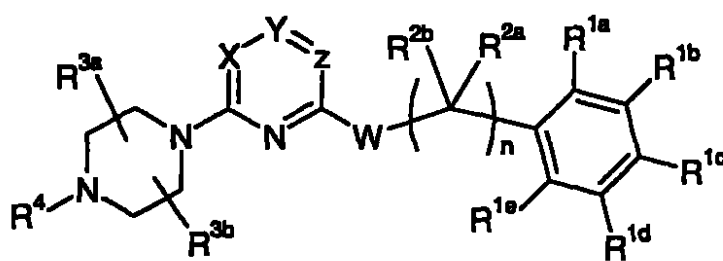
Non-limiting examples of more preferred compounds of Formula (1C) include 6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(6-fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 2-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-4-piperazin-1-yl-pyrimidine; and 2-methyl-6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 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)

21



(IB)

wherein

Y is N;

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

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

10 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkylamino, (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, fused ring;

15 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;

20 R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, (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 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.

22

Non-limiting examples of preferred compounds of Formula (IB) include 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide; 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine; 6'-(2-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 5'-chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine; 6'-(2-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,4-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile; (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-

23

amine; (3-chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2,3-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-acetamide; 6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

10 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 more preferred compounds include: 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide; N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-acetamide;

24

6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

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

Even more preferred compounds of Formula (IB) include: 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
10 [1,2']bipyrazinyl; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide; (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine; 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
15 [1,2']bipyrazinyl; and 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

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
20 oxide, the prodrug, or the salt.

Compounds of the present invention may be administered in 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
25 agonists, melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, cannabinoid 1 receptor antagonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptins, leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors, bombesin agonists, neuropeptide-Y antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor agonists
30 or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic

25/13

factors, AGRPs (human agouti-related proteins), ghrelin receptor 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
5 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
10 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.

15 In yet another aspect of the present invention, a pharmaceutical kit is provided for use by a consumer to treat 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
20 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)
25 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
30 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 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 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 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.

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 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 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. 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, *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
5 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
10 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
15 fully saturated (C_3 - C_8)cycloalkyl includes groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, and the like. The term "fused ring" refers to partially saturated as well as aromatic carbocyclic and heterocyclic ring systems. Preferably, the heterocyclic ring
20 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,
25 benzoxazole, anthranil, tetralin, 2*H*-1-benzopyran, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, 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
30 systems containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. The heteroaryl group may be unsubstituted or

20

substituted with 1 to 3 substituents. Preferred substituents include halo (Br, Cl, I, or F), (C₁-C₄) alkyl, cyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, and (C₁-C₄) alkoxy. Suitable heteroaryl groups include 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-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-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),

29x

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

5 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
10 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.

15 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
20 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.

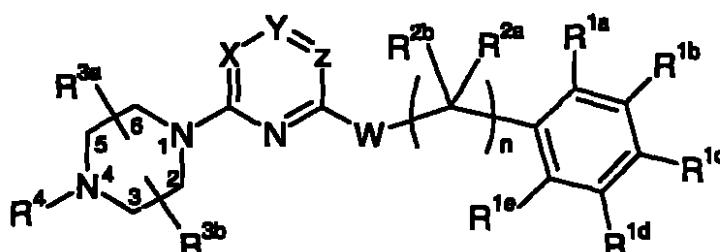
25 The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both
30 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, and/or prodrugs, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds.

DETAILED DESCRIPTION

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_{2c} and/or 5-HT_{2a} receptor ligands).



(IB)

wherein

wherein

Y is N;

X and Z are each independently 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)alkylamino, (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

317

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}

5 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, halogen, (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
10 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 oxide, the
15 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
20 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,
25 including supplements (also available via the Beilstein online database)).

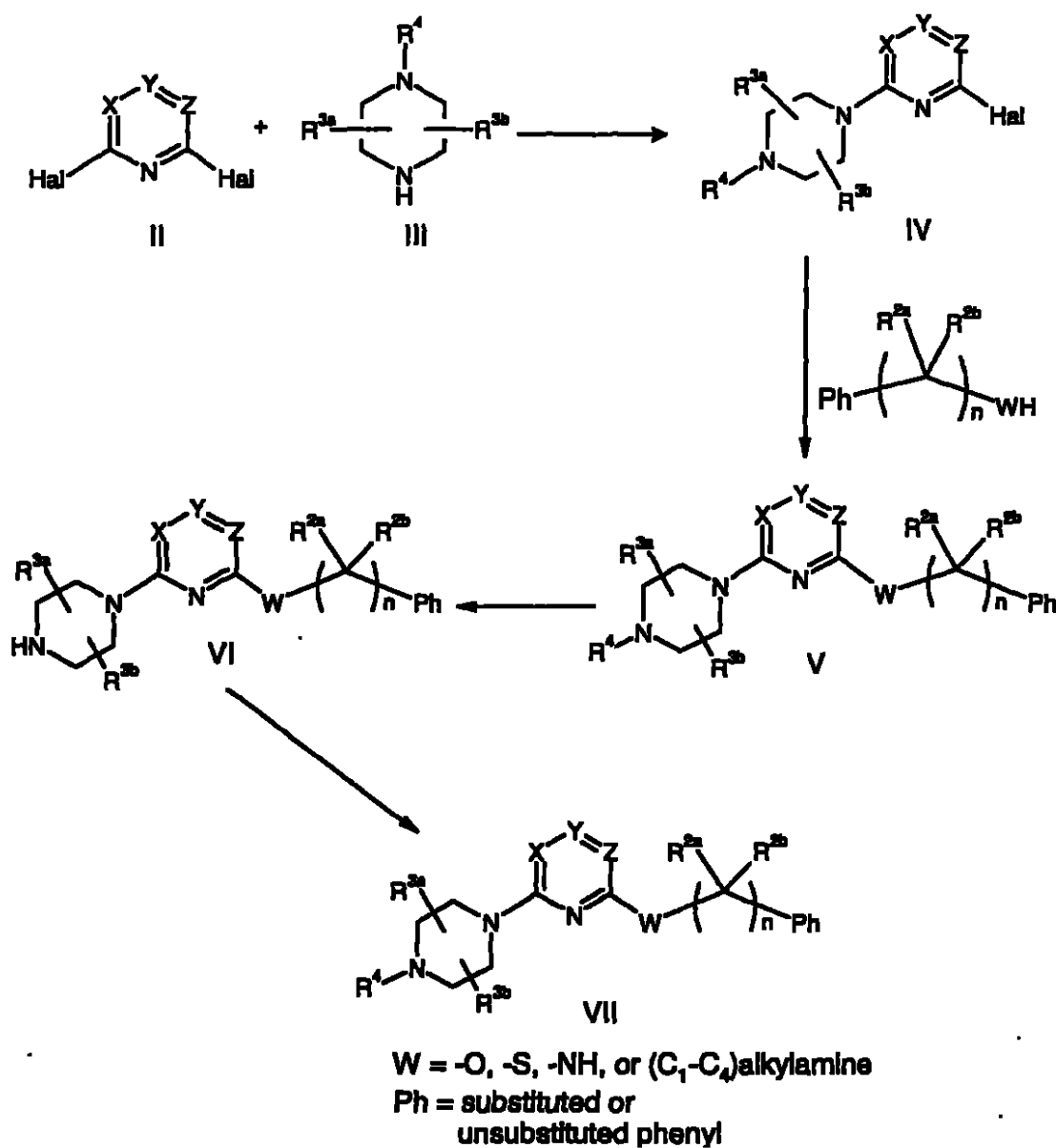
For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section. Those skilled in the art will
30 appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in

32

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
5 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
10 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-
15 fluorenylmethylenoxycarbonyl (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
20 invention where W is O, S, amino or (C_1-C_4) 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.

31

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
5 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
10 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.,
15 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 -
20 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-
25 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 R^4 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 CH_2Cl_2 . The secondary amine VI may be acylated or converted to a carbamate according to methods well known to those skilled in the art. Alternatively, the secondary amine VI can be alkylated to the amine VII by methods well
10 known to those skilled in the art. A preferred method is reductive alkylation. Generally, reductive alkylation reactions convert intermediate VI into a Schiff 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
15 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. 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
20 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 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
25 paraformaldehyde, acetaldehyde, acetone and the like.

In an alternate synthetic approach, intermediate V where W is an amino or a (C₁-C₄)alkyl substituted amino linking group may be prepared from IV with an amine or a (C₁-C₄)alkyl substituted amino via metal-catalyzed coupling reaction as described in Metal-Catalyzed Cross-Coupling
30 Reaction (Editors: F. Diederich, P. J. Stang; VCH, Weinheim, 1998). For example, treatment of the intermediate IV with an appropriate amine in a

3636

suitable solvent (e.g, xylene, toluene, THF, and dioxane) in the presence of a suitable base (e.g, sodium *t*-butoxide, sodium bicarbonate, and potassium biocarbonate) and a suitable phosphine ligand such as racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), triphenylphosphine, tri-*t*-butylphosphine or 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)-biphenyl (AmPhos) and a suitable palladium catalyst such as trisdibenzylidene-acetone dipalladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) or palladium chloride at about 25°C to about 200°C for about 1 to about 24 hours gives compound of formula V wherein W is an amine linking group. The ratio of palladium to phosphine ligand is typically between about 1:1 and about 1:5. Typically, about 0.01 to about 0.3 equivalent of catalyst is used relative to starting IV.

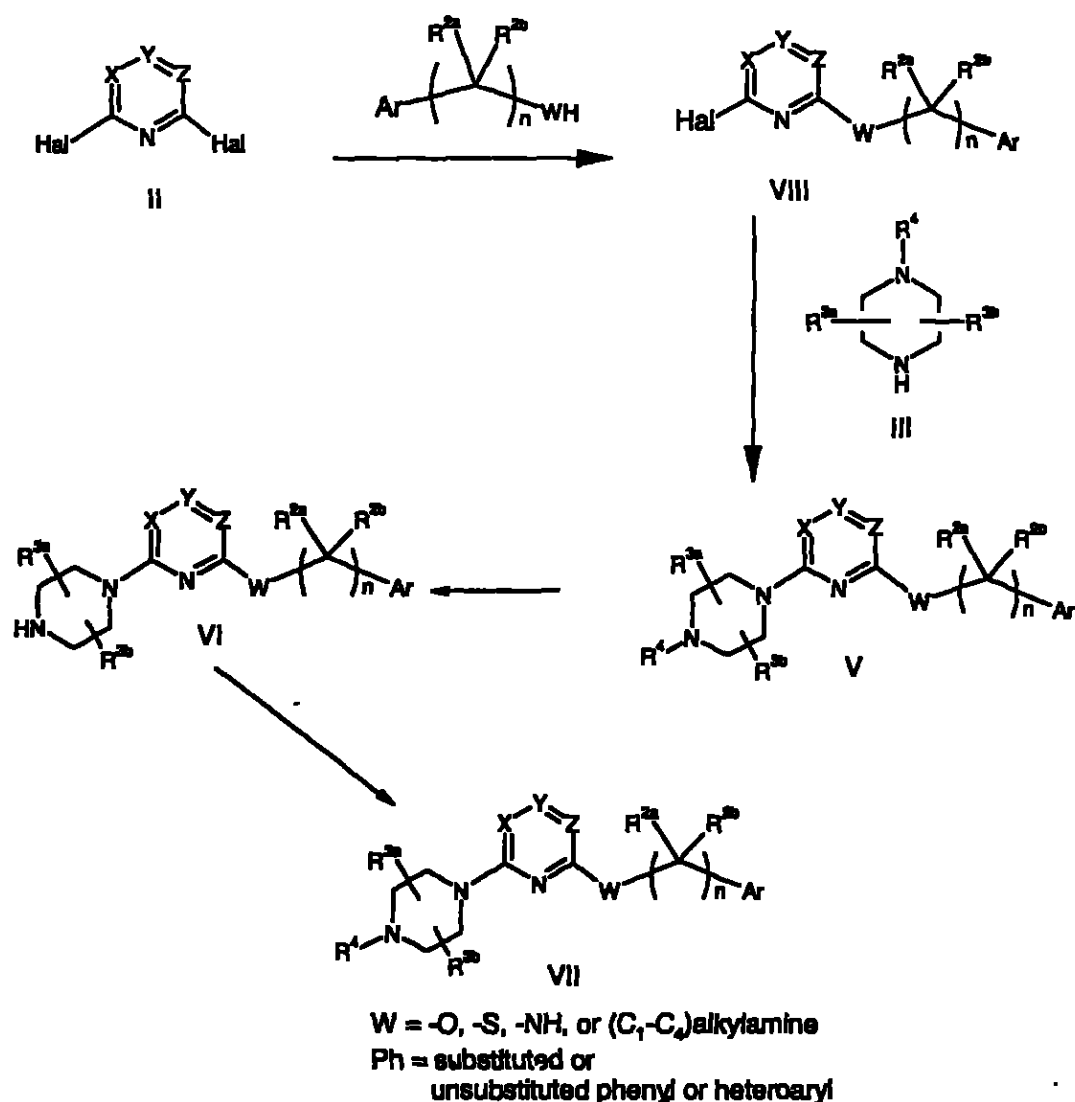
Compounds wherein X and Z are CR, where one or both of the R groups is not hydrogen, may be obtained via the appropriate dihalide II. For example, compounds where one $\text{R}=\text{NH}_2$ and the other $\text{R}=\text{H}$ may be obtained by employing 2-amino-3,5-dibromopyrazine as starting material.

Alternatively, these types of compounds may be obtained by functionalization of a compound of the formula V, where $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$. These functionalization reactions are well-known to those skilled in the art, and include electrophilic aromatic substitution reactions, such as halogenations (e.g., chlorinations, brominations, and fluorinations). These reactions can produce both of the two possible monohalogenated compounds, as well as the dihalogenated compounds, which are easily separated by common purification methods, such as chromatography. For example, a compound of formula V, where $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$ and R^4 is a nitrogen protecting group in an inert solvent (e.g., acetonitrile, chloroform, dichloromethane or THF) is reacted with a suitable electrophilic halogenating agent, such as N-chlorosuccinamide, N-bromosuccinamide, bromine, chlorine or Selectfluor™ at a temperature of about -78 °C to about 100 °C for about 1 hour to about 24 h gives mixtures of the two possible monohalogenated compounds and the dihalogenated compound. The relative amounts of each of these can vary depending on the particular case.

37

The brominated pyrazine compounds described above can be transformed to a variety of other derivatives by methods known to those skilled in the art. Conveniently, they can be transformed to alkyl derivatives via a palladium-catalyzed reaction, such as the Suzuki reaction employing
5 alkyl boronic acids or a derivative thereof. For example, reaction of a brominated pyrazine with an alkylboronic acid in the presence of a suitable palladium catalyst, a suitable ligand, such as AmPhos or BINAP, a base, such as sodium tert-butoxide, K_3PO_4 , or $CsCO_3$, in a suitable solvent, such as toluene, THF and dioxane, at a temperature of about 25 °C to about 110
10 °C for about 3 h to about 24 h.

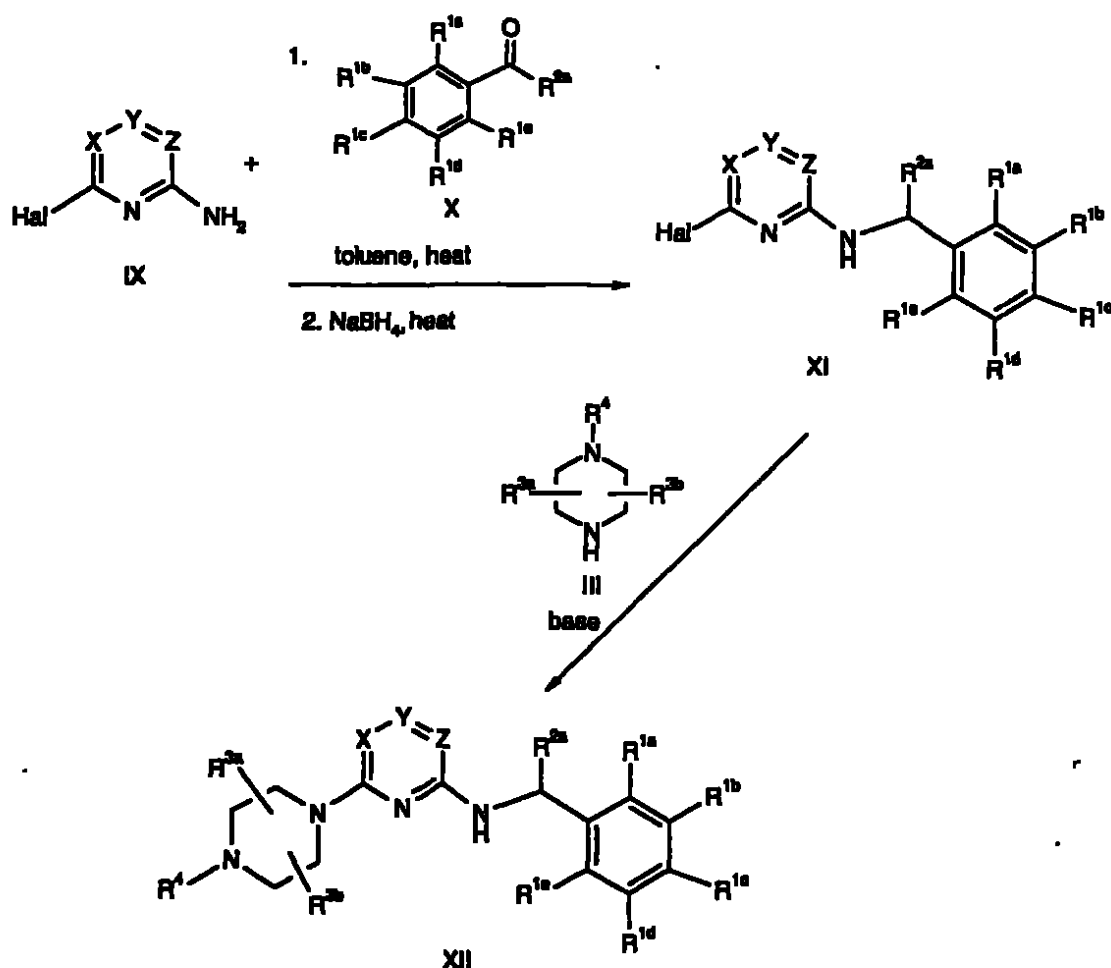
Alternatively, Compound VII can be prepared according to Scheme II below.

**Scheme II**

Intermediate VIII is prepared by reacting the di-halo substituted heteroaryl compound II with one equivalent of an appropriate alcohol, thiol or amine using aromatic nucleophilic substitution conditions described in Scheme 1 above. Intermediate VIII is converted to intermediate V by reaction with piperazine III using aromatic nucleophilic substitution conditions or palladium-catalyzed coupling reaction conditions as described in Scheme 1. Compound V can then be converted to compound VI and compound VII according to the procedures described above in Scheme 1.

39*

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 pyrazine ring as illustrated in Scheme III below. The synthetic procedures are analogous to those described above for the reductive alkylation of intermediate VI in Scheme I.



Scheme III

The compound of Formula IX 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 X and then reduced with an appropriate reducing agent. Suitable aldehydes and ketones (i.e., compound of Formula X) include 3-chlorobenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, *m*-chloroacetophenone, *m*-

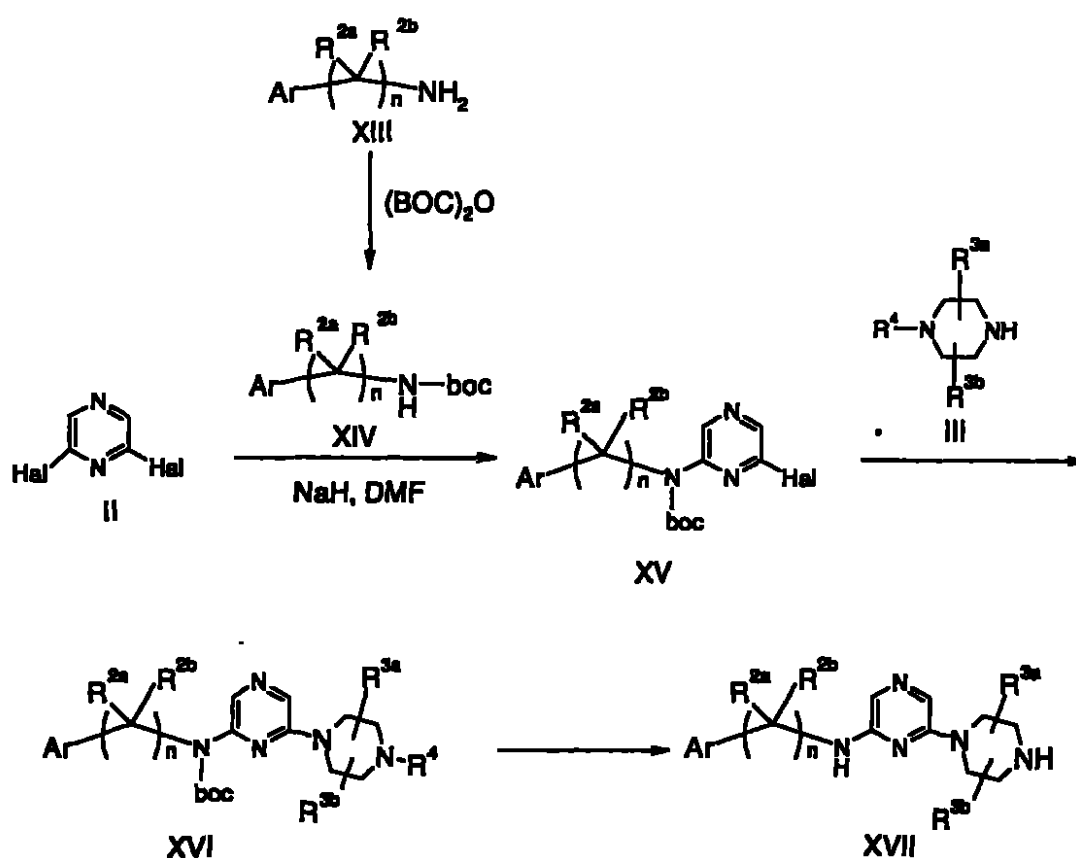
40-4

chloropropiophenone, o-chloroacetophenone, 2-fluorobenzaldehyde, 2-chlorobenzaldehyde, 2,6-dichlorobenzaldehyde, 2,5-dichloroacetophenone, 2-chloro-5-methylacetophenone, 2,5-difluoroacetophenone, 2,5-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 XI 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°C to about 200°C for about 1 day to about seven days gives compounds of the Formula XII.

Compound XII may be oxidized to an N-oxide by reacting XII with a suitable oxidizing agent, such as a peracid, for example, m-chloroperbenzoic acid (mCPBA) in a suitable solvent, such as chloroform or dichloromethane at a temperature of about -78 °C to about 65 °C, for about 2 h to about 24 h. Other useful methods of carrying out this oxidation are well-known to those skilled in the art.

Scheme IV below illustrates an alternative synthetic route for the synthesis of Compound XVII (same as compound VI wherein W is an amine linking group).

41-44

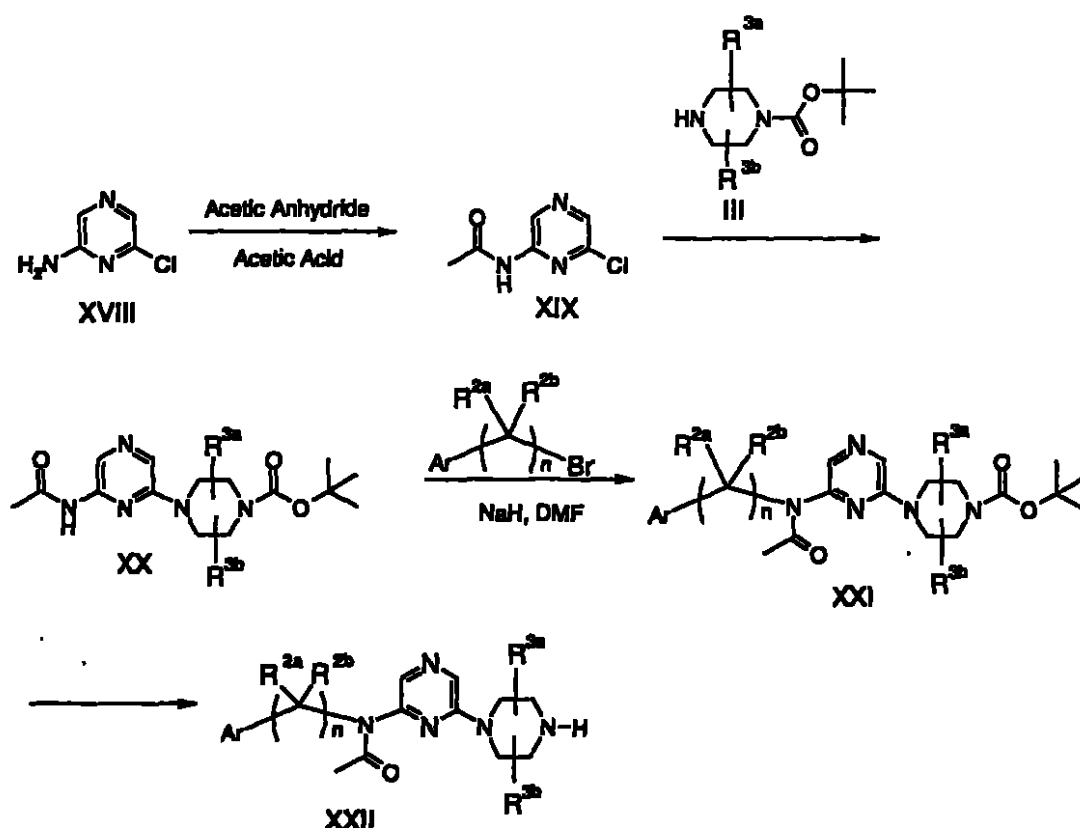


Scheme IV

Compound II is reacted with an appropriate BOC protected amine in the presence of a base, such as sodium hydride in DMF to afford intermediate XV. The BOC protected amine may be obtained by treatment of the corresponding amine with di-*tert*-butyl dicarbonate in CH_2Cl_2 or THF. Treatment of XV with III using aromatic nucleophilic substitution conditions or palladium-catalyzed coupling conditions as described in Scheme 1 provides XVI. Deprotection of compound XVI with hydrochloride or trifluoroacetic acid in CH_2Cl_2 or THF (as described above) provides the desired product XVII.

Scheme V below illustrates how to synthesize compounds of the present invention where W is an acetylamine.

42



Scheme V

Acylation of XVIII with acetic anhydride in acetic acid gives acylated product XIX. Reaction of XIX with III wherein R⁴ is BOC using aromatic nucleophilic substitution conditions or palladium-catalyzed coupling conditions as described in Scheme 1 above affords XX. Alkylation of XX with an appropriate alkylhalide in the presence of sodium hydride in DMF provides XXI. Deprotection of XXI with HCl or TFA in CH₂Cl₂ or THF as described above yields XXII.

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), recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

4343

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* 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, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. Preferred salts include hydrochloride, fumarate, citrate, L-malate, and D,L-tartrate, more preferred salts include citrate, L-malate, and D,L-tartrate. 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).

The term "nitrogen oxide" or "N-oxide" refers to the oxidation of at least one of the nitrogen atoms in the 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.

44

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.

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 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-(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 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-C₈)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₈)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₈)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₈)alkyl)₂ or glycosyl (the

4545

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, 5 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-C₈)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₈)alkyl, 10 carboxy(C₁-C₈)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₈)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₈)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

The compounds of the present invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is 15 intended that all stereoisomeric forms of the compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part 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*- 20 and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Both the single positional isomers and mixture of positional 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 25 diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography 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 30 such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual

46 46

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.

5 The compounds of the present invention may exist in unsolvated as 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
10 exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within 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.

15 The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for 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
20 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 , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}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
25 tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and 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
30 requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be

47

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); 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.

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

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

48

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
5 pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the 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
10 container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the
15 contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also 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
20 such treatment that include administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical 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
25 diseases, conditions, or disorders. Preferably, the compounds of the present invention act as a partial agonist at the 5-HT_{2b} receptor site. More 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
30 disorder is selected from the group consisting of weight loss (e.g., reduction in calorie intake), obesity, bulimia, premenstrual syndrome or late luteal

4948

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 (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, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis)), cardiovascular disorders (e.g., thrombosis), 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 or preventing 5-HT₂ receptor-mediated diseases, conditions, or disorders. Consequently, the compounds 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 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 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,

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

5 administering compounds of the present invention in combination with other 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,

10 MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, cannabinoid 1 receptor antagonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptins (the OB protein), leptin

15 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

20 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

25 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

30 pseudoephedrine. Preferably, compounds of the present invention and

15/5

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, 5 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. 10 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 nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment 15 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 20 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.

25 In another embodiment of the present invention, the compounds of the present invention have been found to be 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 30 underlying vascular diseases, such as those associated with hypertension or diabetes mellitus, by prescription medication and/or by psychiatric disease

5232

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 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 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. & 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 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.

53

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 (Lemer, 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 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 (Naylor, A.M. (1998). Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br. J. Urology* 81: 424-431).

The changes that occur during the erectile process are complex and require a high degree of co-ordinated control involving the peripheral and central nervous systems, and the endocrine system (Naylor, 1998). Corporal smooth muscle contraction is modulated by sympathetic 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 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 synthesised from L-arginine by nitric oxide synthase (NOS) (Taub, H.C. *et al* (1993). Relationship between contraction and relaxation in human 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

54 54

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+} -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 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 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 judgement 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 judgement 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 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 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) 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 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.

56

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 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 hypothesised 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 supporting this view (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

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 transurethrally 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

5x 43

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*
5 *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 characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly
10 lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or 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
15 serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or antihypertensive agents.

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
20 characterised by pain resulting from penetration and sexual activity and may 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
25 dysfunction (MSD), in particular male erectile dysfunction (MED) via treatment with a compound of the present invention as detailed hereinbefore. Particularly preferred for the treatment of MED as detailed herein is 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl.

According to a yet further aspect, the present invention additionally
30 provides a method for the treatment and/or prevention of male sexual dysfunction via treatment with a combination of a compound of the present

58

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.

5 Men who display an insufficient response or lack of response to treatment with Viagra™ 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
10 from combined treatment based on compound(s) of the present invention 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 skilled in the art, but guidance can be found in: The Journal of Urology, vol 151, 54-61 (Jan 1994).

15 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
20 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
25 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.

30 More preferred are compounds such as, 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-

59

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 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);

10 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);

(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
15 international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; and

2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (varденаfil) 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 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 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-
25 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 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,
30 pharmacokinetics, etc in accordance with standard pharmaceutical practice.

8

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.

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 IC_{50} of less than 100nM (e.g. omapatrilat, 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 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-

618

3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 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;
- 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 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 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.

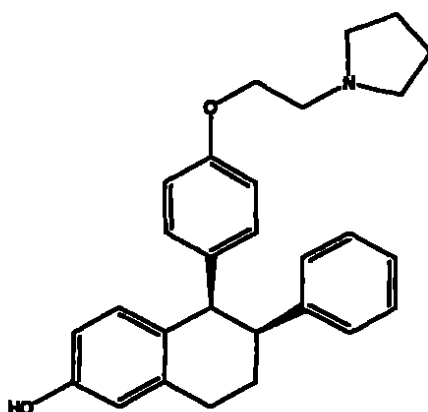
Preferably, said FSD is female sexual arousal disorder (FSAD).

Alternatively, said FSD is female orgasmic disorder (FOD). In a further alternative, said FSD is hypoactive sexual desire disorder (HSDD). In yet a

5242

further alternative, said FSD is a sexual pain disorder, preferably Dyspareunia or Vaginismus.

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.



Compound (a)

An example of a testosterone replacement agent is dehydroandrostendione.

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

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

63

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 melanocortin enhancer include melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds disclosed in WO-09964002, 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 composition for the treatment of FSD comprising 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl and (S)-2-[(1-[[3-(4-chlorophenyl)propyl]carbamoyl]cyclo-pentyl)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 described hereinabove), most preferably sildenafil.

According to a further aspect, the present invention provides a composition for the treatment of FSD comprising 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl and sildenafil.

Preferred examples of one or more of bombesin receptor antagonists 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 (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 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 Chaki and Nakazato - Expert Opin. Ther. Patents

64

(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), 26(4):383-393 (see especially Figure 2 on page 385). For the avoidance of doubt, the aforementioned publications are incorporated herein by reference
5 in their entireties.

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

Receptor binding data or binding selectivity data may not always correlate with or reflect functional data or functional selectivity data. For
10 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".

15 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
20 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-
25 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.

30 According to the methods of the invention, when a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical

5
5

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
5 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.

10 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
15 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.

20 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
25 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
30 the use of surfactants.

8296

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.

10 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, 15 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 20 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, 25 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.

30 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

5 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

10 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,

15 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.

Besides such inert diluents, the composition can also include

20 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,

25 microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

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,

30 such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ordinary room temperature but liquid at body temperature and

628

therefore melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active component(s).

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, 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

6969

desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob 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 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 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 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, 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 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.

70

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally 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.

5 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 compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or
10 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 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
15 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 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
20 pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

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
25 such as carbowax, camuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting 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
30 provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover, implants may also be made periodically

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 by which this may be accomplished. For poultry and swine breeders, 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

72

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 ³⁵Cl/³⁷Cl-containing ions and 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-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 examples. Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows
10 $[\alpha]_D^{temp}$, concentration (c = g/100 mL), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μ m; 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.

15

Example 1

Preparation of Intermediate 6'-Chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-1a):

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (2.98 g, 20 mmol), piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.72 g, 20 mmol) and sodium carbonate (2.12 g, 20 mmol) in t-butanol (50 mL) was heated at reflux under nitrogen for 65 h. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic
20 extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (I-1a) as a white solid.

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 3.52-3.60 (m, 8H); 1.46 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 298.1, Found: 299.1 (M+1).

30

Preparation of Intermediate 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-1b):

A mixture of 6'-chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (**I-1a**) (300 mg, 1.0 mmol), 3-chlorobenzyl alcohol (0.142 mL, 1.2 mmol), KOH (191 mg, 3.4 mmol) and 18-crown-6 (10.6 mg, 0.04 mmol) in toluene (6 mL) was stirred at reflux for 5.5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between H₂O (30 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL). The aqueous phase was separated and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative TLC (5% MeOH in CH₂Cl₂) to afford the title compound (**I-1b**) (380 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.27 (s, 3H); 5.26 (s, 2H); 3.51 (s, 8H); 1.46 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 404.1, Found: 405.0 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl (1-A):

To a solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl (**I-1b**) (380 mg, 0.94 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added trifluoroacetic acid (1.4 mL). After stirring at room temperature for 2 h, the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between 1M HCl (20 mL) and EtOAc (30 mL). The aqueous phase was washed with EtOAc (2 x 30 mL), basified with 3 N NaOH, and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* to give the title compound (**1-A**) (252 mg) as an oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.28-7.25 (m, 3H); 5.26 (s, 2H); 3.49 (t, 4H); 2.95 (t, 4H); 1.96 (s, 1H). MS (ES⁺) Calc: 304.1, Found: 305.1 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, hydrochloride (1-B):

To a solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl (1-A) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added dropwise 1M HCl in ether (1.5 mL) and then hexane (4 mL) was added. The solid was collected and dried to give the hydrochloride salt (1-B) (300 mg).

5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (br s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.39-7.33 (m, 3H); 5.48 (br s, 2H); 4.00 (br s, 4H); 3.35 (bs, 4H). MS (ES⁺) Calc: 304.1, Found: 305.1 (M+1).

10 Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl fumarate (1-C):

To a solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 1-A (252 mg, 0.83 mmol) in a mixture of isopropyl ether (8 mL) and MeOH (1 mL) was added 0.5 M fumaric acid in MeOH (1.86 mL, 0.93 mmol) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature
15 for 1h. The white solid was collected by filtration and washed with isopropyl ether followed by hexane and dried *in vacuo* to give the title compound 1-C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.34-7.28 (m, 3H); 6.67 (s, 2H); 5.35 (s, 2H); 3.82-3.79 (m, 4H); 3.29-3.24. (m, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 304.1, Found: 305.4 (M+1).

20

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl succinate (1-D):

To a solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 1-A (183 mg, 0.60 mmol) in a mixture of isopropyl ether (3
25 mL) and MeOH (1 mL) was added 0.5 M succinic acid in MeOH (1.32 mL, 0.66 mmol) in one portion. The resulting solution was concentrated. The residue was dissolved in a mixture of MeOH (0.5 mL) and isopropyl ether (4 mL). The clear solution was kept at room temperature for 19 h. The white solid was collected by filtration and washed with isopropyl ether followed by
30 hexane and dried *in vacuo* to give the title compound 1-D (240 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.34-7.29 (m, 3H); 5.35 (s, 2H); 3.79-3.76 (m, 4H); 3.30-3.28. (m, 4H); 2.50 (s, 4H). MS (APCI⁺) Calc: 304.1, Found: 305.3 (M+1).

- 5 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) or its corresponding hydrochloride salt (1-B), fumarate salt (1-C), or succinate salt (1-D). Other salts were prepared from the corresponding free bases using similar
- 10 procedures.

TABLE 1

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-E	6'-(3-Trifluoromethoxy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	354.1	355.1
1-F	6'-(3-Trifluoromethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.1
1-G	6'-Benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, hydrochloride	270.2	271.2
1-H	6'-(2-Fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	288.1	289.1
1-I	6'-(3-Fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, hydrochloride,	288.1	289.1
1-J	6'-(2-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	304.1	305.1
1-K	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(2S)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.1
1-L	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.1
1-M	6'-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	306.1	307.1
1-N	6'-(3,5-Dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.0
1-O	6'-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	306.1	307.1
1-P	6'-(2-Trifluoromethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.1

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-Q	6'-(2-Trifluoromethoxy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	354.1	355.1
1-R	6'-(4-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	304.1	305.1
1-S	6'-(4-Fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	288.1	289.1
1-T	6'-(2,5-Dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.0
1-U	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(3R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.1
1-V	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(3R,5S)-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	331.1	332.1
1-W	6'-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	406.1	407.3
1-X	6'-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	356.1	357.3
1-Z	6'-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	320.1	321.3
1-AA	6'-(3,5-Dimethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	298.1	299.3
1-AB	6'-(2,5-Dimethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	298.1	299.3
1-AC	6'-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, fumarate	306.3	307.3
1-AD	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, fumarate	318.1	319.3
1-AE	6'-[(1R)-Phenyl-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	284.4	285.3
1-AF	6'-[(1S)-Phenyl-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	284.4	285.3
1-AG	6'-(2-Chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.3
1-AH	6'-(2-Fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	302.3	303.3
1-AI	6'-(3-Fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	302.3	303.3
1-AJ	6'-(2,5-Dichloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	352.1	353.3
1-AK	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-(3S)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.6
1-AL	6'-(3-Fluoro-benzyloxy)-(3S)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	302.4	303.4

2556

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-AM	6'-(Naphthalen-1-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, hydrochloride	320.4	321.3
1-AN	6'-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	306.3	307.3
1-AO	6'-(2,3-Dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.2
1-AP	6'-(2-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, fumarate	304.2	305.3
1-AQ	6'-(Indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	296.4	297.3
1-AR	6'-(Indan-(1R)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	296.4	297.3
1-AS	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.3
1-AT	6'-(3-Fluoro-benzyloxy)-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	302.4	303.4
1-AU	6'-(2-Fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride salt	288.1	289.1
1-AV	6'-(Pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	271.1	272.3
1-AW	6'-(Pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride salt	271.1	272.3
1-AX	6'-(3,4-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	306.1	307.4
1-AY	6'-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	339.1	339.3
1-AZ	6'-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.4
1-BA	6'-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	318.1	319.4
1-BB	6'-[2-(3-Fluoro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	302.1	303.4
1-BC	6'-(3-Nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	315.1	316.3
1-BD	3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine	285.1	286.3
1-BE	3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzamide	313.1	314.3
1-BF	6'-([1,2,3]Thiadiazol-4-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	278.1	279.2
1-BG	6'-(6-Methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	285.2	286.4

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-BH	6'-(Furan-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	260.2	261.4
1-BI	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	332.1	333.4
1-BJ	6'-(3-Chloro-thiophen-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride salt	310.1	311.3
1-BK	6'-(Thiophen-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	276.1	277.3
1-BL	6'-(Thiophen-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	276.1	277.3
1-BM	2-Methyl-6'-(pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	285.1	286.3
1-BN	2-Methyl-6'-(pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	285.1	286.3
1-BO	2-Methyl-6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl, fumarate	299.2	300.4
1-BP	6'-(6-Methoxy-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	301.1	302.3
1-BQ	Methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	298.2	299.4
1-BR	(3-Fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	301.2	302.3
1-BS	(6-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine formate salt	284.2	285.3
1-BT	(3-Chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	317.1	318.3
1-BU	6'-(2-Methoxy-pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	301.1	302.2
1-BV	6'-(2,4-Dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	338.1	339.1
1-BW	6'-(2-Methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	284.2	285.2
1-BX	6'-(3-Methoxy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	300.1	301.2
1-BY	6'-(3-Chloro-benzyloxy)-2,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	332.1	333.2
1-BZ	6'-(2-Chloro-benzyloxy)-2,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	332.1	333.2

79749

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
1-CA	6'-(3-Fluoro-benzyloxy)-2,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	316.2	317.3
1-CB	6'-Benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	286.1	287.4
1-CC	6'-(3-Chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	320.1	321.4
1-CD	6'-(4-Methyl-thiazol-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	291.1	292.2
1-CE	6'-(3-Bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride	348.1	349.1
1-CF	6'-(3-methy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride	284.2	285.2
1-CG	6'-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	367.2	368.5
1-CH	6'-[1-(2-Fluoro-pyridin-3-yl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	303.1	304.4
1-CI	6'-(7,8-Difluoro-quinolin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	357.1	
1-CJ	6'-(2-Phenyl-pyrrolidin-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	309.2	310.2

Example 2

Preparation of Intermediate (3-Chloro-benzyl)-(6-chloro-pyrazin-2-yl)-amine (I-2a):

To a solution of 2-amino-6-chloropyrazine (100 mg, 0.77mmol) in 7.7 mL of anhydrous toluene was added 3-chlorobenzaldehyde (87.4 μ L, 0.77 mmol) followed by 50 mg of activated, powdered 4Å molecular sieves. The reaction was refluxed under nitrogen for 3 h, then cooled to ambient temperature and treated with sodium borohydride (43.0 mg, 1.16 mmol). The resultant slurry was heated to reflux under nitrogen overnight. After cooling to ambient temperature the reaction was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated *in vacuo* to a brown residue. Chromatography on a silica gel preparatory TLC plate (1:1 hexane:ethyl acetate) provided 71.0 mg of the title compound I-2a.

2038

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.35-7.25 (m, 4H); 5.53 (bs, 1H); 4.53 (d, 2H). MS (ES⁺) Calc: 253, Found: 254.3 (M+1).

Preparation of Intermediate 6'-(3-Chloro-benzylamino)-2,3,5,6-tetrahydro-

5 [1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-2b):

A mixture of (3-chloro-benzyl)-(6-chloro-pyrazin-2-yl)-amine (I-2a) (71.0 mg, 0.28 mmol), piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (260.2 mg, 1.40 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (208.9 μL, 1.40 mmol) in 1.0 mL of ethanol was refluxed for 18 h under nitrogen. The
10 reaction was then cooled to ambient temperature and poured into 20 mL of water. This was extracted 2 x 30 mL of ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with 3 x 15 mL water followed by 15 mL of brine. The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to a yellow residue that was chromatographed (prep.
15 TLC, 1:1 hexane:ethyl acetate) to give the title compound (I-2b) as a white solid, 13.5 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.25-7.18 (m, 4H); 4.81 (bs, 1H); 4.48 (d, 2H); 3.46 (bs, 8H); 1.46 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 403, Found: 404.3 (M+1).

20

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine (2-A):

The title compound (2-A) was prepared from 6'-(3-chloro-benzylamino)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl
25 ester (I-2b). To a solution of (I-2b) in CH₂Cl₂ was added trifluoroacetic acid. After stirring at room temperature for 3 h, the mixture was poured into 1N NaOH and extracted with CH₂Cl₂ (1 x 35 mL). The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to afford the title compound as a free amine (2-A).

275x

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (s, 1H); 7.27-7.15 (m, 5H); 4.46 (s, 2H); 3.41 (dd, 4H); 2.81 (dd, 4H). MS (ES⁺) Calc: 303.2, Found: 304.3 (M+1).

5 **Example 3**

Example 3 illustrates alternative methods for preparing compounds of the present invention wherein W is oxygen and further illustrates compounds of the present invention where W is oxygen not illustrated in Example 1.

10 **Example 3-A**

Preparation of Intermediate 3-(6-Chloro-pyrazin-2-yloxymethyl)-benzonitrile (I-3a):

To a solution of 3-hydroxymethyl-benzonitrile (2.0 g, 15.0 mmol) and 2,6-dichloro-pyrazine (2.24 g, 15.0 mmol) in THF (150 mL) was added 60% NaH in mineral oil (0.9 g, 22.5 mmol). After stirring at ambient temperature for 2 h, the reaction mixture was poured into 1N HCl (100 mL) and extracted with Ethyl Acetate (1 x 250 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness. The crude material was chromatographed over Silica Gel (40g) eluting with hexanes (1000 mL) followed by ethyl acetate (500 mL) to obtain 3.53 g of the desired pure product (I-3a) as a white solid.

MS (ES⁺) Calc.: 245.0, Found: 246.1 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 8.20 (d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.5(t, 1H), 5.40(s, 2H).

25 **Preparation of Intermediate 3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile (I-3b):**

A mixture of 3-(6-chloro-pyrazin-2-yloxymethyl)-benzonitrile I-3a (3.53 g, 14.4 mmol) and piperazine (12.4 g, 143.70 mmol) in ethanol (144 mL) was stirred under reflux for 48 h. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL). The ethyl acetate solution was washed with H₂O (4 x 125 mL), brine (125 mL), dried

(Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness. The crude material was chromatographed over Silica Gel (40 g) using 5% methanol/ methylene chloride with 1% NH₄OH as the eluant to give 3.03 g of the desired product (**1-3b**) as a white solid.

- 5 MS (ES⁺) Calc.: 295.1, Found: 296.2 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 7.71(d, 1H), 7.68-7.58(2s+m, 4H), 7.47(m, 1H), 5.32(s, 2H), 3.54-3.50(m, 4H), 2.98-2.95(m, 4H).

10 Preparation of 3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzamide (3-A):

- A solution of 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxy-methyl)-benzonitrile **1-3b** (3.03 g, 10.3 mM) in a mixture of methanol (10 mL) and 1N NaOH (51.3 mL, 51.3 mmol) was heated at 60°C for 24 h. The reaction mixture was partitioned between H₂O (150 mL) and ethyl acetate
15 (300 mL). The organic layer was washed with H₂O, brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness. The crude material was chromatographed over Silica Gel (40 g) using 10% methanol/ methylene chloride with 1% NH₄OH as the eluant to yield 834 mg of the title compound (**3-A**) as a white solid.

- 20 MS (ES⁺) Calc.: 313.2, Found: 314.3 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 7.98(d, 1H), 7.80-7.78(dd, 1H), 7.62-7.59(s+m, 1H), 7.46-7.42(s+m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.53-3.51(m, 4H), 2.87-2.84(m, 4H).

Example 3-B

25 Preparation of Intermediate 2-Chloromethyl-6-fluoro-pyridine (1-3c):

Compound **1-3d** was prepared according to the procedure described in the *J.Org.Chem.*, 2000, 65, 7718-7722.

Preparation of Intermediate (6-Fluoro-pyridin-2-yl)-methanol (1-3d):

- 30 To a solution of 2-chloromethyl-6-fluoro-pyridine **1-3c** (1.43 g, 9.84 mmol) in H₂O (22 mL) was added K₂CO₃ (1.77 g, 12.8 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at reflux. The cooled aqueous mixture was first

extracted with heptane (2 x 20 mL) and then ethyl acetate (2 x 50 mL). The ethyl acetate layers were combined, washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness. The crude residue was chromatographed over silica gel (15 g) using 2% methanol/ methylene chloride with 0.5 % NH_4OH as the eluant to yield 518.7 mg of the title compound (1-3d) as a yellow oil.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 7.81-7.75(q, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 6.84-6.81(m, 1H), 4.72 (s, 2H).

Preparation of Intermediate 2-Chloro-6-(6-fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-pyrazine (1-3e):

To a solution of (6-fluoro-pyridin-2-yl)-methanol 1-3d (368 mg, 2.89 mmol) and 2,6-dichloro-pyrazine (431.2 mg, 2.89 mM) in THF (14.7 mL) at room temperature was added 60% NaH in mineral oil (174 mg, 4.34 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 19 h and concentrated. The residue was purified by column chromatography (ethyl acetate /hexanes= 1:4) to afford 560 mg of the title compound (1-3e).

MS (ES^+) Calc.: 239.1, Found: 240.1 ($\text{M}+1$). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 8.24(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85-7.79(q, 1H), 7.34-7.32(dd, 1H), 6.91-6.88(dd, 1H), 5.42 (s, 2H).

Preparation of 6'-(6-Fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl (3-B):

Following the general procedure for the preparation of 1-3b above, 2-chloro-6-(6-fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-pyrazine (100 mg, 0.42 mmol) and piperazine (360 mg, 4.17 mmol) were reacted to give the title compound (3-B). The crude material was purified by preparative TLC using 5% methanol/ methylene chloride with 1% NH_4OH as the eluant to yield 23 mg of the title product (3-B).

MS (ES^+) Calc.: 289.1, Found: 290.2 ($\text{M}+1$). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 7.80-7.74(q, 1H), 7.64-7.63 (2s, 2H), 7.32-7.30(dd, 1H), 6.84-6.82(dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.23 (br s, 1H).

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 compounds (3-A and 3-B).

TABLE 2

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
3-C	6'-(2-Pyridin-3-yl-ethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	285.4	286.4
3-D	6'-(6-Chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl	305.8	306.3

*Example 3-E**Preparation of Intermediate 3-(6-Chloro-pyrazin-2-yloxymethyl)-benzonitrile (I-3f):*

10 A mixture of 2,6-dichloropyrazine (400 mg, 0.671 mmol), 3-hydroxymethyl-benzonitrile (428 mg, 0.805 mmol), KOH (181 mg, 0.805 mmol) and 18-crown-6 (28 mg, 0.027 mmol) in toluene (10 mL) was stirred at reflux for 6 h and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between H₂O and ethyl acetate. The aqueous phase was separated and
15 extracted with ethyl acetate twice. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried and concentrated *in vacuo*. The crude product I-3f (667.2 mg) was used for next step without further purification.

Preparation 3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile (3-E):

20 A mixture of 3-(6-chloro-pyrazin-2-yloxymethyl)-benzonitrile I-3f (667.2 mg, 2.716 mmol), piperazine (297 mg, 3.531 mmol), sodium *t*-butoxide (287 mg, 2.987 mmol), BINAP (67.7 mg, 0.109 mmol), and Pd₂(dba)₃ (49.7 mg, 0.054 mmol) in toluene (10 mL) was heated at 90 °C
25 overnight. The solution was cooled to room temperature and filtered through a celite pad. The celite pad was washed with ethyl acetate several times.

The combined filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude title compound. The product was purified by chromatography (silica, 10% MeOH/dichloromethane with 1% NH₄OH) to give 180 mg 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile (**3-E**).

5 NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.54 (t, 1H); 7.48 (s, 1H); 5.40 (s, 2H); 3.54 (t, 4H); 3.88 (t, 4H). MS (ES⁺) Calc: 295.1, Found: 296.3 (M+1).

Example 3-F

10 Preparation of Intermediate 3'-Chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-3h) and Intermediate 5'-Chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-3g)

A solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-
15 [1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (**1-1b**) (322 mg, 0.80 mmol) in CHCl₃ (10 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was treated with N-chlorosuccinimide (106 mg, 0.80 mmol). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The reaction mixture was partitioned between CHCl₂ and saturated aqueous NaHCO₃ solution. The
20 organic phase was washed with twice with saturated aqueous NaHCO₃ solution and once with brine, dried over MgSO₄ (anhydrous), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CHCl₂-EtOAc 99:1 to 95:5). Three compounds were obtained in the following elution order: dichlorinated material (45 mg, 13%), Compound **I-3g**
25 (116 mg, 33%) and Compound **I-3h** (30 mg, 7%). The structures of the two monochlorinated products were assigned by nOe experiments.

Compound **I-3g**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 3.34-3.37 (m, 4H), 3.51-3.54 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H). MS (ES⁺) Calc: 438.1, Found: 439.2 (M+1).

86

Compound 1-3h: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 3.48-3.57 (m, 8H), 5.35 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.41-7.42 (m, 2H). MS (ES^+) Calc: 438.1, Found: 439.2 ($\text{M}+1$).

5 Preparation of 3'-Chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride (3-F)

A solution of 3'-Chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (Compound 1-3g) (40 mg, 0.091 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 ml) at 23 °C was treated with HCl in 1,4-dioxane (4 M, 0.23 ml, 0.91 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h (during which a precipitate appeared) and treated with ether. The solid was collected by filtration and washed with ether to afford the title compound 3-F (27 mg, 72%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.18 (bs, 4H), 3.55 (bs, 4H), 5.35 (s, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.32-9.39 (m, 2H)
15 MS (ES^+) Calc: 338.1, Found: 339.3 ($\text{M}+1$).

Example 3-G

5'-Fluoro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3i): and
20 3'-Fluoro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3i'):

A solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-1b) (600 mg, 1.49 mmol) in acetonitrile (12.4 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was treated with Selectfluor[™] ([1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)]) (526 mg, 1.49 mmol). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic phase was washed twice with water, twice with saturated aqueous NaHCO_3 solution and twice with brine, dried over MgSO_4 (anhydrous), filtered and
30

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (CHCl₂-EtOAc 99:1 to 95:5). Three compounds were obtained in the following elution order: difluorinated material (160 mg, 25%), Intermediate 1-3i (32 mg, 5%) and Intermediate 1-3i' (141 mg, 22%). The structures of the two monofluorinated products were assigned by nuclear Overhauser effect (nOe) experiments.

Intermediate 1-3i: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.41 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 7.05 (d, J=3, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (s, 1H). MS (ES⁺) Calc: 422.2, Found: 423.4 (M+1).

Intermediate 1-3i': ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 3.49 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 7.10 (d, J=3, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.37 (s, 1H). MS (ES⁺) Calc: 422.2, Found: 423.2 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl formate (3-G):

A solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3i) (50 mg, 0.12 mmol) in formic acid (96%, 0.5 ml) was stirred at room temperature for 2 h, and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated three times with ether.

The title compound 3-I was collected as a white solid (15 mg, 34%). MS (ES⁺) Calc: 322.1, Found: 323.4 (M+1).

Example 3-H

Preparation of 3'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3j) and 5'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3j'):

A solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-1b) (1.5 g, 3.7 mmol) in CHCl₃ (44 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was treated with N-bromosuccinamide (6.49 mg, 3.53 mmol). The resulting mixture was

5 allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The reaction mixture was partitioned between CH₂Cl₂ and saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and with brine, dried over MgSO₄ (anhydrous), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (CHCl₂-EtOAc 99:1 to 96:4). Three compounds were obtained in the following elution order: dibrominated material (68 mg, 4%), Intermediate l-3j (176 mg, 10%) and Intermediate l-3j' (805 mg, 45%). The structures of the two monobrominated products were assigned by nuclear Overhauser effect (nOe) experiments.

Intermediate l-3j: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 3.32-3.37 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). MS (ES⁺) Calc: 482.1, Found: 483.4 (M+1).

Intermediate l-3j': ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.50 (m, 8H), 5.35 (s, 2H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 2H). MS (ES⁺) Calc: 482.1, Found: 483.4 (M+1).

Preparation of Intermediate 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (l-3k):

20 A mixture of 3'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (l-3j) (82 mg, 0.17 mmol), methylboronic acid (15.3 mg, 0.25 mmol), K₃PO₄ (72 mg, 0.34 mmol), dppf (4.7 mg, 0.0085 mmol) and PdCl₂dppf(CH₂Cl₂)₂ (6.9 mg, 0.0085 mmol) in THF (anhydrous, 1.2 ml) under a nitrogen atmosphere was heated to reflux for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of silica gel, eluting with EtOAc-hexane (6:4). The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc-hexane 1:1) to provide 72 mg of the title compound l-3k (>99% yield).

30 MS (ES⁺) Calc: 418.2, Found: 419.2 (M+1).

29

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride (3-H):

A solution of Intermediate 1-3k (72 mg, 0.17 mmol) in HCl in 1,4-dioxane (4 M, 1.0 ml, 4 mmol) at 23 °C was stirred at room temperature for 1 h (during which a precipitate appeared) and treated with ether. The solid was collected by filtration and washed with ether to afford 50 mg of the title compound 3-H (75% yield).

MS (ES⁺) Calc: 318.1, Found: 319.2 (M+1).

The compounds listed in Table 3 were prepared using analogous procedures to those used for the preparation of 3-F (hydrochloride salt) and 3-G (formate salt) using either N-chlorosuccinamide, N-bromosuccinamide, or Selectfluor for introducing the halogen onto the pyrazine ring.

TABLE 3

Ex. No.	Compound Name	MS	
		Calc.	Found (M+1)
3-I	5'-Chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride	338.1	339.3
3-J	3'-Fluoro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride	322.1	323.4
3-K	5'-Fluoro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl formate	322.1	323.4
3-L	3'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl formate	382.0	383.2
3-M	5'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl hydrochloride	382.0	383.1

15

Example 3-N

Preparation of Intermediate 3-Chloro-5-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazine (1-3I):

A solution of 3-chlorobenzyl alcohol (9.57 g, 67.1 mmol) in toluene (134 ml) at 23 °C under a nitrogen atmosphere was treated with NaH (60% dispersion in oil, 2.5 g, 67.1 mmol). The resulting suspension was heated to reflux for 30 min and cooled to room temperature. The mixture was treated

20

with 2,6-dichloropyrazine (10.0 g, 67.1 mmol) and heated to reflux for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ (anhydrous), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue
5 was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂-hexanes 3:7) to afford 10.0 g of the title compound (**1-3l**) as a clear oil (58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (s, 2H), 7.33 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H) MS (ES⁺) Calc: 254.0, Found: 255.2 (M+1).

10 Preparation of Intermediate 3-Chloro-5-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazine 1-oxide (1-3m):

A solution of 3-chloro-5-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazine **1-3l** (500 mg, 1.97 mmol) in CHCl₃ (10 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere, was treated with 680 mg (3.94 mmol) *m*-chloroperbenzoic acid (mCPBA). The
15 resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred at 23 °C for 16 h, heated at reflux for 2 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was treated with Ca(OH)₂ (680 mg, 3.94 mmol), stirred at room temperature for 3 h and filtered. The solid was washed with CH₂Cl₂. The filtrate and washings were combined, dried over MgSO₄ (anhydrous),
20 filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc-hexanes 4:6) to provide 465 mg of the title compound (**1-3m**) as a white solid (87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.3 (s, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H) MS (ES⁺) Calc: 270.0, Found: 271.2 (M+1).

25 Preparation of Intermediate 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2'bipyrazinyl 4'-oxide-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3n):

A solution of 3-chloro-5-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazine 1-oxide (**1-3m**) (200 mg, 0.74 mmol) in acetonitrile (2 ml) under a nitrogen atmosphere was
30 treated with piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (343 mg, 1.85 mmol) and heated at reflux for 5 h. The reaction mixture was cooled to room

temperature and partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution and was dried over MgSO₄ (anhydrous), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc-hexanes 1:1) to provide 200 mg of the title compound 1-3n (64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.5 (m, 8H), 5.3 (s, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.38 (s, 1H) MS (ES⁺) Calc: 420.2, Found: 421.4 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide hydrochloride (3-N):

A solution of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3n) (100 mg, 0.24 mmol) in HCl in 1,4-dioxane (4 M, 2.0 ml, 8 mmol) at 23 °C was stirred at room temperature for 20 min (during which a precipitate appeared). The solid was collected by filtration and washed with ether to afford 85 mg of the title compound 3-N (99%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.10 (bs, 4H), 3.73 (bs, 4H), 5.34 (s, 2H), 7.39-7.5 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 9.26-9.32 (m, 2H) MS (ES⁺) Calc: 320.1, Found: 321.3 (M+1).

Example 3-O

Preparation of Intermediate 5-Bromo-3-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazin-2-ylamine (1-3o):

3-Chlorobenzyl alcohol (2.36 mL, 20 mmol) was added slowly with vigorous stirring to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.80 g, 20 mmol) in THF (25 mL) at room temperature under dry nitrogen with vigorous gas evolution. The resulting suspension was stirred for 10 min at room temperature. 2-Amino-3,5-dibromopyrazine (2.53 g, 10 mmol) was added in a single portion to give a dark amber solution. The solution was heated to reflux for 2 h then cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo* to give an oily brown solid which was dissolved in EtOAc (50 mL). The EtOAc solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃

9294

(75 mL). The NaHCO_3 solution was back extracted with EtOAc (2 x 75 mL). The combined EtOAc extracts were washed with water (100 mL) and brine (75 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to a viscous oily solid. The residue was filtered through a plug of silica gel, eluting with CH_2Cl_2 ,
5 discarding the first two void volumes, and the filtrate was concentrated to a pinkish solid. The solid was dissolved in Et_2O (50 mL) and treated with 4 M HCl in 1,4-dioxane (10 mL, 40 mmol). The resulting suspension was stirred 30 min at room temperature and the precipitate collected by filtration, washing with Et_2O (3 x 10 mL). The off-white solid obtained was dried *in*
10 *vacuo* to give 2.63 g of the hydrochloride salt. The salt was converted to the free base by vigorous stirring at room temperature in saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL) and EtOAc (100 mL). After 30 min, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 ,
15 (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound 1-3o as a pink solid (1.83 g, 58% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.35-7.31 (m, 3H); 5.36 (s, 2H); 4.87 (broad s, 2H). MS (ES^+) Calc: 313.0, Found: 314.2 (M+1).

20 Preparation of Intermediate [5-Bromo-3-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (1-3p):

5-Bromo-3-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazin-2-ylamine 1-3o (1.82 g, 5.8 mmol) and triethylamine (1.22 mL, 8.7 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane
25 (29 mL) under dry nitrogen. 4-Dimethylaminopyridine (71 mg, 0.58 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.9 g, 8.7 mmol) were added in single portions and the solution was heated to 95 °C. The solution was stirred at 95 °C for 3 h then an additional amount of TEA (0.61 mL, 4.4 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.95 g, 4.4 mmol) were added. The solution was stirred an
30 additional 30 min at 95°C then cooled to room temperature, treated with brine, and extracted with EtOAc (120 ml). The extract was washed with

23

brine (120 mL), dried over Na₂SO₄ (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo* to an amber viscous oil. Purification by silica gel column (hexanes/EtOAc 9 : 1) and trituration with hexane (5 mL) gave the title compound **1-3p** as a slightly yellow solid (2.26 g, 94% yield).

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.33-7.26 (m, 3H); 5.42 (s, 2H); 1.38 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 413.0, Found: 358.2 ([M-56]⁺+1, carbamic acid fragment generated on ionization).

10 Preparation of Intermediate 5'-tert-Butoxycarbonylamino-6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3q):

 [5-Bromo-3-(3-chloro-benzyloxy)-pyrazin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester **1-3p** (2.18 g, 5.3 mmol), piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.18 g, 6.3 mmol), sodium tert-butoxide (0.71 g, 7.4 mmol), racemic BINAP (196 mg, 315 μmol), and tris(benzylideneacetone)dipalladium (96.5 mg, 105 μmol) were placed in a vial equipped with a septum cap. The vial was evacuated and backfilled with dry nitrogen three times, and toluene (11 mL) added. The mixture was heated to 80 °C for 2 h then cooled to room temperature. Resulting suspension was transferred to a flask with CH₂Cl₂ and concentrated *in vacuo* to an amber oily solid. Purification by silica gel column (hexanes/EtOAc 7:3) gave the title compound **1-3q** as a yellow foam (560 mg, 25% yield).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.32-7.28 (m, 3H); 6.73 (broad s, 1H); 5.33 (s, 2H); 3.55-3.5 (m, 4H); 3.43-3.39 (m, 4H); 1.51 (s, 9H); 1.48 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 519.2, Found: 520.1 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamine (3-O)

30 5'-tert-Butoxycarbonylamino-6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester **1-3q** (50 mg, 96 μmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and trifluoroacetic acid (1 mL) was added with

7/2/94

stirring at room temperature. The solution was stirred at room temperature for 3 h then diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The CH₂Cl₂ solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 50 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound 3-O as a reddish-brown solid (29 mg, 95% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H); 7.33-7.30 (m, 3H); 7.12 (s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.35 (broad s, 2H); 3.29 (dd, 4H); 3.05 (dd, 4H). MS (ES⁺) Calc: 319.1, Found: 320.4 (M+1).

10

Example 3-P

Preparation of the Intermediate 3'-Amino-6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-3r):

2-Amino-3,5-dibromopyrazine (1.26 g, 5.0 mmol) and piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.64 g, 25 mmol) were placed in a dry RBF and heated with stirring to 120 °C under dry nitrogen. Molten mixture was stirred at this temperature for 6 h and cooled to room temperature. The resulting slurry was diluted with EtOAc (20 mL) and stirred for 20 min. Amine salts were removed by filtration and washed with EtOAc (3 x 5 mL). Filtrate was washed with pH 4 buffer (35 mL) and brine (35 mL), dried over Na₂SO₄ (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3) gives the title compound I-3r as an off white solid (1.64 g, 92% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H); 4.54 (m, 2H); 3.75-3.38 (m, 4H); 3.37-2.95 (m, 4H); 1.47 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 357.1, Found: 358.3 (M+1).

25

Preparation of Intermediate 3'-Amino-6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-3s):

3'-Amino-6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester I-3s was prepared from 3'-Amino-6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester I-3r (1.0 g,

30

4525

2.8 mmol) and 3-chlorobenzyl alcohol (0.36 mL, 3.1 mmol) in a manner analogous to compound 1-1b in example 1. The title compound 1-3s was obtained as a red viscous oil (394 mg, 34% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.32-7.22 (m, 3H); 5.22 (s, H); 4.40-4.00 (broad s, 1H); 3.76-3.34 (m, 4H); 3.30-2.92 (m, 4H); 1.48 (s, 9H). MS (ES⁺) Calc: 419.2, Found: 420.4 (M+1).

Preparation of 6'-(3-Chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine (3-P):

10 3'-Amino-6'-(3-chloro-benzyloxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester 1-3s (150 mg, 357 μmol) was dissolved in 1,4-dioxane (6 mL) and an HCl solution (0.90 mL, 4 M in 1,4-dioxane, 3.6 mmol) was added with stirring at 40 °C. The solution was stirred at 40 °C for 18 h and concentrated *in vacuo* to approximately 2 mL. The mixture was diluted
15 with Et₂O. The resulting brown solid was collected by filtration and washed twice with Et₂O. The solid was purified by preparative HPLC to give the title compound 3-P as a tan solid (19 mg, 17% yield).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.39-7.27 (m, 3H); 5.28 (s, 2H); 3.46-3.34 (m, 8H). MS (ES⁺) Calc: 319.1, Found: 320.6
20 (M+1).

Example 3-Q

Preparation of the Intermediate (2-Methyl-thiazol-4-yl)-methanol (1-3t):

Freshly distilled 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1.8 mL, 10.5 mmol) was
25 dissolved in dry THF (50 mL) in a flame-dried RBF and cooled to -78° C under dry nitrogen. A solution of n-butyllithium (4.8 mL, 2.1 M in hexanes, 10 mmol) was added slowly to the cooled solution with stirring. The resulting yellow solution was warmed to 0 °C, stirred for 30 min and cooled to -78°C. A
solution of 4-methylthiazole (455 μL, 5.0 mmol) in dry THF (5 mL) was added
30 by cannula. The resulting solution was stirred for 30 min at -78°C. Dry DMF (774 μL, 10 mmol) was added with stirring over 5 min. The solution was

stirred at -78°C for 1 h then warmed to room temperature. After stirring 1 h, the solution was diluted with EtOH (20 mL) and sodium borohydride (0.57 g, 15 mmol) was added with gas evolution. The solution was stirred for 2 h then poured into aqueous saturated NH₄Cl (100 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (3% MeOH in CH₂Cl₂) to give the title compound **1-3t** as a yellow oil (368 mg, 57% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H); 4.86 (s, 2H); 4.37 (broad s, 1H); 2.38 (s, 3H). MS (EI) Calc: 129.0, Found: 129 (M+).

Preparation of Intermediate 6'-(4-Methyl-thiazol-2-ylmethoxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-3u):

(2-Methyl-thiazol-4-yl)-methanol **1-3t** (155 mg, 1.2 mmol) was dissolved in dry toluene (5 mL) under dry nitrogen and 6'-chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']-bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (**1-1a**) (299 mg, 1.00 mmol), powdered KOH (191 mg, 3.4 mmol), and 18-crown-6 (13.2 mg, 50 μmol) were added with stirring. The mixture was heated at reflux with vigorous stirring. The mixture was stirred at reflux for 3 h then cooled to room temperature. The toluene was removed in *vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (10% methanol/ 90% CH₂Cl₂) to give the title compound **1-3u** as a viscous amber oil (375 mg, 96% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 6.88 (q, 1H, J = 0.83 Hz); 5.58 (s, 2H); 3.65-3.35 (m, 8H); 2.45 (d, 3H, J = 0.83 Hz); 1.48 (s, 9H). MS (APCI+) Calc: 391.2, Found: 392.2 (M+1).

Preparation of 6'-(4-Methyl-thiazol-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl (3-Q):

6'-(4-Methyl-thiazol-2-ylmethoxy)-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (**1-3u**) (376 mg, 0.96 mmol) was dissolved in dry

72

1,4-dioxane (4 mL) and 4 M HCl in 1,4-dioxane (4 mL, 16 mmol) was added with stirring. A gummy solid immediately precipitated. Methanol (2 mL) was added to solubilize the solid. The resulting solution was stirred at room temperature for 4 h and concentrated to a gummy yellow solid. The residue
5 was basified by addition of 1 M NaOH (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combine extracts were dried over Na₂SO₄ (anhydrous), filtered, and concentrated *in vacuo* to an amber oil. The oil solidified on drying *in vacuo* to give the title compound 3-Q (274 mg, 98% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 6.87 (q, 1H, J =
10 0.83 Hz); 5.58 (s, 2H); 3.57-3.53 (m, 4H); 3.00-2.95 (m, 4H); 2.45 (d, 3H, J = 0.83 Hz). MS (APCI+) Calc: 291.1, Found: 292.2 (M+1).

Example 3-R

Preparation of 5'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
15 [1,2']bipyrazinyl formate (3-R):

A solution of 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester 1-3j (25 mg, 0.052 mmol) in formic acid (96%, 0.75 ml) was stirred at room temperature for 2 h, and concentrated *in vacuo*. The title compound 3-R was collected as a white
20 solid (26 mg, >99%).

MS (ES⁺) Calc: 382.0, Found: 383.3 (M+1).

Example 3-S

Preparation of 5'-Bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
25 [1,2']bipyrazinyl methanesulfonate (3-S):

A solution of 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester 1-3j (25 mg, 0.052 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 ml) was treated with methanesulfonic acid (6.7 μl, 0.104 mmol) was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was treated
30 with ether to afford a precipitate. The supernatant was removed. The

28

residue was treated with ether. The supernatant was again removed to provide a solid (26 mg, 87%).

MS (ES⁺) Calc: 382.0, Found: 383.3 (M+1).

5

Example 4

Example 4 illustrates alternative methods for preparing compounds of the present invention wherein W is nitrogen and further illustrates compounds of the present invention where W is nitrogen not illustrated in Examples 1 and 2 above.

10

Example 4-A

Preparation of Intermediate (3-Fluoro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (I-4a):

A mixture of 3-fluoro-benzylamine (0.25 mL, 2.19 mmol) and Di-tert-butyl dicarbonate (0.5 mL, 2.19 mmol) in THF (5 mL) was stirred at ambient temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into H₂O (15 mL) and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo* to yield the title compound **I-4a** (493 mg). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.4(s, 9H), 4.3(d, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.02-7.04 (d, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H).

20

Preparation of Intermediate (6-Chloro-pyrazin-2-yl)-(3-fluoro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (I-4b):

A solution of (3-fluoro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester **I-4a** (1.21 g, 5.37 mmol) in DMF (50 mL) was treated with 60% NaH in mineral oil (430 mg, 10.7 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature until the gas evolution ceased. The solution was treated with 2,6-dichloro-pyrazine (800 mg, 5.37 mmol) and the reaction mixture was heated to 80°C under N₂ and stirred for 5 h. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo* to approximately 1/3 volume. The reaction mixture was poured into H₂O (50 mL) and extracted with Ethyl Acetate (1 x 200 mL). The organic layer was washed with H₂O (4 x 50 mL), brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness. The

30

ad
R

crude product was purified by chromatography (EtOAc/Hex 5:95) to afford the title compound 1-4b (1.14 g) as a colorless oil.

MS (ES⁺) Calc.: 337, Found: 338.1 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 1.4(s, 9H), 5.1(s, 2H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 1H), 8.3(s, 1H), 9.1(s, 1H).

5

Preparation of Intermediate (3-Fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (1-4c):

A solution of (6-chloro-pyrazin-2-yl)-(3-fluoro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.14 g, 3.39 mmol) and piperazine (1.75 g, 20 mmol) in EtOH (34 mL) was stirred at reflux for 19 h. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in Ethyl Acetate and washed with H₂O (4 x 50 mL), brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness. The crude product was chromatographed on Silica Gel (90g) using 5% MeOH in CH₂Cl₂ as the eluant to give the title compound 1-4c (1.09g) as a pale yellow oil.

MS (ES⁺) Calc.: 387, Found: 388.5 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 1.4(s, 9H), 2.8(m, 4H), 3.4(m, 4H), 5.1(s, 2H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 1H), 7.8(s, 1H), 8.3(s, 1H).

Preparation of (3-Fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine (4-A)

To a solution of (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester 1-4c (30 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added with trifluoroacetic Acid (0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 19 h. The reaction mixture was poured into 1N NaOH (10 mL) and extracted with ethyl acetate (1 x 40 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to give the title compound 4-A (19.3mg).

25

MS (ES⁺) Calc.: 287, Found: 288.4 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 2.9(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.5(m, 2H), 4.8(bm, 1H), 6.9(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.3(m, 3H).

The compounds listed in Table 4 were prepared using the general procedures described in Example 4-A above with the appropriate starting materials.

TABLE 4

5

Ex. No.	Compound Name	Analytical Data
4-B	(2-Fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt	MS (ES ⁺) Calc.: 287, Found: 288.4 (M+1). ¹ HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.7(bs, 2H), 7.1(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.4(m, 2H).
4-C	(4-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt	MS (ES ⁺) Calc.: 303, Found: 304.4 (M+1). ¹ HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.6(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.4(m, 1H).
4-D	(4-Fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt	MS (ES ⁺) Calc.: 287, Found: 288.4 (M+1). ¹ HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.4(m, 3H).
4-E	(2,5-Dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 337, Found: 338.2 (M+1). ¹ HNMR (MeOD): δ 3.0(m, 4H), 3.6(m, 4H), 4.6(m, 2H), 7.3(m, 5H).

101 104

Ex. No.	Compound Name	Analytical Data
4-F	(3,5-Difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt	MS (ES ⁺) Calc.: 305, Found: 306.3 (M+1). ¹ HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.6(m, 2H), 6.8(m, 1H), 7.0(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.5(s, 1H).
4-G	(3,5-Dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 337, Found: 338.3 (M+1). ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 2.9(m, 4H), 3.4(m, 4H), 4.4(m, 2H), 4.9(m, 1H), 7.2(m, 4H), 7.4(m, 1H).
4-H	(2,3-Difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 305, Found: 306.3 (M+1). ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 2.9(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.6(m, 2), 4.8(m, 1H), 7.1(m, 3H), 7.2(m, 1H), 7.4(s, 1H).
4-I	(2,3-Dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 337, Found: 338.2 (M+1). ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 2.9(m, 4H), 3.4(m, 4H), 4.6(m, 2), 4.9(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.2(m, 2H), 7.4(m, 2H).
4-J	(2,6-Difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 305, Found: 306.3 (M+1). ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 2.9(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.6(m, 2), 4.8(m, 1H), 6.9(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.4(s, 1H).

102 102

Ex. No.	Compound Name	Analytical Data
4-K	(2-Chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine	MS (ES ⁺) Calc.: 321, Found: 322.3 (M+1). ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 2.9(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.7(m, 2H), 4.8(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.2(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.4(s, 1H)

Example 4-L**Preparation of (3-Fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt (4-L):**

5 To a solution of (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester 1-4c (1.09 g, 2.82 mmol) in Methanol (6 mL) was treated with 1.0 M HCl/ether (28.2 mL, 28.2 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 19 h and concentrated *in vacuo*. The residue was repulped overnight in a mixture of Methanol (5 mL) and Ether (40 mL). The resulting tan solid was filtered and dried under high vacuum to afford the title compound 4-L (745 mg).

MS (ES⁺) Calc.: 287, Found: 288.4 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.6(s, 2H), 7.0(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.3(m, 2H), 7.5(s, 1H).

15

Example 4-M**Preparation of Intermediate (3-Chloro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1-4d)**

A solution of 3-chloro-benzylamine (0.25 mL, 2.05 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (0.47 mL, 2.1 mmol) in THF (10mL) was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to a residue and chromatographed on Silica Gel (40g) using 10% ethyl acetate/hexanes as the eluant to the title compound 1-4d (458 mg).

20

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.4(s, 9H), 4.3(bd, 2H), 4.8(bm, 1H), 7.1(m, 1H), 7.2(bm, 3H).

Preparation of Intermediate (3-Chloro-benzyl)-(6-chloro-pyrazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (I-4e):

A solution of (3-chloro-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (458 mg, 1.9 mmol) in DMF (20mL) was treated with 60% NaH in mineral oil (152 mg, 3.79 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature until the gas evolution ceased and 2,6-dichloro-pyrazine (282 mg, 1.89 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80°C until the LC/MS indicated the reaction was complete. The reaction mixture was cooled and poured into Ethyl Acetate and washed with H₂O and brine. The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield the title compound I-4e (199 mg).

MS (ES⁺) Calc.: 353, Found: 354.2 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.5(s, 9H), 5.1(s, 2H), 7.2(m, 3H), 7.3(m, 1H), 8.2(s, 1H), 9.1(s, 1H).

Preparation of Intermediate (3-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (I-4f):

A solution of (3-Chloro-benzyl)-(6-chloro-pyrazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester I-4e (68 mg, 0.19 mmol) and piperazine (99 mg, 1.15mmol) in Ethanol (2 mL) were refluxed overnight. The reaction mixture was cooled and poured into 0.1M NaOH and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with H₂O, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to give the title compound I-4f (38 mg).

MS (ES⁺) Calc.: 403, Found: 404.3 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.4(s, 9H), 2.9(m, 4H), 3.4(m, 4H), 5.0(s, 2H), 7.1(m, 3H), 7.2(m, 1H), 7.8(s, 1H), 8.3(s, 1H).

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine (4-M):

(3-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester I-4f (37.5 mg, 0.09 mmol) was treated with 4.0M HCl/Dioxane (2 mL, 8 mmol). Methanol was added until a clear solution is formed and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. The

105/104

reaction mixture was poured into 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The aqueous phase was brought to pH 14 with 5N KOH and extracted with Ethyl Acetate. The organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford the title compound 4-M (23.3 mg).

5 MS (ES⁺) Calc.: 303, Found: 304.3 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 2.9(m, 4H), 3.5(m, 4H), 4.5(bs, 2H), 7.3(bm, 6H).

Example 4-N

Preparation of (3-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine fumarate salt (4-N):

10 A solution of (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine 4-M (1.14 g, 3.74 mmol) in a mixture of methanol (15 mL) and isopropyl Ether (90 mL) was treated with a methanolic solution of fumaric acid (434 mg in 7.5 mL Methanol, 3.74 mmol). The resulting mixture was stirred at
15 room temperature for 1 h. Additional isopropyl Ether (120 mL) was then added to the reaction mixture and stirring continued for 10 minutes. The resulting solids were filtered from the solution and dried under high vacuum to obtain the title compound 4-N (1.25 g).

20 MS (ES⁺) Calc.: 303, Found: 304.2 (M+1). ¹HNMR (DMSO): δ 2.8 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 4.4 (m, 2H), 7.3 (bm, 6H).

Example 4-O

Preparation of (2-Chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt (4-O):

25 The general procedure described in Example 4-A, was followed using 2-chloro-benzylamine as the starting amine in the preparation of the first intermediate to obtain the BOC-protected compound. The protecting group was removed by dissolving (2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (102mg, 0.25mM) in methanol (1 mL) and
30 treating it with 1.0M HCl/ether (2.5 mL, 2.53 mmol). The resulting mixture was stirred and additional Methanol was added until the solution was clear. The

10305

reaction mixture was then stirred overnight at ambient temperature. Ether was added to the reaction mixture until it turned cloudy and then stirred for an additional 15 minutes. The solids were filtered from the mixture, washed with Ether, and air-dried to afford the title compound 4-Q (41.8mg).

5 MS (ES⁺) Calc.: 303, Found: 304.4 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 4.7(bs, 2H), 7.3(m, 3H), 7.4(m, 2H), 7.5(s, 1H).

Example 4-P

10 Preparation of (2,5-Difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride salt (4-P):

The general procedure described in Example 4-A was followed using 2,5-difluoro-benzylamine as the amine in the preparation of the first intermediate and DMAP (1 equiv.) to give the BOC-protected compound. The protecting group was removed by dissolving (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamate acid tert-butyl ester (99.6 mg, 0.24 mmol) in
15 methanol (1 mL) and treating it with 1.0M HCl/Ether (3.68 mL, 3.68 mmol) and stirring the reaction mixture overnight at ambient temperature. Additional 1.0M HCl/ether (2mL) was added to the reaction mixture and stirring continued overnight at room temperature. The reaction was still not complete, therefore
20 conc. HCl (2 drops) was added and the resulting mixture stirred at ambient temperature overnight. Diethyl ether (20mL) was added to the reaction mixture and stirring continued for 1 h. The solids were filtered from the reaction mixture, washed with Ether, and dried under high vacuum to give the title compound 4-P (64 mg).

25 MS (ES⁺) Calc.: 305, Found: 306.3 (M+1). ¹HNMR (MeOD): δ 3.3(m, 4H), 3.9(m, 4H), 4.6(m, 2H), 7.0(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.5(s, 1H).

Example 4-Q

30 Preparation of Intermediate 6'-[Methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-4g):

10/10/03

A mixture of 6'-chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester **1-1a** (50 mg, 0.17 mmol), methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amine (29.6 mg, 0.22 mmol), sodium tert-butoxide (45 mg, 0.46 mmol), BINAP (8.4 mg, 0.014 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (6.2 mg, 0.006 mmol) in toluene (2 mL) was stirred at reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate, and filtered through celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified via preparative TLC (5% methanol in methylene chloride) to yield the title compound **1-4g** (14.2 mg).

MS (ES⁺) Calc.: 398, Found: 399.4 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.5(s, 9H), 2.6(m, 3H), 3.2(m, 3H), 3.5(m, 8H), 4.9(m, 2H), 6.9(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.4(m, 2H), 7.5(m, 1H).

Preparation of Methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine (4-Q):

6'-[Methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester **1-4g** was deprotected with TFA as the procedure described in Example 4-A to afford the title compound **4-Q**.

MS (ES⁺) Calc.: 298, Found: 299.4 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 2.5(s, 3H), 2.9(m, 4H), 3.1(s, 3H), 3.4(m, 4H), 4.8(s, 2H), 6.9(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.4(m, 3H).

Example 4-R

Preparation of Intermediate 6-Methyl-pyridine-2-carbonitrile (1-4h):

2-Methyl-pyridine 1-oxide (10.9g, 100 mmol) was dissolved into methylene chloride (100 mL) and dried over MgSO₄. The solution was filtered and the filtrate was added to trimethylsilyl cyanide (16.7mL, 125 mmol) at ambient temperature. To which was added dropwise a solution of dimethylcarbamyli chloride (11.5 mL, 125 mmol) in methylene chloride (25 mL). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 24 h. A solution of 10% K₂CO₃ was added slowly to the reaction mixture and stirring was continued for 10 minutes after the addition was complete. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 x 50 mL). The

49501

combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness under high vacuum to yield the title compound 1-4h (6.64 g).

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 2.6(s, 3H), 7.4(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 1H).

5 Preparation of Intermediate C-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-methylamine (1-4i):

To a cooled solution of 1.0 M LiAlH_4 in THF (35.6 mL, 35.6 mmol) at 0°C was added dropwise a solution of 6-methyl-pyridine-2-carbonitrile 1-4h (2.0 g, 16.9 mmol) in THF (34 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 5 minutes after the addition was complete and then quenched with the addition of
10 1N NaOH (20 mL). The resulting reaction mixture was stirred for 1 h and filtered through celite washing well with ether. The filtrate was diluted with 1N NaOH (20 mL) and the organic layer separated. The organic layer was then washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo* to give the desired product 1-4i (1.02 g).

15 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 2.5(s, 3H), 3.9(s, 2H), 7.1(m, 2H), 7.5(m, 1H).

Preparation of Intermediate (6-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1-4j):

The general procedure in Example 4-A was followed to obtain the crude
20 product. The compound was purified on Silica Gel (40g) using 20% ethyl acetate/hexanes as the eluant to yield the title compound 1-4j.

MS (ES^+) Calc.: 222, Found: 223.3 ($\text{M}+1$). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.4(s, 9H), 2.5(s, 3H), 4.4(m, 2H), 7.0(m, 2H), 7.5(m, 1H).

25 Preparation of Intermediate (6-Chloro-pyrazin-2-yl)-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1-4k):

The general procedure in Example 4-A was followed to give the crude product. The crude material was purified on Silica Gel (40g) using 15% ethyl acetate/hexanes as the eluant to afford the title compound 1-4k.

30 MS (ES^+) Calc.: 334, Found: 335.3 ($\text{M}+1$). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.4(s, 9H), 2.5(s, 3H), 5.2(s, 2H), 6.9(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.5(m, 1H), 8.2(s, 1H), 9.2(s, 1H).

102848

Preparation of Intermediate (6-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (I-4l):

The general procedure in Example 4-A was followed to yield the crude
5 product. The crude material was purified via preparative TLC using 10%
methanol/methylene chloride with 1% NH₄OH as the eluant to give the desired
compound I-4l.

MS (ES⁺) Calc.: 384, Found: 385.4 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.4(s, 9H),
2.5(s, 3H), 2.8(m, 4H), 3.3(m, 4H), 5.1(s, 2H), 6.9(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.7(s, 1H),
10 8.5(s, 1H).

Preparation of Intermediate (6-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine (I-4m):

A solution of (6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']-
15 bipyrazinyl-6'-yl)-carbamic acid tert-butyl ester I-4l (196.9mg, 0.51mM) in
methylene chloride (2 mL) was treated with trifluoroacetic Acid (0.39 mL, 5.12
mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature overnight. The
reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ solution and the pH of
the aqueous layer brought to approximately 10 using 1N NaOH. The reaction
20 mixture was diluted with methylene chloride and separated. The aqueous layer
was extracted with methylene chloride and the organic layers were combined,
dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness to afford the desired product I-4m.

MS (ES⁺) Calc.: 284, Found: 285.3

25 Preparation of (6-Methyl-pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine fumarate salt (4-R):

The general procedure in Example 4-N was followed using (6-Methyl-
pyridin-2-ylmethyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine I-4m as
the starting material to yield the title compound.

10904

MS (ES⁺) Calc.: 284, Found: 285.3 (M+1). ¹H NMR (MeOD): δ 2.5(s, 3H), 3.1(m, 4H), 3.6(m, 4H), 4.6(s, 2H), 6.7(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 1H).

Example 4-S

5 Preparation of Intermediate 3-[(6-Chloro-pyrazin-2-ylamino)-methyl]-benzonitrile (1-4n):

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (75 mg, 0.503 mmol), 3-aminomethyl-benzonitrile (73 mg, 0.553 mmol), sodium *t*-butoxide (58 mg, 0.604 mmol), BINAP (12.5 mg, 0.020 mmol), and Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.010 mmol) in toluene (2 mL) was heated at reflux under nitrogen for 10 h. The solution was cooled to room temperature and filtered through a celite pad. The celite pad was washed with ethyl acetate several times. The combined filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude title compound. The product was purified by chromatography (silica, 5% MeOH/dichloromethane) to give 37.6 mg 3-[(6-chloro-pyrazin-2-ylamino)-methyl]-benzonitrile 1-4n.

Preparation of 3-[(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile (4-S):

A mixture of 3-[(6-chloro-pyrazin-2-ylamino)-methyl]-benzonitrile 1-4n (37.6 mg, 0.154 mmol), piperazine (16 mg, 0.185 mmol), sodium *t*-butoxide (18 mg, 0.185 mmol), BINAP (3.8 mg, 0.006 mmol), and Pd₂(dba)₃ (2.8 mg, 0.003 mmol) in toluene (2 mL) was heated at reflux under nitrogen for 10 h. The solution was cooled to room temperature and filtered through a celite pad. The celite pad was washed with ethyl acetate several times. The combined filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude title compound 4-S. The product was purified by chromatography (silica, 10% MeOH/dichloromethane with 1% NH₄OH) to give the title compound 4-S (10 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 4.52 (s, 2H); 3.40 (t, 4H); 2.80 (t, 4H). MS (ES⁺) Calc: 294.1, Found: 295.3 (M+1).

11940

Example 4-T**Preparation of Intermediate Indan-1-yl-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2⁷]bipyrazinyl-6'-yl)-amine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-4o):**

A mixture of 6'-chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2⁷]bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (I-1a) (100 mg, 0.33 mmol), (S)-1-aminoindane (49 mg, 0.37 mmol), sodium tert-butoxide (57 mg, 0.46 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0.023 mmol) and Amphos (29 mg, 0.073 mmol) in toluene (anhydrous, 2 ml) under a nitrogen atmosphere was heated at reflux for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of silica gel, eluting with EtOAc-hexane (9:1). The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc-hexane 6:4) to provide 26 mg of the title compound I-4o (20%).

MS (ES⁺) Calc: 395.2, Found: 396.2 (M+1).

Preparation of Indan-1-yl-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2⁷]bipyrazinyl-6'-yl)-amine hydrochloride (4-T):

A solution of indan-1-yl-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2⁷]bipyrazinyl-6'-yl)-amine-4-carboxylic acid tert-butyl ester I-4o (26 mg, 0.066 mmol) in HCl in 1,4-dioxane (4 M, 1.0 ml, 4 mmol) at 23 °C was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was treated with ether, and a precipitate appeared. The solid was collected by filtration. The solid was dissolved in methanol and concentrated *in vacuo* to afford the title compound 4-T (10 mg, 41%).

MS (ES⁺) Calc: 295.2, Found: 296.2 (M+1).

Example 5

Example 5 illustrates a representative compound of the present invention where W is an acetylamino.

Preparation of Intermediate N-(6-Chloro-pyrazin-2-yl)-acetamide (I-5a):

A solution of 6-chloro-pyrazin-2-ylamine (50 mg, 0.38 mmol) in acetic acid (1.9 mL) was treated with acetic anhydride (0.04 mL, 0.42 mmol). The mixture was heated to reflux for 1h, cooled to room temperature, then poured into saturated NaHCO₃ (30 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x

11/11

30 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness to give the title compound 1-5a (58.6 mg).

MS (ES^+) Calc.: 171.1, Found: 172.0 ($\text{M}+1$). ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H) 2.24(s, 3H).

Preparation of Intermediate 6'-Acetylamino-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-5b):

A mixture of N-(6-chloro-pyrazin-2-yl)-acetamide 1-5a (58.6 mg, 0.34 mmol) and piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (636 mg, 3.42 mmol) in ethanol (2 mL) was stirred at reflux for 24 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (40 mL) and washed with 0.1M HCl (3 x 35 mL), brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude residue was purified by preparative TLC using ethyl acetate as the eluant to afford the title compound 1-5b (36.9 mg).

MS (ES^+) Calc.: 321.1, Found: 322.3 ($\text{M}+1$). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.75 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H) 2.20(s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Preparation of Intermediate 6'-[Acetyl-(3-chloro-benzyl)-amino]-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1-5c):

To a solution of 6'-acetylamino-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester 1-5b (36.9 mg, 0.11 mmol) and 1-bromomethyl-3-chloro-benzene (15.8 μL , 0.12 mmol) in DMF (1.1 mL) at room temperature was added 60% NaH in mineral oil (5 mg, 0.13 mmol). After stirring at room temperature for 4 h, the reaction mixture was poured into H_2O (10 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with H_2O (3 x 10 mL), brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude material was purified by preparative TLC using 50% ethyl acetate/ether with 1% NH_4OH to afford the title compound 1-5c (27.1 mg).

11/2/02

MS (ES⁺) Calc.: 445.2, Found: 446.2 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.33-7.16 (m, 4H) 5.01 (s, 2H), 3.57-3.42 (m, 8H), 2.12(s, 3H), 1.46 (s, 9H).

5 Preparation of N-(3-Chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-acetamide (5-A):

To a solution of 6'-[acetyl-(3-chloro-benzyl)-amino]-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic acid tert-butyl ester 1-5c (27.1 mg, 0.06 mmol) in methylene chloride (1 mL) was added trifluoroacetic Acid (1 mL).

10 The reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction was completed. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃ (20 mL) and extracted with methylene chloride (2 x 15 mL). The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness to yield the title compound 5-A (26.2 mg).

15 MS (ES⁺) Calc.: 345.1, Found: 346.2 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.57-3.52(m, 4H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.26 (br s, 1H), 2.13(s, 3H).

Example 6

20 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.

25 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

30

113

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).

- 5 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%); Rf 0.3 methanol, dichloromethane 1:20;

10 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⁺).

15 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.

20 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).

25

Preparation of Intermediate tert-butyl (2S)-2-[[1-[(3-(4-chlorophenyl)-propylamino)carbonyl] cyclopentyl]methyl]-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

30

11/2

washed with dry isopropyl acetate (50 ml). The resultant solution was then 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 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 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% 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).

Preparation of (2S)-2-([1-([3-(4-Chlorophenyl)propyl]amino) 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) 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 carbonate solution (2 x 20 ml of a 10% w/v solution). The aqueous layers

115

were combined and saturated brine (80 ml) was then added, followed by 2-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 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 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 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).

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;

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 (95/5/0.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection

488
116

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%).

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

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.

10

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
9.528	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	12.8	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	90.6	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.288	14.4
13.835	14.2	20.828	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
15.18	16.8	21.611	41.8	28.716	21	38.151	14.6
16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.825	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						

15

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 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.

1251

Anhydrous salt:

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

5

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
7.546	66	18.64	28.8	24.126	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	19.696	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.8	20.406	33.9	25.288	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	33.6	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	82.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.409	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	39.961	18.7

BIOLOGICAL ASSAYS

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

5HT_{2c} Binding Procedure

Affinity of compounds at the serotonin 5HT_{2c} binding site was 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 was adapted from Roth et al., *J. of Pharm. And Exp. Therap.*, 260(3), 1362-1365 (1992). Cells were grown in DMEM high glucose medium, harvested, homogenized, centrifuged, and resuspended in 50 mM Tris-HCL. They were 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 contained 25 µL of 10 nM

178

³H-5HT (1 nM final conc.), and 25 µl of vehicle (assay buffer), blank (10 µM mianserin), or test compound (10X final volume). 200 µl of tissue homogenate was added to each tube, vortexed, and incubated for 30 minutes at 37°C. Samples were 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 were removed and counted in a Wallac Betaplate counter (available from PerkinElmer Life Sciences, Gaithersburg, MD). Percent inhibition of specific binding by test compounds was 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 compounds from the Examples above demonstrated K_i values for 5HT_{2A} binding in the range from about 0.1 nM to 586.5 nM (Example 1-AW):

15

5HT_{2A} Binding Procedure

Affinity of compounds at the serotonin 5HT_{2A} binding site was 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 was 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 was 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 for ten minutes. The final pellet was resuspended in 50 mM tris-HCl buffer pH 7.4 containing 2 mM MgCl₂ at a concentration of 5 mg/mL. Wells in a 96 well plate contained 25 µL of 0.7 nM 125I-DOI (70 pM final conc.), and 25 µL of vehicle (assay buffer), blank (10 µM cinanserin), or test compound (10X final volume). 200 µl of tissue homogenate was added to each well and incubated for 15 minutes at 37°C on a shaker. Samples were then rapidly filtered under vacuum with a cell harvester (Skatron™) using

25
30

119

GF/B filters presoaked in 0.5% polyethyleneimine (PEI), and washed with 2X 5 mL cold 50 mM tris-HCl. Filter mats were removed, dried and counted in a Wallac Betaplate counter. Concentration-response curves of the % inhibition of specific binding and log concentration by test compounds were used to
5 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 was based on previous saturation studies with the radioligand.

The compounds from the Examples above demonstrated K_i values for
10 5HT_{2A} binding in the range from 0.5 nM to 1.0 μ M (Example 4-R). No 5HT_{2A} binding data was generated for Examples 1-AE, 1-AF, 1-AL and 1-AH.

Functional assay

Swiss 3T3 cells expressing r-5HT_{2C}, r-5HT_{2A}, h-5HT_{2C} or h-5HT_{2A}
15 receptors were seeded at a density of 12,500 cells / well in 384 well black/clear collagen-coated plates. Forty eight (48) hrs later the cells were 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 probenecid (2.5 mM) for 75 minutes at 37°C in a CO₂ incubator. Unincorporated dye
20 was removed by washing 3 times with a HEPES-buffered saline containing probenecid (2.5 mM) using a Skatron™ cell washer (final volume 30 μ L).

Plates were added to a fluorometric imaging plate reader (FLIPR 384 available from Molecular Devices Corporation) individually and fluorescence measurements were taken every 2 seconds over an 85 seconds period. Test
25 compound additions were made simultaneously to all 384 wells after 20 seconds of baseline recording. Concentration-response curves were generated using Graphpad Prism™ (available from GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) and agonist efficacies were generated as % of the response to 10 μ M 5-HT (considered as 100%). Estimation of antagonist
30 potencies (functional K_{is}) were generated by measuring inhibition of the test

12/21

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.

- 5 **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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 corpus cavernosum. Access the corpus cavernosum using a modified over-the-needle catheter to puncture the tunica. Introduce the catheter tip via the

122

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. 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

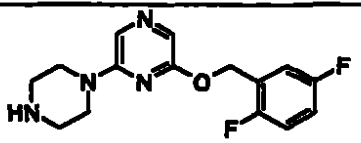
123

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
5 a floppy disk to an *Excel* spreadsheet for analysis.

Table 1 illustrates the ICP data obtained from studies using the test
compound of formula (I) as described hereinbefore. The data in Table 7
demonstrates that 6'-(2,5-Difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
[1,2']bipyrazinyl induced proerectile effects in the conscious rat. This
10 compound significantly increased the number of erectogenic events in a 15
minute test period when dosed at 5mg/kg s.c.. There was no difference in
the number of erectogenic events induced at 120 minutes after dosing.

TABLE 7

15

	
Number of erectogenic events @ 60min	1.5 ± 0.3
Number of erectogenic events @ 120min	1.3 ± 0.5

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

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

Experimental Protocol

25 Male New Zealand rabbits (~2.5kg) are 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 a
face mask. The rabbits are tracheotomised using a Portex™ uncuffed

1242

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 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 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 (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

12579

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 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 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 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 albica into 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).

126

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.).

5 Using the protocol described hereinbefore beneficial effects on ICP can be demonstrated for the concomitant administration of 6'-(2,5-Difluorobenzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl (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-10 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.

15

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.

20 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.

25 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 sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving orgasm.

30

123

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 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., 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 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 a face mask. The rabbits were 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 cm H₂O. Anaesthesia was then switched to Isoflurane® and ventilation continued with O₂ at 2l/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 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

128

(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 $\times 2$ + systolic) $\div 3$. Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

10 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-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-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-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-one was dissolved in 50% β -cyclodextrin in saline. It was administered at a dose of 5mg/kg subcutaneously (s.c.).

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-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-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-1H-pyrazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-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.

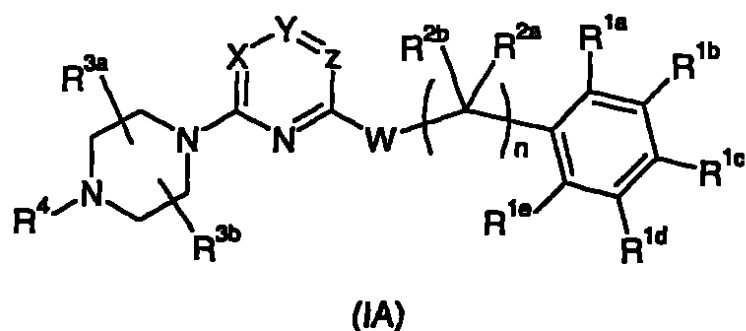
TABLE 8

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)



5 wherein

Y is nitrogen;

X and Z are each independently 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;

- 10 at least one of R^{1a}, R^{1b}, R^{1d}, and R^{1e} is independently selected from the group consisting of halogen, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, 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
15 with R^{2a} or R^{2b} forms a five- or six-membered, fully saturated fused ring;

R^{1c} is hydrogen;

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, halogen, (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
25 (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 nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

5 2. The compound of Claim 1 wherein

Y is N;

X and Z are each independently CR, where R for each occurrence is hydrogen, chloro, fluoro, or methyl;

- 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,
- (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;

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;

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

Y is N;

5 X and Z are each independently CR, where R for each occurrence is
hydrogen or methyl;

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

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

10 (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 oxy or amino;

15 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

R⁴ 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.

4. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of

25 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile;
 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine;
 10 6'-(2-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5'-chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-methy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 15 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3,4-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 20 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;

 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile;
 25 (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;
 (3-fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 30 amine;

1399

(2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;

(2,3-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 5 N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 acetamide;

6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and
 6'-benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
 10 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. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 15 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 [1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 [1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 20 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 25 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;

(2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;

6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;

N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
5 acetamide;

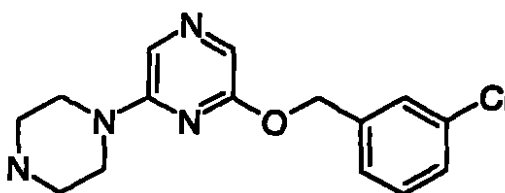
6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

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

6. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of
6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
15 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
(3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and
20 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

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 7. A compound having the following formula





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 8. The compound of Claim 1 wherein said compound is a fumarate, hydrochloride, citrate, L-malate or D,L-tartrate salt of 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl.

9. A pharmaceutical composition comprising
 (1) a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8,
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; and
 (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

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

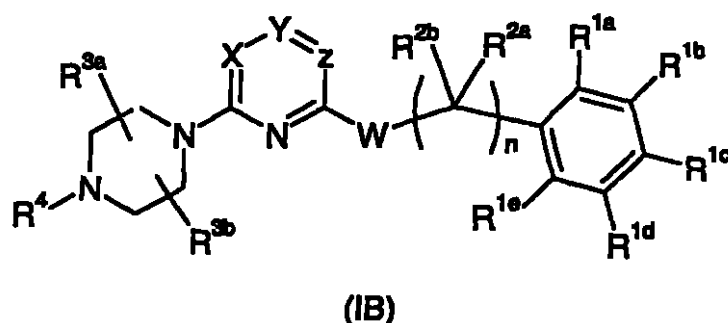
11. The pharmaceutical composition of Claim 10 wherein said at least one other pharmaceutical agent is an anti-obesity agent.

12. The pharmaceutical composition of Claim 11 wherein said anti-
20 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,
25 a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent,

138

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
 5 3 receptor antagonist or reverse agonist, and a neuromedin U receptor agonist.

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



10 wherein

Y is N;

X and Z are each independently 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;

15 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkylamino, (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
 20 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;

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

139

R^4 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;

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;

(2) an antiobesity agent; and

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

10 14. The pharmaceutical composition of Claim 13 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
15 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
20 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.

15 15. The pharmaceutical composition of Claim 13 or 14 wherein said compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

25 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl,
6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

- 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5 6'-(3-nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile;
 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 10 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine;
 6'-(2-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5'-chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 15 6'-(3-methy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 20 6'-(3,4-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 25 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile;
 (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;
 30 (3-fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;

141

131

(2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;

(2,3-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 5 N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 acetamide;

6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and
 6'-benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
 10 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.

16. The pharmaceutical composition of Claim 13 or 14 wherein said
 compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

15 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 [1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 20 [1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 25 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 30 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;

(3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;

6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 5 N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 acetamide;

6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-
 (indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

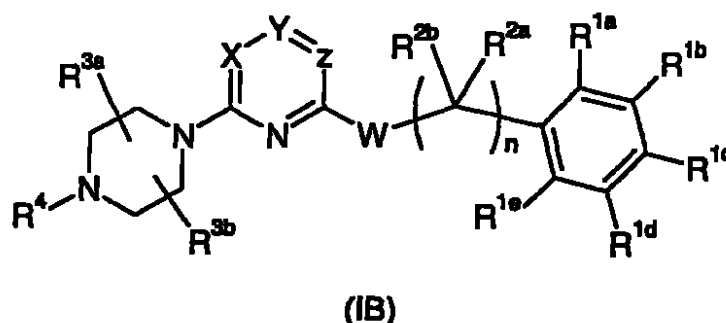
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
 10 a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said
 prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said
 prodrug, or said salt.

17. The pharmaceutical composition of Claim 13 or 14 wherein said
 compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

15 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 20 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and
 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
 25 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.

18. 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)



5 wherein

Y is N;

X and Z are each independently 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;

10 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} and R^{1e} are each independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, amino, (C₁-C₄)alkylamino, (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, 15 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;

n is 0, 1, or 2;

20 R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, (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 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.

19. The method of Claim 18 wherein said compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

- 5 6'-(benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl,
- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 10 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
- 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-nitro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 15 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-benzonitrile;
- 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 5'-bromo-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-bromo-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yloxymethyl)-phenylamine;
- 20 6'-(2-methyl-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-chloro-benzyloxy)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 5'-chloro-6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3-methoxy-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 25 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-3'-ylamine;
- 6'-(2-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 6'-(3,4-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
- 30 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

149

135

(3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-ylamino)-methyl]-benzonitrile;
 5 (2,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;
 (3-fluoro-benzyl)-(2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 10 amine;
 (2-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;
 (2,3-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 15 N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 acetamide;
 6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and
 6'-benzylsulfanyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a
 20 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. The method of Claim 18 wherein said compound of Formula (IB) is selected from the group consisting of

25 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 [1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 [1,2']bipyrazinyl;

146

136

- 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-2-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 5 6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(2,5-dichloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3-chloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 10 (3,5-difluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (3,5-dichloro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 (2-chloro-6-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 amine;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 15 N-(3-chloro-benzyl)-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-
 acetamide;
 6'-(3-chloro-benzylsulfanyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and 6'-
 (indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;
 20 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.

21. The method of Claim 18 wherein said compound of Formula (IB) is
 selected from the group consisting of
 25 6'-benzyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl,
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
 6'-(3-chloro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl 4'-oxide;
 (3-fluoro-benzyl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl)-amine;
 30 6'-(3-chloro-benzyloxy)-(2R)-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

147

137

6'-(3,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

6'-(2,5-difluoro-benzyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; and

6'-(indan-(1S)-yloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide;

5 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.

22. The method of Claim 18, 19, 20, or 21 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition or disorder is a 5-HT_{2c} receptor-mediated disease,
10 condition or disorder.

23. The method of Claim 18, 19, 20, or 21 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,
15 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
20 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.

24. A method for treating or preventing a 5-HT₂ receptor-mediated
25 disease, condition, or disorder in an animal comprising the step of administering to said animal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of Claim 9, 10, 11, 12 or 13.

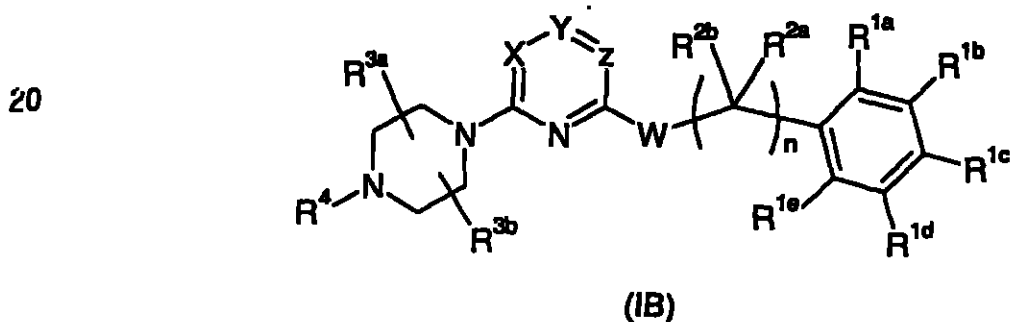
148

25. The method of Claim 24 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated disease, condition or disorder is a 5-HT_{2c} receptor-mediated disease, condition or disorder.

26. The method of Claim 24 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated
 5 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
 10 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,
 15 gastrointestinal disorders, diabetes insipidus, and type II diabetes.

27. 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)



wherein

Y is N;

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

149

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)alkylamino, (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
5 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
10 five- or six-membered, fully saturated fused ring;

n is 0, 1, or 2;

R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, halogen, (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
15 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 nitrogen oxide, said
20 prodrug, or said salt; and

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 β_3 adrenergic receptor agonist, a dopamine
25 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
30 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.

28. The method of Claim 27 wherein said compound of Formula (IB), a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a
5 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, and said at least one additional pharmaceutical agent is administered simultaneously.

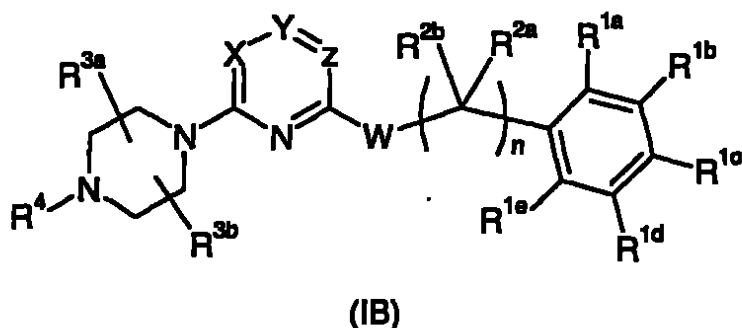
29. The method of Claim 27 wherein said compound of Formula (IB), a
10 nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide, or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide, said prodrug, or said salt, and said at least one additional pharmaceutical agent is administered sequentially.

30. The method of Claim 27 wherein said compound of Formula (IB), a
15 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, and said at least one additional pharmaceutical agent is
20 administered as a single pharmaceutical composition comprising said compound of Formula (IB), 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, said at least one additional
25 pharmaceutical agent, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, carrier or a mixture thereof.

2/51

31. The method of Claim 27 wherein said compound of Formula (IB), 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, and said at least one pharmaceutical agent is administered as two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition comprising said compound of Formula (IB), 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, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; and (ii) a second composition comprising said at least one pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

32. 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)



wherein

Y is N;

20 X and Z are each independently 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)alkylamino, (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

182
152

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, halogen, (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;

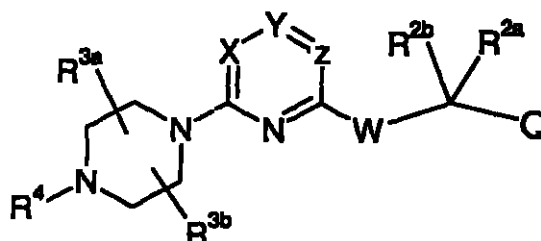
R^{3a} and R^{3b} are each independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl substituted with hydroxy, fluoro, or (C_1-C_4) alkoxy;

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, or (C_3-C_4) 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 nitrogen oxide, said prodrug, or said salt.

33. 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 pharmaceutical composition of Claim 9.

20 34. A compound of Formula (IC)



(IC)

5/3

wherein

Y is N;

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

5 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, 10 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-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, and 1,2,4-oxathiazol-3-yl, where said heteroaryl group is optionally substituted with one to three substituents independently selected from 15 halo, (C₁-C₄)alkyl, cyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, or (C₁-C₄)alkoxy;

R^{2a} and R^{2b} are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, or partially or fully saturated (C₃-C₈)cycloalkyl;

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

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

35. The compound of Claim 34 selected from the group consisting of 6'-(pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 2-methyl-6'-(pyridin-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl; 30 6'-(thiophen-3-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;

154

144

6'-([1,2,3]thiadiazol-4-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
6'-(6-fluoro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
2-methyl-6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
[1,2']bipyrazinyl;
5 6'-(6-methyl-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
and
6'-(6-chloro-pyridin-2-ylmethoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl;
a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
oxide; a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said nitrogen oxide,
10 or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said nitrogen oxide,
said prodrug, or said salt.

36. A method for treating or preventing 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 Claim 34, a
15 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.

37. The method of Claim 36 wherein said 5-HT₂ receptor-mediated
20 disease, condition or disorder is a 5-HT_{2c} receptor-mediated disease, condition or
disorder.

38. The method of Claim 36 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,
25 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,

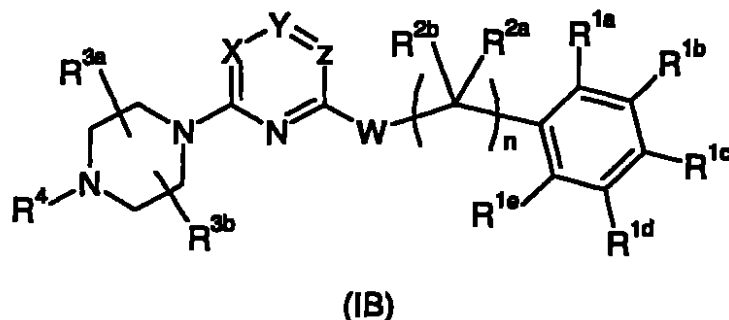
88
153

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,
5 gastrointestinal disorders, diabetes insipidus, and type II diabetes.

39. 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 Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 34 or 35,

a nitrogen oxide thereof, a prodrug of said compound or said nitrogen
10 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.

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



wherein

Y is N;

X and Z are each independently CR, where R for each occurrence is
20 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)alkylamino, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-

156

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, 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, halogen, (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 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.

41. The method of Claim 39 further comprising the step of administering one or more additional active agents for treating FSD.

- 20 42. The method of claim 40 further comprising the step of administering one or more additional active agents for treating FSD.

43. The method of Claim 41 or 42 wherein said one or more additional active agents is selected from the group consisting of (1) as estrogen receptor modulators, estrogen agonists, estrogen antagonists or combinations thereof; (2)
25 testosterone replacement agent, testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), a testosterone implant, or combinations thereof; (3) estrogen, a combination of estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), or estrogen and methyl testosterone

132x

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 inhibitor; (8) one or more of a PDE inhibitor; and (9) one or more
5 of a bombesin receptor antagonist or modulator.

44. The method of Claim 40, 41 or 42 wherein said FSD is female sexual arousal disorder (FSAD), female orgasmic disorder (FOD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD), or sexual pain disorder.

45. A method for treating male erectile dysfunction (MED) comprising
10 the step of administering to a male in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8, 34 or 35,
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,
15 said prodrug, or said salt.

158
1990

-1-

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

La presente invención se refiere a compuestos de pirazina que actúan como ligandos del receptor de 5-HT, en particular ligandos del receptor 5-HT_{2c},
5 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
10 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,
15 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",
20 *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
25 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 producción de 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.,
30 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 E.E.UU. n°
35 4.985.352 y 5.698.766, respectivamente). Por consiguiente, los compuestos selectivos para el receptor 5-HT_{2c} pueden proporcionar terapias útiles para

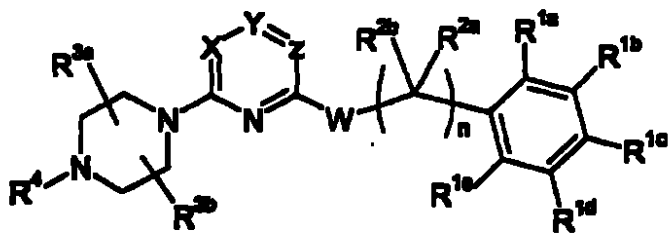
tratar ataques epilépticos y trastornos de alimentación sin los efectos secundarios típicamente asociados a la no selectividad del ligando.

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}).



(IA)

- en la que
- Y es nitrógeno;
- X y Z son cada uno independientemente 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;

- 3 -

al menos uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , y R^{1e} se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, nitro, amino, alquil(C_1-C_4)-amino, ciano, $C(O)NH_2$, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4), y alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halógeno, o R^{1a} y R^{1b} considerados juntos
 5 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^{1c} es hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4),
 10 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;

n es 0, 1 ó 2;

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

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, alqueno (C_3-C_4), 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.

Los compuestos preferidos de Fórmula (IA) son aquellos en los que Y es nitrógeno; X , y Z son cada uno independientemente CR , donde R es
 25 hidrógeno, cloro, flúor, 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,

30 (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,

35 (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
5 metilo o hidrógeno; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o
alquilo (C₁-C₂) (preferiblemente (2R)-metilo o (2R)-etilo); y R⁴ es hidrógeno o
alquilo (C₁-C₄); uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto
o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,
10 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 más preferidos son aquellos en los que Y es N; X y Z
son cada uno independientemente CR, donde R es hidrógeno o metilo; (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, (iii) R^{1b} y
15 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 independientemente hidrógeno; 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; R^{3b} es hidrógeno; y R⁴ es hidrógeno
20 o alquilo (C₁-C₄); 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.

Son más preferidos los compuestos donde Y es N, X y Z son cada uno
25 independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno o metilo; (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, (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
30 metilo, y R^{1b} y R^{1e} son cada uno hidrógeno; 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; R^{3b} es hidrógeno; y R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); uno
de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del óxido de
nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del óxido de
35 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:

- 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-fenilamina; 6'-(2-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-ilamina; 6'-(2-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,4-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil]-benzonitrilo; (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2,3-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida; 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y 6'-bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipirazinilo;

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
5 óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

Entre los ejemplos no limitantes de compuestos más preferidos de Fórmula (1A) se incluyen: 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
10 [1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
15 [1,2']bipirazinilo; 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida; 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

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.

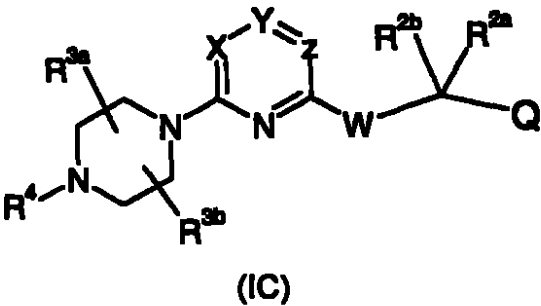
Entre los compuestos incluso más preferidos de la presente invención
30 se incluyen: 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
35 [1,2']bipirazinilo; y 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 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.

5 Entre las sales preferidas de los compuestos antes descritos se incluyen citratos, fumaratos, hidroclouros, L-malatos, succinatos, D,L-tartratos, y entre las sales más preferidas se incluyen citratos, L-malatos y D,L-tartratos.

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

10



en la que

Y es N;

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

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

20 Q es un grupo heteroarilo 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, 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-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-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), ciano, nitro, amino, alquil(C₁-C₄)-amino o alquiloxi (C₁-C₄);

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

30 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, 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

hidroxi 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 del compuesto o del óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del
 5 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:

8'-(piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 2-metil-6'-
 10 (piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(tiofen-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-([1,2,3]tiadiazol-4-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 2-metil-6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
 15 [1,2']bipirazinilo; y 6'-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 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 no limitantes de compuestos más preferidos de Fórmula (1C) se incluyen 6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 2-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-4-piperazin-1-il-pirimidina; y 2-
 25 metil-6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 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.

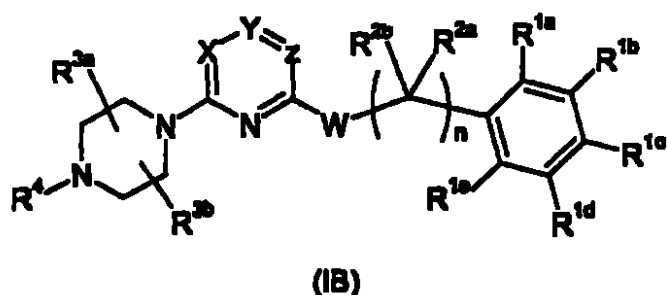
Algunos de los compuestos aquí descritos contienen al menos un centro quiral; por consiguiente, los expertos en la técnica apreciarán que todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros) de los compuestos aquí ilustrados y discutidos están dentro del alcance de la presente invención.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

En otra realización de la presente invención, se proporciona una

169

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
5 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 o prevenir enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ (preferiblemente, 5-HT_{2c}) en un animal, que incluye la
10 etapa de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IB)



en la que

Y es N;

15 X y Z son cada uno independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno (preferiblemente Cl o F), alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;

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

20 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquil(C₁-C₄)-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
25 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} forma un anillo condensado totalmente saturado, de cinco o seis miembros;

30 n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,

16787

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-C₄)-carbonilo, o alquénilo (C₃-C₄);

- 5 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
- 10 agente terapéutico.

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

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-clorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 15 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 20 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 25 6'-(3-bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-fenilamina; 6'-(2-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 30 6'-(3-metibenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-ilamina; 6'-(2-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-(3-cloro-fenil)-etoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,4-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 35 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)amina; (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipirazinil-6'-il)amina; 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil-benzonitrilo; (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2,3-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida; 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y 6'-bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

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 no limitantes de los compuestos más preferidos se incluyen: 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida; 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

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 compuestos incluso más preferidos se incluyen: 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina; 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

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 de la presente invención se pueden administrar 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

17210

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.

- 5 Todavía en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un equipo farmacéutico para ser usado por un consumidor para tratar o prevenir enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ en un animal (preferiblemente, enfermedades, estados o trastornos mediados por el receptor 5-HT_{2c}). El equipo comprende a) una forma de dosificación adecuada
10 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
15 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.

- 20 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
25 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
30 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)
35 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.

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 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 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 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 "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 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 ejemplo, cicloalquilo (C_3 - C_6) parcial o totalmente saturado incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo,

172

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 aromáticos. Preferiblemente, el anillo de heterociclo contiene 1 ó 2
5 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, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, indol, 3*H*-indol, 1*H*-isoindol, indazol,
10 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.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico o
15 bicíclico aromáticos que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede no estar sustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes. Entre los sustituyentes preferidos se incluyen halógeno (Br, Cl, I ó F), alquilo (C₁-C₄), ciano, nitro, amino, alquil(C₁-C₄)-amino, y alcoxi (C₁-C₄). Entre los grupos heteroarilo
20 adecuados se incluye un grupo heteroarilo seleccionado 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, benzotiofen-3-ilo, indolil-2-ilo, indolil-3-ilo, 2*H*-imidazolil-2-ilo, oxazolil-2-ilo,
25 isoxazolil-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolil-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxatiazol-3-ilo, y 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
30 molécula que sustituye el átomo de hidrógeno se indica como "sustituyente". La expresión "específicamente sustituido" prevé y permite sustituciones que 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
35 o interfieran adversamente con el uso del medicamento.

La expresión "óxido de nitrógeno" o "N-óxido" se refiere a la oxidación

1734

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 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 amino adecuados se incluyen, acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (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 a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la función carboxi. Entre los grupos protectores de carboxi comunes se incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, 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.

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.

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.

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.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o

174

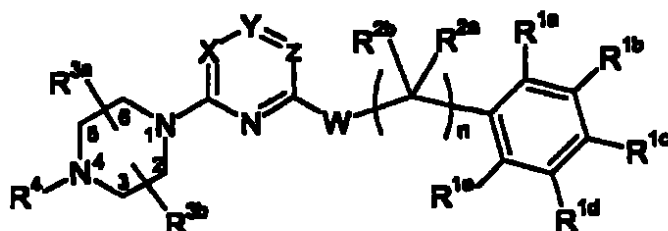
composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con ésta.

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

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
10 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 isotópicamente marcados.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

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)

20

en la que

Y es N;

X y Z son cada uno independientemente 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)-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
30 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 (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 miembros;

n es 0, 1 ó 2 (preferiblemente 1 ó 2);

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

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_6)-carbonilo, alquenilo (C_3-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.

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 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).

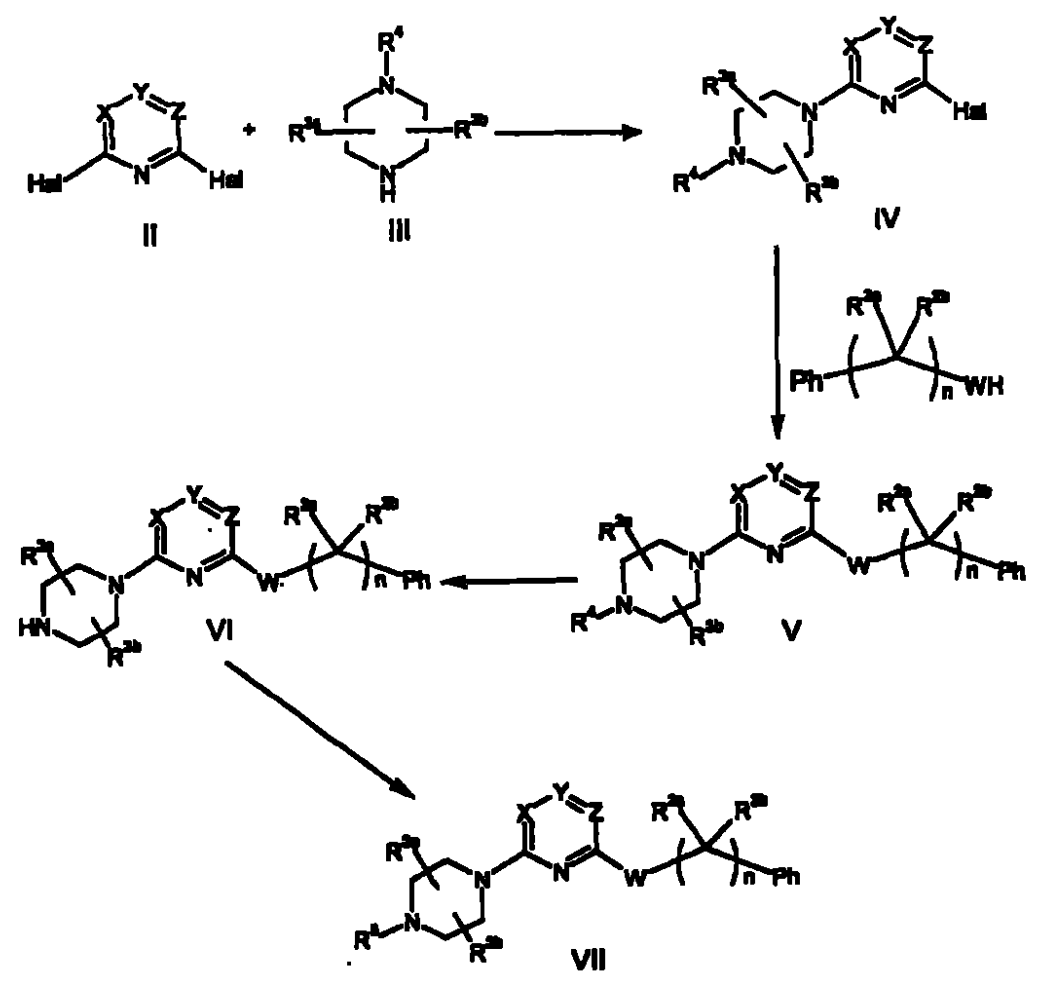
Con propósito de ilustrar, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos. 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 SO_2) 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 I ilustra la preparación de compuestos de la presente invención, donde W es O, S, amino o alquil(C_1-C_4)-amino.

177/46



W = -O, -S, -NH, o alquil(C₁-C₄)-amina
Ph = fenilo sustituido o no sustituido

Esquema I

- 5 La reacción del compuesto heteroarilo dihalógeno-sustituido de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III (R^4 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.
- 10
- 15 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 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
5 bencilamina, 3-clorobencil-amina, 3-fluorobencil-amina, y similares.

Alternativamente, el producto intermedio IV se puede hacer reaccionar
con un anión de un alcohol o tiol adecuado 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
10 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
15 (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 bencílico, alcohol α -
fenetillico, alcohol β -fenetillico, alcohol 3-fluoro-bencílico, alcohol 3-cloro-
20 bencílico, alcohol 3-metoxibencílico, alcohol 2-clorobencílico, alcohol 3-fluoro-
 α -fenetillico, alcohol 2-cloro- α -fenetillico, alcohol 3-cloro- α -fenetillico, alcohol
2,5-difluorobencílico, alcohol 2,5-diclorobencílico, alcohol 3,5-difluorobencílico,
alcohol 3,5-diclorobencílico, 2-hidroximetilpiridina, 2-hidroximetil-6-cloropiridina,
2-hidroximetil-6-metilpiridina y similares.

25 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.

30 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
35 se puede desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en
CH₂Cl₂. Después la amina secundaria VI se puede acilar o convertir en un

carbamato de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, 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 disolventes 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.

En un enfoque sintético alternativo, el producto intermedio V, donde W es un grupo de unión amino o amino sustituido con alquilo (C₁-C₄), se puede preparar a partir de IV con una amina o un amino sustituido con alquilo (C₁-C₄) por una reacción de acoplamiento catalizada por metal como se describe en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction (Editors: F. Diederich, P.J. Stang; VCH, Weinheim, 1998). Por ejemplo, el tratamiento del producto intermedio IV con una amina adecuada en un disolvente adecuado (por ejemplo, xileno, tolueno, THF y dioxano) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, t-butoxido sódico, bicarbonato sódico, y bicarbonato potásico) y un ligando fosfina adecuado tal como 2,2'-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) racémico, trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (AmPhos) y un catalizador de paladio adecuado tal como trisdibencilidenacetona-dipaladio (Pd₂(dba)₃) o cloruro de paladio de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, durante de

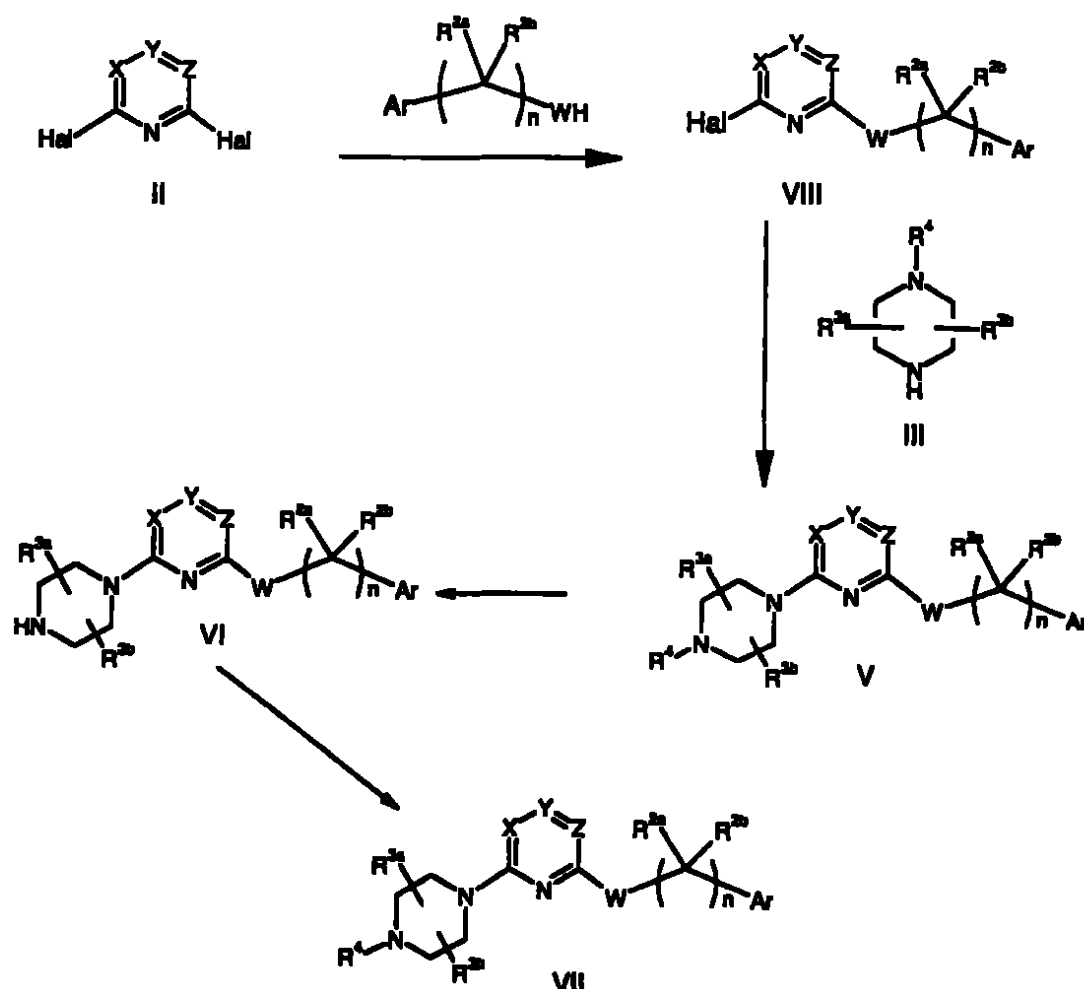
aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, da el compuesto de fórmula V, en el que W es un grupo de unión amina. La relación de paladio a ligando fosfina típicamente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. Típicamente, se usan aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 0,3 equivalentes de catalizador en relación al producto inicial IV.

Los compuestos en los que X y Z son CR, donde uno o ambos de los grupos R no son hidrógeno, se pueden obtener por el dihaluro II adecuado. Por ejemplo, los compuestos donde un R = NH₂ y el otro R = H, se pueden obtener usando 2-amino-3,5-dibromopirazina como materia prima. Alternativamente, estos tipos de compuestos se pueden obtener por funcionalización de un compuesto de fórmula V, donde X = Y = CH. Estas reacciones de funcionalización son conocidas por los expertos en la técnica, y se incluyen reacciones de sustitución electrófila aromática, tales como halogenaciones (por ejemplo, cloraciones, bromaciones y fluoraciones). Estas reacciones pueden producir los dos posibles compuestos monohalogenados, así como los compuestos dihalogenados, que se separan fácilmente por métodos de purificación comunes, tales como cromatografía. Por ejemplo, un compuesto de fórmula V, donde X = Y = CH y R⁴ es un grupo protector de nitrógeno, en un disolvente inerte (por ejemplo, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano o THF) se hace reaccionar con un agente de halogenación electrófilo adecuado, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, bromo, cloro, o Selectfluor[®], a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 h, y da mezclas de los dos posibles compuestos monohalogenados y el compuesto dihalogenado. Las cantidades relativas de cada uno de éstos, pueden variar dependiendo del caso particular.

Los compuestos de pirazina bromados antes descritos, se pueden transformar en una variedad de derivados distintos por métodos conocidos por los expertos en la técnica. De forma conveniente, se pueden transformar en derivados de alquilo por una reacción catalizada con paladio, tal como la reacción de Suzuki, usando ácidos alquilborónicos o uno de sus derivados. Por ejemplo, reacción de una pirazina bromada con un ácido alquilborónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado, un ligando adecuado, tal como AmPhos o BINAP, una base, tal como terc-butoxido sódico, K₃PO₄, o CsCO₃, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, THF y dioxano, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 110°C, durante de

aproximadamente 3 h a aproximadamente 24 h.

Alternativamente, el Compuesto VII se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema II.



5

W = -O, -S, -NH, o alquil(C₁-C₄)-amina

Ph = fenilo o heteroarilo sustituido o no sustituido

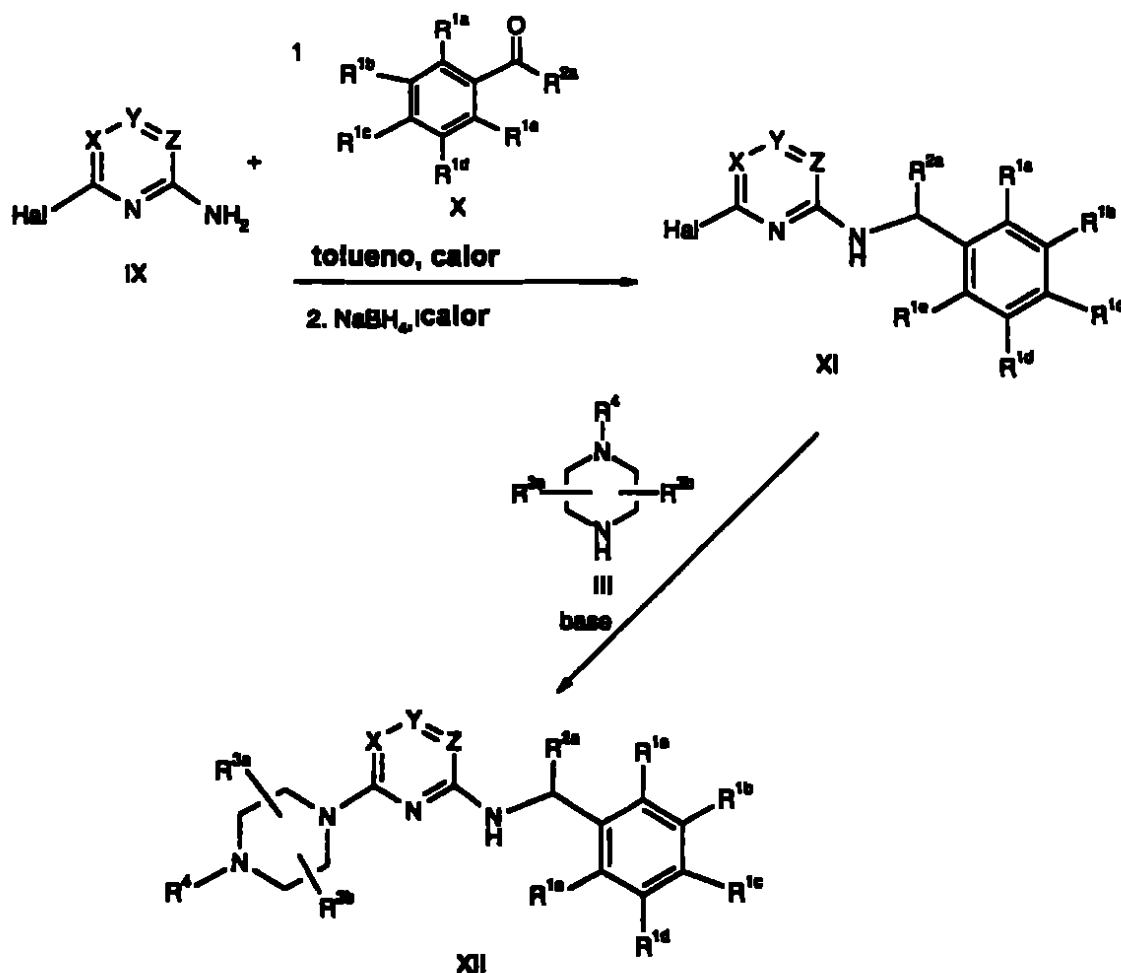
Esquema II

El producto intermedio VIII se prepara haciendo reaccionar el compuesto heteroarilo II sustituido con dihalógeno, con un equivalente de un alcohol, tiol o amina adecuado, usando condiciones de sustitución nucleófila aromática descritas en el Esquema 1 anterior. El producto intermedio VIII se convierte en el producto intermedio V por reacción con piperazina III usando condiciones de sustitución nucleófila aromática o condiciones de reacción de acoplamiento catalizado por paladio, como se describe en el Esquema 1. Después el compuesto V se puede convertir en el compuesto VI y compuesto VII de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 anterior.

Los compuestos de la presente invención donde W es un grupo de unión amino (NH) o grupo de unión alquilamino, también se pueden preparar

182
182

por alquilación reductora de un grupo amino unido al anillo de pirazina como se ilustra en el siguiente Esquema III. Los procedimientos sintéticos son análogos a los descritos antes para la alquilación reductora del producto intermedio VI, en el Esquema I.



5

Esquema 3

El compuesto de Fórmula IX 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 X y después se reduce con un agente de reducción adecuado. Entre los aldehídos y cetonas adecuados (es decir, compuesto de Fórmula X) 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-difloropropiofenona, 2,3-diclorobenzaldehído, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 2-cloro-5-fluoroacetofenona, 5-cloro-2-metoxibenzaldehído, 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído, 2,5-

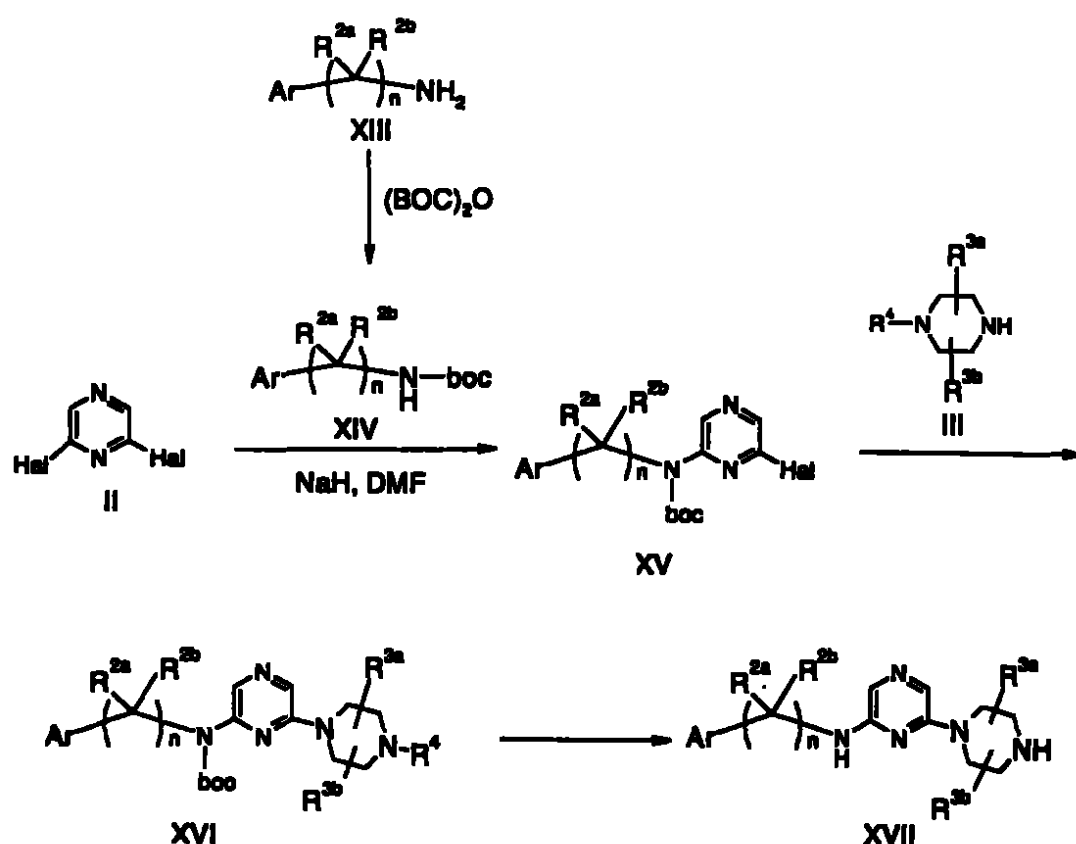
10

15

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
5 Fórmula XI 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
10 aproximadamente siete días, da compuestos de Fórmula XII.

El compuesto XII se puede oxidar a un N-óxido haciendo reaccionar XII con un agente oxidante adecuado, tal como un perácido, por ejemplo, ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o diclorometano a una temperatura de aproximadamente -78°C a
15 aproximadamente 65°C, durante de aproximadamente 2 h a aproximadamente 24 h. Otros métodos útiles para llevar a cabo esta oxidación son conocidos por los expertos en la técnica.

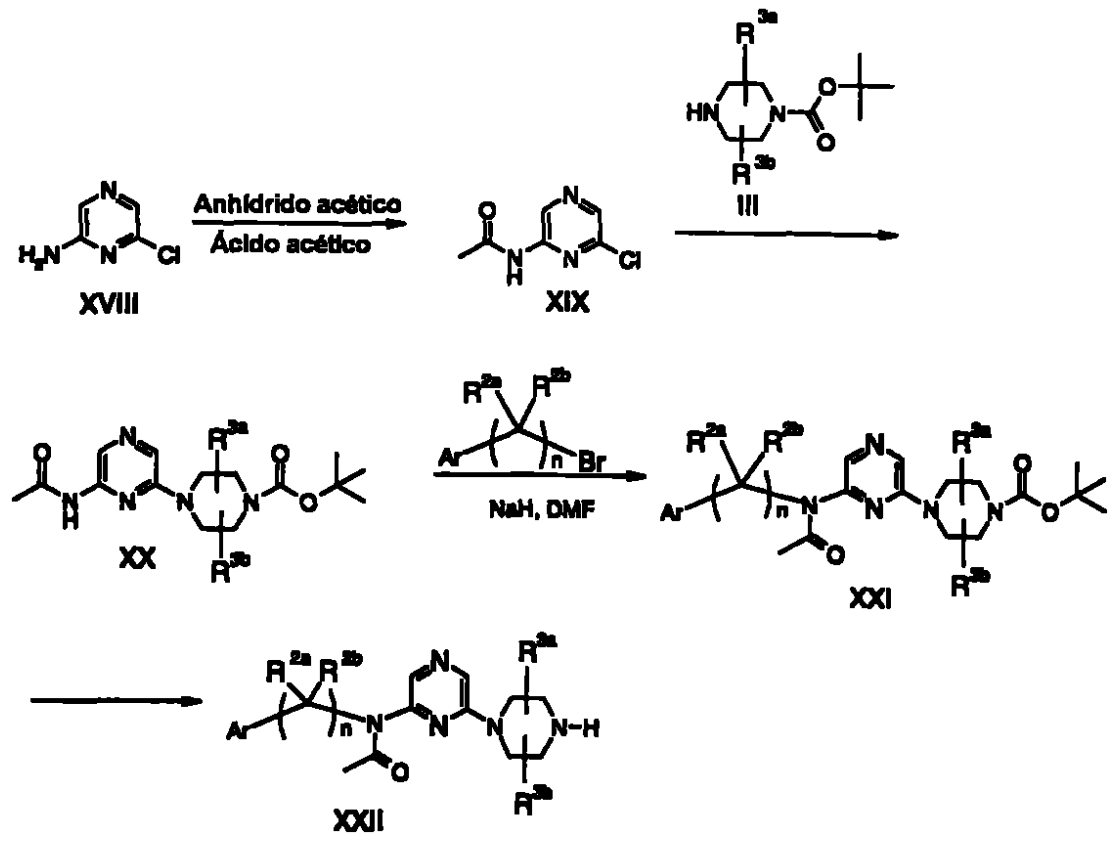
El Esquema IV siguiente ilustra una vía sintética alternativa para la síntesis del Compuesto XVII (igual que el compuesto VI en el que W es un
20 grupo de unión amina).



Esquema IV

El compuesto II se hace reaccionar con una amina adecuada protegida con BOC en presencia de una base, tal como hidruro sódico en DMF, para dar el producto intermedio XV. La amina protegida con BOC se puede obtener por tratamiento de la correspondiente amina con dicarbonato de terc-butilo en CH_2Cl_2 o THF. El tratamiento de XV con III, usando condiciones de sustitución nucleófila aromática o condiciones de acoplamiento catalizado por paladio como se describe en el Esquema 1, proporciona XVI. La desprotección del compuesto XVI con ácido clorhídrico o trifluoroacético en CH_2Cl_2 o THF (como se ha descrito antes) proporciona el producto XVII deseado.

El siguiente Esquema V ilustra como sintetizar compuestos de la presente invención donde W es una acetilamina.



Esquema V

La acilación de XVIII con anhídrido acético en ácido acético, da el producto XIX acilado. La reacción de XIX con III, en el que R⁴ es BOC, usando condiciones de sustitución nucleófila aromática o condiciones de acoplamiento catalizado por paladio como se describe en el Esquema 1 anterior, da XX. La alquilación de XX con un haluro de alquilo adecuado en presencia de hidruro sódico en DMF da XXI. La desprotección de XXI con HCl o TFA en CH₂Cl₂ o THF como se ha descrito antes da XXII.

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 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 por sí mismo 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

176

de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de un compuesto, o haciendo reaccionar por 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, hidrocioruro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, maleato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno-sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. Entre las sales preferidas se incluyen hidrocioruro, fumarato, citrato, L-malato, y D,L-tartrato, entre las sales más preferidas se incluyen citrato, L-malato, y D,L-tartrato. 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 amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo, pero sin limitar amonio, tetrametilamonio, 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 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 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.

1272

Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

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).

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-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquil(C₁-C₈))₂ o glicosilo (el radical que resulta de separar un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

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 (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), 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 (C₁-C₈) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₈), carboxi-alquilo(C₁-C₈), amino-alquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₈)-aminoalquilo, -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₈)-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros

1902

asimétricos o quirales, y por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la
5 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
10 la N-oxidación de los anillos de pirimidina y pirazina también están dentro del alcance de la presente invención.

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
15 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 adecuado ópticamente activo (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (por ejemplo,
20 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, bifenilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

25 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.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en
30 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.

35 La presente invención también engloba compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los indicados aquí,

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.

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 proporcionar 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 de la presente invención isotópicamente marcados, 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.

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.

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

19028

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 convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, el 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 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 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 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

19/10/14

compuesto de la presente invención, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El método es particularmente útil para tratar 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 recetor 5-HT_{2c} y como un antagonista en el sitio del receptor 5-HT_{2a}.

Preferiblemente, la enfermedad, estado o trastorno mediado por el 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 luteínica tardía, depresión, depresión atípica, trastornos 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, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual masculina (por ejemplo, eyaculación precoz y dificultad eréctil), disfunción sexual femenina, anorexia nerviosa, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño), 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)), 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 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 mg a aproximadamente 7.000 mg diarios. Para un ser humano 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

192261

aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. 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 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 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 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 apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicérido microsómica (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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 aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de
25 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 vía de administración pretendida, el agente antiobesidad particular que se
30 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.

En otra realización de la presente invención, se ha encontrado que los
35 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

194

tanto orgánicas como psicológicas. Los aspectos orgánicos de la DS típicamente son causados 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 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 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, disfunción eréctil masculina - DEM) y en la mujer - disfunción sexual femenina (DSF), por ejemplo, trastorno de excitación sexual femenina (TESF).

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).

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 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), 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 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
5 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 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
10 una erección (Naylor, A.M. (1998). "Endogenous neurotransmitters mediating penile erection". *Br. J. Urology* 81: 424-431).

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
15 contracción del músculo liso del cuerpo es modulada por la inervación noradrenérgica simpática, por activación de adrenoceptores α_1 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
20 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
25 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
30 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
35 ($[Ca^{2+}]_i$), por mecanismos desconocidos que se cree que implican la activación de la proteína quinasa-C (posiblemente debido a la activación de bombas de

Ca²⁺ y canales de Ca²⁺-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 sexual 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)].

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.

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 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.

1977

Trastornos de dolor sexual tales como dispareunia y vaginismo.

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.

- 5 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 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
- 10 no han tenido histerectomías) como en la mujer postmenopáusica, se incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y/o ansiedad. Los factores que 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
- 15 Diagnóstico y Estadística (DSM) IV de la Asociación de Psiquiatría Americana define el trastorno de excitación sexual femenina (TESF) como "... una incapacidad persistente o recurrente para lograr o mantener hasta completar la actividad sexual, la respuesta de lubricación-hinchamiento adecuada a la excitación sexual. La alteración debe producir angustia marcada o dificultad
- 20 interpersonal. ...".

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

- TESF es un trastorno sexual con mucha prevalencia que afecta a
- 25 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 consecuencias primeras del TESH son la falta de plenitud/hinchamiento, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias
- 30 segundas del 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 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).
- 35

Los fármacos candidatos para tratar el TESH, de los que se está

1989

investigando su eficacia, son principalmente terapias de disfunción eréctil que 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
5 prostaglandina (PGE₁), 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
10 vaginal, clitoral y labial. Esto dará como resultado una mayor lubricación vaginal por transducción de plasma, mayor distensibilidad vaginal y mayor 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
15 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. Los órganos externos están en la superficie del diafragma urogenital y debajo del arco pélvico. Comprenden el monte de venus, labios mayores y labios menores, el clitoris, el vestíbulo, la vulva del vestíbulo, y las glándulas vestibulares mayores" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition).
20 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 clitoris es el homólogo del pene y los labios son homólogos del saco escrotal. ..." (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*,
25 98, 61-69).

En resumen, el 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
30 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,
35 antihistaminas, antidepresivos, por ejemplo, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) o agentes antihipertensivos.

1992

El 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.

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

10 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. Se prefiere particularmente para tratar la DEM como se detalla aquí el 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

15 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
20 inhiben la actividad de cGMP PDE5, y/o uno o más compuestos que inhiben la 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
25 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
30 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"
35 publicado por Mosby-Wolfe, son como sigue: psicogénicos, endocrinológicos, neurogénicos, arteriogénicos, disfunción sexual inducida por fármacos (lactogénicos) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos,

200

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-piperazinisulfonil)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);

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-propilimidazol[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 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo y sildenafil.

La idoneidad de cualquier inhibidor de cGMP PDE5 particular para usar

29/12

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.

5 Los inhibidores de cGMP PDE5 preferidos para usar aquí, tienen una CI_{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
10 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
15 experto en la técnica. Los valores de CI_{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
20 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.

25 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]-
30 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
35 composición para tratar la DEM que comprende 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo y ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-

2922

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).

- 5 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:

- 10 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;

- 15 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);

- 20 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

9) uno o más moduladores o antagonistas del receptor de bombesina.

- 25 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.

- 30 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 (a) siguiente), cuya preparación se detalla en el documento WO 96/21656.



5 Entre los ejemplos de agente de terapia de sustitución hormonal se incluyen Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, y Tibolone.

Entre los ejemplos de inhibidores de NPY (neuropéptido Y) se incluyen inhibidores de NPY1 o NPY5, preferiblemente inhibidor de NPY1. 15 Preferiblemente, dichos inhibidores de NPY (incluyendo NPY Y1 y NPY Y5) tienen una CI50 menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 50 nM. Se describen compuestos inhibidores de NPY adecuados, y en particular de NPY1, en el documento EP-A-1097718.

25 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 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo y ácido (S)-2-[(1-[[3-(4-clorofenil)propil]-carbamoil]ciclopentil)metil]-4-metoxibutanoico.

2044

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.

5 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para tratar la DSF que comprende 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipirazinilo y sildenafil.

Los ejemplos preferidos de uno o más antagonistas o moduladores del receptor de bombesina, serían antagonistas o moduladores para BB₁,
10 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
15 (presentado el 10 de Diciembre, 2001).

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".

20 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente 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
25 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 dudas, las publicaciones antes mencionadas se incorporan aquí como antecedentes en su totalidad.

Preferiblemente, dichos agonistas del receptor 5-HT_{2c} son agonistas
30 selectivos del receptor 5-HT_{2c}.

Los datos de unión al receptor o datos de selectividad de unión, pueden 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
35 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

285283

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}.
5 preferiblemente agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2c}, para tratar la DSF, 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
10 combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente 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
15 la composición farmacéutica que comprende a ambos. En general se prefiere 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
20 juntos una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico, dicha administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, prefiriéndose generalmente el método simultáneo. Para la administración secuencial, se puede administrar en cualquier orden un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional. En
25 general se prefiere que dicha administración sea 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
30 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 de las composiciones por microorganismos 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.

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

207/2

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 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 tetrahydrofurfurílico, 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

298

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.

5 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
10 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
15 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.

20 Los siguientes apartados describen formulaciones de ejemplo, dosificaciones etc., útiles para animales no humanos. La administración de los 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).

25 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
30 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
35 diario. El compuesto se puede regular directamente en el agua de beber, 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 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 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 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 que las proporciones del compuesto en el concentrado pueden variar ampliamente puesto que la cantidad del compuesto en el alimento acabado se 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

2102

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
5 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
10 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
15 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
20 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 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)
25 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.

30 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
35 preparar mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como Carbowax, cera de carnauba, y similares, y se puede

211/212

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

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 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 masas 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

2/2/22

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 $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 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 ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada, y se indican como sigue $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), 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 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-1a):

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (2,98 g, 20 mmoles), éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (3,72 g, 20 mmoles) y carbonato sódico (2,12 g, 20 mmoles) en t-butanol (50 ml), se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 65 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (I-1a) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 3,52-3,60 (m, 8H); 1,46 (s, 9H). EM (ES^+) Calculado: 298,1, Encontrado: 299,1 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-1b):

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-1a) (300 mg, 1,0 mmoles), alcohol 3-

clorobencílico (0,142 ml, 1,2 mmoles), KOH (191 mg, 3,4 mmoles) y 18-corona-6 (10,6 mg, 0,04 mmoles) en tolueno (6 ml), se agitó a reflujo durante 5,5 h y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H₂O (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (MeOH en CH₂Cl₂ al 5%) para dar el compuesto del título (1-1b) (380 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,27 (s, 3H); 5,26 (s, 2H); 3,51 (s, 8H); 1,46 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 404,1, Encontrado: 405,0 (M+1).

Preparación de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1-A):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-1b) (380 mg, 0,94 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se concentró a vacío. El residuo se repartió entre HCl 1 M (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 30 ml), se hizo básica con NaOH 3 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1-A) (252 mg) en forma de un aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,28-7,25 (m, 3H); 5,26 (s, 2H); 3,49 (t, 4H); 2,95 (t, 4H); 1,96 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 304,1, Encontrado: 305,1 (M+1).

Preparación del hidrocloreto de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1-B):

A una solución de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1-A) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió gota a gota HCl en éter 1 M (1,5 ml), y después se añadió hexano (4 ml). El sólido se recogió y se secó para dar la sal de hidrocloreto (1-B) (300 mg).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s an, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,39-7,33 (m, 3H); 5,48 (s an, 2H); 4,00 (s an 4H); 3,35 (s an, 4H). EM (ES⁺) Calculado: 304,1, Encontrado: 305,1 (M+1).

Preparación del fumarato de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1-C)

A una solución de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo 1-A (252 mg, 0,83 mmoles) en una mezcla de éter isopropílico

24/2

(8 ml) y MeOH (1 ml), se añadió ácido fumárico 0,5 M en MeOH (1,86 ml, 0,93 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con éter isopropílico seguido de hexano, y se secó a vacío para dar el compuesto del título 1-C.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,34-7,28 (m, 3H); 6,67 (s, 2H); 5,35 (s, 2H); 3,82-3,79 (m, 4H); 3,29-3,24 (m, 4H). EM (APCI $^+$) Calculado: 304,1, Encontrado 305,4 (M+1).

10 Preparación del succinato de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (1-D)

A una solución de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo 1-A (183 mg, 0,60 mmoles) en una mezcla de éter isopropílico (3 ml) y MeOH (1 ml), se añadió ácido succínico 0,5 M en MeOH (1,32 ml, 0,66 mmoles) en una porción. La solución resultante se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (0,5 ml) y éter isopropílico (4 ml). La solución transparente se mantuvo a temperatura ambiente durante 19 h. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con éter isopropílico seguido de hexano, y se secó a vacío para dar el compuesto del título 1-D (240 mg).

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,34-7,29 (m, 3H); 5,35 (s, 2H); 3,79-3,76 (m, 4H); 3,30-3,28 (m, 4H); 2,50 (s, 4H). EM (APCI $^+$) Calculado: 304,1, Encontrado 305,3 (M+1).

Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los compuestos listados en la Tabla 1 de una forma análoga a la secuencia de reacciones descrita antes para preparar el compuesto (1-A) o su correspondiente sal de hidrocloruro (1-B), sal de fumarato (1-C), o sal de succinato (1-D). Se prepararon otras sales a partir de las correspondientes bases libres usando procedimientos similares.

2/5/4

TABLA 1

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-E	6'-(3-Trifluorometoxi-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	354,1	355,1
1-F	6'-(3-Trifluorometil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,1
1-G	6'-Benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, hidrocioruro	270,2	271,2
1-H	6'-(2-Fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	288,1	289,1
1-I	6'-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, hidrocioruro	288,1	289,1
1-J	6'-(2-Cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	304,1	305,1
1-K	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(2S)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,1
1-L	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,1
1-M	6'-(2,5-Difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	306,1	307,1
1-N	6'-(3,5-Dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,0
1-O	6'-(3,5-Difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	306,1	307,1
1-P	6'-(2-Trifluorometil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,1
1-Q	6'-(2-Trifluorometoxi-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	354,1	355,1
1-R	6'-(4-Cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	304,1	305,1
1-S	6'-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	288,1	289,1

216 26

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-T	6'-(2,5-Dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,0
1-U	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(3R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,1
1-V	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(3R,5S)-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	331,1	332,1
1-W	6'-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	406,1	407,3
1-X	6'-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	356,1	357,3
1-Z	6'-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	320,1	321,3
1-AA	6'-(3,5-Dimetil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	298,1	299,3
1-AB	6'-(2,5-Dimetil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	298,1	299,3
1-AC	6'-(2,5-Difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, fumarato	306,3	307,3
1-AD	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, fumarato	318,1	319,3
1-AE	6'-[(1R)-Fenil-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	284,4	285,3
1-AF	6'-[(1S)-Fenil-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	284,4	285,3
1-AG	6'-(2-Cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,3
1-AH	6'-(2-Fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	302,3	303,3
1-AI	6'-(3-Fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	302,3	303,3
1-AJ	6'-(2,5-Dicloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	352,1	353,3

2/2/2

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-AK	6'-(3-Cloro-benciloxi)-(3S)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,6
1-AL	6'-(3-Fluoro-benciloxi)-(3S)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	302,4	303,4
1-AM	6'-(Naftalen-1-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, hidrocioruro	320,4	321,3
1-AN	6'-(2,3-Difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	306,3	307,3
1-AO	6'-(2,3-Dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,2
1-AP	6'-(2-Cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, fumarato	304,2	305,3
1-AQ	6'-(Indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	296,4	297,3
1-AR	6'-(Indan-(1R)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	296,4	297,3
1-AS	6'-(3-Cloro-benciloxi)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,3
1-AT	6'-(3-Fluoro-benciloxi)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	302,4	303,4
1-AU	Sal de hidrocioruro de 6'-(2-Fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	288,1	289,1
1-AV	6'-(Piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	271,1	272,3
1-AW	Sal de hidrocioruro de 6'-(Piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	271,1	272,3
1-AX	6'-(3,4-Difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	306,1	307,4
1-AY	6'-(3,4-Dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	339,1	339,3
1-AZ	6'-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,4

2106
7

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-BA	6'-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	318,1	319,4
1-BB	6'-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	302,1	303,4
1-BC	6'-(3-Nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	315,1	316,3
1-BD	3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-6'-iloximetil)-fenilamina	285,1	286,3
1-BE	3-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-6'-iloximetil)-benzamida	313,1	314,3
1-BF	6'-([1,2,3]Tiadiazol-4-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	278,1	279,2
1-BG	6'-(6-Metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	285,2	286,4
1-BH	6'-(Furan-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	260,2	261,4
1-BI	6'-(3-Cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	332,1	333,4
1-BJ	Sal de hidrocioruro de 6'-(3-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	310,1	311,3
1-BK	6'-(Tiofen-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	276,1	277,3
1-BL	6'-(Tiofen-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	276,1	277,3
1-BM	2-Metil-6'-(piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	285,1	286,3
1-BN	2-Metil-6'-(piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	285,1	286,3
1-BO	2-Metil-6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, fumarato	299,2	300,4
1-BP	6'-(6-Metoxi-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	301,1	302,3

219 219

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-BQ	Metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	298,2	299,4
1-BR	(3-Fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	301,2	302,3
1-BS	Sal de formiato de (6-Metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	284,2	285,3
1-BT	(3-Cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	317,1	318,3
1-BU	6'-(2-Metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	301,1	302,2
1-BV	6'-(2,4-Dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,1
1-BW	6'-(2-Metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	284,2	285,2
1-BX	6'-(3-Metoxi-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	300,1	301,2
1-BY	6'-(3-Cloro-benciloxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	332,1	333,2
1-BZ	6'-(2-Cloro-benciloxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	332,1	333,2
1-CA	6'-(3-Fluoro-benciloxi)-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	316,2	317,3
1-CB	6'-Bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	286,1	287,4
1-CC	6'-(3-Cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	320,1	321,4
1-CD	6'-(4-Metil-tiazol-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	291,1	292,2
1-CE	Hidrocioruro de 6'-(3-Bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	348,1	349,1
1-CF	Hidrocioruro de 6'-(3-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	284,2	285,2

229

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
1-CG	6'-(4-Piperidin-1-ilmetil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	387,2	388,5
1-CH	6'-[1-(2-Fluoro-piridin-3-il)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	303,1	304,4
1-CI	6'-(7,8-Difluoro-quinolin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	357,1	
1-CJ	6'-(2-Fenil-pirrolidin-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	309,2	310,2

Ejemplo 2

Preparación del producto intermedio (3-cloro-bencil)-(6-cloro-pirazin-2-il)-amina (I-2a):

5 A una solución de 2-amino-6-cloropirazina (100 mg, 0,77 mmoles) en 7,7 ml de tolueno anhidro, se añadió 3-clorobenzaldehído (87,4 µl, 0,77 mmoles) seguido de 50 mg de tamices moleculares de 4 Å en polvo y activados. La reacción se reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con borohidruro sódico
10 (43,0 mg, 1,16 mmoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró por una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo marrón. La cromatografía en una placa de TLC preparativa de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) proporcionó
15 71,0 mg del compuesto del título **I-2a**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,35-7,25 (m, 4H); 5,53 (s an, 1H); 4,53 (d, 2H). EM (ES⁺) Calculado: 253, Encontrado: 254,3 (M+1).

20 **Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-bencilamino)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-6b):**

 Una mezcla de (3-cloro-bencil)-(6-cloro-pirazin-2-il)-amina (**I-2a**) (71,0 mg, 0,28 mmoles), éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (260,2 mg, 1,40 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (208,9 µl, 1,40 mmoles) en 1,0 ml de etanol, se reflujo durante 18 h en atmósfera de nitrógeno.
25 Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 20 ml de

221 221

agua. Ésta se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 3 x 15 ml de agua, seguido de 15 ml de salmuera. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo que se cromatografió (TLC prep., hexano:acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título (I-2b) en forma de un sólido blanco, 13,5 mg.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,25-7,18 (m, 4H); 4,81 (s an, 1H); 4,48 (d, 2H); 3,46 (s an, 8H); 1,46 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 403, Encontrado: 404,3 (M+1).

10 Preparación de la (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-6'-il)-amina (2-A):

El compuesto del título (2-A) se preparó a partir del éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-bencilamino)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2]bipirazinilo-4-carboxílico (I-2b). A una solución de (I-2b) en CH₂Cl₂ se añadió ácido trifluoroacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en NaOH 1 N 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 (2-A).

20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 (s, 1H); 7,27-7,15 (m, 5H); 4,46 (s, 2H); 3,41 (dd, 4H); 2,81 (dd, 4H). EM (ES⁺) Calculado: 303,2, Encontrado: 304,3 (M+1).

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 ilustra métodos alternativos para preparar compuestos de la presente invención, en los que W es oxígeno, y además ilustra compuestos de la presente invención donde W es oxígeno no ilustrados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3-A

Preparación del producto intermedio 3-(6-cloro-pirazin-2-iloximetil)-benzonitrilo (I-3a):

30 A una solución de 3-hidroximetil-benzonitrilo (2,0 g, 15,0 mmoles) y 2,6-dicloro-pirazina (2,24 g, 15,0 mmoles) en THF (150 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (0,9 g, 22,5 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (1 x 250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a sequedad. El material
35 bruto se cromatografió en gel de sílice (40 g) eluyendo con hexanos (1000 ml) seguido de acetato de etilo (500 ml) para obtener 3,53 g del producto puro deseado (I-3a) en forma de un sólido blanco.

22

EM (ES⁺) Calculado: 245,0, Encontrado: 246,1 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,20 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 5,40 (s, 2H).

Preparación del producto intermedio 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo (I-3b):

5 Una mezcla de 3-(6-cloro-pirazin-2-iloximetil)-benzonitrilo I-3a (3,53 g, 14,4 mmoles) y piperazina (12,4 g, 143,70 mmoles) en etanol (144 ml) se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución de acetato de etilo se lavó con H₂O (4 x 125 ml), salmuera (125 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y
10 se concentró a sequedad. El material bruto se cromatografió en gel de sílice (40 g) usando metanol/cloruro de metileno al 5% con NH₄OH al 1% como eluyente para dar 3,03 g del producto deseado (I-3b) en forma de un sólido blanco.

EM (ES⁺) Calculado: 295,1, Encontrado: 296,2 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃):
15 δ 7,71 (d, 1H), 7,68-7,58 (2s+m, 4H), 7,47 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,54-3,50 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 4H).

Preparación de la 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzamida (3-A):

Una solución de 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-
20 benzonitrilo I-3b (3,03 g, 10,3 mM) en una mezcla de metanol (10 ml) y NaOH 1 N (51,3 ml, 51,3 mmoles) se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O (150 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a sequedad. El material bruto se cromatografió en gel de sílice (40 g)
25 usando metanol/cloruro de metileno al 10% con NH₄OH al 1% como eluyente para dar 834 mg del compuesto del título (3-A) en forma de un sólido blanco.

EM (MS⁺) Calculado: 313,2, Encontrado: 314,3 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃):
δ 7,96 (d, 1H), 7,80-7,78 (dd, 1H), 7,62-7,59 (s+m, 1H), 7,46-7,42 (s+m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,87-2,84 (m, 4H).

30 Ejemplo 3-B

Preparación del producto intermedio 2-clorometil-6-fluoro-piridina (I-3c):

El compuesto I-3d se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 7718-7722.

Preparación del producto intermedio (6-Fluoro-piridin-2-il)-metanol (I-3d):

35 A una solución de 2-clorometil-6-fluoro-piridina I-3c (1,43 g, 9,84 mmoles) en H₂O (22 ml) se añadió K₂CO₃ (1,77 g, 12,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla acuosa enfriada se extrajo

primero con heptano (2 x 20 ml) y después con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se combinaron las capas de acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a sequedad. El residuo bruto se cromatografió sobre gel de sílice (15 g) usando metanol/cloruro de metileno al 2% con NH_4OH al 0,5% como eluyente, para dar 518,7 mg del compuesto del título (l-3d) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,81-7,75 (c, 1H); 7,19-7,17 (m, 1H); 6,84-6,81 (m, 1H), 4,72 (s, 2H).

10 Preparación del producto intermedio 2-cloro-6-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-pirazina (l-3e):

A una solución de (6-fluoro-piridin-2-il)-metanol l-3d (368 mg, 2,89 mmoles) y 2,6-dicloro-pirazina (431,2 mg, 2,89 mM) en THF (14,7 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaH al 60% en aceite mineral (174 mg, 4,34 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos = 1:4) para dar 560 mg del compuesto del título (l-3e).

EM (ES^+) Calculado: 239,1, Encontrado: 240,1 (M+1). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85-7,79 (c, 1H), 7,34-7,32 (dd, 1H), 6,91-6,88 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H).

20 Preparación de 6'-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinilo (3-B):

25 Siguiendo el procedimiento general para preparar el producto l-3b anterior, se hicieron reaccionar la 2-cloro-6-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-pirazina (100 mg, 0,42 mmoles) y piperazina (360 mg, 4,17 mmoles) para dar el compuesto del título (3-B). El material bruto se purificó por TLC preparativa usando metanol/cloruro de metileno al 5% con NH_4OH al 1% como eluyente, para dar 23 mg del producto del título (3-B).

30 EM (MS^+) Calculado: 289,1, Encontrado: 290,2 (M+1). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,80-7,74 (c, 1H), 7,64-7,63 (2s, 2H), 7,32-7,30 (dd, 1H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,94-2,92 (m, 4H), 2,23 (s an, 1H).

Usando las materias primas adecuadas, se prepararon los compuestos listados en la Tabla 2 de forma análoga a la secuencia de reacciones antes descrita para preparar los compuestos (3-A y 3-B).

22/2

TABLA 2

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
3-C	6'-(2-Piridin-3-il-etoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	285,4	286,4
3-D	6'-(6-Cloro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	305,8	306,3

Ejemplo 3-E

Preparación del producto intermedio 3-(6-cloro-pirazin-2-iloximetil)-

5 benzonitrilo (I-3f):

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (400 mg, 0,671 mmoles), 3-hidroximetil-benzonitrilo (428 mg, 0,805 mmoles), KOH (181 mg, 0,805 mmoles) y 18-corona-6 (28 mg, 0,027 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a reflujo durante 6 h, y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H₂O y acetato de etilo. Se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron a vacío. El producto bruto I-3f (667,2 mg) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Preparación de 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo (3-E):

Una mezcla de 3-(6-cloro-pirazin-2-iloximetil)-benzonitrilo I-3f (667,2 mg, 2,716 mmoles), piperazina (297 mg, 3,531 mmoles), t-butoxido sódico (287 mg, 2,987 mmoles), BINAP (67,7 mg, 0,109 mmoles), y Pd₂(dba)₃ (49,7 mg, 0,054 mmoles) en tolueno (10 ml), se calentó a 90°C toda la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró por una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo varias veces. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el producto bruto del título. El producto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/diclorometano al 10% con NH₄OH al 1%) para dar 180 mg de 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo (3-E).

RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,54 (t, 1H); 7,48 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 3,54 (t, 4H); 3,88 (t, 4H). EM (ES⁺) Calculado: 295,1, Encontrado: 296,3 (M+1).

Ejemplo 3-F

30 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-

223

6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3h) y el producto intermedio éster terc-butílico del ácido 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3g)

Una solución del éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1-b) (322 mg, 0,80 mmoles) en CHCl₃ (10 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se trató con N-clorosuccinimida (106 mg, 0,80 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂-EtOAc 99:1 a 95:5). Se obtuvieron tres compuestos en el siguiente orden de elución: material diclorado (45 mg, 13%), Compuesto I-3g (116 mg, 33%) y Compuesto I-3h (30 mg, 7%). Las estructuras de los dos productos monoclorados se asignaron por experimentos NOE.

Compuesto I-3g: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 3,34-3,37 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,24-7,26 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 438,1, Encontrado: 439,2 (M+1).

Compuesto I-3h: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,48-3,57 (m, 8H), 5,35 (s, 2H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 2H). EM (ES⁺) Calculado: 438,1, Encontrado: 439,2 (M+1).

Preparación del hidrocloruro de 3'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-F)

Una solución del éster terc-butílico del ácido 3'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (Compuesto I-3g) (40 mg, 0,091 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) a 23°C, se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 0,23 ml, 0,91 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h (durante las cuales apareció un precipitado) y se trató con éter. El sólido se recogió por filtración, y se lavó con éter para dar el compuesto del título 3-F (27 mg, 72%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,18 (s an, 4H), 3,55 (s an, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,32-9,39 (m, 2H). EM (ES⁺) Calculado: 338,1, Encontrado: 339,3 (M+1).

Ejemplo 3-G

Éster terc-butílico del ácido 5'-fluoro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3i) y éster terc-butílico del ácido

2268

3'-fluoro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3i')

Una solución del éster terc-butilico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (I-1b) (600 mg, 1,49 mmoles) en acetoniitrilo (12,4 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se trató con Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano]) (526 mg, 1,49 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂-EtOAc de 99:1 a 95:5). Se obtuvieron tres compuestos en el siguiente orden de elución: material difluorado (160 mg, 25%), producto intermedio I-3i (32 mg, 5%) y producto intermedio I-3i' (141 mg, 22%). Las estructuras de los dos productos monofluorados se asignaron por experimentos de efecto nuclear Overhauser (NOE).

Producto intermedio I-3i: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,41 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 7,05 (d, J=3, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,43 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 422,2, Encontrado: 423,4 (M+1).

Producto intermedio I-3i': ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,49 (m, 8H), 5,22 (s, 2H), 7,10 (d, J=3, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,37 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 422,2, Encontrado: 423,4 (M+1).

Preparación de formiato de 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-G):

Una solución del éster terc-butilico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3i) (50 mg, 0,12 mmoles) en ácido fórmico (96%, 0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a vacío. El residuo se trituró tres veces con éter. El compuesto del título 3-I se recogió en forma de un sólido blanco (15 mg, 34%). EM (ES⁺) Calculado: 322,1, Encontrado: 323,4 (M+1).

Ejemplo 3-H

Preparación del éster terc-butilico del ácido 3'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3i) y éster terc-butilico del ácido 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3j):

Una solución del éster terc-butilico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-

2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (**1-1b**) (1,5 g, 3,7 mmoles) en CHCl_3 (44 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se trató con N-bromosuccinimida (6,49 mg, 3,53 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y con salmuera, se secó sobre MgSO_4 (anhidro), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (CH_2Cl_2 -EtOAc de 99:1 a 96:4). Los tres compuestos se obtuvieron en el siguiente orden de elución: material dibromado (68 mg, 4%), Producto intermedio **1-3j** (176 mg, 10%) y producto intermedio **1-3j'** (805 mg, 45%). Las estructuras de los dos productos monobromados se asignaron por experimentos de efecto nuclear Overhauser (NOE).

Producto intermedio **1-3j**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 3,32-3,37 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). EM (ES^+) Calculado: 482,1, Encontrado: 483,4 (M+1).

Producto intermedio **1-3j'**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 3,50 (m, 8H), 5,35 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,43 (m, 2H). EM (ES^+) Calculado: 482,1, Encontrado: 483,4 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-3k):

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 3'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (**1-3j**) (82 mg, 0,17 mmoles), ácido metilborónico (15,3 mg, 0,25 mmoles), K_3PO_4 (72 mg, 0,34 mmoles), dppf (4,7 mg, 0,0085 mmoles) y $\text{PdCl}_2\text{dppf}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ (6,9 mg, 0,0085 mmoles) en THF (anhidro, 1,2 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró por una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (6:4). El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc-hexano 1:1) para proporcionar 72 mg del compuesto del título **1-3k** (>99% de rendimiento).

EM (ES^+) Calculado: 418,2, Encontrado: 419,2 (M+1).

Preparación del hidrocloreto de 6'-(3-cloro-benciloxi)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-H):

Una solución del producto intermedio **1-3k** (72 mg, 0,17 mmoles) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1,0 ml, 4 mmoles) a 23°C , se agitó a temperatura

278

ambiente durante 1 h (durante la cual apareció un precipitado) y se trató con éter. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter para dar 50 mg del compuesto del título 3-H (75% de rendimiento).

EM (ES⁺) Calculado: 318,1, Encontrado: 319,2 (M+1).

5 Los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon usando procedimientos análogos a los usados para preparar 3-F (sal de hidrocloreto) y 3-G (sal de formiato) usando N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o Selectflor para introducir el halógeno en el anillo de pirazina.

TABLA 3

EJ. Nº	Nombre del compuesto	EM	
		Calc.	Encon. (M+1)
3-I	Hidrocloreto de 5'-Cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	338,1	339,3
3-J	Hidrocloreto de 3'-Fluoro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	322,1	323,4
3-K	Hidrocloreto de 5'-Fluoro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	322,1	323,4
3-L	Formiato de 3'-Bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	382,0	383,2
3-M	Hidrocloreto de 5'-Bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo	382,0	383,1

10

Ejemplo 3-N

Preparación del producto intermedio 3-cloro-5-(3-cloro-benciloxi)-pirazina (I-3I):

15 Una solución de alcohol 3-clorobenílico (9,57 g, 67,1 mmoles) en tolueno (134 ml) a 23°C en atmósfera de nitrógeno se trató con NaH (dispersión en aceite al 60%, 2,5 g, 67,1 mmoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 30 min, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 2,6-dicloropirazina (10,0 g, 67,1 mmoles) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂-hexanos 3:7) para dar 10,0 g del compuesto del título (I-3I) en forma de un aceite transparente (58%).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,36 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 8,18 (s, 1H).

229

8,19 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 254,0, Encontrado: 255,2 (M+1).

Preparación del producto intermedio 1-óxido-3-cloro-5-(3-cloro-benciloxi)-pirazina (I-3m):

Una solución de 3-cloro-5-(3-cloro-benciloxi)-pirazina I-3l (500 mg, 1,97 mmoles) en CHCl₃ (10 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se trató con 680 mg (3,94 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a 23°C durante 16 h, se calentó a reflujo durante 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con Ca(OH)₂ (680 mg, 3,94 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado y los lavados se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ (anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc-hexanos 4:6) para proporcionar 465 mg del compuesto del título I-3m en forma de un sólido blanco (87%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,3 (s, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 270,0, Encontrado: 271,2 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4'-óxido-4-carboxílico (I-3n):

Una solución de 1-óxido-3-cloro-5-(3-cloro-benciloxi)-pirazina I-3m (200 mg, 0,74 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) en atmósfera de nitrógeno, se trató con éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (343 mg, 1,85 mmoles) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó sobre MgSO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativo (EtOAc-hexanos 1:1) para proporcionar 200 mg del compuesto del título I-3n (64%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,5 (m, 8H), 5,3 (s, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,38 (s, 1H). EM (ES⁺) Calculado: 420,2, Encontrado: 421,4 (M+1).

Preparación del hidrocloreuro de 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-N):

Una solución del éster terc-butílico del ácido 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4'-óxido-4-carboxílico I-3n (100 mg, 0,24 mmoles) en HCl en 1,4 dioxano (4 M, 2,0 ml, 8 mmoles) a 23°C, se agitó a temperatura ambiente durante 20 min (durante los cuales apareció un precipitado). El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter para dar 85 mg del compuesto del título 3-N (99%).

2302

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,10 (s an, 4H), 3,73 (s an, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,39-7,5 (m, 5H), 7,73 (s 1H), 9,26-9,32 (m, 2H). EM (ES^+) Calculado: 320,1, Encontrado: 321,3 (M+1).

Ejemplo 3-O

5 Preparación del producto intermedio 5-bromo-3-(cloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina (I-3o):

Se añadió alcohol 3-clorobencilico (2,36 ml, 20 mmoles) lentamente con agitación vigorosa a una suspensión de NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 0,80 g, 20 mmoles) en THF (25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con evolución vigorosa de gas. La suspensión resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 2-amino-3,5-dibromopirazina (2,53 g, 10 mmoles) en una sola porción para dar una solución de color ámbar oscuro. La solución se calentó a reflujo durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío para dar un sólido marrón aceitoso que se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución de EtOAc se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (75 ml). La solución de NaHCO_3 se volvió a extraer con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron hasta un sólido aceitoso viscoso. El residuo se filtró por una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 , descartando los dos primeros volúmenes vacíos, y el filtrado se concentró en un sólido rosado. El sólido se disolvió en Et_2O (50 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmoles). La suspensión resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió por filtración, lavando con Et_2O (3 x 10 ml). El sólido de color hueso obtenido se secó a vacío para dar 2,63 g de la sal de hidrocloruro. La sal se convirtió en la base libre por agitación vigorosa a temperatura ambiente en solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y EtOAc (100 ml). Después de 30 min, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 (anhidro), se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título I-3o en forma de un sólido rosa (1,83 g, 58% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,35-7,31 (m, 3H); 5,36 (s, 2H); 4,87 (s ancho, 2H). EM (ES^+) Calculado: 313,0, Encontrado: 314,2 (M+1).

Preparación el producto intermedio éster terc-butilico del ácido [5-bromo-3-(3-cloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-carbámico (I-3p):

Se disolvió 5-bromo-3-(3-cloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina 1-3o (1,82 g, 5,8 mmoles) y trietilamina (1,22 ml, 8,7 mmoles), en 1,4-dioxano (29 ml) en atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (71 mg, 0,58 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,9 g, 8,7 mmoles) en una porción y la
 5 solución se calentó a 95°C. La solución se agitó a 95°C durante 3 h, y después se añadió una cantidad adicional de TEA (0,61 ml, 4,4 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,95 g, 4,4 mmoles). La solución se agitó 30 min adicionales a 95°C, después se enfrió a temperatura ambiente, se trató con salmuera, y se extrajo con EtOAc (120 ml). El extracto se lavó con salmuera (120 ml), se secó
 10 sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró, y se concentró a vacío para dar un aceite viscoso de color ámbar. La purificación por columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc 9:1) y trituración con hexano (5 ml) dio el compuesto del título 1-3p en forma de un sólido ligeramente amarillo (2,26 g, 94% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,33-7,26 (m, 3H); 5,42 (s, 2H); 1,38 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 413,0, Encontrado: 358,2 ([M-56]+1, fragmento de ácido carbámico generado en la ionización).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-3q):

Se puso el éster terc-butílico del ácido [5-bromo-3-(3-cloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-carbámico 1-3p (2,18 g, 5,3 mmoles), éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (1,18 g, 6,3 mmoles), terc-butóxido sódico (0,71 g, 7,4 mmoles), BINAP racémico (196 mg, 315 μmoles), y tris(bencilidenacetona)dipaladio (96,5 mg, 105 μmoles), en un vial equipado
 25 con un tapón de goma (septum). Se vació el vial y se volvió a llenar con nitrógeno seco tres veces, y se añadió tolueno (11 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se transfirió a un matraz con CH₂Cl₂ y se concentró a vacío para dar un sólido aceitoso de color ámbar. La purificación por columna de gel de sílice
 30 (hexanos/EtOAc 7:3) dio el compuesto del título 1-3q en forma de una espuma amarilla (560 mg, 25% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,32-7,28 (m, 3H); 6,73 (s ancho, 1H); 5,33 (s, 2H); 3,55-3,5 (m, 4H); 3,43-3,39 (m, 4H); 1,51 (s, 9H); 1,48 (s, 9H). EM (ES⁺) Calculado: 519,2, Encontrado: 520,1 (M+1).

Preparación de la 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamina (3-O)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-6'-(3-

2322

cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico 1-3g (50 mg, 96 μ moles) en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml). La solución de CH_2Cl_2 se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 50 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro), se filtró, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título 3-O en forma de un sólido marrón-rojizo (29 mg, 95% de rendimiento).
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H); 7,33-7,30 (m, 3H); 7,12 (s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,35 (s ancho, 2H); 3,29 (dd, 4H); 3,05 (dd, 4H). EM (ES^+)
10 Calculado: 319,1, Encontrado: 320,4 (M+1).

Ejemplo 3-P

Preparación del producto intermedio éster terc-butilico del ácido 3'-amino-6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-3r):

Se puso 2-amino-3,5-dibromopirazina (1,26 g, 5,0 mmoles) y éster terc-butilico del ácido piperazina-1-carboxílico (4,64 g, 25 mmoles) en un RBF seco y se calentó con agitación a 120°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fundida se agitó a esta temperatura durante 6 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se agitó durante 20 min. Las sales de amina se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc (3 x 5 ml). El filtrado se lavó con tampón a pH 4 (35 ml) y salmuera (35 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexanos/EtOAc 7:3) para dar el compuesto del título 1-3r en forma de un sólido de color hueso (1,64 g, 92% de rendimiento).
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H); 4,54 (m, 2H); 3,75-3,38 (m, 4H); 3,37-2,95 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). EM (ES^+) Calculado: 357,1, Encontrado: 358,3 (M+1).

Preparación del producto intermedio éster terc-butilico del ácido 3'-amino-6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-3s):

El éster terc-butilico del ácido 3'-amino-6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico 1-3s se preparó a partir del éster terc-butilico del ácido 3'-amino-6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico 1-3r (1,0 g, 2,8 mmoles) y alcohol 3-clorobencilico (0,36 ml, 3,1 mmoles) de una forma análoga al compuesto 1-1b en el ejemplo 1. El compuesto del título 1-3s se obtuvo en forma de un aceite viscoso de color rojo (394 mg, 34% de rendimiento).
35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,32-7,22 (m, 3H); 5,22 (s, H); 4,40-4,00 (s ancho, 1H); 3,76-3,34 (m, 4H); 3,30-2,92 (m, 4H); 1,48 (s, 9H). EM (ES^+) Calculado: 419,2, Encontrado: 420,4 ($\text{M}+1$).

Preparación del 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

5 [1,2']bipirazinilo-3'-ilamina (3-P):

Se disolvió el éster terc-butilico del ácido 3'-amino-6'-(3-cloro-benciloxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico 1-3s (150 mg, 357 μmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió una solución de HCl (0,90 ml, 4 M en 1,4-dioxano, 3,6 mmoles) agitando a 40°C. La solución se agitó a 40°C durante 18 h y se concentró a vacío a aproximadamente 2 ml. La mezcla se diluyó con Et_2O . El sólido marrón resultante se recogió por filtración y se lavó dos veces con Et_2O . El sólido se purificó por HPLC preparativo para dar el compuesto del título 3-P en forma de un sólido marrón (19 mg, 17% de rendimiento).

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,39-7,27 (m, 3H); 5,28 (s, 2H); 3,46-3,34 (m, 8H). EM (ES^+) Calculado: 319,1, Encontrado: 320,6 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 3-Q

Preparación del producto intermedio (2-metil-tiazol-4-il)-metanol (1-3t):

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina recién destilada (1,8 ml, 10,5 mmoles) en THF seco (50 ml) en un RBF secado a la llama y enfriado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de n-butil-litio (4,8 ml, 2,1 M en hexanos, 10 mmoles) a la solución enfriada, con agitación. La solución amarilla resultante se calentó a 0°C, se agitó durante 30 min y se enfrió a -78°C. Se añadió mediante una cánula una solución de 4-metiltiazol (455 μl , 5,0 mmoles) en THF seco (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a -78°C. Se añadió DMF seca (774 μl , 10 mmoles) con agitación en 5 min. La solución se agitó a -78°C durante 1 h, y después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar 1 h, la solución se diluyó con EtOH (20 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,57 g, 15 moles) con evolución de gas. La solución se agitó durante 2 h, y después se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 (anhidro), se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (MeOH en CH_2Cl_2 al 3%) para dar el compuesto del título 1-3t en forma de un aceite amarillo (368 mg, 57% de rendimiento).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H); 4,86 (s, 2H); 4,37 (s ancho,

2344

1H); 2,38 (s, 3H). EM (EI) Calculado: 129,0, Encontrado: 129 (M+).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-(4-metil-tiazol-2-ilmetoxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3u):

Se disolvió (2-metil-tiazol-4-il)-metanol I-3t (155 mg, 1,2 mmoles) en tolueno seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió agitando éster terc-butílico del ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinilo-4-carboxílico (I-1a) (299 mg, 1,00 mmol), KOH en polvo (191 mg, 3,4 mmoles), y 18-corona-6 (13,2 mg, 50 μ moles). La mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El tolueno se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de placa fina preparativa (metanol 10%/CH₂Cl₂ 90%) para dar el compuesto del título I-3u en forma de un aceite viscoso de color ámbar (375 mg, 96% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 6,88 (c, 1H, J = 0,83 Hz); 5,58 (s, 2H); 3,65-3,35 (m, 8H); 2,45 (d, 3H, J = 0,83 Hz); 1,48 (s, 9H). EM (APCI+) Calculado: 391,2, Encontrado: 392,2 (M+1).

Preparación de 6'-(4-metil-tiazol-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo, (3-Q):

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 6'-(4-metil-tiazol-2-ilmetoxi)-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (I-3u) (376 mg, 0,96 mmoles) en 1,4-dioxano seco (4 ml), y se añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (4 ml, 16 mmoles) con agitación. Precipitó inmediatamente un sólido gomoso. Se añadió metanol (2 ml) para solubilizar el sólido. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se concentró para dar un sólido amarillo gomoso. El residuo se hizo básico por adición de NaOH 1 M (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un aceite de color ámbar. El aceite solidificó al secar a vacío para dar el compuesto del título 3-Q (274 mg, 98% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 6,87 (c, 1H, J = 0,83 Hz); 5,58 (s, 2H); 3,57-3,53 (m, 4H); 3,00-2,95 (m, 4H); 2,45 (d, 3H, J = 0,83 Hz). EM (APCI+) Calculado: 291,1, Encontrado: 292,2 (M+1).

Ejemplo 3-R

Preparación del formiato de 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-R)

Una solución del éster terc-butílico del ácido 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico I-3j (25 mg, 0,052

mmoles) en ácido fórmico (96%, 0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a vacío. El compuesto del título 3-R se recogió en forma de un sólido blanco (26 mg, >99%).

EM (ES⁺) Calculado: 382,0, Encontrado: 383,3 (M+1).

5

Ejemplo 3-S

Preparación del metanosulfonato de 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (3-S)

Una solución del éster terc-butílico del ácido 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico 3-j (25 mg, 0,052 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se trató con ácido metanosulfónico (6,7 µl, 0,104 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se trató con éter para dar un precipitado. Se separó el líquido sobrenadante. El residuo se trató con éter. El líquido sobrenadante se volvió a separar para proporcionar un sólido (26 mg, 87%).

10

EM (ES⁺) Calculado: 382,0, Encontrado: 383,3 (M+1).

Ejemplo 4

El Ejemplo 4 ilustra métodos alternativos para preparar compuestos de la presente invención en los que W es nitrógeno, y además ilustra compuestos de la presente invención donde W es nitrógeno, no ilustrados en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

20

Ejemplo 4-A

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-bencil)-carbámico (1-4a):

Una mezcla de 3-fluoro-bencilamina (0,25 ml, 2,19 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,5 ml, 2,19 mmoles) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título 1-4a (493 mg). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,4 (s, 9H), 4,3 (d, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,02-7,04 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H).

30

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (6-cloropirazin-2-il)-(3-fluoro-bencil)-carbámico (1-4b):

Una solución del éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-bencil)-carbámico 1-4a (1,21 g, 5,37 mmoles) en DMF (50 ml) se trató con NaH al 60% en aceite mineral (430 mg, 10,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas. La solución se trató con 2,6-dicloro-pirazina (800 mg, 5,37 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a

35

80°C en atmósfera de N₂ y se agitó durante 5 h. La reacción se enfrió y se concentró a vacío a aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (4 x 50 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía (EtOAc/Hex 5:95) para dar el compuesto del título 1-4b (1,14 g) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES⁺) Calculado: 337, Encontrado: 338,1 (M+1). ¹H RMN (MeOD) δ 1,4 (s, 9H), 5,1 (s, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

10 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico (1-4c):

Una solución del éster terc-butílico del ácido (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-fluoro-bencil)-carbámico (1,14 g, 3,39 mmoles) y piperazina (1,75 g, 20 mmoles) en EtOH (34 ml), se agitó a reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con H₂O (4 x 50 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a sequedad. El producto bruto se cromatografió en gel de sílice (90 g) usando MeOH al 5% en CH₂Cl₂, como eluyente para dar el compuesto del título 1-4c (1,09 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

20 EM (ES⁺) Calculado: 387, Encontrado: 388,5 (M+1). ¹H RMN (MeOD) δ 1,4 (s, 9H), 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H).

Preparación de (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-A):

25 A una solución del éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico 1-4c (30 mg, 0,08 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el compuesto del título 4-A (19,3 mg).

30 EM (ES⁺) Calculado: 287, Encontrado: 288,4 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,5 (m, 2H), 4,8 (m an, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 3H).

35 Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon usando los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 4-A anterior con las materias primas adecuadas.

2372

TABLA 4

Ej. N°	Nombre del compuesto	Datos analíticos
4-B	Sal de hidrocloreuro de (2-Fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 287, Encon.: 288,4 (M+1). ¹ H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,7 (s an, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H).
4-C	Sal de hidrocloreuro de (4-Cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 303, Encon.: 304,4 (M+1). ¹ H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 7,4 (m, 1H).
4-D	Sal de hidrocloreuro de (4-Fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 287, Encon.: 288,4 (M+1). ¹ H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (m, 3H).
4-E	(2,5-Dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 337, Encon.: 338,2 (M+1). ¹ H RMN (MeOD): δ 3,0 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).
4-F	Sal de hidrocloreuro de (3,5-Difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 305, Encon.: 306,3 (M+1), ¹ H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (s, 1 H), 7,5 (s, 1H).
4-G	(3,5-Dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 337, Encon.: 338,3 (M+1). ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H).
4-H	(2,3-Difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 305, Encon.: 306,3 (M+1). ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (s, 1H).

2384

Ej. N°	Nombre del compuesto	Datos analíticos
4-I	(2,3-Dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 337, Encon.: 338,2 (M+1). ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 2H).
4-J	(2,6-Difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 305, Encon.: 306,3 (M+1). ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H).
4-K	(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina	EM (ES ⁺) Calc.: 321, Encon.: 322,3 (M+1). ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

Ejemplo 4-L

Preparación de la sal de hidrocloreuro de (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-L):

5 Una solución del éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico 4c (1,09 g, 2,82 mmoles) en metanol (6 ml), se trató con HCl/éter 1,0 M (28,2 ml, 28,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, y se concentró a vacío. El residuo se volvió a hacer una pasta en una mezcla de metanol (5 ml) y éter (40 ml) toda la noche. El sólido marrón resultante se filtró y secó a vacío para dar el compuesto del título 4-L (745 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 287, Encontrado: 288,4 (M+1). ¹H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 11H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

15

Ejemplo 4-M

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-carbámico (4d)

Una solución de 3-cloro-bencilamina (0,25 ml, 2,05 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,47 ml, 2,1 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a

temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (40 g) usando acetato de etilo/hexanos al 10% como eluyente para dar el compuesto del título 1-4d (458 mg).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,4 (s, 9H), 4,3 (d an, 2H), 4,8 (m an, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m an, 3H).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-(6-cloro-pirazin-2-il)-carbámico (1-4e):

- 10 Una solución del éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-carbámico (458 mg, 1,9 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con NaH al 60% en aceite mineral (152 mg, 3,79 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas, y se añadió 2,6-dicloro-pirazina (282 mg, 1,89 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que el LC/EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se
15 enfrió y se vertió en acetato de etilo y se lavó con H_2O y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para dar el compuesto del título 1-4e (199 mg).

EM (ES^+) Calculado: 353, Encontrado: 354,2 ($\text{M}+1$). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,5 (s, 9H), 5,1 (s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

- 20 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico (1-4f):

- Una solución de éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-(6-cloro-pirazin-2-il)-carbámico 1-4e (68 mg, 0,19 mmoles) y piperazina (99 mg, 1,15 mmoles) en Etanol (2 ml) se reflujoó toda la noche. La mezcla de reacción se
25 enfrió y se vertió en NaOH 0,1 M, y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar el compuesto del título 1-4f (38 mg).

- EM (ES^+) Calculado: 403, Encontrado: 404,3 ($\text{M}+1$). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,4 (s, 9H), 2,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,8
30 (s, 1H), 8,3 (s, 1H).

Preparación de (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-M):

- Se trató el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico 1-4f (37,5 mg, 0,09 mmoles) con HCl/dioxano
35 4,0 M (2 ml, 8 mmoles). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La

209

- 83 -

fase acuosa se llevó a pH 14 con KOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para dar el compuesto del título **4-M** (23,3 mg).

EM (ES^+) Calculado: 303, Encontrado: 304,3 ($M+1$). ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,5 (s an, 2H), 7,3 (m an, 6H).

Ejemplo 4-N

Preparación de la sal de fumarato de (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-N):

Una solución de (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina **4-M** (1,14 g, 3,74 mmoles) en una mezcla de metanol (15 ml) y éter isopropílico (90 ml) se trató con una solución metanólica de ácido fumárico (434 mg en 7,5 ml de metanol, 3,74 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió éter isopropílico adicional (120 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron de la solución y se secaron con alto vacío para obtener el compuesto del título **4-N** (1,25 g).

EM (ES^+) Calculado: 303, Encontrado: 304,2 ($M+1$). ^1H RMN (DMSO): δ 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 7,3 (m an, 6H).

Ejemplo 4-O

Preparación de la sal de hidrocloreuro de (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-O):

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4-A, usando 2-cloro-bencilamina como amina inicial para preparar el primer producto intermedio para obtener el compuesto protegido con BOC. El grupo protector se separó disolviendo el éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico (102 mg, 0,25 mM) en metanol (1 ml) y tratándolo con HCl/éter 1,0 M (2,5 ml, 2,53 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se añadió metanol adicional hasta que la solución fue transparente. Después la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió éter a la mezcla de reacción hasta que se volvió turbia y después se agitó durante 15 minutos adicionales. Los sólidos se filtraron de la mezcla, se lavaron con éter, y se secaron al aire para dar el compuesto del título **4-O** (41,8 mg).

EM (ES^+) Calculado: 303, Encontrado: 304,4 ($M+1$). ^1H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 4,7 (s an, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

Ejemplo 4-P

Preparación de la sal de hidrocloreuro de (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-

22

tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-P):

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4-A, usando 2,5-difluoro-bencilamina como amina inicial para preparar el primer producto intermedio, y DMAP (1 equivalente) para dar el compuesto protegido con BOC.

- 5 El grupo protector se separó disolviendo el éster terc-butílico del ácido (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico (99,6 mg, 0,24 mmoles) en metanol (1 ml) y tratándolo con HCl/éter 1,0 M (3,68 ml, 3,68 mmoles) y agitando la mezcla de reacción toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl/éter 1,0 M (2 ml) adicional a la mezcla de reacción, y
- 10 se continuó agitando toda la noche a temperatura ambiente. La reacción todavía no se había completado, por lo tanto, se añadió HCl conc. (2 gotas), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió éter dietílico (20 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 1 h. Los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción, se lavaron con éter, y se
- 15 secaron con alto vacío para dar el compuesto del título 4-P (64 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 305, Encontrado: 306,3 (M+1). ¹H RMN (MeOD): δ 3,3 (m, 4H), 3,9 (m, 4H), 4,6 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H).

Ejemplo 4-Q

- 20 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-[metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (I-4g):

- Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico I-1a (50 mg, 0,17 mmoles), metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (29,6 mg, 0,22 mmoles), terc-butóxido sódico (45 mg, 0,46 mmoles), BINAP (8,4 mg 0,014 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,2 mg, 0,006 mmoles) en tolueno (2 ml), se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó vía TLC preparativa (metanol en cloruro de metileno al 5%) para dar el compuesto del
- 25
- 30 título I-4g (14,2 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 398, Encontrado: 399,4 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,5 (s, 9H), 2,6 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 3,5 (m, 8H), 4,9 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

- 35 Preparación de metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-Q):

Se desprotegió el éster terc-butílico del ácido 6'-[metil-(6-metil-piridin-2-

222

ilmetil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico 1-4g con TFA como el procedimiento descrito en el Ejemplo 4-A para dar el compuesto del título 4-Q.

5 EM (ES⁺) Calculado: 298, Encontrado: 299,4 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 4,8 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4 (m, 3H).

Ejemplo 4-R

Preparación del producto intermedio 6-metil-piridina-2-carbonitrilo (1-4h):

10 Se disolvió 1-óxido-2-metil-piridina (10,9 g, 100 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró, y el filtrado se añadió a cianuro de trimetilsililo (16,7 ml, 125 mmoles) a temperatura ambiente. Se le añadió gota a gota una solución de cloruro de dimetilcarbamilato (11,5 ml, 125 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una solución de K₂CO₃

15 al 10% lentamente a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 10 minutos después de completar la adición. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a sequedad con alto vacío, para dar el compuesto del título 1-4h (6,64 g).

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,6 (s, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H).

Preparación del producto intermedio C-(6-metil-piridin-2-il)-metilamina (1-4i):

A una solución enfriada de LiAlH₄ 1,0 M en THF (35,6 ml, 35,6 mmoles) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 6-metil-piridina-2-carbonitrilo 1-4h

25 (2,0 g, 16,9 mmoles) en THF (34 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos después de completar la adición, y después se hidrolizó por adición de NaOH 1 N (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, y se filtró a través de Celite, lavando bien con éter. El filtrado se diluyó con NaOH 1 N (20 ml) y se separó la capa orgánica. Después la capa

30 orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío para dar el producto deseado 1-4i (1,02 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,5 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido (6-metil-piridin-2-ilmetil)-carbámico (1-4j):

35 Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 4-A para obtener el producto bruto. El compuesto se purificó en gel de sílice (40 g) usando acetato de etilo/hexanos al 20% como eluyente para dar el compuesto del título 1-4j.

233
243

EM (ES⁺) Calculado: 222, Encontrado: 223,3 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 4,4 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

Preparación del producto intermedio éster terc-butilico del ácido (6-cloro-pirazin-2-il)-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-carbámico (I-4k):

5 Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 4-A para dar el producto bruto. El material bruto se purificó en gel de sílice (40 g) usando acetato de etilo/hexanos al 15% como eluyente para dar el compuesto del título I-4k.

EM (ES⁺) Calculado: 334, Encontrado: 335,3 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H).

Preparación del producto intermedio éster terc-butilico del ácido (6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico (I-4l):

15 Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 4-A para dar el producto bruto. El material bruto se purificó por TLC preparativa usando metanol/cloruro de metileno al 10% con NH₄OH al 1% como eluyente para dar el compuesto deseado I-4l.

EM (ES⁺) Calculado: 384, Encontrado: 385,4 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

20 Preparación del producto intermedio (6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (I-4m):

25 Una solución del éster terc-butilico del ácido (6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-carbámico I-4l (196,9 mg, 0,51 mM) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5, 12 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se hidrolizó con solución saturada de NaHCO₃ y el pH de la capa acuosa se llevó a aproximadamente 10 usando NaOH 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado I-4m.

EM (ES⁺) Calculado: 284, Encontrado: 285,3

Preparación de la sal de fumarato de (6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-R):

35 Se siguió el procedimiento general del Ejemplo 4-N usando (6-metil-piridin-2-ilmetil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina I-4m como materia inicial para dar el compuesto del título.

244

EM (ES⁺) Calculado: 284, Encontrado: 285,3 (M+1). ¹H RMN (MeOD): δ 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 1 H).

Ejemplo 4-S

5 Preparación del producto intermedio 3-[(6-Cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]benzonitrilo (1-4n):

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (75 mg, 0,503 mmoles), 3-aminometilbenzonitrilo (73 mg, 0,553 mmoles), t-butóxido sódico (58 mg, 0,604 mmoles), BINAP (12,5 mg, 0,020 mmoles), y Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,010 mmoles) en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo varias veces. Los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto. El producto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/diclorometano al 5%) para dar 37,6 mg de 3-[(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]benzonitrilo 1-4n.

15 Preparación de 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil]benzonitrilo (4-S):

Una mezcla de 3-[(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-metil]benzonitrilo 1-4n (37,6 mg, 0,154 mmoles), piperazina (16 mg, 0,185 mmoles), t-butóxido sódico (18 mg, 0,185 mmoles), BINAP (3,8 mg, 0,006 mmoles), y Pd₂(dba)₃ (2,8 mg, 0,003 mmoles) en tolueno (2 ml), se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo varias veces. Los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto 4-S. El producto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/diclorometano al 10% con NH₄OH al 1%) para dar el compuesto del título 4-S (10 mg).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,40 (t, 4H); 2,80 (t, 4H), EM (ES⁺) Calculado: 294,1, Encontrado: 295,3 (M+1).

Ejemplo 4-T

35 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido Indan-1-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina-4-carboxílico (1-4o):

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (1-1a) (100 mg, 0,33 mmoles), (S)-1-aminoindano (49 mg, 0,37 mmoles), terc-butoxido sódico (57 mg, 0,46 mmoles), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmoles) y Amphos (29 mg, 0,073 mmoles) en tolueno (anhidro,

2 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (9:1). El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc-hexano 5 6:4) para proporcionar 26 mg del compuesto del título 1-4o (20%).

EM (ES⁺) Calculado: 395,2, Encontrado: 396,2 (M+1).

Preparación del hidrocloreuro de Indan-1-il-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina (4-T):

Una solución del éster terc-butílico del ácido indan-1-il-(3,4,5,6- 10 tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina-4-carboxílico 1-4o (26 mg, 0,066 mmoles) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1,0 ml, 4 mmoles) a 23°C se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con éter, y apareció un precipitado. El sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en metanol y se concentró a vacío para dar el compuesto del título 4-T (10 mg, 41 %), EM 15 (ES⁺) Calculado: 295,2, Encontrado: 296,2 (M+1).

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 ilustra un compuesto representativo de la presente invención, donde W es un acetilamino.

20 Preparación del producto intermedio N-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetamida (I-5a):

Una solución de 6-cloro-pirazin-2-ilamina (50 mg, 0,38 mmoles) en ácido acético (1,9 ml) se trató con anhídrido acético (0,04 ml, 0,42 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con 25 acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título I-5a (58,6 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 171,1, Encontrado: 172,0 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,42 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,90 (s an, 1 H), 2,24 (s, 3H).

30 Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-Acetilamino-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinilo-4-carboxílico (1-5b):

Una mezcla de N-(6-cloro-pirazin-2-il)-acetamida I-5a (58,6 mg, 0,34 mmoles) y éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (636 mg, 3,42 mmoles) en etanol (2 ml) se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción 35 se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (3 x 35 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por TLC preparativa, usando acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título I-5b (36,9 mg).

246
22

- 89 -

EM (ES⁺) Calculado: 321,1, Encontrado: 322,3 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃):
δ 8,75 (s an, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (s an, 1 H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Preparación del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 6'-
[acetil-(3-cloro-bencil)-amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (I-
5c):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 6'-acetilamino-2,3,5,6-
tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico 1-5b (36,9 mg, 0,11 mmoles) and 1-
bromometil-3-cloro-benceno (15,8 μL, 0,12 mmoles) en DMF (1,1 ml) a
temperatura ambiente, se añadió NaH al 60% en aceite mineral (5 mg, 0,13
mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de
reacción se vertió en H₂O (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La
capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 10 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se
filtró, y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó por TLC
preparativa usando acetato de etilo/éter al 50% con NH₄OH al 1% para dar el
compuesto del título 1-5c (27,1 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 445,2, Encontrado: 446,2 (M+1). ¹H RMN (CD₃OD):
δ 8,07 (s, 1 H), 7,85 (s an, 1H), 7,33-7,16 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,57-3,42 (m,
8H), 2,12 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Preparación de N-(3-Cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H
[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida (5-A):

A una solución del éster terc-butílico del ácido 6'-[acetil-(3-cloro-bencil)-
amino]-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico 1-5c (27,1 mg, 0,06
mmoles) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml).
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó
la reacción. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃
(20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se
combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a sequedad
para dar el compuesto del título 5-A (26,2 mg).

EM (ES⁺) Calculado: 345,1, Encontrado: 346,2 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃):
δ 7,95 (s, 1 H), 7,74 (s an, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 3,57-3,52 (m,
4H), 3,00-2,96 (m, 4H), 2,26 (s an, 1 H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 ilustra la síntesis del compuesto NEPi ácido (S)-2-[(1-[[3(4-
clorofenil)propil]carbamoil]ciclopentil)metil]-4-metoxi-butanoico al que se hace
referencia a continuación para usar combinado con los compuestos de la
presente invención, para tratar la disfunción sexual femenina.

Preparación del producto intermedio ácido 1-[2-(terc-butoxicarbonil)-4-

23/2

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 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 recristalizó 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 pico a δ 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

248

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 (100 ml) 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 (2S)-2-([1-([13-(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.
- 5 Después se separó el etanol por destilación azeotrópica a presión atmosférica (para separar 110 ml de disolvente) y se substituyó 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.
- 10 (acetato de etilo) 214-216°C;
- ¹H RMN (DMSO-d₆ 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]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl).
- 15 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;
- ¹H RMN (DMSO-d₆ 300MHz) δ: 1,22-1,80 (m, 11H), 1,81-1,96 (m, 2H),
- 20 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]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl); 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;
- 25 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:

- A la sal sódica de 6-A (200 mg) se añadió 1 ml de una solución de agua
- 30 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.

252

TABLA 5

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 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
9,526	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	90,6	25,514	29,9	33,815	14
13,233	12,3	20,627	51,9	25,987	25,5	34,268	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	21,811	41,6	28,716	21	38,151	14,8
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	39,081	19
17,203	22,1	22,472	47,1	30,232	13,4	39,981	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.

25/5

TABLA 6

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %	Ángulo 2-Theta °	Intensidad %
5,483	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
7,546	66	18,64	28,8	24,126	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	19,896	40,1	24,72	25,8	31,48	21
11,571	55,9	20,406	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	33,6	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	36,704	21,2
17,024	62,2	22,274	36,6	28,56	27,1	39,961	16,7

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 determinó 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 adaptó de Roth et al., *J. of Pharm. and Exp. Therap.*, 260 (3), 1362-1365 (1992). Las células se hicieron crecer en medio DMEM con alto contenido en glucosa, se recogieron, homogeneizaron, centrifugaron y se volvieron a suspender en Tris-HCl 50 mM. Se incubaron a 37°C durante 15 minutos, se centrifugaron, y después se volvieron 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 contenían 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 añadieron a cada tubo 200 µl de homogeneizado de tejido, se agitaron con flujo vortical, y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Después las muestras se filtraron 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 lavaron

52

con 2 x 5 ml de Tris-HCl 50 mM frío. Se quitaron las matrices de los filtros y se contaron en un contador Wallac Betaplate (disponible en Perkin Elmer Life Sciences, Gaithersburg, MD). Se usó el porcentaje de inhibición de la unión específica de los compuestos de ensayo para calcular la K_i , o extrapolar la
5 concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la mitad de la unión específica total para cada compuesto.

Los compuestos de los Ejemplos anteriores demostraron valores de K_i para la unión a $5HT_{2c}$ en el intervalo de 0,1 nM a 586,5 nM (Ejemplo 1-AW).

Procedimiento de unión a $5HT_{2A}$

10 La afinidad de los compuestos por el sitio de unión $5HT_{2A}$ de la serotonina se determinó por unión competitiva en células de ratón NIH 3T3 transfectadas con receptor $5HT_{2A}$ de rata, usando 125I-DOI. El método se adaptó de Leonhardt et al., *Molecular Pharmacology*, 42, 328-335 (1992). Se homogenizó pasta celular congelada en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que
15 contenía $MgCl_2$ 2 mM usando un Polytron, y se centrifugó a 45000xg durante diez minutos. El sedimento resultante se volvió a suspender en tampón Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo pH 7,4, que contenía $MgCl_2$ 2 mM, usando un Polytron®, y se centrifugó otra vez a 45000xg durante diez minutos. El sedimento final se volvió a suspender en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4 que
20 contenía $MgCl_2$ 2 mM, en una concentración de 5 mg/ml. Los pocillos en una placa de 96 pocillos contenían 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 añadieron 200 μ l de homogeneizado de tejido a cada pocillo y se incubó durante 15 minutos a 37°C
25 en un agitador. Después las muestras se filtraron rápidamente a vacío con un cosechador celular (Skatron®) usando filtros GF/B previamente sumergidos en polietilenimina al 0,5% (PEI), y se lavaron con 2x5 ml de Tris-HCl 50 mM frío. Las matrices de los filtros se separaron, se secaron y se contaron en un contador Wallac Betaplate. Se usaron las curvas de concentración-respuesta
30 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.

35 Los compuestos de los Ejemplos anteriores demostraron valores de K_i para la unión a $5HT_{2a}$ en el intervalo de 0,5 nM a 1,0 μ M (Ejemplo 4-R). No se

253

generaron datos de unión a 5HT_{2a} para los Ejemplos 1-AE, 1-AF, 1-AL y 1-AH.

Ensayo funcional

Se sembraron 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
5 revestidas con colágeno negro/transparente de 384 pocillos. Cuarenta y ocho (48) horas después las células se cargaron con el colorante sensible al calcio, Fluo 4-AM (4 µM disuelto en DMSO que contenía ácido plurónico) en DMEM sin suero, en presencia de probenidica (2,5 mM) durante 75 minutos a 37°C en
10 lavando 3 veces con una solución salina tamponada con HEPES que contenía probenidica (2,5 mM) usando un lavador de células Skatron® (volumen final 30 µl).

Las placas se añadieron a un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR 384, disponible en Molecular Devices Corporation)
15 individualmente, se tomaron medidas de fluorescencia cada 2 segundos en un periodo de 85 segundos. Las adiciones de compuesto de ensayo se hicieron simultáneamente a los 384 pocillos después de 20 segundos de registro de los valores iniciales. Se generaron las curvas de concentración-respuesta usando Graphpad Prism® (disponible en Graphpad Software, Inc., San Diego, CA), y se
20 generaron las eficacias agonistas como % de la respuesta a 5-HT 10 µM (considerado como 100%). El cálculo de las potencias antagonistas (K_i funcionales) se generaron 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 Prusoff.

25 A continuación se resumen los datos funcionales de los compuestos listados en los Ejemplos anteriores usando 5-HT_{2c} expresado en células NIH 3T3.

Los Ejemplos 1-A a 1-D, 1-G a 1-J, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-AC, 1-AD, 1-AG, 1-AI, 1-AK, 1-AM a 1-AR, 1-AU a 1-CJ, 2-A, 3-A a 3-S, 4-A, 4-B, 4-E a 4-T,
30 y 5-A demostraron valores de CE₅₀ menores o iguales que 1,0 µM.

Los Ejemplos 1-E, 1-F, 1-K, 1-Q, 1-S, 1-X, 1-AB, 1-AJ, y 1-AL demostraron valores de CE₅₀ mayores que 1,0 µM.

Los Ejemplos 1-N, 1-R, 1-U, 1-W, 1-Z, 1-AA, 1-AE, 1-AF, 1-AH, 1-AL, 1-AO, 1-AS, 1-AT, 4-C y 4-D actuaron como antagonistas.

35 El Ejemplo 1-V no demostró actividad con 10 µM.

Ingestión espontánea de alimento

254

Se administró compuesto de ensayo a ratas Wistar vía oral o subcutánea en un vehículo de β -ciclodextrina al 30%, 30 minutos antes del inicio del ciclo de oscuridad. La ingestión de alimento se controla usando un sistema computerizado que controla la ingestión de animales individuales. La ingestión de alimento se controla durante al menos 16 horas después de administrar el compuesto de ensayo.

Disfunción sexual

EJEMPLO A - Tratamiento de la DEM

Se ha demostrado que un compuesto representativo de fórmula (I) induce aumento de la presión intracaverosa peneana (PIC) en la rata macho consciente.

Compuesto de ensayo: 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (Ejemplo I-K).

Protocolo de la PIC: La presión intracaverosa (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 (Rimadyl® Large Animal Injection, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) al inducir 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 trócar 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 dar 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 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 caliente 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.

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.

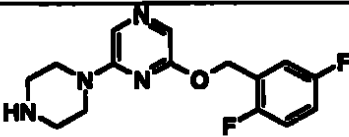
Procedimiento experimental: El experimento se lleva a cabo en una habitación con condiciones de luz/oscuridad inversas. El día del experimento, se pone la rata en una jaula con receptor (Physio Tel® Model RPC-1, Data Sciences International Inc.) y se deja que se aclimate durante aproximadamente una hora. 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

569

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 gula. 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 datos mediante un disco flexible a una hoja de cálculo de Excel para el análisis.

La Tabla 1 ilustra los datos de PCI obtenidos de estudios usando el compuesto de ensayo de fórmula (I) descrito en lo que antecede. Los datos de la Tabla 7 demuestran que el 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo indujo efectos proeréctiles en la rata consciente. Este compuesto aumentó significativamente el número de sucesos erectogénicos en un periodo de ensayo de 15 minutos cuando se dosificaron 5 mg/kg s.c. No hubo diferencia en el número de sucesos erectogénicos inducidos a los 120 minutos después de dosificación.

TABLA 7

	
Número de sucesos erectogénicos a los 60 min	1,5 $\pm$ 0,3
Número de sucesos erectogénicos a los 120 min	1,3 $\pm$ 0,5

EJEMPLO B - Compuestos de Fórmula (I) combinados con PDE5I para el

257

tratamiento de la DEM

Los efectos de la administración concomitante de un compuesto(s) de Fórmula (I) combinado con un inhibidor de PDE5, en la presión 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 con una combinación de 0,5 ml/kg de Medetomidina (Domitor®) vía intramuscular (i.m.), y 0,25 ml/kg de ketamina (Vetalar®) 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 DI 3 (diámetro interno) Portex®, 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 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 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 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 cardíaco 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 corporal. 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

5 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 identifican los nervios con suficiente detalle. Sin embargo, la estimulación del

10 nervio produce un aumento de la presión intracavernosa y del flujo sanguíneo cavernoso, e inervación de la región pélvica. El nervio pélvico se separó del tejido que lo rodeaba y se puso 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

15 ml de aceite de parafina ligero alrededor del nervio y electrodo. Éste actúa como un lubricante protector del nervio y evita la contaminación del electrodo con sangre. 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 20 segundos con una frecuencia de

20 16 Hz. Se obtuvieron respuestas reproducibles cuando se estimuló el nervio cada 15-20 minutos. 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, usando una bomba de infusión Harvard 22, permitiendo un ciclo de

25 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 cavernoso izquierdo y se sacó la aguja, dejando un catéter flexible. Este catéter se unió por un transductor para medir presiones

30 (Ohmeda 2599-04), a un sistema Gould para registrar la presión intracavernosa (PIC). Una vez establecida la presión intracavernosa, el catéter se selló en el sitio usando Vetbond (adhesivo para tejido, 3M). Se midió el ritmo cardíaco por el oxímetro de pulso y el sistema de software de adquisición de datos Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

35 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 efectos beneficiosos en la PIC, de la administración concomitante de 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (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 98/491066) (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 del 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 del 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 del 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 (Vetalar®) 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 DI 3 (diámetro interno) Portex®, 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 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 cardíaco 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 separó del tejido que lo rodeaba y se puso 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 del electrodo con sangre. 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 minutos. 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:

8,9-Dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona,

263

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).

- 5 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

- 10 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
- 15 significativos usando ensayos t de Student .

Resultados

- 20 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
- 25 ausencia de PNS (véase la Tabla 8 siguiente). Esto refuerza el punto de vista de que un agonista del receptor 5HT_{2c} potenciará la respuesta a la excitación sexual potenciado el (los) mecanismo(s) que controlan la excitación sexual/flujo sanguíneo genital, tratando así el TEF, y no inducirán excitación sexual en
- 30 ausencia de estimulación sexual. Puesto que estos agentes también potencian el flujo sanguíneo clitoral, es probable que sean eficaces para tratar trastornos orgásmicos.

- 35 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 aumentos del flujo sanguíneo genital estimulado por el nervio pélvico, de aproximadamente 35%, después de administración subcutánea en el modelo de excitación sexual del conejo anestesiado.

263 263

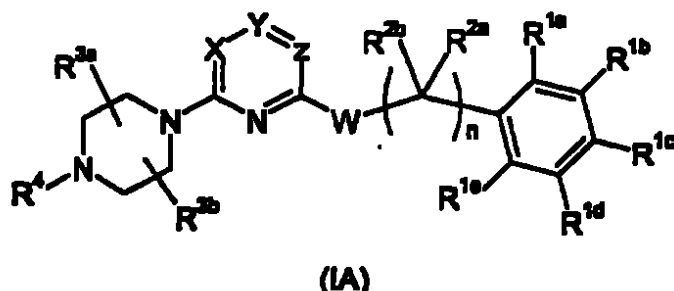
TABLA 8

Tiempo después de inyectar el compuesto 8,9- dicloro-2,3,4,4a-tetrahidro- 1H-pirazino[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	292	21
30	162	325	34
45	150	295	22
60	127	325	34
75	137	252	4
90	132	247	2

264

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IA)



- 5 en la que
Y es nitrógeno;
X y Z son cada uno independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), amino, o alquil(C₁-C₄)-amino;
W es oxí, tio, amino, o alquil(C₁-C₄)-amino, o acetilamino;
10 al menos uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno, nitro, amino, alquil(C₁-C₄)-amino, ciano, -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
15 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, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) parcial o totalmente saturado, o uno de ellos
20 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 independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxí, flúor, o alcoxi (C₁-C₄);
25 R⁴ es hidrógeno, hidroxí, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxí o ciano, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, 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
30 compuesto, dicho óxido de nitrógeno, o dicho profármaco, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o

26584

dicha sal.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y es nitrógeno;

5 X y Z son cada uno independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno, cloro, flúor 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,

10 (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,

15 (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

20 (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);

25 y

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
30 hidrato de dicho compuesto, dicho óxido de nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y es nitrógeno;

35 X y Z son cada uno independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno o metilo;

26/3

- (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,
- (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;
- 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
- 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 dicha sal.
4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo;
- 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-fenilamina;
- 6'-(2-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

- 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-metilbenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-ilamina;
 6'-(2-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,4-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 10 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil]-benzonitrilo;
 15 (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 amina;
 20 (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 amina;
 (2,3-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)amina;
 N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 25 acetamida;
 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
 6'-bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del
 óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del
 30 óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del
 óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

5. El compuesto de la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consta de

- 35 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

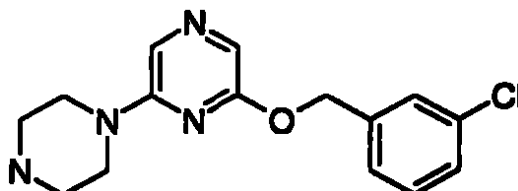
268

- 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-fluorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 10 (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)amina;
 (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)amina;
 (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)amina;
 (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 amina;
 15 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 acetamida;
 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 20 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.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que
 consta de
 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-fluorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 30 (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 35 uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del
 óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del

269

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

7. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



5

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

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es una sal de fumarato, hidrocloruro, citrato, L-malato o D,L-tartrato del 6'-(3-clorobenciloxy)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

15

9. Una composición farmacéutica que comprende

(1) un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8,

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

20

(2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que además comprende al menos otro agente farmacéutico.

25

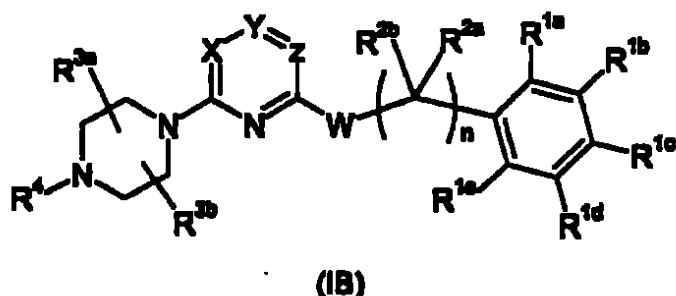
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho otro agente farmacéutico es un agente antiobesidad.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, 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

30

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 del receptor de grelina, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina, y un agonista del receptor U de neuromedina.

13. Una composición farmacéutica que comprende
(1) un compuesto de Fórmula (IB)



en la que

Y es nitrógeno;

20 X y Z son cada uno independientemente 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, alquil(C₁-C₄)-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;

30 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

27/2

junto con R^{1a} forma un anillo condensado totalmente saturado de cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

5 R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, 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);

10 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

15 (3) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, 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
20 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
25 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
30 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.

35 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 ó 14, en la que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

2724

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5 6'-(3-cloro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-fluoro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 10 6'-(3-nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo;
 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 15 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-fenilamina;
 6'-(2-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 20 6'-(3-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-ilamina;
 6'-(2-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 25 6'-(3,4-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 30 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil]-benzonitrilo;
 (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 35 amina;
 (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;

- (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- (2,3-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
- 5 acetamida;
- 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
- 6'-bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- uno de sus óxidos de nitrógeno, un profármaco del compuesto o del
- óxido de nitrógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, del
- 10 óxido de nitrógeno, o del profármaco, o un solvato o hidrato del compuesto, del
- óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 ó 14, en la que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de
- 15 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 20 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 25 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- 30 (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
- 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-acetamida;
- 35 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
- 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

2343

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.

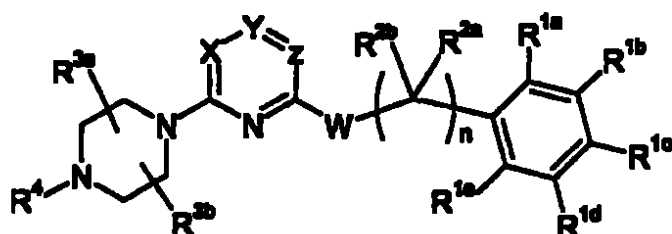
5

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 ó 14, en la que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
10 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
(3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
15 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

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
20 óxido de nitrógeno, del profármaco, o de la sal.

18. 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
25 Fórmula (IB)



(IB)

en la que

Y es nitrógeno;

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

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

272

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquil(C_1-C_4)-amino, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halógeno, $-C(O)NH_2$, 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 (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;

n es 0, 1 ó 2;

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

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, alquenilo (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 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.

19. El método de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-cloro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-fluoro-benciloxi)-2(R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 6'-(3-nitro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
- 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-benzonitrilo;
- 6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

- 5'-bromo-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-bromo-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-iloximetil)-fenilamina;
 6'-(2-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5 6'-(3-cloro-benciloxi)-5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 5'-cloro-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-metil-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-ilamina;
 10 6'-(2-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,4-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 15 (3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-ilamino)-metil]-benzonitrilo;
 (2,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 20 (3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-cloro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 (3-fluoro-bencil)-(2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 amina;
 (2-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 25 (2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 amina;
 (2,3-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
 N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
 acetamida;
 30 6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
 6'-bencilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
 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.

2772

20. El método de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
5 6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(2-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-fluoro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(2-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-fluorobenciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
10 6'-(3-cloro-benciloxi)-2-etil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(2,5-dicloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
(3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
15 (3-cloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
(3,5-difluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
(3,5-dicloro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
(2-cloro-6-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
amina;
20 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
N-(3-cloro-bencil)-N-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-
acetamida;
6'-(3-cloro-bencilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
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 21. El método de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB) se selecciona del grupo que consta de

- 6'-benciloxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(3-fluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
35 4'-óxido-6'-(3-cloro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
(3-fluoro-bencil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-6'-il)-amina;
6'-(3-cloro-benciloxi)-(2R)-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

6'-(3,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(2,5-difluoro-benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
6'-(indan-(1S)-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

5 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 22. El método de la reivindicación 18, 19, 20 ó 21, 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}.

15 23. El método de la reivindicación 18, 19, 20 ó 21, 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 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
20 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,
disfunción sexual femenina, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo,
trastornos de ataques epilépticos, epilepsia, mutismo, daño en la médula
25 espinal, daño del sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares,
trastornos gastrointestinales, diabetes insípida, y diabetes de tipo II.

30 24. Un método para tratar o prevenir 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 una
composición farmacéutica de la reivindicación 9, 10, 11, 12 ó 13.

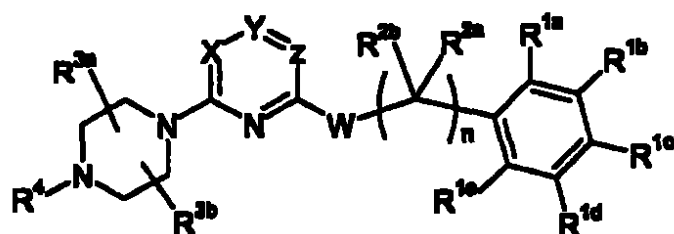
35 25. El método de la reivindicación 24, en el que dicha enfermedad,
estado o trastorno mediado por el receptor 5-HT₂, es una enfermedad, estado
o trastorno mediado por el receptor 5-HT_{2C}.

26. El método de la reivindicación 24, 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 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, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, 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.

27. Un método para tratar o prevenir una enfermedad, estado o trastorno mediado por el receptor 5-HT₂, que comprende administrar a un animal que necesite dicho tratamiento

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IB)



(IB)

en la que

Y es nitrógeno;

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

W es oxo, 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, alquil(C₁-C₄)-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

288

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 (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, halógeno, 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 alquenilo (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; y

b) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consta de un inhibidor de
20 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,
25 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
30 antagonista de la proteína que une urocortina, un agonista del receptor 1 tipo péptido del glucagón, un factor ciliar neurotrófico, una AGRP, un antagonista del receptor de grelina, un antagonista o agonista inverso del receptor 3 de histamina, y un agonista del receptor U de neuromedina.

35 28. El método de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB), 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 dicho al menos un agente farmacéutico adicional se administran simultáneamente.

29. El método de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB), 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 dicho al menos un agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente.

30. El método de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB), 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 dicho al menos un agente farmacéutico adicional se administran como una sola composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de Fórmula (IB), 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, dicho al menos un agente farmacéutico adicional, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o una de sus mezclas.

31. El método de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto de Fórmula (IB), 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 dicho al menos un agente farmacéutico, se administran como dos composiciones farmacéuticas separadas que

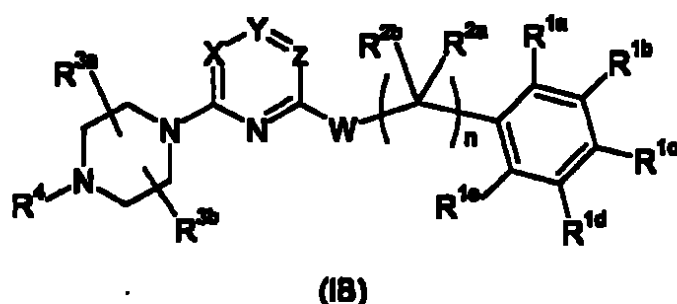
229

comprenden (i) una primera composición que comprende dicho compuesto de Fórmula (IB), 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 un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y (ii) una segunda composición que comprende dicho al menos un agente farmacéutico y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

32. 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)

15



en la que

Y es N;

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

W es oxo, 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, alquil(C₁-C₄)-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, halógeno, 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

30

237

cinco o seis miembros;

n es 0, 1 ó 2;

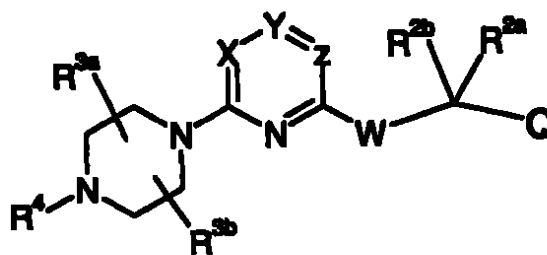
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) sustituido con hidroxilo, flúor, o alcoxi (C_1-C_4);

5 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);

10 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.

15 33. Un método para aumentar el contenido de carne magra de un animal comestible, que comprende la etapa de administrar a dicho animal comestible una cantidad que aumenta la carne magra, de una composición farmacéutica de la reivindicación 9.

34. Un compuesto de Fórmula (IC)



(IC)

en la que

Y es N;

25 X y Z son cada uno independientemente CR, donde R para cada caso es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_4), amino, o alquil(C_1-C_4)-amino;

W es oxi, tio, amino, o alquil(C_1-C_4)-amino o acetilamino;

30 Q es un grupo heteroarilo 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, 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-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-

oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, nitro, amino, alquil(C₁-C₄)-amino o alquilo (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);

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.

35. El compuesto de la reivindicación 34, seleccionado del grupo que consta de

6'-(piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
2-metil-6'-(piridin-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(tiofen-3-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-([1,2,3]tiadiazol-4-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
6'-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
2-metil-6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;

6'-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo; y
6'-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo;
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.

36. Un método para tratar o prevenir 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

28/2/2019

compuesto de la reivindicación 34, 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
5 nitrógeno, dicho profármaco, o dicha sal.

37. El método de la reivindicación 36, 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}.

10

38. El método de la reivindicación 36, 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
15 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,
20 síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual masculina, disfunción sexual
femenina, 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.

25

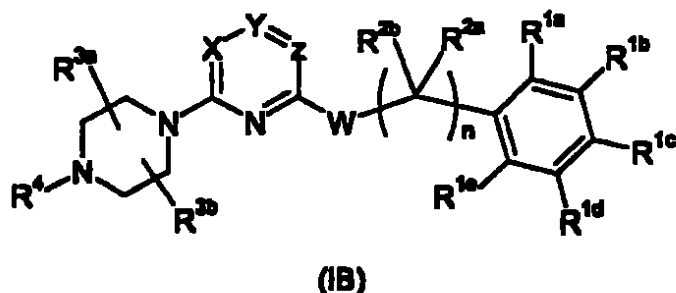
39. Un método para tratar la disfunción sexual femenina (DSF) que
comprende la etapa de administrar a una mujer que lo necesite, una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8, 34 ó 35,

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

40. 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)



en la que

5 Y es N;

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

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

10 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquil(C₁-C₄)-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
15 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;

20 n es 0, 1 ó 2;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, 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-C₄)-carbonilo, o
25 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
30 dicha sal.

2874

41. El método de la reivindicación 39, que además comprende la etapa de administrar uno o más agentes activos adicionales para tratar la DSF.

5 42. El método de la reivindicación 40, que además comprende la etapa de administrar uno o más agentes activos adicionales para tratar la DSF.

43. El método de la reivindicación 41 ó 42, 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.

44. El método de las reivindicaciones 40, 41 ó 42, 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.

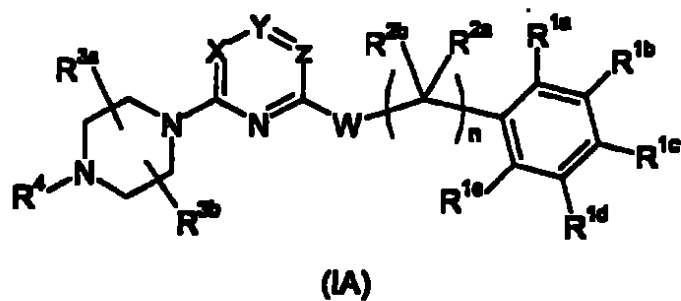
45. Un método para tratar la disfunción erectil masculina (DEM), que comprende la etapa de administrar a un hombre que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, 34 ó 35,

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.

282

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

289
289

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, Trevor J.
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 20/11/2002

Applicant's or agent's file reference
11392/700042

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 02/02293

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.

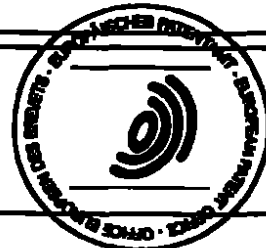
Name and mailing address of the IPRA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

MIEHLE S M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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 11892/700042	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 02/ 02293	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 C07D241/20		
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

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



29/24

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 02/02293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/20 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/497 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	GB 1 492 528 A (MERCK) 23 November 1977 (1977-11-23) page 6, line 29-32; claims; example 20	1,9-13
P,X	WO 02 40456 A (BIOVIT-RUM) 23 May 2002 (2002-05-23) the whole document	1-45

☐ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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

"Z" 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

05/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

283
293

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/02293

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 18 to 33, 36 to 45 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

Initial Application No
PCT/IB 02/02293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1492528	A	23-11-1977	AR 210349 A1 29-07-1977
			AT 353795 B 10-12-1979
			AT 288376 A 15-05-1979
			AU 496854 B2 02-11-1978
			BE 840904 A1 16-08-1976
			BG 34185 A3 15-07-1983
			CA 1059128 A1 24-07-1979
			CH 619462 A5 30-09-1980
			CS 195726 B2 29-02-1980
			CY 1090 A 27-12-1980
			DD 124599 A5 02-03-1977
			DE 2617205 A1 28-10-1976
			DK 164476 A ,B, 22-10-1976
			EG 12387 A 31-12-1978
			ES 447150 A1 16-09-1977
			ES 459405 A1 16-08-1978
			ES 459406 A1 16-08-1978
			ES 459407 A1 16-08-1978
			FI 760978 A ,B, 22-10-1976
			FR 2308367 A1 19-11-1976
			GR 59900 A1 16-03-1978
			HK 60380 A 07-11-1980
			HU 172684 B 28-11-1978
			IE 42979 B1 19-11-1980
			IL 49391 A 30-09-1979
			JP 1030870 C 29-01-1981
			JP 51136688 A 26-11-1976
			JP 55022475 B 17-06-1980
			KE 3088 A 07-11-1980
			LU 74795 A1 07-02-1977
			MY 22581 A 31-12-1981
			NL 7603800 A ,B, 25-10-1976
			NO 761207 A ,B, 22-10-1976
			PH 12274 A 12-12-1978
			PT 65027 A ,B 01-05-1976
			RO 73278 A1 09-09-1982
			SE 421695 B 25-01-1982
			SE 7604093 A 22-10-1976
			SU 638260 A3 15-12-1978
			US 4081542 A 28-03-1978
			YU 100676 A1 31-08-1982
			ZA 7602320 A 30-11-1977
WO 0240456	A	23-05-2002	WO 0240456 A1 23-05-2002

265 265

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107886 00000000
Fecha (Ano): 2003-12-09 17:01:43
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- 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.	() ()
- Representación gráfica y fotográfica 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.	() ()
- Representación gráfica del esquema de trazado	() ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	() ()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()

Firma Responsable: ANDREA ROSSE

Fecha:



Folio 296

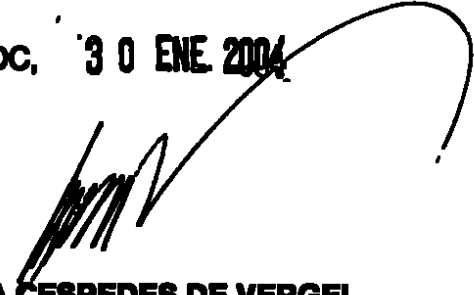
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	03 107806
	Solicitud Internacional	PCT/B2002/02293
	Fecha Inicio fase nacional	21/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	38
	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, 30 ENE. 2004


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202065