



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 626**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06710566 .8**
96 Fecha de presentación : **08.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1863795**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Derivados de triazol sustituidos como antagonistas de oxitocina.**

30 Prioridad: **21.03.2005 US 664091 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Pfizer Limited**
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

72 Inventor/es: **Calabrese, Andrew, Antony**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 626 T3

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

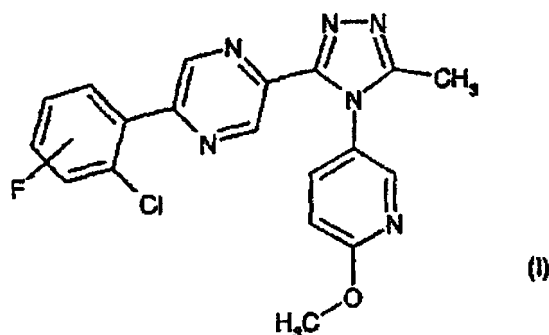
DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol sustituidos como antagonistas de oxitocina.

La presente invención se refiere a una clase de triazoles sustituidos con actividad como antagonistas de la oxitocina, a usos de los mismos, procedimientos para su preparación y composiciones que contienen dichos inhibidores. Estos inhibidores encuentran utilidad en una variedad de áreas terapéuticas, incluyendo la disfunción sexual, particularmente la eyaculación precoz (E.P.).

Las solicitudes de patente internacionales PCT/IB2004/002977 y PCT/IB2005/ 000313 describen triazoles sustituidos con actividad como antagonistas de la oxitocina.

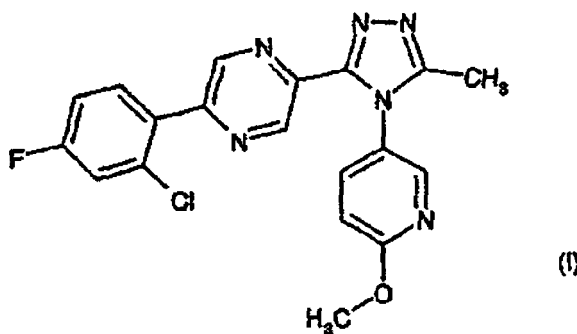
La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



un tautómero suyo o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o un tautómero de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención son 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirazina, 2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirazina y 2-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirazina, y sus tautómeros o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos o sus tautómeros.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es:



y sus tautómeros y las sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero.

En una realización adicional, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus tautómeros y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y sus tautómeros; en particular, los compuestos de fórmula (I) y sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y sus tautómeros; más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus tautómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácidos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. También se pueden formar

hemisales de ácidos, por ejemplo, sales de hemisulfato. Para una revisión de sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido deseado;
- (ii) retirando un grupo protector ácido-lábil de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I); o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante una reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en disolución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-molécula hospedadora donde, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y la molécula hospedadora están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (August 1975). En la parte siguiente de este texto todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a los solvatos y complejos de sus sales.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, que incluyen todos los polimorfos y cristales habituales de los mismos, e isómeros de los mismos (que incluyen isómeros ópticos, tautoméricos) como se define a continuación y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I) en los que los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía, se puede producir isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma del llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los isómeros ópticos de las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula (I) en los que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , y oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O .

Algunos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin, en vista de que se incorporan fácilmente y de que se dispone de medios de detección. 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 vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de un receptor por un sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar de manera general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse por un isótopo, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona o d_6 -DMSO.

También están dentro del alcance de la invención los compuestos intermedios de fórmula (I), como se definieron con anterioridad en la presente, todas sus sales, solvatos y complejos y todos los solvatos y complejos de sus sales, tal como se definieron con anterioridad en la presente memoria para los compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfismos de las especies mencionadas anteriormente y sus formas cristalinas.

5 Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el experto en la técnica puede elegir abiertamente de manera rutinaria la forma del compuesto de fórmula (I) que proporciona la mejor combinación de características para este objetivo. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermediaria y la facilidad resultante con la cual el producto se pueda purificar por
10 aislamiento.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se puede usar para este
15 propósito el secado por microondas o por radiofrecuencia.

Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos distintos de la invención o combinados con uno o más fármacos distintos (o en cualquiera de sus combinaciones). En general, se pueden administrar como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en
20 la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración específico, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 19ª Edición (Mack
25 Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.
30

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas con líquido), chicles, sistemas de múltiples partículas o de nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.
35

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y por regla general comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas se pueden preparar también por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.
40

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).
45

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen sal sódica de glicolato de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. De manera general, el disgregador comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma farmacéutica.
50
55

Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato. Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido. Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes constituyen generalmente de 0,25% en peso
60
65

a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos a título de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de disgregador y desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimidos pueden ser alternativamente granuladas en húmedo, seco, o por fusión, congeladas por fusión o extruídas incluso antes de la compresión. La formulación final pueden comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; incluso puede estar encapsulada. La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario típicamente son formas de dosificación en película fina flexible expansible en agua o soluble en agua, que pueden disolverse rápidamente o que son mucoadhesivas, y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función. El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de microesferas multiparticuladas. El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de refrigeración, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para proporcionar volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor. Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente secando por evaporación películas acuosas finas aplicadas como recubrimiento sobre un soporte o papel de soporte desprendible. Esto se puede realizar en una estufa o túnel de secado, típicamente una recubridora-secadora combinada o por medio de liofilización o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. En la patente de EE.UU. N° 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. Los detalles de otras tecnologías de liberación apropiadas, tales como dispersiones de gran energía y partículas osmóticas y recubiertas se hallan en *Pharmaceutical Technology Online*. 25(2), 1-14, por Verma *et al* (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en la solicitud de patente internacional WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que se tiene que usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas normalizadas muy conocidas para los especialistas en la técnica. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas de fármaco y microesferas de ácido poli(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica en la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o por vía transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen: alcohol, agua, aceite de parafina, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las formulaciones para

administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, por regla general en la forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente en partículas mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin la utilización de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosana o ciclodextrina. El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de el/los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de su utilización en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (por regla general menos de 5 micras). Esto se puede conseguir por cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización. Las cápsulas (elaboradas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su utilización en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como I-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para el uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden utilizar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol. Se pueden añadir aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas a la administración por inhalación/intranasal. Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene de 2 μg a 30 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo 50 g a 100 mg que se puede administrar en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden utilizar diferentes alternativas, según proceda. Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en los ojos o en el oído, por regla general en forma de gotas de suspensión o disolución micronizada en disolución salina esterilizada, de pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo de silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente. Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como complejos de otro tipo. Como alternativa para dirigir la formación de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente

o solubilizante. Las más usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en la Solicitudes de Patentes Internacionales N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o dolencia particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un estuche adecuado para la co-administración de las composiciones. Por lo tanto, el estuche de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida, o paquete de lámina dividida. Un ejemplo de tal estuche es el blíster conocido usado para empaquetar comprimidos, cápsulas y similares. El estuche de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el estuche comprende típicamente instrucciones para la administración, y puede disponer de un denominado recordatorio.

Para la administración en pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está comprendida típicamente en el intervalo 50 mg a 100 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas y, a la discreción del médico, puede estar fuera del intervalo típico proporcionado en la presente memoria. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y personas de edad avanzada.

Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son útiles porque tienen actividad farmacológica en mamíferos, incluyendo los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno en el que la modulación de los niveles de oxitocina podría proporcionar un efecto beneficioso. Los estados de la enfermedad que se pueden mencionar incluyen disfunción sexual, particularmente eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, obesidad, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea (primaria y secundaria), insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastornos compulsivos-obsesivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para ser usado en un método de tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para ser usado en un método de tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno o dolencia se selecciona entre disfunción sexual, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual, eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno o dolencia se selecciona entre disfunción sexual, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo,

trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual, eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un trastorno o dolencia en el que se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de la oxitocina produce un efecto beneficioso, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno o dolencia se selecciona entre disfunción sexual, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual, eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), secreción inapropiada de vasopresina, endometriosis, emesis (incluyendo mareo por movimiento), retraso de crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), dolor de ovulación, preeclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud.

La disfunción sexual (DS) es un problema médico importante que puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Las causas de la DS pueden ser orgánicas y psicológicas. Los aspectos orgánicos de la DS son típicamente debidos a enfermedades vasculares subyacentes, tales como las asociadas con la hipertensión o la diabetes mellitus, con la prescripción de medicamentos y/o con una enfermedad psiquiátrica tal como la depresión. Los factores fisiológicos incluyen el miedo, la ansiedad por rendimiento y el conflicto interpersonal. La DS perjudica el rendimiento sexual, disminuye la autoestima y destruye relaciones personales, induciendo de este modo un sufrimiento personal. En la práctica clínica, las enfermedades DS se han dividido en enfermedades de disfunción sexual femenina (DSF) y enfermedades de disfunción sexual de varones (Melman *et al*, *J. Urology*, 1999, 161, 5-11).

La DSF se puede definir como la dificultad o la incapacidad de una mujer de encontrar satisfacción en la expresión sexual. DSF es un término colectivo para varios trastornos sexuales femeninos (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L y Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad con la excitación o el orgasmo, dolor con el coito o una combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos pueden provocar DSF. Los tratamientos en desarrollo se dirigen a tratar subtipos específicos de DSF, principalmente trastornos del deseo y la excitación.

Las categorías de DSF se definen mejor contrastándolas con las fases de respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). El deseo o la libido es el impulso de la expresión sexual. Sus manifestaciones incluyen a menudo pensamientos sexuales en compañía de una pareja interesada o en la exposición a otros estímulos eróticos. La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual, de la cual es un componente importante el aumento de volumen genital, e incluye una lubricación vaginal incrementada, la elongación de la vagina y una sensación/sensibilidad genital incrementada. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación.

Por lo tanto, se da DSF cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, habitualmente deseo, excitación u orgasmo. Las categorías de DSF incluyen el trastorno de deseo sexual hipoactivo, el trastorno de excitación sexual, los trastornos orgásmicos y los trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la invención mejorarán la respuesta genital a la estimulación sexual (como en el trastorno de excitación sexual femenino), al hacerlo puede mejorar también el dolor asociado, las molestias y la incomodidad asociadas al coito, y tratar así otros trastornos sexuales femeninos.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno del dolor sexual, más preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis del trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno del dolor sexual, y lo más preferiblemente en el tratamiento o la profilaxis del trastorno de la excitación sexual. El trastorno de deseo sexual hipoactivo está presente si una mujer no tiene o tiene poco deseo sexual, y no tiene o tiene pocos pensamientos o fantasías sexuales. Este tipo de DSF puede estar causado por niveles bajos de testosterona, debido a una menopausia natural o a una menopausia quirúrgica. Otras causas incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

El trastorno de excitación sexual femenina (TESF) se caracteriza por una respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. Los genitales no experimentan el aumento de volumen que caracteriza a la excitación sexual normal. Las paredes vaginales están escasamente lubricadas, de forma que el coito es doloroso. Los orgasmos pueden dificultarse. El trastorno de excitación puede estar provocado por el estrógeno reducido en la menopausia o tras el parto y

durante la lactancia, así como por enfermedades, con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas resultan del tratamiento con agentes diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, p.ej. SSRIs, o antihipertensivos. Los trastornos de dolor sexual (que incluyen dispareunia y vaginismo) se caracterizan por dolor resultante de la penetración y pueden estar provocados por medicaciones que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal o problemas del tracto urinario.

La prevalencia de la DSF es difícil de calibrar porque el término cubre varios tipos de problema, algunos de los cuales son difíciles de medir, y porque el interés en tratar la DSF es relativamente reciente. Muchos problemas sexuales de las mujeres están asociados bien directamente con el proceso de envejecimiento femenino o bien con enfermedades crónicas tales como diabetes e hipertensión.

Como la DSF consiste en varios subtipos que expresan síntomas en fases independientes del ciclo de respuesta sexual, no hay una única terapia. El tratamiento actual de la DSF se centra principalmente en problemas psicológicos o de relación. El tratamiento de la DSF está evolucionando gradualmente, ya que se dedican más estudios clínicos y científicos básicos a la investigación de este problema médico. Las quejas sexuales femeninas no son todas psicológicas en patofisiología, especialmente para aquellos individuos que pueden tener un componente de disfunción vasculogénica (p.ej. FSAD) que contribuye a la queja sexual femenina total. En el presente no hay fármacos aprobados para el tratamiento de la DSF. La terapia de fármacos empírica incluye la administración de estrógenos (tópicamente o como terapia de sustitución de hormonas), andrógenos o fármacos que alteran el estado anímico, tales como buspirona o trazodona. Estas opciones de tratamiento son a menudo insatisfactorias, debido a una baja eficacia o efectos secundarios inaceptables.

El manual diagnóstico y estadístico (DSM) IV de la American Psychiatric Association define el Trastorno de Excitación Sexual Femenino (TESF) como:

“una persistente o recurrente incapacidad para alcanzar o mantener hasta el final de la actividad sexual una adecuada respuesta con lubricación-expansión de excitación sexual. La alteración debe causar un sufrimiento notable o dificultad interpersonal”.

La respuesta de excitación consiste en la vasocongestión de la pelvis, la lubricación vaginal y la expansión e hinchamiento de los genitales externos. El trastorno provoca molestias notables y/o dificultades interpersonales.

El TESF es un trastorno sexual muy prevalente que afecta a mujeres pre-, peri- y postmenopáusicas ($\pm$ HRT). Está asociado a trastornos concomitantes tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales. Las consecuencias principales del TESF son la carencia de aumento de volumen/hinchamiento, la carencia de lubricación y la carencia de sensación genital agradable. Las consecuencias secundarias del TESF son el deseo sexual reducido, el dolor durante el coito y la dificultad para conseguir un orgasmo.

La disfunción sexual masculina (DSM) está asociada generalmente con la disfunción eréctil, también conocida como disfunción eréctil masculina (DEM) y/o trastornos eyaculatorios, tales como eyaculación precoz, anorgasmia (incapacidad de conseguir un orgasmo) o trastornos del deseo, tales como trastorno con apetencia sexual hipoactiva (falta de interés en el sexo).

La EP es una disfunción sexual, relativamente común en los varones. Se ha definido de diversos modos pero el más aceptado es el de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV” en el que se define:

“La EP es una eyaculación persistente o recurrente durante toda la vida con una mínima estimulación sexual anterior, antes o inmediatamente después de una penetración y antes de que el paciente la desee. El médico debe tener en cuenta factores que afectan a la duración de la fase de excitación, tales como la edad, la novedad de la pareja sexual o la estimulación y la frecuencia de la actividad sexual. La alteración provoca un sufrimiento marcado con dificultad interpersonal”.

La “International Classification of Diseases”, definición 10, establece:

“Es una incapacidad para retrasar la eyaculación el tiempo suficiente para disfrutar de hacer el amor, se manifiesta de los modos siguientes: (1) se produce eyaculación antes o inmediatamente después del comienzo del coito (si se requiere un tiempo límite: antes o dentro de 15 segundos del comienzo del intercurso); (2) la eyaculación tiene lugar en ausencia de una erección suficiente para hacer posible el coito. El problema no es el resultado de una abstinencia prolongada de actividad sexual”.

Otras definiciones que se han empleado incluyen la clasificación según los siguientes criterios:

Relacionado con el orgasmo de la pareja

Duración entre la penetración y la eyaculación

Cantidad de empujes y capacidad de control voluntario.

Los factores psicológicos pueden estar implicados en la EP, con problemas de relación, ansiedad, depresión, insuficiencia sexual previa, teniendo todos una función.

La eyaculación depende del sistema nervioso simpático y parasimpático. Los impulsos eferentes a través del sistema nervioso simpático hacia el vaso deferente y la epidídimo, producen la contracción del músculo liso, moviendo el esperma hacia la uretra posterior. Contracciones similares de las vesículas seminales, las glándulas prostáticas y las glándulas bulbouretrales, incrementan el volumen y el contenido en fluido del semen. La expulsión de semen es mediada por impulsos eferentes que se originan en una población de células espinootalámicas lumbares en la médula espinal lumbosacral (Coolen y Truitt, *Science*, 2002, 297, 1566) que pasan por el sistema nervioso parasimpático y causan contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso, isquiocavernoso y del suelo pélvico. El control cortical de la eyaculación todavía está sometido a debate en los seres humanos.

En las ratas, el área pre-óptica media y el núcleo paraventricular del hipotálamo parecen estar implicados en la eyaculación.

La eyaculación comprende dos componentes independientes - emisión y eyaculación. La emisión es la deposición de fluido seminal y esperma desde la epidídimo distal, vaso deferente, vesículas seminales y próstata en la uretra prostática. Después de esta deposición tiene lugar la expulsión forzada de los contenidos seminales desde el conducto uretral. La eyaculación es distinta del orgasmo, que es puramente un acontecimiento cerebral. A menudo coinciden los dos procesos.

Un pulso de oxitocina en el suero periférico acompaña a la eyaculación en los mamíferos. En los seres humanos, en la eyaculación o cerca de la eyaculación se alcanzan significativamente concentraciones en plasma de oxitocina pero no de vasopresina. La oxitocina no induce la eyaculación por sí misma; este procedimiento está al 100% bajo control nervioso mediante los nervios α 1-adrenoceptores/simpáticos que se originan desde la región lumbar de la médula espinal. El pulso sistémico de oxitocina puede tener un papel en la respuesta eyaculatoria periférica. Puede servir para modular la contracción de conductos y de los lóbulos glandulares a través del tracto genital masculino, influyendo de este modo, por ejemplo, sobre el volumen del fluido de los diferentes componentes del eyaculado. La oxitocina liberada centralmente en el cerebro puede influir sobre el comportamiento sexual, la apreciación subjetiva de los niveles de alerta (orgasmo) y la latencia hasta la posterior eyaculación. Por tanto, un aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la disfunción sexual, preferentemente disfunción sexual masculina, lo más preferible eyaculación precoz.

Se ha demostrado en la bibliografía científica que el número de receptores de oxitocina en el útero aumenta durante el embarazo, lo más notablemente antes del comienzo del parto (Gimpl y Fahrenholz, 2001, *Physiological Reviews*, 81, (2), 629-683.). Sin estar ligado a ninguna teoría, se conoce que la inhibición de la oxitocina puede ayudar a prevenir un parto prematuro y a resolver complicaciones en el parto. Por tanto, otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un parto prematuro y complicaciones en el parto.

La oxitocina tiene una función en la alimentación; reduce el deseo de comer (Arletti *et al.*, *Peptides*, 1989, 10, 89). Al inhibir la oxitocina, es posible reducir el deseo de comer. Por consiguiente, los inhibidores de la oxitocina son útiles para tratar trastornos del apetito y de la alimentación. Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos del apetito y de la alimentación.

La oxitocina está implicada como una de las causas de la hiperplasia prostática benigna (BPH). Un análisis del tejido prostático ha mostrado que los pacientes con BPH tienen niveles aumentados de oxitocina (Nicholson y Jenkin, *Adv. Exp. Med. & Biol.*, 1995, 395, 529). Los antagonistas de la oxitocina pueden ayudar a tratar este estado. Por tanto, otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

La oxitocina tiene un papel en las causas de dismenorrea, debido a su actividad como vasoconstrictor uterino (Akerlund, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, 734, 47). Los antagonistas de la oxitocina pueden tener un efecto terapéutico sobre esta dolencia. Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea.

Se debe apreciar que todas las referencias al tratamiento en la presente memoria incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de la presente invención se pueden coadministrar con uno o varios agentes seleccionados entre:

- 1) Uno o varios inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) tales como dapotexina, paroxetina, 3-[(dimetilamino)metil]-4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]benzosulfonamida (Ejemplo 28, solicitud de patente internacional WO 0172687), 3-[(dimetilamino)metil]-4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]benzosulfonamida (Ejemplo 12, solicitud de patente internacional WO 0218333), N-metil-N-({3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi}-4-piridinil)metil)amina (Ejemplo 38, Solicitud internacional PCT nº PCT/IB02/01032).

- 2) Uno o más anestésicos locales;
- 3) Uno o más antagonistas de receptores α -adrenérgicos (también conocidos como bloqueantes de receptores α -adrenérgicos, bloqueantes de α -receptores o α -bloqueantes); los antagonistas adecuados de receptores $\alpha\alpha_1$ -adrenérgicos incluyen: fentolamina, prazosina, mesilato de fentolamina, trazodona, alfuzosina, indoramina, naftopidil, tamsulosina, fenoxibenzamina, alcaloides de Rauwolfia, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosina, el Ejemplo 19 de la solicitud de patente internacional WO 98/30560, terazosina y abanoquil; los antagonistas adecuados de receptores $\alpha\alpha_2$ -adrenérgicos incluyen dibenamina, tolazolina, trimazosina, efaroxano, yohimbina, idazoxano clonidina y dibenamina; los antagonistas adecuados no selectivos de receptores α -adrenérgicos incluyen dapiprazol; otros antagonistas de receptores α -adrenérgicos se describen en la solicitud de patente internacional PCT WO 99/30697 publicada el 14 de junio de 1998 y en las patentes de EE.UU.: 4.188.390; 4.026.894; 3.511.836; 4.315.007; 3.527.761; 3.997.666; 2.503.059; 4.703.063; 3.381.009; 4.252.721 y 2.599.000 cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria por referencia;
- 4) uno o más agentes que disminuyen el colesterol, tales como estatinas (p. ej. atorvastatina/Lipitor marca registrada) y fibratos;
- 5) uno o más agonistas, antagonistas o moduladores del receptor de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores por ejemplo receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆ y/o 5HT₇, que incluyen los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 09902159, WO 00002550 y/o WO 00028993;
- 6) uno o más inhibidores de NEP, preferiblemente en los que dicho NEP es EC 3.4.24.11 y más preferiblemente en los que dicho inhibidor de NEP es un 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 IC₅₀ menor que 100 nM (p.ej. ompatrilat, sampatrilat); se describen compuestos inhibidores de NEP adecuados en la solicitud de patente europea EP-A-1097719; los valores de IC₅₀ frente a NEP y ACE se pueden determinar empleando métodos descritos en la solicitud de patente europea publicada EP1097719-A1, párrafos [0368] a [0376];
- 7) uno o más de un antagonista o modulador para receptores de la vasopresina, tales como relcovaptan (SR 49059), conivaptan, atosiban, VPA-985, CL-385004, Vasotocin.
- 8) Apomorfin - instrucciones sobre el uso de apomorfin como un compuesto farmacéutico se pueden encontrar en la solicitud de patente de Estados Unidos US-A-5945117;
- 9) Agonistas de la dopamina (en particular agentes selectivos D₂, selectivos D₃, selectivos D₄ y similares al selectivo D₂) tales como Pramipexol (Farmacia Upjohn compound number PNU95666), ropinirol, apomorfin, surmanirol, quinolorano, PNU-142774, bromocriptina, carbergolina, Lisurida;
- 10) Agonistas del receptor de melanocortina (p.ej. Melanotan II y PT141) y agonistas selectivos MC₃ y MC₄ (p.ej. THIQ);
- 11) Inhibidores del transporte de monoaminas, particularmente inhibidores de la reabsorción de Noradrenalina (NRIs) (p. ej. Reboxetina), otros inhibidores de la reabsorción de serotonina (SRIs) (p. ej. paroxetina, dapoxetina) o inhibidores de la reabsorción de dopamina (DRIs);
- 12) Antagonistas de 5-HT_{1A} (p. ej. robalzotan); y
- 13) Inhibidores de PDE, tales como PDE2 (p.ej. eritro-9-(2-hidroxil-3-nonil)-adenina) y el Ejemplo 100 de la solicitud de patente europea EP 0771799 -incorporada en la presente memoria por referencia) y en particular un inhibidor de PDE5, tal como las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente europea EP-A-0463756; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente europea EP-A-0526004; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/06104; las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas isómeras descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/07149; las quinazolin-4-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/12095; las pirido[3,2-d]pirimidin-4-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 94/05661; las purin-6-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 94/00453; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 96/49166; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 99/54333; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en la solicitud de patente europea EP-A-0995751; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 00/24745; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en la solicitud de patente europea EP-A-0995750; los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional publicada WO 95/19978; los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional publicada WO 99/24433 y los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/07124. Las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 01/27112; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas

ES 2 313 626 T3

descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 01/27113; los compuestos descritos en la solicitud de patente europea EP-A-1092718 y los compuestos descritos en la solicitud de patente europea EP-A-1092719.

Inhibidores de PDE5 preferidos para el uso en la invención:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) también conocido como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase la solicitud de patente europea EP-A-0463756);

5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-dipirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente europea EP-A-0526004);

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 98/49166);

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 99/54333);

(+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 3-etil-5-[5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-((1 R)-2-metoxi-1-metiletil)oxi]piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 99/54333);

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 la solicitud de patente internacional WO 01/27113, Ejemplo 8);

5-[2-iso-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 01/27113, Ejemplo 15);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 01/27113, Ejemplo 66);

5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 01/27112, Ejemplo 124);

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase la solicitud de patente internacional WO 01/27112, Ejemplo 132);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazin[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351), es decir, el compuesto de los ejemplos 78 y 95 del documento publicado de la solicitud de patente internacional WO 95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8;

2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (var-denafil) también conocida como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 del documento publicado de la solicitud de patente internacional WO 99/24433; y el compuesto del ejemplo 11 del documento publicado de la solicitud de patente internacional WO 93/07124 (EISAI); y los compuestos 3 y 14 de Rotella D P, *J. Med. Cham.*, 2000, 43, 1257.

Aún otros inhibidores de PDE5 para uso en la invención incluyen:

4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2H)piridazinona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-il)metil]amonio]-6-cloro-2-quinazolínil]-4-piperidin-carboxílico, sal monosódica; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazolocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-3-(4-clorofenil)propoxi]-3(2H)piridazinona; 1-metil-5(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino]-6-cloro-2-quinazolínil]-4-piperidinacarboxílico, sal monosódica; Pharmaprojects N° 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects N° 5051 (Bayer); Pharmaprojects N° 5064 (Kyowa Hakko; véase la solicitud de patente internacional WO 96/26940); Pharmaprojects N° 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) y Sch-51866.

ES 2 313 626 T3

Los contenidos de las solicitudes de patente publicadas y de los artículos de revistas y, en particular, las fórmulas generales de los compuestos terapéuticamente activos de las reivindicaciones y de los compuestos ejemplificados en las mismas, se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia a las mismas.

Los inhibidores más preferidos de PDE5 para uso en la invención se seleccionan entre el grupo:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351);

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 (vardafil); y

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona ó 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-acetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un inhibidor de PDE5 particularmente preferido es 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) (también conocido como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina) y sus sales farmacéuticamente aceptables. El citrato de Sildenafil es una sal preferida.

Los agentes preferidos para la coadministración con los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE5, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs), antagonistas V_{1A} de vasopresina, antagonistas de receptores α -adrenérgicos, inhibidores de NEP, agonistas de dopamina y agonistas de receptores de melanocortina como los descritos anteriormente. Los agentes particularmente preferidos para la coadministración son inhibidores de PDE5, SSRIs, y antagonistas como los descritos en la presente memoria.

Se detalla a continuación en la presente memoria un ensayo adecuado para determinar la actividad antagonista de oxitocina de un compuesto.

Ensayo de Beta-lactamasa del receptor de oxitocina

Materiales

Cultivo celular/Reactivos

A: cultivo celular	B: reactivos
Mezcla de nutrientes	Oxitocina
F12 Ham's	Antagonista específico del receptor de OT
Suero bovino fetal (FBS)	Dimetilsulfóxido (DMSO) de calidad molecular
Geneticina	Disolución de azul tripán al 0,4 %
Zeocina	CCF4-AM (Disolución A)
Tripsina/EDTA	Pluronic F127s (Disolución B)
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	24% PEG, 18% TR40 (Disolución C)
HEPES	Probenecida (Disuelta a 200 mM en 200 mM de NaOH, Disolución D)

*Métodos**Cultivo Celular*

- 5 Las células usadas son CHO-OTR/NFAT- β -Lactamasa. La construcción de expresión NFAT- β -lactamasa fue transfectada en la línea celular CHO-OTR y se aislaron poblaciones clonales por clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Se seleccionó un clon apropiado para desarrollar el ensayo.

10	Medio de crecimiento	Medios de ensayo
15	90% de Mezcla de Nutrientes F12, HEPES 15 nM 10% de FBS 400 μ g/ml de Geneticina 200 μ g/ml de Zeocina L-Glutamina 2 mM	99,5% de Mezcla de Nutrientes F12, HEPES 15 nM 0,5% de FBS
20		

- 25 Recuperación de células- Se derrite rápidamente un vial de células congeladas en un baño de agua a 37°C y la suspensión de células se transfiere a un matraz T225 con 50 ml de medio de crecimiento fresco, y después se incuba a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador hasta que las células se adhirieron al matraz. Se sustituye el medio con 50 ml de medio de crecimiento fresco al día siguiente. Cultivo de células- Se cultivaron las células CHO-OTR-NFAT- β -Lactamasa en medio de crecimiento. Se recogieron las células cuando alcanzaron un 80-90% de confluencia retirando el medio y lavando con PBS precalentado. Después se retiró el PBS y se añadió Tripsina/EDTA (3 ml para un matraz T225 cm²) antes de incubar durante 5 min en un incubador a 37°C/5% de CO₂. Cuando las células fueron despegadas, se añadió medio de crecimiento precalentado (7 ml para un matraz T225 cm²) y las células se resuspendieron y se mezclaron suavemente pipeteando para conseguir una única suspensión de células. Se dividieron las células en un matraz T225 a una relación 1:10 (para un crecimiento de 3 días) y 1:30 (para un crecimiento de 5 días) en 35 ml de medio de crecimiento.

*Método de ensayo de p-Lactamasa*40 Día 1*Preparación de placas de células:*

- 45 Las células cultivadas a un 80-90% de confluencia se recogieron y contaron. Se prepararon suspensiones de células a 2×10^5 células/ml en medio de crecimiento y se añadieron 30 μ l de la suspensión de células a placas negras de fondo transparente de 384 pocillos. Se usó una placa blanca, que contenía diluyentes de cada reactivo, para la sustracción de fondo.

- 50 Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, durante una noche.

Día 255 *Estimulación de células:*

- Se añadieron 10 μ l de antagonista/compuesto (diluido en medio de ensayo que contenía 1,25% de DMSO = diluyente de antagonista) a pocillos apropiados y se incubaron durante 15 minutos a 37°C, 5% de CO₂.
- 60 - Se añadieron 10 μ l de oxitocina, reconstituida en medio de ensayo, a todos los pocillos y se incubaron durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂.
- Se usó una placa de células independiente de 384 pocillos para generar una curva de respuesta a la dosis de oxitocina. (se añadieron 10 μ l de diluyente de antagonista a cada pocillo. Después se añadieron 10 μ l de oxitocina. Después las células se trataron como placas celulares por antagonista/compuesto).

65

ES 2 313 626 T3

Preparación de 1 ml de Tampón de Carga 6x con Protocolo de Carga Mejorado (esto requiere un aumento a escala según el número de placas a ser cribadas)

- 5 - Se añadieron 12 μ l de disolución A (1 mM de CCF4-AM en DMSO seco) a 60 μ l de disolución B (100 mg/ml de Pluronic-F127 en DMSO + Ácido acético al 0,1%) y se agitaron en un vórtex.
- La disolución resultante se añadió a 925 μ l de disolución C (24% en peso de PEG400, TR40 al 18% en volumen en agua).
- 10 - Se añadieron 75 μ l de disolución D (200 mM de probenecida en NaOH 200 mM).
- Se añadieron 10 μ l de Tampón de Carga 6x a todos los pocillos y se incubaron durante 1,5 h - 2 h a temperatura ambiente en la oscuridad.
- 15 - Las placas se leyeron usando un LJI Analyst, Excitación 405 nm, Emisión 450 nm y 530 nm, ganancia óptima, tiempo de retraso 0,40 μ s de integración, 4 flashes, lectura de fondo.

El compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor K_i de 5,4 nM (n=3).

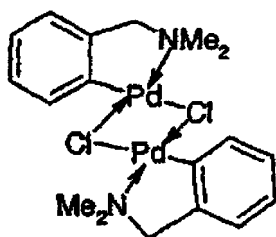
- 20 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes, en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

	APCI+	Ionización Química a Presión Atmosférica (barrido positivo)
25	bs	Singlete ancho
	$CDCl_3$	Cloroformo- d_1
	D	doblete
30	dd	doblete de dobletes
	DMSO	Dimetilsulfóxido
35	ES+	Barrido positivo de Ionización por Electropulverización.
	eq	Equivalente
	1H RMN	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protones
40	MS	Espectroscopía de Masas (Baja Resolución)
	m	Multiplete
45	m/z	pico del espectro de masas
	c	cuartete
	s	Singlete
50	t	triplete
	δ	Desplazamiento químico.

55 Preparación 1

di- μ -Clorobis[2-[(dimetilamino- κ N)metil]fenil- κ C]di-paladio

60



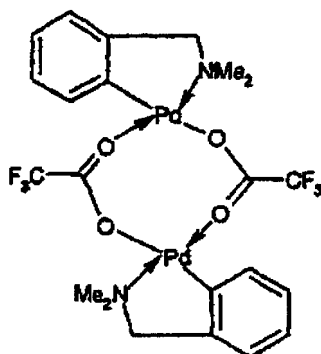
65

ES 2 313 626 T3

A una suspensión de cloruro de paladio (3,43 g, 19,4 mmol) en metanol (200 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-dimetilbencilamina (5,82 ml, 38,7 mmol) mediante una jeringa. La suspensión roja/marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión, ahora verde/marrón, se concentró a vacío para retirar el metanol, se redisolvió en diclorometano (150 ml) y se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con diclorometano. El filtrado amarillo brillante resultante se concentró a vacío y se recrystalizó a partir de diclorometano:éter para dar el compuesto del título, 4,66 g. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,86 (s, 6H), 2,89 (s, 6H), 3,95 (s, 4H), 6,84-7,24 (m, 8H).

Preparación 2

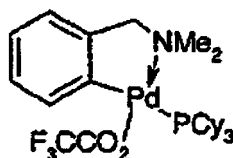
bis[2-[(dimetilamino- κ N)metil]fenil- κ C]bis[μ -(trifluoroacetato- κ O: κ O')]-paladio



A una disolución de trifluoroacetato de plata (4,48 g, 20,3 mmol) en acetona (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió una disolución del complejo de la preparación 1 (5,60 g, 10,15 mmol) en diclorometano (100 ml). Un precipitado blanco denso apareció durante la adición. La suspensión se agitó durante 15 minutos, y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con diclorometano. La concentración a vacío dio un polvo amarillo brillante que se recrystalizó a partir de diclorometano:éter para dar el compuesto del título, 7,08 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,05 (s, 6H), 2,88 (s, 6H), 3,18 (d, 2H), 3,53 (d, 2H), 6,89-6,97 (m, 6H), 7,00-7,10 (m, 2H).

Preparación 3

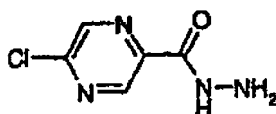
[2-[(Dimetilamino- κ N)metil]fenil- κ C](triciclohexilfosfina)(trifluoroacetato- κ O-(SP-4-3)-paladio



A una disolución del producto de la preparación 2 (6,43 g, 9,10 mmol) en diclorometano (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió una disolución de triciclohexilfosfina (6,89 g, 24,5 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de agitar durante 1 hora, se hizo pasar la disolución a través de un tapón de gel de sílice (7 cm x 2 cm) lavando con diclorometano (400 ml), y el filtrado amarillo pálido se concentró a vacío. La recrystalización a partir de diclorometano:éter dio el compuesto del título, 10,53 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,05-2,30 (m, 33H), 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 3H), 7,10-7,12 (m, 1H).

Preparación 4

Hidrazida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



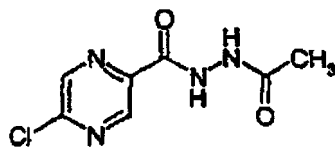
Se disolvieron éster metílico del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (10,02 g, 58,25 mmol) y monohidrato de hidrazina (12,5 ml, 250 mmol) en metanol (400 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después la mezcla de reacción se filtró y el precipitado recogido se secó a vacío para dar el compuesto del título, 5,01 g (50%).

ES 2 313 626 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,09 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). Microanálisis: C₅H₅ClN₄O requiere: C 34,80; H 2,92; N 32,47; encontrado C 34,89; H 2,91, N 32,32. MS APCI+ m/z 173, [MH]⁺.

Preparación 5

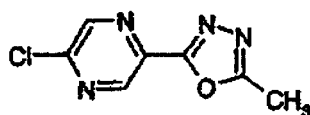
N'-acetil-hidrazida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



Se disolvió el producto de la preparación 4 (2,0 g, 29,2 mmol) y N-metilmorfolina (1,8 ml, 35 mmol) en diclorometano (100 ml) y la disolución se trató con cloruro de acetilo (1,04 ml, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se lavó con agua y se concentró a vacío para dar el compuesto del título 4,0 g, (64%). MS APCI + m/z 215, [MH]⁺.

Preparación 6

2-Cloro-5-(5-metil-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-pirazina

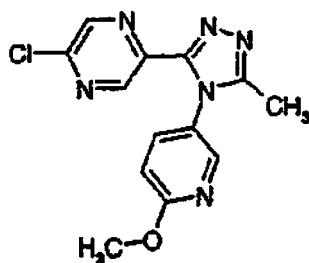


El producto de la preparación 5 (125 g, 435,1 mmol) y oxicloruro de fósforo (250 ml) se combinaron y se calentaron a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La mezcla se neutralizó mediante la adición de una disolución de carbonato de sodio al 10% y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título, 30 g, (35%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,68 (s, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). MS APCI+ m/z 197 [MH]⁺.

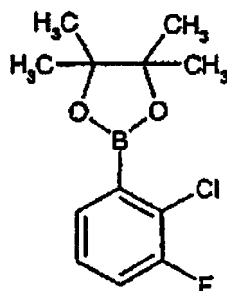
Preparación 7

2-Cloro-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-pirazina



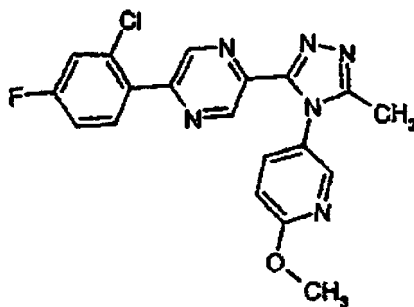
El producto de la preparación 6 (8,73 g, 32,3 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (12 g, 96,7 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (50 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en xileno (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para dar el compuesto del título, 4,3 g, (44%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,23 (d, 1H).

Preparación 8

2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4,4',5,5'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

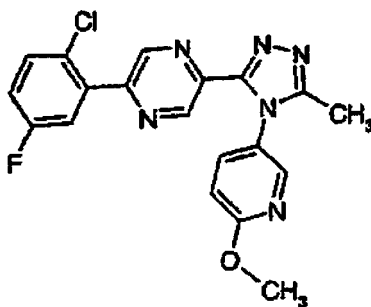
Se burbujó gas nitrógeno a través de una disolución de Bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,0 mmol) en dimetilformamida (10 ml) durante 30 min. Se añadieron 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno, acetato de paladio (II) y acetato de potasio y se calentó la mezcla a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano-acetato de etilo de 100:0 a 95:5 para dar el compuesto del título, 530 mg, (34%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 1,32 (s, 12H), 7,35-7,52 (m, 3H).

Ejemplo 1

2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirazina

El compuesto de cloro de la preparación 7 (150 mg, 0,50 mmol), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (130 mg, 0,75 mmol) y el complejo de paladio de la preparación 3 (10 mg) se disolvieron en dioxano (10 ml) y la disolución se trató con carbonato de cesio (484 mg, 01,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas y después se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml), una disolución de hidróxido de sodio 2M (25 ml) y salmuera (25 ml). La disolución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol de 100:0 a 95:5 para dar el producto del título, 53 mg, (27%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2,42 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,52 (d, 1H). MS ED + m/z 399 [MH]⁺.

Ejemplo 2

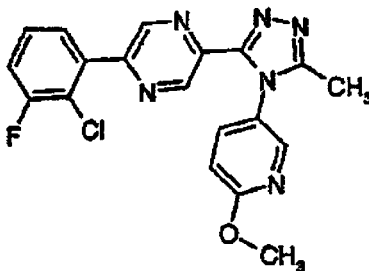
2-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirazina

ES 2 313 626 T3

Este ejemplo se preparó usando el mismo método que el descrito para el Ejemplo 1 con ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 12 mg (6%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,54 (d, 1H). MS ED + m/z 399 [MH]⁺.

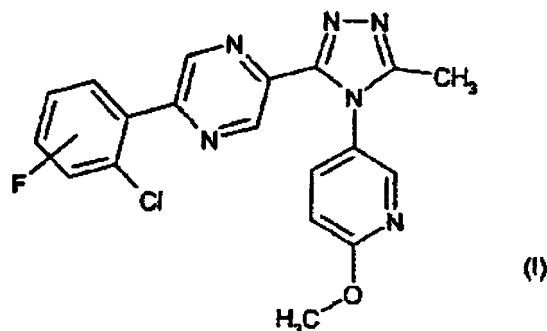
Ejemplo 3

2-(2-Cloro-3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il]-pirazina



REIVINDICACIONES

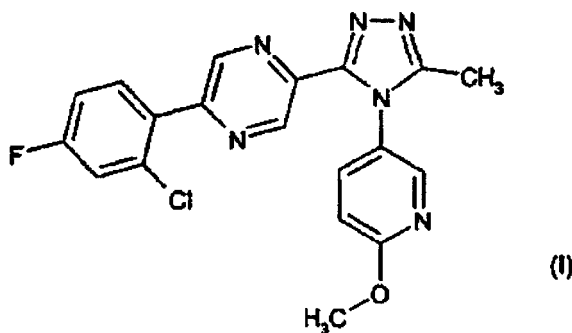
1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

un tautómero suyo o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o un tautómero de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



(II)

un tautómero suyo o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o un tautómero de los mismos.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

6. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o dolencia donde se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de oxitocina produce un efecto beneficioso.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un trastorno o dolencia donde se sabe, o se puede demostrar, que la inhibición de oxitocina produce un efecto beneficioso.

8. Uso según la reivindicación 6, en el que el trastorno o dolencia se selecciona entre disfunción sexual, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual, eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el trastorno o dolencia se selecciona entre disfunción sexual, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la exci-

ES 2 313 626 T3

tación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual, eyaculación precoz, parto prematuro, complicaciones en el parto, trastornos del apetito y la alimentación, hiperplasia prostática benigna, nacimiento prematuro, dismenorrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, hipertensión nefrótica, hipertensión ocular, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos.

5

10. Uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno o dolencia se selecciona entre trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual y eyaculación precoz.

10 11. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que el trastorno o dolencia se selecciona entre trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual y eyaculación precoz.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65